

**メキニスト錠 0.5 mg,
メキニスト錠 2 mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

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 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	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	87429
提出年月		平成28年4月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
心臓障害	3	深部静脈血栓症及び肺塞栓症	11	肝機能障害を有する患者における安全性	17
眼障害	4	間質性肺疾患	12		
肝機能障害	6	脳血管障害 (脳出血, 脳血管発作等)	13		
横紋筋融解症	8	腎機能障害	15		
発熱	9	受胎能の低下	16		
		胚・胎児発生に対する影響	17		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する有効性		19頁			

↓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		頁
通常の医薬品安全性監視活動		20
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		
市販直後調査		20
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		20
製造販売後臨床試験 (MEK116885 試験 / CDRB436X1201)		21
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
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		23
製造販売後臨床試験 (MEK116885 試験 / CDRB436X1201)		23

↓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		頁
通常のリスク最小化活動		24
添付文書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		
市販直後調査による情報提供		24
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び配布		24
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) の作成及び配布		24

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

注1) 1. 1. 安全性検討事項から 4. リスク最小化計画の概要までの各項において、医薬品ごとに項目数が異なるので、本概要が A4 サイズ 1 枚の範囲に収まるように、レイアウトを変更することができる。

注2) 項目が設定されていない場合は、「なし」と記入する。

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 4 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門 1 丁目 23 番 1 号

氏名：ノバルティスファーマ株式会社

代表取締役社長 ダークコッシャ 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年3月28日	薬効分類	87429
再審査期間	10年	承認番号	①. 22800AMX00374000 ②. 22800AMX00375000
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		
有効成分	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物		
含量及び剤型	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		
用法及び用量	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。		
効能又は効果	BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫		
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. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

品目の概要	

変更の履歴	
前回提出日 :	該当しない
変更内容の概要 :	該当しない
変更理由 :	該当しない

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>非臨床試験</p> <ul style="list-style-type: none">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。 <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none">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。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。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none">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）。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<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<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。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。

	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>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。</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"> 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。 <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（重点調査項目） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査にて得られた情報を基に販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 使用実態下における当該副作用発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集するため選択した。
	<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"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書による注意喚起を実施する。 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"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 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）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の発現を最小化するため選択した。 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。 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。
<p>眼障害</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、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。

国内試験

- 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。
- MEK116885 試験での本剤/ダブラ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。

外国試験

- 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）

	<p>であり、Grade3 以上は<1% (3/349 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"> ● 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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査（重点調査項目） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査にて得られた情報を基に販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 使用実態下における当該副作用発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集するため選択した。
	<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"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書による注意喚起を実施する。 ● 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"> 1. 市販直後調査による情報提供 2. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 3. 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）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の発現を最小化するため選択した。 2. 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。 3. 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	
	<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>非臨床試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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)), γ -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)), 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 以上は 12% (42/349 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

	<ul style="list-style-type: none"> ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査（重点調査項目） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査にて得られた情報を基に販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 使用実態下における当該副作用発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集するため選択した。
	<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"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書による注意喚起を実施する。 ● 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"> 1. 市販直後調査による情報提供 2. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 3. 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）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の発現を最小化するため選択した。 2. 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。 3. 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。
横紋筋融解症	
	<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>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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

	<p>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"> ● 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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査（重点調査項目） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査にて得られた情報を基に販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 使用実態下における当該副作用発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集するため選択した。
	<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"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書による注意喚起を実施する。 ● 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"> 1. 市販直後調査による情報提供 2. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 3. 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）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の発現を最小化するため選択した。 2. 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。 3. 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	
	<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>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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。

<p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 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<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。 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。 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<1% (2/349 名) であった。 	
<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"> 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。 <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（重点調査項目） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査にて得られた情報を基に販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 使用実態下における当該副作用発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集するため選択した。 	
<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"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書による注意喚起を実施する。 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"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 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）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の発現を最小化するため選択した。 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 	

	<p>提供を行うため選択した。</p> <p>3. 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。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>深部静脈血栓症及び肺塞栓症</p>	
	<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>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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<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。 ● 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<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<1%（2/211 名）であり，Grade3 以上は<1%（1/211 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<1%（2/350 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

	<p>率は<2% (2/349 名, いずれも Grade3 以上) 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"> ● 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。 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤との関連性は明確でないことから、市販直後調査及び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"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書による注意喚起を実施する。 ● 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"> 1. 市販直後調査による情報提供 2. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の発現を最小化するため選択した。 2. 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。
<p>間質性肺疾患</p>	
	<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、間質性肺疾患を重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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<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<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。 ● 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

