

タフィンラーカプセル 50 mg,
タフィンラーカプセル 75 mg,
タフィンラー小児用分散錠 10 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

タフィンラーカプセル 50 mg, タフィンラーカプセル 75 mg, タフィンラー小児用分散錠 10 mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①タフィンラーカプセル 50 mg ②タフィンラーカプセル 75 mg ③タフィンラー小児用分散錠 10 mg	有効成分	ダブラフェニブメシル酸塩
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7年8月6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】
有棘細胞癌	精巣毒性	肝機能障害を有する患者における安全性
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	QT/QTc 間隔延長	
眼障害	膝炎	
発熱	脳血管障害（脳出血，脳卒中等）	
肝機能障害	深部静脈血栓症及び肺塞栓症	
心臓障害	成長発達障害	
好中球減少症・白血球減少症		

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

[通常の医薬品安全性監視活動](#)

[追加の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

[通常のリスク最小化活動](#)

[追加のリスク最小化活動](#)

[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](#)

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月24日～2033年11月	承認番号	①. 22800AMX00372000 ②. 22800AMX00373000 ③. 30600AMX00239000

品目の概要														
	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. タフィンラーカプセル 50 mg ②. タフィンラーカプセル 75 mg ③. タフィンラー小児用分散錠 10 mg													
有 効 成 分	ダブラフェニブメシル酸塩													
含 量 及 び 剤 形	①. 1 カプセル中にダブラフェニブメシル酸塩 59.25 mg （ダブラフェニブとして 50 mg）を含有するカプセル剤 ②. 1 カプセル中にダブラフェニブメシル酸塩 88.88 mg （ダブラフェニブとして 75 mg）を含有するカプセル剤 ③. 1 錠中にダブラフェニブメシル酸塩 11.85 mg （ダブラフェニブとして 10 mg）を含有する分散錠													
用 法 及 び 用 量	①②. ＜悪性黒色腫＞ 通常，成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 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，トラメチニブと併用し，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。 ＜非小細胞肺癌，有毛細胞白血病＞ トラメチニブとの併用において，通常，成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 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。 ＜固形腫瘍，低悪性度神経膠腫＞ トラメチニブとの併用において，通常，ダブラフェニブとして以下の用量を 1 日 2 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。 - 成人には，1 回 150 mg - 小児には，体重に合わせて次の用量 <table border="1"> <tr> <td>体重</td><td>26 kg以上 38 kg未満</td><td>38 kg以上 43 kg未満</td><td>43 kg以上 51 kg未満</td><td>51 kg以上</td></tr> <tr> <td>1回投与量</td><td>75 mg</td><td>100 mg</td><td>125 mg</td><td>150 mg</td></tr> </table> ③. ＜固形腫瘍，低悪性度神経膠腫＞				体重	26 kg以上 38 kg未満	38 kg以上 43 kg未満	43 kg以上 51 kg未満	51 kg以上	1回投与量	75 mg	100 mg	125 mg	150 mg
体重	26 kg以上 38 kg未満	38 kg以上 43 kg未満	43 kg以上 51 kg未満	51 kg以上										
1回投与量	75 mg	100 mg	125 mg	150 mg										

品目の概要						
	トラメチニブとの併用において、通常、小児にはダブラフェニブとして体重に合わせて次の用量を1日2回、用時、水に分散して空腹時に経口投与する。					
	体重	8 kg以上 10 kg未満	10 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
	1回投与量	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg	60 mg
	体重	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
	1回投与量	80 mg	90 mg	100 mg	110 mg	130 mg
効能又は効果	①②. 1. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫 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 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） 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 5. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫 ③. 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） 2. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫					
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	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 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 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					

品目の概要	
	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 2024年9月に BRAF 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 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）及び BRAF 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫を効能・効果とする小児用分散錠の剤形追加で承認取得

変更の履歴
前回提出日：令和6年11月20日 変更内容の概要： 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスクに「好中球減少症・白血球減少症」を追加 「4 リスク最小化計画の概要」の医療従事者向け資材，患者向け資材の安全性検討事項に「好中球減少症・白血球減少症」を追加 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド：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）の変更 - 患者向け資材（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）の変更 - 特定使用成績調査（効能：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））の実施計画書及び実施要綱の変更（添付資料）（軽微変更） 変更理由： 1.-4.市販後において本剤との因果関係が否定できない重篤症例が集積したため。 3. 電子添文改訂（2025年3月）に伴い，避妊に関する注意を追記したため。 5. BRAF 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 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）及び BRAF 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫を効能・効果とする小児用分散錠の剤形追加での承認取得に伴う変更

