

審議結果報告書

令和 7 年 11 月 4 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ビラフトビカプセル50mg、同カプセル75mg
[一 般 名] エンコラフェニブ
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 6 年12月12日

[審 議 結 果]

令和 7 年 10 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審查報告書

令和7年10月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	ビラフトビカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg
〔一 般 名〕	エンコラフェニブ
〔申 請 者〕	小野薬品工業株式会社
〔申 請 年 月 日〕	令和 6 年 12 月 12 日
〔剤 形 ・ 含 量〕	1 カプセル中にエンコラフェニブ 50 mg 又は 75 mg を含有するカプセル剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
〔特 記 事 項〕	希少疾病用医薬品（指定番号：（R6 薬）第 609 号、令和 6 年 6 月 19 日付け医薬薬 審発 0619 第 1 号）
〔審 査 担 当 部〕	新薬審査第五部

[審查結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の **BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

「効能又は効果」

- BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
- がん化学療法後に増悪した**BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- がん化学療法後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌
- BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

(取消線部削除)

〔用法及び用量〕

《***BRAF*** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した ***BRAF*** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、***BRAF*** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌）
 ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈~~がん化学療法後に増悪した~~**BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉
セツキシマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）
との併用、又はビメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には
エンコラフェニブとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 9 月 1 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	ビラフトビカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg
〔一 般 名〕	エンコラフェニブ
〔申 請 者〕	小野薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	令和 6 年 12 月 12 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中にエンコラフェニブ 50 mg 又は 75 mg を含有するカプセル剤

〔申請時の効能・効果〕

- BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
- ~~がん化学療法後に増悪した~~**BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- がん化学療法後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌
- BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

(取消線部削除)

〔申請時の用法・用量〕

〈**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈~~がん化学療法後に増悪した~~**BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉
~~セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。~~

(下線部追加、取消線部削除)

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	31
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	31

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

ENCO は、スイス Novartis 社により創製された低分子化合物であり、BRAF のキナーゼ活性を阻害することにより、*BRAF* 遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、ENCO は、2019 年 1 月に「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」、2020 年 11 月に「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」、2024 年 5 月に「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌」及び「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

米国 Pfizer 社により、化学療法歴のない BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（03 試験）が 2020 年 12 月から実施された。

米国では、03 試験における奏効率の結果を主要な試験成績として 2024 年 7 月に承認申請が行われ、2024 年 12 月に下表の効能・効果で迅速承認されており、当該承認時における FDA の要求に基づき、03 試験における PFS の結果を主要な試験成績として 2024 年 12 月に承認申請が行われ、審査中である。なお、2025 年 7 月時点において、ENCO は、化学療法歴のない BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC に係る効能・効果にて、8 カ国・地域で承認されている。

米国	BRAFTOVI is indicated, in combination with cetuximab and mFOLFOX6, for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with a BRAF V600E mutation, as detected by an FDA-approved test. • This indication is approved under accelerated approval based on response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).
----	--

本邦においては、米国 Pfizer 社により、03 試験への患者登録が、2021 年 3 月から開始された。

今般、03 試験を主要な試験成績として、化学療法歴のない *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC に係る ENCO の一変申請が行われた。

なお、ENCO は、2024 年 6 月に「*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品（指定番号：（R6 薬）第 609 号）に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：03 試験 安全性導入パート ENCO/Cmab/FOLFOX コホート<2020年12月～実施中 [データカットオフ日：2023年12月22日]>）

化学療法歴のない又は1つの化学療法歴のある BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者 27 例（PK 解析対象は 27 例）を対象に、Cmab 及び FOLFOX との併用時における ENCO の PK 等を検討することを目的とした試験が、03 試験の安全性導入パートの ENCO/Cmab/FOLFOX コホートとして実施された。用法・用量は、FOLFOX 及び Cmab との併用で、ENCO 300 mg を QD で経口投与することとされ、血漿中 ENCO 濃度が検討された。

ENCO の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 ENCO の PK パラメータ

測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) *1	AUC _{0-6h} (ng・h/mL) *2
1	23	2,870 (95.4)	2.77 (1.08, 6)	9,380 (97.4)
15	16	2,320 (59.8)	2.16 (0.983, 6)	6,130 (49.4)

平均値（変動係数%）、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：第 1 日目は n=21、第 15 日目は n=14

申請者は、以下の点を踏まえ、ENCO と FOLFOX との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 下記の点を踏まえた上で、ENCO/Cmab/FOLFOX 投与時と ENCO/Cmab/BINI 投与時との間で ENCO の曝露量に明確な差異は認められなかった¹⁾ ことを考慮すると、FOLFOX が ENCO の PK に影響を及ぼす可能性は低いこと
 - ENCO/Cmab が投与された CLGX818X2103 試験と ENCO が単独投与された CLGX818X2101 試験との間で、ENCO の曝露量に明確な差異は認められなかった²⁾ ことを考慮すると、Cmab が ENCO の PK に影響を及ぼす可能性は低いこと

¹⁾ 化学療法歴のある BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（BEACON CRC 試験）において、Cmab 及び BINI との併用で ENCO 300 mg を QD で経口投与した際の第 1 日目における ENCO の C_{max} 及び AUC_{0-6h}（平均値（変動係数%））は、それぞれ 3,360 (65.1) ng/mL 及び 11,300 (61.5) ng・h/mL であった。

²⁾ ①CLGX818X2103 試験（化学療法歴のある BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象に ENCO/Cmab 投与の忍容性等を検討した国際共同第 I b/II 相試験）及び②CLGX818X2101 試験（BRAF 遺伝子変異を有する進行固形癌患者を対象に ENCO 単独投与の PK 等を検討した国際共同第 I 相試験）において、ENCO 450 mg を QD で経口投与した際の第 1 日目における ENCO の C_{max} (ng/mL) 及び AUC_{0-inf} (ng・h/mL)（平均値±標準偏差）は、それぞれ①7,875±6,130 及び 45,000±27,000 並びに②8,760±2,740 及び 58,600±23,100 であった。

- BINI が ENCO の PK に影響を及ぼす可能性は低いこと（「平成 30 年 11 月 19 日付け審査報告書 ビラフトビカプセル 50 mg」参照）
- 03 試験の安全性導入パートの ENCO/Cmab/FOLFOX コホートにおいて、第 1 サイクルの第 1 日目³⁾に対する第 15 日目における L-OHP の C_{max} 及び AUC_{0-1ast} の比はそれぞれ 0.984 及び 1.12 であったことを考慮すると、ENCO が L-OHP の PK に影響を及ぼす可能性は低いこと
- 03 試験の安全性導入パートの ENCO/Cmab/FOLFOX コホートにおいて、5-FU 及び LV 又は L-LV の PK データは収集していないが、当該薬剤の現時点までの使用経験において、ENCO が誘導作用を有する CYP3A 並びに ENCO が阻害作用を有する OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP が当該薬剤の代謝に関与する旨は報告されていないことを考慮すると、ENCO が 5-FU 及び LV の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、ENCO の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す試験が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	03 試験	III	<安全性導入パート> 化学療法歴のない又は 1 つの化学療法歴のある BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	①27 ②30	①ENCO/Cmab/FOLFOX コホート： ENCO 300 mg を QD で経口投与、Cmab 及び FOLFOX を Q2W で静脈内投与 ②ENCO/Cmab/FOLFIRI コホート： ENCO 300 mg を QD で経口投与、Cmab 及び FOLFIRI を Q2W で静脈内投与	忍容性 安全性
				<第Ⅲ相パート>* 化学療法歴のない BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	①158 ②236 ③243	①ENCO 300 mg を QD で経口投与及び Cmab を Q2W で静脈内投与 ②ENCO 300 mg を QD で経口投与、Cmab 及び FOLFOX を Q2W で静脈内投与 ③以下のいずれかを治験担当医師が無作為化前に選択 FOLFOX、FOLFOX/BEV、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI/BEV、CAPOX 又は CAPOX/BEV	有効性 安全性

*：第Ⅲ相パートの開始後に ENCO/Cmab 群への患者登録が中止されたことから、本一変申請では ENCO/Cmab/FOLFOX 群及び ICC 群について記載する

臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、臨床試験において用いられた ENCO 以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は表 3 のとおりであった。なお、臨床試験において認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

³⁾ L-OHP を静脈内投与する 5 分前に ENCO が経口投与された。静脈内投与直後に C_{max} に達する L-OHP の PK に対して、経口投与後 2.77 時間に C_{max} に達する ENCO が及ぼす影響は少ないと判断され、ENCO が L-OHP の PK に及ぼす影響は、第 1 サイクルの第 1 日目と ENCO が定常状態に達した第 1 サイクルの第 15 日目における L-OHP の PK に基づき検討された。

表 3 臨床試験において推奨された*1ENCO 以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量

	用法・用量
Cmab	500 mg/m ² を 120 分かけて Q2W で静脈内投与
FOLFIRI	28 日間を 1 サイクルとして、第 1 及び第 15 日目に①CPT-11 180 mg/m ² を 90 分かけて静脈内投与、②LV 400 mg/m ² 又は I-LV 200 mg/m ² を 120 分かけて静脈内投与、③5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与した後、5-FU 2,400 mg/m ² を 46～48 時間かけて持続静脈内投与
FOLFOX	28 日間を 1 サイクルとして、第 1 及び第 15 日目に①L-OHP 85 mg/m ² を 120 分かけて静脈内投与、②LV 400 mg/m ² 又は I-LV 200 mg/m ² を 120 分かけて静脈内投与、③5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与後、5-FU 2,400 mg/m ² を 46～48 時間かけて持続静脈内投与
FOLFOX/BEV*2	FOLFOX との併用で、28 日間を 1 サイクルとして、第 1 及び第 15 日目に BEV を静脈内投与
FOLFOXIRI	28 日間を 1 サイクルとして、第 1 及び第 15 日目に、①L-OHP 85 mg/m ² を 120 分かけて静脈内投与、②CPT-11 165 mg/m ² を 90 分かけて静脈内投与、③LV 400 mg/m ² 又は I-LV 200 mg/m ² を 120 分かけて静脈内投与、④5-FU 2,400 mg/m ² 又は 3,200 mg/m ² を 46～48 時間かけて持続静脈内投与
FOLFOXIRI/BEV*2	FOLFOXIRI との併用で、28 日間を 1 サイクルとして、第 1 及び第 15 日目に BEV を静脈内投与
CAPOX	21 日間を 1 サイクルとして、第 1 日目に①L-OHP 130 mg/m ² を 120 分かけて静脈内投与、②第 1～14 日目に Cape 1,000 mg/m ² を BID 経口投与
CAPOX/BEV*2	CAPOX との併用で、21 日間を 1 サイクルとして、第 1 日目に BEV を静脈内投与

*1：各国・地域における承認用法・用量及び治験実施施設における規定も参考に投与することとされた、*2：FOLFOX、FOLFOXIRI 又は CAPOX に BEV を併用するか否かは治験担当医師により無作為化前に選択され、また、併用する場合の BEV の用法・用量は各国・地域の添付文書に従うこととされた

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2：03 試験＜2020 年 12 月～実施中 [データカットオフ日：2025 年 1 月 6 日]＞）

BRAF V600E 変異⁴⁾を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象に、以下のパートから構成される試験が、本邦を含む 29 の国・地域、258 施設で実施された。

- 化学療法歴のない又は 1 つの化学療法歴のある患者を対象に、ENCO/Cmab/FOLFOX 及び ENCO/Cmab/FOLFIRI の忍容性、安全性等を検討することを目的とした安全性導入パート（非盲検非対照、目標症例数：各投与群 30 例⁵⁾）

⁴⁾ ①治験実施医療施設における腫瘍組織検体又は血液検体を用いた PCR 法若しくは NGS 法又は②中央検査機関における腫瘍組織検体を用いた PCR 法（株式会社キアゲンの「therascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit」）により、BRAF V600E 変異を有することが確認された患者が登録された。なお、第Ⅲ相パートの ENCO/Cmab/FOLFOX 群又は ICC 群に登録された 479 例のうち、上記①の検査結果に基づき登録された患者 457 例については、登録後に中央検査機関における検査が実施され、上記①の検査結果との一致率は 95.8%（438/457 例）であった。

