

**メキニスト錠 0.5 mg,  
メキニスト錠 2 mg,  
メキニスト小児用ドライシロップ 4.7 mg に係る  
医薬品リスク管理計画書**

**ノバルティスファーマ株式会社**

メキニスト錠 0.5 mg, メキニスト錠 2 mg,  
メキニスト小児用ドライシロップ 4.7 mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①メキニスト錠 0.5 mg ②メキニスト錠 2 mg ③メキニスト小児用ドライシロップ 4.7 mg	有効成分	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
製造販売業者	ノバルティスファーマ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和6年11月20日	

### 1.1. 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】
<a href="#">心臓障害</a>	<a href="#">深部静脈血栓症及び肺塞栓症</a>	なし
<a href="#">眼障害</a>	<a href="#">間質性肺疾患</a>	
<a href="#">肝機能障害</a>	<a href="#">脳血管障害（脳出血，脳卒中等）</a>	
<a href="#">横紋筋融解症</a>	<a href="#">腎機能障害</a>	
<a href="#">発熱</a>	<a href="#">受胎能の低下</a>	
	<a href="#">胚・胎児発生に対する影響</a>	
	<a href="#">成長発達障害</a>	

### 1.2. 有効性に関する検討事項

[使用実態下における標準的な治療が困難な BRAF 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）に対する有効性](#)

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

### 2. 医薬品安全性監視計画の概要

#### 通常 of 医薬品安全性監視活動

#### 追加 of 医薬品安全性監視活動

[BRAF 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者を対象とした特定使用成績調査](#)

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

[BRAF 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者を対象とした特定使用成績調査](#)

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

### 4. リスク最小化計画の概要

#### 通常 of リスク最小化活動

#### 追加 of リスク最小化活動

[医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成及び配布（BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫，BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，標準的な治療が困難な BRAF 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く），BRAF 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病，BRAF 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫）](#)

[患者向け資料（メラノーマ（悪性黒色腫）でタフィニラーとメキニストを服用される方へ，非小細胞肺癌でタフィニラーとメキニストを服用される方へ，タフィニラーとメキニストを服用される方とご家族へ）の作成及び配布](#)

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：ノバルティスファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2016年3月28日	薬効分類	874291
再審査期間	1. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫： 2016年3月28日～2026年3月27日  2. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：2018年3月23日～2028年3月22日  3. 標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）：2023年11月24日～2033年11月23日  4. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病：2023年11月24日～2033年11月23日  5. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫：2024年9	承認番号	①. 22800AMX00374000 ②. 22800AMX00375000 ③. 30600AMX00240000

品目の概要											
	月 24 日～2033 年 11 月 23 日（固形 腫瘍の残余期間）										
国際誕生日	2013 年 5 月 29 日										
販売名	①. メキニスト錠 0.5 mg ②. メキニスト錠 2 mg ③. メキニスト小児用ドライシロップ 4.7 mg										
有効成分	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物										
含量及び剤形	①. 1 錠中にトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 0.5635 mg（トラメチニブとして 0.5 mg）を含有する錠剤 ②. 1 錠中にトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 2.254 mg（トラメチニブとして 2 mg）を含有する錠剤 ③. 1 ボトル中にトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 5.3 mg（トラメチニブとして 4.7 mg）を含有するドライシロップ										
用法及び用量	<p>①②.</p> <p>&lt;悪性黒色腫&gt; ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。ただし、術後補助療法の場合には、投与期間は 12 ヶ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>&lt;非小細胞肺癌，有毛細胞白血病&gt; ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>&lt;固形腫瘍，低悪性度神経膠腫&gt; ダブラフェニブとの併用において、通常、トラメチニブとして以下の用量を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>成人には、2 mg</li> <li>小児には、体重に合わせて次の用量</li> </ul> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>体重</td> <td>26 kg 以上 38 kg 未満</td> <td>38 kg 以上 51 kg 未満</td> <td>51 kg 以上</td> </tr> <tr> <td>投与量</td> <td>1 mg</td> <td>1.5 mg</td> <td>2 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>③.</p> <p>&lt;固形腫瘍，低悪性度神経膠腫&gt;</p>			体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上	投与量	1 mg	1.5 mg	2 mg
体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上								
投与量	1 mg	1.5 mg	2 mg								

品目の概要																																	
	<p>ダブラフェニブとの併用において、通常、小児にはトラメチニブとして体重に合わせて次の用量を1日1回、空腹時に経口投与する。</p> <table border="1"> <tr> <td>体重</td> <td>8 kg 以上 9 kg 未満</td> <td>9 kg 以上 11 kg 未満</td> <td>11 kg 以上 12 kg 未満</td> <td>12 kg 以上 14 kg 未満</td> <td>14 kg 以上 18 kg 未満</td> <td>18 kg 以上 22 kg 未満</td> <td>22 kg 以上 26 kg 未満</td> </tr> <tr> <td>投与量</td> <td>0.3 mg</td> <td>0.35 mg</td> <td>0.4 mg</td> <td>0.45 mg</td> <td>0.55 mg</td> <td>0.7 mg</td> <td>0.85 mg</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>体重</td> <td>26 kg 以上 30 kg 未満</td> <td>30 kg 以上 34 kg 未満</td> <td>34 kg 以上 38 kg 未満</td> <td>38 kg 以上 42 kg 未満</td> <td>42 kg 以上 46 kg 未満</td> <td>46 kg 以上 51 kg 未満</td> <td>51 kg 以上</td> </tr> <tr> <td>投与量</td> <td>0.9 mg</td> <td>1 mg</td> <td>1.15 mg</td> <td>1.25 mg</td> <td>1.4 mg</td> <td>1.6 mg</td> <td>2 mg</td> </tr> </table>	体重	8 kg 以上 9 kg 未満	9 kg 以上 11 kg 未満	11 kg 以上 12 kg 未満	12 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満	22 kg 以上 26 kg 未満	投与量	0.3 mg	0.35 mg	0.4 mg	0.45 mg	0.55 mg	0.7 mg	0.85 mg	体重	26 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上	投与量	0.9 mg	1 mg	1.15 mg	1.25 mg	1.4 mg	1.6 mg	2 mg
体重	8 kg 以上 9 kg 未満	9 kg 以上 11 kg 未満	11 kg 以上 12 kg 未満	12 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満	22 kg 以上 26 kg 未満																										
投与量	0.3 mg	0.35 mg	0.4 mg	0.45 mg	0.55 mg	0.7 mg	0.85 mg																										
体重	26 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上																										
投与量	0.9 mg	1 mg	1.15 mg	1.25 mg	1.4 mg	1.6 mg	2 mg																										
効能又は効果	<p>①②.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫</li> <li>2. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</li> <li>3. 標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）</li> <li>4. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病</li> <li>5. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫</li> </ol> <p>③.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）</li> <li>2. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫</li> </ol>																																
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。																																
備考	<p>2018年3月に<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌で承認事項一部変更承認取得</p> <p>2018年7月に「<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」から「<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」に変更した効能・効果で承認事項一部変更承認取得</p> <p>2023年11月に標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）及び <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病の効能・効果で承認事項一部変更承認取得</p>																																

品目の概要	
	2024年9月に <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫の効能・効果で承認事項一部変更承認取得，並びに標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）及び <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫を効能・効果とする小児用ドライシロップの剤形追加で承認取得

