

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] オジェンダ錠100mg、同ドライシロップ300mg
[一 般 名] トボラフェニブ
[申 請 者 名] IPSEN株式会社
[申請年月日] 令和 7 年11月27日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本邦において、承認用法・用量における薬物動態試験を実施し、結果が得られ次第、試験成績及び解析結果を提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。また、当該試験の結果が得られるまでの間は、適切な安全性確保の体制が整備された一定の要件を満たした医療施設においてのみ本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
3. 日本人の *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫患者に対する本剤の有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施した上で、当該調査の結果を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] オジェンダ錠 100 mg、同ドライシロップ 300 mg
[一 般 名] トボラフェニブ
[申 請 者] IPSEN 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 27 日

令和 8 年 8 月 13 日付の上記品目の審査報告書の別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
75	脚注 77	FIREFLY-1 試験 Arm 1 と同様に帰無仮説における奏効率を 21%と設定し、FIREFLY-1 試験 Arm 1 の結果から本薬の奏効率を 62.3%と仮定した場合に、 <u>必要症例数 16 例及び有意水準（両側）0.05</u> の下で正確二項検定の検出力が 89.7%と算出されたことから、評価不能例等を考慮して設定された。	FIREFLY-1 試験 Arm 1 と同様に帰無仮説における奏効率を 21%と設定し、FIREFLY-1 試験 Arm 1 の結果から本薬の奏効率を 62.3%と仮定した場合に、有意水準（両側）0.05 の下で正確二項検定の検出力が 89.7%と算出されたことから、評価不能例等を考慮して設定された。

（下線部変更）

以上

審査報告書

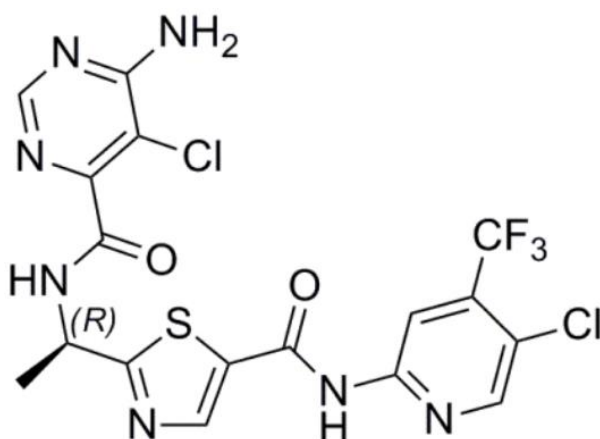
令和 8 年 8 月 13 日

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] ①オジェンダ錠 100 mg
②オジェンダドライシロップ 300 mg
- [一 般 名] トボラフェニブ
- [申 請 者] IPSEN 株式会社
- [申 請 年 月 日] 令和 7 年 11 月 27 日
- [剤 形 ・ 含 量] ①1 錠中にトボラフェニブ 100 mg を含有する錠剤
②1 ボトル中にトボラフェニブ 429.72 mg を含有するドライシロップ剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化 学 構 造]



分子式： $C_{17}H_{12}Cl_2F_3N_7O_2S$

分子量： 506.29

化学名：

- (日 本 名) 6-アミノ-5-クロロ-N-[(1R)-1-(5-{[5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルバモイル}-1,3-チアアゾール-2-イル)エチル]ピリミジン-4-カルボキシアミド
- (英 名) 6-Amino-5-chloro-N-[(1R)-1-(5-{[5-chloro-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)ethyl]pyrimidine-4-carboxamide

[特 記 事 項] 条件付き承認制度の適用対象 (令和 8 年 2 月 4 日付け医薬薬審発 0204 第 1 号)

希少疾病用医薬品（指定番号：（R7 薬）第 741 号、令和 7 年 11 月 27 日付け医薬薬審
発 1127 第 1 号）

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫に対する一定の有効性は示され、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。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

なお、光線過敏症、腫瘍出血、肝機能障害、不整脈、日本人患者における薬物動態及び使用実態下における *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫患者に対する有効性について、製造販売後においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

BRAF 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫

[用法及び用量]

①通常、トボラフェニブとして以下の用量を週 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回投与量
0.90 m ² 以上 1.12 m ² 以下	400 mg
1.13 m ² 以上 1.39 m ² 以下	500 mg
1.40 m ² 以上	600 mg

②通常、トボラフェニブとして以下の用量を週 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回投与量
0.30 m ² 以上 0.35 m ² 以下	125 mg
0.36 m ² 以上 0.42 m ² 以下	150 mg
0.43 m ² 以上 0.48 m ² 以下	175 mg
0.49 m ² 以上 0.54 m ² 以下	200 mg
0.55 m ² 以上 0.63 m ² 以下	225 mg
0.64 m ² 以上 0.77 m ² 以下	275 mg
0.78 m ² 以上 0.83 m ² 以下	300 mg
0.84 m ² 以上 0.89 m ² 以下	350 mg
0.90 m ² 以上 1.05 m ² 以下	375 mg
1.06 m ² 以上 1.25 m ² 以下	450 mg
1.26 m ² 以上 1.39 m ² 以下	525 mg
1.40 m ² 以上	600 mg

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 本邦において、承認用法・用量における薬物動態試験を実施し、結果が得られ次第、試験成績及び解析結果を提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。また、当該試験の結果が得られるまでの間は、適切な安全性確保の体制が整備された一定の要件を満たした医療施設においてのみ本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
3. 日本人の *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫患者に対する本剤の有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施した上で、当該調査の結果を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 6 月 5 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] ①オジェンダ錠 100 mg
 ②オジェンダドライシロップ 300 mg
- [一 般 名] トボラフェニブ
- [申 請 者] IPSEN 株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 11 月 27 日
- [剤形・含量] ①1 錠中にトボラフェニブ 100 mg を含有する錠剤
 ②1 ボトル中にトボラフェニブ 429.72 mg を含有するドライシロップ剤

[申請時の効能・効果]

- ①② **BRAF** 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫

[申請時の用法・用量]

- ① 通常、体表面積に基づいて週 1 回 380 mg/m²を食事に関連なく経口投与する。ただし、最大用量は 600 mg までとする。体表面積に基づいた推奨用量を示す。

体表面積に基づく推奨用量（錠剤）

体表面積	推奨用量（週 1 回）
0.30-0.89 m ²	ドライシロップを投与
0.90-1.12 m ²	400 mg
1.13-1.39 m ²	500 mg
≥1.40 m ²	600 mg

- ② 通常、体表面積に基づいて週 1 回 380 mg/m²を食事に関連なく経口投与する。ただし、最大用量は 600 mg までとする。体表面積に基づいた推奨用量を示す。

体表面積に基づく推奨用量（ドライシロップ）

体表面積	投与量*	推奨用量（週 1 回）
0.30-0.35 m ²	5 mL	125 mg
0.36-0.42 m ²	6 mL	150 mg
0.43-0.48 m ²	7 mL	175 mg
0.49-0.54 m ²	8 mL	200 mg
0.55-0.63 m ²	9 mL	225 mg
0.64-0.77 m ²	11 mL	275 mg
0.78-0.83 m ²	12 mL	300 mg
0.84-0.89 m ²	14 mL	350 mg
0.90-1.05 m ²	15 mL	375 mg
1.06-1.25 m ²	18 mL	450 mg
1.26-1.39 m ²	21 mL	525 mg
≥ 1.40 m ²	24 mL	600 mg

*：1 ボトルあたりの最大用量は 300 mg（12 mL）。

[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	7
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	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	20
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	26
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	38
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	38
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	80

[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

BRAF は MAPK 経路の活性化に関与しており、当該遺伝子変異又は融合遺伝子により下流の MEK 及び ERK を含む MAPK 経路を介したシグナル伝達が恒常的に活性化され、細胞の異常増殖等を引き起こすと考えられている (J Clin Oncol 2005; 23: 6771-90、Cancer Discov 2019; 9: 329-41 等)。

本薬は、米国 Biogen Idec 社及び米国 Sunesis Pharmaceuticals 社 (現 Viracta Therapeutics 社) の共同研究により創製された低分子化合物であり、単量体及び二量体で活性化する BRAF のキナーゼ活性を阻害することにより、*BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

米国 Millennium Pharmaceuticals, Inc. (現武田薬品工業株式会社) により、2011 年 9 月から進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (C28001 試験) が実施され、その後、米国 Day One 社により、2021 年 4 月から化学療法歴のある *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する進行・再発の LGG 患者を対象とした海外第 II 相試験 (FIREFLY-1 試験 Arm 1) が実施された。

米国では、FIREFLY-1 試験 Arm 1 を主要な試験成績として 2023 年 8 月に承認申請が行われ、2024 年 4 月に「OJEMDA is indicated for the treatment of patients 6 months of age and older with relapsed or refractory pediatric low-grade glioma (LGG) harboring a BRAF fusion or rearrangement, or BRAF V600 mutation.」を効能・効果として迅速承認された。EU では、FIREFLY-1 試験 Arm 1 を主要な試験成績として 2025 年 2 月に承認申請が行われ、2026 年 4 月に「Ojemda is indicated as monotherapy for the treatment of patients 6 months of age and older with paediatric low-grade glioma (LGG) harbouring a BRAF fusion or rearrangement, or BRAF V600 mutation, who have progressed after one or more prior systemic therapies」を効能・効果として条件付き承認された。

なお、2026 年 4 月時点において、*BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する進行・再発の LGG に係る効能・効果にて、3 の国又は地域で承認されている。

今般、申請者は、海外の臨床試験成績に基づき日本人の *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する進行・再発の LGG 患者に対する本薬の有効性及び安全性は評価可能として、本薬の承認申請を行った。

なお、本薬は、医薬品の条件付き承認制度適用の対象とされている (令和 8 年 2 月 4 日付け医薬薬審発 0204 第 1 号)。また、本薬は 2025 年 11 月に「*BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫」を予定される効能又は効果として、希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R7 薬) 第 741 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、吸湿性、融点、溶解性、酸解離定数及び分配係数について検討された。原薬には、2 種類の結晶形 (■■■■ (パターン 1) 及び■■■■ (パターン 4)) が認められているが、実生産における製造方法では ■■■■ のみが生成されることが確認され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、UV-VIS、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、IR、元素分析、MS 及び単結晶 X 線構造解析により確認された。

2.1.2 製造方法

原薬は $\blacksquare^{1)}$ 、 $\blacksquare^{2)}$ 及び $\blacksquare^{3)}$ を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の検討

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
鏡像異性体	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	規格及び試験方法

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、HPLC)、純度試験 [元素不純物 (ICP-MS)、類縁物質 (HPLC)、鏡像異性体 (HPLC)、残留溶媒 (GC)]、水分、強熱残分、微生物限度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット： 3 ロット	25℃	60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋 (乾燥剤入り) + 高密度ポリエチレン製ドラム	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋 (乾燥剤入り) に入れ、これを高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は $\blacksquare$ カ月まで継続予定である。

1) $\blacksquare$

2) $\blacksquare$

3) $\blacksquare$

2.2 製剤（錠剤）

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 100 mg 含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、コポビドン、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライオレンジ（XXXXXXXXXX）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合 1、粉碎・篩過、混合 2、XXXXXXXXXX、粉碎、篩過、最終混合及び包装からなる製剤中間体を製造する工程に続き、前混合、混合 1、混合 2、打錠、フィルムコーティング、包装、試験及び保管からなる工程により製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の検討

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
鏡像異性体	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法
結晶性	製造方法、規格及び試験方法

重要工程は製剤中間体の製造方法におけるXXXXXXXXXX工程である。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [HPLC (フォトダイオードアレイ検出器)]、純度試験 [類縁物質 (HPLC)、鏡像異性体 (HPLC)、結晶性 (粉末 X 線回折)]、水分、製剤均一性 [含量均一性 (HPLC)]、微生物限度、溶出性 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット： 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン/ポリ塩化ビニル及びアルミ箔）に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXXカ月まで継続予定である。

2.3 製剤（ドライシロップ剤）

2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1 ガラス瓶（30 mL）中に原薬 429.72 mg 含有するドライシロップ剤である。製剤には、結晶セルロース、D-マンニトール、コポビドン、マルトデキストリン、軽質無水ケイ酸、シリコン消泡剤、ラウリル硫酸ナトリウム、スクラロース及びストロベリーフレーバーが添加剤として含まれる。

2.3.2 製造方法

製剤は、混合 1、粉碎・篩過、混合 2、XXXXXXXXXX、粉碎、篩過、最終混合及び包装からなる製剤中間体を製造する工程に続き、篩過・混合、前混合、混合 1、混合 2、混合 3、ボトル充填・施栓、試験及び保管からなる工程により製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 5）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の検討

表 5 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
鏡像異性体	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法
結晶性	製造方法、規格及び試験方法

重要工程は製剤中間体の製造方法におけるXXXXXXXXXX工程である。

2.3.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験〔HPLC（フォトダイオードアレイ検出器）〕、純度試験〔類縁物質（HPLC）、鏡像異性体（HPLC）、結晶性（粉末 X 線回折）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性（HPLC）〕、微生物限度、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.3.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 6 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 6 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット： 3 ロット	25℃	60%RH	ポリプロピレン製チャイルドレジスタントキャップ＋ガラス瓶	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ポリプロピレン製チャイルドレジスタントキャップ付きガラス瓶に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤（錠剤）の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、製剤（ドライシロップ剤）に含まれる新添加剤の規格及び試験方法、安定性並びに安全性について確認中であることから、製剤（ドライシロップ剤）の品質に関する最終的な判断は審査報告（2）に記載する。

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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 BRAF に対する結合性（CTD 4.2.1.1.13）

BRAF に対する本薬の結合部位が、BRAF（組換えタンパク）及び本薬の共結晶を用いた X 線結晶構造解析により検討された。その結果、本薬は、BRAF のキナーゼドメインにおける ATP 結合部位及びアロステリック部位に結合することが示唆された。

3.1.2 RAF 等に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.5、CTD 4.2.1.1.7、CTD 4.2.1.1.8）

BRAF V600E 並びに野生型 BRAF、CRAF 及び ARAF（組換えタンパク）に対する本薬の阻害作用が、FRET 法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 7 のとおりであった。

表 7 RAF に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
BRAF V600E	20	7.1±2.3
野生型 BRAF	4	10.1±5.6
野生型 CRAF	2	0.70*
野生型 ARAF	1	54.7

平均値±標準偏差、*：個別値は不明

256 種類の各種キナーゼ（組換えタンパク）に対する本薬の阻害作用が、³³P 標識した ATP の取込み量を指標に検討された。その結果、本薬 200 nmol/L による阻害率⁴⁾ が 50%以上であった 9 種類のキナーゼにおける IC₅₀ 値は表 8 のとおりであった。

表 8 各種キナーゼに対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
FRK	1	EphA8	20	Abl	34
Arg	3	DDR2	23	SAPK2a	50
Lck	16	EphA2	28	SAPK2b	221

n 数及びばらつきは不明

申請者は、本薬による FRK、Arg、Lck、EphA8、DDR2、EphA2、Abl 及び SAPK2a の阻害は消化管毒性、骨髓毒性、血液毒性、皮膚毒性及び生殖毒性、並びに SAPK2b の阻害は成長遅延の発現に寄与する可能性がある（Cancer Metastasis Rev 2016; 35: 179-99 等）旨を説明している。また、申請者は、本薬の臨床試験において認められた消化管毒性は主に Grade 1 及び 2 であり、管理可能であったことから、上記

⁴⁾ 阻害率 (%) = {1 - (本薬存在下におけるキナーゼ活性) / (本薬非存在下におけるキナーゼ活性)} × 100

キナーゼの阻害に起因する消化管毒性が安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

なお、上記の想定される有害事象に関する、毒性試験で認められた所見、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた機構の判断について、骨髄毒性及び血液毒性は「7.R.3.4 血球減少」、皮膚毒性は「7.R.3.2 皮膚障害（光線過敏症を除く）」、成長遅延は「7.R.3.3 成長発達障害」、生殖毒性は「5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について」の項に記載する。

3.1.3 BRAF の下流のシグナル伝達分子に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.10）

BRAF V600D を発現するヒト悪性黒色腫由来 WM-266-4 細胞株を皮下移植したヌードマウス（2 例/群）に本薬 12.5、25 又は 50 mg/kg が単回経口投与され、腫瘍組織における ERK のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、対照（PEG400）群と比較して、本薬群で ERK のリン酸化の減少が認められた。

3.1.4 BRAF V600 変異又は BRAF 融合遺伝子を有する悪性腫瘍由来細胞株等に対する腫瘍増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro*（CTD 4.2.1.1.9）

野生型又は各種変異型 BRAF を発現するヒト悪性腫瘍由来細胞株を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値は表 9 のとおりであった。

表 9 各種細胞株に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

細胞株	由来	BRAF 遺伝子異常	EC ₅₀ 値 (μmol/L)
MDA-MB-231	乳癌	G464V	3-10
NCI-H1666	肺癌	G466V	> 10
NCI-H1395		G469A	3-10
NCI-H1755			—*
NCI-H2087		L597V	3-10
WM-266-4	悪性黒色腫	V600D	0.17
A375		V600E	0.24
Malme-3M			0.4
SK-MEL-28			0.85
HT-29			1.4
COLO205	CRC	1.5	
RKO		3-10	
BxPC-3	膵癌	V487_P492delinsA	3

n 数及びばらつきは不明、*：腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。

3.1.4.2 *in vivo*（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.11、4.2.1.1.12）

BRAF V600D 変異を有する WM-266-4 細胞株又は BRAF V600E 変異を有する A375 細胞株を皮下移植したヌードマウス（10 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 8 又は 13 日目⁵⁾を試験開始日（第 1 日目）とし、第 1 日目から第 14 日目まで本薬 6、12.5、25 又は 50 mg/kg を QD で経口投与され、第 14 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、TGI⁶⁾ は、表 10 のとおりであった。

⁵⁾ 試験開始日の腫瘍体積は、約 200 mm³であった。

⁶⁾ TGI (%) = [1 - { (本薬群の試験最終日の腫瘍体積) - (本薬群の試験開始日の腫瘍体積) } / { (対照群の試験最終日の腫瘍体積) - (対照群の試験開始日の腫瘍体積) }] × 100

表 10 BRAF V600 変異を有する各種細胞株を皮下移植したヌードマウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用（第 14 日目）

細胞株	本薬 (mg/kg)	n	TGI (%)
WM-266-4	6	10	46*
	12.5	10	66*
	25	10	68*
	50	10	76*
A375	50	10	93*

*：対照（PEG400）群に対して $p < 0.0001$ （Dunnett の多重比較検定）

BRAF V600E 変異を有する①HT-29 細胞株又は②COLO205 細胞株を皮下移植したヌードマウス（10 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 11 又は 9 日目⁷⁾を試験開始日（第 1 日目）とし、第 1 日目から①第 28 日目又は②第 21 日目まで本薬 12.5、25 又は 50 mg/kg を QD 又は Q2D で経口投与され、①第 28 日目又は②第 21 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、TGI⁶⁾は、表 11 のとおりであった。

表 11 BRAF V600E 変異を有する各種細胞株を皮下移植したヌードマウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用^{*1}

細胞株	用法	用量 (mg/kg)	n	TGI (%)
HT-29	QD	25	10	20 ^{*2}
		50	10	44 ^{*3}
COLO205	QD	12.5	10	58 ^{*3}
		25	10	81 ^{*3}
	Q2D	12.5	10	49 ^{*3}
		25	10	65 ^{*3}
		50	10	75 ^{*3}

*1：HT-29 細胞株を皮下移植したヌードマウスでは第 28 日目、COLO205 細胞株を皮下移植したヌードマウスでは第 21 日目、*2：対照（PEG400）群に対して $p < 0.05$ （Dunnett の多重比較検定、以下同）、*3：対照（PEG400）群に対して $p < 0.001$

AGK-BRAF 融合遺伝子⁸⁾を有する悪性黒色腫患者由来 ME11971 腫瘍組織片を皮下移植した NOD/SCID マウス（10 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。一定の腫瘍体積（約 151 mm³）に達した日を試験開始日（第 1 日目）とし、第 1 日目から第 14 日目まで本薬 12.5、25 又は 50 mg/kg を QD で経口投与され、第 14 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、TGI⁹⁾は、表 12 のとおりであった。

表 12 AGK-BRAF 融合遺伝子を有する ME11971 腫瘍組織片を皮下移植した NOD/SCID マウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用（第 14 日目）

細胞株	用量 (mg/kg)	n	TGI (%)
ME11971	12.5	10	92*
	25	10	98*
	50	10	96*

*：対照（蒸留水）群に対して $p < 0.001$ （一元配置分散分析）

3.1.5 NF1 遺伝子変異を有する腫瘍に対する有効性

申請者は、NF1 は、17 番染色体上の NF1 遺伝子変異により生じる遺伝性疾患であり、成長過程で神経線維腫等の発症が認められることが報告されており（Childs Nerv Syst 2024; 40: 3241-50）、LGG 患者の中には一定数 NF1 遺伝子変異を有する患者が含まれることから、以下の項において、NF1 遺伝子変異を有する腫瘍に対する本薬の有効性について検討した。

⁷⁾ 試験開始日の腫瘍体積は、約 250 mm³であった。

⁸⁾ AGK 遺伝子のエクソン 1～2 と BRAF 遺伝子のエクソン 8～18 が融合

⁹⁾ TGI (%) = [1 - (本薬群の試験最終日の腫瘍体積) / (対照群の試験最終日の腫瘍体積)] × 100

3.1.5.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.3)

BRAF 遺伝子異常を有さず、*NF1* 遺伝子変異¹⁰⁾ を有する悪性末梢神経鞘腫瘍由来 sNF96.2 細胞株、悪性黒色腫瘍由来 MeWo 細胞株及び非小細胞肺癌由来 NCI-H1838 細胞株、並びに *BRAF* V600 変異を有するヒト悪性黒色腫瘍由来 A375 細胞株を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 13 のとおりであった。

表 13 各種細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
A375	0.799
sNF96.2	1.823
MeWo	> 10
NCI-H1838	> 10

n=1

3.1.5.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.14、4.2.1.1.16、4.2.1.1.17)

叢状神経線維腫の形成が認められるマウス¹¹⁾ (本薬群：12 例、対照群：11 例) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。マウスは約 4 カ月齢に達した時点を試験開始日 (第 1 日目) として、第 1 日目から本薬 25 mg/kg を QD で 12 週間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、本薬の投与終了時において、対照 (蒸留水) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。

BRAF 遺伝子異常を有さず、*NF1* 遺伝子変異を有する肉腫患者由来 CTG-1542 腫瘍組織片又は MeWo 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。一定の腫瘍体積 (247 又は 106 mm³) に達した日を試験開始日 (第 0 日目) とし、本薬 25 mg/kg が QD 経口投与され、第 13 又は 26 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、CTG-1542 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて、対照 (0.5%ポリソルベート 80 含有 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められなかった (図 1)。一方、MeWo 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、対照 (蒸留水) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。なお、MeWo 細胞を皮下移植したヌードマウスを用いた試験の結果解釈について、申請者は、対照群に対して本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められたものの、本薬群の腫瘍増殖抑制作用は限定的であると考える旨を説明している。

¹⁰⁾ *NF1* 遺伝子から産生される、RAS の活性化を抑制する RAS-GTPase 活性化タンパク質である neurofibromin の機能喪失を生じる変異

¹¹⁾ *Postn* 遺伝子のプロモーター下で発現する Cre リコンビナーゼによってシュワン細胞特異的に neurofibromin 1 遺伝子を欠損させたトランスジェニックマウス (Oncotarget 2016; 7: 7403-14)

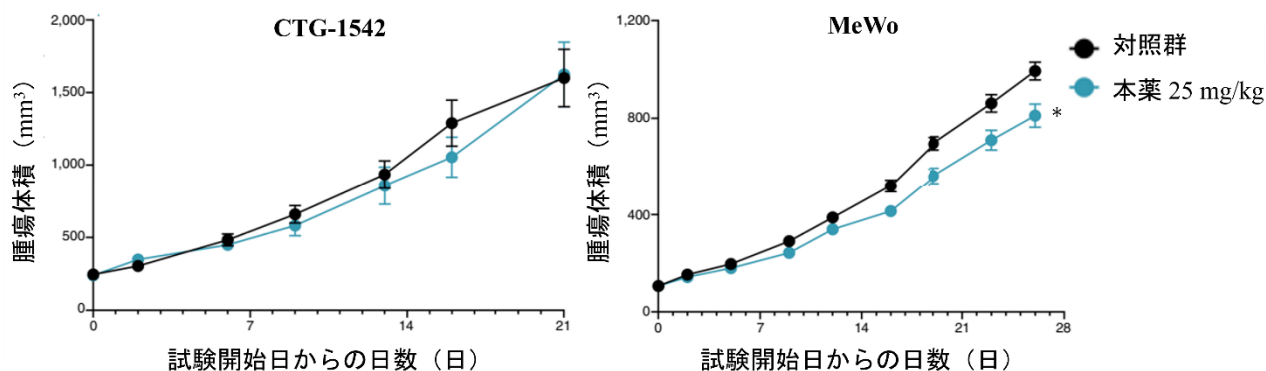


図1 肉腫患者由来腫瘍組織片又は MeWo 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n=10、平均値±標準誤差、*: 対照群に対して $p < 0.05$ (Dunnett 検定)

上記の結果から、本薬は *BRAF* 遺伝子異常を伴わない *NF1* 遺伝子変異を有する一部の腫瘍において腫瘍増殖抑制作用を示さないことが示唆されたため、申請者は、本薬は *BRAF* 遺伝子異常を伴わない *NF1* 遺伝子変異を有する一部の腫瘍において腫瘍増殖抑制作用を示さなかったことについて、添付文書を用いて医療現場に情報提供する予定である旨を説明している。

3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2)

169 種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に対する本薬の阻害作用が、放射性標識リガンド結合試験及び酵素活性試験により検討された。その結果、アデノシン A_{2A} 受容体、アデノシン A_3 受容体及びグルタミン酸 NMDA ポリアミン受容体において、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ により 50%以上の阻害作用が認められた。

アデノシン A_{2A} 受容体、アデノシン A_3 受容体及びグルタミン酸 NMDA ポリアミン受容体に対する本薬の阻害作用が、放射性標識リガンド結合試験により検討され、アデノシン A_{2A} 受容体、アデノシン A_3 受容体及びグルタミン酸 NMDA ポリアミン受容体に対する本薬の IC_{50} 値 (n=1) は、それぞれ 1.11、5.42 及び 5.81 $\mu\text{mol/L}$ であった。

申請者は、上記の結果について、臨床用量投与時の血漿中非結合形本薬の C_{max} (0.279 $\mu\text{mol/L}$)¹²⁾ を考慮すると、各種受容体に対する本薬の作用により、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.3)

ラット (10 例/群) に本薬 500、1,000 又は 1,500 mg/kg が単回経口投与され、中枢神経系に対する本薬の影響が、機能観察総合評価法により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

¹²⁾ 海外第 I 相試験 (C28001 試験) において、成人患者に本薬 600 mg を QD で経口投与した際の投与 22 日目における本薬の C_{max} (11.16 $\mu\text{mol/L}$) 及びヒトにおける血漿タンパク非結合率 (2.5%) (4.2.2 参照) に基づき算出された。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流等に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.5)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 1、3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は 8.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.3.2.2 心血管系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1 [非 GLP 試験]、4.2.1.3.6)

イヌ (2 例/群) に本薬 25 及び 125 mg/kg が単回経口投与され、心拍数、血圧、心電図 (PR、QRS、RR、QT 及び QTc) 等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 25 及び 125 mg/kg 投与により、心拍数の増加並びに PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔の短縮が認められた。また、本薬 125 mg/kg 投与により、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧の上昇が認められた。

カンクイザル (6 例) に本薬 10、30 及び 60 mg/kg が単回経口投与され、心拍数、血圧、心電図 (PR、QRS、RR、QT 及び QTcB) 等に対する本薬の影響が検討された。その結果、用量依存的な心拍数の増加及び QT 間隔の短縮、並びに本薬 60 mg/kg 投与により、収縮期血圧及び平均動脈圧の上昇が認められた。

なお、心血管系に及ぼす影響について、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた機構の判断は「7.R.3.8 心臓障害」の項に記載する。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.4)

ラット (16 例/群) に本薬 500、1,000 又は 1,500 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 1,000 及び 1,500 mg/kg 投与により、呼吸数の増加、本薬 500、1,000 及び 1,500 mg/kg 投与により、一回換気量及び毎分換気量の増加が認められた。

申請者は、FIREFLY-1 試験において認められた肺炎、咳嗽及び呼吸困難の発現頻度は低く、これらの Grade 3 以上の有害事象も限定的であったことを考慮すると、上記の所見が臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非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。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び *BRAF* 遺伝子変異又は *BRAF* 融合遺伝子を有する神経膠腫に対する有効性について、以下のように説明している。

BRAF は MAPK 経路の活性化に関与するが、*BRAF* 変異型では恒常的にキナーゼ活性が亢進し、下流の MAPK シグナル伝達分子を活性化することで、腫瘍細胞の増殖促進、アポトーシス抑制等を引き起こすと考えられている (Nat Rev Cancer 2003; 3: 11-22 及び Nat Rev Mol Cell Biol 2004; 5: 875-85)。