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	
有棘細胞癌	
	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、有棘細胞癌を重要な特定されたリスクと設定した。 1) 非臨床試験 マウス、ラット又はイヌを用いた最長 26 週間反復投与毒性試験において、上皮過形成又は角化亢進を特徴とする上皮への影響（ラット及びイヌの皮膚、マウスの食道・舌、並びにラット及びマウスの前胃）が認められた。 2) 悪性黒色腫患者での発現状況 国内試験 - ダブラフェニブ（以下、本剤）単剤投与の国内第 I 相試験（BRF116056 試験）において有棘細胞癌の発現は認められていない。 - 本剤/トラメチニブ併用の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）において有棘細胞癌の発現は認められていない。 外国試験 - 海外第 III 相試験（BRF113683 試験）での本剤単剤投与群における有棘細胞癌の発現率は、7%（14/187 名）であり、そのうち Grade3 以上が 4%（8/187 名）であった。発現事象の内訳は、扁平上皮癌が 4%（7/187 名、Grade3 以上が 3%（6/187 名））、ケラトアkantoma が 3%（5/187 名、Grade3 以上はなし）、皮膚有棘細胞癌が 2%（3/187 名、すべて Grade3 以上）であった。 対照群のダカルバジン投与群においては有棘細胞癌の発現は認められなかった。 - 海外第 III 相試験（MEK115306 試験）での有棘細胞癌の発現率は本剤/トラメチニブ併用投与群で 3%（6/209 名）であり、そのうち Grade3 以上が 3%（6/209 名）であった。発現事象の内訳は、扁平上皮癌が 1%（3/209 名、すべて Grade3 以上）、ボーエン病が 1%（3/209 名、Grade3 以上はなし）、皮膚有棘細胞癌が<1%（2/209 名、いずれも Grade3 以上）、ケラトアkantoma が<1%（1/209 名、Grade3 以上）であった。 また、本剤単剤投与群での発現率は、10%（22/211 名）であり、すべて Grade3 以上であった。発現事象の内訳は、皮膚有棘細胞癌が 5%（11/211 名）、扁平上皮癌が 4%（9/211 名）、ケラトアkantoma が 2%（4/211 名）であった。 - 海外第 III 相試験（MEK116513 試験）での本剤/トラメチニブ併用投与群における有棘細胞癌の発現率は 1%（5/350 名）であり、すべて Grade3 以上であった。発現事象の内訳は、扁平上皮癌が<1%（3/350 名）、ケラトアkantoma、皮膚有棘細胞癌が各<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有棘細胞癌の発現率は 18% (63/349 名) であり, そのうち Grade3 以上が 18% (62/349 名) であった。 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/トラメチニブ併用投与群における有棘細胞癌の発現率は 1.4% (6/435 名) であり, そのうち Grade3 以上が 0.5% (2/435 名) であった。発現事象の内訳は, ボーエン病が 0.7% (3/435 名, Grade3 以上はなし), 扁平上皮癌が 0.7% (3/435 名, Grade3 以上が 0.5% (2/435 名)), ケラトアkantoma が 0.5% (2/435 名, Grade3 以上が 0.2% (1/435 名)), 皮膚有棘細胞癌が 0.2% (1/435 名, Grade3 以上), 基底扁平上皮癌が 0.2% (1/435 名, Grade3 以上はなし) であった。 対照群のプラセボ投与群においては有棘細胞癌の発現率は 1.2% (5/432 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 国際共同第 II 相試験 (E2201 試験) での本剤/トラメチニブ併用投与群における有棘細胞癌の発現率は 3% (3/93 名) であり, Grade3 以上が皮膚有棘細胞癌として 2% (2/93 名) であった。発現事象の内訳は, 皮膚有棘細胞癌が 2% (2/93 名), 扁平上皮癌が 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/トラメチニブ併用投与群における有棘細胞癌の発現は認められなかった。 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/トラメチニブ併用投与群における有棘細胞癌の発現率は 16.4% (9/55 名) であり, Grade3 以上が皮膚有棘細胞癌として 7.3% (4/55 名) であった。発現事象の内訳は, 扁平上皮癌が 7.3% (4/55 名, Grade3 以上が 1.8% (1/55 名)), 以下同順, 皮膚有棘細胞癌が 7.3% (4/55 名, 5.5% (3/55 名)), ボーエン病が 3.6% (2/55 名, 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海外第 I/IIa 相試験 (X2101 試験) の併合解析での本剤/トラメチニブ併用投与群における有棘細胞癌の発現は認められなかった。
	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】

	本剤による有棘細胞癌の発現状況は、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。 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。 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 • 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 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。 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。
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	
	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、有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍を重要な特定されたリスクと設定した。 1) 非臨床試験 マウス、ラット又はイヌを用いた最長 26 週間反復投与毒性試験において、上皮過形成又は角化亢進を特徴とする上皮への影響（ラット及びイヌの皮膚、マウスの食道・舌、並びにラット及びマウスの前胃）が認められた。 2) 悪性黒色腫患者での発現状況 国内試験 • BRF116056 試験において有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の発現は認められていない。 • MEK116885 試験において有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の発現は認められていない。 外国試験 • BRF113683 試験での本剤単剤投与群における有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の発現率は 3%（5/187 名）であり、そのうち Grade3 以上が 1%（2/187 名）であった。発現事象の内訳は、悪性黒色腫が 2%（3/187 名、Grade3 以上は 1%（2/187 名））、菌状息肉症第 1 期、皮膚の新生物が各<1%（1/187 名、いずれも Grade3 以上はなし）であった。