変更の履歴	
前回提出日：令和6年9月24日	
変更内容の概要：	
1. 医療従事者向け資材（標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）， <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病， <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫）の変更（軽微変更）	
変更理由：	
1. メキニスト小児用ドライシロップ 4.7 mg の薬価収載に伴う変更のため。資材番号及び改訂年月の変更，他資材に合わせた文言統一のための記載整備。	

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
心臓障害	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 以下の状況を踏まえ、心臓障害を重要な特定されたリスクと設定した。</p> <p>1) 非臨床試験</p> <ul style="list-style-type: none"><li>マウスを用いた試験で、心拍数の減少、心重量の低下及び左室機能の低下がみられた。また、ラットを用いた試験で、心筋の無機質沈着と壊死がみられた。</li></ul> <p>2) 悪性黒色腫患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"><li>トラメチニブ（以下、本剤）単剤投与の国内第 I 相試験（MEK114784 試験）での心臓関連事象の発現率は左室機能不全として 15%（2/13 名）であり、Grade3 以上の発現はなかった。</li><li>本剤/ダブラフェニブ併用の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）での心臓関連事象の発現率は駆出率減少として 8%（1/12 名）であり、Grade3 以上の発現はなかった。</li></ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"><li>本剤 1 mg /ダブラフェニブ併用投与群（150/1 群），本剤 2 mg /ダブラフェニブ併用投与群（150/2 群）群及びダブラフェニブ単剤投与群を比較した海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）での 150/1 群における心臓関連事象の発現率は 11%（6/54 名），150/2 群における心臓関連事象の発現率は 11%（6/55 名）であった。Grade3 以上は 150/1 群で 6%（3/54 名），150/2 群で 2%（1/55 名）であり、その内訳は、150/1 群では駆出率減少が 4%（2/54 名），心不全が 2%（1/54 名），左室機能不全が 2%（1/54 名），150/2 群では駆出率減少が 2%（1/55 名）であった。ダブラフェニブ単剤投与群においては心臓関連事象の発現は認められなかった。なお、本試験の安全性解析対象外のパートにて、本剤との関連性が否定できない心室性不整脈による死亡が 1 名認められている（BRF113220 試験において、心室性不整脈は「心臓障害」の事象に含めていない）。</li><li>海外第 III 相試験（MEK114267 試験）での本剤単剤投与群における心臓関連事象の発現率は 7%（14/211 名）であった。Grade3 以上は&lt;1%（2/211 名）であり、その内訳は、左室機能不全，駆出率減少，心不全が各&lt;1%（1/211 名）であった。対照群の化学療法群においては心臓関連事象の発現は認められなかった。</li><li>海外第 III 相試験（MEK115306 試験）での本剤/ダブラフェニブ併用投与群の心臓関連事象の発現率は 6%（12/209 名）であり、Grade3 以上は駆出率低下として 1%（3/209 名）であった。</li></ul>

対照群のダブルフェニブ単剤投与群においては心臓関連事象の発現率は5% (10/211名) であり、Grade3以上は2% (4/211名) であった。

- 海外第III相試験 (MEK116513試験) での本剤/ダブルフェニブ併用投与群の心臓関連事象の発現率は8% (29/350名) であり、Grade3以上は4% (13/350名) であった。発現事象の内訳は、駆出率減少が8% (29/350名、Grade3以上が4% (13/350名))、左室機能不全が<1% (1/350名、Grade3以上)、心不全が<1% (1/350名、Grade3以上はなし) であった。

対照群のベムラフェニブ単剤投与群においては心臓関連事象の発現率は<1% (1/349名) であり、Grade3以上の発現はなかった。

#### 国際共同試験

- 術後補助療法の国際共同第III相試験 (F2301試験) での本剤/ダブルフェニブ併用投与群における心臓関連事象の発現率は5.1% (22/435名) であり、発現事象の内訳は、駆出率減少が4.8% (21/435名)、右室不全が0.2% (1/435名) であった。Grade3以上の発現はなかった。

対照群のプラセボ投与群においては心臓関連事象の発現率は1.6% (7/432名) であり、Grade3以上は0.2% (1/432名) であった。

#### 3) 非小細胞肺癌患者での発現状況

国際共同第II相試験 (E2201試験) での本剤/ダブルフェニブ併用投与群における心臓関連事象の発現率は10% (9/93名) であり、Grade3以上の発現はなかった。発現事象の内訳は、駆出率減少が9% (8/93名)、左室機能不全、心肺不全が各1% (1/93名) であった。

#### 4) 進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) の成人患者での発現状況

成人患者を対象とした国際共同第II相試験 (X2201試験) での本剤/ダブルフェニブ併用投与群における心臓関連事象の発現率は39.7% (56/141名) であり、Grade3以上は6.4% (9/141名) であった。Grade3以上の発現事象の内訳は、呼吸困難、駆出率減少、浮動性めまいが各1.4% (2/141名)、心嚢液貯留、洞房ブロック、ストレス心筋症、失神が各0.7% (1/141名) であった。

#### 5) 再発又は難治性の有毛細胞白血病患者での発現状況

X2201試験での本剤/ダブルフェニブ併用投与群における心臓関連事象の発現率は80.0% (44/55名) であり、Grade3以上は7.3% (4/55名) であった。Grade3以上の発現事象の内訳は、呼吸困難、心筋梗塞、心筋虚血、心筋炎が各1.8% (1/55名) であった。

#### 6) 神経膠腫及び進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) の小児患者での発現状況

*BRAF* 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫 (LGG) 及び再発又は難治性の高悪性度神経膠腫の小児患者を対象とした国際共同第II相試験 (G2201試験)、並びに *BRAF* 遺伝子変異を有するLGG及びランゲルハンス細胞組織球症の小児患者を対象とした

	<p>海外第 I/IIa 相試験 (X2101 試験) の併合解析での本剤/ダブルフェニブ併用投与群における心臓関連事象の発現率は 32.8% (57/174 名), Grade3 以上は 2.9% (5/174 名) であった。Grade3 以上の発現事象の内訳は, 失神が 2.3% (4/174 名), 駆出率減少が 0.6% (1/174 名) であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤による心臓障害の発現状況は, 臨床試験や市販後で一定の情報が得られており, 通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 電子添文による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> <li>• 追加のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成及び配布</li> <li>2. 患者向け資材の作成及び配布</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の適正使用を目的とし, 医療従事者に対して, 投与患者の選択, 投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について情報提供を行うため選択した。</li> <li>2. 副作用の早期発見につながる自覚症状について, 患者の確実な理解を促すため選択した。</li> </ol>
<p>眼障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>以下の状況を踏まえ, 眼障害 (特に網膜静脈閉塞, 網膜色素上皮剥離, 網膜剥離等) を重要な特定されたリスクと設定した。</p> <p>1) 悪性黒色腫患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MEK114784 試験での眼障害の発現率は 23% (3/13 名) であり, 発現事象の内訳は, 霧視が 23% (3/13 名), 視力障害が 15% (2/13 名), 光視症, 硝子体浮遊物が各 8% (1/13 名) であった。Grade3 以上の発現はなかった。</li> <li>• MEK116885 試験での本剤/ダブルフェニブ併用投与における眼障害の発現率は 25% (3/12 名) であり, Grade3 以上はブドウ膜炎として 8% (1/12 名) であった。発現事象の内訳は, ブドウ膜炎, 視力障害, 網膜剥離が各 8% (1/12 名) であった。</li> </ul> <p>外国試験</p>