BRAF 遺伝子異常は、小児の LGG の約 70%に認められ、成人の LGG では頻度が低いことが報告されており、*BRAF* のコドン 600 番目のアミノ酸であるバリンの点変異 (V600 変異) の他、*BRAF* 遺伝子の融合が認められる (Acta Neuropathol Commun 2020; 8: 30 等)。

① *BRAF* 遺伝子変異について

BRAF 遺伝子異常を有する小児の LGG のうち、約 30% の患者で *BRAF* V600E 変異が認められている旨が報告されている (Cancer Cell 2020; 37:569-83 等)。*BRAF* V600 変異により、セリン/スレオニンキナーゼである *BRAF* は恒常的に活性化され、神経膠腫の生存及び増殖に寄与することが報告されている (Cancer Res 2008; 68: 8673-7 等)。

② *BRAF* 融合遺伝子について

BRAF 遺伝子異常を有する小児の LGG のうち、約 65% の患者で *KIAA1549-BRAF* 融合遺伝子等が認められている旨が報告されている (Cancer Cell 2020; 37: 569-83 等)。パートナー遺伝子の N 末端部分と *BRAF* の C 末端キナーゼドメインとの融合で構成される *BRAF* 融合タンパクは、RAS 非依存的に二量体を形成することで恒常的に活性化し、神経膠腫の生存及び増殖に寄与することが報告されている (Neuro Oncol 2017; 19: 774-85、Cancer Cell 2020; 37: 569-83 等)。

本薬は *BRAF* のキナーゼドメインにおける ATP 結合部位及びアロステリック部位に結合し、変異型 *BRAF* のキナーゼ活性を阻害することで、*BRAF* の下流の ERK 等のリン酸化を阻害し (3.1.1、3.1.2 及び 3.1.3 参照)、*BRAF* 遺伝子変異又は *BRAF* 融合遺伝子を有する腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられる。

上記の作用機序に加え、本薬は *KIAA1549-BRAF* 融合遺伝子を有する神経膠腫患者由来腫瘍組織片に対して腫瘍増殖抑制作用を示したこと (Neuro Oncol 2017; 19: 774-85) 等を考慮すると、*BRAF* 融合遺伝子を有する神経膠腫に対する有効性は期待できると考える。

また、*BRAF* V600 変異を有するヒト神経膠腫由来細胞株に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、本薬は、*BRAF* 融合遺伝子と同様に、V600 変異を有する *BRAF* のキナーゼ活性を阻害すること (3.1.2 参照及び Neuro Oncol 2017; 19: 774-85) 等を踏まえると、*BRAF* V600 変異を有する神経膠腫に対しても有効性は期待できると考える。

なお、*BRAF* V600 変異以外の *BRAF* 遺伝子変異を有する神経膠腫に対する本薬の有効性について、当該変異を有するヒト神経膠腫由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、*BRAF* V600 変異以外の *BRAF* 遺伝子変異は *BRAF* の二量体化を促進することで *BRAF* を恒常的に活性化することから (Nature 2017; 548: 234-8)、本薬は *BRAF* V600 変異以外の *BRAF* 変異型に対しても V600 変異と同様にキナーゼ阻害活性を示すと考え、及び一部の細胞株¹³⁾を除き、*BRAF* V600 変異以外の *BRAF* 遺伝子変異を有するヒト悪性腫瘍由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.4.1 参照) を踏まえると、*BRAF* V600 変異を有する神経膠腫と同様に有効性が期待できると考える。

申請者は、本薬と本邦で *BRAF* 遺伝子変異陽性の LGG に係る効能・効果で承認されている *BRAF* 阻害剤であるダブラフェニブとの薬理学的特性の差異について、以下のように説明している。

¹³⁾ 申請者は、一部の *BRAF* 変異型を発現するヒト肺癌由来細胞株において本薬による増殖抑制作用が認められなかった (3.1.4.1 参照) 理由について、以下のように説明している。

- *BRAF* G466V 変異を有する NCI-H1666 細胞株では、*BRAF* キナーゼ活性が低下している旨が報告されていること (Nat Commun 2026; 17: 2484)
- *BRAF* G469A 変異を有する NCI-H1755 細胞株では、*BRAF* の活性化のみならず、RAS の活性化及び EGFR によるシグナル伝達が亢進している旨が報告されていること (Nat Commun 2026; 17: 2484 及び Oncotarget 2017; 8: 27155-65)

- ダブラフェニブを含む Type I BRAF 阻害剤は、単量体として活性化する BRAF のみに結合し、阻害作用を示すことから、二量体で活性化する BRAF 融合タンパクに対して阻害作用を示さないことが報告されている (Neuro Oncol 2017; 19: 774-85)。一方、Type II BRAF 阻害剤である本薬は、単量体及び二量体で活性化する BRAF いずれに対しても結合し、阻害作用を示すことから、BRAF 融合タンパクに対しても阻害作用を示すことが報告されている (Neuro Oncol 2017; 19: 774-85 及び J Biol Chem 2023; 299: 104634)。
- Type I BRAF 阻害剤により阻害された単量体の BRAF は、RAS 依存的に Type I BRAF 阻害剤非結合の BRAF と二量体化し、当該 BRAF を活性化させることで、MEK を含む MAPK 経路のシグナル伝達を誘導するため (Nature 2010; 464: 427-30)、Type I BRAF 阻害剤による当該シグナル伝達経路の阻害には MEK 阻害剤の併用を必要とする。一方、本薬は Type I BRAF 阻害剤で認められる活性化を誘導しないため、MEK 阻害剤を併用せずとも本薬のみで MAPK 経路のシグナルを阻害する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、*BRAF* 遺伝子変異を有する神経膠腫に対する本薬の有効性については、*BRAF* G466V 変異を有する肺癌由来細胞株 (NCI-H1666) 及び *BRAF* G469A 変異を有する肺癌由来細胞株 (NCI-H1755) に対して腫瘍増殖抑制作用が示されていないこと (3.1.4.1 参照) を踏まえると、現時点で不明な点が残されていると考える。当該情報については、本薬の臨床使用時において、有効性の予測や適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、非臨床試験成績 (3.1.5 参照) に加えて、*FIREFLY-1* 試験において *NF1* 遺伝子の体細胞変異又は生殖細胞系列の変異が既知又は予測される患者及び *NF1/NF2* の診断が既知である又は疑いがある患者は除外されていたこと (7.1.1.1 参照) を踏まえると、*BRAF* 遺伝子異常及び *NF1* 遺伝子変異を有する神経膠腫に対する本薬の有効性は現時点で不明であることから、製造販売後において通常の安全性監視活動の中で情報収集するとともに、製造販売後調査においても必要に応じて情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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

動物における本薬の PK は、サル等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

サル血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた (定量下限: 2.0 ng/mL 又は 1.0 ng/mL¹⁴⁾)。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィー法により行われた (定量下限: 0.009 µg Eq./g)。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性サルに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 3、10、30 若しくは 100 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 14)。経口投与時における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-inf}) は、検討された用量範囲において用量比を下回って増加した。申請者は、本薬の曝露量が用量比を下回って

¹⁴⁾ サルを用いた単回投与試験 (4.1.1 参照) の定量下限は 2.0 ng/mL、サルを用いた反復投与試験 (4.1.2 参照) の定量下限は 1.0 ng/mL であった。

増加した理由について、高用量では投与量に対して本薬の溶解度が相対的に低下し、溶解過程が吸収の律速となったことに起因すると考える旨を説明している。

表 14 本薬の PK パラメータ (雄性サル、単回静脈内又は経口投与)

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	BA ^{*2} (%)
静脈内	1	0.79±0.11	0.083 (0.083, 1)	11.9±0.93	17.8±0.63	—
経口	3	0.32±0.05	5 (0.25, 5)	9.83±2.73	16.2±1.98	27.4±7.72
	10	0.59±0.13	10 (3, 12)	23.3±6.33	15.1±1.02	19.7±5.33
	30	1.23±0.15	5 (3, 24)	64.6±9.02	15.6±0.80	18.1±2.49
	100	2.71±1.10	24 (24, 48)	160±51.8	17.5±1.84	13.3±4.27

平均値±標準偏差、n=4、—：該当せず、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：AUC_{0-inf}に基づき算出された

4.1.2 反復投与

雌雄サルに本薬 3、10 又は 30 mg/kg を Q2D で 29 日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 15)。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。

表 15 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、29 日間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} [*] (h)		AUC _{0-last} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	3	1,400±315	1,190±204	1 (1, 2)	4 (1, 4)	18,900±3,160	20,500±3,950
	10	4,140±391	4,080±594	4 (2, 6)	4 (2, 6)	89,400±13,000	85,500±6,650
	30	8,500±1,480	8,450±3,730	5 (4, 10)	6 (4, 10)	235,000±46,300	228,000±66,800
29	3	1,150±170	1,330±218	2 (1, 2)	2 (1, 4)	19,100±1,860	24,600±5,150
	10	3,910±552	3,820±493	4 (2, 6)	5 (4, 6)	94,400±19,400	84,400±8,730
	30	8,490±1,470	6,480±1,310	5 (2, 6)	6 (2, 10)	222,000±68,600	179,000±41,800

平均値±標準偏差、n=6、*：中央値（最小値，最大値）

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 5 µmol/L の P_{app} A→B 及び P_{app} B→A は、それぞれ 35.8～50.7×10⁻⁶ 及び 43.2～54.0×10⁻⁶ cm/秒であった。申請者は、当該結果に加え、高膜透過性のプロプラノロール及び低膜透過性のアテノロールの P_{app} A→B は、それぞれ 16.7～21.8×10⁻⁶ 及び 0.21～0.27×10⁻⁶ cm/秒であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラットに ¹⁴C 標識体 5.23 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織における組織中放射能濃度は投与 1 時間後までに最高値を示した。小腸、副腎、肝臓、食道及び腎皮質における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ 16.7、16.6、13.3、10.7 及び 10.5 µg Eq./g）は、血液及び血漿中放射能濃度の最大値（それぞれ 1.43 及び 1.30 µg Eq./g）と比較して特に高値を示した。ぶどう膜及び有色皮膚における組織中放射能濃度の最大値はそれぞれ 6.07 及び 2.52 µg Eq./g であった。また、有色皮膚における放射能の AUC_{inf} (91.2 µg Eq.・h/g) は、非有色皮膚 (20.8 µg Eq.・h/g) と比較して高値を示した。

申請者は、上記の結果から、本薬及び本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆された旨を説明している。なお、眼及び皮膚における本薬の安全性については、「7.R.3.2 皮膚障害 (光線過敏症を除く)」及び「7.R.3.9 眼障害 (光線過敏症を除く)」の項に記載する。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの血漿と本薬（1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 4 又は 6 時間¹⁵⁾ インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 96.5～97.7、93.1～96.4、97.9～98.0、96.4～97.9、95.1～96.3 及び 97.5¹⁶⁾ % であった。

ヒト血清アルブミン（600 $\mu\text{mol/L}$ ）又はヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク（25 $\mu\text{mol/L}$ ）と本薬（0.3～10 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 6 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及びヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン及びヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパクへの本薬の結合率は、それぞれ 95.0～95.4 及び 38.7～45.5% であった。

4.2.3 血球移行性

ラット、サル及びヒトの血液と本薬（0.3～10 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、ラット、サル及びヒトにおける本薬の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 8.06～22.4、2.50～4.92 及び 4.09～6.53 であった。

4.2.4 胎盤透過性及び胎児移行性

本薬の胎盤透過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、本薬の脂溶性が高いこと（logP 値：3.6）等を考慮すると、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームと本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）を、NADPH 及びグルタチオン存在下において 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されず、ヒト肝ミクロソームにおける代謝物として M2（酸化体）が検出された。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞と本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 3 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されず、ヒト肝細胞における代謝物として、M2、M3 及び M4（いずれも酸化体）が検出された。

申請者は、以下の検討結果から、ヒトにおける本薬の代謝には主に AO 及び CYP2C8 が関与することが示唆された旨を説明している。なお、CYP2C8 を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.R.1 CYP2C8 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト S9 画分と本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）を、NADPH 存在下並びに AO 阻害剤（メナジオン 100 $\mu\text{mol/L}$ ）又はキサンチン酸化酵素/脱酸化酵素阻害剤（メトトレキサート 100 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下及び非存在下において 37°C で 1 時間インキュベートした。その結果、本薬のヒドロキシル化代謝物の生成が AO 阻害剤及びキサンチン酸化酵素/脱酸化酵素阻害剤存在下において減少した（各阻害剤非存在下に対する各阻害剤存在下におけるヒドロキシル化代謝物の生成率は、それぞれ 56.3 及び 91.3%）。
- ヒト CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）を発現させた昆虫細胞から調製し

¹⁵⁾ マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿は 4 時間、ウサギの血漿は 6 時間インキュベートされた。

¹⁶⁾ いずれの濃度においても 97.5% であった。

たミクロソームと本薬 (2 $\mu\text{mol/L}$) を、NADPH 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A4 存在下において、本薬のヒドロキシル代謝物の生成が認められた。一方、検討された他の CYP 分子種存在下において、本薬のヒドロキシル代謝物の生成は認められなかった。

- ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$) を、CYP 分子種 (2C8、2C9、2C19 及び 3A) の阻害剤¹⁷⁾ 及び NADPH 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、本薬の代謝における CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A の寄与率は、それぞれ 13.8～31.9、0.84～1.95、2.81～6.51 及び 4.69～10.9%と算出された。
- ヒト S9 画分と ^{14}C 標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$) を、NADPH 非存在下において 37°C で 1 時間インキュベートした。その結果、本薬の代謝における AO の寄与率は 48.8～77.9%と算出された。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 122 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入のラットから採取された投与 48 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び UK-1 (不明な極性代謝物) が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 54 及び 39%)。
- 胆管カニューレ未挿入及び挿入施術後のラットから採取された投与 48 時間後までの尿中には、いずれも主に M9 (酸化的 N-脱アルキル化及びアミド加水分解体) 及び M10 (チアゾールカルボキシアミド部分の加水分解体) が検出された (投与放射能に対する割合は①胆管カニューレ未挿入及び②挿入施術後のラットで、それぞれ①11.9 及び 5.72%並びに②7.75 及び 5.28%)。なお、未変化体は検出されなかった。
- 胆管カニューレ未挿入及び挿入施術後のラットから採取された投与 48 時間後までの糞中には、いずれも主に未変化体が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 64.5 及び 49.8%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後のラットから採取された投与 48 時間後までの胆汁中には、主に M6 (ピリミジンカルバモイル基の酸化的 N-脱アルキル化体)、M3 及び M10 が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 9.83、3.81 及び 3.73%)。なお、未変化体も検出された (投与放射能に対する割合は 1.26%)。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果等から、本薬は主に糞中に排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットに ^{14}C 標識体 122 mg/kg を単回経口投与した際の投与 144 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (放射能に対する割合) は、それぞれ 20.7 及び 76.1%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 122 mg/kg を単回経口投与した際の投与 72 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率 (放射能に対する割合) は、それぞれ 17.2、52.2 及び 26.3%であった。

¹⁷⁾ CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A の阻害剤として、それぞれケルセチン (100 $\mu\text{mol/L}$)、スルファフェナゾール (30 $\mu\text{mol/L}$)、ベンジルニルパノール (30 $\mu\text{mol/L}$) 及びアザムリン (5 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、本薬の脂溶性が高いこと (logP 値 : 3.6) 等を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} ($0.279 \mu\text{mol/L}^{12)}$) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2C8、2C9 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある旨を説明している。なお、本薬と CYP2C8、2C9 及び 3A 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.R.2 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($0.015 \sim 100 \mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の基質¹⁸⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 7.79、46.5、82.8 及び $40.5 \mu\text{mol/L}^{19)}$ であった。一方、その他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($0.00545 \sim 50 \mu\text{mol/L}$) を NADPH 非存在下又は存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6) の基質²⁰⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的相互作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質に対しても、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($1 \sim 30 \mu\text{mol/L}$) を NADPH 非存在下又は存在下でプレインキュベートした後に、CYP3A 基質 (テストステロン) とインキュベートし、CYP3A に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質の代謝に対して明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($0.015 \sim 50 \mu\text{mol/L}$) を UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15) の基質²¹⁾ 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、各 UGT 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は UGT1A1、1A3、1A4 及び 1A9 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 16.3、41.0、57.8 及び $54.4 \mu\text{mol/L}$ であった。一方、その他の UGT 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト初代培養凍結肝細胞と本薬 (CYP1A2、2B6 及び 3A4 : $0.781 \sim 50 \mu\text{mol/L}$ 、CYP2C8、2C9 及び 2C19 :

¹⁸⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれタクリン、ブプロピオン、アモジアキン、トルブタミド、S-メフェニトイン、デキストロメトルファン及びクロルゾキサゾン、並びに CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

¹⁹⁾ CYP3A に対する IC_{50} 値は、CYP3A の基質としてテストステロンを用いた際の値。なお、ミダゾラムの代謝に対して本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

²⁰⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。

²¹⁾ UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15 の基質として、それぞれ SN38、ケノデオキシコール酸、トリフルオペラジン、セロトニン、プロポフォル、ジドブジン及びオキサゼパムが用いられた。

1～10 $\mu\text{mol/L}$) を 24 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬存在下における CYP1A2、2B6、2C8 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加は、それぞれ溶媒対照の最大 13.4、12.4、8.11 及び 15.5 倍であった。また、本薬存在下における CYP2C9 及び 2C19 の mRNA 発現量の増加は、溶媒対照の 2 倍未満 (それぞれ最大 1.68 及び 1.32 倍) であったものの、陽性対照²²⁾ の 20%を超えた。

申請者は、以上の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} (0.279 $\mu\text{mol/L}$ ¹²⁾) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある旨を説明している。なお、本薬と CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.R.2 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、以下の検討結果から、本薬は検討されたいずれのトランスポーターの基質でないことが示された旨を説明している。

- Caco-2 細胞を用いて、P-gp 及び BCRP を介した本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、①BCRP 阻害剤 (Ko143) 存在下、②P-gp 及び BCRP 阻害剤 (エラクリダール) 存在下、並びに③P-gp 又は BCRP 阻害剤非存在下における本薬の efflux ratio は、それぞれ①0.896、②0.718 及び③0.827 であった。
- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (0.1～20 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、各トランスポーター非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み量の比は、いずれも 2 未満であった。

また、申請者は、以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} (0.279 $\mu\text{mol/L}$ ¹²⁾) を考慮すると、本薬による BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある旨を説明している。なお、本薬と BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.R.2 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- Caco-2 細胞を用いて、P-gp の基質 (³H 標識したジゴキシシン 25 nmol/L) 及び BCRP の基質 (³H 標識したエストロン-3-硫酸塩 17 nmol/L) の輸送に対する本薬 (6～50 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 1.42 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、本薬は P-gp の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は OCT2 を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株又は HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²³⁾ の輸送に対

²²⁾ 陽性対照 (フェノバルビタール 1,000 $\mu\text{mol/L}$) 存在下における CYP2C9 及び 2C19 の mRNA 発現量の増加は 6 倍未満 (それぞれ 3.84 及び 2.65 倍) であった。

²³⁾ ①MATE1、②MATE2-K、③OAT1、④OAT3、⑤OATP1B1、⑥OATP1B3、⑦OCT1 及び⑧OCT2 の基質として、それぞれ①メトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$)、②メトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$)、③テノホビル (5 $\mu\text{mol/L}$)、④エストロン-3-硫酸 (1 $\mu\text{mol/L}$)、⑤エストラジオール-17 β -グルクロニド (1 $\mu\text{mol/L}$)、⑥コレシストキニンオクタペプチド (1 $\mu\text{mol/L}$)、⑦スマトリブタン (10 $\mu\text{mol/L}$) 及び⑧メトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

する本薬 (0.027~28 $\mu\text{mol/L}$ ²⁴⁾) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は MATE1、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 5.98、13.99、4.96、10.07 及び 11.85 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他のトランスポーターの基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概要

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、ラットを用いた用量設定試験 (CTD 4.2.3.2.4) の単回投与急性パート及びカニクイザルを用いた用量設定試験 (CTD 4.2.3.2.2) の用量漸増パートにおける初回投与後の所見に基づき、本薬の経口投与における急性毒性及び概略の致死量が評価された。ラット及びカニクイザルともに死亡及び急性症状は認められず、概略の致死量はそれぞれ 1,500 mg/kg 超及び 40 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 16)。

マウス、ラット及びカニクイザルに共通した主な毒性所見として、骨髄 (骨髄前駆細胞枯渇、赤血球系細胞密度低下等) 及びリンパ系組織 (胸腺小型化・重量低値、胸腺・腸間膜リンパ球枯渇等)、ラット及びカニクイザルに共通した主な毒性所見として甲状腺 (濾胞細胞減少・萎縮等) における所見が認められた。また、ラットでは、消化管 (十二指腸陰窩膿瘍、回腸陰窩拡張)、雌雄生殖器 (精細管変性/萎縮、精巣上体内腔精子数減少、陰茎粘膜肥厚、卵巣出血・出血黄体増加・囊胞状卵胞・黄体数減少等) 及び心臓 (重量高値)、カニクイザルでは消化管 (食道上皮変性、直腸潰瘍形成等) における所見及び全身の複数組織 (消化管、甲状腺、唾液腺等) における炎症性変化が認められた。

申請者は、動物で認められた所見のうち、骨髄、リンパ系組織、甲状腺、消化管及び雌雄生殖器で認められた所見及びサルの全身 (消化管、甲状腺、唾液腺等) で認められた炎症性変化は、各組織・器官において BRAF タンパク又は RAF1 タンパクの少なくともいずれか一方が中程度から高い発現を示すことが報告²⁵⁾ されていることを踏まえると、いずれも本薬の RAF キナーゼ又はその他キナーゼに対する阻害作用 (3.1.2 参照) 又は MAPK 経路の抑制に関連した二次的影響と推測される旨を説明している (Int J Mol Sci 2022; 23: 5158、Blood 2005; 106: 833-40、Oncogene 2002; 21: 778-88 等)。また、心臓で認められた所見について、以下のように説明している。

- ラットを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験では、500 mg/kg 投与群の雌の投与終了時点、及び 150 mg/kg 以上を投与した群の雌の回復期間終了時に心臓重量の高値が認められたものの、関連する病理組織学的所見は認められなかった。心臓重量の高値が生じた原因は特定できず、本薬の薬理

²⁴⁾ ①MATE1、OAT1 及び OAT3、②MATE2-K、OCT1 及び OCT2、並びに③OATP1B1 及び OATP1B3 の検討は、それぞれ①0.027~20 $\mu\text{mol/L}$ 、②2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ 、並びに③0.038~28 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

²⁵⁾ Tissue expression of BRAF - Summary - The Human Protein Atlas (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000157764-BRAF/tissue>、<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000132155-RAF1/tissue> (最終確認日：2026 年 6 月 4 日))

作用との関連は否定できないものの、本薬の臨床試験において心臓に関連した重篤な有害事象は認められていないこと（7.R.3.8 参照）から、本薬投与時に臨床的に問題となる心毒性が生じる可能性は低いと考える。

3 カ月間反復投与毒性試験において、雌性動物ではラット及びカニクイザルともに低用量から毒性所見が認められたことより無毒性量は算出されず、雄性動物の無毒性量はラットで 50 mg/kg Q2D 投与、カニクイザルで 3 mg/kg Q2D 投与と判断された。当該無毒性量投与時の曝露量（AUC_{0-24h}）はラットで 18,400 ng・h/mL、カニクイザルで 19,100 ng・h/mL であり、成人²⁶⁾ 及び小児²⁷⁾ の臨床曝露量と比較してラットではそれぞれ約 0.39 及び約 0.25 倍、カニクイザルではそれぞれ約 0.41 及び約 0.26 倍であった。

なお、皮膚、骨髄及び心臓への影響について、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた機構の判断は「7.R.3.2 皮膚障害（光線過敏症を除く）」、「7.R.3.4 血球減少」及び「7.R.3.8 心臓障害」の項に記載する。

表 16 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CBYB6F1)	経口	4 週間 (QD)	0* ¹ 、25、75、 200、500	≥25：赤血球数・ヘモグロビン低値、赤血球分布幅・MCV 高値、ALP 低値、胸腺重量低値、胸腺リンパ系細胞密度低下（雌雄）、好中球数高値、網状赤血球数低値、グロブリン高値、ヘマトクリット低値、胸腺小型化*³（雄）、血小板数高値、リンパ球数・白血球数低値、胸骨骨髓造血細胞減少（雌） ≥75：血小板数高値、MCH 高値、総ビリルビン高値（雌雄）、網状赤血球数低値、ヘマトクリット低値、グルコース高値、総タンパク質・アルブミン・グロブリン高値、脾臓重量低値（雌） ≥200：総タンパク質・アルブミン高値、胸骨骨髓造血細胞減少（雄）、胸腺小型化（雌） 500：ALT 高値（雌雄）、リンパ球数・白血球数・好酸球数低値（雄）	500* ⁹	4.2.3.4.2.2
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	4 週間 (Q2D) +4 週間 回復	0* ¹ 、50、 150、500	≥50：T4 高値（雌雄）、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数・白血球数・リンパ球数低値、リン低値、ALT・AST・総ビリルビン・グロブリン高値、尿中白血球増加、T3 高値、卵巢暗色巣・腫大、卵巢重量高値、大腿骨・脛骨骨髓前駆細胞枯渇、出血黄体増加、膣粘膜肥厚（雌） ≥150：赤血球数・網状赤血球数低値、リン低値、総ビリルビン高値（雄）、卵巢出血（雌） 500：十二指腸陰窩微小膿瘍（雌雄）、グロブリン高値、大腿骨・脛骨骨髓前駆細胞枯渇・出血（雄）、A/G 比低値、骨髓塗抹標本赤血球形成低下、胸骨骨髓前駆細胞枯渇、回腸陰窩拡張（雌） 回復性：あり	雄：150* ⁹ 雌：—* ¹⁰	4.2.3.2.9

²⁶⁾ 成人の進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（C28001 試験）において、本薬 600 mg QW 経口投与した際の AUC_{0-168h} 330,000 ng・h/mL を日数（7 日）で除した値（AUC_{0-24h} 47,143 ng・h/mL）

²⁷⁾ PPK 解析（6.2.5 参照）により推定された、小児患者に本薬 380 mg/m²（最大 600 mg）QW 経口投与した場合の定常状態の曝露量（AUC_{0-24h} 72,571 ng・hr/mL）

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	3 カ月 (Q2D) +2 週間 回復	0*1、50、 150、500	≥50：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数・単球数低値、MCV・MCH 高値、AST・総ビリルビン・クレアチニンキナーゼ・アルブミン・グロブリン・総タンパク高値、リン・ALP 低値、脾臓髄外造血（雌雄）、体重・体重増加量・摂餌量低値、好中球数低値、コレステロール高値、胸腺重量低値、精細管変性/萎縮、精巣上体内腔精子減少*4（雄）、赤血球分布幅高値、ALT 高値*4、嚢胞状卵胞・黄体数減少・卵巣間質細胞過形成（雌） ≥150：甲状腺濾胞細胞萎縮、胸腺・腸間膜リンパ節リンパ球枯渇（雌雄）、赤血球分布幅高値、ALT 高値、精巣重量低値（雄）、血小板数高値（雌） 500：精巣上体・脾臓重量低値（雄）、心臓重量高値（雌） 回復性：あり（ALP 高値*5、甲状腺濾胞細胞の萎縮、脾臓髄外造血を除く）	雄：50*9 雌：—*10	4.2.3.2.3
雌雄 カニクイザル	経口	4 週間 (Q2D) +4 週間 回復	0*2、3、10、 30	≥3：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数低値（雌雄）、副甲状腺ホルモン高値（雄）、好中球数低値*6（雌） ≥10：白血球数・好中球数高値、ALT・AST 高値、カルシウム・リン・アルブミン・A/G 比低値、胸骨骨髓球系細胞過形成、骨髓塗抹赤血球前駆細胞減少・骨髓 M/E 比高値（雌雄）、白血球数高値、胸骨骨髓赤血球系細胞密度減少（雌） 30：軟便、脱水、円背位、摂餌量・体重低値、胸腺小型化、胸腺重量低値、胸腺皮質・髄質厚減少、結腸・直腸粘膜固有層混合細胞浸潤、甲状腺濾細胞減少・線維化（雌雄）、胸骨骨髓赤血球系細胞密度減少、直腸潰瘍形成、甲状腺出血（雄）、収縮期心雑音、グロブリン高値、盲腸粘膜固有層混合細胞浸潤・管腔内好酸球蓄積（雌） 回復性：あり	3*9	4.2.3.2.8
雌雄 カニクイザル	経口	3 カ月間 (Q2D) +4 週間 回復	0*2、3、10、 20	早期剖検例 10：雌（3/6*7） 20：雌（2/6*7） 体重・摂餌量低値、下痢、嗜眠、円背位、嘔吐、脱力、低体温、蒼白、脱水、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、赤血球分布幅・白血球数・リンパ球数・好中球数高値、フィブリノゲン高値、アルブミン低値、骨髓 M/E 比高値、皮膚蒼白・炎症、食道・結腸・盲腸・直腸の炎症・上皮変性/びらん、胃粘膜萎縮・空胞化 計画剖検例*8 ≥3：皮膚蒼白、ヘモグロビン低値、総タンパク・A/G 比低値、グロブリン高値、骨髓 M/E 比高値（雌雄）、ALP 低値（雄）、フィブリノゲン高値*6、アルブミン・カルシウム低値（雌） ≥10：網状赤血球数・赤血球分布幅・好酸球数高値、アルブミン・カルシウム低値、食道上皮変性（雄）、白血球数・リンパ球数高値、ALP 低値、舌下唾液腺炎症（雌） 20：好中球数・単球数・好塩基球数・大型非染色細胞数高値、総タンパク・ビリルビン高値、結腸好酸球浸潤（雌雄）、網状赤血球数・赤血球分布幅・好酸球数高値、食道上皮変性（雌） 回復性：あり	雄：3*9 雌：—*10	4.2.3.2.1

