オジェンダ錠 100mg
オジェンダドライシロップ 300mg
に係る医薬品リスク管理計画書

IPSEN 株式会社

（別紙様式 2）

オジェンダ錠 100mg、オジェンダドライシロップ 300mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	オジェンダ錠100mg オジェンダドライシロップ 300mg	有効成分	トボラフェニブ
製造販売業者	IPSEN 株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和8年11月13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】
骨成長の遅延	生殖発生毒性	日本人患者における薬物動態
重度の皮膚障害	腫瘍出血	
貧血	光線過敏症	
	肝機能障害	
	不整脈	
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫患者に対する有効性		

↓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
市販直後調査
使用成績調査
製造販売後臨床試験（国内第Ⅰ相試験（CLIN-60310-450試験））
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要
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
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材の作成及び配布
患者向け資材の作成及び配布
使用条件の設定

各項目の内容はＲＭＰの本文でご確認下さい。

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

会社名：IPSEN 株式会社

<table>
<tr><td colspan="4">品目の概要</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>①②2026 年 9 月 16 日</td><td>薬効分類</td><td>874291</td></tr>
<tr><td>再審査期間</td><td>①②2026 年 9 月 16 日
～2036 年 9 月 15 日（10 年間）</td><td>承認番号</td><td>① 30800AMX00347000
② 30800AMX00346000</td></tr>
<tr><td>国際誕生日</td><td colspan="3">2024 年 4 月 23 日</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td colspan="3">① オジェンダ錠 100mg
② オジェンダドライシロップ 300mg</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td colspan="3">トボラフェニブ</td></tr>
<tr><td>含量及び剤形</td><td colspan="3">① 1 錠中トボラフェニブ 100mg
② 1 ボトル中トボラフェニブ 300mg</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td colspan="3">＜錠＞
通常、トボラフェニブとして以下の用量を週 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
<table>
<tr><th>体表面積</th><th>1 回投与量</th></tr>
<tr><td>0.90m² 以上 1.12m² 以下</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>1.13m² 以上 1.39m² 以下</td><td>500mg</td></tr>
<tr><td>1.40m² 以上</td><td>600mg</td></tr>
</table>
＜ドライシロップ＞
通常、トボラフェニブとして以下の用量を週 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
<table>
<tr><th>体表面積</th><th>1 回投与量</th></tr>
<tr><td>0.30m² 以上 0.35m² 以下</td><td>125mg</td></tr>
<tr><td>0.36m² 以上 0.42m² 以下</td><td>150mg</td></tr>
<tr><td>0.43m² 以上 0.48m² 以下</td><td>175mg</td></tr>
<tr><td>0.49m² 以上 0.54m² 以下</td><td>200mg</td></tr>
<tr><td>0.55m² 以上 0.63m² 以下</td><td>225mg</td></tr>
<tr><td>0.64m² 以上 0.77m² 以下</td><td>275mg</td></tr>
<tr><td>0.78m² 以上 0.83m² 以下</td><td>300mg</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	0.84m^{2}以上 0.89m^{2}以下	350mg
	0.90m^{2}以上 1.05m^{2}以下	375mg
	1.06m^{2}以上 1.25m^{2}以下	450mg
	1.26m^{2}以上 1.39m^{2}以下	525mg
	1.40m^{2}以上	600mg
効能又は効果	*BRAF*遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫	
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 本邦において、承認用法・用量における薬物動態試験を実施し、結果が得られ次第、試験成績及び解析結果を提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。また、当該試験の結果が得られるまでの間は、適切な安全性確保の体制が整備された一定の要件を満たした医療施設においてのみ本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。 3. 日本人の *BRAF*遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫患者に対する本剤の有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施した上で、当該調査の結果を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。	
備考	本剤は、医薬品医療機器等法に基づく条件付き承認品目である。	