- MEK114267 試験での本剤単剤投与群における眼障害の発現率は 9% (18/211 名) であり, Grade3 以上は網脈絡膜症として<1% (1/211 名) であった。発現事象のうち主なものは, 霧視が 4% (8/211 名), 眼乾燥が 3% (6/211 名), 網脈絡膜症が<1% (1/211 名, Grade3 以上) であった。なお, MEK114267 試験のデータカットオフ以降に本剤単剤投与群の 2 例で網膜静脈閉塞 (Grade 3 及び Grade 4 が各 1 例) の発現が報告されている。

対照群の化学療法群においては眼障害の発現率は 3% (3/99 名) であり, Grade3 以上の発現はなかった。
- MEK115306 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群の眼障害の発現率は 13% (27/209 名) であり, Grade3 以上は 1% (3/209 名) であった。発現事象のうち主なものは, 霧視が 3% (7/209 名, Grade3 以上はなし), 視力障害, 羞明が各 2% (4/209 名, いずれも Grade3 以上はなし), 光視症が 1% (3/209 名, Grade3 以上はなし), 虹彩毛様体炎が 1% (3/209 名, Grade3 以上が<1% (1/209 名)), ブドウ膜炎が<1% (2/209 名, Grade3 以上が<1% (1/209 名)), 網膜剥離が<1% (1/209 名, Grade3 以上), 網膜症, 網脈絡膜症, 視野欠損が各<1% (1/209 名, いずれも Grade3 以上はなし) であった。

対照群のダブラフェニブ単剤投与群においては眼障害の発現率は 11% (23/211 名) であり, Grade3 以上の発現はなかった。
- MEK116513 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群の眼障害の発現率は 11% (39/350 名) であり, Grade3 以上は<1% (2/350 名) であった。発現事象のうち主なものは, 霧視が 4% (14/350 名, Grade3 以上はなし), 視力障害が 2% (7/350 名, Grade3 以上はなし), 羞明が 1% (5/350 名, Grade3 以上はなし), ブドウ膜炎が<1% (3/350 名, Grade3 以上が<1% (1/350 名)), 虹彩毛様体炎が<1% (1/350 名, Grade3 以上), 網脈絡膜症が<1% (2/350 名, Grade3 以上はなし), 網膜症, 視野欠損が各<1% (1/350 名, いずれも Grade3 以上はなし) であった。

対照群のベムラフェニブ単剤投与群においては眼障害の発現率は 13% (47/349 名) であり, Grade3 以上は<1% (3/349 名) であった。

#### 国際共同試験

- F2301 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における眼障害の発現率は 16.8% (73/435 名) であり, そのうち Grade3 以上が 1.1% (5/435 名) であった。Grade3 以上の発現事象の内訳は, 霧視が 0.5% (2/435 名), 網脈絡膜症, 虹彩炎, ぶどう膜炎, 視力低下が各 0.2% (1/435 名) であった。

対照群のプラセボ投与群においては眼障害の発現率は 9.5% (41/432 名) であり, Grade3 以上の発現はなかった。
- 2) 非小細胞肺癌患者での発現状況
- E2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における眼障害の発現率は 17% (16/93 名) であり, Grade3 以上の事象は視力障害が 1% (1/93 名) であった。

	<p>3) 進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）の成人患者での発現状況 X2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における眼障害の発現率は 19.9%（28/141 名）であり，Grade3 以上の事象は複視，ぶどう膜炎が各 0.7%（1/141 名）であった。</p> <p>4) 再発又は難治性の有毛細胞白血病患者での発現状況 X2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における眼障害の発現率は 43.6%（24/55 名）であり，Grade3 以上の事象は緑内障が 1.8%（1/55 名）であった。</p> <p>5) 神経膠腫及び進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）の小児患者での発現状況 G2201 試験及び X2101 試験の併合解析での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における眼障害の発現率は 19.0%（33/174 名）であり，Grade3 以上の事象はぶどう膜炎が 1.7%（3/174 名），失明及び視神経乳頭浮腫が各 0.6%（1/174 名）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤による眼障害の発現状況は，臨床試験や市販後で一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 電子添文による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> <li>● 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成及び配布</li> <li>2. 患者向け資材の作成及び配布</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の適正使用を目的とし，医療従事者に対して，投与患者の選択，投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について情報提供を行うため選択した。</li> <li>2. 副作用の早期発見につながる自覚症状について，患者の確実な理解を促すため選択した。</li> </ol>
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下の状況を踏まえ，肝機能障害を重要な特定されたリスクと設定した。</p> <p>1) 非臨床試験</p>

マウス及びラットを用いた試験で肝細胞の空胞化（ラットのみ），トランスアミナーゼ上昇（ラットのみ）及び壊死（耐量を超えた用量のみ）がみられた。

## 2) 悪性黒色腫患者での発現状況

### 国内試験

- MEK114784 試験での肝機能障害の発現率は 77%（10/13 名）であり，Grade3 以上の発現はなかった。発現事象のうち主なものは，AST 増加が 77%（10/13 名），ALT 増加が 54%（7/13 名）であった。
- MEK116885 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与における肝機能障害の発現率は 83%（10/12 名）であり，Grade3 以上は 17%（2/12 名）であった。発現事象の内訳は，AST 増加が 58%（7/12 名，Grade3 以上はなし），血中 ALP 増加が 42%（5/12 名，Grade3 以上が 8%（1/12 名）），ALT 増加が 17%（2/12 名，Grade3 以上が 8%（1/12 名）），肝機能異常が 8%（1/12 名，Grade3 以上はなし）であった。

### 外国試験

- MEK114267 試験での本剤単剤投与群における肝機能障害（本試験では，肝不全は集計外）の発現率は 9%（20/211 名）であり，Grade3 以上は 2%（5/211 名）であった。発現事象のうち主なものは，AST 増加が 9%（18/211 名，Grade3 以上が<1%（2/211 名）），ALT 増加が 7%（14/211 名，Grade3 以上が 2%（4/211 名）），血中ビリルビン増加が<1%（2/211 名，Grade3 以上が<1%（1/211 名））であった。対照群の化学療法群においては肝機能障害の発現率は 4%（4/99 名）であり，Grade3 以上は 2%（2/99 名）であった。  
なお，肝不全による死亡が認められたが，肝転移によるものと考えられ本剤との関連性はないと評価された。
- MEK115306 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群の肝機能障害の発現率は 19%（39/209 名）であり，Grade3 以上は 7%（14/209 名）であった。発現事象のうち主なものは，AST 増加が 13%（28/209 名，Grade3 以上が 3%（7/209 名）），ALT 増加が 13%（28/209 名，Grade3 以上が 2%（5/209 名）），血中 ALP 増加が 8%（17/209 名，Grade3 以上が<1%（1/209 名））， $\gamma$ -GTP 増加が 2%（5/209 名，Grade3 以上が 1%（3/209 名）），肝酵素上昇が 1%（3/209 名，Grade3 以上が<1%（1/209 名）），血中ビリルビン増加が<1%（1/209 名，Grade3 以上）であった。対照群のダブラフェニブ単剤投与群においては肝機能障害の発現率は 12%（25/211 名）であり，Grade3 以上は 2%（4/211 名）であった。
- MEK116513 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群の肝機能障害の発現率は 26%（92/350 名）であり，Grade3 以上は 10%（35/350 名）であった。発現事象のうち主なものは，ALT 増加が 14%（48/350 名，Grade3 以上が 3%（9/350 名）），AST 増加が 11%（40/350 名，Grade3 以上が 1%（5/350 名））， $\gamma$ -GTP 増加が 9%（31/350 名，Grade3 以上が 4%（15/350 名）），血中 ALP 増加が 7%（25/350 名，Grade3 以