*1：■%ポリソルベート 80 含有 ■%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液、*2：ポリエチレングリコール 400、*3：75 mg/kg 群を除く、*4：150 mg/kg 群を除く、*5：500 mg/kg 群、*6：3 mg/kg 群のみ、*7：10 mg/kg 群の雌が Day 61（1 例）及び Day 63（2 例）に、20 mg/kg 群の雌が Day 47（1 例）及び Day 63（1 例）に一般状態の悪化に伴い早期安楽殺された、*8：早期安楽殺例の状況及び生存雌の状態悪化を踏まえ、回復群を除く 10 mg/kg 以上の群における残りの雄を Day 72 に、雌を Day 70 に安楽殺し、回復群は 4 週間の回復期間を開始した、*9：当該用量以下の用量で認められた所見はいずれも軽度であり、死亡又は有害な影響は認められず、毒性ではないと判断された、*10：低用量から所見が認められ無毒性量は算出されていない

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施された（表 17）。Ames 試験及び *in vivo* 小核試験は陰性であった一方、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において染色体異常を有する細胞の増加が認められた。申請者は、*in vitro* 染色体異常試験で認められた陽性反応について以下のように説明している。

- ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、代謝活性化系存在下で最高用量（200 又は 245 $\mu\text{g/mL}$ ）で処理した培養物において、いずれも染色体異常を有する細胞の有意な増加が認められた。陽性反応が認められた濃度は、いずれも培養物中に本薬の沈殿が認められ、一部の細胞は析出した被験物質に曝露されたために、標的用量より高濃度の被験物質により染色体異常が間接的に誘発されたものであり、当該陽性結果が生物学的に重要である可能性は低いと考える。なお、当該濃度において、倍数性又は核内倍加の有意な増加は認められていない。

表 17 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)		濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9－		0*1、10、33.3、100、333、1,000、 2,000、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9＋		0*1、10、33.3、100、333、1,000、 2,000、5,000 µg/plate		
	染色体 異常試 験	ヒト末梢血リンパ球	初期 試験	S9－ (3 時間)	0*1、84、120、245 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.3
				S9＋ (3 時間)	0*1、58.8、84、172、245 µg/mL	陽性 (245 µg/mL)	
			確認 試験	S9－ (22 時間)	0*1、10、20、40 µg/mL	陰性	
				S9＋ (3～4 時間)	0*1、100、150、200 µg/mL	陽性 (200 µg/mL)	
in vivo	小核 試験	雌雄ラット (Sprague Dawley)、単回、経 口、骨髓			0*2、500、1,000、2,000 mg/kg	陰性	4.2.3.3.2.1

*1：DMSO、*2：■%ポリソルベート 80 含有 ■%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液

5.4 がん原性試験

rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験が実施された（表 18）。その結果、本薬投与に関連する腫瘍性病変及び非腫瘍性変化は認められず、本薬の非発がん量は 100 mg/kg と判断された。当該用量を反復投与した際の投与 26 週目における本薬の曝露量（AUC_{0-24h}）は雄で 40,300 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 48,900 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ であり、成人²⁶⁾及び小児²⁷⁾の臨床曝露量と比較して雄ではそれぞれ約 0.85 倍及び約 0.56 倍、雌ではそれぞれ約 1.04 倍及び約 0.67 倍であった。なお、申請者は、ラットを用いた 2 年間がん原性試験を実施中である旨を説明している。

表 18 rasH2-Tg マウスを用いたがん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					溶媒*	本薬				
				匹	0	10	30	100		
					雌雄各 25	雌雄各 25	雌雄各 25	雌雄各 25		
雌雄マウス (rasH 2-Tg)	経口	26 週間	特記すべき腫瘍性病変なし	雄	—	—	—	—	100	4.2.3.4.1.1
				雌	—	—	—	—		
			その他所見							
			生存率 (%)	雄	88	88	96	92		
雌	96	96		100	100					

* : ■%ポリソルベート 80 含有 ■%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験及び胚・胎児発生に関する用量設定試験が実施された (表 19)。

ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験において、雌では、低用量から妊娠数・黄体数・着床痕数低下、生存胚数減少及び着床後損失増加が認められ、雌の生殖能及び初期胚発生に関する無毒性量は算出されなかった。雄では受胎能への影響は認められず、雄の生殖能に関する無毒性量は 150 mg/kg と判断された。当該用量をラットに投与した際の本薬の AUC_{0-24h} (87,800 ng・h/mL) は、ヒトにおける成人²⁶⁾ 及び小児²⁷⁾ の臨床曝露量のそれぞれ約 1.9 倍及び約 1.2 倍であった。なお、ラットを用いた反復投与毒性試験の 50 mg/kg 以上の投与群において、上記所見に加え、膈粘膜肥厚、卵巣出血・嚢胞状卵胞・卵巣間質細胞過形成、精細管変性/萎縮、精巣上体内腔精子数減少が認められた (5.2 参照)。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験では、最低用量 (37.5 mg/kg) から本薬投与により母動物の平均体重増加率の減少が認められた。また、胚・胎児への影響として、妊娠が成立したすべてのラットで全同腹仔損失に至る胚の早期吸収が認められ、胚・胎児発生に関する無毒性量は算出されなかった。当該用量 (37.5 mg/kg) をラットに投与した際の本薬の AUC_{0-24h} (57,500 ng・h/mL) は、ヒトにおける成人²⁶⁾ 及び小児²⁷⁾ の臨床曝露量のそれぞれ約 1.22 倍及び約 0.79 倍であった。

申請者は、上記の試験成績を踏まえ、雌雄生殖器及び胚・胎児に認められた所見について添付文書等を用いて医療現場に情報提供する旨を説明している。また、ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験では臨床曝露量未満で胚・胎児への悪影響が認められたこと、及び当該所見は投与した最低用量から認められ、男性患者の精液を介した本薬の胚・胎児への影響に対する安全域は不明と考えることから、①妊娠可能な女性には、本薬投与中及び最終投与後 28 日間²⁸⁾ は適切な避妊を行うよう指導する旨、②男性には、本薬投与中及び最終投与後 2 週間²⁸⁾ はバリア法を用いて避妊を行うよう指導する旨を、添付文書等を用いて注意喚起する旨を説明している。

²⁸⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」 (令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号) を踏まえ、海外第 II 相試験 (FIREFLY-1 試験) に基づく PPK 解析 (6.2.5 参照) により推定された、本薬を申請用法・用量でヒトへ投与した際の血漿中本薬濃度の消失半減期 (56 時間) の 5 倍に相当する期間を踏まえて設定された。なお、妊娠可能な女性に対する避妊期間は、ラットでは臨床曝露量未満で胚致死が認められたこと (5.5 参照) を考慮し、より保守的な期間が設定された。

表 19 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	雄: 交配 29 日前～ 剖検前日 (QD)	雄: 0* ¹ 、37.5、 75、150	親動物 37.5: 体重増加量低値* ² <u>受胎能・初期胚発生</u> 本薬投与の影響なし	親動物(一般毒性): 150 (雌雄) 親動物(受胎能): 150 (雄)、 <37.5 (雌) 初期胚発生: <37.5	4.2.3.5.1.1
			雌: 交配 14 日前～ 妊娠 6 日 (QD)	雌: 0* ¹ 、37.5、 75、150	親動物 37.5: 体重増加量低値 75: 摂餌量低値 150: 体重低値 <u>受胎能・初期胚発生</u> 37.5: 受胎能・妊娠指数低下、 黄体数・着床痕数低値、着床 後胚損失高値 75: 生存胚を有する妊娠数低 下		
胚・胎児発生に関する予備的用量設定試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 7～17 日 (QD)	0* ¹ 、37.5、75、 150	母動物 ≥37.5: 体重・体重増加量・摂 餌量低値 <u>胚・胎児</u> ≥37.5: 全胚吸収* ³	母動物(一般毒性): 150 胚・胎児: <37.5	4.2.3.5.2.1

*1: 0.01%ポリソルベート 80 含有 0.1%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液、*2: 体重への影響がなく、一過性であり、投与期間を通じた一貫した変化ではないことを踏まえ、有害とは判断されなかった、*3: 評価可能な胎児は得られなかった

5.6 光安全性評価

本薬の光毒性試験は実施されていない。申請者は、本薬の光安全性について以下のように説明している。

本薬は太陽光の波長 (290～700 nm) 内で光吸収を示し、FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び Arm 2 において本薬を投与した患者で光線過敏症反応が認められたことから、本薬は光毒性を有すると判断した。

光線過敏症について、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた機構の判断は「7.R.3.5 光線過敏症」の項に記載する。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。また、現在実施中のラットを用いた 2 年間がん原性試験 (5.4 参照) については、得られた結果を踏まえ、医療現場に情報提供する等の適切な対応を行う必要があると判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、本薬の妊婦又は妊娠している可能性がある女性への投与について、以下のように説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験において、臨床曝露量を下回る曝露量で全同腹仔損失が認められていることから (5.5 参照)、本薬はヒトにおける胚・胎児発生リスクが懸念される。本薬の対象となる *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫の病態及び本邦で利用可能な既承認薬がないこと等を考慮すると、本薬投与による胎児への潜在的リスクについて注意喚起した上

で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨の注意喚起を行うことが適切と判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 小児患者への投与について

本薬の幼若動物を用いた毒性試験は実施されていない。申請者は、6 カ月以上の小児患者に対する本薬の投与について以下のように説明している。

ラット及びカニクイザルを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験では、6 カ月以上の小児で発達中と考えられる器官・組織として骨髄、リンパ系組織、甲状腺、消化管、生殖器等への影響が認められたが、FIREFLY-1 試験で本薬を投与した小児及び青年期の患者の安全性プロファイルは、成人患者における本薬の安全性プロファイル（7.R.3.1、7.3.2 等参照）又は本薬と同様に BRAF を標的とする薬剤の有害事象プロファイルと整合しており、小児患者に特有の成長遅延の発現を除き、年齢特異的な重症度や有害事象発現パターンの相違は認められなかった。以上を踏まえ、6 カ月以上の小児患者に対する本薬の投与に際して、幼若動物を用いた毒性試験の実施は不要と判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえた機構の判断は「7.R.3.3 成長発達障害」の項で議論する。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の製剤として、経口液剤、錠剤及びドライシロップ剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 20）。なお、市販予定製剤はドライシロップ剤及び本薬 100 mg を含有するフィルムコーティング錠である。

表 20 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験
¹⁴ C 標識体を含有する経口液剤	海外第 I 相試験（103 試験）
素錠（5、20 及び 100 mg）	海外第 I 相試験（C28001 試験、C28002 試験*1）
フィルムコーティング錠（20、70 及び 100 mg）	海外第 I 相試験（C28001 試験、C28002 試験*1、DAY101 試験*2）、海外第 II 相試験（FIREFLY-1 試験*2）
ドライシロップ剤	海外第 I 相試験（DAY101 試験）、海外第 II 相試験（FIREFLY-1 試験）

*1：20 及び 100 mg 錠が用いられた、*2：100 mg 錠が用いられた

ヒト血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：0.5 ng/mL）。

6.1.1 海外試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1：DAY101 試験パート 2<2021 年 ■ 月～■ 月>）

健康成人 11 例（PK 解析対象は 11 例）を対象に、食事が本薬の PK に及ぼす影響、及び製剤間の相対的 BA を検討することを目的とした 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、第 1 期

は本薬 300 mg、第 2 及び 3 期は本薬 100 mg を以下の①～③のいずれか²⁹⁾ で投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 14 日間以上³⁰⁾ とされた。

- ① 錠剤を空腹時³¹⁾ に単回経口投与
- ② ドライシロップ剤を空腹時³¹⁾ に単回経口投与
- ③ 錠剤を高脂肪食³²⁾ の摂取 30 分後に単回経口投与し、投与後約 4 時間絶食

結果は以下のとおりであった。

- ①本薬 300 mg が投与された集団（錠剤及びドライシロップ剤いずれも 4 例）、及び②本薬 100 mg が投与された集団（錠剤及びドライシロップ剤それぞれ 6 及び 7 例）における、本薬（錠剤）空腹時投与に対する本薬（ドライシロップ剤）空腹時投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.964 [0.699, 1.33] 及び 1.18 [0.87, 1.59]、並びに②0.952 [0.826, 1.10] 及び 1.04 [0.89, 1.22] であった³³⁾。
- ①本薬 300 mg が投与された集団（空腹時投与及び高脂肪食後投与いずれも 4 例）、及び②本薬 100 mg が投与された集団（空腹時投与及び高脂肪食後投与それぞれ 6 及び 8 例）における、本薬（錠剤）空腹時投与に対する本薬（錠剤）高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.829 [0.616, 1.12] 及び 1.07 [0.810, 1.42]、並びに②0.794 [0.678, 0.930] 及び 0.991 [0.831, 1.18] であった³⁴⁾。また、本薬の t_{max} の中央値は、①本薬（錠剤）100 及び 300 mg 空腹時投与並びに②本薬（錠剤）100 及び 300 mg 高脂肪食後投与で、それぞれ①3.5 及び 3.0 時間並びに②5.0 及び 6.5 時間であった。

申請者は、上記の結果に基づき、空腹時投与と比較して高脂肪食後投与において本薬の C_{max} が低下したものの、本薬の AUC_{0-last} には影響が認められなかったこと、食事と本薬投与のタイミングを規定していない FIREFLY-1 試験 Arm 1 において、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等を考慮すると、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能と考える旨を説明している。また、申請者は、錠剤とドライシロップ剤との間で本薬の PK に明確な差異は認められなかった旨を説明している。

6.1.2 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

胃内 pH が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、本薬の溶解度は pH による明確な影響を受けなかったこと（pH 1.2、4.5 及び 6.5 において、それぞれ 0.003 mg/mL、0.0015 mg/mL 未満及び 0.0015 mg/mL 未満）等を考慮すると、PPI の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

²⁹⁾ 投与順序は (i) ①、②、③、(ii) ②、③、①、(iii) ③、①、②のいずれかとされた。

³⁰⁾ 100 mg 錠剤投与（7 例）及びドライシロップ剤投与（8 例）において、各 1 例は本薬投与前濃度が当該患者の C_{max} の 5%を超えており、キャリアオーバーの影響が否定できないことから、PK 解析対象から除外された。

³¹⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後約 4 時間絶食する。

³²⁾ 総熱量 859 kcal のうち、脂質 468 kcal を含む。

³³⁾ 本薬（錠剤）空腹時投与（10 例）に対する本薬（ドライシロップ剤）空腹時投与（12 例）における用量補正した本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.960 [0.830, 1.11] 及び 1.04 [0.946, 1.15] であった。

³⁴⁾ 本薬（錠剤）空腹時投与（11 例）に対する本薬（錠剤）高脂肪食後投与（12 例）における用量補正した本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.788 [0.683, 0.909] 及び 0.973 [0.886, 1.07] であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外試験

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : C28001 試験<2011 年 9 月～2017 年 4 月>)

進行固形癌患者 149 例 (PK 解析対象は 125 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされた。

- 用量漸増パート：
 - 22 日間を 1 サイクルとして、本薬 20、40、80、135、200 又は 280 mg を Q2D 経口投与
 - 28 日間を 1 サイクルとして、本薬 200 mg を Q2D 経口投与
 - 28 日間を 1 サイクルとして、本薬 400、600 又は 800 mg を QW で経口投与
- 用量拡大パート：
 - 28 日間を 1 サイクルとして、本薬 200 mg を Q2D 経口投与
 - 28 日間を 1 サイクルとして、本薬 600 mg を QW で経口投与

本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであった。なお、本薬 400、600 及び 800 mg を QW で経口投与した時の第 1 サイクル第 22 日目における終末相の $t_{1/2}$ の平均値 [最小値, 最大値] (時間) は、それぞれ 52.0 [46.4, 59.3]、70.5 [31.1, 119] 及び 68.1 [61.6, 73.0] であった。

表 21 本薬の PK パラメータ

パート	用法	用量 (mg)	測定日 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} *1 (h)	AUC _{tau} (ng·h/mL)
用量漸増	Q2D	20	1	4	140 (56)	4.0 (2.0, 4.1)	4,300 (54)
			21	3	302 (20)	2.0 (2.0, 4.0)	10,450 (24)
		40	1	3	393 (13)	2.2 (2.0, 4.1)	11,006 (6)
			21	2	668、864	2.1、4.0	18,532、23,484
		80	1	3	922 (35)	2.0 (2.0, 4.0)	27,879 (55)
			21	3	2,039 (49)	4.1 (2.0, 6.12)	35,938、50,651*2
		135	1	3	1,048 (27)	3.9 (1.2, 4.0)	35,280 (25)
			21	3	3,322 (36)	2.0 (1.0, 2.0)	96,807 (29)
		200*3	1	7	1,934 (35)	2.1 (1.0, 23.8)	50,094 (21)
			21	6	3,809 (12)	3.0 (1.0, 8.0)	117,968 (37) *4
		200*5	1	3	2,073 (14)	4.0 (2.0, 6.0)	66,501 (11)
			21	2	4,120、5,110	2.1、23.5	150,931、179,073
		280	1	7	2,675 (45)	4.0 (1.0, 23.0)	76,059 (30)
			21	4	4,063 (19)	2.8 (2.0, 4.0)	155,051 (17) *6
	QW	400	1	3	2,934 (23)	4.2 (3.2, 5.1)	180,261 (27)
			22	3	3,135 (15)	3.2 (2.8, 3.2)	193,033 (29)
		600	1	13	4,459 (31)	3.2 (1.0, 7.9)	255,085 (46) *7
			22	6	4,740 (55)	3.0 (2.1, 23.8)	313,087 (44)
		800	1	4	6,774 (16)	3.1 (2.1, 7.3)	421,728 (25)
			22	3	6,460 (25)	4.0 (2.9, 7.3)	472,635 (18)
用量拡大	Q2D	200	1	20	1,607 (39)	3.1 (1.0, 7.6)	51,011 (32)
			22	12	3,549 (35)	2.2 (1.9, 6.2)	121,961 (30)
	QW	600	1	19	5,531 (18)	3.0 (1.9, 5.0)	316,984 (20) *8
			22	14	6,095 (29)	2.9 (0.9, 8.0)	338,035 (30)

幾何平均値 (変動係数%) (2 例の場合は個別値)、*1 : 中央値 (最小値, 最大値)、*2 : 2 例、*3 : 1 サイクル 22 日間で投与した群、*4 : 5 例、*5 : 1 サイクル 28 日間で投与した群、*6 : 3 例、*7 : 10 例、*8 : 18 例

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1 : 103 試験<20■年■月~20■年■月>)

健康成人 7 例 (PK 解析対象は 7 例) を対象に、本薬のマスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、 ^{14}C 標識体 100 mg を単回経口投与することとされた。

投与 312 時間後までの血漿中において、主に未変化体が検出された (血漿中総放射能に対する割合は 84.2%)。

投与 480 時間後までの放射能の尿中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) は 28.7%であり、主に M10、M16 (グルクロン酸抱合体) 及び M26 (酸化体) が検出され (それぞれ 12.4、6.08 及び 5.34%)、未変化体も検出された (0.147%)。投与 480 時間後までの放射能の糞中排泄率は 66.1%であり、主に M26、未変化体及び M10 が検出された (それぞれ、47.5、8.64 及び 4.63%)。

6.2.1.3 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-5 : FIREFLY-1 試験 Arm 1<2021 年 4 月~実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 5 月 10 日] >)

化学療法歴のある *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者 77 例 (PK 解析対象は 77 例) を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 420 mg/m^2 (最大 600 mg) を QW で経口投与することとされた。

第 2 サイクル第 1 日目における本薬投与前の血漿中本薬濃度の幾何平均値 (幾何変動係数%) は 727.6 ng/mL (227.8) であった。

6.2.2 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (103 試験) の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること (6.2.1.2 参照)
- PPK 解析の結果、腎機能は本薬の CL/F に対する有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.5 参照)

6.2.3 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。一方で、本薬は主に肝代謝により消失すること (6.2.1.2 参照) に加え、臨床試験に組み入れられた中等度又は重度の肝機能障害を有する患者は極めて限定的であり、本薬の安全性は明らかではないことから、当該患者に対する本薬の投与には注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する。

- PPK 解析において、肝機能は本薬の CL/F に対する有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.5 参照)
- 海外第 II 相試験 (FIREFLY-1 試験) において、肝機能が正常な患者 (123 例) 及び軽度の肝機能障害

を有する患者（14 例）における Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、それぞれ 64.3 及び 65.0% であり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で明確な差異は認められなかったこと

6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 II 相試験（FIREFLY-1 試験）のデータに基づき、血漿中本薬濃度と Δ QTcF 及び Δ QTcP との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と Δ QTcF 及び Δ QTcP との間に明確な関連は認められなかった。また、本薬 420 mg/m²（最大 600 mg）を QW で経口投与した際の定常状態の C_{max}（幾何平均値：7,542 ng/mL³⁵⁾）における、 Δ QTcF 及び Δ QTcP の 90%CI の上限値は、それぞれ 0.36 及び 1.91 ms と推定された。

以上より、申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際に、QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.5 PPK 解析

海外第 I 相試験（C28001 試験、C28002 試験及び DAY101 試験）及び海外第 II 相試験（FIREFLY-1 試験）で得られた本薬の PK データ（342 例、4,038 測定時点）³⁶⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM version ■■■）。なお、本薬の PK は、錠剤及びドライシロップ剤でそれぞれ、吸収に 3 つのトランジットコンパートメントを伴う 1-コンパートメントモデル及びトランジットコンパートメントのない 1 次吸収モデルにより記述された。

本解析³⁷⁾ では、CL/F 及び Vc/F に対する共変量として体表面積、CL/F に対する共変量として性別、本薬の K_a に対する共変量として食事の影響が組み入れられたモデルを基本モデルとして、①CL/F 及び Vc/F、並びに②相対 BA に対する共変量として、それぞれ①人種、アルブミン、ALP、ALT、AST、ビリルビン、eGFR、腎機能³⁸⁾ 及び肝機能³⁹⁾、②剤形（錠剤及びドライシロップ剤）が検討された。その結果、新たな共変量は選択されなかった。

³⁵⁾ PPK 解析（6.2.5 参照）に基づく推定値

³⁶⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値, 最大値））又は各カテゴリーの例数は以下のとおりであった。
年齢：48 (1, 94) 歳、身長：161 (72, 193) cm、体重：64.8 (9.2, 186) kg、BMI：24.2 (10.9, 53.9) kg/m²、体表面積：1.7 (0.44, 2.92) m²、アルブミン：39.0 (13.0, 56.0) g/L、ALP：130 (36.0, 715) U/L、ALT：22.5 (5.00, 127) U/L、AST：26.0 (7.00, 123) U/L、ビリルビン：6.84 (1.71, 30.8) μ mol/L、クレアチニン：61.9 (8.84, 168) μ mol/L、クレアチニンクリアランス：107 (25.2, 368) mL/min、eGFR：100 (35.7, 375) mL/min/1.73 m²、性別：男性 174 例、女性 168 例、人種：白人 259 例、黒人、アジア人又はその他：37 例、不明 46 例、民族：非ヒスパニック 245 例、ヒスパニック 34 例、不明 63 例、疾患：再発又は難治性の固形癌 68 例、遠隔転移を有する悪性黒色腫 123 例、LGG 136 例、進行固形癌 3 例、健康人 12 例、腎機能：正常 214 例、軽度障害 107 例、中等度障害 21 例、肝機能：正常 275 例、軽度障害 52 例、中等度障害 1 例、不明 14 例、PPI：非併用 288 例、併用 83 例、不明 12 例、剤形：素錠 138 例、フィルムコーティング錠 174 例、ドライシロップ剤 45 例、併用薬：H₂受容体拮抗薬（非併用 281 例、併用 49 例、不明 12 例）、制酸剤（非併用 298 例、併用 32 例、不明 12 例）、強い CYP2C19 阻害剤（非併用 339 例、併用 8 例）、中程度の CYP2C19 阻害剤（非併用 310 例、併用 51 例）、弱い CYP2C8 阻害剤（非併用 334 例、併用 22 例）、弱い CYP2C8 誘導剤（非併用 342 例、併用 16 例）、強い CYP2C9 阻害剤（非併用 346 例、併用 4 例）、中程度の CYP2C9 阻害剤（非併用 341 例、併用 8 例）、弱い CYP2C9 阻害剤（非併用 340 例、併用 6 例）、強い CYP3A 阻害剤（非併用 336 例、併用 24 例）、中程度の CYP3A 阻害剤（非併用 337 例、併用 19 例）、弱い CYP3A 阻害剤（非併用 297 例、併用 86 例）、弱い CYP3A 誘導剤（非併用 308 例、併用 98 例）

³⁷⁾ 共変量探索は海外第 I 相試験（C28001 試験、C28002 試験及び DAY101 試験）及び海外第 II 相試験（FIREFLY-1 試験）で得られた本薬の PK データ（341 例、3,915 測定時点）を用いて実施された。

³⁸⁾ eGFR (mL/min/1.73m²) が①90 以上、②60 以上 90 未満、③30 以上 60 未満、④15 以上 30 未満及び⑤15 未満の場合、それぞれ①正常、②軽度、③中等度、④重度及び⑤腎不全とされた。

³⁹⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

申請者は、最終モデルに含まれた性別が本薬の曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC) に及ぼす影響は限定的⁴⁰⁾であったことから、当該共変量が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

また、PPK 解析により推定された、海外第Ⅱ相試験 (FIREFLY-1 試験) の患者 (2024 年 5 月 10 日データカットオフ) に本薬①380 及び②420 mg/m² を QW で経口投与した際の、定常状態における本薬の $C_{\max}$ 及び AUC の幾何平均値 (変動係数%) は、それぞれ①6.91 (22.8) µg/mL 及び 508 (31.0) µg·hr/mL 並びに②7.80 (27.0) µg/mL 及び 564 (32.1) µg·hr/mL であった。

PPK 解析により、海外第Ⅱ相試験 (FIREFLY-1 試験) の患者に本薬 380 mg/m² (申請用量) を QW で経口投与した際の、年齢区分別の定常状態における本薬の $C_{\max}$ 及び AUC を推定した結果は表 22 のとおりであった。

表 22 年齢区分別の定常状態における本薬の PK パラメータ*

年齢区分	例数	$C_{\max}$ (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)
2 歳未満	3	7.58 (9.5)	456 (51.8)
2 歳以上 6 歳未満	27	7.05 (22.0)	461 (35.5)
6 歳以上 12 歳未満	67	7.01 (24.4)	520 (29.5)
12 歳以上 18 歳未満	39	6.33 (21.2)	484 (31.3)
18 歳以上	6	6.59 (27.8)	584 (30.6)

幾何平均値 (変動係数%)、*: 海外第Ⅱ相試験 (FIREFLY-1 試験) に組み入れられた患者のデータ (2024 年 5 月 10 日データカットオフ) を用いた推定値

6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

海外第Ⅱ相試験 (FIREFLY-1 試験 Arm 1) のデータに基づき、本薬の曝露量 ($C_{\max}$ 、 AUC_{ss} 、 $C_{\min}$ 及び TAE⁴¹⁾) と奏効率⁴²⁾ との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、RAPNO 基準及び RANO-HGG 基準において、本薬の曝露量と RAPNO 基準及び RANO-HGG 基準に基づく奏効率との間に明確な関連は認められなかった。一方、本薬の曝露量の増加に伴い、RANO-LGG 基準に基づく奏効率が低下する傾向が認められた (図 2)。申請者は、本薬の曝露量の増加に伴い、RANO-LGG 基準に基づく奏効率が低下する傾向が認められた理由について、異なる曝露量の四分位間において年齢区分の分布に不均衡が認められたことから、年齢による交絡の可能性が示唆された旨を説明している。

⁴⁰⁾ 女性に対する男性における $C_{\max}$ 及び AUC の幾何平均値の比 [95%CI] は、それぞれ 0.93 [0.9, 0.97] 及び 0.82 [0.74, 0.92] であった。