変更の履歴
前回提出日：令和 8 年 10 月 29 日
変更内容の概要： 1. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」における市販直後調査及び使用成績調査、「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」における使用成績調査並びに「5.3 リスク最小化計画の一覧」における使用条件の設定の実施状況を「実施中」に変更（軽微な変更） 2. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂（軽微な変更）
変更理由：本剤の販売開始に伴い、市販直後調査、使用成績調査及び使用条件の設定の実施状況を更新するとともに、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を改訂したため。

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	
骨成長の遅延	
	重要な特定されたリスクとした理由： 海外第Ⅱ相臨床試験（以下、FIREFLY-1 試験）において年齢及び性別を一致させた癌に罹患していない小児の標準的成長曲線と比較して、トボラフェニブ（以下、本剤）投与患者では、年間成長速度の低下傾向が認められた。また、米国疾病管理予防センター（CDC）の標準成長曲線にプロットした結果、これらの患者の身長パーセンタイルの経時的な低下傾向が認められた。本試験の Arm 1：活性化 *BRAF* 異常を有する再発/難治性 pLGG 患者を対象とした有効性評価コホート（77 例）及び Arm 2：活性化 RAF 異常を有する再発/難治性 pLGG 患者を対象とした安全性評価及び治療機会提供を目的とする拡大コホート（60 例）に登録された 137 例中 61 例（44.5%）に成長速度の低下（MedDRA 基本語：成長遅延）の有害事象（以下、TEAE）が認められた。成長速度低下により、3 例（2.2%）で本剤の減量、7 例（5.1%）で本剤の投与中断、4 例（2.9%）の患者で本剤の永久的な投与中止に至った。また、CTCAE Grade 3 の成長速度低下が 45 例（32.8%）、CTCAE Grade 4 が 1 例（0.7%）に認められた。 本試験の Arm 1 及び Arm 2 において、成長遅延は Grade 3 以上の TEAE として最も多く報告され、44 例（32.1%）に認められた。また、投与に関連する重篤な有害事象（以下、SAE）として 9 例に認められた。投与に関連する重篤な成長遅延の発現割合は、2 歳以上 6 歳未満で 14.8%、6 歳以上 12 歳未満で 6.1%、12 歳以上 16 歳未満で 3.8%、16 歳以上 25 歳以下で 0%であり、より低年齢の患者で高い傾向が認められた。成長遅延により 4 例が試験中止、3 例で減量、6 例で投与中断が必要となった。 以上より、本剤投与を受けた小児患者において成長速度の低下及び成長遅延が高頻度に認められ、CTCAE Grade 3 以上の重篤な有害事象として報告されていることから、骨成長の遅延は本剤との因果関係が臨床的に十分に確立された重要な安全性リスクと判断し、重要な特定されたリスクと判断した。
	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】 使用実態下で当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。

	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行う。 1. 電子化された添付文書（以下、電子添文）の「11.1 重大な副作用」に記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下の活動を行う。 1. 医療従事者向け資材を作成し、配布する。 2. 患者向け資材を作成し、配布する。 【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応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. 患者又はその患者の家族に対して副作用の早期発見、早期受診を促すことで副作用の重篤化を防ぐため選択した。
重度の皮膚障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： FIREFLY-1 試験（Arm 1 及び Arm 2）において、皮膚障害（光線過敏症を除く）は高頻度に発現しており、全 Grade の発現割合は Arm 1 で 96.1%（74/77 例）、Arm 2 で 98.3%（59/60 例）であった。また、Grade 3 以上の皮膚障害は Arm 1 で 16.9%（13/77 例）、Arm 2 で 11.7%（7/60 例）に認められた。 主な皮膚障害として、毛髪変色、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、そう痒症及びざ瘡様皮膚炎等が認められ、複数の皮膚関連事象が広範に発現した。また、皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は 12.0 日（1～449 日）であり、投与開始早期から発現することが示された。 重篤な皮膚障害は Arm 1 で 3 例（3.9%）、Arm 2 で 1 例（1.7%）に認められた。また、本剤との因果関係が否定できない Grade 3 の皮膚障害（紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹等）が複数報告された。皮膚障害により休薬に至った症例は Arm 1 で 20.8%（16/77 例）、Arm 2 で 16.7%（10/60 例）、減量に至った症例はそれぞれ 14.3%（11/77 例）及び 6.7%（4/60 例）であり、投与中止に至った症例も認められた。 加えて、本剤は皮膚へ分布することが認められていることから、皮膚障害の発現には薬理学的な妥当性があると考えられる。 以上より、本剤投与に伴い皮膚障害（光線過敏症を除く）が高頻度で発現し、Grade 3 以上の重篤な有害事象が認められるとともに、休薬、減量及び投与中止を要した症例が認められていること、また本剤との因果関係が否定できない重篤例が複数確認されていることから、皮膚障害（光線過敏症を除く）は、本剤との因果関係が臨床的に十分に確立された重要な安全性リスクと判断し、重要な特定されたリスクと判断した。
	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】 使用実態下で当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。