対照群のダカルバジン投与群においては有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の発現は認められなかった。

- MEK115306 試験での本剤/トラメチニブの併用投与群における皮膚有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の発現率は 2% (4/209 名) であり, Grade3 以上は 1% (3/209 名) であった。発現事象の内訳は, 悪性黒色腫, 悪性褐色細胞腫, 前立腺癌が各 <1% (1/209 名, いずれも Grade3 以上), 乳頭様甲状腺癌が各 <1% (1/209 名, いずれも Grade3 以上はなし) であった。

また, 本剤単剤投与群での発現率は 5% (11/211 名) であり, Grade3 以上は 2% (5/211 名) であった。発現事象の内訳は, 表在拡大型黒色腫 病期不明, 胆管腺癌, 乳癌, 浸潤性乳管癌, 移行上皮癌が <1% (1/211 名, Grade3 以上), 悪性黒色腫が <1% (2/211 名, Grade3 以上はなし), 表皮内悪性黒色腫, 胃腺癌, 眼瞼腫瘍, ホジキン病, 新生物が各 <1% (1/211 名, いずれも Grade3 以上はなし) であった。

- MEK116513 試験での本剤/トラメチニブ併用投与群における有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の発現率は 1% (5/350 名) であり, すべて Grade3 以上であった。発現事象の内訳は, 悪性黒色腫, 表在拡大型黒色腫 第 3 期, 急性骨髄性白血病, 肺腺癌, 卵巣新生物が各 <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有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の発現率は 3% (9/349 名) であり, そのうち Grade3 以上が 2% (8/349 名) であった。

国際共同試験

- F2301 試験での本剤/トラメチニブ併用投与群における有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の発現率は 1.4% (6/435 名) であり, そのうち Grade3 以上が 0.9% (4/435 名) であった。発現事象の内訳は, 子宮内膜腺癌が 0.5% (2/435 名, Grade3 以上が 0.2% (1/435 名)), B 細胞性リンパ腫, 悪性黒色腫, 前立腺癌が各 0.2% (1/435 名, いずれも Grade3 以上), 異形成母斑症候群が 0.2% (1/435 名, Grade3 以上はなし) であった。

対照群のプラセボ投与群においては有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の発現率は 2.1% (9/432 名) であり, Grade3 以上は 1.6% (7/432 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/トラメチニブ併用投与群における有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の発現率は肝細胞癌として 1% (1/93 名, Grade3 以上) 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/トラメチニブ併用投与群における有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の発現率は 5.0% (7/141 名) であり, Grade3 以上が 1.4% (2/141 名) であった。発現事象の内訳は, 基底細胞癌が 1.4% (2/141 名, Grade3 以上はなし),

	子宮頸部腺癌，舌新生物，気管癌が各 0.7%（1/141 名，いずれも Grade3 以上はなし），膀胱移行上皮癌，浸潤性乳癌が各 0.7%（1/141 名，いずれも Grade3 以上）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/トラメチニブ併用投与群における有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の発現率は 32.7%（18/55 名）であり，Grade3 以上が 12.7%（7/55 名）であった。発現事象の内訳は，基底細胞癌が 27.3%（15/55 名，Grade3 以上は 5.5%（3/55 名）），膀胱新生物が 3.6%（2/55 名，Grade3 以上は 1.8%（1/55 名）），膵腺癌，慢性リンパ性白血病，ホジキン病，骨転移，遠隔転移を伴う扁平上皮癌，移行上皮癌が各 1.8%（1/55 名，いずれも Grade3 以上），消化管間質性腫瘍，前立腺癌が各 1.8%（1/55 名，いずれも Grade3 以上はなし）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 G2201 試験及び X2101 試験の併合解析での本剤/トラメチニブ併用投与群における有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の発現は認められなかった。 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】 本剤による有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の発現状況は，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。 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。 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 ● 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 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。 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。
眼障害	