⁴¹⁾ 投与 0 時間後から各評価時点までの AUC を当該期間で除した時間平均血漿中濃度

⁴²⁾ RANO-HGG 基準では PR 以上、RAPNO 基準及び RANO-LGG 基準では MR 以上が認められた患者の割合

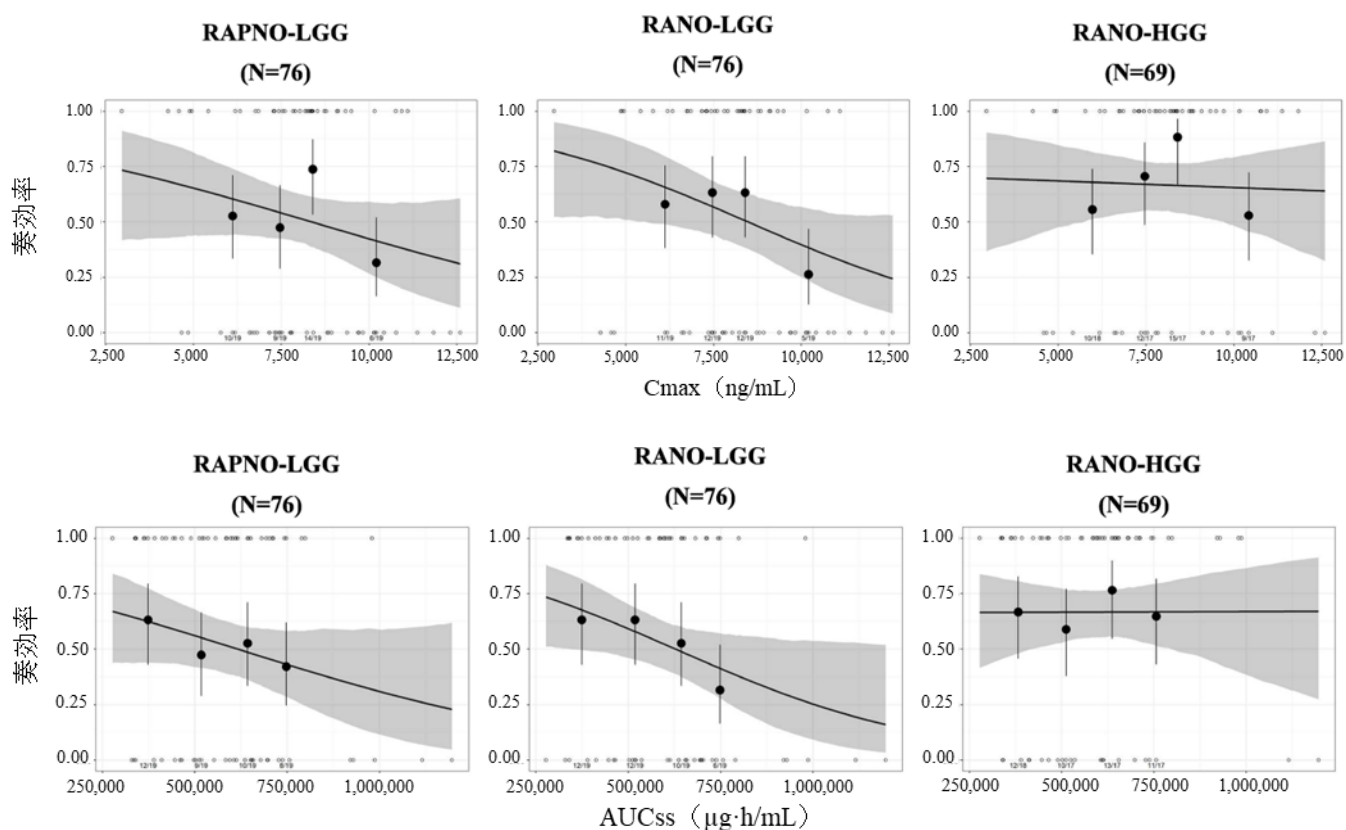


図2 本薬の曝露量と効果判定基準別の奏効率の関係（上図： C_{max} 、下図： AUC_{ss} ）

6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

海外第 I 相試験（C28001 試験）及び海外第 II 相試験（FIREFLY-1 試験）のデータに基づき、本薬の曝露量（ C_{max} 、 AUC 、 C_{min} 及び TAE）⁴³⁾ と Grade 2 以上又は 3 以上の疲労、皮疹、貧血、筋肉痛、悪心/嘔吐、ALT 増加、AST 増加、ビリルビン増加、CK 増加、全 Grade の眼事象、顔面浮腫、ざ瘡様皮膚炎を含む皮疹、有害事象及び重篤な有害事象との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された⁴⁴⁾。結果は以下のとおりであった。

- 本薬の C_{min} の増加に伴い、Grade 2 以上の ALT 増加、Grade 2 以上又は 3 以上の AST 増加、Grade 2 以上の疲労、全 Grade の顔面浮腫、Grade 2 以上又は 3 以上の皮疹及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合が増加する傾向が認められた。
- 本薬の TAE の増加に伴い、Grade 2 以上の貧血、Grade 2 以上又は 3 以上の CK 増加、Grade 2 以上の筋肉痛、全 Grade の眼事象、全 Grade の顔面浮腫、Grade 2 以上又は 3 以上の皮疹、全 Grade のざ瘡様皮膚炎及び Grade 2 以上の有害事象の発現割合が増加する傾向が認められた。
- 本薬の曝露量（ C_{max} 、 C_{min} 、 AUC 及び TAE）と Grade 2 以上又は 3 以上の血中ビリルビン増加、Grade 2 以上の悪心/嘔吐、Grade 3 以上の貧血、Grade 3 以上の疲労、Grade 2 以上の眼事象、Grade 2 以上のざ瘡様皮膚炎及び重篤な有害事象の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

⁴³⁾ PPK 解析（6.2.5 参照）により推定された。

⁴⁴⁾ 臨床試験において発現割合が高い事象（疲労、皮疹、ざ瘡様皮膚炎を含む皮疹、貧血、悪心/嘔吐及び顔面浮腫）及び注目すべき有害事象（筋肉痛、ALT 増加、AST 増加、ビリルビン増加、CK 増加及び眼事象）が選択された。

6.2.7 PK の国内外差

本承認申請において、日本人患者に係る本薬の PK の成績は提出されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬の PK に臨床上問題となる国内外差が認められる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬の PK は用量比例性を示したこと (6.2.1.1 参照)
- 本薬は主に AO 及び CYP2C8 によって代謝される (4.3 参照) もの、当該代謝酵素の遺伝子多型等による民族差は報告されていないこと
- PPK 解析の結果、人種 (白人又は白人以外) は本薬の CL/F 及び Vc/F に対する有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.5 参照)
- 海外第 II 相試験 (FIREFLY-1 試験) に組み入れられたアジア人患者 (10 例) と非アジア人患者 (132 例) との間で、PPK 解析 (6.2.5 参照) により推定された本薬の PK パラメータ ($C_{max,ss}$ 、 $AUC_{tau,ss}$ 及び $C_{min,ss}$) に明確な差異は認められなかったこと

申請者は、上記のとおり、本薬の PK が外国人患者と比較して日本人患者で異なる可能性は低いと考えるものの、日本人患者における本薬の投与経験がなく、PK プロファイルが不明であることを踏まえ、日本人患者を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした国内第 I 相試験 (CLIN-60310-450 試験) を実施中である。

当該試験に関する機構の判断は「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載する。

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、以下の項に示す検討を除き、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 CYP2C8 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP2C8 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

本薬と CYP2C8 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用を検討することを目的に、健康成人を対象とした臨床試験が実施された (表 23)。

表 23 併用薬が本薬の PK に及ぼす影響 (本薬の被相互作用薬としての検討)

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (すべて経口投与)	例数*1	幾何平均値の比*2 [90%CI]	
					C_{max}	AUC_{0-inf}
105	第 1 及び 18 日目に 100 mg を単回投与	ゲムフィブロジル (強い CYP2C8 阻害剤)	第 15 ～ 31 日目に 600 mg を BID 投与	12/12*3	0.98 [0.86, 1.12]	1.23 [1.08, 1.40]
	第 1 及び 27 日目に 100 mg を単回投与	カルバマゼピン (中程度の CYP2C8 誘導剤)	第 13 ～ 15 日目に 100 mg、第 16～19 日 目に 200 mg、第 20～ 38 日目に 300 mg を BID 投与	14/14	0.89 [0.75, 1.05]	0.66 [0.58, 0.75]

*1：併用/非併用時、*2：非併用時に対する併用時の比、*3： AUC_{0-inf} では 11/11

上記の結果を踏まえ、下記のように考える。

- CYP2C8 阻害剤との併用：
ゲムフィブロジルとの併用による本薬の曝露量の増加の程度を踏まえると、CYP2C8 阻害剤との併用時に本薬の用量調節は不要と考えるものの、強い CYP2C8 阻害剤との併用投与時には患者の状態

を慎重に観察する必要がある、当該内容を添付文書で注意喚起する。一方で、弱い又は中程度の CYP2C8 阻害剤との併用により本薬の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、弱い又は中程度の CYP2C8 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。

- CYP2C8 誘導剤との併用：

中程度の CYP2C8 誘導剤との併用による本薬の曝露量の低下の程度を踏まえると、中程度の CYP2C8 誘導剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。一方で、弱い CYP2C8 誘導剤との併用により本薬の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、弱い CYP2C8 誘導剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 基質との併用投与について、以下のように説明している。

in vitro において、本薬は CYP2C8、CYP2C9、CYP3A、BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害したこと（4.5.1 及び 4.5.3 参照）、並びに CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A を誘導したこと（4.5.2 参照）から、PBPK モデルを用いて、本薬が CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A、BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 基質の PK に及ぼす影響を検討した。なお、*in vitro* 試験の結果から、CYP2C8、2C9 及び 2C19 に対する本薬の $E_{\max}$ 値及び EC_{50} 値は算出できなかったため、本薬による当該 CYP 分子種の誘導作用を検討する PBPK モデル解析は実施できなかった。

PBPK モデル解析には、Simcyp version ■■■ を使用した。本薬の吸収モデルには ADAM モデル、分布モデルには minimal PBPK モデルを選択した。生理学的パラメータ並びに各 CYP 分子種及び各トランスポーターの基質に関連するパラメータは Simcyp の初期設定値を用いた。なお、海外第 I 相試験（C28001 試験）で得られた本薬の曝露量の実測値及び血漿中濃度推移と上記の PBPK モデルで得られた本薬の曝露量の推定値及び血漿中濃度推移は概ね一致した。

(1) CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A 基質との併用投与について

上記の PBPK モデルを用いて、①本薬による各 CYP 分子種の阻害作用が各基質の曝露量に及ぼす影響、及び②本薬による各 CYP 分子種の誘導作用が各基質の曝露量に及ぼす影響を推定した結果（各 CYP 分子種の基質の単独投与時に対する本薬併用投与時の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比）は、それぞれ①表 24 及び②表 25 の（i）のとおりであった。また、各 CYP 分子種の基質に対する本薬の K_i 値、 $E_{\max}$ 値又は EC_{50} 値を保守的に設定した感度分析の結果は、それぞれ表 24 の（ii）並びに表 25 の（ii）及び（iii）のとおりであった。

表 24 本薬が CYP2C8、2C9 及び 3A 基質の PK に及ぼす影響（本薬の相互作用薬としての検討（阻害作用））

CYP 分子種の基質	(i) <i>in vitro</i> 試験の結果 (4.5.1 参照) に基づき K_i 値*1 を設定した場合の幾何平均値の比*2		(ii) K_i 値*3 を保守的に設定した場合の幾何平均値の比*2	
	C_{max}	AUC_{0-inf}	C_{max}	AUC_{0-inf}
レパグリニド (CYP2C8 基質*4)	1.02	1.05	1.14	1.30
トルブタミド (CYP2C9 基質)	1.01	1.03	1.07	1.25
ミダゾラム (CYP3A 基質*5)	1.21	1.24	1.57	1.77

本薬 600 mg QW 投与時の推定値、*1: CYP2C8、2C9 及び 3A でそれぞれ 3.9、23.25、20.25 $\mu\text{mol/L}$ 、*2: 各 CYP 分子種の基質単独投与時に対する本薬併用投与時の比、*3: *in vitro* 試験の結果に基づいた K_i 値に 1/10 を乗じた値、*4: 本薬の CYP3A 阻害及び誘導作用を除外し、CYP2C8 の阻害作用のみを考慮した解析、*5: 本薬の CYP3A 阻害作用のみを考慮した解析

表 25 本薬が CYP1A2、2B6 及び 3A 基質の PK に及ぼす影響（本薬の相互作用薬としての検討（誘導作用））

CYP 分子種の基質	(i) <i>in vitro</i> 試験の結果 (4.5.2 参照) に基づき E_{max} 値及び EC_{50} 値*1 を設定した場合の幾何平均値の比*2		(ii) E_{max} 値*3 を保守的に設定した場合の幾何平均値の比*2		(iii) EC_{50} 値*4 を保守的に設定した場合の幾何平均値の比*2	
	C_{max}	AUC_{0-inf}	C_{max}	AUC_{0-inf}	C_{max}	AUC_{0-inf}
カフェイン (CYP1A2 基質)	0.98	0.88	0.81	0.45	0.84	0.49
ブプロピオン (CYP2B6 基質)	0.91	0.88	0.59	0.51	0.65	0.58
ミダゾラム (CYP3A 基質*5)	0.29	0.26	0.02	0.01	0.11	0.08

本薬 600 mg QW 投与時の推定値、CYP2C8、2C9 及び 2C19 の誘導作用を検討する PBPK モデル解析は実施せず、*1: CYP1A2、2B6、2C8 及び 3A に対する① E_{max} 値及び② EC_{50} 値は、それぞれ①13.4、12.4 及び 15.5 並びに②12.3、5.78 及び 6.61 $\mu\text{mol/L}$ 、*2: 各 CYP 分子種の基質単独投与時に対する本薬併用投与時の比、*3: *in vitro* 試験の結果に基づいた E_{max} 値に 10 を乗じた値、*4: *in vitro* 試験の結果に基づいた EC_{50} 値に 1/10 を乗じた値、*5: 本薬の CYP3A 誘導作用のみを考慮した解析

以上の検討結果等を踏まえ、下記のように考える。

(本薬による誘導作用について)

- CYP1A2 又は 2B6 基質について、表 25 の結果を踏まえると、本薬との併用により曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いことから、当該基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。
- CYP2C19 基質について、*in vitro* において、本薬は 10 $\mu\text{mol/L}$ まで明確な CYP2C19 に対する誘導作用を示さなかったことに加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} (0.279 $\mu\text{mol/L}^{12})$ を考慮すると、本薬は CYP2C19 基質の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いこと等から、本薬と CYP2C19 基質との併用に関する注意喚起は不要である。

(CYP2C8、2C9 及び 3A に対する影響について)

- CYP2C8 基質について、表 24 の結果を踏まえると、本薬との併用により臨床的に意味のある曝露量の増加が認められる可能性は低いことから、本薬との併用による当該基質の曝露量の増加に関する注意喚起は不要である。また、*in vitro* において、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ で CYP2C8 の mRNA 発現量の軽微な増加が認められたものの、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} (0.279 $\mu\text{mol/L}^{12})$ を考慮すると、本薬は CYP2C8 基質の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いこと等から、本薬との併用による当該基質の曝露量の低下に関する注意喚起は不要である。

- CYP2C9 基質について、表 24 の結果を踏まえると、本薬の併用により臨床的に意味のある曝露量の増加が認められる可能性は低いことから、本薬との併用による当該基質の曝露量の増加に関する注意喚起は不要である。また、*in vitro* において、本薬は 10 $\mu\text{mol/L}$ まで明確な CYP2C9 に対する誘導作用を示さなかったことに加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} (0.279 $\mu\text{mol/L}$ ¹²⁾) を考慮すると、本薬との併用による当該基質の曝露量の低下に関する注意喚起は不要である。
- CYP3A 基質について、表 25 の結果を踏まえると、本薬との併用により曝露量が低下する可能性があることから、CYP3A 基質との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。一方、表 24 の結果より、本薬との併用により CYP3A 基質の曝露量が増加する可能性があるものの、臨床試験 (FIREFLY-1 試験) において、CYP3A 基質との併用により有害事象の発現状況に特段の影響は認められなかったことから、本薬との併用投与による当該基質の曝露量の増加に関する注意喚起は不要である。

(2) BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 基質との併用投与について

上記の PBPK モデルを用いて、本薬が各トランスポーターの基質の曝露量に及ぼす影響を推定した結果 (BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 基質単独投与時に対する本薬併用投与時の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ の幾何平均値の比) は表 26 の (i)、BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 基質に対する本薬の K_i 値を保守的に設定した感度分析の結果は表 26 の (ii) のとおりであった。

表 26 本薬が BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 基質の PK に及ぼす影響

トランスポーターの基質	(i) <i>in vitro</i> 試験の結果 (4.5.3 参照) に基づき K_i 値*1 を設定した場合の幾何平均値の比*2		(ii) K_i 値*3 を保守的に設定した場合の幾何平均値の比*2	
	C_{max}	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$	C_{max}	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$
ロスバスタチン (BCRP 基質)	1.86	1.22	4.09	2.14
メトホルミン (MATE1 基質)	0.94	0.94	0.94	0.94
プラバスタチン (OATP1B1 及び 1B3 基質)	1.01	1.02	1.23	1.35

本薬 600 mg QW 投与時の推定値、*1 : BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 でそれぞれ 1.4、5.93、8.9、10.8 $\mu\text{mol/L}$ 、*2 : 各トランスポーターの基質単独投与時に対する本薬併用投与時の比、*3 : *in vitro* 試験の結果に基づいた K_i 値に 1/30 を乗じた値

以上の検討結果を踏まえ、本薬との併用により BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 基質の曝露量に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いこと等から、当該基質との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

なお、本薬が CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A 及び BCRP 基質の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床薬物相互作用試験 (104 試験) を実施済みであり、現在、当該試験の総括報告書を作成中であり、20 年 月頃に最終化される予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A 及び BCRP 基質の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床薬物相互作用試験 (104 試験) は実施済みであるものの、当該試験

結果は提出されていないことから、提出された非臨床試験及び PBPK モデル解析の結果に基づき評価を行った。

(1) CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A 基質との併用投与について

(本薬による誘導作用について)

CYP1A2 及び 2B6 基質との併用については、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果(表 25 の(ii) 及び(iii))を考慮すると、本薬との併用投与により CYP1A2 及び 2B6 基質の曝露量が低下する可能性があると考えことから、CYP1A2 及び 2B6 基質との併用には注意が必要であり、現時点においては、当該内容を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。

CYP2C19 基質との併用については、*in vitro* 試験の結果を考慮すると、本薬との併用により CYP2C19 基質の曝露量が低下する可能性は否定できないと考えことから、CYP2C19 基質との併用には注意が必要であり、現時点においては、当該内容を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。

(CYP2C8、2C9 及び 3A に対する影響について)

CYP2C8 及び 2C9 基質との併用については、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果(表 24 の(ii))を踏まえ、本薬との併用投与による CYP2C8 及び 2C9 基質の曝露量の増加に関する注意喚起は不要である旨の申請者の説明を了承した。一方、本薬の CYP2C8 及び 2C9 誘導作用が検討された *in vitro* 試験の結果を考慮すると、本薬との併用により CYP2C8 及び 2C9 基質の曝露量が低下する可能性は否定できないと考えことから、CYP2C8 及び 2C9 基質との併用には注意が必要であり、現時点においては、当該内容を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。

CYP3A 基質との併用については、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果で認められた CYP3A 基質の曝露量の変化の程度(表 24 の(ii) 並びに表 25 の(ii) 及び(iii))を考慮すると、本薬との併用により CYP3A 基質の曝露量が増加又は低下する可能性があるものの、現時点で得られている結果に基づき、本薬の CYP3A 誘導作用により CYP3A 基質の曝露量が低下する可能性がある旨を注意喚起するとの申請者の説明について一定の理解は可能である。

なお、104 試験においては CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A 基質との薬物動態学的相互作用が検討されていることから、当該結果が纏まるまでの間は上記のとおり添付文書において併用時の注意喚起を設定した上で、当該結果が纏まり次第速やかに機構へ提出し、本薬と各 CYP 分子種基質との薬物動態学的相互作用について再評価し、各 CYP 分子種の基質との併用に係る注意喚起の適切性を再確認する必要があると判断した。

(2) BCRP、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 基質との併用投与について

MATE、OATP1B1 及び OATP1B3 基質との併用に関する申請者の説明を了承した。ただし、表 26 におけるロスバスタチン(BCRP 基質)との検討結果を踏まえ、BCRP 基質との併用については、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果(表 26 の(ii))を考慮すると、本薬との併用投与により当該基質の曝露量が増加する可能性があると考えことから、当該基質との併用には注意が必要であり、現時点においては、当該内容を注意喚起する必要があると判断した。なお、104 試験においては BCRP 基質を含めた薬物動態学的相互作用が検討されていることから、結果が纏まり次第速やかに機構へ提出し、BCRP 基質との併用に係る注意喚起の適切性を含め、本薬と BCRP 基質との薬物動態学的相互作用について再度検討し、適切に対応する必要があると判断した。

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及び参考資料として、表 27 に示す試験が提出された。

表 27 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	FIREFLY-1 (NCT04775485)	II	Arm 1: <i>BRAF</i> 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者 Arm 2: <i>RAF</i> 遺伝子異常を有する LGG 患者	Arm 1: 77 Arm 2: 60	本薬 420 mg/m ² を QW で経口投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	C28001 (NCT01425008)	I	進行固形癌患者	<用量漸増パート> ①30 ②20 <用量拡大パート> ①80 ②19	<用量漸増パート> ①本薬 20、40、80、135、200 又は 280 mg を Q2D 経口投与 ②本薬 400、600 又は 800 mg を QW で経口投与 <用量拡大パート> ①本薬 200 mg を Q2D 経口投与 ②本薬 600 mg を QW で経口投与	安全性 忍容性 PK
		C28002 (NCT02327169)	I	進行固形癌患者	<用量漸増パート> 71 <用量拡大パート> 10	<用量漸増パート> MLN0128 (本邦未承認)、alisertib (本邦未承認)、パクリタキセル、セツキシマブ又はイリノテカンとの併用において、本薬 100、160 若しくは 200 mg を週 3 回、又は本薬 400 若しくは 600 mg を QW で経口投与 <用量拡大パート> パクリタキセル 80 mg/m ² QW 静脈内投与との併用において、本薬 600 mg を QW で経口投与	安全性 忍容性 PK
		DAY101	I	健康成人	24 ①12 ②12	①6 種類の本薬 (ドライシロップ剤) 5 mL をクロスオーバーで単回経口投与 ②本薬 (錠剤) を空腹時若しくは食後に、本薬 (ドライシロップ剤) を空腹時にクロスオーバーで単回経口投与	PK
		103	I	健康成人	7	¹⁴ C 標識した本薬 (液剤) 100 mg を空腹時に単回経口投与	PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 海外試験

7.1.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3、5.3.5.2-4、5.3.5.2-5：FIREFLY-1 試験 Arm 1 及び Arm 2＜2021 年 4 月～実施中〔データカットオフ日：①2022 年 12 月 22 日、②2023 年 6 月 5 日、③2024 年 5 月 10 日〕＞）

①Arm 1 は化学療法歴のある⁴⁵⁾ *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子⁴⁶⁾ を有する LGG⁴⁷⁾ 患者⁴⁸⁾（目標症例数：60 例⁴⁹⁾）を対象に、②Arm 2 は化学療法歴のある *RAF* 遺伝子異常を有する LGG 患者（目標症例数：60 例⁵⁰⁾）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 32 施設で実施された。以下、本審査報告書では、有効性に関しては本試験の Arm 1 に関する内容、安全性に関しては本試験の Arm 1 及び 2 に関する内容を中心に記載する。

本薬の用法・用量は約 420 mg/m² となるように錠剤又はドライシロップ剤を表 28 及び表 29 の区分の用量にて QW で経口投与され、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⁵¹⁾。

表 28 体表面積に基づく用量（錠剤）

体表面積	1 回投与量
0.70 m ² 以上 0.89 m ² 以下	300 mg
0.90 m ² 以上 1.09 m ² 以下	400 mg
1.10 m ² 以上 1.29 m ² 以下	500 mg
1.30 m ² 以上	600 mg

表 29 体表面積に基づく用量（ドライシロップ剤）

体表面積	1 回投与量
0.30 m ² 以上 0.39 m ² 以下	125 mg
0.40 m ² 以上 0.49 m ² 以下	175 mg
0.50 m ² 以上 0.59 m ² 以下	200 mg
0.60 m ² 以上 0.69 m ² 以下	250 mg
0.70 m ² 以上 0.79 m ² 以下	300 mg
0.80 m ² 以上 0.89 m ² 以下	325 mg
0.90 m ² 以上 0.99 m ² 以下	375 mg
1.00 m ² 以上 1.09 m ² 以下	425 mg
1.10 m ² 以上 1.19 m ² 以下	450 mg
1.20 m ² 以上 1.29 m ² 以下	500 mg
1.30 m ² 以上 1.39 m ² 以下	550 mg
1.40 m ² 以上	600 mg

⁴⁵⁾ 1 レジメン以上の化学療法歴のある患者が対象とされた。

⁴⁶⁾ CLIA 又は同等の認証を受けた検査機関において、*KIAA1549-BRAF* 融合遺伝子、*BRAF* 再配列若しくはタンデム重複、*BRAF* V600 変異、又は特定の対立遺伝子を有する *BRAF* 融合遺伝子が認められた患者が対象とされた。また、その他の活性化分子異常（ヒストン変異、*IDH1/2* 遺伝子変異、*FGFR* 遺伝子変異又は融合、*MYBL* 遺伝子異常、*NF1* 遺伝子の体細胞変異又は生殖細胞系列の変異）が既知又は予測される患者及び *NF1/NF2* の診断が既知である又は疑いがある患者は除外された。

⁴⁷⁾ WHO 脳腫瘍分類（改訂 2016 年）に基づき Grade I 又は II の神経膠腫と診断された患者

⁴⁸⁾ 6 カ月以上 25 歳以下の患者が対象とされた。

⁴⁹⁾ LGG 患者を対象とした臨床試験における VBL の Macdonald 基準に基づく奏効率が 21.6%であったこと（J Clin Oncol 2012; 30: 1358-63）を参考に閾値を 21%と設定し、本薬の奏効率を 40%と仮定した場合に、有意水準（両側）0.05 の下で正確二項検定の検出力が 88%と算出されたことから設定された。

⁵⁰⁾ Arm 2 は治験薬（本薬）へのアクセス等を目的に設定されたコホートであり、例数設定においては統計学的な仮説検定は設定されなかった。

⁵¹⁾ 28 日間を 1 サイクルとして 26 サイクルの本薬投与終了後、治験担当医師の判断により本薬の投与継続又は休薬を選択することが可能とされた。

本試験の①Arm 1 及び②Arm 2 に登録された 137 例（①77 例及び②60 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、安全性の解析対象のうち、Arm 1 に登録され、ベースライン時に RANO-HGG 基準に基づく測定可能病変を有すると IRC により判定された 69 例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。

FIREFLY-1 試験において、有効性の主要解析の実施時期は事前に規定されていなかったものの、試験開始後に海外規制当局との協議を踏まえ、最後に登録された患者の登録後 1 カ月時点で主要解析を実施することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた RANO-HGG 基準に基づく IRC 判定による奏効率の主要解析の結果は表 30 のとおりであった（2022 年 12 月 22 日データカットオフ）。

表 30 最良総合効果及び奏効率（RANO-HGG 基準、IRC 判定、FAS、2022 年 12 月 22 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)
	69 例
CR	4 (5.8)
PR	39 (56.5)
SD	21 (30.4)
PD	4 (5.8)
NE	1 (1.4)
奏効 (CR+PR)	43
(奏効率 [95%CI*1] (%))	(62.3 [49.8, 73.7])
p 値 (両側) *2	<0.001

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 閾値を 21%とした正確二項検定、有意水準 (両側) 0.05

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は Arm 1 で 2/77 例（脳死及び死亡⁵²⁾ 各 1 例）、Arm 2 で 2/60 例（腫瘍出血及び肺炎各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 2 試験（DAY101 試験及び 103 試験）において（表 27 参照）、治験薬投与期間中又は投与終了後 15～30 日以内⁵³⁾ の死亡は認められなかった。

7.2.2 海外試験

7.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-1 : C28001 試験＜2011 年 9 月～2017 年 4 月＞）

18 歳以上の進行固形癌患者（目標症例数は、用量漸増パート：54 例、用量拡大パート：144 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 13 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおり設定され、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。

＜用量漸増パート＞

- 本薬 20、40、80、135、200 又は 280 mg を Q2D 経口投与

⁵²⁾ 1 歳男児。第 737 日目（本薬最終投与 1 日後）に自宅で心肺停止しているところを発見され、蘇生が実施されたが反応しなかった。剖検の結果、死因は特定されなかった。

⁵³⁾ DAY101 試験では治験薬投与終了後 30 日まで有害事象の情報が収集された。103 試験の追跡期間は退院するまでの期間（治験薬投与終了後 15～23 日）とされた。

- 本薬 400、600 又は 800 mg を QW で経口投与
＜用量拡大パート＞
- 本薬 200 mg を Q2D 経口投与
- 本薬 600 mg を QW で経口投与