⁵⁾ 各投与群において、最初に登録された 9 例における DLT 発現割合が 33%未満であること等が確認された場合に、各投与群に最大 30 例まで登録することとされた。

- 化学療法歴のない患者を対象に、ENCO/Cmab/FOLFOX 及び ENCO/Cmab と ICC の有効性及び安全性を比較することを目的とした第Ⅲ相パート（非盲検無作為化比較、目標症例数：620 例⁶⁾）
- 化学療法歴のない患者を対象に、ENCO/Cmab/FOLFIRI と FOLFIRI 又は FOLFIRI/BEV の有効性及び安全性を比較することを目的としたコホート 3（非盲検無作為化比較、目標症例数：135 例）

本試験について、以下の理由から、以降では、安全性導入パート並びに第Ⅲ相パートの ENCO/Cmab/FOLFOX 群及び ICC 群に関して記載する。

- 第Ⅲ相パートの ENCO/Cmab 群について、本試験の安全性導入パートにおける ENCO/Cmab/FOLFOX 及び ENCO/Cmab/FOLFIRI 並びに ANCHOR-CRC 試験における ENCO/Cmab/BINI の有効性の結果⁷⁾等を踏まえ、第Ⅲ相パート開始後の治験実施計画書改訂第 5 版（2022 年 12 月 20 日付け）において患者登録が中止されたこと
- 本一変申請において、コホート 3 の試験成績は提出されていないこと

用法・用量は、下表のとおり（ENCO 以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は表 3 参照）とされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

安全性導入パート	ENCO/Cmab/FOLFOX コホート	Cmab/FOLFOX との併用で ENCO 300 mg を QD で経口投与
	ENCO/Cmab/FOLFIRI コホート	Cmab/FOLFIRI との併用で ENCO 300 mg を QD で経口投与
第Ⅲ相パート*	ENCO/Cmab/FOLFOX 群	Cmab/FOLFOX との併用で ENCO 300 mg を QD で経口投与
	ICC 群	FOLFOX、FOLFOX/BEV、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI/BEV、CAPOX 又は CAPOX/BEV

*：ICC 群に割り付けられた場合に投与する薬剤は、治験担当医師が無作為化前に選択することとされた。なお、ENCO/Cmab/FOLFOX 群に割り付けられた患者については、無作為化前に選択された薬剤に関する情報は収集されなかった

安全性導入パートの①ENCO/Cmab/FOLFOX コホート及び②ENCO/Cmab/FOLFIRI コホートに登録されたそれぞれ①27 例及び②30 例（日本人患者は①4 例及び②2 例）全例に治験薬が投与され、うち、①27 例及び②29 例⁸⁾ が忍容性の評価対象とされた。治験薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とさ

⁶⁾ 以下の点を考慮し、設定された。

- 主要評価項目の一つとされた PFS について、複数の臨床試験（Clin Cancer Res 2014; 20: 5322-30 等）における化学療法歴のない *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する化学療法の PFS を参考に ICC 群における中央値を 7 カ月、ICC 群に対する ENCO/Cmab/FOLFOX 群のハザード比を 0.67 と仮定し、ENCO/Cmab/FOLFOX 群及び ICC 群への割付比を 1：1、有意水準（片側）0.023 とした場合に、85%の検出力を確保するために必要なイベント数は 230 件と算出されたことから、観察期間等を考慮した ENCO/Cmab/FOLFOX 群及び ICC 群の目標症例数は合計 470 例と算出されたこと。また、もう一つの主要評価項目とされた奏効率について、複数の臨床試験のメタアナリシス（J Natl Cancer Inst 2021; 113: 1386-95）における化学療法歴のない *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する化学療法の奏効率を参考に ICC 群の奏効率を 35%、ENCO/Cmab/FOLFOX 群の奏効率を 65%と仮定し、ENCO/Cmab/FOLFOX 群及び ICC 群への割付比を 1：1、有意水準（片側）0.001 とした場合に、90%の検出力を確保するために必要な症例数は ENCO/Cmab/FOLFOX 群及び ICC 群で合計 220 例と算出されたこと。
- 治験実施計画書改訂第 5 版（2022 年 12 月 20 日付け）において患者登録が中止された ENCO/Cmab 群に割り付けられた患者数は約 150 例と推定されたこと。

⁷⁾ 本試験の安全性導入パートの ENCO/Cmab/FOLFOX 群及び ENCO/Cmab/FOLFIRI 群における奏効率はそれぞれ 68.4% 及び 75.0%であった。また、化学療法歴のない *BRAF* V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象に、ENCO/Cmab/BINI の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅱ相試験（ANCHOR-CRC 試験）における奏効率は 47.8%であった。

⁸⁾ 治験薬との因果関係が否定された Grade 3 の腸閉塞の発現により治験薬の投与が中止され、DLT 評価期間における投与量が予定投与量の 75%未満となった 1 例が、治験実施計画書における規定に基づき DLT 評価の対象外とされた。

れ、DLTはENCO/Cmab/FOLFOX コホートでは認められず、ENCO/Cmab/FOLFIRI コホートでは1例（7日を超えて継続するGrade 4の好中球減少症）に認められた。

第Ⅲ相パートに登録され、ENCO/Cmab/FOLFOX 群又は ICC 群に無作為化⁹⁾された479例（ENCO/Cmab/FOLFOX 群236例、ICC 群243例、うち日本人患者はENCO/Cmab/FOLFOX 群25例、ICC 群26例）全例がFASとされ、有効性の解析対象とされた。FASのうち、各群で最初に登録された110例（うち、日本人患者はENCO/Cmab/FOLFOX 群14例、ICC 群15例）が奏効率の解析対象とされた。また、FASのうち、治験薬が投与されなかった18例（ENCO/Cmab/FOLFOX 群4例、ICC 群14例）を除く461例（ENCO/Cmab/FOLFOX 群232例、ICC 群229例うち、日本人患者はENCO/Cmab/FOLFOX 群24例、ICC 群25例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の第Ⅲ相パートにおける主要評価項目は、RECIST ver.1.1に基づくBICR判定による奏効率及びPFS¹⁰⁾とされ、少なくとも一方で統計学的に有意な差が認められた場合にはENCO/Cmab/FOLFOXの有効性が示されたと判断することとされた。①奏効率及び②PFSの主要解析は、それぞれ①ENCO/Cmab/FOLFOX 群及びICC 群のそれぞれにおいて、最初に登録された110例について無作為化から8カ月が経過した時点又は第Ⅲ相パートへの患者登録が完了した時点のいずれか遅い時点、及び②ENCO/Cmab/FOLFOX 群とICC 群の合計で230件のPFSイベントが発生し、かつ第Ⅲ相パートへの患者登録の完了から12カ月が経過した時点で実施することとされた。複数の主要評価項目を設定することに伴う多重性の調整について、奏効率及びPFSの検定にそれぞれ有意水準（片側）0.001及び0.023が割り当てられた¹¹⁾。

本試験の第Ⅲ相パートにおける主要評価項目に係る統計解析計画の主な変更内容は表4のとおりであった。

⁹⁾ 層別因子は地域（欧州、米国・カナダ、その他）及びECOG PS（0、1）とされた。

¹⁰⁾ 無作為化された日から、RECIST ver.1.1に基づくBICR判定による疾患進行又はあらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、RECIST ver.1.1に基づく画像評価は、無作為化から42～49日後に実施した後、無作為化後18カ月まで及び18カ月以降はそれぞれ6週及び8週ごとに実施することとされ、以下の患者はそれぞれ該当する日（該当する日が複数ある場合には最も早い日）で打ち切りとすることとされた。

- ・ 無作為化された日から12週より後に死亡した患者のうち、ベースライン時点の評価可能な画像がない患者は、無作為化された日
- ・ 規定された画像評価が実施されず、規定された画像評価間隔の2倍（12又は16週）を超えた時点で疾患進行又は死亡した患者は、疾患進行と判定されなかった最後の画像評価日（評価可能な画像がない患者は、無作為化された日）
- ・ 疾患進行及び死亡が認められなかった患者は、疾患進行と判定されなかった最後の画像評価日
- ・ CRCに対する後治療が行われた患者は、当該後治療開始前かつ疾患進行と判定されなかった最後の画像評価日

¹¹⁾ ENCO/Cmab 群とICC 群のPFSを比較する検定に有意水準（片側）0.001が割り当てられた。

表 4 03 試験の第Ⅲ相パートにおける主要評価項目に係る統計解析計画及び主な変更内容

治験実施計画書*1	改訂第3版（2021年2月24日付け）*2	改訂第4版（2022年2月28日付け）	改訂第5版（2022年12月20日付け）	改訂第6版（2024年3月13日付け）*3
変更内容及び変更理由	該当なし	安全性導入パートにおいて ENCO/Cmab/FOLFOX の忍容性が確認されたことを踏まえ、主要評価項目から ENCO/Cmab 群と ICC 群の PFS の比較を削除。	安全性導入パートにおける有効性の結果等を踏まえ、ENCO/Cmab 群への患者登録を中止。また、米国での迅速承認に係る申請のために主要評価項目に ENCO/Cmab/FOLFOX 群と ICC 群の奏効率の比較を追加し、PFS の無益性の解析を削除。	PFS イベントの発生が想定より遅いことを踏まえ、PFS の主要解析に必要な PFS イベント数を変更した。
主要評価項目	<ENCO/Cmab 群と ICC 群の比較> PFS <ENCO/Cmab/FOLFOX 群と ICC 群の比較> PFS	<ENCO/Cmab/FOLFOX 群と ICC 群の比較> PFS	<ENCO/Cmab/FOLFOX 群と ICC 群の比較> 奏効率及び PFS	—
目標症例数	870 例 (3 群に各 290 例)	705 例 (3 群に各 235 例)	620 例 (ENCO/Cmab/FOLFOX 群及び ICC 群に各 235 例、ENCO/Cmab 群に 150 例)	—
解析時点	<PFS> ・無益性の解析： ①ENCO/Cmab 群と ICC 群の合計で 157 件以上かつ② ENCO/Cmab/FOLFOX 群と ICC 群の合計で 157 件以上の PFS イベントが発生した時点 ・主要解析： ①ENCO/Cmab 群と ICC 群の合計で 393 件以上かつ② ENCO/Cmab/FOLFOX 群と ICC 群の合計で 313 件以上の PFS イベントが発生した時点	<PFS> ・無益性の解析： ①ENCO/Cmab 群と ICC 群の合計で 133 件以上かつ② ENCO/Cmab/FOLFOX 群と ICC 群の合計で 131 件以上の PFS イベントが発生した時点 ・主要解析： ①ENCO/Cmab 群と ICC 群の合計で 333 件以上かつ② ENCO/Cmab/FOLFOX 群と ICC 群の合計で 327 件以上の PFS イベントが発生した時点	<奏効率> ・主要解析： 以下のいずれか遅い時点 ➢ ENCO/Cmab/FOLFOX 群及び ICC 群のそれぞれにおいて、最初に登録された 110 例について無作為化から 8 カ月が経過した時点 ➢ 第Ⅲ相パートへの患者登録が完了した時点 <PFS> ・主要解析： ENCO/Cmab/FOLFOX 群と ICC 群の合計で 331 件の PFS イベントが発生した時点	<奏効率> ・主要解析： — <PFS> ・主要解析： ENCO/Cmab/FOLFOX 群と ICC 群の合計で 230 件の PFS イベントが発生し、かつ第Ⅲ相パートへの患者登録の完了から 12 カ月が経過した時点

—：変更なし、*1：治験実施計画書は、コホート3の試験計画の変更に伴い改訂第7版（2024年5月31日付け）まで作成されているが、第Ⅲ相パートの主要評価項目に係る統計解析計画は改訂第6版から変更されていない、*2：第Ⅲ相パートの最初の患者が無作為化された時点（2021年11月16日）における版、*3：奏効率の主要解析のデータカットオフ日（2023年12月22日）より後であるものの、当該解析に関するデータベースが固定された時点（20■年■月■日）より前に作成された（7.R.2.2 参照）

