

タフィンラーカプセル 50 mg,
タフィンラーカプセル 75 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

タフィンラーカプセル 50 mg, タフィンラーカプセル 75 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	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	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
有棘細胞癌	3	精巣毒性	13	肝機能障害を有する患者における安全性	18
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	4	QT/QTc 間隔延長	13		
眼障害	6	膵炎	15		
発熱	7	脳血管障害 (脳出血, 脳血管発作等)	16		
肝機能障害	9	深部静脈血栓症及び肺塞栓症	17		
心臓障害	11				

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	20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	21
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	21
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	21
製造販売後臨床試験 (MEK116885 試験 / CDRB436X1201)	22
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	24
製造販売後臨床試験 (MEK116885 試験 / CDRB436X1201)	24

↓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	25
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	25
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び配布	25
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	25

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. 22800AMX00372000 ②. 22800AMX00373000
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		
有効成分	ダブラフェニブメシル酸塩		
含量及び剤型	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		
用法及び用量	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。		
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	
有棘細胞癌	<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、有棘細胞癌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、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。 <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none">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。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none">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））、ケラトアカントーマが 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）、ポーエン病が 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）、ケラトアカントーマが <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）、ケラトアカントーマが 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）、ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌が各 <1%（1/350 名）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。</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。
<p>有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍</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、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。</p> <p>非臨床試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。

	<p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。
	<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（重点調査事項） <p>【選択理由】</p>

	<p>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。</p> <p>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> <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。
眼障害	
	<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、眼障害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"> ● 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。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。

	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。
	<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	
	<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</p>

	<p>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"> • 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。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。
	<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

	<p>される方へ) の作成及び配布</p> <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>肝機能障害</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、肝機能障害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"> 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。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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% (48/305 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。

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。
 1. 市販直後調査
 2. 特定使用成績調査 (重点調査項目)

【選択理由】

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。

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。
 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

【選択理由】

	<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。
--	--

心臓障害

	<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、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"> ● 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。 <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 <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，心不全として<1%（1/349 名，Grade3 以上はなし）であった。</p>
--	--

- 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)。

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。
 1. 市販直後調査
 2. 特定使用成績調査 (重点調査項目)

【選択理由】

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。

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。
 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)
 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

【選択理由】

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。
重要な潜在的リスク	
精巣毒性	
	<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、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。</p> <p>非臨床試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫を対象とした臨床試験において、精巣毒性の報告はない。
	<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>
	<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>
QT/QTc 間隔延長	
	<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、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。</p> <p>非臨床試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、*in vitro* 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。

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。

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：

【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。
<p>膝炎</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、膝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。</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> BRF116056 試験において膝炎の発現は認められなかった。 MEK116885 試験において膝炎の発現は認められなかった。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> BRF113683 試験での本剤単剤投与群における膝炎の発現率は<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、膝炎、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膝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膝炎の発現率は<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膝炎の発現率は、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膝炎の発現率は<1% (3/349 名) であり、Grade3 以上は<1% (1/349 名) であった。
	<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</p>

	者へ提供し、副作用等の発現を最小化するため選択した。
脳血管障害（脳出血，脳血管発作等）	
<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）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。</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 	
<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>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</p>	

	<p>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 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。
<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。</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。

	<ul style="list-style-type: none"> 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。
	<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 <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。
<p>重要な不足情報</p>	
<p>肝機能障害を有する患者における安全性</p>	

	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>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。</p> <p>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（BRAFI15947 試験）が実施中である。</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"> ● 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>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>
	<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>

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
BRAV 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】 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</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：本剤及びトラメチ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，本剤及びトラメチ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）の本剤及びトラメチ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トラメチ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トラメチ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"> ● 本剤とトラメチニブの併用療法において、単回投与時及び反復投与時の本剤とその代謝物（GSK2285403, GSK2298683, GSK2167542 など）、及びトラメチニブの 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トラメチ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トラメチ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トラメチ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トラメチ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トラメチ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トラメチ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】 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，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</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】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。
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】 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，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	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	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