本試験に登録された 149 例（用量漸増パート 50 例、用量拡大パート 99 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

用量漸増パートにおいて、本薬投与開始後 Q2D コホートにおいては 22 又は 28 日間⁵⁴⁾、QW コホートにおいては 28 日間が DLT 評価期間とされた。その結果、Q2D コホートの 280 mg 投与群の 2/6 例（Grade 3 の眼窩周囲浮腫 1 例、Grade 3 の斑状丘疹状皮疹 1 例）、QW コホートの 800 mg 投与群の 2/4 例（Grade 3 の高ビリルビン血症 1 例、Grade 3 の発疹 1 例）に DLT が認められ、成人における本薬の RP2D は 200 mg を Q2D 投与又は 600 mg を QW 投与と決定された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、用量漸増パートの Q2D コホートで 3/30 例（呼吸不全 2 例、疾患進行 1 例）、用量漸増パートの QW コホートで 3/20 例（疾患進行 2 例、心肺停止 1 例）、用量拡大パートの Q2D コホートで 7/80 例（疾患進行 4 例、敗血症、肺炎及び小腸閉塞各 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象のうち、用量漸増パートの Q2D コホートの呼吸不全 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-2：C28002 試験＜2015 年 1 月～2018 年 5 月＞）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、用量漸増パートで 7/71 例（疾患進行 4 例、消化管穿孔、敗血症及び上部消化管出血各 1 例）、用量拡大パートで 2/10 例（疾患進行及び肺炎各 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象のうち、用量拡大パートの肺炎 1 例は、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

申請者は、「希少疾病等に用いる医薬品について海外においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における日本人データに係る基本的考え方について」（令和 6 年 10 月 23 日付け医薬薬審発 1023 第 3 号）を踏まえ、日本人患者を対象とした臨床試験成績なく承認申請を行うことが可能と判断した主な理由について、以下の①～③のように説明している。

① 主たる評価の対象となる海外臨床試験の実施状況について

FIREFLY-1 試験 Arm 1 の主要評価項目とされた RANO-HGG 基準に基づく IRC 判定による奏効率について、事前に規定された閾値（21%）を統計学的に有意に上回った（7.1.1.1 参照）。なお、当該試験成績に基づき、米国及び EU において本薬は *BRAF* 融合遺伝子、再配列又は *BRAF* V600 変異を有する再発・難治の小児 LGG に係る効能・効果で迅速承認又は条件付き承認されている。

② *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者を対象とした国内臨床試験の実施可能性について

⁵⁴⁾ Q2D コホートにおいては、すべての用量に DLT 評価可能患者が登録されるまでは 22 日間を 1 サイクル、その後に組み入れられた患者においては 28 日間を 1 サイクルとすることとされた。

FIREFLY-1 試験は米国 Day One 社により実施された。申請者が、日本人の *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者を対象に、本薬の有効性を検討することを目的とした新たな臨床試験を実施する場合、試験設定に関する下記の検討を踏まえると、総試験期間として約 6 年を要すると考えられた。したがって、当該試験成績をもって本邦での承認申請を行う場合、海外の承認及び申請状況と比較して遅延が想定される。

- FIREFLY-1 試験 Arm 1 と同様の試験結果が得られることを想定して、閾値を 21%と設定し、FIREFLY-1 試験 Arm 1 で得られた主要評価項目の奏効率の結果 (62.3%) に基づき、本薬の奏効率を 62.3%と仮定した場合に、有意水準 (両側) 0.05 の下で十分な検出力を担保するために必要な症例数は 16 例と算出された⁵⁵⁾ ことから、評価不能例を考慮して、目標症例数として 18 例が必要になると見込まれた。
- 本邦での治験実施可能性の調査の結果、治験実施可能施設は約 6 施設、1 施設当たりの年間平均組入れ患者数は約 1~2 例と推定されたことから、上記の目標症例数 (18 例) の場合、登録期間として 1~2 年、投与期間として 2 年、追跡調査期間として 2 年を含めた総試験期間は約 6 年と見込まれた。

③ 海外試験成績に基づき日本人患者に対する本薬の有効性及び安全性を説明することについて

下記の内因性・外因性民族的要因に関する検討の結果、海外臨床試験成績に基づき日本人の *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者に対する本薬の有効性及び安全性を説明することは可能と考える。

- LGG に対する診断及び治療体系に明確な国内外の民族差は認められないと考えること
- FIREFLY-1 試験において、人種間で本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったこと (7.R.2.1 及び 7.R.3.1 参照)
- 本薬の PK に国内外の民族差が認められる可能性は低いと考えられたこと (6.2.7 参照)

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了承し、本薬の有効性及び安全性については、海外第Ⅱ相試験である FIREFLY-1 試験の成績を中心に評価することとした。また、日本人患者を対象とした臨床試験及び製造販売後調査等の医薬品安全性監視活動計画の適切性については、「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項において、引き続き検討する。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、*BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目について

申請者は、FIREFLY-1 試験における評価項目について、以下のように説明している。

LGG 患者において、奏効が得られることにより、腫瘍が縮小し、腫瘍による圧排及び浸潤を介した神経症状の維持又は改善が期待できる旨の報告 (Neuro Oncol 2024; 26: 25-37 等) を踏まえると、LGG 患者

⁵⁵⁾ 16 例とした場合の検出力は 89.7%と算出された。

において奏効が得られることに臨床的意義があると考えことから、FIREFLY-1 試験における主要評価項目として奏効率を設定した。

また、効果判定基準について、FIREFLY-1 試験開始時点において、RANO-HGG 基準は神経膠腫の効果判定基準としてバリデート済みであり、実臨床及び臨床試験で広く用いられていたことから、主要評価項目には RANO-HGG 基準 (J Clin Oncol 2010; 28: 1963-72) を用いることとした。RANO-HGG 基準は主に HGG の評価に用いられる効果判定基準ではあるものの、小児の LGG は、MRI において造影剤による増強効果を有することが多く、MRI の造影 T1 強調画像に基づく画像所見を中心に評価する RANO-HGG 基準を用いることは可能と考えた。

さらに、下記の理由等から、副次又は探索的な評価項目として、RAPNO 基準 (Lancet Oncol 2020; 21: e305-16) 及び RANO-LGG 基準 (Lancet Oncol 2011; 12: 583-93) による奏効評価も行うこととした。なお、RAPNO 基準及び RANO-LGG 基準は MRI の T2 強調 FLAIR 画像に基づく画像所見を中心に評価する基準であるが、LGG では MRI の T2 信号異常の消失が緩徐又は消失しない場合があり、腫瘍縮小が画像上では過小評価される可能性があることから、CR、PR に加え MR も奏効に含めることとした。

- LGG において、MRI の造影 T1 強調画像で増強を示さない成分が含まれることがあり、当該病変の評価には MRI の T2 強調 FLAIR 画像に基づく画像所見を中心に評価する RAPNO 基準及び RANO-LGG 基準を用いることが適切であること
- LGG において、腫瘍縮小が認められた後に疾患進行を伴わない MRI の造影 T1 強調画像で増強の増加を認めることがあり、当該変化は RANO-HGG 基準及び RANO-LGG 基準では疾患進行と判定されてしまうことから、RAPNO 基準による評価が必要であること

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は理解可能であり、RANO-HGG 基準のみに基づく本薬の有効性評価には限界があることから、主要評価項目とされた RANO-HGG 基準に基づく奏効率の結果に加え、RAPNO 基準及び RANO-LGG 基準に基づく奏効率の結果についても確認することとした。なお、FIREFLY-1 試験の閾値の設定根拠とされた試験では RANO-HGG 基準ではなく Macdonald 基準が用いられていたものの、RANO-HGG 基準では、Macdonald 基準で評価される造影 T1 強調画像に加えて T2 強調 FLAIR 画像も疾患進行の判断に含められており、RANO-HGG 基準を用いることにより有効性が過大評価されるとは考えにくいこと等を考慮すると、本試験の主要評価項目として RANO-HGG 基準を設定したことは理解可能と考える。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

申請者は、*BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

FIREFLY-1 試験 Arm 1 の主要解析 (2022 年 12 月 22 日データカットオフ) において、RANO-HGG 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 62.3 [49.8, 73.7] (43/69 例) であり、事前に規定された閾値 (21%) を統計学的に有意に上回った (7.1.1.1 参照)。また、副次評価項目である RAPNO 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 44.9 [32.9, 57.4] (31/69 例)、探索的な評価項目である RANO-LGG 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 44.7 [33.3, 56.6] (34/76 例) であった。

FIREFLY-1 試験では、治験実施計画書及び統計解析計画書のいずれにおいても、有効性の解析時点を事前に規定していなかった。20■年■月■日に行われた海外規制当局との協議において、最後に登録された患者の登録日を基準として少なくとも■カ月の追跡期間を確保すべきである旨の指摘を踏まえ、申請者による検討の結果、最後に登録された患者における登録日から約■カ月の追跡を行った時点である 2022 年 12 月 22 日をデータカットオフ日として解析を行った。なお、最後に登録された患者における登録日の 6 カ月後である 20■年■月■日をデータカットオフ日とした場合における奏効率[95%CI] (%) は 49.3 [37.0, 61.6] (34/69 例) であり、解析時点が有効性の結果解釈に及ぼす影響は限定的と考える。

IRC 判定による奏効率の長期追跡を行った時点での解析 (2024 年 5 月 10 日データカットオフ) の結果⁵⁶⁾ は表 31 のとおりであった。

表 31 最良総合効果及び奏効率 (IRC 判定、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	RANO-HGG 基準 69 例	RAPNO 基準 76 例	RANO-LGG 基準 76 例
CR	16 (23.2)	0	0
PR	33 (47.8)	29 (38.2)	23 (30.3)
MR	—	11 (14.5)	18 (23.7)
SD	15 (21.7)	22 (28.9)	22 (28.9)
PD	4 (5.8)	13 (17.1)	12 (15.8)
NE	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.3)
奏効 (CR+PR+MR)	49	40	41
(奏効率 [95%CI*] (%))	(71.0 [58.8, 81.3])	52.6 [40.8, 64.2]	53.9 [42.1, 65.5]

— : 該当なし、* : Clopper-Pearson 法

FIREFLY-1 試験 Arm 1 における RANO-HGG 基準、RAPNO 基準及び RANO-LGG 基準に基づく IRC 判定による標的病変の腫瘍径和の最良変化率は、図 3 のとおりであった。また、副次評価項目とされた RANO-HGG 基準及び RAPNO 基準に基づく IRC 判定による奏効期間⁵⁷⁾ の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ 19.7 [13.7, 推定不能] 及び 18.0 [12.0, 22.8] であり、探索的評価項目とされた RANO-LGG 基準に基づく IRC 判定による奏効期間⁵⁷⁾ の中央値 [95%CI] (カ月) は、16.8 [12.0, 19.4] であった (2024 年 5 月 10 日データカットオフ)。

⁵⁶⁾ RANO-HGG 基準に基づく評価は FAS を対象とされ、RAPNO 基準及び RANO-LGG 基準に基づく評価は、本薬を 1 回以上投与され、ベースライン時にそれぞれ RAPNO 基準又は RANO-LGG 基準による測定可能病変を有すると IRC が判定した RAPNO 評価可能解析対象集団及び RANO-LGG 評価可能解析対象集団を対象に実施された。

⁵⁷⁾ 奏効 (RANO-HGG 基準においては CR 又は PR、RAPNO 基準及び RANO-LGG 基準においては CR、PR 又は MR) が確定した患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。

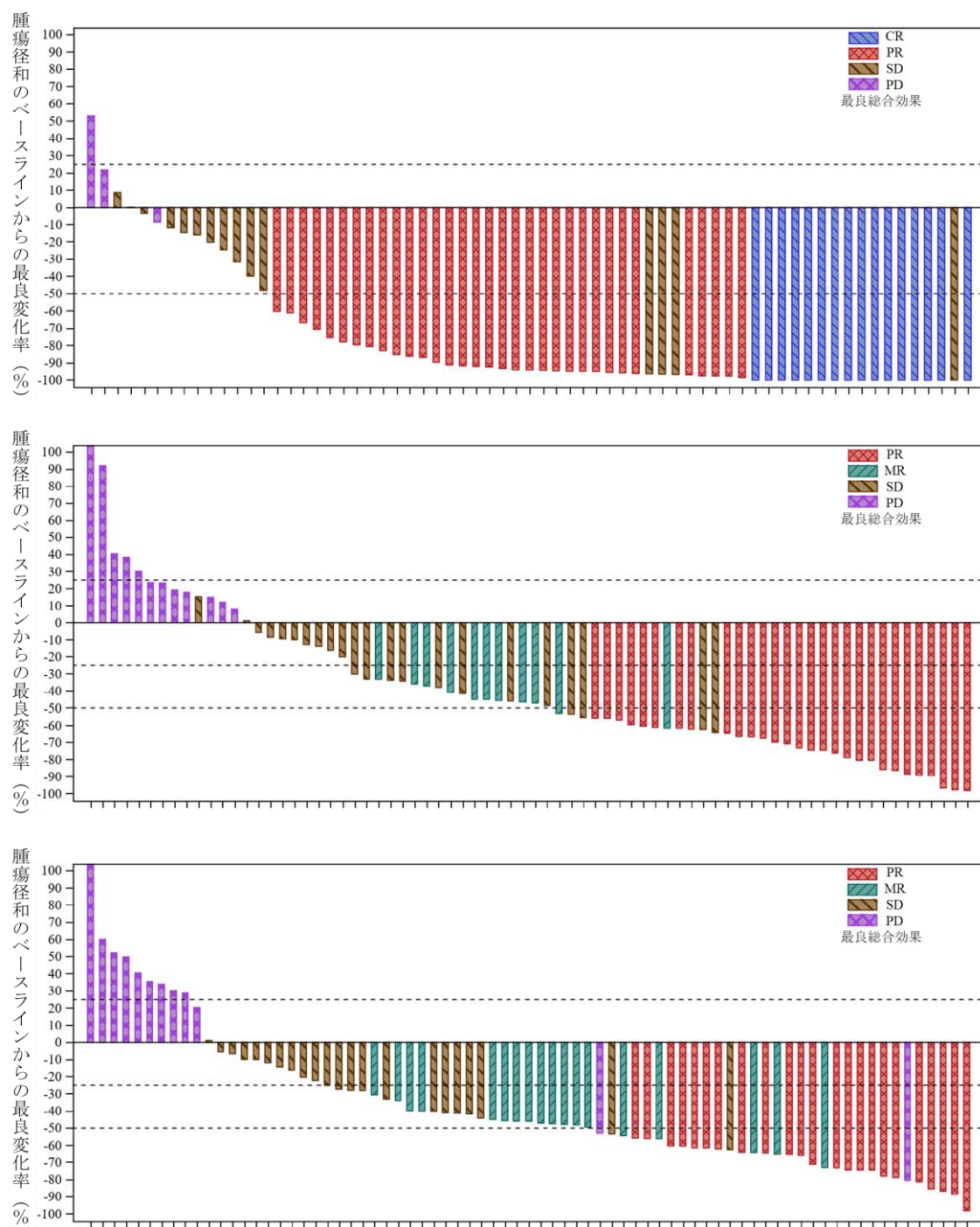


図3 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化率
(上図：RANO-HGG 基準、中図：RAPNO 基準、下図：RANO-LGG 基準、
IRC 判定、FAS、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

FIREFLY-1 試験 Arm 1 における人種別の奏効率の結果（2024 年 5 月 10 日データカットオフ）は、表 32 のとおりであった。各集団における患者数は限られていることから評価に限界はあるものの、人種別の部分集団間で奏効率の結果に明確な差異は認められなかった。

表 32 人種別の奏効率 (IRC 判定、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

	RANO-HGG 基準		RAPNO 基準		RANO-LGG 基準	
	奏効例数 /評価例数	奏効率 [95%CI*1] (%)	奏効例数 /評価例数	奏効率 [95%CI*1] (%)	奏効例数 /評価例数	奏効率 [95%CI*1] (%)
白色人種	32/41	78.0 [62.4, 89.4]	27/46	58.7 [43.2, 73.0]	28/46	60.9 [45.4, 74.9]
白色人種以外	11/14*2	78.6 [49.2, 95.3]	8/16*3	50.0 [24.7, 75.3]	8/16*4	50.0 [24.7, 75.3]
不明	6/14	42.9 [17.7, 71.1]	5/14	35.7 [12.8, 64.9]	5/14	35.7 [12.8, 64.9]

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 黒人又はアフリカ系アメリカ人 1/2 例、アジア人 4/4 例、多人種 (multiple) 3/3 例、その他 3/5 例、*3 : 黒人又はアフリカ系アメリカ人 0/2 例、アジア人 4/5 例、多人種 (multiple) 3/3 例、その他 1/6 例、*4 : 黒人又はアフリカ系アメリカ人 1/2 例、アジア人 2/5 例、多人種 (multiple) 2/3 例、その他 3/6 例

FIREFLY-1 試験 Arm 1 における病理組織型別の奏効率の結果 (2024 年 5 月 10 日データカットオフ) は、表 33 のとおりであった。各集団における患者数は限られていることから評価に限界はあるものの、病理組織型別の部分集団間で奏効率の結果に明確な差異は認められなかった。

表 33 病理組織型別の奏効率 (IRC 判定、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

	RANO-HGG 基準		RAPNO 基準		RANO-LGG 基準	
	奏効例数 /評価例数	奏効率 [95%CI*] (%)	奏効例数 /評価例数	奏効率 [95%CI*] (%)	奏効例数 /評価例数	奏効率 [95%CI*] (%)
星細胞系腫瘍	45/65	69.2 [56.6, 80.1]	37/71	52.1 [39.9, 64.1]	37/71	52.1 [39.9, 64.1]
混合性神経細胞系腫瘍	4/4	100 [39.8, 100]	3/5	60.0 [14.7, 94.7]	4/5	80.0 [28.4, 99.5]

* : Clopper-Pearson 法

FIREFLY-1 試験 Arm 1 における *BRAF* 遺伝子変異及び融合遺伝子の種類別の奏効率の結果 (2024 年 5 月 10 日データカットオフ) は、表 34 のとおりであった。各集団における患者数は限られていることから評価に限界はあるものの、遺伝子異常の種類によって奏効率の結果に明確に異なる傾向は認められなかったことを踏まえると、LGG の遺伝子異常の種類にかかわらず、本薬投与の有効性は期待できると考える。

表 34 *BRAF* 遺伝子異常の種類別の奏効率 (IRC 判定、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

	RANO-HGG 基準		RAPNO 基準		RANO-LGG 基準	
	奏効例数 /評価例数	奏効率 [95%CI*1] (%)	奏効例数 /評価例数	奏効率 [95%CI*1] (%)	奏効例数 /評価例数	奏効率 [95%CI*1] (%)
<i>BRAF</i> V600E 変異	5/10	50.0 [18.7, 81.3]	6/12	50.0 [21.1, 78.9]	7/12	58.3 [27.7, 84.8]
<i>KIAA1549-BRAF</i> 融合遺伝子	38/51	74.5 [60.4, 85.7]	30/56	53.6 [39.7, 67.0]	32/56	57.1 [43.2, 70.3]
<i>BRAF</i> タンデム重複*2	4/6	66.7 [22.3, 95.7]	3/6	50.0 [11.8, 88.2]	2/6	33.3 [4.3, 77.7]
<i>BRAF</i> 再配列*3	2/2	100 [15.8, 100]	1/2	50.0 [1.3, 98.7]	0/2	0 [0, 84.2]

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : *BRAF* 遺伝子 (7q34 部分) のセントロメア側の部分及び染色体 7q33 部分に結合するプローブを用いた FISH 法、又は *BRAF* 遺伝子 (7q34 部分) のセントロメア側及びテロメア側の部分並びに染色体 7p11.1-q11.1 部分に結合するプローブを用いた FISH 法により検出された、*3 : *BRAF* 遺伝子 (7q34 部分) の切断点からセントロメア側及びテロメア側の部分に結合するプローブを用いた FISH 法により検出された。

FIREFLY-1 試験 Arm 1 における年齢区分別の奏効率の結果 (2024 年 5 月 10 日データカットオフ) は、表 35 のとおりであった。2 歳未満の患者は組み入れられなかったこと、各集団における患者数は限られていることから評価に限界はあるものの、年齢によって奏効率の結果に明確に異なる傾向は認められなかったことを踏まえると、年齢にかかわらず、本薬投与の有効性は期待できると考える。

表 35 年齢区分別の奏効率 (IRC 判定、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

	RANO-HGG 基準		RAPNO 基準		RANO-LGG 基準	
	奏効例数 /評価例数	奏効率 [95%CI*] (%)	奏効例数 /評価例数	奏効率 [95%CI*] (%)	奏効例数 /評価例数	奏効率 [95%CI*] (%)
2 歳以上 6 歳未満	11/14	78.6 [49.2, 95.3]	11/14	78.6 [49.2, 95.3]	11/14	78.6 [49.2, 95.3]
6 歳以上 12 歳未満	24/36	66.7 [49.0, 81.4]	19/41	46.3 [30.7, 62.6]	17/41	41.5 [26.3, 57.9]
12 歳以上 16 歳未満	12/14	85.7 [57.2, 98.2]	8/15	53.3 [26.6, 78.7]	10/15	66.7 [38.4, 88.2]
16 歳以上	2/5	40.0 [5.3, 85.3]	2/6	33.3 [4.3, 77.7]	3/6	50.0 [11.8, 88.2]

* : Clopper-Pearson 法

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FIREFLY-1 試験 Arm 1 を主要な根拠として本薬の有効性を評価することを踏まえると、有効性の解析時点を事前に規定すべきであったと考えるものの、有効性の解析時点に関する上記の申請者の説明について、一定の理解は可能である。また、提示された FIREFLY-1 試験の結果に基づき、下記の点を考慮すると、*BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- FIREFLY-1 試験 Arm 1 における RANO-HGG 基準に基づく IRC 判定による奏効率について、事前に規定された閾値 (21%) を統計学的に有意に上回ったことに加え、以下の点を考慮すると、当該試験結果には臨床的意義があると考えること
 - 国内診療ガイドラインにおいて、*BRAF* 遺伝子異常の有無にかかわらず、LGG 患者に対して VBL 投与、ベバシズマブ/イリノテカン投与又はテモゾロミド投与が治療選択肢とされており、当該患者におけるこれらの治療の奏効率は 0~21.6%と報告されていること (J Clin Oncol 2012; 30: 1358-63、Neuro Oncol 2014; 16: 310-7、Cancer 2007; 110: 1542-50)
- FIREFLY-1 試験 Arm 1 における RAPNO 基準及び RANO-LGG 基準に基づく IRC 判定による奏効率について、RANO-HGG 基準に基づく IRC 判定による奏効率と同様の結果であり、効果判定基準間で一貫した傾向であったこと

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 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、*BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、重度の皮膚障害、骨成長の遅延、貧血、光線過敏症、腫瘍出血、肝機能障害及び不整脈であると判断した。

また、機構は、本薬の投与にあたっては、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、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、FIREFLY-1 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

FIREFLY-1 試験における安全性の概要は表 36 のとおりであった。また、FIREFLY-1 試験において一定以上の発現が認められた有害事象は表 37 のとおりであった。なお、発現割合が 5%以上の死亡に至っ

た有害事象、発現割合が 10%以上の投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 36 安全性の概要（安全性解析対象集団、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	Arm 1 77 例	Arm 2 60 例
全有害事象	77 (100)	60 (100)
Grade 3 以上の有害事象	64 (83.1)	48 (80.0)
死亡に至った有害事象	2 (2.6)	2 (3.3)
重篤な有害事象	41 (53.2)	35 (58.3)
投与中止に至った有害事象	8 (10.4)	7 (11.7)
休薬に至った有害事象	51 (66.2)	39 (65.0)
減量に至った有害事象	25 (32.5)	19 (31.7)

表 37 いずれかの Arm で一定以上の発現が認められた有害事象*
(安全性解析対象集団、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)	
	Arm 1 77 例	Arm 2 60 例
全有害事象		
毛髪変色	64 (83.1)	42 (70.0)
血中 CK 増加	52 (67.5)	33 (55.0)
貧血	50 (64.9)	33 (55.0)
疲労	47 (61.0)	36 (60.0)
嘔吐	42 (54.5)	35 (58.3)
頭痛	42 (54.5)	30 (50.0)
斑状丘疹状皮疹	40 (51.9)	29 (48.3)
発熱	35 (45.5)	29 (48.3)
低リン酸血症	32 (41.6)	40 (66.7)
成長遅延	32 (41.6)	27 (45.0)
AST 増加	31 (40.3)	21 (35.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	31 (40.3)	21 (35.0)
皮膚乾燥	30 (39.0)	26 (43.3)
悪心	30 (39.0)	21 (35.0)
鼻出血	30 (39.0)	14 (23.3)
食欲減退	27 (35.1)	14 (23.3)
爪囲炎	25 (32.5)	16 (26.7)
そう痒症	25 (32.5)	13 (21.7)
便秘	24 (31.2)	26 (43.3)
上気道感染	24 (31.2)	25 (41.7)
COVID-19	24 (31.2)	13 (21.7)
ざ瘡様皮膚炎	23 (29.9)	24 (40.0)
低カリウム血症	21 (27.3)	18 (30.0)
咳嗽	17 (22.1)	19 (31.7)
ALT 増加	15 (19.5)	19 (31.7)
Grade 3 以上の有害事象		
成長遅延	22 (28.6)	22 (36.7)
血中 CK 増加	10 (13.0)	7 (11.7)
貧血	9 (11.7)	9 (15.0)
水頭症	8 (10.4)	5 (8.3)
斑状丘疹状皮疹	8 (10.4)	3 (5.0)
重篤な有害事象		
発熱	7 (9.1)	8 (13.3)
痙攣発作	2 (2.6)	7 (11.7)
休薬に至った有害事象		
中耳炎	11 (14.3)	8 (13.3)
失神	10 (13.0)	4 (6.7)
爪囲炎	9 (11.7)	5 (8.3)

*: 全有害事象は発現割合が 30%以上、その他は発現割合が 10%以上の事象

FIREFLY-1 試験における人種別及び年齢区分別の安全性の概要は、それぞれ表 38、表 39 及び表 40 のとおりであった。

表 38 人種別の安全性の概要（安全性解析対象集団、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	全体集団 137 例	アジア人集団 10 例
全有害事象	137 (100)	10 (100)
Grade 3 以上の有害事象	112 (81.8)	6 (60.6)
死亡に至った有害事象	4 (2.9)	1 (10.0)
重篤な有害事象	76 (55.5)	3 (30.0)
投与中止に至った有害事象	15 (10.9)	1 (10.0)
休薬に至った有害事象	90 (65.7)	7 (70.0)
減量に至った有害事象	44 (32.1)	2 (20.0)

表 39 年齢区分別の安全性の概要（安全性解析対象集団、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

	例数 (%)				
	2 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 16 歳未満	16 歳以上
	3 例	27 例	66 例	26 例	15 例
全有害事象	3 (100)	27 (100)	66 (100)	26 (100)	15 (100)
Grade 3 以上の有害事象	3 (100)	26 (96.3)	56 (84.8)	20 (76.9)	7 (46.7)
死亡に至った有害事象	0	2 (7.4)	0	2 (7.7)	0
重篤な有害事象	3 (100)	21 (77.8)	38 (57.6)	10 (38.5)	4 (26.7)
投与中止に至った有害事象	0	2 (7.4)	10 (15.2)	0	3 (20.0)
休薬に至った有害事象	2 (66.7)	23 (85.2)	42 (63.6)	17 (65.4)	6 (40.0)
減量に至った有害事象	0	7 (25.9)	25 (37.9)	9 (34.6)	3 (20.0)

表 40 体表面積区分別の安全性の概要（安全性解析対象集団、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

	例数 (%)				
	0.50 m ² 未満	0.50 m ² 以上 0.90 m ² 未満	0.90 m ² 以上 1.13 m ² 未満	1.13 m ² 以上 1.4 m ² 未満	1.4 m ² 以上
	3 例	37 例	31 例	26 例	40 例
全有害事象	3 (100)	37 (100)	31 (100)	26 (100)	40 (100)
Grade 3 以上の有害事象	3 (100)	34 (91.9)	26 (83.9)	23 (88.5)	26 (65.0)
死亡に至った有害事象	0	2 (5.4)	0	1 (3.8)	1 (2.5)
重篤な有害事象	3 (100)	23 (62.2)	17 (54.8)	13 (50.0)	20 (50.0)
投与中止に至った有害事象	0	3 (8.1)	4 (12.9)	6 (23.1)	2 (5.0)
休薬に至った有害事象	2 (66.7)	28 (75.7)	20 (64.5)	20 (76.9)	20 (50.0)
減量に至った有害事象	0	8 (21.6)	16 (51.6)	9 (34.6)	11 (27.5)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FIREFLY-1 試験において認められた有害事象は本薬投与時に発現する可能性があるため、本薬投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要がある。しかしながら、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、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