有効性について、主要評価項目の一つとされた BICR 判定による奏効率の主要解析結果（2023 年 12 月 22 日データカットオフ）は表 5 のとおりであり、ICC 群と比較して ENCO/Cmab/FOLFOX 群で統計学的に有意に高かった。

表 5 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、BICR 判定、奏効率の解析対象集団、2023 年 12 月 22 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	ENCO/Cmab/FOLFOX 群 110 例	ICC 群 110 例
CR	3 (2.7)	2 (1.8)
PR	64 (58.2)	42 (38.2)
SD	31 (28.2)	34 (30.9)
Non-CR/Non-PD	3 (2.7)	4 (3.6)
PD	3 (2.7)	9 (8.2)
NE	6 (5.5)	19 (17.3)
奏効 (CR+PR)	67	44
(奏効率 [95%CI*1] (%))	(60.9 [51.6, 69.5])	(40.0 [31.3, 49.3])
オッズ比*2 [95%CI*3]	2.443 [1.348, 4.380] *4	
p 値 (片側) *5	0.0008	

*1 : Wilson 法、*2 : 地域（欧州、米国・カナダ、その他）、ECOG PS (0、1) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法、*3 : 各層での拡張超幾何分布の積に基づく正確な方法、*4 : 有意水準に対応した 99.8%CI は [0.989, 6.089]、*5 : Cochran-Mantel-Haenszel 検定（Mantel-Haenszel 法と同一の層別因子）、有意水準（片側）0.001

また、もう一つの主要評価項目とされた BICR 判定による PFS の主要解析結果（2025 年 1 月 6 日データカットオフ）及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 1 のとおりであり、ICC 群に対する ENCO/Cmab/FOLFOX 群の優越性が検証された。

表 6 PFS の主要解析結果（BICR 判定、FAS、2025 年 1 月 6 日データカットオフ）

	ENCO/Cmab/FOLFOX 群	ICC 群
例数	236	243
イベント数 (%)	122 (51.7)	132 (54.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.8 [11.2, 15.9]	7.1 [6.8, 8.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.53 [0.407, 0.677] *2	
p 値 (片側) *3	<0.0001	

*1 : 地域（欧州、米国・カナダ、その他）、ECOG PS (0、1) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 有意水準に対応した 95.4%CI は [0.405, 0.680]、*3 : 層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（片側）0.023

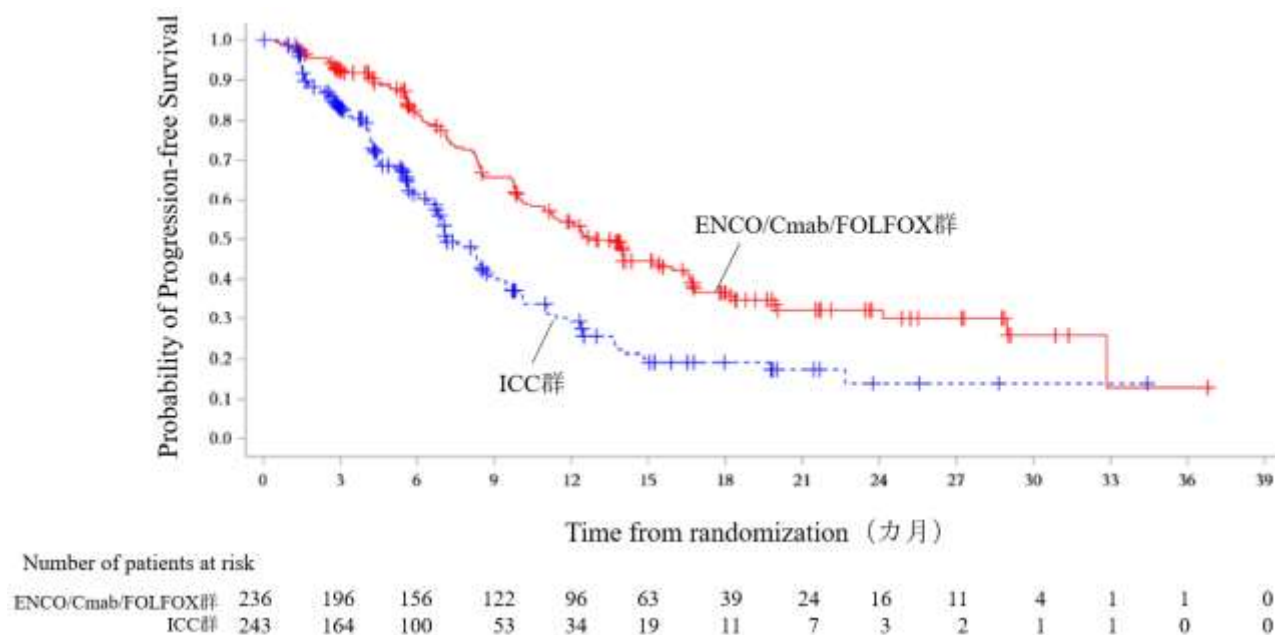


図1 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（BICR判定、FAS、2025年1月6日データカットオフ）

安全性について、①安全性導入パート及び②第Ⅲ相パートにおける治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、それぞれ以下のとおりであった。

- ① ENCO/Cmab/FOLFOX コホートで 2/27 例 (7.4%)、ENCO/Cmab/FOLFIRI コホートで 2/30 例 (6.7%) に認められた。疾患進行による死亡例 (ENCO/Cmab/FOLFOX コホート 0 例、ENCO/Cmab/FOLFIRI コホート 2 例) を除く患者の死因は、ENCO/Cmab/FOLFOX コホートで全身性強直性間代性発作及び腫瘍穿孔各 1 例であり (日本人患者における死亡はなし)、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- ② ENCO/Cmab/FOLFOX 群で 11/232 例 (4.7%)、ICC 群で 10/229 例 (4.4%) に認められた。疾患進行による死亡例 (ENCO/Cmab/FOLFOX 群 7 例、ICC 群 1 例) を除く患者の死因は、ENCO/Cmab/FOLFOX 群で腸閉塞 2 例、大腸穿孔及び消化管穿孔各 1 例、ICC 群で全身健康状態悪化 2 例、呼吸不全/敗血症、肺炎、心停止、敗血症性ショック、大腸穿孔、呼吸困難及び腹部敗血症各 1 例であった (日本人患者における死亡は ENCO/Cmab/FOLFOX 群の消化管穿孔 1 例)。このうち、ICC 群の呼吸不全/敗血症 1 例における敗血症は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、化学療法歴のない BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する ENCO/Cmab/FOLFOX の有効性及び安全性については 03 試験の第Ⅲ相パートに基づき評価し、日本人患者における有効性については「国際共同治験に関する基本的考え方について」 (平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」の一部改正について」 (令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」 (平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号) 等を踏まえ、03 試験の第Ⅲ相パートに基づき体系的に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する ENCO/Cmab/FOLFOX の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、03 試験の第Ⅲ相パートにおける対照群の設定について、以下のように説明している。

03 試験の第Ⅲ相パートの計画時点における国内外の診療ガイドライン（国内診療ガイドライン（2019 年版）、NCCN ガイドライン（結腸癌）（v.2.2020）、NCCN ガイドライン（直腸癌）（v.2.2020）等）において、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する治療選択肢の一つとして、FOLFOX、FOLFOX/BEV、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI/BEV、CAPOX 及び CAPOX/BEV が推奨されていたことを踏まえ、03 試験の第Ⅲ相パートにおける対照群は当該薬剤から治験担当医師が選択する治療と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、03 試験の第Ⅲ相パートにおける主要評価項目として PFS 及び奏効率を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

化学療法歴のない BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者において、①PFS が延長することは疾患進行に伴う臨床症状の悪化までの期間を延長させること、②奏効が得られることは腫瘍縮小により臨床症状を改善させること等が期待でき、臨床的意義があると考えたことから、03 試験の第Ⅲ相パートにおける主要評価項目として PFS 及び奏効率を設定した。

また、申請者は、03 試験の第Ⅲ相パートにおける有効性の結果について、以下のように説明している。

03 試験の第Ⅲ相パートにおいて、主要評価項目の一つとされた PFS について、ICC 群に対する ENCO/Cmab/FOLFOX 群の優越性が検証され、もう一つの主要評価項目とされた奏効率について、ICC 群と比較して ENCO/Cmab/FOLFOX 群で統計学的に有意に高かった（7.1.1.1 参照）。

03 試験について、第Ⅲ相パートの主要評価項目の一つとされた奏効率の主要解析のデータカットオフ日（2023 年 12 月 22 日）後に作成された治験実施計画書改訂第 6 版（2024 年 3 月 13 日付け）において、主要評価項目の一つとされた PFS の主要解析に必要なイベント数を変更したものの、下記の点を考慮すると、治験実施計画書改訂第 6 版における試験計画の変更が、PFS の結果に基づく ENCO/Cmab/FOLFOX の有効性評価に及ぼす影響はないと考える。

- ・ 治験実施計画書改訂第 6 版（2024 年 3 月 13 日付け）は、奏効率の主要解析に関するデータベースが固定された時点（20██ 年 █ 月 █ 日）より前に作成されたこと
- ・ 奏効率の主要解析に関するデータベースが固定された時点（20██ 年 █ 月 █ 日）において、03 試験の第Ⅲ相パートにおける各患者の投与群の割付けに関する情報は、治験依頼者及び治験担当医師に対して盲検化されていたこと

- 治験実施計画書改訂第3版、改訂第4版及び改訂第5版における統計解析計画¹²⁾に基づき、改訂第6版に基づくPFSの主要解析（2025年1月6日データカットオフ）を中間解析として実施した場合の有意水準（片側）はそれぞれ0.0056、0.0110及び0.0095であり、改訂第6版に基づく主要解析におけるp値（片側）は上記の有意水準のいずれと比較しても下回ったこと

03試験の第Ⅲ相パートにおいて、ENCO/Cmab/FOLFOX群に割り付けられた患者については、ICC群に割り付けられた場合に投与する無作為化前に選択された薬剤に関する情報を収集しなかったことから、無作為化前に選択された薬剤別の各集団におけるENCO/Cmab/FOLFOX群とICC群の比較はできない。なお、ICC群における無作為化前に選択された薬剤別の部分集団とENCO/Cmab/FOLFOX群の全体集団のPFSを比較した結果は表7のとおりであり、下記の点を考慮すると、ENCO/Cmab/FOLFOXの有効性が否定されるものではないと考える。

- FOLFOXIRIが選択された集団とENCO/Cmab/FOLFOX群の比較結果は、FOLFOXIRI以外が選択された各集団とENCO/Cmab/FOLFOX群の比較結果と異なる傾向が認められた。しかしながら、FOLFOXIRIが選択された患者数は限られていることに加え、打ち切りとされた患者の割合が高かった¹³⁾こと、及びFOLFOXIRIと少なくとも同程度の有効性を有すると考えられるFOLFOXIRI/BEV（J Clin Oncol 2007; 25: 1670-6、Br J Cancer 2006; 94: 798-805、J Clin Oncol 2020: JCO2001225）が選択された集団に対するENCO/Cmab/FOLFOX群のハザード比の点推定値は1を下回っている。
- ICC群において、CAPOXが選択された集団では、ENCO/Cmab/FOLFOX群で併用されたFOLFOXが選択された集団と比較してPFSの中央値が短い傾向が認められた。しかしながら、CAPOXが選択された患者数は限られており、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発のCRC患者を対象とした第Ⅲ相試験においてFOLFOX¹⁴⁾とCAPOXと間で有効性に明確な差異は認められなかった（J Clin Oncol 2008; 26: 2006-12）ことが報告されている。

表7 無作為化前に選択されたICC群の薬剤別の部分集団におけるPFSの主要解析結果
(BICR判定、FAS、2025年1月6日データカットオフ)