	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、眼障害を重要な特定されたリスクと設定した。 1) 悪性黒色腫患者での発現状況 国内試験 - BRF116056 試験での眼障害の発現率は、硝子体浮遊物として 8% (1/12 名) であり、Grade3 以上の発現はなかった。 - MEK116885 試験での眼障害の発現率は 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。 外国試験 - BRF113683 試験での本剤単剤投与群における眼障害の発現率は 3% (5/187 名) であり、Grade3 以上の発現はなかった。 対照群のダカルバジン投与群においては眼障害の発現率は 5% (3/59 名) であり、Grade3 以上の発現はなかった。 - MEK115306 試験での本剤/トラメチニブの併用投与群における眼障害の発現率は 13% (27/209 名) であり、Grade3 以上は 1% (3/209 名) であった。Grade3 以上の発現事象の内訳は、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、網膜剥離が各<1% (1/209 名) であった。 また、本剤単剤投与群での発現率は 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/トラメチニブ併用投与群における眼障害の発現率は 11% (39/350 名) であり、Grade3 以上は<1% (2/350 名) であった。Grade3 以上の発現事象の内訳は、ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎が各<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眼障害の発現率は 13% (47/349 名) であり、Grade3 以上が<1% (4/349 名) であった。 国際共同試験 - F2301 試験での本剤/トラメチ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/トラメチ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。 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/トラメチ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。 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/トラメチ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。 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/トラメチ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。
	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。
	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。 - 電子添文による注意喚起 - 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 - 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 - 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 - 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。 - 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。
発熱	
	重要な特定されたリスクとした理由: 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。 1) 悪性黒色腫患者での発現状況

	国内試験 • BRF116056 試験での本剤単剤投与における発熱の発現率は 50% (6/12 名) であり, Grade3 以上の発現はなかった。 • MEK116885 試験での本剤/トラメチニブ併用投与群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。 外国試験 • BRF113683 試験での本剤単剤投与群における発熱の発現率は 28% (53/187 名) であり, Grade3 以上が 3% (6/187 名) であった。 対照群のダカルバジン投与群においては発熱の発現率は 10% (6/59 名) であり, Grade3 以上の発現はなかった。 • MEK115306 試験での本剤/トラメチニブの併用投与群における発熱の発現率は 62% (129/209 名) であり, Grade3 以上は 8% (16/209 名) であった。 また, 本剤単剤投与群での発現率は 37% (79/211 名) であり, Grade3 以上が 2% (4/211 名) であった。 • MEK116513 試験での本剤/トラメチニブ併用投与群における発熱の発現率は 57% (200/350 名) であり, Grade3 以上が 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<1% (2/349 名) であった。 国際共同試験 • F2301 試験での本剤/トラメチ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。 2) 非小細胞肺癌患者での発現状況 E2201 試験での本剤/トラメチ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。 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/トラメチ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。 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/トラメチ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。 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/トラメチ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。
	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。
	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。 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 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 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。 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。
肝機能障害	
	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、肝機能障害を重要な特定されたリスクと設定した。 1) 悪性黒色腫患者での発現状況 国内試験 • BRF116056 試験での本剤単剤投与における肝機能障害の発現率は 50% (6/12 名) であり、Grade3 以上の発現はなかった。発現事象の内訳は、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加が各 25% (3/12 名) であった。 • MEK116885 試験での本剤/トラメチニブの併用投与群における肝機能障害の発現率は 83% (10/12 名) , Grade3 以上は 17% (2/12 名) であった。発現事象の内訳は、ALT 増加が 17% (2/12 名、Grade3 以上が 8% (1/12 名)) , 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)) , 肝機能異常が 8% (1/12 名、Grade3 以上はなし) であった。

外国試験

- BRF113683 試験での本剤単剤投与群における肝機能障害の発現率は 7% (14/187 名) であり, Grade3 以上が 3% (6/187 名) であった。発現事象のうち主なものは, ALT 増加が 4% (7/187 名, Grade3 以上が 2% (3/187 名)), AST 増加が 2% (4/187 名, Grade3 以上が<1% (1/187 名)), 血中 ALP 増加は 2% (3/187 名, Grade3 以上はなし), γ -GTP 増加が 2% (4/187 名, Grade3 以上が 2% (3/187 名)), 高ビリルビン血症が<1% (1/187 名, Grade3 以上はなし), 肝臓痛が 2% (3/187 名, Grade3 以上が<1% (1/187 名)) であった。
対照群のダカルバジン投与群においては肝機能障害の発現率は 7% (4/59 名) であり, Grade3 以上は 3% (2/59 名) であった。
- MEK115306 試験での本剤/トラメチニブの併用投与群における肝機能障害の発現率は 19% (39/209 名) であり, Grade3 以上が 7% (14/209 名) であった。発現事象のうち主なものは, ALT 増加が 13% (28/209 名, Grade3 以上が 2% (5/209 名)), AST 増加が 13% (28/209 名, Grade3 以上が 3% (7/209 名)), 血中 ALP 増加が 8% (17/209 名, Grade3 以上が<1% (1/209 名)), γ -GTP 増加が 2% (5/209 名, Grade3 以上が 1% (3/209 名)), 血中ビリルビン増加が<1% (1/209 名, Grade3 以上) であった。
また, 本剤単剤投与群での発現率は 12% (25/211 名) であり, Grade3 以上が 2% (4/211 名) であった。発現事象のうち主なものは, ALT 増加が 6% (12/211 名, Grade3 以上が<1% (1/211 名)), AST 増加が 4% (9/211 名, Grade3 以上が<1% (2/211 名)), 血中 ALP 増加が 4% (8/211 名, Grade3 以上はなし), γ -GTP 増加が 2% (5/211 名, Grade3 以上が<1% (2/211 名)), 血中ビリルビン増加が<1% (1/211 名, Grade3 以上はなし), 肝臓痛が<1% (2/211 名, Grade3 以上はなし) であった。
- MEK116513 試験での本剤/トラメチニブ併用投与群における肝機能障害の発現率は 26% (92/350 名) であり, Grade3 以上が 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)), γ -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 以上が 12% (42/349 名) であった。