	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行う。 1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」に記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下の活動を行う： 1. 医療従事者向け資材を作成し、配布する。 2. 患者向け資材を作成し、配布する。 【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応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. 患者又はその患者の家族に対して副作用の早期発見、早期受診を促すことで副作用の重篤化を防ぐため選択した。
貧血	
	重要な特定されたリスクとした理由： FIREFLY-1 試験（Arm 1 及び Arm 2）において、貧血は高頻度で認められ、全 Grade の発現割合は Arm 1 で 64.9%（50/77 例）、Arm 2 で 55.0%（33/60 例）であった。また、Grade 3 以上の貧血もそれぞれ 11.7%及び 15.0%の患者で認められ、一定割合で重症例が発現していることが示された。 貧血の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は 37.0 日（1～737 日）であり、投与開始早期から発現し得るだけでなく、長期投与中にも発現することが示された。 臨床試験において重篤な貧血が認められており、因果関係が否定できない Grade 3 及び Grade 4 の貧血が複数報告されている。これらの症例では投与中断、減量又は投与中止等の処置が実施されており、一部では輸血を要するなど臨床的に重要な事象も認められた。また、後遺症を伴う症例も認められている。 以上より、本剤投与に伴い貧血が高頻度に発現し、一定割合で重症例及び治療介入（投与中断、減量、輸血等）を要する事象が認められ、因果関係が否定できない重篤例も複数確認されていることから、貧血は本剤との因果関係が臨床的に十分に確立された重要な安全性リスクと判断し、重要な特定されたリスクと判断した。
	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】 使用実態下で当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。
	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行う。 1. 電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」に記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下の活動を行う：

	1. 医療従事者向け資材を作成し、配布する。 2. 患者向け資材を作成し、配布する。 【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応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. 患者又はその患者の家族に対して副作用の早期発見、早期受診を促すことで副作用の重篤化を防ぐため選択した。

重要な潜在的リスク	
生殖発生毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の作用機序及び動物試験の結果から、本剤が妊娠中の女性に投与された場合、胎児に致死的な有害な影響を及ぼす潜在的なリスクがあると考えられる。ラットを用いた胚・胎児発生試験において、ヒトにおける臨床用量での曝露量（AUC）の 0.8～1.2 倍に相当する曝露量で胚致死性が認められた。 また、成熟ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験において、雌ラットに対し交配前 14 日間から無処置雄ラットとの同居期間及び妊娠 6 日目まで対照（溶媒）又は本剤を投与した結果、無処置雄との交配において、本剤投与群では妊娠数、黄体数、着床数及び生存胚数の減少が認められ、本剤に関連する受胎能パラメータへの影響が確認された。一方、いずれの用量においても卵巣重量及び発情回数への影響は認められず、剖検においても肉眼的異常は認められなかった。 以上の非臨床試験の結果及び作用機序から、本剤は臨床用量において胚・胎児毒性及び受胎能への影響を示すことが確認されている。一方で、妊娠中及び授乳婦における本剤の臨床使用経験はなく、ヒトの妊婦における安全性に関する直接的なエビデンスは得られていない。したがって、本剤と生殖発生毒性との関連が示唆されるものの、ヒトにおける十分な臨床的確認には至っていないことから、生殖発生毒性を重要な潜在的リスクとして設定した。
	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】 使用実態下で当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品リスク最小化活動として以下を行う。 1. 電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」に記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者及び妊娠可能な患者及びその患者の家族に事象に関する情報提供及び注意喚起