薬剤	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1*2 [95%CI]
ENCO/Cmab/FOLFOX 群	236	122 (51.7)	12.8 [11.2, 15.9]	該当なし
ICC 群	FOLFOX	18 (72.2)	4.3 [2.7, 11.0]	0.25 [0.130, 0.480]
	FOLFOX/BEV	97 (59.8)	6.8 [5.7, 8.5]	0.45 [0.322, 0.619]
	FOLFOXIRI	8 (25.0)	— [1.5, —]	1.34 [0.318, 5.645]
	FOLFOXIRI/BEV	59 (42.4)	10.1 [8.3, 13.7]	0.87 [0.544, 1.386]
	CAPOX	6 (66.7)	1.5 [0.9, —]	0.05 [0.015, 0.171]
	CAPOX/BEV	41 (70.7)	5.9 [4.5, 9.9]	0.40 [0.260, 0.613]

—：推定不能、*1：地域（欧州、米国・カナダ、その他）、ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2：ICC群に対するENCO/Cmab/FOLFOX群のハザード比

¹²⁾ 治験実施計画書改訂第3版、改訂第4版及び改訂第5版において、主要解析の必要イベント数はそれぞれ313、327、331件、PFSに関する検定全体の有意水準はそれぞれ0.0125、0.025及び0.023であった。

¹³⁾ 打ち切りとされた患者の割合は、FOLFOX、FOLFOX/BEV、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI/BEV、CAPOX及びCAPOX/BEV群でそれぞれ、27.8%、40.2%、75.0%、57.6%、33.3%及び29.3%であった。

¹⁴⁾ 03試験の第Ⅲ相パートにおけるFOLFOXと用法・用量が異なる（14日間を1サイクルとして、第1日目に①L-OHP 85 mg/m²を120分かけて静脈内投与、並びに第1日目及び第2日目に②I-LV 100 mg/m²を120分かけて静脈内投与及び③5-FU 400 mg/m²を急速静脈内投与後、5-FU 600 mg/m²を22時間かけて持続静脈内投与）が、当該用法・用量のFOLFOX/BEVと03試験の第Ⅲ相パートにおける用法・用量のFOLFOX/BEVとの間で、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発のCRC患者に対する有効性に明確な差異は認められなかった旨が報告されている（Onco Targets Ther 2015; 8: 529-37）。

03 試験では、主要評価項目とされた奏効率又は PFS の少なくとも一方で統計学的に有意な差が認められた場合には、副次評価項目の一つとされた OS について、各主要評価項目の主要解析時点で中間解析を行うこととした。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとした¹⁵⁾。PFS について統計学的に有意な差が認められた時点で実施された OS の 2 回目¹⁶⁾ の中間解析（2025 年 1 月 6 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 8 及び図 2 のとおりであり、ICC 群と比較して ENCO/Cmab/FOLFOX 群で統計学的に有意な延長が認められた。

表 8 OS の 2 回目の中間解析結果（FAS、2025 年 1 月 6 日データカットオフ）

	ENCO/Cmab/FOLFOX 群	ICC 群
例数	236	243
イベント数 (%)	94 (39.8)	148 (60.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	30.3 [21.7, -]	15.1 [13.7, 17.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.49 [0.375, 0.632] *2	
p 値 (片側) *3	<0.0001	

－：推定不能、*1：地域（欧州、米国・カナダ、その他）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：繰返し CI は [0.360, 0.658]、*3：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（片側）0.012

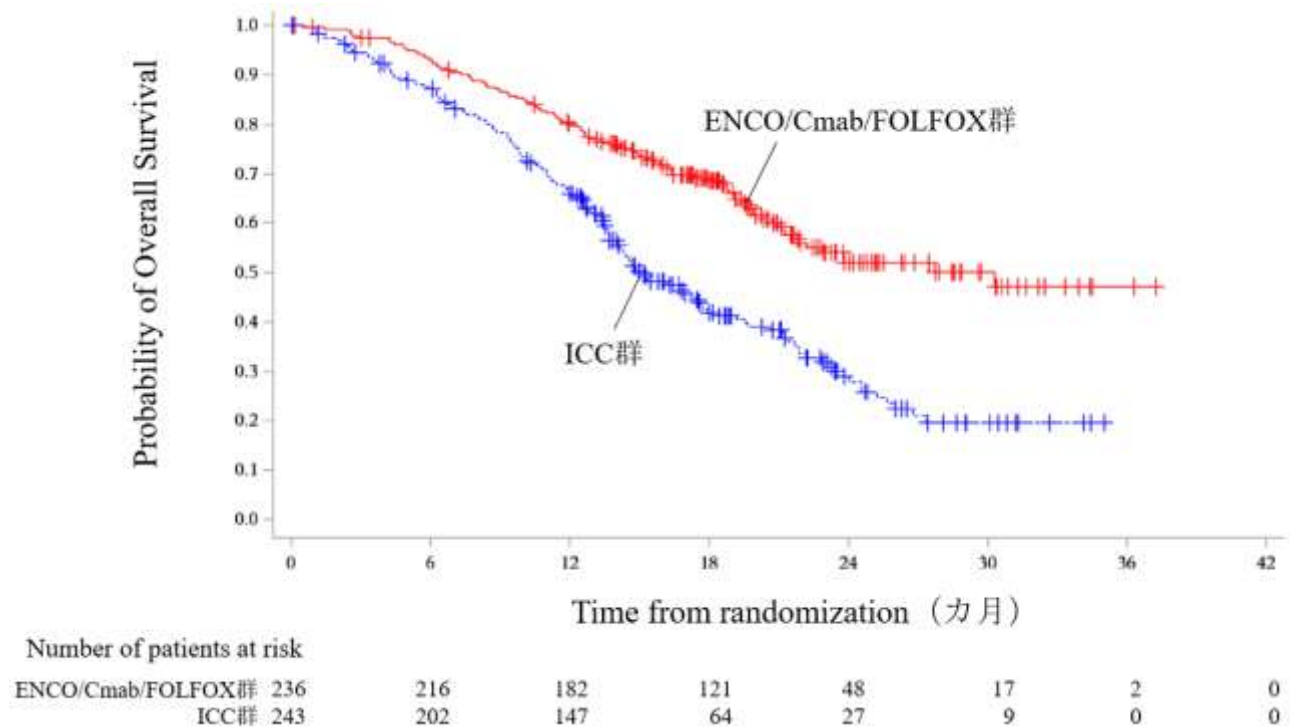


図 2 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（FAS、2025 年 1 月 6 日データカットオフ）

¹⁵⁾ OS に関する検定の棄却境界値は以下のとおりとされた。

- ・ 奏効率の主要解析時点における中間解析では、有意水準（片側）0.001 の下で算出することとされた。
- ・ PFS の主要解析時点における中間解析及び最終解析では、PFS の主要解析について①統計学的に有意な延長が認められた場合には有意水準（片側）0.023 の下で算出、②統計学的に有意な延長が認められなかった場合には有意水準（片側）0.001 の下で算出することとされた。

¹⁶⁾ 奏効率について統計学的に有意な差が認められた時点で実施された OS の 1 回目の中間解析（2023 年 12 月 22 日データカットオフ）の結果、中央値 [95%CI]（カ月）は ENCO/Cmab/FOLFOX 群及び ICC 群でそれぞれで未達 [19.8, 推定不能] 及び 14.6 [13.4, 推定不能]、OS のハザード比 [95%CI] は 0.47 [0.318, 0.691]、層別 logrank 検定の p 値（片側）は 0.0000454（有意水準（片側）0.000000083）であった。

03 試験の第Ⅲ相パートの日本人集団における PFS の主要解析結果（2025 年 1 月 6 日データカットオフ）及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 及び図 3 のとおりであった。

表 9 日本人集団における PFS の主要解析結果（BICR 判定、FAS、2025 年 1 月 6 日データカットオフ）

	ENCO/Cmab/FOLFOX 群	ICC 群
例数	25	26
イベント数 (%)	10 (40.0)	17 (65.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.6 [10.4, –]	7.0 [3.9, 11.1]
ハザード比 [95%CI] *	0.33 [0.149, 0.752]	

–：推定不能、*：ECOG PS (0, 1) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

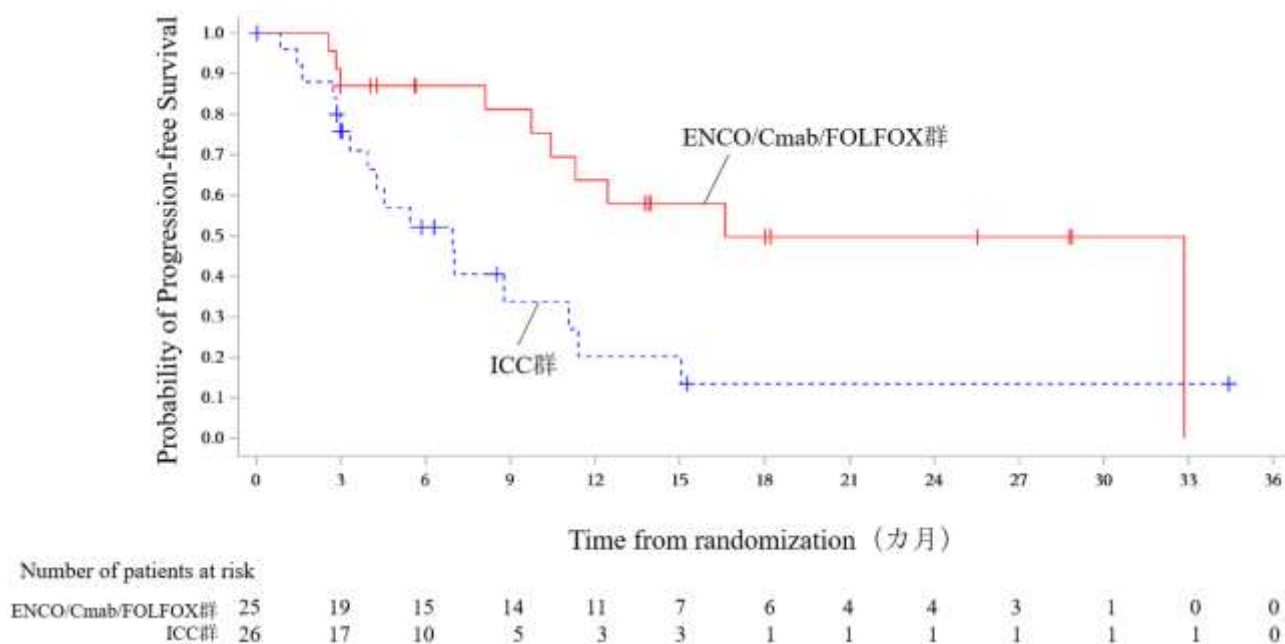


図 3 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線（BICR 判定、FAS、2025 年 1 月 6 日データカットオフ）

FOLFOXIRI 及び FOLFOXIRI/BEV における CPT-11 及び 5-FU の用法・用量について、03 試験の第Ⅲ相パートの ICC 群において推奨された用法・用量（表 3）と、本邦において承認されている通常の用法・用量¹⁷⁾との間で差異が認められる。しかしながら、①03 試験の第Ⅲ相パートにおいて FOLFOXIRI/BEV が投与された日本人患者 3 例¹⁸⁾（FOLFOXIRI 投与例はなし）及び②化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象に 03 試験の第Ⅲ相パートと同様の用法・用量¹⁹⁾で FOLFOXIRI/BEV が投与された国内第Ⅱ相試験（QUATTRO-II 試験：Med 2024; 5: 1164-77）において FOLFOXIRI/BEV は忍容可能であったこと等を考慮すると、日本人患者に対する ENCO/Cmab/FOLFOX の有効性を 03 試験の第Ⅲ相パートの日本人集団における結果に基づき評価することは可能と考える。

¹⁷⁾ CPT-11 は、治癒切除不能な進行・再発の CRC に係る用法・用量の一つとして、通常、150 mg/m²を Q2W で 2～3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する旨の用法・用量が承認されている。また、5-FU は、治癒切除不能な進行・再発の CRC に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法に係る用法・用量として、通常、400 mg/m²を急速静脈内投与した後に 2,400～3,000 mg/m²を 46 時間かけて静脈内投与する旨の用法・用量が承認されている。