国際共同試験

- F2301 試験での本剤/トラメチ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)), γ -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。

2) 非小細胞肺癌患者での発現状況

E2201 試験での本剤/トラメチ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)), γ -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。

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/トラメチ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)), γ -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。

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/トラメチ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。

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/トラメチ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)), γ -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。

	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。
	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。 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 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 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。 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。
心臓障害	
	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。 1) 非臨床試験 • イヌ及びラットに対し最大 13 週まで本剤を投与した試験において，心血管系への影響（心筋変性／壊死，冠動脈変性／血管壊死／血管周囲炎等）が認められた。 2) 悪性黒色腫患者での発現状況 国内試験 • BRF116056 試験において心臓関連事象の発現は認められていない。 • MEK116885 試験での本剤/トラメチニブ併用投与群における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。 外国試験 • BRF113683 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 3%（5/187 名）であり，Grade3 以上は 1%（2/187 名）であった。発現事象の内訳は，駆出率減少が 2%（3/187 名，Grade3 以上が<1%（1/187 名）），うっ血性心不全が<1%

(1/187 名, Grade3 以上), 心不全が<1% (1/187 名, Grade3 以上はなし) であった。

対照群のダカルバジン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。

- MEK115306 試験での本剤/トラメチニブの併用投与群における心臓関連事象の発現率は 6% (12/209 名) であり, Grade3 以上は駆出率減少として 1% (3/209 名) であった。

また, 本剤単剤投与群での発現率は 5% (10/211 名) であり, Grade3 以上は 2% (4/211 名) であった。発現事象の内訳は, 駆出率減少が 3% (7/211 名, Grade3 以上が 2% (4/211 名)), 心不全が 1% (3/211 名, Grade3 以上はなし) であった。

- MEK116513 試験での本剤/トラメチニブ併用投与群における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, 心不全として<1% (1/349 名, Grade3 以上はなし) であった。

- 本剤/トラメチニブ 2 mg 併用療法群 (150/2 群), 本剤/トラメチニブ 1 mg 併用療法群 (150/1 群) 及び本剤単剤投与群を比較した海外第 I/II 相試験 (BRF113220 試験) での心臓関連事象の発現率は, 150/2 群で, 駆出率減少として 11% (6/55 名) であり, Grade3 以上は駆出率減少として 2% (1/55 名) であった。

また, 150/1 群での発現率は 11% (6/54 名) であり, Grade3 以上は 6% (3/54 名) であった。Grade3 以上の発現事象の内訳は, 駆出率減少 4% (2/54 名), 心不全 2% (1/54 名), 左室機能不全 2% (1/54 名) であった。

本剤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)。

国際共同試験

- F2301 試験での本剤/トラメチ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

	E2201 試験での本剤/トラメチ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 X2201 試験での本剤/トラメチ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/トラメチ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 G2201 試験及び X2101 試験の併合解析での本剤/トラメチ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。
	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。
	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。 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 • 追加のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】

	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。 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。
<u>好中球減少症・白血球減少症</u>	
	<u>重要な特定されたリスクとした理由：</u> <u>以下の状況を踏まえ、好中球減少症・白血球減少症を重要な特定されたリスクと設定した。</u> <u>臨床試験（X2101 試験，E2201 試験，X2201 試験，G2201 試験，F2301 試験，F2410 試験*）での Grade3 以上の好中球減少症の発現率は 4.69%（49/1,044 名），白血球減少症は 0.29%（3/1,044 名）であった（データ抽出期間：2019 年 5 月 30 日-2024 年 10 月 15 日）。Grade3 以上の好中球減少症・白血球減少症のうち 1 例が、重篤な発熱性好中球減少症と報告された。</u> <u>国内製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない Grade3 以上かつ重篤な好中球減少症・白血球減少症が 43 例報告されている（2024 年 10 月 15 日時点）。</u> <u>F2410 試験*：術後補助療法の国際共同第 III b 相試験</u> <u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u> <u>【内容】</u> • <u>通常の医薬品安全性監視活動</u> <u>【選択理由】</u> <u>本剤による好中球減少症・白血球減少症の発現状況は、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。</u> <u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u> <u>【内容】</u> • <u>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</u> 1. <u>電子添文による注意喚起</u> 2. <u>患者向医薬品ガイドによる注意喚起</u> • <u>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</u> 1. <u>医療従事者向け資材の作成及び配布</u> 2. <u>患者向け資材の作成及び配布</u> <u>【選択理由】</u> 1. <u>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選択した。</u> 2. <u>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。</u>