以下の項では、FIREFLY-1 試験における安全性の結果を基に、死亡に至った、又は Grade 3 以上の事象が一定数認められた有害事象（皮膚障害、成長発達障害、血球減少、出血、横紋筋融解症/ミオパチー（CK 増加を含む））、本薬の作用機序等から推測される有害事象（光線過敏症）、本薬と同様に BRAF を標的とする複数の薬剤において特に注意が必要とされている有害事象（肝機能障害、心臓障害、眼障害、二次性悪性腫瘍）に着目して検討を行った。

7.R.3.2 皮膚障害（光線過敏症を除く）

申請者は、本薬投与による皮膚障害⁵⁸⁾について、以下のように説明している。

FIREFLY-1 試験における皮膚障害の発現状況は表 41 及び表 42 のとおりであった。また、皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、12.0（1、449）であった。

表 41 皮膚障害の発現状況（FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	Arm 1 77 例		Arm 2 60 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害*	74 (96.1)	13 (16.9)	59 (98.3)	7 (11.7)
毛髪変色	64 (83.1)	0	42 (70.0)	0
斑状丘疹状皮疹	40 (51.9)	8 (10.4)	29 (48.3)	3 (5.0)
皮膚乾燥	30 (39.0)	0	26 (43.3)	0
そう痒症	25 (32.5)	2 (2.6)	13 (21.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	23 (29.9)	1 (1.3)	24 (40.0)	0
脱毛症	18 (23.4)	0	10 (16.7)	0
湿疹	18 (23.4)	2 (2.6)	15 (25.0)	1 (1.7)
発疹	15 (19.5)	0	8 (13.3)	0
紅斑	13 (16.9)	0	8 (13.3)	2 (3.3)
紅斑性皮疹	9 (11.7)	1 (1.3)	6 (10.0)	0
丘疹性皮疹	6 (7.8)	0	4 (6.7)	0
毛質異常	5 (6.5)	0	2 (3.3)	0
皮膚変色	4 (5.2)	0	3 (5.0)	0
ざ瘡	4 (5.2)	0	2 (3.3)	0
皮膚色素過剰	4 (5.2)	0	2 (3.3)	0
薬疹	4 (5.2)	0	0	0
丘疹	4 (5.2)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	4 (5.2)	0	0	0
皮膚剥脱	4 (5.2)	0	0	0
皮膚色素減少	3 (3.9)	0	4 (6.7)	0
皮膚炎	3 (3.9)	0	2 (3.3)	0
爪破損	3 (3.9)	0	1 (1.7)	0
水疱	2 (2.6)	0	1 (1.7)	0
アトピー性皮膚炎	2 (2.6)	0	1 (1.7)	0
水疱性皮膚炎	2 (2.6)	0	1 (1.7)	0
手皮膚炎	2 (2.6)	0	1 (1.7)	0
嵌入爪	2 (2.6)	0	1 (1.7)	0
乾皮症	2 (2.6)	0	1 (1.7)	0
毛孔性皮疹	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0
雀卵斑	2 (2.6)	0	0	0
毛孔性角化症	2 (2.6)	0	0	0
斑状皮疹	2 (2.6)	0	0	0
皮膚亀裂	2 (2.6)	0	0	0
皮膚病変	1 (1.3)	0	2 (3.3)	0
蕁麻疹	1 (1.3)	0	2 (3.3)	0
おむつ皮膚炎	0	0	3 (5.0)	0
そう痒性皮疹	0	0	2 (3.3)	1 (1.7)
乾癬	0	0	2 (3.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計、個別事象はいずれかの群で 2 例以上に発現した事象

⁵⁸⁾ MedDRA HLT「光線過敏症および光線皮膚症関連疾患」を除く MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象を集計した。

表 42 重篤な皮膚障害等の発現状況 (FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)	
	Arm 1 77 例	Arm 2 60 例
死亡に至った皮膚障害	0	0
重篤な皮膚障害	3 (3.9)	1 (1.7)
結節性紅斑	1 (1.3)	0
紅斑性皮疹	1 (1.3)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.3)	0
そう痒性皮疹	0	1 (1.7)
投与中止に至った皮膚障害	0	1 (1.7)
そう痒性皮疹	0	1 (1.7)
休薬に至った皮膚障害	16 (20.8)	10 (16.7)
斑状丘疹状皮疹	9 (11.7)	5 (8.3)
湿疹	3 (3.9)	1 (1.7)
そう痒症	2 (2.6)	1 (1.7)
水疱性皮膚炎	1 (1.3)	1 (1.7)
紅斑性皮疹	1 (1.3)	1 (1.7)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.3)	0
結節性紅斑	1 (1.3)	0
皮膚亀裂	1 (1.3)	0
紅斑	0	1 (1.7)
そう痒性皮疹	0	1 (1.7)
減量に至った皮膚障害	11 (14.3)	4 (6.7)
斑状丘疹状皮疹	5 (6.5)	2 (3.3)
そう痒症	2 (2.6)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.3)	1 (1.7)
水疱性皮膚炎	1 (1.3)	1 (1.7)
湿疹	1 (1.3)	0
紅斑	1 (1.3)	0
紅斑性皮疹	1 (1.3)	0
毛孔性皮疹	1 (1.3)	0

FIREFLY-1 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現した患者の詳細は、表 43 のとおりであった。

表 43 本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
FIREFLY-1	■	女	紅斑性皮疹	3	14	2	休薬	軽快
	■	女	斑状丘疹状皮疹	3	30	3	休薬	回復
	■	女	そう痒性皮疹	3	318	3	休薬	回復
	1■	男	斑状丘疹状皮疹	3	54	32	中止	回復
C28001	6■	女	乾癬	2	141	不明	休薬	軽快
	7■	男	斑状丘疹状皮疹	3	239	16	中止	回復
	不明	男	発疹	3	13	3	休薬	回復
	7■	女	斑状皮疹	3	15	不明	中止	回復
	3■	女	斑状丘疹状皮疹	3	13	9	中止	回復
	3■	男	斑状皮疹	3	13	不明	休薬	後遺症あり
	4■	女	斑状皮疹	2	16	14	不変	回復
	7■	女	多形紅斑	3	13	17	中止	回復
FIREFLY-2*2	■	男	水疱性皮膚炎	3	42	16	中止	回復
PNOC014*3	1■	女	そう痒症	3	10	6	中止	回復
			斑状丘疹状皮疹	3	10	6	中止	回復
PNOC029*4	■	女	好酸球増加と全身症状を 伴う薬物反応	3	13	4	休薬	回復

*1：FIREFLY-1 試験は MedDRA ver.23.1、その他の試験は MedDRA ver.28.1、*2：化学療法歴のない RAF 遺伝子異常を有する LGG 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験、*3：進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験、*4：頭蓋咽頭腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は皮膚に分布すること（4.2.1 参照）、及び FIREFLY-1 試験において皮膚障害が一定の発現割合で認められ、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が複数例認められていることを考慮すると、本薬の投与に際しては皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.3 成長発達障害

申請者は、本薬投与による成長発達障害⁵⁹⁾について、以下のように説明している。

FIREFLY-1 試験における成長発達障害の発現状況は表 44 及び表 45 のとおりであった。また、成長発達障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、254.0（1、642）であった。

表 44 成長発達障害の発現状況（FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	Arm 1 77 例		Arm 2 60 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
成長発達障害*	33 (42.9)	22 (28.6)	28 (46.7)	24 (40.0)
成長遅延	32 (41.6)	22 (28.6)	27 (45.0)	22 (36.7)
成長不全	1 (1.3)	0	2 (3.3)	2 (3.3)
成長ホルモン欠乏症	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)

*：集計対象とされた事象の合計

⁵⁹⁾ MedDRA PT の「成長遅延」、「成長不全」、「成長障害」、「発育不全」及び「成長ホルモン欠乏症」に該当する事象を集計した。

表 45 重篤な成長発達障害等の発現状況 (FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)	
	Arm 1 77 例	Arm 2 60 例
死亡に至った成長発達障害	0	0
重篤な成長発達障害	7 (9.1)	2 (3.3)
成長遅延	7 (9.1)	2 (3.3)
投与中止に至った成長発達障害	2 (2.6)	2 (3.3)
成長遅延	2 (2.6)	2 (3.3)
休薬に至った成長発達障害	4 (5.2)	3 (5.0)
成長遅延	4 (5.2)	2 (3.3)
成長不全	0	1 (1.7)
減量に至った成長発達障害	2 (2.6)	1 (1.7)
成長遅延	2 (2.6)	1 (1.7)

FIREFLY-1 試験 Arm 1 及び 2 において、本薬との因果関係が否定できない重篤な成長発達障害が発現した患者は表 46 のとおりであった。

表 46 本薬との因果関係が否定できない重篤な成長発達障害が発現した患者一覧

年齢	性別	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
■	男	成長遅延	2	589	持続中	不変	未回復
■	女	成長遅延	3	1	持続中	不変	未回復
■	男	成長遅延	3	365	553	不変	回復
■	女	成長遅延	3	212	持続中	不変	未回復
■	男	成長遅延	3	421	441	不変	回復
1■	男	成長遅延	3	1	持続中	不変	未回復
■	男	成長遅延	3	1	持続中	不変	未回復
■	男	成長遅延	3	22	持続中	不変	未回復
■	女	成長遅延	3	1	持続中	不変	未回復

* : MedDRA ver.23.1

機構は、本薬投与による成長発達障害の発現機序及び可逆性について説明を求め、申請者は以下のよう回答した。

本薬は成長板軟骨細胞上の CRAF 受容体を阻害することにより、成長板の成熟を破綻させ、軟骨細胞の発達障害、成長板軟骨細胞のアポトーシス減少及び肥大化軟骨細胞層の拡大が生じることで、小児患者における骨成長の遅延をきたす可能性が示唆されている (Mol Cell Biol 2008; 28: 344-57 等)。また、FIREFLY-1 試験において本薬投与開始後に成長発達障害が認められた患者では、投与終了後 12 カ月までに生理学的な成長速度に回復しており、本薬による成長発達障害は可逆的であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

LGG 患者では原疾患の影響により成長発達障害を生じる可能性も考えられるものの、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な成長遅延が複数例認められ、当該患者の経過においては、標準的な成長速度と比較して身長成長速度の低下を示すものであり、また、成長ホルモン等の内分泌系の異常は特定されなかったことを考慮すると、本薬の投与に際しては骨成長の遅延の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における成長発達障害の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、具体的な成長発達障害の内容等について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.4 血球減少

申請者は、本薬投与による血球減少⁶⁰⁾について、以下のように説明している。

FIREFLY-1 試験における血球減少の発現状況は表 47 及び表 48 のとおりであった。また、血球減少の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、37.0（1、737）であった。

表 47 血球減少の発現状況（FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	Arm 1 77 例		Arm 2 60 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少*	53 (68.8)	11 (14.3)	38 (63.3)	10 (16.7)
貧血	50 (64.9)	9 (11.7)	33 (55.0)	9 (15.0)
リンパ球数減少	11 (14.3)	1 (1.3)	12 (20.0)	0
好中球数減少	9 (11.7)	2 (2.6)	6 (10.0)	3 (5.0)
白血球数減少	9 (11.7)	1 (1.3)	7 (11.7)	1 (1.7)
血小板数減少	6 (7.8)	0	5 (8.3)	0
ヘモグロビン減少	3 (3.9)	0	0	0
好中球減少症	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0
ヘマトクリット減少	2 (2.6)	0	0	0
赤血球数減少	2 (2.6)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計、個別事象はいずれかの群で 2 例以上に発現した事象

表 48 重篤な血球減少等の発現状況（FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)	
	Arm 1 77 例	Arm 2 60 例
死亡に至った血球減少	0	0
重篤な血球減少	0	2 (3.3)
貧血	0	1 (1.7)
発熱性好中球減少症	0	1 (1.7)
投与中止に至った血球減少	0	1 (1.7)
骨髓機能不全	0	1 (1.7)
休薬に至った血球減少	1 (1.3)	3 (5.0)
貧血	1 (1.3)	2 (3.3)
血小板数減少	0	1 (1.7)
減量に至った血球減少	1 (1.3)	2 (3.3)
貧血	1 (1.3)	2 (3.3)

FIREFLY-1 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少が発現した患者は表 49 のとおりであった。

表 49 本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
FIREFLY-1	■	男	貧血	4	195	2	休薬	回復
			貧血	3	510	2	不変	回復
	■	男	貧血	4	195	2	休薬	回復
C28001	6■	女	貧血	3	30	8	休薬	回復
	7■	女	貧血	3	119	3	減量	後遺症あり
	7■	女	貧血	2	52	34	休薬	後遺症あり

*：FIREFLY-1 試験は MedDRA ver.23.1、その他の試験は MedDRA ver.28.1

⁶⁰⁾ MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する事象を集計した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

血球減少のうち、特に貧血については、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な貧血が複数例認められており、Grade 3 以上の貧血の発現頻度が高いこと及び輸血を要する貧血が複数例認められたことも考慮すると、本薬の投与に際して貧血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における貧血の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

なお、貧血以外の血球減少について、本薬の臨床試験における発現は限られていることを考慮すると、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3.5 光線過敏症

申請者は、本薬投与による光線過敏症⁶¹⁾ について、以下のように説明している。

FIREFLY-1 試験における光線過敏症の発現状況は表 50 及び表 51 のとおりであった。また、光線過敏症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、75.5（2、561）であった。

表 50 光線過敏症の発現状況（FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	Arm 1 77 例		Arm 2 60 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
光線過敏症*	8 (10.4)	0	12 (20.0)	1 (1.7)
光線過敏反応	8 (10.4)	0	12 (20.0)	1 (1.7)

*：集計対象とされた事象の合計

表 51 重篤な光線過敏症等の発現状況（FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)	
	Arm 1 77 例	Arm 2 60 例
死亡に至った光線過敏症	0	0
重篤な光線過敏症	0	0
投与中止に至った光線過敏症	0	0
休薬に至った光線過敏症	0	1 (1.7)
光線過敏反応	0	1 (1.7)
減量に至った光線過敏症	0	0

FIREFLY-1 試験を含む本薬の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な光線過敏症が発現した患者は認められなかった。なお、光線過敏症は他の RAF キナーゼ阻害剤において既知のリスクであったことから、FIREFLY-1 試験では、治験実施計画書において本薬投与中は長時間の日光への曝露を避け、紫外線曝露の対策（日焼け止めの使用及びサングラスの着用）を行うよう患者に指導する旨が規定されていた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において認められた光線過敏症の発現例数は限られていることから、現時点において本薬投与による光線過敏症の発現について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬は太陽光の波長内で光吸収を示すこと（5.6 参照）、紫外線曝露に対する予防措置が推奨された上で臨床試

⁶¹⁾ MedDRA HLT の「光過敏および光線性皮膚症状態」に該当する事象を集計した。

験が実施され、光線過敏症が認められたこと等を考慮すると、臨床試験における光線過敏症の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.6 出血（腫瘍出血を含む）

申請者は、本薬投与による出血⁶²⁾について、以下のように説明している。

FIREFLY-1 試験における出血の発現状況は表 52 及び表 53 のとおりであった。また、出血の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、81.0（4、617）であった。

表 52 出血の発現状況（FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	Arm 1 77 例		Arm 2 60 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血*	39 (50.6)	4 (5.2)	27 (45.0)	5 (8.3)
鼻出血	30 (39.0)	0	14 (23.3)	1 (1.7)
腫瘍出血	8 (10.4)	2 (2.6)	9 (15.0)	3 (5.0)
挫傷	6 (7.8)	0	4 (6.7)	0
歯肉出血	6 (7.8)	0	3 (5.0)	0
血腫	3 (3.9)	0	0	0
口腔挫傷	2 (2.6)	0	0	0
頭蓋内腫瘍出血	1 (1.3)	0	2 (3.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計、個別事象はいずれかの群で 2 例以上に発現した事象

表 53 重篤な出血等の発現状況（FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)	
	Arm1 77 例	Arm2 60 例
死亡に至った出血	0	1 (1.7)
腫瘍出血	0	1 (1.7)
重篤な出血	6 (7.8)	5 (8.3)
腫瘍出血	3 (3.9)	4 (6.7)
播種性血管内凝固	1 (1.3)	0
頭蓋内腫瘍出血	1 (1.3)	0
硬膜下出血	1 (1.3)	0
胃腸出血	0	1 (1.7)
投与中止に至った出血	3 (3.9)	1 (1.7)
腫瘍出血	3 (3.9)	1 (1.7)
休薬に至った出血	5 (6.5)	3 (5.0)
腫瘍出血	2 (2.6)	2 (3.3)
播種性血管内凝固	1 (1.3)	0
頭蓋内腫瘍出血	1 (1.3)	0
硬膜下出血	1 (1.3)	0
鼻出血	0	1 (1.7)
胃腸出血	0	1 (1.7)
減量に至った出血	0	0

FIREFLY-1 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が発現した患者は表 54 のとおりであった。

⁶²⁾ MedDRA SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」及び「出血性中枢神経系血管障害（狭域）」に該当する事象を集計した。

表 54 本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
FIREFLY-1	■	男	腫瘍出血	1	504	54	中止	回復
			腫瘍出血	4	404	22	休薬	回復
	1■	男	腫瘍出血	2	426	14	休薬	軽快
			腫瘍出血	3	728	82	休薬	回復
	1■	女	腫瘍出血	2	252	79	不変	回復
	1■	女	腫瘍出血	4	206	8	不明	回復
	2■	女	腫瘍出血	3	170	3	中止	回復
PNOC014*2	1■	男	頭蓋内腫瘍出血	2	不明	71	休薬	後遺症あり
	1■	女	重度月経出血	3	27	13	中止	回復

*1：FIREFLY-1 試験は MedDRA ver.23.1、その他の試験は MedDRA ver.28.1、*2：進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腫瘍出血が認められているものの、低悪性度の毛様細胞性星細胞腫患者において 8～20%の割合で腫瘍出血が発生することが報告されており（J Neurosurg 2020; 134: 733-41 等）、原疾患の影響が考えられることを踏まえると、現時点において本薬による腫瘍出血の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、臨床試験における腫瘍出血の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、腫瘍出血以外の出血について、本薬の臨床試験において腫瘍出血以外の出血が一定の発現割合で認められているものの、本薬との因果関係は明確ではないことから、現時点で特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3.7 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害⁶³⁾について、以下のように説明している。

FIREFLY-1 試験における肝機能障害の発現状況は表 55 及び表 56 のとおりであった。また、肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、29.0（1、813）であった。

⁶³⁾ MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（広域）」に該当する事象を集計した。

表 55 肝機能障害の発現状況 (FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	Arm 1 77 例		Arm 2 60 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	40 (51.9)	7 (9.1)	31 (51.7)	6 (10.0)
AST 増加	31 (40.3)	2 (2.6)	21 (35.0)	2 (3.3)
ALT 増加	15 (19.5)	3 (3.9)	19 (31.7)	5 (8.3)
血中ビリルビン増加	15 (19.5)	1 (1.3)	5 (8.3)	0
低アルブミン血症	12 (15.6)	0	8 (13.3)	1 (1.7)
国際標準比増加	3 (3.9)	0	0	0
腹水	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.6)	0	1 (1.7)	1 (1.7)
黄疸	2 (2.6)	0	0	0
黄疸眼	2 (2.6)	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計、個別事象はいずれかの群で 2 例以上に発現した事象

表 56 重篤な肝機能障害等の発現状況 (FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)	
	Arm 1 77 例	Arm 2 60 例
死亡に至った肝機能障害	0	0
重篤な肝機能障害	2 (2.6)	0
腹水	2 (2.6)	0
投与中止に至った肝機能障害	0	0
休薬に至った肝機能障害	5 (6.5)	4 (6.7)
ALT 増加	4 (5.2)	3 (5.0)
AST 増加	3 (3.9)	1 (1.7)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.7)
減量に至った肝機能障害	0	2 (3.3)
ALT 増加	0	2 (3.3)
AST 増加	0	1 (1.7)

FIREFLY-1 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者は表 57 のとおりであった。

表 57 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
C28001	3■	女	高ビリルビン血症	3	15	不明	中止	回復
			ALT 増加	3	14	23	中止	回復
	6■	女	高ビリルビン血症	3	22	不明	中止	軽快

* : MedDRA ver.28.1

なお、FIREFLY-1 試験を含む本薬の臨床試験及び海外の製造販売後において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) に基づく薬物性肝障害を発現した疑いのある患者は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬と同様に BRAF を標的とするダブラフェニブ、エンコラフェニブ及びベムラフェニブにおいて肝機能障害は既知のリスクであるものの、本薬の臨床試験において認められた本薬と因果関係が否定でき

ない重篤な肝機能障害は限定的であり、内訳の多くが検査値異常であることを考慮すると、現時点において本薬の肝機能障害の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 心臓障害

申請者は、本薬投与による心臓障害⁶⁴⁾について、以下のように説明している。

FIREFLY-1 試験における心臓障害の発現状況は表 58 及び表 59 のとおりであった。また、心臓障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、254.0（13、813）であった。

表 58 心臓障害の発現状況（FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	Arm 1 77 例		Arm 2 60 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害*	20 (26.0)	1 (1.3)	17 (28.3)	0
心嚢液貯留	9 (11.7)	1 (1.3)	7 (11.7)	0
洞性頻脈	2 (2.6)	0	6 (10.0)	0
頻脈	2 (2.6)	0	1 (1.7)	0
左房拡張	2 (2.6)	0	0	0
心室性不整脈	2 (2.6)	0	0	0
心機能障害	0	0	2 (3.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計、個別事象はいずれかの群で 2 例以上に発現した事象

表 59 重篤な心臓障害等の発現状況（FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)	
	Arm 1 77 例	Arm 2 60 例
死亡に至った心臓障害	0	0
重篤な心臓障害	1 (1.3)	0
心室性期外収縮	1 (1.3)	0
投与中止に至った心臓障害	1 (1.3)	0
心室性期外収縮	1 (1.3)	0
休薬に至った心臓障害	2 (2.6)	1 (1.7)
心嚢液貯留	1 (1.3)	0
心室性不整脈	1 (1.3)	0
心機能障害	0	1 (1.7)
減量に至った心臓障害	3 (3.9)	0
左室肥大	1 (1.3)	0
心嚢液貯留	1 (1.3)	0
心室性期外収縮	1 (1.3)	0

FIREFLY-1 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が発現した患者は表 60 のとおりであった。

⁶⁴⁾ MedDRA SOC の「心臓障害」に該当する事象を集計した。

表 60 本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
FIREFLY-1	■	男	心室性期外収縮	2	15	6	減量	後遺症あり
			心室性期外収縮	2	22	5	不明	後遺症あり
C28001	6■	男	呼吸困難	5	19	不明	非該当	死亡
	6■	女	心房細動	2	36	1	不変	回復
	7■	男	心不全	3	239	不明	中止	軽快
	7■	不明	呼吸困難	2	52	34	休薬	後遺症あり

* : FIREFLY-1 試験は MedDRA ver.23.1、C28001 試験は MedDRA ver.28.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において認められた心臓障害について、年齢等の患者背景の影響も考えられることから、現時点において本薬投与による心臓障害の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。ただし、本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な不整脈が認められていることを考慮すると、臨床試験における不整脈の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.9 眼障害（光線過敏症を除く）

申請者は、本薬投与による眼障害⁶⁵⁾について、以下のように説明している。

FIREFLY-1 試験における眼障害の発現状況は表 61 及び表 62 のとおりであった。また、眼障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、80.0（2、732）であった。

⁶⁵⁾ MedDRA HLGT「先天性眼部障害（緑内障を除く）」、「眼神経筋障害」及び「眼球新生物」を除く MedDRA SOC「眼障害」に該当する事象を集計した。

表 61 眼障害の発現状況 (FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	Arm 1 77 例		Arm 2 60 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
眼障害*	37 (48.1)	1 (1.3)	28 (46.7)	3 (5.0)
眼窩周囲浮腫	8 (10.4)	0	4 (6.7)	0
霧視	7 (9.1)	0	3 (5.0)	0
眼瞼炎	4 (5.2)	0	6 (10.0)	1 (1.7)
ドライアイ	4 (5.2)	0	3 (5.0)	0
視力障害	3 (3.9)	1 (1.3)	2 (3.3)	0
異常 3 色覚	3 (3.9)	0	1 (1.7)	0
眼痛	3 (3.9)	0	0	0
眼そう痒症	3 (3.9)	0	0	0
羞明	2 (2.6)	0	3 (5.0)	0
アレルギー性結膜炎	2 (2.6)	0	1 (1.7)	0
眼脂	2 (2.6)	0	1 (1.7)	0
眼部腫脹	2 (2.6)	0	1 (1.7)	0
眼充血	2 (2.6)	0	1 (1.7)	0
斜視	2 (2.6)	0	1 (1.7)	0
睫毛変色	2 (2.6)	0	0	0
複視	1 (1.3)	0	2 (3.3)	0
眼瞼紅斑	0	0	2 (3.3)	0
眼瞼縁痂皮	0	0	2 (3.3)	0
眼瞼下垂	0	0	2 (3.3)	0

* : 集計対象とされた事象の合計、個別事象はいずれかの群で 2 例以上に発現した事象

表 62 重篤な眼障害等の発現状況 (FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)	
	Arm 1 77 例	Arm 2 60 例
死亡に至った眼障害	0	0
重篤な眼障害	2 (2.6)	0
異常 3 色覚	1 (1.3)	0
霧視	1 (1.3)	0
視力障害	1 (1.3)	0
投与中止に至った眼障害	0	0
休薬に至った眼障害	0	1 (1.7)
霧視	0	1 (1.7)
減量に至った眼障害	1 (1.3)	0
眼窩周囲浮腫	1 (1.3)	

FIREFLY-1 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害が発現した患者の詳細は、表 63 のとおりであった。海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害は認められなかった。

表 63 本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
PNOC014*2	1■	女	眼窩周囲浮腫	3	231	10	休薬	回復

*1 : MedDRA ver.28.1、*2 : 進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験

機構は、本薬投与による眼障害の発現機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は RAF 経路を阻害することにより、眼付属器を含む皮膚及び粘膜組織に障害を来すと考えられる (Scientifica 2018; 2018: 5036213 等)。また、光線過敏反応により、特に眼が日光又は紫外線源に曝露された場合、二次的に眼表面の不快感、刺激感、結膜炎、流涙増加及び羞明を引き起こす可能性がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において認められた本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害は限られており、眼付属器において光線過敏症により二次的に生じた事象であった可能性があることを考慮すると、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3.10 二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍⁶⁶⁾について、以下のように説明している。

FIREFLY-1 試験における二次性悪性腫瘍の発現は認められなかった。また、FIREFLY-1 試験を含む本薬の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な二次性悪性腫瘍が発現した患者は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な二次性悪性腫瘍は認められていないことを考慮すると、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3.11 横紋筋融解症/ミオパチー (CK 増加を含む)

申請者は、本薬投与による横紋筋融解症/ミオパチー (CK 増加を含む)⁶⁷⁾について、以下のように説明している。

FIREFLY-1 試験における横紋筋融解症/ミオパチー (CK 増加を含む) の発現状況は表 64 及び表 65 のとおりであった。また、横紋筋融解症/ミオパチー (CK 増加を含む) の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、29.0 (1、700) であった。

⁶⁶⁾ MedDRA SMQ の「悪性腫瘍」に該当する事象を集計した。

⁶⁷⁾ MedDRA SMQ の「横紋筋融解症/ミオパチー (広域)」に該当する事象を集計した。

表 64 横紋筋融解症/ミオパチー（CK 増加を含む）の発現状況
(FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	Arm 1 77 例		Arm 2 60 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
横紋筋融解症/ミオパチー（CK 増加を含む）*	62 (80.5)	11 (14.3)	42 (70.0)	9 (15.0)
血中 CK 増加	52 (67.5)	10 (13.0)	33 (55.0)	7 (11.7)
低カルシウム血症	16 (20.8)	1 (1.3)	8 (13.3)	1 (1.7)
筋肉痛	16 (20.8)	0	6 (10.0)	0
筋力低下	3 (3.9)	0	4 (6.7)	0
筋骨格痛	2 (2.6)	0	0	0
急性腎障害	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.7)	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	1 (1.3)	0	2 (3.3)	0
血中カルシウム減少	1 (1.3)	0	0	0
筋肉疲労	1 (1.3)	0	0	0
腎機能障害	0	0	1 (1.7)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 65 重篤な横紋筋融解症/ミオパチー（CK 増加を含む）等の発現状況
(FIREFLY-1 試験の Arm 1 及び 2、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)	
	Arm 1 77 例	Arm 2 60 例
死亡に至った横紋筋融解症/ミオパチー（CK 増加を含む）	0	0
重篤な横紋筋融解症/ミオパチー（CK 増加を含む）	1 (1.3)	1 (1.7)
急性腎障害	1 (1.3)	1 (1.7)
投与中止に至った横紋筋融解症/ミオパチー（CK 増加を含む）	0	0
休薬に至った横紋筋融解症/ミオパチー（CK 増加を含む）	6 (7.8)	4 (6.7)
血中 CK 増加	4 (5.2)	1 (1.7)
急性腎障害	1 (1.3)	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	1 (1.3)	0
低カルシウム血症	0	1 (1.7)
腎機能障害	0	1 (1.7)
減量に至った横紋筋融解症/ミオパチー（CK 増加を含む）	0	0