上が2% (7/350名) ) , 血中ビリルビン増加が<1% (3/350名, Grade3以上が<1% (1/350名) ) であった。

対照群のベムラフェニブ単剤投与群においては肝機能障害の発現率は32% (110/349名) であり, Grade3以上は12% (42/349名) であった。

#### 国際共同試験

- F2301試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における肝機能障害の発現率は20.9% (91/435名) であり, Grade3以上は6.7% (29/435名) であった。発現事象のうち主なものは, ALT増加が15.4% (67/435名, Grade3以上が3.7% (16/435名) ) , AST増加が14.5% (63/435名, Grade3以上が3.7% (16/435名) ) ,  $\gamma$ -GTP増加が3.7% (16/435名, Grade3以上が1.6% (7/435名) ) , 肝酵素上昇が1.1% (5/435名, Grade3以上はなし) , 肝細胞損傷が0.9% (4/435名, Grade3以上はなし) , トランスアミナーゼ上昇が0.5% (2/435名, Grade3以上が0.2% (1/435名) ) , 血中ビリルビン増加, 薬物性肝障害, 肝毒性, 高ビリルビン血症が各0.2% (1/435名, いずれもGrade3以上) であった。

対照群のプラセボ投与群においては肝機能障害の発現率は3.0% (13/432名) であり, Grade3以上は0.5% (2/432名) であった。

#### 3) 非小細胞肺癌患者での発現状況

E2201試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における肝機能障害の発現率は22% (20/93名) であり, Grade3以上が6% (6/93名) であった。発現事象のうち主なものは, 血中ALP増加が12% (11/93名, Grade3以上はなし) , AST増加が11% (10/93名, Grade3以上が2% (2/93名) ) , ALT増加が10% (9/93名, Grade3以上が4% (4/93名) ) ,  $\gamma$ -GTP増加が2% (2/93名, すべてGrade3以上) , 血中ビリルビン増加が1% (1/93名, Grade3以上はなし) であった。

#### 4) 進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) の成人患者での発現状況

X2201試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における肝機能障害の発現率は32.6% (46/141名) であり, Grade3以上が9.9% (14/141名) であった。発現事象のうち主なものは, AST増加が20.6% (29/141名, Grade3以上が3.5% (5/141名) , 以下同順) , ALT増加が16.3% (23/141名, 1.4% (2/141名) ) ,  $\gamma$ -GTP増加が12.8% (18/141名, 5.0% (7/141名) ) , 血中ビリルビン増加, トランスアミナーゼ上昇が各2.1% (3/141名, 1.4% (2/141名) ) であった。

#### 5) 再発又は難治性の有毛細胞白血病患者での発現状況

X2201試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における肝機能障害の発現率は47.3% (26/55名) であり, Grade3以上が9.1% (5/55名) であった。発現事象のうち主なものは, AST増加が38.2% (21/55名, Grade3以上が5.5% (3/55名) , 以下同順) , ALT増加が32.7% (18/55名, 5.5% (3/55名) ) , 血中ビリルビン増加が3.6% (2/55名, Grade3以上はなし) であった。

	<p>6) 神経膠腫及び進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）の小児患者での発現状況</p> <p>G2201 試験及び X2101 試験の併合解析での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における肝機能障害の発現率は 23.0%（40/174 名），Grade3 以上は 6.9%（12/174 名）であった。発現事象の内訳は，AST 増加が 16.7%（29/174 名，Grade3 以上が 2.9%（5/174 名），以下同順），ALT 増加が 13.2%（23/174 名，5.2%（9/174 名）），<math>\gamma</math>-GTP 増加が 6.9%（12/174 名，1.7%（3/174 名）），高トランスアミナーゼ血症が 1.7%（3/174 名，0.6%（1/174 名）），血中ビリルビン増加，トランスアミナーゼ上昇が各 0.6%（1/174 名，Grade3 以上はなし）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤による肝機能障害の発現状況は，臨床試験や市販後で一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 電子添文による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> <li>● 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成及び配布</li> <li>2. 患者向け資材の作成及び配布</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の適正使用を目的とし，医療従事者に対して，投与患者の選択，投与方法及び発現に必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について情報提供を行うため選択した。</li> <li>2. 副作用の早期発見につながる自覚症状について，患者の確実な理解を促すため選択した。</li> </ol>
<p>横紋筋融解症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下の状況を踏まえ，横紋筋融解症を重要な特定されたリスクと設定した。</p> <p>1) 悪性黒色腫患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● MEK114784 試験において横紋筋融解症の発現は認められていない。</li> <li>● MEK116885 試験において横紋筋融解症の発現は認められていない。</li> </ul> <p>外国試験</p>

- MEK114267 試験での本剤単剤投与群における横紋筋融解症の発現率は2% (4/211名) であり、Grade3 以上は<1% (2/211名) であった。  
対照群の化学療法群においては横紋筋融解症の発現は認められなかった。
- MEK116513 試験での本剤/ダブルフェニブ併用投与群の横紋筋融解症の発現率は<1% (1/350名, Grade3 以上) であった。  
対照群のベムラフェニブ単剤投与群においては横紋筋融解症の発現は認められなかった。

#### 国際共同試験

- F2301 試験での本剤/ダブルフェニブ併用投与群における横紋筋融解症の発現率は1.1% (5/435名) であり、Grade3 以上は0.7% (3/435名) であった。発現事象の内訳は、横紋筋融解症が0.7% (3/435名, Grade3 以上が0.5% (2/435名))、ミオパチーが0.5% (2/435名, Grade3 以上が0.2% (1/435名)) であった。  
対照群のプラセボ投与群においては横紋筋融解症の発現は認められなかった。
- 2) 非小細胞肺癌患者での発現状況  
E2201 試験での本剤/ダブルフェニブ併用投与群においては横紋筋融解症の発現は認められなかった。
  - 3) 進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）の成人患者での発現状況  
X2201 試験での本剤/ダブルフェニブ併用投与群における横紋筋融解症の発現率は4.3% (6/141名) であり、Grade3 以上は1.4% (2/141名) であった。発現事象の内訳は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が3.5% (5/141名, Grade3 以上が0.7% (1/141名))、横紋筋融解症が0.7% (1/141名, Grade3 以上)、ミオパチーが0.7% (1/141名, Grade3 以上はなし) であった。
  - 4) 再発又は難治性の有毛細胞白血病患者での発現状況  
X2201 試験での本剤/ダブルフェニブ併用投与群における横紋筋融解症の発現率は3.6% (2/55名) であり、発現事象の内訳は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が3.6% (2/55名) であった。Grade3 以上の発現はなかった。
  - 5) 神経膠腫及び進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）の小児患者での発現状況  
G2201 試験及び X2101 試験の併合解析での本剤/ダブルフェニブ併用投与群における横紋筋融解症の発現率は1.7% (3/174名) であり、発現事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった (Grade3 以上は1.1% (2/174名))。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