¹⁸⁾ 03 試験の第Ⅲ相パートにおいて、各患者に対して投与された薬剤の用法・用量は情報収集していないものの、各患者における身長・体重及び薬剤の投与量から、03 試験の第Ⅲ相パートにおいて推奨された用法・用量（表 3）と同様の用法・用量で投与されたと考えられる旨を申請者は説明している。

¹⁹⁾ CPT-11 の用法・用量は 165 mg/m²を Q2W で静脈内投与、5-FU の用法・用量は 3,200 mg/m²を 48 時間かけて静脈内投与とされ、CPT-11 及び 5-FU 以外の薬剤の用法・用量は 03 試験の第Ⅲ相パートと同一であった。また、BEV は 5 mg/kg を Q2W で静脈内投与とされた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、化学療法歴のない BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する ENCO/Cmab/FOLFOX の有効性は示されたと判断した。なお、03 試験の第Ⅲ相パートにおいて、無作為化前に選択された薬剤別の各集団における ENCO/Cmab/FOLFOX 群と ICC 群の比較ができないことから、ICC 群として設定された各薬剤と比較した ENCO/Cmab/FOLFOX の有効性について、03 試験の第Ⅲ相パートにおける結果に基づく考察は限界があると考ええる。

- 03 試験の第Ⅲ相パートにおける主要評価項目の一つとされた PFS について、ICC 群に対する ENCO/Cmab/FOLFOX 群の優越性が検証され、かつ臨床的意義のある延長が認められたこと²⁰⁾
- 03 試験の第Ⅲ相パートにおける副次評価項目の一つとされた OS について、ICC 群と比較して ENCO/Cmab/FOLFOX 群で統計学的に有意な延長が認められたこと
- 03 試験の第Ⅲ相パートにおいて ENCO/Cmab/FOLFOX が行われた日本人患者数は限られていること並びに FOLFOXIRI 及び FOLFOXIRI/BEV における CPT-11 及び 5-FU の用法・用量について本邦において承認されている通常の用法・用量と差異が認められることから、03 試験の第Ⅲ相パートにおける日本人集団の結果に基づき日本人患者に対する ENCO/Cmab/FOLFOX の有効性を評価することには限界があるものの、03 試験の第Ⅲ相パートにおける主要評価項目の一つとされた PFS について、全体集団の結果と異なる傾向は認められなかったことを考慮すると、日本人患者においても ENCO/Cmab/FOLFOX の有効性は期待できると考えること

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する ENCO/Cmab/FOLFOX 時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象²¹⁾ であると判断した。

また、機構は、ENCO の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、ENCO 又は併用される抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する ENCO/Cmab/FOLFOX は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイル等について

申請者は、03 試験の第Ⅲ相パートにおける安全性情報を基に、ENCO/Cmab/FOLFOX の安全性プロファイルについて、以下のよう説明している。

²⁰⁾ 無作為化された日から、EORTC QLQ-C30 に基づく①倦怠感、②悪心・嘔吐、③痛み、④呼吸困難、⑤食欲不振及び⑥便秘の悪化までの期間について、ICC 群と比較して ENCO/Cmab/FOLFOX 群で延長する傾向が認められた（ハザード比 [95%CI] は、それぞれ①0.66 [0.479, 0.905]、②0.40 [0.254, 0.640]、③0.44 [0.290, 0.656]、④0.54 [0.332, 0.865]、⑤0.35 [0.227, 0.534] 及び⑥0.47 [0.303, 0.735]）

²¹⁾ 皮膚悪性腫瘍、眼障害、心機能障害、肝機能障害、横紋筋融解症、高血圧、出血、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び腫瘍崩壊症候群（「令和 6 年 4 月 11 日付け審査報告書 ビラフトビカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」等参照）

03 試験の第Ⅲ相パートにおける安全性の概要は表 10 のとおりであった。また、ENCO/Cmab/FOLFOX 群において一定以上²²⁾ の発現割合で認められた有害事象は表 11 のとおりであった。

表 10 安全性の概要 (03 試験の第Ⅲ相パート、安全性解析対象集団、2025 年 1 月 6 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	ENCO/Cmab/FOLFOX 群 232 例	ICC 群 229 例
全有害事象	232 (100)	227 (99.1)
Grade 3 以上の有害事象	199 (85.8)	163 (71.2)
死亡に至った有害事象	10 (4.3)	10 (4.4)
重篤な有害事象	107 (46.1)	89 (38.9)
投与中止に至った有害事象*	62 (26.7)	40 (17.5)
ENCO	32 (13.8)	—
Cmab	34 (14.7)	—
ENCO 及び Cmab 以外のいずれかの抗悪性腫瘍剤	48 (20.7)	40 (17.5)
休薬に至った有害事象*	212 (91.4)	168 (73.4)
ENCO	157 (67.7)	—
Cmab	168 (72.4)	—
ENCO 及び Cmab 以外のいずれかの抗悪性腫瘍剤	196 (84.5)	168 (73.4)
減量に至った有害事象*	152 (65.5)	124 (54.1)
ENCO	59 (25.4)	—
Cmab	21 (9.1)	—
ENCO 及び Cmab 以外のいずれかの抗悪性腫瘍剤	139 (59.9)	124 (54.1)

—：該当なし、*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

²²⁾ 全有害事象は 30%以上、Grade 3 以上の有害事象は 10%以上、死亡に至った有害事象は 0.5%以上、重篤な有害事象は 2%以上、投与中止に至った有害事象は 2%以上、休薬に至った有害事象は 10%以上、減量に至った有害事象は 10%以上

表 11 ENCO/Cmab/FOLFOX 群において一定以上*1の発現割合で認められた有害事象
(03 試験の第Ⅲ相パート、安全性解析対象集団、2025 年 1 月 6 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver. 27.1)	例数 (%)	
	ENCO/Cmab/FOLFOX 群 232例	ICC 群 229例
全有害事象		
悪心	125 (53.9)	114 (49.8)
貧血	107 (46.1)	58 (25.3)
下痢	97 (41.8)	115 (50.2)
食欲減退	87 (37.5)	62 (27.1)
嘔吐	84 (36.2)	51 (22.3)
好中球数減少	79 (34.1)	67 (29.3)
関節痛	73 (31.5)	12 (5.2)
発疹	70 (30.2)	9 (3.9)
Grade 3以上の有害事象		
好中球数減少	44 (19.0)	39 (17.0)
リパーゼ増加	40 (17.2)	14 (6.1)
好中球減少症	35 (15.1)	23 (10.0)
貧血	35 (15.1)	9 (3.9)
死亡に至った有害事象		
疾患進行	6 (2.6)	1 (0.4)
腸閉塞	2 (0.9)	0
重篤な有害事象		
腸閉塞	11 (4.7)	5 (2.2)
発熱	9 (3.9)	3 (1.3)
疾患進行	8 (3.4)	1 (0.4)
貧血	8 (3.4)	1 (0.4)
腹痛	6 (2.6)	7 (3.1)
嘔吐	6 (2.6)	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象*2		
無力症	7 (3.0)	1 (0.4)
貧血	6 (2.6)	0
リパーゼ増加	5 (2.2)	1 (0.4)
休薬に至った有害事象*2		
好中球数減少	45 (19.4)	30 (13.1)
好中球減少症	38 (16.4)	26 (11.4)
発熱	35 (15.1)	6 (2.6)
末梢性ニューロパチー	28 (12.1)	12 (5.2)
貧血	27 (11.6)	5 (2.2)
COVID-19	26 (11.2)	13 (5.7)
末梢性感覚ニューロパチー	26 (11.2)	13 (5.7)
減量に至った有害事象*2		
好中球数減少	28 (12.1)	25 (10.9)
好中球減少症	24 (10.3)	26 (11.4)

*1：全有害事象は30%以上、Grade 3以上の有害事象は10%以上、死亡に至った有害事象は0.5%以上、重篤な有害事象は2%以上、投与中止に至った有害事象は2%以上、休薬に至った有害事象は10%以上、減量に至った有害事象は10%以上、

*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

03 試験の第Ⅲ相パートの ENCO/Cmab/FOLFOX 群において一定以上の発現割合で認められた有害事象については、化学療法歴のない BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する ENCO/Cmab/FOLFOX 時に注意する必要がある。しかしながら、下記の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、ENCO 又は併用される抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する ENCO/Cmab/FOLFOX は忍容可能と判断した。

- 03 試験の第Ⅲ相パートの ENCO/Cmab/FOLFOX 群において一定以上の発現割合で認められた腸閉塞及び疾患進行以外の重篤な有害事象は、ENCO 又は併用された抗悪性腫瘍剤において既知の有害事象であり、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師であれば対応可能と考えること
- 03 試験の第Ⅲ相パートの ENCO/Cmab/FOLFOX 群において、重篤な腸閉塞が一定以上の発現割合で認められたものの、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定²³⁾されており、当該事象が認められた 11 例のうち、5 例は治験担当医師により原疾患に関連すると判断された患者、2 例は得られている臨床経過に関する情報から原疾患又は便秘による影響が考えられる患者、4 例は得られている臨床経過に関する情報が限られており治験薬の影響について検討が困難な患者であったこと

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、03 試験の第Ⅲ相パートにおける安全性情報を基に、ENCO/Cmab/FOLFOX の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

03 試験の第Ⅲ相パートの ENCO/Cmab/FOLFOX 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 12 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上²⁴⁾ 高かった有害事象は表 13 のとおりであった。

表 12 安全性の概要（03 試験の第Ⅲ相パート、安全性解析対象集団、2025 年 1 月 6 日データカットオフ）

	例数（％）	
	日本人患者 24 例	外国人患者 208 例
全有害事象	24 (100)	208 (100)
Grade 3 以上の有害事象	21 (87.5)	178 (85.6)
死亡に至った有害事象	1 (4.2)	9 (4.3)
重篤な有害事象	12 (50.0)	95 (45.7)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	7 (29.2)	55 (26.4)
ENCO	3 (12.5)	29 (13.9)
Cmab	4 (16.7)	30 (14.4)
FOLFOX ^{*2}	6 (25.0)	42 (20.2)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	22 (91.7)	190 (91.3)
ENCO	20 (83.3)	137 (65.9)
Cmab	18 (75.0)	150 (72.1)
FOLFOX ^{*2}	21 (87.5)	175 (84.1)
減量に至った有害事象 ^{*1}	10 (41.7)	142 (68.3)
ENCO	4 (16.7)	55 (26.4)
Cmab	5 (20.8)	16 (7.7)
FOLFOX ^{*2}	10 (41.7)	129 (62.0)

*1：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象、*2：FOLFOX に含まれるいずれかの薬剤の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

²³⁾ 治験薬との「関連あり」又は「関連なし」のうち、治験担当医師により「関連なし」と判断されたもの

²⁴⁾ 全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は 5%以上、死亡に至った有害事象は 5%以上、重篤な有害事象は 5%以上、投与中止に至った有害事象は 5%以上、休薬に至った有害事象は 10%以上、減量に至った有害事象は 10%以上

表 13 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上*1 高かった有害事象
(03 試験の第Ⅲ相パート、安全性解析対象集団、2025 年 1 月 6 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver. 27.1)	例数 (%)	
	日本人患者 24例	外国人患者 208例
全有害事象		
末梢性感覚ニューロパチー	17 (70.8)	45 (21.6)
好中球数減少	13 (54.2)	66 (31.7)
味覚不全	11 (45.8)	24 (11.5)
発熱	10 (41.7)	57 (27.4)
皮膚色素過剰	10 (41.7)	33 (15.9)
脱毛症	9 (37.5)	44 (21.2)
皮膚乾燥	8 (33.3)	30 (14.4)
倦怠感	8 (33.3)	12 (5.8)
ざ瘡様皮膚炎	7 (29.2)	36 (17.3)
爪囲炎	7 (29.2)	13 (6.3)
転倒	6 (25.0)	5 (2.4)
色素沈着障害	6 (25.0)	11 (5.3)
上腹部痛	5 (20.8)	19 (9.1)
挫傷	3 (12.5)	2 (1.0)
しゃっくり	3 (12.5)	3 (1.4)
インフルエンザ	3 (12.5)	2 (1.0)
皮膚障害	3 (12.5)	2 (1.0)
Grade3以上の有害事象		
好中球数減少	7 (29.2)	37 (17.8)
貧血	5 (20.8)	30 (14.4)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (12.5)	13 (6.3)
重篤な有害事象		
食欲減退	2 (8.3)	0
投与中止に至った有害事象*2		
食欲減退	2 (8.3)	1 (0.5)
休薬に至った有害事象*2		
末梢性感覚ニューロパチー	9 (37.5)	17 (8.2)
好中球数減少	8 (33.3)	37 (17.8)
COVID-19	5 (20.8)	21 (10.1)
低マグネシウム血症	3 (12.5)	1 (0.5)
倦怠感	3 (12.5)	2 (1.0)
減量に至った有害事象*2		
倦怠感	3 (12.5)	2 (1.0)