重要な潜在的リスク	
精巣毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 以下の状況を踏まえ、精巣毒性が発現するリスクが示唆されるため、重要な潜在的リスクと設定した。 非臨床試験 ラット、イヌ及びマウスを用いた 13 週間投与試験において、本剤の人の臨床曝露量より低い用量（臨床曝露量の 0.2 倍以上）で不可逆性の精細管の変性、精細胞の枯渇及びあるいは残存という精巣毒性が認められた。 なお、成人男性においても潜在的に不可逆的な精子形成低下のリスクが示唆されるが、<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、成人及び小児の進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）、再発又は難治性の有毛細胞白血病、小児の神経膠腫の患者を対象とした臨床試験において、精巣毒性の報告はない。
	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。 - 電子添文による注意喚起 - 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 【選択理由】 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精巣毒性の説明が確実になされるようにするため。
QT/QTc 間隔延長	
	重要な潜在的リスクとした理由： 以下の状況を踏まえ、QT/QTc 間隔延長が発現するリスクが示唆されるため、重要な潜在的リスクと設定した。 1) 非臨床試験

	- 本剤は、<i>in vitro</i> において hERG テール電流を抑制したがその作用は弱かった（IC₂₅ は 11.7 μM（6.1 μg/mL））。また、ウサギの左心室壁冠動脈灌流標本において、QT 間隔の短縮が認められたが（30 μM で 30%）、QRS 間隔への影響及び多形性心室頻拍性不整脈（トルサード・ド・ポアント：TdP）の発現を示唆する所見は認められなかった。イヌを用いた単回及び反復投与毒性試験において QT 間隔延長は認められなかった。なお、<i>in vitro</i> 試験で影響が認められた濃度はイヌを用いた反復投与毒性試験における曝露量及び臨床試験の定常状態の血中濃度から算出される非結合型未変化体の濃度を超えるものであった。 2) 悪性黒色腫患者での発現状況 国内試験 - BRF116056 試験での本剤単剤投与群における QT/QTc 間隔延長の発現率は 8%（1/12 名）であり、Grade3 以上の発現はなかった。 - MEK116885 試験での本剤/トラメチニブ併用投与群における QT/QTc 間隔延長の発現率は 8%（1/12 名）であり、Grade3 以上の発現はなかった。 外国試験 - MEK115306 試験での本剤単剤投与群における QT/QTc 間隔延長の発現率は 2%（5/211 名）であり、Grade3 以上は心電図 QT 延長として<1%（2/211 名）であった。 また、本剤/トラメチニブの併用投与群においては、QT/QTc 間隔延長の発現は認められなかった。 - MEK116513 試験での本剤/トラメチニブの併用投与群における QT/QTc 間隔延長の発現率は 2%（6/350 名）であり、Grade3 以上が<1%（2/350 名）であった。発現事象の内訳は、心電図 QT 延長が 1%（5/350 名、Grade3 以上は<1%（2/350 名））、心電図再分極異常が<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 QT/QTc 間隔延長の発現率は、心電図 QT 延長として 3%（12/349 名）であり、Grade3 以上は 2%（6/349 名）であった。 - 海外第 I 相試験（BRF113773 試験）の結果、本剤 300 mg を 1 日 2 回で反復投与したとき、本剤及びその代謝物が QT 間隔延長に対して臨床的に意義のある作用を及ぼさないことが示された。 国際共同試験 - F2301 試験において本剤/トラメチニブ併用投与群における QT/QTc 間隔延長の発現率は、心電図 QT 延長として 0.2%（1/435 名、Grade 3 以上）であった。 対照群のプラセボ投与群において QT/QTc 間隔延長の発現率は、心電図 QT 延長として 0.7%（3/432 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/トラメチニブ併用投与群における QT/QTc 間隔延長の発現率は、心電図 QT 延長として 1% (1/93 名, Grade 3 以上) 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/トラメチニブ併用投与群における QT/QTc 間隔延長の発現率は、心電図 QT 延長として 3.5% (5/141 名, Grade3 以上は 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/トラメチニブ併用投与群における QT/QTc 間隔延長の発現率は、心電図 QT 延長として 9.1% (5/55 名, Grade3 以上はなし) 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 G2201 試験及び X2101 試験の併合解析での本剤/トラメチニブ併用投与群における QT/QTc 間隔延長の発現率は、心電図 QT 延長として 0.6% (1/174 名, Grade3 以上) であった。
	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、電子添文による注意喚起を実施する。 【選択理由】 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。
膵炎	
	重要な潜在的リスクとした理由： 以下の状況を踏まえ、膵炎が発現するリスクが示唆されるため、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 • BRF116056 試験において膵炎の発現は認められなかった。 • MEK116885 試験において膵炎の発現は認められなかった。 外国試験