本剤による横紋筋融解症の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 電子添文による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ul> </li> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成及び配布</li> <li>2. 患者向け資材の作成及び配布</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の適正使用を目的とし、医療従事者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について情報提供を行うため選択した。</li> <li>2. 副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため選択した。</li> </ol>
発熱	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下の発現状況及び重度の脱水、低血圧を伴う発熱が認められる場合があることを踏まえ、発熱を重要な特定されたリスクと設定した。</p> <p>1) 悪性黒色腫患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● MEK114784 試験での発熱の発現率は 15% (2/13 名) であり、Grade3 以上の発現はなかった。</li> <li>● MEK116885 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与における発熱の発現率は 75% (9/12 名) であり、Grade3 以上の発現はなかった。</li> </ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● MEK114267 試験での本剤単剤投与群における発熱の発現率は 8% (17/211 名) であり、Grade3 以上は&lt;1% (1/211 名) であった。 対照群の化学療法群においては発熱の発現率は 12% (12/99 名) であり、Grade3 以上は 1% (1/99 名) であった。</li> <li>● MEK115306 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群の発熱の発現率は 62% (129/209 名) であり、Grade3 以上は 8% (16/209 名) であった。 対照群のダブラフェニブ単剤投与群においては発熱の発現率は 37% (79/211 名) であり、Grade3 以上は 2% (4/211 名) であった。</li> <li>● MEK116513 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群の発熱の発現率は 57% (200/350 名) であり、Grade3 以上は 6% (21/350 名) であった。 対照群のベムラフェニブ単剤投与群においては発熱の発現率は 26% (89/349 名) であり、Grade3 以上は&lt;1% (2/349 名) であった。</li> </ul>

<p>国際共同試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● F2301 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における発熱の発現率は 67.1% (292/435 名) であり, Grade3 以上は 5.7% (25/435 名) であった。 対照群のプラセボ投与群においては発熱の発現率は 15.3% (66/432 名) であり, Grade3 以上は 0.5% (2/432 名) であった。</li> </ul> <p>2) 非小細胞肺癌患者での発現状況 E2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における発熱の発現率は 57% (53/93 名) であり, Grade3 以上は 5% (5/93 名) であった。</p> <p>3) 進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) の成人患者での発現状況 X2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における発熱の発現率は 51.1% (72/141 名) であり, Grade3 以上は 3.5% (5/141 名) であった。</p> <p>4) 再発又は難治性の有毛細胞白血病患者での発現状況 X2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における発熱の発現率は 76.4% (42/55 名) であり, Grade3 以上は 5.5% (3/55 名) であった。</p> <p>5) 神経膠腫及び進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) の小児患者での発現状況 G2201 試験及び X2101 試験の併合解析での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における発熱の発現率は 71.8% (125/174 名), Grade3 以上は 12.1% (21/174 名) であった。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤による発熱の発現状況は, 臨床試験や市販後で一定の情報が得られており, 通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 電子添文による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> <li>● 追加のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成及び配布</li> <li>2. 患者向け資材の作成及び配布</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の適正使用を目的とし, 医療従事者に対して, 投与患者の選択, 投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について情報提供を行うため選択した。</li> </ol>

	2. 副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため選択した。
重要な潜在的リスク	
深部静脈血栓症及び肺塞栓症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>以下の状況を踏まえ、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>1) 悪性黒色腫患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● MEK114784 試験において深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現は認められていない。</li> <li>● MEK116885 試験において深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現は認められていない。</li> </ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● BRF113220 試験での本剤 1 mg /ダブラフェニブ併用投与群（150/1 群）における深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は 4%（2/54 名），本剤 2 mg /ダブラフェニブ併用投与群（150/2 群）における深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は 7%（4/55 名）であった。Grade3 以上の発現率は 150/1 群で 2%（1/54 名），150/2 群で 5%（3/55 名）であり、発現事象はいずれも肺塞栓症であった。 ダブラフェニブ単剤投与群においては深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現は認められなかった。 なお、150/2 群で肺塞栓症による死亡が認められたが、本剤との関連性はないと評価された。</li> <li>● MEK114267 試験での本剤単剤投与群における深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は 2%（4/211 名）であり、Grade3 以上は肺塞栓症として&lt;1%（2/211 名）であった。 対照群の化学療法群においては深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は 3%（3/99 名）であり、Grade3 以上の発現はなかった。</li> <li>● MEK115306 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群の深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は 3%（6/209 名）であった。Grade3 以上は 2%（4/209 名）であり、発現事象の内訳は、肺塞栓症が 1%（3/209 名），深部静脈血栓症が&lt;1%（1/209 名）であった。 対照群のダブラフェニブ単剤投与群においては深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は&lt;1%（2/211 名）であり、Grade3 以上は&lt;1%（1/211 名）であった。</li> <li>● MEK116513 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群の深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は 2%（8/350 名）であり、Grade3 以上は 2%（7/350 名）であった。 Grade3 以上の発現事象の内訳は、肺塞栓症が 2%（7/350 名），深部静脈血栓症が&lt;1%（2/350 名）であった。</li> </ul>

対照群のベムラフェニブ単剤投与群においては深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は<2% (2/349 名, いずれも Grade3 以上) であった。

#### 国際共同試験

- F2301 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は 1.6% (7/435 名) であり, Grade3 以上は肺塞栓症として 1.1% (5/435 名) であった。発現事象の内訳は, 肺塞栓症が 1.1% (5/435 名), 表在性血栓性静脈炎が 0.5% (2/435 名) であった。

対照群のプラセボ投与群においては深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は 1.2% (5/432 名) であり, Grade3 以上は 0.7% (3/432 名) であった。

#### 2) 非小細胞肺癌患者での発現状況

E2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は肺塞栓症として 4% (4/93 名) であり, Grade3 以上が 2% (2/93 名) であった。

#### 3) 進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) の成人患者での発現状況

X2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は 5.7% (8/141 名) であり, Grade3 以上が 2.1% (3/141 名) であった。Grade3 以上の発現事象の内訳は, 肺塞栓症が 1.4% (2/141 名), 血栓性静脈炎が 0.7% (1/141 名) であった。

#### 4) 再発又は難治性の有毛細胞白血病患者での発現状況

X2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は 7.3% (4/55 名) であり, Grade3 以上の発現はなかった。

#### 5) 神経膠腫及び進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) の小児患者での発現状況

G2201 試験及び X2101 試験の併合解析での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は 1.1% (2/174 名) であり, 発現事象の内訳は, 塞栓症, 医療機器内血栓が各 0.6% (1/174 名) であった。Grade3 以上の発現はなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

本剤との関連性は明確でないことから, 本剤の使用実態下において, 通常の安全性監視活動の中で情報収集する。これらの情報により, 新たに懸念が生じた場合には, 必要に応じて追加の安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として, 以下を実施する。

	<p>1. 電子添文による注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材の作成及び配布</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について情報提供を行うため選択した。</p>
間質性肺疾患	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 以下の状況を踏まえ、間質性肺疾患を重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>1) 悪性黒色腫患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MEK114784 試験において間質性肺疾患の発現は認められていない。 なお、本試験の安全性解析対象外のパート（本剤/ゲムシタビン併用療法の検討）にて、間質性肺疾患による死亡が認められている。</li> <li>MEK116885 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与における間質性肺疾患の発現率は、肺臓炎として8%（1/12名）であり、Grade3以上の発現はなかった。</li> </ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MEK114267 試験での本剤単剤投与群における間質性肺疾患の発現率は&lt;1%（2/211名）であり、Grade3以上は肺臓炎及び間質性肺疾患として&lt;1%（1/211名）であった。 対照群の化学療法群においては間質性肺疾患の発現は認められなかった。</li> <li>MEK115306 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における間質性肺疾患の発現率は&lt;1%（2/209名）であり、Grade3以上の発現はなかった。 対照群のダブラフェニブ単剤投与群においては間質性肺疾患の発現は認められなかった。</li> <li>MEK116513 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における間質性肺疾患の発現率は1%（4/350名）であり、Grade3以上は肺臓炎として&lt;1%（1/350名）であった。 対照群のベムラフェニブ単剤投与群においては間質性肺疾患の発現率は&lt;1%（1/349名）であり、Grade3以上の発現はなかった。</li> </ul> <p>国際共同試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>F2301 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における間質性肺疾患の発現率は肺臓炎として0.2%（1/435名）であり、Grade3以上の発現はなかった。 対照群のプラセボ投与群においては間質性肺疾患の発現は認められなかった。</li> </ul> <p>2) 非小細胞肺癌患者での発現状況</p>