FIREFLY-1 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な横紋筋融解症/ミオパチー（CK 増加を含む）が発現した患者は表 66 のとおりであった。

表 66 本薬との因果関係が否定できない重篤な横紋筋融解症/ミオパチー（CK 増加を含む）が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
C28001	6■	男	急性腎障害	3	16	非該当	中止	未回復
	6■	女	急性腎障害	3	50	7	非該当	回復
	■	女	血中 CK 増加	3	79	5	不変	回復
FIREFLY-2*2	■	女	血中 CK 増加	2	169	2	休薬	回復
	1■	男	血中 CK 増加	3	205	7	不変	回復
	1■	男	血中 CK 増加	3	57	3	不変	後遺症あり
PNOC014*3	■	男	血中 CK 増加	3	48	2	不変	回復
	■	男	血中 CK 増加	3	74	3	不変	回復
	1■	女	血中 CK 増加	2	10	6	中止	回復

*1：MedDRA ver.28.1、*2：化学療法歴のない RAF 遺伝子異常を有する LGG 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験、*3：進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、重篤な横紋筋融解症/ミオパチー（CK 増加を含む）が複数例認められているものの、多くが検査値異常であることを考慮すると、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
BRAF 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫	- 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 遺伝子変異又は融合遺伝子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。 - 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。 6 カ月未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。 - 本薬は全身療法による治療歴のある患者に投与すること。

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、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
BRAF 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫	- 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 遺伝子変異又は融合遺伝子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。 - 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。特に、化学療法歴のない患者への投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。 - 生後 6 カ月未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な教科書及び診療ガイドライン⁶⁸⁾における、**BRAF** 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG に対する本薬投与に関する記載は、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（中枢神経系腫瘍）（v.1.2026）
 - BRAF** 融合遺伝子若しくは再配列、又は **BRAF V600** 変異を有する神経膠腫に対して本薬投与が推奨される（Category 2A⁶⁹⁾）。
- NCI-PDQ（2025 年 4 月 14 日版）：
 - BRAF** 異常（**BRAF** 融合/再配列及び **BRAF V600** 変異を含む）を有する小児の LGG 患者に対する治療として、本薬投与は選択肢の一つである。
- 小児血液・腫瘍学改訂第 2 版（日本小児血液・がん学会編）：

⁶⁸⁾ NCI-PDQ（2025 年 4 月 14 日版）、NCCN ガイドライン（中枢神経系腫瘍）（v.1.2026）、小児血液・腫瘍学改訂第 2 版（日本小児血液・がん学会編）、小児脳神経外科学改訂第 2 版及び脳腫瘍診療ガイドライン小児脳腫瘍編（日本脳腫瘍学会編）

⁶⁹⁾ 比較的低いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

- **KIAA1549-BRAF** 融合遺伝子が毛様性星細胞腫の 60～80%に認められ、**BRAF** 阻害剤の臨床試験が行われている。

申請者は、本薬の臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

FIREFLY-1 試験の結果より、**BRAF** 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する **LGG** 患者に対する本薬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、本薬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。

また、**FIREFLY-1** 試験の対象患者は化学療法歴のある患者であり、化学療法歴のない患者における本薬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、本薬の推奨される投与対象はがん化学療法後に増悪した患者と考える。

さらに、**FIREFLY-1** 試験の Arm 1 に組み入れられなかった①2 歳未満及び 22 歳以上の患者、並びに②星細胞系腫瘍及び混合性神経細胞系腫瘍以外の **LGG** 患者に対する本薬投与について、それぞれ下記のように考える。

① 2 歳未満及び 22 歳以上の患者に対する本薬投与について

生後 6 カ月以上 2 歳未満の患者及び 22 歳以上の患者については、以下の点等を考慮すると、当該患者に対する本薬投与は許容されると考える。

- **FIREFLY-1** 試験の Arm 2 に生後 6 カ月以上 2 歳未満の患者が 3 例組み入れられ、本薬投与により 2 例に奏効が認められ、安全性プロファイルは全体集団と一貫していたこと
- **FIREFLY-1** 試験の Arm 2 において 22 歳以上の患者が 2 例組み入れられ、本薬投与により奏効は認められなかったものの、安全性プロファイルは全体集団と一貫していたこと
- **C28001** 試験において成人の進行固形癌患者における本薬投与の忍容性が確認されていること

また、1 歳未満における **LGG** の発症は極めて稀であることから、**FIREFLY-1** 試験においては生後 6 カ月未満の患者を組入れ対象外と規定していたこと、及び **FIREFLY-1** 試験以外の臨床試験においても当該患者に対する投与経験はないことを踏まえ、当該患者に対する本薬投与は推奨されない。したがって、生後 6 カ月未満の患者における有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を設定する。

② 星細胞系腫瘍及び混合性神経細胞系腫瘍を除く病理組織型の **LGG** に対する本薬投与について

以下の点等を考慮すると、当該患者に対する本薬投与は許容されると考える。

- **LGG** の治療体系は病理組織型に関わらず同様であること
- 星細胞系腫瘍及び混合性神経細胞系腫瘍を除く病理組織型の **BRAF** 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する **LGG** は極めて希少であり、病理組織型別に臨床試験を実施することは困難であること

以上より、添付文書の臨床成績の項において **FIREFLY-1** 試験の対象患者の詳細（年齢、病理組織型等）について記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「**BRAF** 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫」と設定した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 6 カ月未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬は全身療法による治療歴のある患者に投与すること。

また、申請者は、**BRAF** 遺伝子変異を有する LGG 患者における、本薬とダブラフェニブ/トラメチニブ投与との使い分けについて以下のように説明している。

ダブラフェニブ/トラメチニブ投与は **BRAF V600E** 変異を有する LGG に対して承認されており、当該患者を対象に本薬とダブラフェニブ/トラメチニブ投与の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、使い分けは不明と考える。また、本薬はダブラフェニブ/トラメチニブ投与による治療歴を有する患者においても奏効が得られたこと⁷⁰⁾を考慮すると、本薬投与により、ダブラフェニブ/トラメチニブ投与に抵抗性の患者に対しても有効性が得られる可能性がある。

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、本邦における LGG に係る効能・効果を有する薬剤の承認状況を考慮すると、効能・効果に関連する注意の項において、全身療法による治療歴のある患者に投与する旨を注意喚起するのではなく、添付文書の臨床成績の項において、**FIREFLY-1** 試験 Arm 1 の対象患者の前治療歴について記載し、化学療法歴のない患者に対する本薬投与に際しては他の治療の実施についても慎重に検討する旨を注意喚起することが適切と考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、**FIREFLY-1** 試験の Arm 1 の対象患者の詳細（年齢、病理組織型、前治療歴等）について記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「**BRAF** 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫」と設定することが適切と判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。特に、化学療法歴のない患者への投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。
- 生後 6 カ月未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.2 **BRAF** 遺伝子変異及び融合遺伝子の検査について

申請者は、①本薬の投与対象となる **BRAF** 遺伝子変異及び融合遺伝子の種類、並びに②本薬の適応患者の選択に当たって使用する **BRAF** 遺伝子変異及び融合遺伝子の検査について、以下のように説明している。

① 本薬の投与対象となる **BRAF** 遺伝子変異及び融合遺伝子の種類：

FIREFLY-1 試験では、CLIA 又は同等の認証を受けた検査機関で実施された検査結果に基づき、**BRAF** 遺伝子変異又は融合遺伝子陽性と判定された患者が対象とされた。**FIREFLY-1** 試験 Arm 1 において、**BRAF V600E** 変異及び **KIAA1549-BRAF** 融合遺伝子以外の **BRAF** 遺伝子異常を有する患者数は限られていたものの、いずれの **BRAF** 遺伝子異常を有する患者においても本薬の有効性が認められた（7.R.2.1 参照）。

また、**FIREFLY-1** 試験に組み入れられなかった種類の **BRAF V600** 変異及び **BRAF** 融合遺伝子についても、公表論文等に基づき、**MAPK** シグナル伝達経路を恒常的に活性化し、腫瘍増殖に寄与すると考え

⁷⁰⁾ **FIREFLY-1** 試験 Arm 1 の対象患者のうち、ダブラフェニブ/トラメチニブによる治療歴のある患者における IRC 判定による①RANO-HGG 基準、②RAPNO 基準及び③RANO-LGG 基準に基づく奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ①100 [15.8, 100] (2/2 例)、②66.7 [9.4, 99.2] (2/3 例) 及び③100 [29.2, 100] (3/3 例) であった。

られる遺伝子異常であることが支持されていること、及び非臨床試験成績（3.1.4 参照）等に基づき、本薬の腫瘍増殖抑制作用が期待できることから、本薬の有効性が期待できると考える（3.R.1 参照）。

② 本薬の適応患者の選択に当たって使用する *BRAF* 遺伝子変異及び融合遺伝子の検査：

下記の点を考慮すると、本薬のコンパニオン診断薬等として中外製薬株式会社より一変申請された「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」を用いて本薬の有効性及び安全性が期待される患者集団を適切に特定可能と考える。

- FIREFLY-1 試験に組み入れられた患者の腫瘍組織検体を用いた同等性試験の結果、陽性一致率及び陰性一致率はそれぞれ 77.1 及び 98.3%であったこと
- 陽性率が一致しなかった要因として、長期間の保管により検体の質が低下していた可能性があること及び検体に含まれる腫瘍組織の割合が低かったことが考えられたこと

以上より、本薬の使用にあたっては、「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」を用いて患者を選択することが適切であり、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起する。

- 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* 遺伝子変異又は融合遺伝子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

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、申請者より、下表のように設定する旨が説明された。

用法・用量		用法・用量に関連する注意																																							
(錠剤) 通常、体表面積に基づいて週 1 回 380 mg/m²を食事に関連なく経口投与する。ただし、最大用量は 600 mg までとする。体表面積に基づいた推奨用量を示す。 体表面積に基づく推奨用量（錠剤） <table><tr><th>体表面積</th><th>推奨用量（週 1 回）</th></tr><tr><td>0.30-0.89 m²</td><td>ドライシロップを投与</td></tr><tr><td>0.90-1.12 m²</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>1.13-1.39 m²</td><td>500 mg</td></tr><tr><td>≥1.40 m²</td><td>600 mg</td></tr></table>		体表面積	推奨用量（週 1 回）	0.30-0.89 m ²	ドライシロップを投与	0.90-1.12 m ²	400 mg	1.13-1.39 m ²	500 mg	≥1.40 m ²	600 mg	- 体表面積が 0.3 m² 未満の患者に対する推奨用量は確立されていない。 - 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.5.2 参照）																													
体表面積	推奨用量（週 1 回）																																								
0.30-0.89 m ²	ドライシロップを投与																																								
0.90-1.12 m ²	400 mg																																								
1.13-1.39 m ²	500 mg																																								
≥1.40 m ²	600 mg																																								
(ドライシロップ剤) 通常、体表面積に基づいて週 1 回 380 mg/m²を食事に関連なく経口投与する。ただし、最大用量は 600 mg までとする。体表面積に基づいた推奨用量を示す。 体表面積に基づく推奨用量（ドライシロップ） <table><tr><th>体表面積</th><th>投与量*</th><th>推奨用量（週 1 回）</th></tr><tr><td>0.30-0.35 m²</td><td>5 mL</td><td>125 mg</td></tr><tr><td>0.36-0.42 m²</td><td>6 mL</td><td>150 mg</td></tr><tr><td>0.43-0.48 m²</td><td>7 mL</td><td>175 mg</td></tr><tr><td>0.49-0.54 m²</td><td>8 mL</td><td>200 mg</td></tr><tr><td>0.55-0.63 m²</td><td>9 mL</td><td>225 mg</td></tr><tr><td>0.64-0.77 m²</td><td>11 mL</td><td>275 mg</td></tr><tr><td>0.78-0.83 m²</td><td>12 mL</td><td>300 mg</td></tr><tr><td>0.84-0.89 m²</td><td>14 mL</td><td>350 mg</td></tr><tr><td>0.90-1.05 m²</td><td>15 mL</td><td>375 mg</td></tr><tr><td>1.06-1.25 m²</td><td>18 mL</td><td>450 mg</td></tr><tr><td>1.26-1.39 m²</td><td>21 mL</td><td>525 mg</td></tr><tr><td>≥1.40 m²</td><td>24 mL</td><td>600 mg</td></tr></table>		体表面積	投与量*	推奨用量（週 1 回）	0.30-0.35 m ²	5 mL	125 mg	0.36-0.42 m ²	6 mL	150 mg	0.43-0.48 m ²	7 mL	175 mg	0.49-0.54 m ²	8 mL	200 mg	0.55-0.63 m ²	9 mL	225 mg	0.64-0.77 m ²	11 mL	275 mg	0.78-0.83 m ²	12 mL	300 mg	0.84-0.89 m ²	14 mL	350 mg	0.90-1.05 m ²	15 mL	375 mg	1.06-1.25 m ²	18 mL	450 mg	1.26-1.39 m ²	21 mL	525 mg	≥1.40 m ²	24 mL	600 mg	
体表面積	投与量*	推奨用量（週 1 回）																																							
0.30-0.35 m ²	5 mL	125 mg																																							
0.36-0.42 m ²	6 mL	150 mg																																							
0.43-0.48 m ²	7 mL	175 mg																																							
0.49-0.54 m ²	8 mL	200 mg																																							
0.55-0.63 m ²	9 mL	225 mg																																							
0.64-0.77 m ²	11 mL	275 mg																																							
0.78-0.83 m ²	12 mL	300 mg																																							
0.84-0.89 m ²	14 mL	350 mg																																							
0.90-1.05 m ²	15 mL	375 mg																																							
1.06-1.25 m ²	18 mL	450 mg																																							
1.26-1.39 m ²	21 mL	525 mg																																							
≥1.40 m ²	24 mL	600 mg																																							
*1 ボトルあたりの最大用量は 300 mg（12 mL）																																									

機構は、「6.1.1.1 海外第 I 相試験」、「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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量		用法・用量に関連する注意
(錠剤) 通常、トボラフェニブとして以下の用量を週 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		- 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。 - 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.5.2 参照）
体表面積	1 回投与量	
0.90 m ² 以上 1.12 m ² 以下	400 mg	
1.13 m ² 以上 1.39 m ² 以下	500 mg	
1.40 m ² 以上	600 mg	
(ドライシロップ剤) 通常、トボラフェニブとして以下の用量を週 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
体表面積	1 回投与量	
0.30 m ² 以上 0.35 m ² 以下	125 mg	
0.36 m ² 以上 0.42 m ² 以下	150 mg	
0.43 m ² 以上 0.48 m ² 以下	175 mg	
0.49 m ² 以上 0.54 m ² 以下	200 mg	
0.55 m ² 以上 0.63 m ² 以下	225 mg	
0.64 m ² 以上 0.77 m ² 以下	275 mg	
0.78 m ² 以上 0.83 m ² 以下	300 mg	
0.84 m ² 以上 0.89 m ² 以下	350 mg	
0.90 m ² 以上 1.05 m ² 以下	375 mg	
1.06 m ² 以上 1.25 m ² 以下	450 mg	
1.26 m ² 以上 1.39 m ² 以下	525 mg	
1.40 m ² 以上	600 mg	

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

1 歳超 25 歳未満の LGG を含む非造血器悪性腫瘍患者を対象とした海外医師主導試験 (PNOC014 試験)⁷¹⁾ 及び C28001 試験 (7.2.2.1 参照) で決定された本薬の RP2D 等を参考に、本薬の用量を 420 mg/m² (最大 600 mg) となるように設定して (表 28 及び表 29 参照) FIREFLY-1 試験が実施された結果、LGG 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められた。

FIREFLY-1 試験 Arm 1 において、本薬の用量は 420 mg/m² (最大 600 mg) となるように設定されたものの、使用された製剤の含量から、当該試験において実際に投与された開始用量 (最小～最大) は、290～476 mg/m² であった。

FIREFLY-1 試験 Arm 1 における開始用量別 (カットオフ値: 350 mg/m² 及び 420 mg/m²) の本薬の①有効性及び②安全性は、それぞれ下記のとおりであった。

① 有効性

FIREFLY-1 試験 Arm 1 における開始用量別の奏効率の結果 (2024 年 5 月 10 日データカットオフ) は、表 67 のとおりであり、開始用量にかかわらず、同様の奏効率が認められた。

⁷¹⁾ 本薬 280、350 又は 420 mg/m² を QW で経口投与され、いずれの用量でも DLT は認められず、本薬の RP2D は 420 mg/m² を QW 経口投与とされた。

表 67 開始用量別の奏効率 (IRC 判定、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

開始用量	RANO-HGG 基準		RAPNO 基準		RANO-LGG 基準	
	奏効例数 /評価例数	奏効率 [95%CI*] (%)	奏効例数 /評価例数	奏効率 [95%CI*] (%)	奏効例数 /評価例数	奏効率 [95%CI*] (%)
全体集団	49/69	71.0 [58.8, 81.3]	40/76	52.6 [40.8, 64.2]	41/76	53.9 [42.1, 65.5]
350 mg/m ² 以下	2/5	40.0 [5.3, 85.3]	1/5	20.0 [0.5, 71.6]	3/5	60.0 [14.7, 94.7]
350 mg/m ² 超 420 mg/m ² 以下	26/33	78.8 [61.1, 91.0]	22/37	59.5 [42.1, 75.2]	22/37	59.5 [42.1, 75.2]
420 mg/m ² 超	21/31	67.7 [48.6, 83.3]	17/34	50.0 [32.4, 67.6]	16/34	47.1 [29.8, 64.9]

* : Clopper-Pearson 法

② 安全性

FIREFLY-1 試験の安全性解析対象集団における開始用量別の安全性の概要は、表 68 のとおりであり、420 mg/m² 超の開始用量であった集団と比較して、350 mg/m² 超 420 mg/m² 以下の開始用量であった集団において、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象の発現割合が低い傾向が認められた。

表 68 安全性の概要 (FIREFLY-1 試験、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	全体集団	350 mg/m ² 以下	350 mg/m ² 超 420 mg/m ² 以下	420 mg/m ² 超
	137 例	15 例	63 例	59 例
全有害事象	137 (100)	15 (100)	63 (100)	59 (100)
Grade 3 以上の有害事象	112 (81.8)	11 (73.3)	47 (74.6)	54 (91.5)
死亡に至った有害事象	4 (2.9)	0	2 (3.2)	2 (3.4)
重篤な有害事象	76 (55.5)	9 (60.0)	31 (49.2)	36 (61.0)
投与中止に至った有害事象	15 (10.9)	3 (20.0)	4 (6.3)	8 (13.6)
休薬に至った有害事象	90 (65.7)	9 (60.0)	38 (60.3)	43 (72.9)
減量に至った有害事象	44 (32.1)	5 (33.3)	21 (33.3)	18 (30.5)

上記①及び②の検討結果に加え、下記の点等を踏まえると、申請用量として 380 mg/m² (最大 600 mg) を設定することが適切と考える。

- FIREFLY-1 試験 Arm 1 のデータに基づく曝露－反応解析の結果、本薬の曝露量と奏効率との間に明確な関連は認められなかったこと等 (6.2.6.1 参照) を踏まえると、臨床試験における実際の投与量分布も考慮の上、開始用量として少なくとも約 10% の減量用量であれば、有効性が減弱する可能性は低いと考えること
- FIREFLY-1 試験及び C28001 試験のデータに基づく曝露－反応解析の結果、本薬の曝露量の増加に伴い有害事象 (皮疹、AST 増加、ALT 増加等) の発現割合が上昇したこと (6.2.6.2 参照) から、開始用量を試験設定より減量することでリスクが軽減され则认为すること

また、FIREFLY-1 試験では生後 6 カ月以上の患者を対象としており、生後 6 カ月の体表面積は一般的に 0.3 m² 以上であることから、体表面積が 0.3 m² 未満の患者に対する用量は設定されておらず、当該患者に対する推奨用量は不明であることから、用法・用量に関連する注意の項で当該内容を注意喚起する。

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、体表面積別の用量の表において、体表面積が 0.3 m² 以上の患者に対する用量を設定することから、用法・用量に関連する注意の項で体表面積が 0.3 m² 未満の患者に対する推奨用量は確立されていない旨の注意喚起を明記する必要はないと判断した。

また、現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際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、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。

以上より、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量		用法・用量に関連する注意
(錠剤) 通常、トボラフェニブとして以下の用量を週 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		- 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。 - 副作用発現時の用量調節基準について (7.R.5.2 参照)
体表面積	1 回投与量	
0.90 m ² 以上 1.12 m ² 以下	400 mg	
1.13 m ² 以上 1.39 m ² 以下	500 mg	
1.40 m ² 以上	600 mg	
(ドライシロップ剤) 通常、トボラフェニブとして以下の用量を週 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
体表面積	1 回投与量	
0.30 m ² 以上 0.35 m ² 以下	125 mg	
0.36 m ² 以上 0.42 m ² 以下	150 mg	
0.43 m ² 以上 0.48 m ² 以下	175 mg	
0.49 m ² 以上 0.54 m ² 以下	200 mg	
0.55 m ² 以上 0.63 m ² 以下	225 mg	
0.64 m ² 以上 0.77 m ² 以下	275 mg	
0.78 m ² 以上 0.83 m ² 以下	300 mg	
0.84 m ² 以上 0.89 m ² 以下	350 mg	
0.90 m ² 以上 1.05 m ² 以下	375 mg	
1.06 m ² 以上 1.25 m ² 以下	450 mg	
1.26 m ² 以上 1.39 m ² 以下	525 mg	
1.40 m ² 以上	600 mg	

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

FIREFLY-1 試験では、本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の一定の有効性及び安全性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、FIREFLY-1 試験の設定に下記の変更を加えた用量調節基準を設定した。

- FIREFLY-1 試験では、Grade 1 の出血があり、Grade 4 の血小板減少症を伴う場合は休薬する旨が規定されていたものの、FIREFLY-1 試験において腫瘍出血を含む出血に関連する事象が認められ、実臨床においてはより慎重に管理する必要があると考えることから、①忍容できない Grade 2 又は Grade 3 の出血が発現した場合、②Grade 4 の出血が初めて発現した場合、及び③Grade 4 の出血が再発した場合の用量調節基準として、それぞれ①回復するまで休薬し、減量して再開できる旨、②回復するまで休薬し、減量して再開できる旨、及び改善しない場合は投与中止を考慮する旨、並びに③投与を中止する旨を設定する。

- FIREFLY-1 試験では、Grade 3 以上の皮膚障害が 8 日以上継続する場合又は Grade 4 の皮膚障害が発現した場合は休薬する旨が規定されていたものの、FIREFLY-1 試験において重篤な皮膚障害が認められ、実臨床においてはより慎重に管理する必要があると考えることから、忍容できない Grade 2、Grade 3 又は Grade 4 の皮膚障害が発現した場合の用量調節基準として、回復するまで休薬し、減量して再開できる旨、及び改善しない場合は投与中止を考慮する旨を設定する。
- FIREFLY-1 試験では、Grade 3 以上の光線過敏症が 8 日以上継続する場合又は Grade 4 の光線過敏症が発現した場合は休薬する旨が規定されていたものの、FIREFLY-1 試験においては紫外線曝露に対する予防措置が推奨されていたことを踏まえ、実臨床においてはより慎重に管理する必要があると考えることから、忍容できない Grade 2 以上の光線過敏症が発現した場合の用量調節基準として、回復するまで休薬し、減量して再開できる旨、及び改善しない場合は投与中止を考慮する旨を設定する。
- 血液学的毒性、下痢及び嘔吐、網膜障害、眼底（網膜）異常を伴わない視覚障害並びに肝関連事象について、FIREFLY-1 試験では具体的な休薬・中止の基準⁷²⁾ が設定されていたものの、FIREFLY-1 試験における血液学的毒性、下痢及び嘔吐、網膜障害、眼底（網膜）異常を伴わない視覚障害並びに肝関連事象の重篤な事象の発現は限定的であったこと（7.R.3.1 参照）を踏まえ、本薬投与により異常が認められた場合には、「その他の副作用」の基準に従い、休薬等の適切な対応が行われることで差し支えないと考えることから、それぞれの事象に特化した用量調節基準は設定しない。

また、本薬の減量用量について、FIREFLY-1 試験においては各体表面積区分とも 2 段階減量を設定し、当該設定において本薬の臨床的有用性が認められたことから、用法・用量に関連する注意の項においても 2 段階減量を設定した。なお、開始用量について、「7.R.5.1 本薬の用法・用量について」の項における検討を踏まえ、380 mg/m² と設定（試験設定よりも約 10%減少）したが、各減量段階に対しての当該減量幅の影響は、曝露－反応解析（6.2.6 参照）等に基づき検討を行った結果軽微であると考えられたことから、臨床試験と同様に 2 段階減量を設定することとした。

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了承し、用法・用量に関連する注意の項の用量調節に関する記載内容について、下記のように整備した上で設定することが適切と判断した。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

⁷²⁾ 血液学的毒性：Grade 3 の事象が発現した場合は休薬、Grade 4 の貧血及び好中球減少症が発現した場合は休薬する。
 下痢及び嘔吐：Grade 3 又は 4 かつ 72 時間以上継続する場合は休薬する。1 歳未満の患者は Grade 1 に改善するまで入院する。
 網膜障害：Grade 2 かつ眼科検査で確認された場合は休薬する。
 眼底（網膜）異常を伴わない視覚障害：Grade 3 の事象が発現した場合は休薬する。
 肝関連事象：治験責任医師若しくは治験依頼者の判断に基づき Grade 3 の倦怠感が 5 日以上継続又は無症候性の Grade 3 の検査値異常が発現した場合は休薬する。

休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
出血	• 忍容できない Grade 2 • Grade 3	回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して再開できる。
	Grade 4（初回発現）	回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して再開できる。改善しない場合は投与中止を考慮する。
	Grade 4（再発）	投与を中止する。
皮膚障害	• 忍容できない Grade 2 • Grade 3 又は 4	回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して再開できる。改善しない場合は投与中止を考慮する。
光線過敏症	• 忍容できない Grade 2 • Grade 3 又は 4	回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して再開できる。改善しない場合は投与中止を考慮する。
その他の副作用	• 忍容できない Grade 2 • Grade 3	回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して再開できる。改善しない場合は投与中止を考慮する。

*：NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

用量調節の目安（錠剤）

体表面積	通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
0.90 m ² 以上 1.12 m ² 以下	400 mg	ドライシロップ剤を投与*	ドライシロップ剤を投与*	投与中止
1.13 m ² 以上 1.39 m ² 以下	500 mg	400 mg	ドライシロップ剤を投与*	投与中止
1.40 m ² 以上	600 mg	500 mg	400 mg	投与中止

*：ドライシロップ剤の用量調節の目安を参考に、対応する体表面積区分における各減量用量を投与

用量調節の目安（ドライシロップ剤）

体表面積	通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
0.30 m ² 以上 0.35 m ² 以下	125 mg	100 mg	75 mg	投与中止
0.36 m ² 以上 0.42 m ² 以下	150 mg	125 mg	100 mg	投与中止
0.43 m ² 以上 0.48 m ² 以下	175 mg	150 mg	125 mg	投与中止
0.49 m ² 以上 0.54 m ² 以下	200 mg	175 mg	150 mg	投与中止
0.55 m ² 以上 0.63 m ² 以下	225 mg	200 mg	150 mg	投与中止
0.64 m ² 以上 0.77 m ² 以下	275 mg	225 mg	200 mg	投与中止
0.78 m ² 以上 0.83 m ² 以下	300 mg	250 mg	200 mg	投与中止
0.84 m ² 以上 0.89 m ² 以下	350 mg	300 mg	250 mg	投与中止
0.90 m ² 以上 1.05 m ² 以下	375 mg	325 mg	275 mg	投与中止
1.06 m ² 以上 1.25 m ² 以下	450 mg	375 mg	325 mg	投与中止
1.26 m ² 以上 1.39 m ² 以下	525 mg	450 mg	375 mg	投与中止
1.40 m ² 以上	600 mg	500 mg	400 mg	投与中止

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定される。

機構は、「5.5 生殖発生毒性試験」、「6.2.7 PK の国内外差」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 69 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 69 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
- 重度の皮膚障害 - 骨成長の遅延 - 貧血	- 光線過敏症 - 腫瘍出血 - 肝機能障害 - 不整脈 - 生殖発生毒性	日本人患者における PK
有効性に関する検討事項		
使用実態下における <i>BRAF</i> 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者に対する有効性		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

① PK 試験及び製造販売後調査の計画について

日本人患者における本薬の投与経験がなく、PK プロファイルが不明であることを踏まえ、本薬の承認申請と並行して、日本人の *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者における本薬の PK 等を検討することを目的とした国内第 I 相試験 (CLIN-60310-450 試験) を実施中⁷³⁾ であり、製造販売後に結果を報告する。なお、当該試験では 6 例の患者を登録する予定であり、患者登録は 20 年 第 四半期までに完了する見込みである。

製造販売後調査について、使用実態下における本薬の安全性及び有効性に関する情報を収集し、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について検討することを目的として、*BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者を対象とした全例調査方式による製造販売後調査を計画している。