	を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。
腫瘍出血	
	重要な潜在的リスクとした理由： 高悪性度神経膠腫では突発性腫瘍出血が発現することが知られており[1]、低悪性度毛様細胞性星状細胞腫おいても 8～20%の症例で腫瘍出血が報告されている[2,3,4,5]。 FIREFLY-1 試験のデータカットオフ時点において、Arm 1 及び Arm 2 の 137 例中 20 例（14.6%）で腫瘍出血の検索基準に合致する事象が報告された。腫瘍出血により本剤を減量した症例は認められなかったが、投与中断に至った患者は 5 例（3.6%）、投与中止に至った患者は 4 例（2.9%）であり、そのうち 3 例は Grade 1 の腫瘍出血であった。重篤な腫瘍出血として、最大 CTCAE Grade 3 の事象が 2 例（1.5%）に認められた。このうち 1 例は本剤との関連ありと評価され、本剤投与中止に至ったが、もう 1 例は本剤との関連なしと評価され、投与変更は行われなかった。また、最大 CTCAE Grade 4 の重篤な腫瘍出血は 3 例（2.2%）に認められ、このうち 1 例は硬膜下出血であった。 腫瘍出血は原疾患に伴い発現することが知られている一方で、本試験において重篤な腫瘍出血が認められ、本剤投与中断又は投与中止に至った症例も報告された。腫瘍出血が発現した場合には治療の中断又は中止が必要となる可能性があり、患者の転帰に悪影響を及ぼすおそれがある。 以上より、腫瘍出血については本剤との因果関係は十分に確立されていないものの、臨床試験において重篤な腫瘍出血が認められ、患者の転帰及び治療継続に影響を及ぼす可能性があることから、重要な潜在的リスクとして設定した。 1. Broniscer A, Laningham FH, Kocak M, et al. Intratumoral hemorrhage among children with newly diagnosed, diffuse brainstem glioma. Cancer. 2006;106(6):1364-71. 2. Lieu AS, Hwang SL, Howng SL, et al. Brain tumors with hemorrhage. J Formos Med Assoc. 1999;98(5):365-7. 3. Donofrio CA, Gagliardi F, Callea M, et al. Pediatric cerebellar pilocytic astrocytoma presenting with spontaneous intratumoral hemorrhage. Neurosurg Rev. 2020 Feb; 43(1):9-16. 4. Ishi Y, Yamaguchi S, Hatanaka K, et al. Association of the FGFR1 mutation with spontaneous hemorrhage in low-grade gliomas in pediatric and young adult patients. J Neurosurg. 2020;134(3):733-41. 5. Moreno-Carrasco JL, Vázquez-Gómez F, Baroni L, et al. Intratumoral hemorrhage in pediatric low-grade-gliomas: An international case series. Abstracts from the 54th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) September 28 - October 1, 2022. Pediatr Blood Cancer. 2022;69(S5):e29952.
	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 　使用成績調査 【選択理由】 腫瘍出血の重大な臨床的影響の可能性を考慮すると、綿密なモニタリングが必要と考えられる。これらの事象と本剤との関連性が明らかになっていないため、製造販売後の使用実