	<p>E2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における間質性肺疾患の発現率は肺臓炎として 2% (2/93 名) であり, Grade3 以上の発現はなかった。</p> <p>3) 進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) の成人患者での発現状況 X2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における間質性肺疾患の発現率は 2.1% (3/141 名) であり, Grade3 以上の発現はなかった。発現事象の内訳は, 肺臓炎が 1.4% (2/141 名), サルコイドーシスが 0.7% (1/141 名) であった。</p> <p>4) 再発又は難治性の有毛細胞白血病患者での発現状況 X2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における間質性肺疾患の発現率は 7.3% (4/55 名) であり, Grade3 以上の発現はなかった。発現事象の内訳は, 肺臓炎が 3.6% (2/55 名), 間質性肺疾患, 肺肉芽腫が各 1.8% (1/55 名) であった。</p> <p>5) 神経膠腫及び進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) の小児患者での発現状況 G2201 試験及び X2101 試験の併合解析での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における間質性肺疾患の発現率は 0.6% (1/174 名) であり, 発現事象は細気管支炎 (Grade3 以上ではない) であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤との関連性は明確でないことから, 本剤の使用実態下において, 通常の安全性監視活動の中で情報収集する。これらの情報により, 新たに懸念が生じた場合には, 必要に応じて追加の安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 電子添文による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> <li>● 追加のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成及び配布</li> <li>2. 患者向け資材の作成及び配布</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の適正使用を目的とし, 医療従事者に対して, 投与患者の選択, 投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について情報提供を行うため選択した。</li> <li>2. 副作用の早期発見につながる自覚症状について, 患者の確実な理解を促すため選択した。</li> </ol>
<p>脳血管障害 (脳出血, 脳卒中等)</p>	

重要な潜在的リスクとした理由：

以下の状況を踏まえ、脳血管障害（脳出血，脳卒中等）を重要な潜在的リスクと設定した。

1) 悪性黒色腫患者での発現状況

国内試験

- MEK114784 試験において脳血管障害の発現は認められていない。
- MEK116885 試験において脳血管障害の発現は認められていない。

外国試験

- BRF113220 試験での本剤 2 mg /ダブラフェニブ併用投与群（150/2 群）における脳血管障害の発現率は 7%（4/55 名）であり，すべて Grade3 以上であった。発現事象の内訳は，脳出血が 4%（2/55 名），脳幹出血，脳血管発作，頭蓋内出血が各 2%（1/55 名）であった。

本剤 1 mg /ダブラフェニブ併用投与群（150/1 群）並びにダブラフェニブ単剤投与群においては脳血管障害の発現は認められなかった。

- MEK114267 試験での本剤単剤投与群における脳血管障害の発現率は虚血性脳卒中として <1%（1/211 名，Grade3 以上）であった。  
対照群の化学療法群においては脳血管障害の発現率は 1%（1/99 名）であり，Grade3 以上の発現はなかった。

- MEK115306 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群の脳血管障害の発現率は 2%（4/209 名）であり，Grade3 以上は 1%（3/209 名）であった。Grade3 以上の発現事象の内訳は，脳出血が <1%（2/209 名），脳血管発作が <1%（1/209 名）であった。なお，脳出血並びに脳血管発作による死亡が認められたが，いずれも本剤との関連性はないと評価された。

対照群のダブラフェニブ単剤投与群においては脳血管障害の発現率は <1%（2/211 名）であり，Grade3 以上の発現はなかった。

- MEK116513 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群の脳血管障害の発現率は 1%（5/350 名）であり，Grade3 以上は 1%（4/350 名）であった。Grade3 以上の発現事象の内訳は，脳出血が <1%（2/350 名），脳幹出血，硬膜下血腫が各 <1%（1/350 名）であった。なお，脳出血並びに脳幹出血による死亡が認められたが，いずれも本剤との関連性はないと評価された。

対照群のベムラフェニブ単剤投与群においては脳血管障害の発現率は 1%（5/349 名）であり，Grade3 以上は 1%（4/349 名）であった。

国際共同試験

- F2301 試験において本剤/ダブラフェニブ併用投与群，対照群のプラセボ投与群ともに脳血管障害の発現は認められなかった。

2) 非小細胞肺癌患者での発現状況

	<p>E2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における脳血管障害の発現率は1% (1/93 名, Grade5) であった。発現事象はくも膜下出血であり, 本事象により死亡に至っているが, 本剤との関連性はないと評価された。</p> <p>3) 進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) の成人患者での発現状況 X2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における脳血管障害の発現率は1.4% (2/141 名) であり, 発現事象の内訳は, 脳血栓症, 頭蓋内出血が各0.7% (1/141 名) であった。Grade3 以上の発現はなかった。</p> <p>4) 再発又は難治性の有毛細胞白血病患者での発現状況 X2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における脳血管障害の発現率は3.6% (2/55 名) であり, すべて Grade3 以上であった。発現事象の内訳は, 一過性黒内障, 出血性卒中が各1.8% (1/55 名) であった。</p> <p>5) 神経膠腫及び進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) の小児患者での発現状況 G2201 試験及び X2101 試験の併合解析での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における脳血管障害の発現率は1.7% (3/174 名) であり, 発現事象の内訳は, 脳出血, 硬膜外血腫, 虚血性脳梗塞が各0.6% (1/174 名) であった。Grade3 以上の発現はなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤との関連性は明確でないことから, 本剤の使用実態下において, 通常の安全性監視活動の中で情報収集する。これらの情報により, 新たに懸念が生じた場合には, 必要に応じて追加の安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 電子添文による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> <li>● 追加のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成及び配布</li> <li>2. 患者向け資材の作成及び配布</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の適正使用を目的とし, 医療従事者に対して, 投与患者の選択, 投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について情報提供を行うため選択した。</li> </ol>