- BRF113683 試験での本剤単剤投与群における膵炎の発現率は<1% (2/187 名) であり、すべて Grade3 以上であった。発現事象の内訳は、膵炎、リパーゼ増加、高リパーゼ血症が各<1% (1/187 名) であった。
対照群のダカルバジン投与群においては膵炎の発現は認められなかった。
- MEK115306 試験での本剤/トラメチニブの併用投与群における膵炎の発現率は<1% (1/209 名, Grade3 はなし) であった。
また、本剤単剤投与群での発現率は、リパーゼ増加として<1% (1/211 名, Grade3 以上) であった。
- MEK116513 試験での本剤/トラメチニブ併用投与群における膵炎の発現率は、リパーゼ増加として<1% (2/350 名, いずれも 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膵炎の発現率は<1% (3/349 名) であり、Grade3 以上は<1% (1/349 名) であった。

国際共同試験

- F2301 試験での本剤/トラメチニブ併用投与群における膵炎の発現率は 1.4% (6/435 名) であり、Grade3 以上は 0.9% (4/435 名) であった。発現事象の内訳は、リパーゼ増加が 0.9% (4/435 名, Grade3 以上が 0.7% (3/435 名))、アミラーゼ増加が 0.5% (2/435 名, いずれも Grade3 以上)、膵炎が 0.2% (1/435 名, Grade3 以上)、膵酵素増加が 0.2% (1/435 名, Grade3 以上はなし) であった。
対照群のプラセボ投与群においては膵炎の発現率はアミラーゼ増加として 0.2% (1/432 名, Grade3 以上) 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/トラメチニブ併用投与群における膵炎の発現率は 4% (4/93 名) であり、Grade3 以上がアミラーゼ増加として 1% (1/93 名) であった。発現事象の内訳は、リパーゼ増加が 3% (3/93 名)、アミラーゼ増加が 2% (2/93 名)、急性膵炎が 1% (1/93 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/トラメチニブ併用投与群における膵炎の発現率は 2.1% (3/141 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、リパーゼ増加が 1.4% (2/141 名, Grade3 以上が 0.7% (1/141 名))、アミラーゼ増加が 0.7% (1/141 名, Grade3 以上) 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/トラメチニブ併用投与群における膵炎の発現率は 1.8% (1/55 名) であり、発現事象の内訳は、リパーゼ増加が 1.8% (1/55 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/トラメチニブ併用投与群における膵炎の発現率は 2.3% (4/174 名) であり, Grade3 以上は 1.1% (2/174 名) であった。発現事象の内訳は, アミラーゼ増加が 1.7% (3/174 名, Grade3 以上が 1.1% (2/174 名), 以下同順), リパーゼ増加, 膵炎が各 1.1% (2/174 名, 0.6% (1/174 名)) であった。 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, 電子添文による注意喚起を実施する。 【選択理由】 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。
脳血管障害 (脳出血, 脳卒中等)	
	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) が発現するリスクが示唆されるため, 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 • BRF116056 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 8% (1/12 名) であり, Grade3 以上の発現はなかった。 • MEK116885 試験での本剤/トラメチニブ併用投与群における脳血管障害の発現はなかった。 外国試験 • BRF113683 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 1% (2/187 名) であり, Grade3 以上の発現はなかった。 • MEK115306 試験での本剤/トラメチニブの併用投与群における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。

	また、本剤単剤投与群での発現率は<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/トラメチニブ併用投与群における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。 - BRF113220 試験での発現率は、本剤/トラメチニブ 2 mg 併用投与群で 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。 国際共同試験 - F2301 試験において本剤/トラメチニブ併用投与群、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 E2201 試験での本剤/トラメチ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）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。 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/トラメチ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。 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/トラメチ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。 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/トラメチ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。
	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。 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 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 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。 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。
深部静脈血栓症及び肺塞栓症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 以下の状況を踏まえ、深部静脈血栓症及び肺塞栓症が発現するリスクが示唆されるため、重要な潜在的なリスクと設定した。 1) 悪性黒色腫患者での発現状況 国内試験 ● BRF116056 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。 ● 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。 外国試験 ● BRF113683 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%（3/187 名）であり、Grade3 以上は<1%（1/187 名）であった。Grade3 以上の発現事象は、肺塞栓症が<1%（1/187 名、Grade3 以上）であった。 対照群のダカルバジン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%（1/59 名、Grade3 以上）であった。 ● MEK115306 試験での本剤/トラメチニブの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、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<1% (1/209 名)であった。

また、本剤単剤投与群での発現率は<1% (2/211 名)であり、Grade3 以上は肺塞栓症として<1% (1/211 名)であった。

- MEK116513 試験での本剤/トラメチ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、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<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深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は<1% (2/349 名、いずれも Grade3 以上)であった。

- BRF113220 試験での本剤/トラメチニブ 2 mg 併用療法群 (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)であり、Grade3 以上は肺塞栓症として 5% (3/55 名)であった。