	態下における発現状況等を把握するため選択した。
	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行う。 1. 電子添文の「11.2 その他の副作用」に記載し、注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下の活動を行う： 1. 医療従事者向け資材を作成し、配布する。 【選択理由】 医療従事者及び患者／患者の家族に事象に関する情報を提供し、本剤の適正使用の理解を促すため。
光線過敏症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 非臨床試験において、Long-Evans 雄ラットに［^{14}C］トボラフェニブを単回強制経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーにより評価した結果、［^{14}C］トボラフェニブ由来の放射能がメラニン含有組織（有色皮膚及び眼のブドウ膜）に認められた。有色皮膚における濃度は非有色皮膚での濃度よりも有意に高く、本剤のメラニン親和性に起因する分布特性が明確に示された。また、FIREFLY-1 試験 Arm 1 及び Arm 2 において、光線過敏性反応が 20 例の患者で報告され、そのうち 1 例で Grade 3 以上の事象が認められた。 以上より、本剤がメラニン含有組織に分布することが非臨床試験において示されていること及び臨床試験において光線過敏性反応が報告されていることから、本剤との関連性が示唆される。光線過敏症について適切な予防及び管理が必要となることから、安全性上重要な事象と考えられる。 一方で、臨床試験及び海外製造販売後において重篤な光線過敏症は認められておらず、本剤投与による光線過敏症の発現について明確に結論付けることは困難である。また、本剤と光線過敏症との因果関係についても十分に確立されていないことから、光線過敏症を重要な潜在的リスクとして設定した。
	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 使用成績調査 【選択理由】 本剤に関連する光線過敏症のリスク因子を探索するとともに、製造販売後の使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し、得られた情報に基づいて新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の必要性を評価するために選択した。
	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行う。 1. 電子添文の「11.2 その他の副作用」に記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

	追加のリスク最小化活動として以下の活動を行う： 1. 医療従事者向け資材を作成し、配布する。 2. 患者向け資材を作成し、配布する。 【選択理由】 1. 医療従事者に対し、患者選択、投与方法及び注意すべき副作用（その症状及び対応を含む）に関する安全性情報を提供することで、本剤の適正使用を確保するため。 2. 患者及びその家族に対し、副作用への対処方法に関する情報提供を行うとともに、早期発見及び早期受診を促すことにより、副作用の重篤化を防止するために選択した。
肝機能障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： FIREFLY-1 試験（Arm 1 及び Arm 2）において、肝機能障害は一定の頻度で認められており、全 Grade の発現割合は Arm 1 で 51.9%（40/77 例）、Arm 2 で 51.7%（31/60 例）であった。また、Grade 3 以上の肝機能障害はそれぞれ 9.1%（7/77 例）、Arm 2 で 10.0%（6/60 例）に認められた。主な事象は AST 増加、ALT 増加及び血中ビリルビン増加等の肝機能検査値異常であった。 肝機能障害の初回発現までの期間の中央値（最小値、最大値）は 29.0 日（1～813 日）であり、投与開始早期から発現し得るとともに、長期投与中にも認められる可能性が示された。また、臨床試験においては、投与中断又は減量を要する症例が認められており、本事象には一定の管理が必要であることが示唆された。 一方で、重篤な肝機能障害は限定的であり、FIREFLY-1 試験では重篤例は 2 例であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害は一部の臨床試験で報告されているものの、その症例数は限られており、多くは検査値異常に基づくものであった。さらに、Hy's Law 基準を満たす薬剤性肝障害の症例は、臨床試験及び海外市販後においても認められていない。 加えて、肝機能障害は本剤と同様の *BRAF* 阻害薬において既知のリスクである。 以上より、本剤投与により肝機能障害が一定頻度で認められ、Grade 3 以上の重篤例及び投与中断又は減量を要した症例が認められているものの、重篤例は限定的であり、現時点で本剤との因果関係は十分には確立されていない。しかしながら、*BRAF* 阻害薬における既知のリスクであること及び薬理学的背景から本事象の発現可能性は否定できないことから、肝機能障害を重要な潜在的リスクとして設定した。
	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 　使用成績調査 【選択理由】 肝機能障害の重大な臨床的影響の可能性を考慮すると、綿密なモニタリングが必要と考えられる。これらの事象と本剤との関連性が明らかになっていないため、製造販売後の使用実態下における発現状況等を把握するため選択した。
	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行う。 1. 電子添文の「11.2 その他の副作用」に記載し、注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下の活動を行う： 1. 医療従事者向け資材を作成し、配布する。 【選択理由】 医療従事者及び患者／患者の家族に事象に関する情報を提供し、本剤の適正使用の理解を促すため。
不整脈	
	重要な潜在的リスクとした理由： FIREFLY-1 試験（Arm 1 及び Arm 2）において、心室性不整脈、心室性期外収縮、洞性頻脈及び頻脈などの不整脈関連事象が認められたものの、その発現頻度は限定的であった。また、これらの不整脈関連事象の発現時期については、遅発性となる可能性が示唆されている。 臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない不整脈（例：心室性期外収縮）の症例が複数認められ、一部では投与中止又は減量等の対応が実施されており、後遺症を伴う症例も報告されている。このことから、不整脈が発現した場合には治療継続に影響を及ぼす可能性があることが示唆される。 一方で、不整脈の発現例数は限られており、患者背景の影響も否定できないことから、本剤との因果関係は現時点で十分に確立されていない。 以上より、本剤と不整脈との因果関係が否定できない症例が認められ、投与中止又は減量を要した症例や後遺症を伴う症例も報告されているものの、発現頻度は限定的であり、本剤との関連性の評価は十分ではないため、不整脈を重要な潜在的リスクとして設定した。
	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 　使用成績調査 【選択理由】 不整脈は重篤な臨床的転帰を伴う可能性があることから、綿密なモニタリングが必要と考えられる。本事象と本剤との因果関係は現時点で明らかになっていないため、製造販売後の使用実態下における発現状況等及びその他の特性を評価することを目的として選択した。
	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行う。 1. 電子添文の「11.2 その他の副作用」に記載し、注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下の活動を行う： 1. 医療従事者向け資材を作成し、配布する。 【選択理由】 医療従事者及び患者／患者の家族に事象に関する情報を提供し、本剤の適正使用の理解を促すため。