*1：全有害事象は10%以上、Grade 3以上の有害事象は5%以上、死亡に至った有害事象は5%以上（該当する事象なし）、重篤な有害事象は5%以上、投与中止に至った有害事象は5%以上、休薬に至った有害事象は10%以上、減量に至った有害事象は10%以上、*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

03 試験の第Ⅲ相パートにおいて ENCO/Cmab/FOLFOX が行われた日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象については、日本人の化学療法歴のない *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する ENCO/Cmab/FOLFOX 時に注意する必要がある。しかしながら、下記の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、ENCO 又は併用される抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、日本人患者においても ENCO/Cmab/FOLFOX は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかった（表 12）こと

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は、ENCO 又は併用された抗悪性腫瘍剤において既知の有害事象であった（表 13）ことを踏まえると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師であれば対応可能と考えること

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る ENCO の効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、申請者により、下表のように設定されていた（CRC に係る既承認時に設定した内容から取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	＜がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞ - エンコラフェニブの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 「臨床成績」の項の内容を熟知し、エンコラフェニブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 エンコラフェニブの一次治療における有効性及び安全性は確立していない。 - 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る ENCO の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を申請者の設定どおり設定することが適切と判断した。

7.R.4.1 臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書²⁵⁾における、化学療法歴のない **BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する ENCO/Cmab/FOLFOX に関する記載内容は以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン（結腸癌：v.1.2025 及び直腸癌：v.1.2025）
 - 化学療法歴のない **BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して ENCO/Cmab/FOLFOX が推奨される。

申請者は、ENCO/Cmab/FOLFOX の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

化学療法歴のない **BRAF V600E** 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした 03 試験の第Ⅲ相パートにおいて、ENCO/Cmab/FOLFOX の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、ENCO/Cmab/FOLFOX は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

03 試験の第Ⅲ相パートでは、がん化学療法後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC に係る承認時に評価された主要な臨床試験である BEACON CRC 試験と同様に、**BRAF**

²⁵⁾ 国内診療ガイドライン（2024 年版）、NCCN ガイドライン（結腸癌：v.1.2025）、NCCN ガイドライン（直腸癌：v.1.2025）、NCI-PDQ（結腸癌：2025 年 4 月 7 日版）、NCI-PDQ（直腸癌：2025 年 4 月 7 日版）、ESMO ガイドライン（2023 年版）及び新臨床腫瘍学（改訂 7 版、南江堂）

V600E 変異を有する患者を対象としており、がん化学療法後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC に係る承認時と同様に、臨床試験に組み入れられた患者の **BRAF** 遺伝子変異の種類について添付文書の臨床成績の項に記載した上で、効能・効果に関連する注意の項において当該記載内容を熟知して適応患者の選択を行う旨を設定する。

BRAF 遺伝子変異を有する CRC に対する術後補助療法における ENCO の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨を効能・効果に関連する注意として引き続き設定する。

以上より、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のように設定した（CRC に係る既承認時に設定した内容から取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	＜がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞ ・エンコラフェニブの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 ・「臨床成績」の項の内容を熟知し、エンコラフェニブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 ・エンコラフェニブの一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

また、申請者は、以下の点を踏まえると、化学療法歴のない **BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC に対して、FOLFOX に **BRAF** 阻害剤である ENCO と EGFR を標的とする Cmad の両方を併用する意義があると考えたことから、03 試験の第Ⅲ相パートにおいて ENCO/Cmad/FOLFOX を行うこととした旨を説明している。

- ・ **BRAF** 遺伝子変異を有する CRC では EGFR の高発現が認められ、**BRAF** を阻害した場合に EGFR を介した MAPK 経路の活性化が誘発されるため、**BRAF** 阻害剤の単独投与による腫瘍増殖抑制作用は限定的である一方、**BRAF** 阻害剤と EGFR 阻害剤の併用投与により腫瘍増殖抑制作用が増強する旨が報告されている（Nature 2012; 483: 100-3、Cancer Discov 2012; 2: 227-35 等）こと
- ・ **BRAF** 遺伝子変異を有する進行固形癌患者を対象とした CLGX818X2101 試験の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者における ENCO 単独投与の奏効率は 5.6%（1/18 例）であった一方、標準的な治療後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした CLGX818X2103 試験における ENCO/Cmad の奏効率は 22.0%（11/50 例）であったこと

なお、申請者は、現時点の国内診療ガイドラインにおいて、化学療法歴のない **BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して推奨されている抗悪性腫瘍剤（FOLFOX、FOLFOX/BEV、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI/BEV、CAPOX、CAPOX/BEV、FOLFIRI、FOLFIRI/BEV、SOX、SOX/BEV、S-1/CPT-11、S-1/CPT-11/BEV）と ENCO/Cmad/FOLFOX の使い分けについて、以下の点を踏まえると、上記の抗悪性腫瘍剤より ENCO/Cmad/FOLFOX が優先されると考える旨を説明している。

- ・ 対照群として FOLFOX/BEV、FOLFOXIRI/BEV、CAPOX/BEV、FOLFOX、FOLFOXIRI 又は CAPOX が設定された 03 試験の第Ⅲ相パートにおいて、ENCO/Cmad/FOLFOX の臨床的有用性が示されたこと
- ・ 03 試験の第Ⅲ相パートにおける対照群に含まれなかった①FOLFIRI 及び FOLFIRI/BEV、②SOX 及び SOX/BEV 並びに③S-1/CPT-11 及び S-1/CPT-11/BEV について、それぞれ下記の内容が報告されていること

- ① 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした第Ⅲ相試験において FOLFOX¹⁴⁾ と FOLFIRI との間で有効性に明確な差異は認められなかった (J Clin Oncol 2005; 23: 4866-75)。
- ② 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした第Ⅲ相試験において、CAPOX と SOX との間及び FOLFOX/BEV と SOX/BEV と間で有効性に明確な差異は認められなかった (Lancet Oncol 2012; 13: 1125-32、Lancet Oncol 2013; 14: 1278-86)。
- ③ 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした第Ⅱ相試験の統合解析において、FOLFOX 又は FOLFOX/BEV と S-1/CPT-11 又は S-1/CPT-11/BEV との間で有効性に明確な差異は認められなかった (Cancer Chemother Pharmacol 2015; 76: 605-14)。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 BRAF 遺伝子変異の検査について

申請者は、ENCO/Cmab/FOLFOX の適応患者の選択にあたって使用する BRAF 遺伝子検査について、以下のように説明している。

03 試験の第Ⅲ相パートでは、①治験実施医療施設における腫瘍組織検体又は血液検体を用いた PCR 法若しくは NGS 法又は②中央検査機関における腫瘍組織検体を用いた PCR 法 (株式会社キアゲンの「therascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit」) により、BRAF 遺伝子変異を有することが確認された患者が登録され、上記①の検査結果に基づき登録された患者については、登録後に中央検査機関における検査が実施された。ENCO の CRC に係る既承認の効能・効果に対するコンパニオン診断薬として、03 試験の第Ⅲ相パートにおいて中央検査機関で用いられた「therascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit」と同一製品である株式会社キアゲンの「therascreen BRAF V600E 変異検出キット RGQ「キアゲン」」に加えて、株式会社医学生物学研究所の「MEBGEN RASKET-B キット」、株式会社ニチレイバイオサイエンスの「Idylla RAS-BRAF Mutation Test「ニチレイバイオ」」及びガーダントヘルスジャパン株式会社の「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」が承認されており、化学療法歴のない BRAF 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対しても上記の診断薬を用いて ENCO の投与対象となる患者を選択することが適切と考える。したがって、効能・効果に関連する注意の項において、下記の内容を引き続き設定することが適切と判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る ENCO の用法・用量及び用法・用量に関連する注意について、本一変申請後に申請者より、下表のように設定する旨が説明された (CRC に係る既承認時に設定した内容から下線部追加・取消線部削除)。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌> <u>セツキシマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビンメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>	<がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌> • セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、セツキシマブ（遺伝子組換え）を休薬又は中止した場合には、エンコラフェニブをそれぞれ休薬又は中止すること。 • ビンメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、ビンメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の両剤を休薬又は中止した場合には、エンコラフェニブをそれぞれ休薬又は中止すること。 • <u>セツキシマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、併用する全ての他の抗悪性腫瘍剤を休薬又は中止した場合には、エンコラフェニブをそれぞれ休薬又は中止すること。</u> • 併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態及び前治療歴に応じて、ビンメチニブ又はフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の併用の必要性を判断すること。 • 副作用発現時のエンコラフェニブの休薬・減量・中止の目安について

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した（CRC に係る既承認時に設定した内容から下線部追加・取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌> <u>セツキシマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビンメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>	<がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌> • セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、セツキシマブ（遺伝子組換え）を休薬又は中止した場合には、エンコラフェニブをそれぞれ休薬又は中止すること。 • ビンメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、ビンメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の両剤を休薬又は中止した場合には、エンコラフェニブをそれぞれ休薬又は中止すること。 • <u>併用する全ての抗悪性腫瘍剤を休薬又は中止した場合には、エンコラフェニブをそれぞれ休薬又は中止すること。</u> • 併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、<u>選択すること。関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビンメチニブの併用の必要性を判断すること。</u> • <u>化学療法歴のない患者に対するセツキシマブ（遺伝子組換え）、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用以外での有効性及び安全性は確立していない。</u> • <u>がん化学療法後に増悪した患者に対してエンコラフェニブを投与する場合には、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビンメチニブの併用の必要性を判断すること。</u> • 副作用発現時のエンコラフェニブの休薬・減量・中止の目安について

7.R.5.1 ENCO の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る ENCO の用法・用量について、以下のように説明している。

がん化学療法後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する用法・用量として既承認の ENCO/Cmab 及び ENCO/Cmab/BINI に加えて、03 試験において、化学療法歴のない **BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する ENCO/Cmab/FOLFOX の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、CRC に係る用法・用量について、「セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビンメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において」との記載を「セツキシマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において」と変更することとした。