また、本剤/トラメチニブ 1 mg 併用療法群 (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)であり、Grade3 以上は肺塞栓症として 2% (1/54 名)であった。

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。

国際共同試験

- F2301 試験での本剤/トラメチ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/トラメチ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/トラメチ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/トラメチ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/トラメチ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。 - 電子添文による注意喚起 - 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 - 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 【選択理由】 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。
成長発達障害	
	重要な潜在的リスクとした理由: 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。 非臨床試験 本剤を投与した幼若ラットにおいて, 生殖毒性, 発達毒性, 腎毒性, 及び精巣毒性が 1 mg/kg/日/3 mg/kg/日 (生後 7~21 日の投与量/生後 22~35 日の投与量) (成人の臨床曝露量 (AUC) の約 0.2 倍) の用量から認められた。
	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 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <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 【選択理由】 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。
	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。 電子添文による注意喚起 • 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 【選択理由】 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	
肝機能障害を有する患者における安全性	
	重要な不足情報とした理由： 本剤の臨床試験の組入れは、ALT/AST 値が正常値上限の 2.5 倍以下及び総ビリルビン値が正常値上限の 1.5 倍以下の十分な肝機能を有する被験者に限られており、中等度から重度の肝障害患者における臨床データはない。本剤は、肝代謝後に排泄されることから、肝機能障害を有する患者では本剤の曝露量が増加する可能性があるため。 なお、中等度から重度の肝機能障害患者を対象とした海外臨床試験（CDRB436A2107 試験）を実施したが、患者登録遅延のため中止となり、本剤の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討するための十分なデータが得られなかった。 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】 肝機能障害を有する患者における安全性について情報が限られているため、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。 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 【選択理由】 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肝機能障害を有する患者における安全性の説明が確実になされるようにするため。
--	--

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

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：

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

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、「*BRAF* 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、*BRAF* 遺伝子変異を有する LGG 患者に対してタフィニラー/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

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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	
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	
	【安全性検討事項】 小児患者における成長発達障害 【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 【目的】 タフィニラー/メキニスト（小児用製剤を含む）の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。 - 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関し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 を除くタフィニラー/メキニスト投与時の BRAF 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。 - 小児：タフィニラー/メキニスト投与時の BRAF 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）の発現状況を検討する。 【実施計画】 実施期間：調査期間及び登録期間を以下に示す。 - 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） - 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 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。 実施方法：中央登録方式にて実施 観察期間： [成人] タフィニラー/メキニスト投与開始から 1 年間

	[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、タフィンラー及びメキニスト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] タフィンラー及び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）	
	【安全性検討事項】 有棘細胞癌，有棘細胞癌以外の二次性悪性黒色腫，眼障害，発熱，肝機能障害，心臓障害，<u>好中球減少症・白血球減少症</u>，<u>脳血管障害（脳出血，脳卒中等）</u>，深部静脈血栓症及び肺塞栓症，成長発達障害 【目的】 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。 【具体的な方法】 - MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 - 企業ホームページに掲載する。 【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】 - 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。
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，非小細胞肺がん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	
	【安全性検討事項】 有棘細胞癌，有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍，眼障害，心臓障害，肝機能障害，発熱，<u>脳血管障害（脳出血，脳卒中等）</u>，<u>好中球減少症・白血球減少症</u> 【目的】 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。 【具体的な方法】

	- 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。 - 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 ヶ月後	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	- 安全性定期報告時 - 中間報告書作成時 - 最終報告書作成時 - 再審査申請時	終了	- 中間報告書作成済（2019 年 2 月 28 日提出） - 最終報告書作成済（2023 年 2 月 24 日提出） - 再審査申請時（2026 年 6 月頃）
<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	- 安全性定期報告時 - 中間報告書作成時 - 最終報告書作成時 - 再審査申請時	終了	- 中間報告書作成済（2021 年 2 月 25 日提出） - 最終報告書作成済（2024 年 2 月 26 日提出） - 再審査申請時（2028 年 6 月頃）

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	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	• 安全性定期報告時 • 中間報告書作成時 • 最終報告書作成時	実施中	• 安全性定期報告時 • 中間報告書作成時（2027 年 8 月頃） • 最終報告書作成時（2032 年 8 月頃予定）
---	---	--	------------	--

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
BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査	100 例／200 例	- 安全性定期報告時 - 中間報告書作成時 - 最終報告書作成時 - 再審査申請時	終了	- 中間報告書作成済（2019 年 2 月 28 日提出） - 最終報告書作成時（2023 年 2 月 24 日提出） - 再審査申請時（2026 年 6 月頃）
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	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	- 安全性定期報告時 - 中間報告書作成時 - 最終報告書作成時	実施中	- 安全性定期報告時 - 中間報告書作成時（2027 年 8 月頃） - 最終報告書作成時（2032 年 8 月頃）

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 ヶ月後	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	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