重要な不足情報
日本人患者における薬物動態
重要な不足情報とした理由： 承認時において日本人患者における本剤の臨床使用経験はなく、日本人集団における薬物動態（PK）プロファイルに関する情報は十分に得られていない。 海外臨床試験成績に基づき、本剤の有効性及び安全性については一定程度推察可能であるものの、日本人患者における曝露量、代謝及び排泄等の PK 特性並びに日本人と非日本人集団との間における人種差の有無については十分に検討されていない。 したがって、日本人と非日本人集団との間で PK に差異が存在する場合には、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性を否定できないことから、本事項を重要な不足情報として設定した。 不足情報から予想されるリスク／結果： 日本人患者における曝露量の差異により、有効性が過小評価又は過大評価される可能性がある。また、日本人特有の PK 特性に起因して、副作用の発現頻度又は重症度を含む安全性プロファイルに相違が生じるリスクがある。さらに、投与量の適切性に関する不確実性や、代謝特性の差異又は長期投与に伴う薬剤の蓄積に起因する予期しない有害事象が発現する可能性も考えられる。
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 　製造販売後臨床試験 【選択理由】 本剤については、承認時において日本人患者における薬物動態に関する情報が得られていないため、日本人患者を対象とした国内第 I 相試験（CLIN-60310-450 試験）を実施し、日本人患者における薬物動態に関する情報を収集、評価する。
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：なし 追加のリスク最小化活動として以下の活動を行う： 1. 使用条件の設定 【選択理由】 本剤については、承認時において日本人患者の薬物動態に関する情報が得られておらず、日本人患者における曝露量、代謝及び排泄等の薬物動態特性並びに有効性及び安全性への影響について不確実性が残されている。 このため、製造販売後臨床試験（国内第 I 相試験（CLIN-60310-450 試験））の結果が得られるまでの間は、本剤の適正使用に関する十分な知識・経験を有する医師並びに適切な診療体制を備えた医療機関に限定することで、本剤投与患者の適切な選択、有害事象の早期把握及び適切な対応を図る必要がある。 したがって、製造販売後臨床試験（国内第 I 相試験（CLIN-60310-450 試験））に関する情報が得られるまでの間の措置として、追加のリスク最小化活動として使用条件の設定を