また、CRCに係る用法・用量に関連する注意について、CRCに係る既承認時に設定した内容から、下記の点を変更することとした。

- CRCに係る既承認時に、ENCO/Cmab時にCmabを休薬又は中止した場合にはENCOもそれぞれ休薬又は中止する旨及びENCO/Cmab/BINI時にCmab及びBINIの両剤を休薬又は中止した場合にはENCOもそれぞれ休薬又は中止する旨の注意喚起を設定しており、03試験の第Ⅲ相パートのENCO/Cmab/FOLFOX群においても、Cmab及びFOLFOXの両方を休薬又は中止した場合にはENCOもそれぞれ休薬又は中止することとされたことを踏まえ、CRCに係る既承認時に設定した上記の注意喚起について、併用するすべての抗悪性腫瘍剤を休薬又は中止した場合にはENCOをそれぞれ休薬又は中止する旨に変更する。
- CRCに係る既承認時に設定した、併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択に際しては添付文書の臨床成績の項の内容等を熟知し患者の状態に応じてBINIの併用の必要性を判断する旨の注意喚起について、以下の点を踏まえ、患者の状態及び前治療歴に応じてBINI又はフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の併用の必要性を判断する旨の注意喚起に変更する。
 - BRAF遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発のCRC患者に対してENCOと併用する他の抗悪性腫瘍剤は、患者の前治療歴の有無により異なること
 - 03試験の第Ⅲ相パートにおいてENCOの臨床的有用性が示されたのはCmab/FOLFOXとの併用であることから、化学療法歴のない患者に対してCmab/FOLFOX以外との併用は推奨されないと考えること
- 03試験の第Ⅲ相パートとCRCに係る既承認時に評価された主要な臨床試験であるBEACON CRC試験では、それぞれ併用する抗悪性腫瘍剤による影響も考慮して副作用発現時におけるENCOの休薬・減量・中止の基準が設定された。03試験の第Ⅲ相パートにおいて、設定された副作用（ぶどう膜炎、AST増加・ALT増加、心電図QT延長、皮膚炎、非皮膚性のRAS遺伝子変異を有する悪性腫瘍、悪心・嘔吐、及び上記以外の副作用）発現時におけるENCOの休薬・減量・中止の基準に従うことによりENCO/Cmab/FOLFOXの臨床的有用性が示されたことから、03試験の第Ⅲ相パートにおける設定に以下の変更を行った内容を、ENCO/Cmab/FOLFOX時の副作用発現時におけるENCOの休薬・減量・中止の目安として新たに設定する。なお、03試験の第Ⅲ相パートでは、RAS遺伝子変異を有する野生型BRAF細胞をBRAF阻害剤で処理することにより、MAPKシグナル伝達が活性化することが示された旨が報告されている（Nature 2010; 464: 431-5等）ことを踏まえ、非皮膚性のRAS遺伝子変異を有する悪性腫瘍の発現時にはENCOを中止する設定とした。

ぶどう膜炎	03 試験の第Ⅲ相パートでは、Grade 1 又は 2 のぶどう膜炎が発現し治療に反応しない場合又は Grade 3 のぶどう膜炎が発現した場合には、2 週間以内に検査を実施する旨が設定されていたが、上記の事象の発現時に速やかに検査を実施することは日常診療において行われる一般的な対応であることから、添付文書には記載しない。
心電図 QT 延長	03 試験の第Ⅲ相パートでは、500 ms を超える QTc 値が認められた場合には、適切に訓練を受けた医師が評価するまで心電図のモニタリングを定期的実施する旨が設定されていたが、日常診療において行われる一般的な対応であることから設定しない。
皮膚炎	03 試験の第Ⅲ相パートでは、Grade 1 の発疹が発現した場合には、慎重な観察及び治験実施施設における基準に従った管理を行う旨が設定されていたが、日常診療において行われる一般的な対応であることから設定しない。 03 試験の第Ⅲ相パートでは、Grade 2 のざ瘡様皮膚炎について、治験責任医師が 14 日以内に実施する再評価により ENCO との因果関係がないと判断され、ENCO の投与を継続した際に、8 日以内に改善しない場合には ENCO を休薬する旨が設定されていた。しかしながら、03 試験の第Ⅲ相パートにおいて、治験責任医師による再評価に関する情報は収集されなかったことを踏まえ保守的に、14 日を超えて継続する場合には Grade 1 以下に回復するまで休薬する旨を設定する。 03 試験の第Ⅲ相パートでは、初発の Grade 3 の皮膚炎が発現した場合には、休薬した上で週一回の評価を実施する旨が設定されていたが、当該事象に対して定期的な評価を実施する等の慎重な管理は日常診療において行われる一般的な対応であることから設定しない。また、03 試験の第Ⅲ相パートでは、再発の Grade 3 の発疹が発現し、治験責任医師により ENCO との因果関係がないと判断された場合には ENCO を減量せずに再開する旨が設定されていたが、ENCO との因果関係がないと判断された場合の対応を記載する必要性は低いと考えることから設定しない。
悪心、嘔吐	03 試験の第Ⅲ相パートでは、臨床試験として有害事象に対する慎重な管理が行われることを踏まえ、Grade 3 の悪心又は嘔吐については制吐剤の投与により管理できない場合のみ ENCO を休薬する旨が設定されていたが、実臨床においては、当該事象が発現した場合には休薬することが望ましいと考え、制吐剤の投与による管理状況にかかわらず Grade 1 以下に回復するまで ENCO を休薬する旨を設定する。

なお、CRC に係る既承認時には、当該承認時に評価された主要な臨床試験である BEACON CRC 試験において併用する BINI による影響等を考慮し、網膜疾患、網膜静脈閉塞、眼障害（網膜疾患及び網膜静脈閉塞以外）、血清クレアチンホスホキナーゼ上昇並びに手掌・足底発赤知覚不全症候群について事象ごとに副作用発現時における ENCO の休薬・減量・中止基準が設定されていたことを踏まえ、当該事象が発現した場合の ENCO の休薬・減量・中止の目安を設定した。一方、03 試験の第Ⅲ相パートにおいては、上記の事象ごとの休薬・減量・中止の基準は設定しておらず、上記の事象は認められなかった又は「その他の副作用²⁶⁾」に対する休薬・減量・中止の基準を参考に管理可能であったことから、ENCO/Cmab/FOLFOX 時については上記の事象ごとの ENCO の休薬・減量・中止の目安は設定しないこととした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、CRC に係る用法・用量に関連する注意について、併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択に関する内容は、①併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択する旨、②化学療法歴のない患者に対する Cmab 及び FOLFOX との併用以外での有効性及び安全性は確立していない旨、並びに③がん化学療法後に増悪した患者に対して ENCO を投与する場合には、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、BINI の併用の必要性を判断する旨がそれぞれ明確となるよう設定することが適切と判断した。

²⁶⁾ ぶどう膜炎、AST 増加・ALT 増加、心電図 QT 延長、皮膚炎、新たな原発性悪性腫瘍及び悪心・嘔吐以外の副作用

以上を踏まえ、化学療法歴のない **BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する ENCO の用法・用量を整備した上で、用法・用量に関連する注意を下記のように設定することが適切と判断した（CRC に係る既承認時に設定した内容から下線部追加・取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
＜がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞ <u>セツキシマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>	＜がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞ ● セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、セツキシマブ（遺伝子組換え）を休薬又は中止した場合には、エンコラフェニブをそれぞれ休薬又は中止すること。 ● ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の両剤を休薬又は中止した場合には、エンコラフェニブをそれぞれ休薬又は中止すること。 ● <u>併用する全ての抗悪性腫瘍剤を休薬又は中止した場合には、エンコラフェニブをそれぞれ休薬又は中止すること。</u> ● <u>併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、選択すること。関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビニメチニブの併用の必要性を判断すること。</u> ● <u>化学療法歴のない患者に対するセツキシマブ（遺伝子組換え）、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用以外での有効性及び安全性は確立していない。</u> ● <u>がん化学療法後に増悪した患者に対してエンコラフェニブを投与する場合には、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビニメチニブの併用の必要性を判断すること。</u> ● 副作用発現時のエンコラフェニブの休薬・減量・中止の目安について

また、用法・用量に関連する注意として設定する副作用発現時の ENCO の休薬・減量・中止の目安について、下記の点を踏まえ、非皮膚性の **RAS** 遺伝子変異を有する悪性腫瘍の発現時に ENCO を中止する旨は、03 試験の第Ⅲ相パートにおける設定の根拠とした報告を添付文書のその他の注意の項において情報提供した上で、下表のように設定することが適切と判断した。

- CRC 患者に対する ENCO/Cmab/FOLFOX 投与後に発現した悪性腫瘍のみではなく、がん種及び併用薬にかかわらず ENCO 投与時に患者が有する悪性腫瘍に係る内容であること
- ENCO の投与を継続した上で、新たに発現した悪性腫瘍の治療を行うことも治療選択肢の一つと考えること

副作用発現時の用量調節基準 (セツキシマブ（遺伝子組換え）、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用時)		
副作用	程度*	処置
ぶどう膜炎	Grade 1	ぶどう膜炎に対する治療に反応しない場合、回復するまで休薬。42 日以内に回復し再開する場合、同量で投与。42 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 2	ぶどう膜炎に対する治療に反応しない場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。42 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。42 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。42 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。42 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、 ALT 増加	Grade 2	28 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。ただし、再発した場合、投与中止を考慮。
	Grade 4	投与中止又は Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。ただし、再発した場合、投与中止。
心電図 QT 延長	500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms 以下の場合	QTc 値が 500 ms を下回るまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。ただし、2 回再発した場合、投与中止。
	500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms を超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し回復後に 1 段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
悪心、嘔吐	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
上記以外の 副作用	Grade 2	再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。ただし、再発した場合、投与中止を考慮。
	Grade 4	投与中止又は Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。ただし、再発した場合、投与中止。

* : Grade は NCI-CTCAE に準じる。

7.R.6 RMP（案）について

ENCO は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、現在公表されている RMP²⁷⁾ における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

²⁷⁾ 令和 6 年 5 月 28 日付け RMP ビラフトビカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、化学療法歴のない *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者における ENCO/Cmab/FOLFOX の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請に係る承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 03 試験の第Ⅲ相パートの ENCO/Cmab/FOLFOX 群における有害事象の発現状況（7.R.3 参照）を踏まえると、ENCO について新たな安全性の懸念は認められていないこと
- 03 試験の第Ⅲ相パート並びに既承認の効能・効果に係る臨床試験、製造販売後調査²⁸⁾ 及び製造販売後の使用経験において、ENCO の安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（03 試験）

7.2.1.1 安全性導入パート

有害事象は ENCO/Cmab/FOLFOX コホート及び ENCO/Cmab/FOLFIRI コホートの全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は ENCO/Cmab/FOLFOX コホートで 27/27 例（100%）、ENCO/Cmab/FOLFIRI コホートで 28/30 例（93.3%）に認められた。いずれかのコホートで発現割合が 20% 以上の有害事象は表 14 のとおりであった。

²⁸⁾ ①*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査及び②がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした使用成績調査が実施されており、それぞれ①174 例（調査終了時点）及び②349 例（2024 年 9 月時点）の調査票が回収されている。

表 14 いずれかのコホートで発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	ENCO/Cmab/FOLFOX コホート 27 例		ENCO/Cmab/FOLFIRI コホート 30 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害				
悪心	20 (74.1)	0	15 (50.0)	0
嘔吐	11 (40.7)	1 (3.7)	8 (26.7)	0
下痢	10 (37.0)	2 (7.4)	14 (46.7)	1 (3.3)
上腹部痛	7 (25.9)	1 (3.7)	3 (10.0)	0
便秘	7 (25.9)	0	13 (43.3)	1 (3.3)
口内炎	7 (25.9)	0	3 (10.0)	1 (3.3)
腹痛	4 (14.8)	1 (3.7)	8 (26.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	14 (51.9)	1 (3.7)	7 (23.3)	0
疲労	9 (33.3)	0	13 (43.3)	1 (3.3)
無力症	7 (25.9)	0	8 (26.7)	1 (3.3)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	9 (33.3)	1 (3.7)	2 (6.7)	0
神経毒性	6 (22.2)	1 (3.7)	3 (10.0)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	8 (29.6)	0	10 (33.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	7 (25.9)	0	12 (40.0)	2 (6.7)
皮膚乾燥	4 (14.8)	0	6 (20.0)	0
皮膚色素過剰	2 (7.4)	0	9 (30.0)	0
脱毛症	2 (7.4)	0	7 (23.3)	0
感染症および寄生虫症				
上気道感染	2 (7.4)	0	6 (20.0)	1 (3.3)
臨床検査				
リパーゼ増加	8 (29.6)	8 (29.6)	3 (10.0)	1 (3.3)
好中球数減少	7 (25.9)	6 (22.2)	5 (16.7)	1 (3.3)
体重減少	3 (11.1)	0	6 (20.0)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	8 (29.6)	0	8 (26.7)	0
低マグネシウム血症	7 (25.9)	1 (3.7)	5 (16.7)	1 (3.3)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	7 (25.9)	3 (11.1)	2 (6.7)	1 (3.3)
貧血	6 (22.2)	2 (7.4)	6 (20.0)	3 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	8 (29.6)	0	8 (26.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	7 (25.9)	0	7 (23.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
メラノサイト性母斑	2 (7.4)	0	7 (23.3)	0