	2. 副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため選択した。
腎機能障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 以下の状況を踏まえ、腎機能障害を重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>1) 悪性黒色腫患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● MEK114784 試験での腎機能障害の発現率は蛋白尿として 15% (2/12 名) であり、Grade3 以上の発現はなかった。</li> <li>● MEK116885 試験において腎機能障害の発現は認められていない。</li> </ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● MEK114267 試験での本剤単剤投与群における腎機能障害の発現率は 3% (6/211 名) であり、Grade3 以上は&lt;1% (2/211 名) であった。発現事象のうち主なものは、腎不全が 1% (3/211 名、Grade3 以上が&lt;1% (2/211 名))、血中クレアチニン、血中尿素増加が各&lt;1% (1/211 名、いずれも Grade3 以上はなし) であった。腎不全による死亡例が 2 名認められており、うち 1 例については本剤との関連性が否定できないと判断された。 対照群の化学療法群においては腎機能障害の発現は認められなかった。</li> <li>● MEK115306 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における腎機能障害の発現率は 4% (8/209 名) であり、Grade3 以上は&lt;1% (2/209 名) であった。発現事象の内訳は、血中クレアチニン増加が 2% (5/209 名、Grade3 以上が&lt;1% (1/209 名))、腎炎が&lt;1% (1/209 名、Grade3 以上)、腎不全、高窒素血症、血中尿素増加が各&lt;1% (1/209 名、いずれも Grade3 以上はなし) であった。 対照群のダブラフェニブ単剤投与群においては腎機能障害の発現率は 2% (5/211 名) であり、Grade3 以上の発現はなかった。</li> <li>● MEK116513 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における腎機能障害の発現率は 7% (24/350 名) であり、Grade3 以上は 1% (5/350 名) であった。発現事象の内訳は、血中クレアチニン増加が 4% (14/350 名、Grade3 以上はなし)、血中尿素増加が 2% (7/350 名、Grade3 以上はなし)、腎不全 (5/350 名、Grade3 以上が&lt;1% (3/350 名))、急性腎不全が&lt;1% (2/350 名、Grade3 以上が&lt;1% (1/350 名))、糸球体濾過率減少が&lt;1% (1/350 名、Grade3 以上)、腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー、腎炎が各&lt;1% (1/350 名、いずれも Grade3 以上はなし) であった。 対照群のベムラフェニブ単剤投与群においては腎機能障害の発現率は 12% (42/349 名) であり、Grade3 以上は&lt;1% (2/349 名) であった。</li> </ul> <p>国際共同試験</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● F2301 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における腎機能障害の発現率は 1.6% (7/435 名) であり, Grade3 以上は急性腎障害として 0.5% (2/435 名) であった。発現事象の内訳は, 急性腎障害が 0.7% (3/435 名), 腎不全が 0.5% (2/435 名), 乏尿, 腎機能障害が各 0.2% (1/435 名) であった。 対照群のプラセボ投与群においては腎機能障害の発現は認められなかった。</li> </ul> <p>2) 非小細胞肺癌患者での発現状況</p> <p>E2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における腎機能障害の発現率は 12% (11/93 名) であり, Grade3 以上は 4% (4/93 名) であった。発現事象の内訳は, 血中クレアチニン増加が 6% (6/93 名, Grade3 以上が 1% (1/93 名)), 腎不全が 3% (3/93 名, Grade3 以上が 1% (1/93 名)), 尿細管間質性腎炎が 2% (2/93 名, すべて Grade3 以上), 血中尿素増加が 1% (1/93 名, Grade3 以上はなし) であった。</p> <p>3) 進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) の成人患者での発現状況</p> <p>X2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における腎機能障害の発現率は 9.9% (14/141 名) であり, Grade3 以上は 0.7% (1/141 名) であった。発現事象の内訳は, 血中クレアチニン増加が 5.7% (8/141 名, Grade3 以上はなし), 急性腎障害が 4.3% (6/141 名, Grade3 以上が 0.7% (1/141 名)), 血中尿素増加が 1.4% (2/141 名, Grade3 以上はなし), 腎不全, 尿量減少が各 0.7% (1/141 名, Grade3 以上はなし) であった。</p> <p>4) 再発又は難治性の有毛細胞白血病患者での発現状況</p> <p>X2201 試験での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における腎機能障害の発現率は 23.6% (13/55 名) であった。発現事象の内訳は, 血中クレアチニン増加が 23.6% (13/55 名, Grade3 以上はなし), 急性腎障害が 1.8% (1/55 名, Grade3 以上) であった。</p> <p>5) 神経膠腫及び進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) の小児患者での発現状況</p> <p>G2201 試験及び X2101 試験の併合解析での本剤/ダブラフェニブ併用投与群における腎機能障害の発現率は 5.2% (9/174 名) であった。発現事象の内訳は, 血中クレアチニン増加が 4.6% (8/174 名), 血中尿素増加が 0.6% (1/174 名) であった。 Grade3 以上の発現はなかった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤との関連性は明確でないことから, 本剤の使用実態下において, 通常の安全性監視活動の中で情報収集する。これらの情報により, 新たに懸念が生じた場合には, 必要に応じて追加の安全性監視活動の実施を検討する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :</p>
--	--

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文による注意喚起を実施する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
受胎能の低下	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>以下の状況を踏まえ、受胎能の低下を重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>非臨床試験</p> <p>本剤を投与したラットにおいて黄体数の減少が認められ、雌の受胎能に影響する可能性がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤との関連性は明確でないことから、本剤の使用実態下において、通常 of 安全性監視活動の中で情報収集する。これらの情報により、新たに懸念が生じた場合には、必要に応じて追加 of 安全性監視活動 of 実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of リスク最小化活動として、電子添文による注意喚起を実施する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
胚・胎児発生に対する影響	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>以下の状況を踏まえ、胚・胎児発生に対する影響を重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>非臨床試験</p> <p>本剤単剤を投与したラット及びウサギにおいて母体及び胚・胎児発生に対する影響（胎児体重の減少及び化骨変異の増加）が推奨臨床用量である 2 mg/日での曝露量より低い曝露量で認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤との関連性は明確でないことから、本剤の使用実態下において、通常 of 安全性監視活動の中で情報収集する。これらの情報により、新たに懸念が生じた場合には、必要に応じて追加 of 安全性監視活動 of 実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 電子添文による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。また、処方医師により患者又はその家族への胚・胎児発生に対する影響の説明が確実になされるようにするため。</p>
成長発達障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>以下の状況及びこれまでに得られている 18 歳未満の小児患者を対象とした臨床試験成績では小児患者での成長・発達への影響が不明なため、成長発達障害を重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>非臨床試験</p> <p>本剤を投与した幼若ラットにおいて、成長（体重減少及び長骨の短縮）、骨、リン酸ホメオスタシス、眼、皮膚、肝臓、心臓及び雌性生殖器（性成熟及び乳腺発達の遅れ、黄体数減少及び卵巣重量減少）に対する毒性が 0.0125 mg/kg/日／0.08 mg/kg/日（生後 7～21 日の投与量／生後 22～45 日の投与量）（成人の臨床曝露量（AUC）の約 0.3 倍）の用量から認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p><i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者を対象とした特定使用成績調査</p> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下での 18 歳未満の患者における成長発達障害に関する情報を収集するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>電子添文による注意喚起</p> </li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>医療従事者向け資材の作成及び配布</p> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p>

	医療関係者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促す。また，処方医師により患者又はその家族への 18 歳未満の患者における安全性に関する説明が確実になされるようにするため。
重要な不足情報	
該当なし	

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性に関する情報収集を行うため。
	有効性に関する調査・試験の名称： <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者を対象とした特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下における有効性の検討を目的とし、小児の安全性に関する評価とともに、有効性に関する情報も収集する。なお、「 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」の効能効果を追加する一変申請の審査過程での機構見解も踏まえ、G2201 試験において、 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する LGG 患者に対してタフィンラー/メキニスト投与の一定の有効性が示されたため、有効性に関する調査対象から LGG 患者を除外することとした。