	実施する。

1.2　有効性に関する検討事項

使用実態下における *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫患者に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本邦では本剤の臨床使用経験がないため、使用成績調査に登録された患者のうち、事前に定めた基準に基づき、有効性解析対象集団を抽出し、観察期間 24 ヵ月、全奏効率（ORR）を指標として本剤の使用実態下における有効性を評価する。
	有効性に関する調査・試験の名称： 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： 日本の使用実態下における本剤の有効性を調査するため。

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：販売開始後 6 ヵ月間 評価・報告の予定時期：調査終了後 2 ヵ月以内
使用成績調査
【安全性検討事項】 腫瘍出血、光線過敏症、肝機能障害、不整脈 【有効性に関する検討事項】 使用実態下における *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫患者に対する有効性 【目的】 ・ 使用実態下における本剤の安全性に関する情報を収集し、安全性検討事項について検討する。 ・ 使用実態下における *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する低悪性度神経膠腫患者を対象として、奏効状況、無増悪生存期間、治療継続状況等に関する情報を収集し、本剤の有効性を評価する。 【実施計画】 調査対象患者：本剤が投与された *BRAF* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する LGG 患者（有効性の評価については、本調査に登録された患者のうち、既知の活性化 *BRAF* 遺伝子異常（遺伝子変異又は融合遺伝子）を有する低悪性度神経膠腫の 6 ヵ月から 25 歳以下の低悪性度神経膠腫患者のうち、本剤投与前（ベースライン）の病変に関する情報が得られた患者） 調査予定症例数：本剤販売開始から 5 年間で本剤が投与されたすべての患者（有効性の評価に係る症例数は 18 例） 調査方式：中央登録方式（全例調査方式） 登録期間：2026 年 11 月 13 日～2031 年 11 月 12 日（5 年間）（予定） 調査期間：2026 年 11 月 13 日～2034 年 11 月 12 日（8 年間）（予定） 観察期間：36 ヵ月間（有効性の評価に係る観察期間は 24 ヵ月間） 評価指標（有効性）： 全奏効率（ORR）を指標として本剤の有効性を評価する。 なお、ORR は、Response Assessment in Neuro-Oncology criteria for high-grade

gliomas（RANO-HGG）基準に基づいて確認された最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）であった患者の割合と定義する[6]。

6 Kilburn JB, et al. The type II RAF inhibitor tovorafenib in relapsed/refractory pediatric low-grade glioma: the phase 2 FIREFLY-1 trial. Nat Med. 2024; 30(1): 207-17.

【実施計画の根拠】

調査予定症例数：

- 本剤販売開始から 5 年間で本剤が投与されたすべての患者を調査対象とするが、本邦における低悪性度神経膠腫患者数、本剤の投与対象患者数、小児脳腫瘍の診療実態及び予想される本剤の投与症例数を踏まえ、本剤の投与症例数を推定し、登録期間（5 年間）での実現可能性に基づき、120 例程度の登録が見込まれる。
- 有効性解析対象集団の目標症例数は 18 例とした。設定根拠として本剤の承認申請データとして用いた FIREFLY-1 試験との比較可能性を考慮し、下記に基づいて有効性評価対象集団の目標症例数を設定した。
  - FIREFLY-1 試験における ORR は 62.3%（95% CI : 49.8%、73.7%）であった。本調査においても、同等の結果を想定し、本剤の ORR は約 62.3%と仮定する。また、FIREFLY-1 試験の患者集団において奏効率 21%は効果が不十分であるとしており、本調査においても同様に、帰無仮説として 21%の ORR を設定する。
  - 本調査において、事前に定める基準を満たすことができない患者を 10%と想定し、検出力は 89.7%、両側第一種の過誤確率は 0.05 とする。
  - Clopper-Pearsson 法により ORR の 95%信頼区間（CI）を算出する。評価可能な被験者 16 例中レスポンダーが少なくとも 8 例（50%）の場合、帰無仮説（ORR = 21%）が棄却され、統計学的に有意となる。