	<p>は<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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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<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<1% (1/349 名) であり, Grade3 以上の発現はなかった。
	<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"> 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。 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤との関連性は明確でないことから, 市販直後調査及び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"> 通常のリスク最小化活動として, 添付文書による注意喚起を実施する。 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"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び配布 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) の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査実施期間中は, 販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し, 副作用等の発現を最小化するため選択した。 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。
	<p>脳血管障害 (脳出血, 脳血管発作等)</p>
	<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, 脳血管障害 (脳出血, 脳血管発作等) を重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>国内試験</p>

- 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）なら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、脳出血なら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、脳出血なら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。

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。
市販直後調査

【選択理由】

本剤との関連性は明確でないことから、市販直後調査及び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：

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書による注意喚起を実施する。 ● 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"> 1. 市販直後調査による情報提供 2. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 3. 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）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の発現を最小化するため選択した。 2. 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。 3. 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：</p> <p>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>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● MEK116885 試験において腎機能障害の発現は認められていない。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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<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<1%（2/211 名））、血中クレアチニン、血中尿素増加が各<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。 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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<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<1%（1/209 名））、腎炎が<1%（1/209 名、Grade3 以上）、腎不全、高窒素血症、血中尿素増加が各<1%（1/209 名、いずれも Grade3 以上はなし）であった。 <p>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。</p>

	<ul style="list-style-type: none"> 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<1% (3/350 名)), 急性腎不全が<1% (2/350 名, Grade3 以上が<1% (1/350 名)), 糸球体濾過率減少が<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<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<1% (2/349 名) であった。
	<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"> 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。 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤との関連性は明確でないことから, 市販直後調査及び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"> 通常のリスク最小化活動として, 添付文書による注意喚起を実施する。 追加のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査実施期間中は, 販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し, 副作用等の発現を最小化するため選択した。</p>
<p>受胎能の低下</p>	
	<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> <ul style="list-style-type: none"> 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>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"> 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。

	<p>市販直後調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査にて得られた情報を基に販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。</p> <hr/> <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"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書による注意喚起を実施する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>市販直後調査による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の発現を最小化するため選択した。</p>
<p>胚・胎児発生に対する影響</p>	
	<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> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 <hr/> <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"> • 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として、以下を実施する。 <p>市販直後調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査にて得られた情報を基に販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。</p> <hr/> <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"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書による注意喚起を実施する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>市販直後調査による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の発現を最小化するため選択した。</p>
<p>重要な不足情報</p>	

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：

肝機能が正常な被験者と比較し、軽度の肝機能障害被験者における本剤の経口クリアランス及び曝露量に有意な差は認められなかったが、中等度から重度の肝機能障害患者における臨床試験のデータはない。また本剤は、主に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。

なお現在、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（MEK116354試験）が実施中である。

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。

市販直後調査

【選択理由】

市販直後調査にて得られた情報を基に販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。

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、添付文書による注意喚起を実施する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

市販直後調査による情報提供

【選択理由】

市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の発現を最小化するため選択した。

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する有効性	
	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
	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，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。

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	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価，報告の予定時期：調査終了後2ヵ月以内
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	
	<p>【安全性検討事項】 心臓障害，眼障害，肝機能障害，横紋筋融解症，発熱</p> <p>【目的】 使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集，評価</p> <p>【実施計画案】 実施期間：調査期間は4年6ヵ月（登録期間は3年6ヵ月） 目標症例数：本剤及びダブラフェニブ併用療法として200例（安全性解析対象症例数） 実施方法：全例調査方式にて実施。観察期間は12ヵ月間。 なお，本剤及びダブラフェニブの調査対象は大多数が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。 重点調査事項：有棘細胞癌，有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍，眼障害，発熱，肝機能障害，心臓障害，横紋筋融解症</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">● 目標症例数の根拠 海外臨床試験（MEK115306 及び MEK116513）の本剤及びダブラフェニブ併用群の症例数を考慮し，本調査の症例数を200例と設定した。なお，200例収集することができれば，1%の発現率の有害事象を86%の確率で1件以上は検出でき，重点調査項目に設定したすべての事象を，少なくとも1例は把握することが可能であると考えた。● 観察期間の設定根拠 海外の臨床試験の結果で，本調査の重点調査項目に設定したすべての事象の発現までの期間（中央値）は29日～256日であり，1年間の観察期間で，重点調査項目の発現状況を確認できるものと判断した。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">● 安全性定期報告時 安全性情報について包括的な検討を行うため。