- 安全性検討事項：成長に対する影響、腫瘍出血及び長期安全性
- 有効性に関する検討事項：使用実態下における、*BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者に対する有効性⁷⁴⁾
- 調査予定症例数：日本人患者における本薬の投与経験がなく、現時点で安全性検討事項に挙げた事象を評価するために必要な目標症例数について議論することは困難であること、*BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG は希少な疾患であり患者数が限られることを踏まえ、安全性の検討に係る調査予定症例数は設定せず、本薬販売開始から 5 年間で本薬が投与されるすべての患者⁷⁵⁾ を登録する。有効性の評価については、本調査に登録された、6 カ月以上 25 歳以下の *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者⁷⁶⁾ を対象に目標症例数は 18 例⁷⁷⁾ とする。
- 観察期間：本調査の安全性検討事項に設定する各事象の FIREFLY-1 試験等における発現時期を考慮し、観察期間は 36 カ月とする。また、FIREFLY-1 試験における治療期間は 26 サイクル (約 24 カ月) とされていたことから、有効性の評価に係る観察期間は 24 カ月とする。

⁷³⁾ 2026 年 3 月に患者登録を開始した。

⁷⁴⁾ 主要評価項目として RANO-HGG 基準に基づく医師判定による奏効率を設定した。なお、FIREFLY-1 試験においては RANO-HGG 基準に基づく IRC 判定による奏効率が主要評価項目として設定されていたものの、RANO-HGG 基準は MRI 画像に基づく評価基準であり、判定者によるバイアスが生じにくいと考えられること等を踏まえ、製造販売後調査においては医師判定による奏効率を主要評価項目として設定することは可能と考えた。

⁷⁵⁾ 登録期間 (5 年間) における本薬の使用患者数は 95~120 例と推定される。

⁷⁶⁾ 本薬投与前 (ベースライン) 及び投与後の病変に関する情報が得られる患者を有効性解析対象とする。

⁷⁷⁾ FIREFLY-1 試験 Arm 1 と同様に帰無仮説における奏効率を 21% と設定し、FIREFLY-1 試験 Arm 1 の結果から本薬の奏効率を 62.3% と仮定した場合に、必要症例数 16 例及び有意水準 (両側) 0.05 の下で正確二項検定の検出力が 89.7% と算出されたことから、評価不能例等を考慮して設定された。

② 施設要件等について

申請者は、本薬投与による患者の安全性を確保するための施設要件等について、以下のように説明している。

本邦での本薬の承認申請にあたり、日本人患者における本薬の投与経験がないことを考慮すると、国内第Ⅰ相試験（CLIN-60310-450 試験）の PK データが集積されるまでの間は、患者の安全性確保及び適正使用の観点から、一定の要件を満たす医療施設において本薬が使用されるよう、適切な使用条件の設定等を行うべきと考える。具体的には、（i）小児がん拠点病院、小児がん連携病院、がん診療連携拠点病院等の病院及び関連学会が設定した要件を満たす医療施設において、（ii）小児神経膠腫における一定の診療経験を有し、申請者が実施する適正使用講習を修了した医師によって使用されるよう（i）施設及び（ii）医師に関する要件を設定することを検討している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

① PK 試験及び製造販売後調査の計画について

「7.R.1 審査方針について」の項における検討を踏まえると、日本人患者における本薬の投与経験がなく承認申請を行い、海外試験成績に基づき日本人に対する本薬の有効性及び安全性を説明することは受入れ可能であるものの、製造販売後に日本人患者における本薬の PK について情報収集し、当該情報を踏まえた PK の評価を行うことで、PK の国内外差が認められないことを以って、有効性及び安全性が外国人患者と異なるという推察のさらなる頑健性を確認する必要があると考える。また、日本人患者における本薬の有効性について情報収集し、有効性の評価を行う必要があると考える。

上記を踏まえ、下記の点について、適切に対応する必要があると判断した。

- 国内第Ⅰ相試験（CLIN-60310-450 試験）の PK データが得られ次第、PK の国内外差について評価し、当該成績を速やかに提出するとともに、機構での評価後に医療現場に適切に情報提供を行う必要があると判断した。
- 使用実態下における本薬の有効性を検討することを目的とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、機構での評価後に得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。なお、当該製造販売後調査における有効性に関する検討事項は、使用実態下における、*BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者に対する有効性を設定することが適切と判断した。調査予定症例数については、申請者の説明を了承し、観察期間は安全性検討事項の発現状況を考慮した上で設定することが適切と判断した。

なお、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、製造販売後調査においては、安全性の観点からの検討について、安全性検討事項として光線過敏症、腫瘍出血、肝機能障害及び不整脈を設定し、合わせて検討することが適切と判断した。

② 施設要件等について

日本人患者における本薬の投与経験がないことを考慮すると、PK データ等が集積され、当該情報に基づき、PK の国内外差の検討が完了するまでの間は、適切な安全性確保の体制が整備された一定の要件を満たした医療施設においてのみ本薬が投与されるよう、適切な対策を講じる必要があると判断した。

また、その対策として、申請者の提示する施設要件及び医師要件については、申請者の説明を了承した。

以上を踏まえ、「「医薬品の条件付き承認の取扱いについて」の一部改正について」（令和 6 年 10 月 23 日付け医薬薬審発 1023 第 2 号）に基づき、下記を医薬品医療機器等法第 14 条第 12 項の規定に基づく条件（提出免除条件）とすることが適切と考える。なお、提出期限については審査報告（2）で設定する。

- 我が国において、承認用法・用量における PK 試験を実施し、結果が得られ次第、試験成績及び解析結果を提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。また、当該試験の結果が得られるまでの間は、適切な安全性確保の体制が整備された一定の要件を満たした医療施設においてのみ本薬が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
- 日本人の *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者に対する本薬の有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施した上で、当該調査の結果を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

7.3 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」及び「7.2 参考資料」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。

7.3.1 海外第Ⅱ相試験（FIREFLY-1 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 136/137 例（99.3%）（Arm 1：76/77 例（98.7%）、Arm 2：60/60 例（100%））に認められた（一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は「7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて」参照）。

7.3.2 海外第Ⅰ相試験（C28001 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 132/149 例（88.6%）に認められた。発現割合が 15%以上の有害事象は表 70 のとおりであった。

表 70 発現割合が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)	
	149 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	149 (100)	95 (63.8)
血液およびリンパ系障害		
貧血	53 (35.6)	20 (13.4)
胃腸障害		
便秘	47 (31.5)	1 (0.7)
悪心	46 (30.9)	0
嘔吐	27 (18.1)	0
下痢	23 (15.4)	2 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	74 (49.7)	8 (5.4)
末梢性浮腫	25 (16.8)	2 (1.3)
臨床検査		
血中 CK 増加	24 (16.1)	4 (2.7)
代謝および栄養障害		
食欲減退	23 (15.4)	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	34 (22.8)	0
関節痛	28 (18.8)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	35 (23.5)	8 (5.4)
皮膚および皮下組織障害		
斑状丘疹状皮疹	46 (30.9)	9 (6.0)
そう痒症	24 (16.1)	0

重篤な有害事象は、68/149 例 (45.6%) に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 71 のとおりであった。

表 71 発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)	
	149 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	68 (45.6)	20 (13.4)
呼吸困難	9 (6.0)	2 (1.3)
心房細動	4 (2.7)	1 (0.7)
胸水	4 (2.7)	0
斑状皮疹	4 (2.7)	3 (2.0)
敗血症	4 (2.7)	1 (0.7)
急性腎障害	3 (2.0)	2 (1.3)
貧血	3 (2.0)	3 (2.0)
下気道感染	3 (2.0)	0
肺炎	3 (2.0)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (2.0)	3 (2.0)

本薬の投与中止に至った有害事象は、20/149 例 (13.4%) に認められた。発現割合が 2%以上の本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (C28002 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 79/81 例 (97.5%) に認められた。発現割合が 15%以上の有害事象は表 72 のとおりであった。

表 72 発現割合が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)	
	81 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	81 (100)	68 (84.0)
血液およびリンパ系障害		
貧血	40 (49.4)	23 (28.4)
胃腸障害		
悪心	35 (43.2)	4 (4.9)
下痢	28 (34.6)	1 (1.2)
嘔吐	26 (32.1)	3 (3.7)
便秘	25 (30.9)	1 (1.2)
腹痛	20 (24.7)	2 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	36 (44.4)	4 (4.9)
無力症	21 (25.9)	2 (2.5)
発熱	18 (22.2)	3 (3.7)
臨床検査		
血中 CK 増加	14 (17.3)	3 (3.7)
代謝および栄養障害		
低リン酸血症	48 (59.3)	33 (40.7)
食欲減退	31 (38.3)	0
低カルシウム血症	16 (19.8)	5 (6.2)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	14 (17.3)	0
神経系障害		
頭痛	14 (17.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	24 (29.6)	0
呼吸困難	22 (27.2)	7 (8.6)
労作性呼吸困難	15 (18.5)	0
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	22 (27.2)	1 (1.2)
斑状丘疹状皮疹	18 (22.2)	4 (4.9)

重篤な有害事象は、39/81 例 (48.1%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は表 73 のとおりであった。

表 73 3 例以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)	
	81 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定 できない有害事象
全有害事象	39 (48.1)	12 (14.8)
腹痛	4 (4.9)	0
悪心	4 (4.9)	2 (2.5)
貧血	3 (3.7)	3 (3.7)
発熱性好中球減少症	3 (3.7)	3 (3.7)
心房細動	3 (3.7)	1 (1.2)
肺炎	3 (3.7)	1 (1.2)
呼吸困難	3 (3.7)	0
発熱	3 (3.7)	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は、10/81 例（12.3%）に認められた。3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は斑状丘疹状皮疹 3 例（3.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

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 5.3.5.2-3）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* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG に対する一定の有効性は示され、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。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 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、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項については、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。

審査報告 (2)

令和 8 年 8 月 13 日

申請品目

[販 売 名] ①オジェンダ錠 100 mg
 ②オジェンダドライシロップ 300 mg

[一 般 名] トボラフェニブ

[申 請 者] IPSEN 株式会社

[申請年月日] 令和 7 年 11 月 27 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、*BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (FIREFLY-1 試験) において、主要評価項目とされた RANO-HGG 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 62.3 [49.8, 73.7] であり、事前に規定された閾値 (21%) を統計学的に有意に上回ったこと等から、当該患者に対する本薬の一定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、*BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、重度の皮膚障害、骨成長の遅延、貧血、光線過敏症、腫瘍出血、肝機能障害及び不整脈であると判断した。

また、機構は、本薬投与にあたっては、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、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

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。

1.3 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、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
BRAF 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫	- 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 遺伝子変異又は融合遺伝子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。 - 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。特に、化学療法歴のない患者への投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。 - 生後 6 カ月未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。

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、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項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。

1.4 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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

(錠剤)

通常、トボラフェニブとして以下の用量を週 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回投与量
0.90 m ² 以上 1.12 m ² 以下	400 mg
1.13 m ² 以上 1.39 m ² 以下	500 mg
1.40 m ² 以上	600 mg

(ドライシロップ剤)

通常、トボラフェニブとして以下の用量を週 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回投与量
0.30 m ² 以上 0.35 m ² 以下	125 mg
0.36 m ² 以上 0.42 m ² 以下	150 mg
0.43 m ² 以上 0.48 m ² 以下	175 mg
0.49 m ² 以上 0.54 m ² 以下	200 mg
0.55 m ² 以上 0.63 m ² 以下	225 mg
0.64 m ² 以上 0.77 m ² 以下	275 mg
0.78 m ² 以上 0.83 m ² 以下	300 mg
0.84 m ² 以上 0.89 m ² 以下	350 mg
0.90 m ² 以上 1.05 m ² 以下	375 mg
1.06 m ² 以上 1.25 m ² 以下	450 mg
1.26 m ² 以上 1.39 m ² 以下	525 mg
1.40 m ² 以上	600 mg

＜用法・用量に関連する注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
出血	- 忍容できない Grade 2 - Grade 3	回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4（初回発現）	回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して再開できる。改善しない場合は投与中止を考慮する。
	Grade 4（再発）	投与を中止する。
皮膚障害	- 忍容できない Grade 2 - Grade 3 又は 4	回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して再開できる。改善しない場合は投与中止を考慮する。
光線過敏症	- 忍容できない Grade 2 - Grade 3 又は 4	回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して再開できる。改善しない場合は投与中止を考慮する。
その他の副作用	- 忍容できない Grade 2 - Grade 3	回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4	回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して再開できる。改善しない場合は投与中止を考慮する。

*：NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

用量調節の目安（錠剤）

体表面積	通常投与量	1 段階減量	2 段階減量	3 段階減量
0.90 m ² 以上 1.12 m ² 以下	400 mg	ドライシロップ剤を投与*	ドライシロップ剤を投与*	投与中止
1.13 m ² 以上 1.39 m ² 以下	500 mg	400 mg	ドライシロップ剤を投与*	投与中止
1.40 m ² 以上	600 mg	500 mg	400 mg	投与中止

*：ドライシロップ剤の用量調節の目安を参考に、対応する体表面積区分における各減量用量を投与

用量調節の目安（ドライシロップ剤）

体表面積	通常投与量	1 段階減量	2 段階減量	3 段階減量
0.30 m ² 以上 0.35 m ² 以下	125 mg	100 mg	75 mg	投与中止
0.36 m ² 以上 0.42 m ² 以下	150 mg	125 mg	100 mg	投与中止
0.43 m ² 以上 0.48 m ² 以下	175 mg	150 mg	125 mg	投与中止
0.49 m ² 以上 0.54 m ² 以下	200 mg	175 mg	150 mg	投与中止
0.55 m ² 以上 0.63 m ² 以下	225 mg	200 mg	150 mg	投与中止
0.64 m ² 以上 0.77 m ² 以下	275 mg	225 mg	200 mg	投与中止
0.78 m ² 以上 0.83 m ² 以下	300 mg	250 mg	200 mg	投与中止
0.84 m ² 以上 0.89 m ² 以下	350 mg	300 mg	250 mg	投与中止
0.90 m ² 以上 1.05 m ² 以下	375 mg	325 mg	275 mg	投与中止
1.06 m ² 以上 1.25 m ² 以下	450 mg	375 mg	325 mg	投与中止
1.26 m ² 以上 1.39 m ² 以下	525 mg	450 mg	375 mg	投与中止
1.40 m ² 以上	600 mg	500 mg	400 mg	投与中止

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の項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、現時点における本薬の RMP（案）において、表 74 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 74 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
- 重度の皮膚障害 - 骨成長の遅延 - 貧血	- 光線過敏症 - 腫瘍出血 - 肝機能障害 - 不整脈 - 生殖発生毒性	日本人患者における PK
有効性に関する検討事項		
使用実態下における <i>BRAF</i> 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者に対する有効性		

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」の項における検討を踏まえ、以下のように判断した。

- 国内第 I 相試験（CLIN-60310-450 試験）の PK データが得られ次第、PK の国内外差について評価し、当該成績を速やかに提出するとともに、機構での評価後に医療現場に適切に情報提供を行う必要がある。
- 使用実態下における本薬の有効性を検討することを目的とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、機構での評価後に得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要がある。なお、当該製造販売後調査における有効性に関する検討事項は、使用実態下における *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者に対する有効性を設定することが適切である。調査予定症例数については、申請者の説明を了承した上で、観察期間は安全性検討事項の発現状況を考慮して設定することが適切であり、安全性検討事項としては、光線過敏症、腫瘍出血、肝機能障害及び不整脈を設定し、合わせて検討することが適切である。

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。

また、機構は、日本人患者における本薬の投与経験がないことを考慮すると、PK データ等が集積され、当該情報に基づき、少なくとも PK の国内外差の検討が完了するまでの間は、適切な安全性確保の体制が整備された一定の要件を満たした医療施設においてのみ本薬が投与されるよう、厳格に対策を講じる必要があると判断し（審査報告（1）の 7.R.7 参照）、施設及び医師要件の適切性について、専門協議において議論した。専門委員からは、小児、成人共に、脳腫瘍を扱う施設は限られることを踏まえ、本薬の適応である LGG を専門的に診療している施設・医師に限り本薬が使用されるよう慎重に検討すべきとの意見が出された。

機構は専門協議における議論を踏まえ、申請者の製造販売後安全管理業務の組織体制も踏まえて、施設要件について再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

施設要件に関して再検討した結果、審査報告（1）時点の要件案に含めていたがん診療連携拠点病院をさらに限定することとした。なお、当該変更を含めた施設要件の詳細は RMP に明記した上で、本薬の製造販売後には適切に管理を行う。また、上記の要件を設定した上で本薬が製造販売された場合でも、申請者の製造販売後安全管理業務の組織体制において適切に対応可能であり、今後さらなる安全性管理体制の強化を予定している。

機構は、申請者の回答を了承した。

以上より、機構は、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 75～表 77 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び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 75 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
- 市販直後調査 - 日本人の <i>BRAF</i> 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者における本薬の PK 等を検討することを目的とした国内第 I 相試験（CLIN-60310-450 試験） - 使用成績調査	使用成績調査	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供 - 使用条件の設定

表 76 国内第 I 相試験（CLIN-60310-450 試験）の骨子（案）

目 的	日本人の <i>BRAF</i> 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者における本薬の PK 等を検討すること
対 象	6 カ月以上 25 歳以下の <i>BRAF</i> 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者
投与期間	24 カ月間
予定症例数	6 例
用法・用量	本薬 380 mg/m ² （最大 600 mg）を QW で経口投与（錠剤又はドライシロップ剤）
主な評価項目	主要評価項目：PK、安全性

表 77 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の有効性及び安全性を検討すること
調査方法	全例調査方式（中央登録方式）
対象患者	本薬が投与された <i>BRAF</i> 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者（有効性の評価については、本調査に登録された、6 カ月以上 25 歳以下の <i>BRAF</i> 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者のうち、本薬投与前（ベースライン）の病変に関する情報が得られる患者）
観察期間	36 カ月間（有効性の評価に係る観察期間は 24 カ月間）
予定症例数	本薬販売開始から 5 年間で本薬が投与されたすべての患者（有効性の評価については 18 例）
主な調査項目	有効性に関する検討事項：使用実態下における <i>BRAF</i> 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者に対する有効性 安全性検討事項：光線過敏症、腫瘍出血、肝機能障害及び不整脈 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、前治療等）、本薬の投与状況等

さらに、機構は、本品目は条件付き承認制度の適用対象であり、審査報告（1）時点の案から記載整備した以下の内容を当該制度適用に伴う承認条件とすること、及び条件として実施する①国内臨床試験及び②製造販売後調査の成績の提出については、それぞれ①2028 年 2 月及び②2032 年 10 月までに行うことは受入れ可能と判断した。

- 本邦において、承認用法・用量における PK 試験を実施し、結果が得られ次第、試験成績及び解析結果を提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。また、当該試験の結果が得られるまでの間は、適切な安全性確保の体制が整備された一定の要件を満たした医療施設においてのみ本薬が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
- 日本人の *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者に対する本薬の有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施した上で、当該調査の結果を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

1.6 その他

1.6.1 新添加剤について

製剤（ドライシロップ剤）には、経口投与における使用前例のない新添加剤であるストロベリーフレーバー及び経口投与における使用前例量を超えるマルトデキストリンが含有されている。

1.6.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、製剤（ドライシロップ剤）に使用するストロベリーフレーバー及びマルトデキストリンについて、提出された資料から、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

1.6.1.2 安全性について

機構は、ストロベリーフレーバー及びマルトデキストリンについて、提出された資料から、申請された製剤（ドライシロップ剤）の使用量及び投与経路において安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
1	15	②1 ボトル中にトボラフェニブ <u>430 mg</u> を含有するドライシロップ剤	②1 ボトル中にトボラフェニブ <u>429.72 mg</u> を含有するドライシロップ剤
6	4	製剤は1 ガラス瓶 (30 mL) 中に原薬 <u>430 mg</u> 含有するドライシロップ剤である。	製剤は1 ガラス瓶 (30 mL) 中に原薬 <u>429.72 mg</u> 含有するドライシロップ剤である。

(下線部変更)

3. 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、本薬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・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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年と判断する。本品目は条件付き承認制度の適用対象であり、条件として実施する①国内臨床試験及び②製造販売後調査の成績の提出については、それぞれ①2028年2月及び②2032年10月までに行うことが適当と判断する。

[効能・効果]

BRAF 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫

[用法・用量]

①オジェンダ錠 100 mg

通常、トボラフェニブとして以下の用量を週1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回投与量
0.90 m ² 以上 1.12 m ² 以下	400 mg
1.13 m ² 以上 1.39 m ² 以下	500 mg
1.40 m ² 以上	600 mg

②オジェンダドライシロップ 300 mg

通常、トボラフェニブとして以下の用量を週1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回投与量
0.30 m ² 以上 0.35 m ² 以下	125 mg
0.36 m ² 以上 0.42 m ² 以下	150 mg
0.43 m ² 以上 0.48 m ² 以下	175 mg
0.49 m ² 以上 0.54 m ² 以下	200 mg
0.55 m ² 以上 0.63 m ² 以下	225 mg
0.64 m ² 以上 0.77 m ² 以下	275 mg
0.78 m ² 以上 0.83 m ² 以下	300 mg
0.84 m ² 以上 0.89 m ² 以下	350 mg
0.90 m ² 以上 1.05 m ² 以下	375 mg
1.06 m ² 以上 1.25 m ² 以下	450 mg
1.26 m ² 以上 1.39 m ² 以下	525 mg
1.40 m ² 以上	600 mg

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本邦において、承認用法・用量における薬物動態試験を実施し、結果が得られ次第、試験成績及び解析結果を提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。また、当該試験の結果が得られるまでの間は、適切な安全性確保の体制が整備された一定の要件を満たした医療施設においてのみ本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
3. 日本人の **BRAF** 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫患者に対する本剤の有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施した上で、当該調査の結果を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

[警告]

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、本剤の投与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]

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]

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** 遺伝子変異又は融合遺伝子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。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型、前治療歴等について、「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。特に、化学療法歴のない患者への投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。
3. 生後6カ月未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
出血	• 忍容できない Grade 2 • Grade 3	回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して再開できる。
	Grade 4（初回発現）	回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して再開できる。改善しない場合は投与中止を考慮する。
	Grade 4（再発）	投与を中止する。
皮膚障害	• 忍容できない Grade 2 • Grade 3 又は 4	回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して再開できる。改善しない場合は投与中止を考慮する。
光線過敏症	• 忍容できない Grade 2 • Grade 3 又は 4	回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して再開できる。改善しない場合は投与中止を考慮する。
その他の副作用	• 忍容できない Grade 2 • Grade 3	回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して再開できる。改善しない場合は投与中止を考慮する。

*：NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

用量調節の目安（錠剤）

体表面積	通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
0.90 m ² 以上 1.12 m ² 以下	400 mg	ドライシロップ剤 を投与*	ドライシロップ剤 を投与*	投与中止
1.13 m ² 以上 1.39 m ² 以下	500 mg	400 mg	ドライシロップ剤 を投与*	投与中止
1.40 m ² 以上	600 mg	500 mg	400 mg	投与中止

*：ドライシロップ剤の用量調節の目安を参考に、対応する体表面積区分における各減量用量を投与

用量調節の目安（ドライシロップ剤）

体表面積	通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
0.30 m ² 以上 0.35 m ² 以下	125 mg	100 mg	75 mg	投与中止
0.36 m ² 以上 0.42 m ² 以下	150 mg	125 mg	100 mg	投与中止
0.43 m ² 以上 0.48 m ² 以下	175 mg	150 mg	125 mg	投与中止
0.49 m ² 以上 0.54 m ² 以下	200 mg	175 mg	150 mg	投与中止
0.55 m ² 以上 0.63 m ² 以下	225 mg	200 mg	150 mg	投与中止
0.64 m ² 以上 0.77 m ² 以下	275 mg	225 mg	200 mg	投与中止
0.78 m ² 以上 0.83 m ² 以下	300 mg	250 mg	200 mg	投与中止
0.84 m ² 以上 0.89 m ² 以下	350 mg	300 mg	250 mg	投与中止
0.90 m ² 以上 1.05 m ² 以下	375 mg	325 mg	275 mg	投与中止
1.06 m ² 以上 1.25 m ² 以下	450 mg	375 mg	325 mg	投与中止
1.26 m ² 以上 1.39 m ² 以下	525 mg	450 mg	375 mg	投与中止
1.40 m ² 以上	600 mg	500 mg	400 mg	投与中止

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADAM	advanced dissolution absorption and metabolism	
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
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
AO	aldehyde oxidase	アルデヒドオキシダーゼ
ARAF	A-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	AUC from time 0 to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{0-168h}	AUC from time 0 to 168 hours	投与 0 時間後から 168 時間後までの AUC
AUC _{0-inf}	AUC from time 0 to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-last}	AUC from time 0 to the last measurable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{ss}	AUC at steady state	定常状態における AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	body mass index	体格指数
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 G464V		BRAF のコドン 464 のアミノ酸であるグリシンがバリンに置換された変異
BRAF G466V		BRAF のコドン 466 のアミノ酸であるグリシンがバリンに置換された変異
BRAF G469A		BRAF のコドン 469 のアミノ酸であるグリシンがアラニンに置換された変異
BRAF L597V		BRAF のコドン 597 のアミノ酸であるロイシンがバリンに置換された変異
BRAF V487_P492insA		BRAF の 487 番目のバリンと 492 番目のプロリンとの間にアラニンが挿入
BRAF V600 変異		BRAF のコドン 600 のアミノ酸であるバリンが他のアミノ酸に置換された変異

略語	英語	日本語
BRAF V600D 変異		BRAF のコドン 600 のアミノ酸であるバリンがアスパラギン酸に置換された変異
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
BRAF V600K 変異		BRAF のコドン 600 のアミノ酸であるバリンがリシンに置換された変異
^{14}C 標識体		^{14}C 標識したトボラフェニブ
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	
$C_{\max}$	maximum concentration	最高濃度
$C_{\min}$	minimum concentration	最低濃度
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRAF	Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase	
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
EC_{50}	half maximal effective concentration	50%有効濃度
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HGG	high-grade glioma	高悪性度神経膠腫
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICP-MS	inductively coupled plasma-mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析
IDH	isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素
$\text{Ind}_{\max}$	maximum fold induction	最大誘導率
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRC	independent radiology review committee	独立放射線検査評価委員会

略語	英語	日本語
K _a	absorption rate constant	吸収速度定数
K _i	inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LGG	low grade gliomas	低悪性度神経膠腫
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEK	mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼキナーゼ
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
M/E 比	myeloid/erythroid ratio	骨髄球/赤芽球比
MR	minor response	最小奏効
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Childhood Astrocytomas, Other Gliomas, and Glioneuronal/Neuronal Tumors Treatment –Health Professional Version	
NE	not evaluable	評価不能
NF1	neurofibromatosis type 1	神経線維腫症 1 型
NF2	neurofibromatosis type 2	神経線維腫症 2 型
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P _{app A→B}	apical-to-basolateral permeability coefficient apparent	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
P _{app B→A}	basolateral-to-apical permeability coefficient apparent	基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	進行
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
pH	potential hydrogen	水素イオン濃度指数

略語	英語	日本語
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QD	quaque die	1 日 1 回
Q2D	quaque 2 day	2 日に 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcB		Bazett の式で補正した QT 間隔
Δ QTcF	change in Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
Δ QTcP	Population-corrected QT interval	集団補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
QW	once weekly	週 1 回
RAF		v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology	
RANO-HGG	Response Assessment in Neuro-Oncology high grade gliomas	神経腫瘍領域における奏効評価-高悪性度神経膠腫
RANO-LGG	Response Assessment in Neuro-Oncology low grade gliomas	神経腫瘍領域における奏効評価-低悪性度神経膠腫
RAPNO	Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology	小児神経腫瘍領域における奏効評価
RAS	rat sarcoma virus	ラット肉腫ウイルス
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RP2D	recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験以降の推奨用量
SD	stable disease	安定
SMQ	standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T3	triiodothyronine	トリヨードサイロニン
T4	thyroxine	サイロキシン
TAE	Time-averaged exposure	時間平均曝露量
TGI	tumor growth inhibition	腫瘍増殖抑制
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VBL	vinblastine	ビンブラスチン硫酸塩
Vc/F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機構
イリノテカン		イリノテカン塩酸塩水和物
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

略語	英語	日本語
国内診療ガイドライン		脳腫瘍診療ガイドライン小児脳腫瘍編 2022 年版 日本脳腫瘍学会編
FIREFLY-1 試験		DAY101-001/PNOC026 試験
103 試験		DAY101-103 試験
104 試験		DAY101-104 試験
105 試験		DAY101-105 試験
承認申請		製造販売承認申請
セツキシマブ		セツキシマブ（遺伝子組換え）
ダブラフェニブ		ダブラフェニブメシル酸塩
ダブラフェニブ/トラ メチニブ		ダブラフェニブとトラメチニブ ジ メチルスルホキシド付加物との併用
ベバシズマブ		ベバシズマブ（遺伝子組換え）
ベバシズマブ/イリノ テカン		ベバシズマブとイリノテカンとの併 用
本薬		トボラフェニブ