重篤な有害事象は ENCO/Cmab/FOLFOX コホートで 12/27 例（44.4%）、ENCO/Cmab/FOLFIRI コホートで 14/30 例（46.7%）に認められた。各コホートで発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象は ENCO/Cmab/FOLFOX コホートで発熱 3 例（11.1%）、ENCO/Cmab/FOLFIRI コホートで発熱及び腸閉塞各 3 例（10.0%）、疾患進行 2 例（6.7%）であり、うち、ENCO/Cmab/FOLFOX コホートの発熱 3 例、ENCO/Cmab/FOLFIRI コホートの発熱 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は ENCO/Cmab/FOLFOX コホートで 8/27 例（29.6%）、ENCO/Cmab/FOLFIRI コホートで 9/30 例（30.0%）に認められた。各コホートで発現割合が 5%以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.1.2 第Ⅲ相パート

有害事象は ENCO/Cmab/FOLFOX 群で 232/232 例（100%）、ICC 群で 227/229 例（99.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は ENCO/Cmab/FOLFOX 群で 232/232 例（100%）、ICC 群で 217/229 例（94.8%）に認められた（ENCO/Cmab/FOLFOX 群において一定以上の発現割合で認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイル等について」参照）。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。ENCO は、*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、用法・用量については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 10 月 10 日

申請品目

[販 売 名] ビラフトビカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg
[一 般 名] エンコラフェニブ
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 12 月 12 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (03 試験) の第Ⅲ相パートにおいて、主要評価項目の一つとされた PFS について、ICC 群に対する ENCO/Cmab/FOLFOX 群の優越性が検証され、かつ臨床的意義のある延長が認められたこと等から、当該患者に対する ENCO/Cmab/FOLFOX の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する ENCO/Cmab/FOLFOX 時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象²⁹⁾であると判断した。

また、機構は、ENCO の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、ENCO 又は併用される抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する ENCO/Cmab/FOLFOX は忍容可能と判断した。

²⁹⁾ 皮膚悪性腫瘍、眼障害、心機能障害、肝機能障害、横紋筋融解症、高血圧、出血、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び腫瘍崩壊症候群 (「令和 6 年 4 月 11 日付け審査報告書 ビラフトビカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」等参照)

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を申請者の設定どおり下表のように設定することが適切と判断した（CRCに係る既承認時に設定した内容から取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	<がん化学療法後に増悪したBRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌> - エンコラフェニブの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 「臨床成績」の項の内容を熟知し、エンコラフェニブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 エンコラフェニブの一次治療における有効性及び安全性は確立していない。 - 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した（CRCに係る既承認時に設定した内容から下線部追加・取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<がん化学療法後に増悪したBRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌> <u>セツキシマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 300 mg を1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>	<がん化学療法後に増悪したBRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌> セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、セツキシマブ（遺伝子組換え）を休薬又は中止した場合には、エンコラフェニブをそれぞれ休薬又は中止すること。 ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の両剤を休薬又は中止した場合には、エンコラフェニブをそれぞれ休薬又は中止すること。 <u>併用する全ての抗悪性腫瘍剤を休薬又は中止した場合には、エンコラフェニブをそれぞれ休薬又は中止すること。</u> <u>併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、選択すること。関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビニメチニブの併用の必要性を判断すること。</u> <u>化学療法歴のない患者に対するセツキシマブ（遺伝子組換え）、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用以外での有効性及び安全性は確立していない。</u> <u>がん化学療法後に増悪した患者に対してエンコラフェニブを投与する場合には、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビニメチニブの併用の必要性を判断すること。</u> - 副作用発現時のエンコラフェニブの休薬・減量・中止の目安について

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 15）を変更する必要はないと判断した。

表 15 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 皮膚悪性腫瘍 - 眼障害 - 手掌・足底発赤知覚不全症候群 - 腫瘍崩壊症候群	- 皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍 - QT 延長 - CYP3A 阻害剤併用時の薬物相互作用 - 胚胎児毒性 - 心機能障害 - 高血圧 - 横紋筋融解症 - 肝機能障害 - 出血 - 間質性肺疾患 - 腎機能障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下でのがん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する ENCO、BINI 及び Cmap（3 剤併用）又は ENCO 及び Cmap（2 剤併用）の治療法ごとの有効性		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、化学療法歴のない *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者における ENCO/Cmap/FOLFOX の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請に係る承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における RMP（案）について、表 16 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 16 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした特定使用成績調査	がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした特定使用成績調査	医療従事者向け資料の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、ENCO の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、ENCO は、「**BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果における再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (取消線部削除)

- BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
- ~~がん化学療法後に増悪した~~**BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- ~~がん化学療法後に増悪した~~ **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌
- BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

〈**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈~~がん化学療法後に増悪した~~**BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉
セツキシマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (取消線部削除)

〈効能共通〉

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**BRAF** 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

〈**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

3. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈~~がん化学療法後に増悪した~~**BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

4. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

~~6. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。~~

〈がん化学療法後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌〉

67. 放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。

78. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

〈**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

1. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

2. 本剤単独投与時の忍容性を検討した臨床試験では、1日1回 450 mg 投与は本剤の最大耐用量を上回る可能性が示唆されている。ビニメチニブを休薬又は中止した場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*1	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は 1 段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。7 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。7 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。14 日以内に回復し再開する場合、同量で投与。14 日超で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及び Grade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3-4（血清クレアチニン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。
心電図 QT 延長	500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms 以下の場合	QTc 値が 500 ms を下回るまで休薬。再開する場合、1 段階減量して再開すること投与。ただし、再発した場合、投与中止。
	500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms を超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 2	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与することを考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。ただし、再発を繰り返す場合、1 段階減量して投与又は投与中止することも考慮。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

*1：Grade は NCI-CTCAE に準じる。

〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫）

3. 本剤を減量して投与を継続する場合には、下記の基準を参考にすること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル*2	投与量
通常投与量	450 mg 1 日 1 回
1 段階減量	300 mg 1 日 1 回
2 段階減量	200 mg 1 日 1 回
3 段階減量	投与中止

*2: 減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

〈がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

4. 本剤を減量して投与を継続する場合には、下記の基準を参考にする。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル*3	投与量
通常投与量	450 mg 1 日 1 回
1 段階減量	300 mg 1 日 1 回
2 段階減量	225 mg 1 日 1 回
3 段階減量	投与中止

*3: 減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

〈がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。
6. ~~ビンメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、ビンメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の両剤を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。~~
7. ~~セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、セツキシマブ（遺伝子組換え）を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。~~
6. ~~併用する全ての抗悪性腫瘍剤を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。~~
78. ~~併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、選択すること。関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビンメチニブの併用の必要性を判断すること。~~
8. ~~化学療法歴のない患者に対するセツキシマブ（遺伝子組換え）、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用以外での有効性及び安全性は確立していない。~~
9. がん化学療法後に増悪した患者に対して本剤を投与する場合には、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビンメチニブの併用の必要性を判断すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル*4	投与量
通常投与量	300 mg 1 日 1 回
1 段階減量	225 mg 1 日 1 回
2 段階減量	150 mg 1 日 1 回
3 段階減量	投与中止

*4: 減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

副作用発現時の用量調節基準

(セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）及びビニメチニブとの併用時）

副作用	程度*5	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は1段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。21 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。7 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。7 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。14 日以内に回復し再開する場合、同量で投与。14 日超で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及び Grade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3-4（血清クレアチニン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。21 日以内に回復しない場合、投与中止。
心電図 QT 延長	500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms 以下の場合	QTc 値が 500 ms を下回るまで休薬。再開する場合、1 段階減量して再開すること投与。ただし、再発した場合、投与中止。
	500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms を超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 2	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与することを考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。ただし、再発を繰り返す場合、1 段階減量して投与又は投与中止することも考慮。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。21 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

*5：Grade は NCI-CTCAE に準じる。

副作用発現時の用量調節基準

(セツキシマブ (遺伝子組換え)、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用時)

副作用	程度*6	処置
<u>ぶどう膜炎</u>	<u>Grade 1</u>	<u>ぶどう膜炎に対する治療に反応しない場合、回復するまで休薬。42 日以内に回復し再開する場合、同量で投与。42 日以内に回復しない場合、投与中止。</u>
	<u>Grade 2</u>	<u>ぶどう膜炎に対する治療に反応しない場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。42 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。42 日以内に回復しない場合、投与中止。</u>
	<u>Grade 3</u>	<u>Grade 1 以下に回復するまで休薬。42 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。42 日以内に回復しない場合、投与中止。</u>
	<u>Grade 4</u>	<u>投与中止。</u>
<u>AST 増加、ALT 増加</u>	<u>Grade 2</u>	<u>28 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。</u>
	<u>Grade 3</u>	<u>Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。ただし、再発した場合、投与中止を考慮。</u>
	<u>Grade 4</u>	<u>投与中止又は Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。ただし、再発した場合、投与中止。</u>
<u>心電図 QT 延長</u>	<u>500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms 以下の場合</u>	<u>QTc 値が 500 ms を下回るまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。ただし、2 回再発した場合、投与中止。</u>
	<u>500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms を超える場合</u>	<u>投与中止。</u>
<u>皮膚炎</u>	<u>Grade 2</u>	<u>14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。</u>
	<u>Grade 3</u>	<u>Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し回復後に 1 段階減量して投与。</u>
	<u>Grade 4</u>	<u>投与中止。</u>
<u>悪心、嘔吐</u>	<u>Grade 3</u>	<u>Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。</u>
	<u>Grade 4</u>	<u>投与中止。</u>
<u>上記以外の副作用</u>	<u>Grade 2</u>	<u>再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。</u>
	<u>Grade 3</u>	<u>Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。ただし、再発した場合、投与中止を考慮。</u>
	<u>Grade 4</u>	<u>投与中止又は Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。ただし、再発した場合、投与中止。</u>

*6 : Grade は NCI-CTCAE に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-6h}	area under concentration-time curve from time zero to 6 hours	投与 0 時間後から 6 時間後までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under concentration-time curve from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-tlast}	area under concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration	投与後 0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BEV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
BICR	blind independent central review	盲検下独立効果判定機関
BID	bis in die	1 日 2 回
BINI	binimetinib	ビニメチニブ
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
BRAF V600E 変異		BRAF のコドン 600 のアミノ酸であるバリンがグルタミン酸に置換された変異
Cape	capecitabine	カペシタビン
CAPOX		Cape と L-OHP との併用
CAPOX/BEV		CAPOX と BEV との併用
CI	confidence interval	信頼区間
Cmab	cetuximab (genetical recombination)	セツキシマブ（遺伝子組換え）
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CPT-11	irinotecan hydrochloride	イリノテカン塩酸塩
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ENCO	encorafenib	エンコラフェニブ
ENCO/Cmab		ENCO と Cmab の併用
ENCO/Cmab/BINI		ENCO、Cmab 及び BINI の併用
ENCO/Cmab/FOLFIRI		ENCO、Cmab 及び FOLFIRI の併用
ENCO/Cmab/FOLFOX		ENCO、Cmab 及び FOLFOX の併用
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団

FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOLFIRI		5-FU、LV（又は <i>I</i> -LV）及び CPT-11 の併用
FOLFIRI/BEV		FOLFIRI と BEV との併用
FOLFOX		5-FU、LV（又は <i>I</i> -LV）及び L-OHP の併用
FOLFOX/BEV		FOLFOX と BEV との併用
FOLFOXIRI		FOLFOX と CPT-11 との併用
FOLFOXIRI/BEV		FOLFOXIRI と BEV との併用
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
ICC	investigator choice chemotherapies	治験担当医師により選択された化学療法
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
KRAS		v-Ki-ras2 Kirsten ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ遺伝子
<i>I</i> -LV		レボホリナートカルシウム
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
LV	folinate calcium	ホリナートカルシウム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンス
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
QD	quaque die	1 日 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
t _{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

国内診療ガイドライン		大腸癌治療ガイドライン 大腸癌研究会編
03 試験		ONO-7702-03/C4221015 試験
BEACON CRC 試験		ARRAY-818-302 試験