	<ul style="list-style-type: none"> ● 固定症例が 100 例に達した時点、あるいは調査開始 4 年後のいずれか早い時点早期に医療機関に安全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。 ● 再審査申請時 【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。 ● 重点調査事項を含む安全性検討事項について、本剤による副作用としての発現割合、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、必要に応じて添付文書や資料の改訂要否を検討する。 ● 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を行う。 ● 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を行う。
製造販売後臨床試験（MEK116885 試験 / CDRB436X1201）	
	<p>BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌（第 I 相部分）及び V600E 又は V600K 変異陽性の皮膚悪性黒色腫（第 II 相部分）を有する日本人患者を対象に本剤及びダブラフェニブ併用療法の日本における非盲検、非対照の第 I/II 相試験（MEK116885）を、悪性黒色腫に対する承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施する。</p> <p>【目的】</p> <p>1. 第 I 相部分</p> <p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌患者を対象に本剤とダブラフェニブの併用療法の安全性及び忍容性を検討する。 <p>副次的目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤とダブラフェニブの併用療法において、単回投与時及び反復投与時のダブラフェニブとその代謝物（GSK2285403, GSK2298683, GSK2167542 など）、及び本剤の PK プロファイルを検討する。 ● BRAF V600E 又は V600K 変異陽性進行固形癌患者を対象に本剤とダブラフェニブの併用療法の有効性を予備的に評価する。 <p>2. 第 II 相部分</p> <p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能（Stage IIIC）又は転移性（Stage IV）の皮膚悪性黒色腫患者を対象に転移性病変に対する一次療法としての本剤とダブラフェニブの併用療法の確定奏効率（ORR）を評価する。

副次的目的：

- BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能（Stage IIIC）又は転移性（Stage IV）の皮膚悪性黒色腫患者を対象に転移性病変に対する一次療法としての本剤とダブラフェニブの併用療法の未確定奏効率，無増悪生存期間（PFS）及び奏効期間を評価する。
- BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能（Stage IIIC）又は転移性（Stage IV）の皮膚悪性黒色腫患者を対象に本剤とダブラフェニブの併用療法の安全性及び忍容性を検討する。

【実施計画】

- a. 実施期間：2013年6月から2016年6月（登録期間：2013年6月から2014年2月，観察期間：2013年6月～2016年6月）
- b. 試験デザイン：第I相部分は，標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療もしくは根治的治療のない BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌患者を対象に本剤とダブラフェニブとの併用療法の安全性及び忍容性を主として評価する。第II相部分への移行は，第I相部分における利用可能な安全性，忍容性及びPKデータの慎重なレビューに基づき決定される。第II相部分は，BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能（Stage IIIC）又は転移性（Stage IV）の皮膚悪性黒色腫患者を対象に，転移病変に対する一次療法としての本剤とダブラフェニブとの併用療法の奏効率を主として評価する。
- c. 登録例数：第I相/第II相部分に各6例
- d. 有効性評価項目：確定奏効率，未確定奏効率，PFS，奏効期間
※第I相部分としては副次的評価項目，第II相部分としては主要評価項目として設定
- e. 安全性評価項目：有害事象，臨床検査値及びバイタルサインの変化，理学的検査，各種検査によって評価される安全性及び忍容性
※第I相部分としては主要評価項目，第II相部分としては副次的評価項目として設定。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

試験終了時

【当該臨床試験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】

試験終了時に必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

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	
	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」を参照
製造販売後臨床試験（MEK116885 試験 / CDRB436X1201）	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の項の「製造販売後臨床試験（MEK116885 試験 / CDRB436X1201）」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： 添付文書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	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価，報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布	
	<p>【安全性検討事項】 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，脳血管発作等），深部静脈血栓症及び肺塞栓症，間質性肺疾患</p> <p>【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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>【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，また添付文書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）の作成及び配布	
	<p>【安全性検討事項】 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，脳血管発作等）</p> <p>【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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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，また添付文書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 of 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 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 ヵ月後	販売開始時 より実施予 定	調査終了か ら 2 ヶ月以 内
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	<ul style="list-style-type: none"> • 安全性定期報告時 • 中間報告作成時 • 最終報告書作成時 • 再審査申請時 	販売開始時 より実施予 定	<ul style="list-style-type: none"> • 中間報告作成時 (2020 年 5 月頃) • 最終報告書作成時 (2022 年 11 月頃) • 再審査申請時 (2026 年 6 月頃)
製造販売後臨床試験 (MEK116885 試験 / CDRB436X1201)	第 I 相/第 II 相部分 に各 6 例	最終報告書作成 時	実施中	最終報告書 作成時 (2016 年 12 月頃)

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	<ul style="list-style-type: none"> • 安全性定期報告時 • 中間報告作成時 • 最終報告書作成時 • 再審査申請時 	販売開始時より実施予定	<ul style="list-style-type: none"> • 中間報告作成時 (2020 年 5 月頃) • 最終報告書作成時 (2022 年 11 月頃) • 再審査申請時 (2026 年 6 月頃)
製造販売後臨床試験 (MEK116885 試験 / CDRB436X1201)	第 I 相/第 II 相部分 に各 6 例	最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時 (2016 年 12 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		
添付文書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	販売開始から6ヵ月後	販売開始時より実施予定
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）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，添付文書改訂時	販売開始時より実施予定
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）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，添付文書改訂時	販売開始時より実施予定