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発 of 固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者を対象とした特定使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 小児患者における成長発達障害</p> <p><b>【有効性に関する検討事項】</b> 使用実態下における標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発 of 固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）に対する有効性</p> <p><b>【目的】</b> タフィンラー/メキニスト（小児用製剤を含む） of 使用実態下における以下の事項を把握することを主な目的とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 成人：臨床試験に組み入れられていないがん種が存在すること，及び組み入れられたがん種についても検討例数が限られていることから，悪性黒色腫，肺癌，結腸・直腸癌及び LGG を除くタフィンラー/メキニスト投与時 of <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する固形腫瘍患者に対する有効性を検討する。</li> <li>● 小児：タフィンラー/メキニスト投与時 of <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者に対する骨成長及び性成熟（以下，成長発達障害） of 発現状況を検討する。</li> </ul> <p><b>【実施計画】</b> 実施期間：調査期間及び登録期間を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 調査期間：2023 年 11 月から 2032 年 4 月（データベースロック日 まで）</li> <li>● 登録期間：[成人] 2023 年 12 月から 2025 年 11 月 [小児] 2023 年 12 月から 2030 年 11 月</li> </ul> <p>目標症例数： [成人] 65 例（有効性解析対象例数として） 解析対象集団から除外される患者が 5 例程発生する可能性を考慮し 70 例を登録する。 [小児] 再審査期間中において可能な限り多くの症例を登録する。</p> <p>実施方法：中央登録方式にて実施</p> <p>観察期間： [成人] タフィンラー/メキニスト投与開始から 1 年間</p>

[小児] 再審査期間中において可能な限り多くの症例を対象として長期の情報収集を行うため、観察期間はタフィンラー/メキニスト投与開始から適応追加承認後 8 年まで継続する。

なお、メキニスト及びタフィンラーの調査対象は同一症例であると想定されることから、両剤で一つの調査を実施することとする。

**【実施計画の根拠】**

目標症例数：

[成人] タフィンラー/メキニストの国際共同臨床試験（X2201 試験）で算出された奏効率から期待奏効率を 48%と仮定し、閾値奏効率を 30%とした場合、65 例を集積した場合に得られる奏効率の両側 95%信頼区間の下限は、80%以上の確率で閾値奏効率を上回ることが想定される。したがって、解析対象集団から除外される患者が 5 例程度発生する可能性を考慮し、少なくとも 70 例の収集が必要であると考えた。

[小児] 再審査期間中において、可能な限り多くの症例を対象として長期の情報収集を行うため。

観察期間：

[有効性]

国際共同臨床試験（X2201 試験）において、奏効が認められたほとんどの症例の奏効までの期間が 1 年以内であったことから、観察期間を 1 年間と設定した。

[安全性]

臨床試験から成長発達障害に関する報告はなく、成長発達障害に対する潜在的リスクを評価するためには長期の追跡期間が必要と考えることから、再審査期間内で可能な限りの観察期間として、投与開始日から販売開始後 8 年までと設定した。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- 安全性定期報告時：安全性情報について検討を行うため
- 中間報告書作成時 [成人 65 例（有効性解析対象例数として）の調査完了時点]：早期に医療機関に安全性及び有効性情報を提供するため
- 最終報告書作成時：回収されたすべての調査票の固定データより得られた集計結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討する。  
現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容の変更要否について検討する。

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

*BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者を対象とした特定使用成績調査

2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の「*BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者を対象とした特定使用成績調査」を参照

## 4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布（ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫， <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）， <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病， <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫）	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 心臓障害，眼障害，肝機能障害，横紋筋融解症，発熱，脳血管障害（脳出血，脳卒中等），深部静脈血栓症及び肺塞栓症，間質性肺疾患，成長発達障害</p> <p><b>【目的】</b> 医療従事者に対して，本剤を使用する際，本剤に特徴的な副作用の発現状況，早期発見並びに適切な診断・治療のための情報を纏めた資材「適正使用ガイド」を提供し，副作用対策に役立てていただくことにより，患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させる。また，副作用への対応を適切に行っていただくことにより，本剤を適正に使用していただく。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</li> <li>企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 安全性定期報告書提出時，特定使用成績調査の中間報告書提出時，特定使用成績調査の最終報告書提出時に，副作用の発現状況について分析し，リスク最小化の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また電子添文が改訂された場合には，本資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p>	
患者向け資材（メラノーマ（悪性黒色腫）でタフィンラーとメキニストを服用される方へ，非小細胞肺癌でタフィンラーとメキニストを服用される方へ，タフィンラーとメキニストを服用される方とご家族へ）の作成及び配布	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 心臓障害，眼障害，間質性肺疾患，肝機能障害，横紋筋融解症，発熱，脳血管障害（脳出血，脳卒中等）</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の副作用の早期発見につながる自覚症状について，患者の確実な理解を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者（医師，薬剤師及び看護師）から投与対象の患者に説明，提供する。医療従事者には，MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</li> </ul>	

- 企業ホームページに掲載する。

**【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】**

安全性定期報告書提出時，特定使用成績調査の中間報告書提出時，特定使用成績調査の最終報告書提出時に，副作用の発現状況について分析し，リスク最小化の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また電子添文が改訂された場合には，本資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。

## 5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済（2017年1月20日提出）
<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査	100例／200例	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>中間報告書作成時</li> <li>最終報告書作成時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>	終了	<ul style="list-style-type: none"> <li>中間報告書作成済（2019年2月28日提出）</li> <li>最終報告書作成済（2023年2月24日提出）</li> <li>再審査申請時（2026年6月頃）</li> </ul>
<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査	－／50例	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>中間報告書作成時</li> <li>最終報告書作成時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>	終了	<ul style="list-style-type: none"> <li>中間報告書作成済（2021年2月25日提出）</li> <li>最終報告書作成済（2024年2月26日提出）</li> <li>再審査申請時（2028年6月頃）</li> </ul>
<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍	成人：65例（有効性解析対象例数）	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> </ul>

<p>(結腸・直腸癌を除く) 患者を対象とした特定使 用成績調査</p>	<p>小児：再審査期間 中において可能な 限り多くの症例</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 中間報告書作 成時</li> <li>● 最終報告書作 成時</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 中間報告書作 成時 (2027 年 8 月頃)</li> <li>● 最終報告書作 成時 (2032 年 8 月頃予 定)</li> </ul>
--	--	--	--	---

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査	100 例／200 例	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 安全性定期報告時</li> <li>• 中間報告書作成時</li> <li>• 最終報告書作成時</li> <li>• 再審査申請時</li> </ul>	終了	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 中間報告書作成済（2019年2月28日提出）</li> <li>• 最終報告書作成時（2023年2月24日提出）</li> <li>• 再審査申請時（2026年6月頃）</li> </ul>
<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者を対象とした特定使用成績調査	成人 65 例（有効性解析対象例数） 小児：再審査期間中において可能な限り多くの症例	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 安全性定期報告時</li> <li>• 中間報告書作成時</li> <li>• 最終報告書作成時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 安全性定期報告時</li> <li>• 中間報告書作成時（2027年8月頃）</li> <li>• 最終報告書作成時（2032年8月頃）</li> </ul>

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 ( <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫)	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成及び配布 ( <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫, <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌, 標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く), <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病, <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫)	安全性定期報告時, 特定使用成績調査の中間報告書提出時, 特定使用成績調査の最終報告書提出時, 電子添文改訂時	実施中
患者向け資材(メラノーマ(悪性黒色腫)でタフィンラーとメキニストを服用される方へ, 非小細胞肺癌でタフィンラーとメキニストを服用される方へ, タフィンラーとメキニストを服用される方とご家族へ)の作成及び配布	安全性定期報告時, 特定使用成績調査の中間報告書提出時, 特定使用成績調査の最終報告書提出時, 電子添文改訂時	実施中