観察期間：

- 臨床試験における本剤に関連する安全性評価項目の発現時期に基づき、観察期間を設定した。安全性評価項目の一つである腫瘍出血については、FIREFLY-1 試験において、治療開始後 728 日目に発現し 82 日間持続した症例が認められた。よって、最大 36 ヵ月間の観察期間を設定することで、本事象の遅発性の発現を捉えることが可能となると考えた。また、その他の安全性評価項目についても、初回発現までの期間を鑑みて、最大 36 ヵ月間の観察期間を設定することで、早期及び遅発性の有害事象を捉え、かつ使用実態下における本剤の安全性プロファイルをさらに詳細に把握することが可能と考えた。
- 有効性の評価に係る観察期間は、FIREFLY-1 試験の試験デザインが治療期間 26 サイクル（1 サイクル 28 日、約 24 ヵ月）であったことから FIREFLY-1 試験との比較可能性を考慮して観察期間を 24 ヵ月間と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性に係る評価の節目の時期

- 安全性定期報告時：安全性情報に関する包括的な検討を行う。
- 調査終了時：全例の観察期間完了後に、調査対象患者のデータをロックして最終的な集計解析を行い、報告書を作成する。

有効性に係る評価の節目の時期

観察期間に加えて、調査票回収、データマネジメント、統計解析及び報告書作成の期間を

	鑑みて、有効性の評価結果が得られる時期は下記を予定する。 ・　調査の終了予定時期：2031 年 4 月（データロック） ・　中間解析報告書の作成予定時期：2031 年 10 月まで ・　調査申請の予定時期：2032 年 10 月まで 【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。 ・　安全性検討事項が実際の発生状況と有意に異なるときには、「使用上の注意」の改訂及び本調査の計画を変更する必要性を検討する。 ・　新たな安全性検討事項に対するリスク最小化活動の必要性を検討する。
製造販売後臨床試験（国内第 I 相試験（CLIN-60310-450 試験））	
	【安全性検討事項】 日本人患者における薬物動態 【目的】 *BRAF* 遺伝子異常を有する再発性又は進行性低悪性度神経膠腫（LGG）の日本人小児患者（青年及び若年成人を含む）を対象に、本剤を週 1 回投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するとともに、腫瘍容積の推移を評価する。 【実施計画及びその根拠】 試験期間：2026 年 4 月 1 日～2030 年 3 月 31 日（登録開始から試験終了まで） 登録期間：2026 年 4 月 1 日～2027 年 3 月 31 日（予定） 試験デザイン：第 I 相、多施設共同、非盲検、単群試験 対象疾患：　*BRAF* 遺伝子異常を有する再発性又は進行性低悪性度神経膠腫患者のうち、生後 6 ヵ月以上 25 歳以下の日本人患者 投与期間：海外臨床試験にて用いられた用法・用量（380 mg/m^2、最大 600 mg）と同一条件で投与することにより、日本人患者における薬物動態、安全性及び忍容性を適切に評価する。28 日を 1 サイクルとして、本剤を週 1 回（Day 1、8、15 及び 22）経口投与する。病勢進行、忍容できない有害事象、同意撤回等がない限り、約 24 ヵ月間投与する。 観察期間：投与開始から治療終了後 30 日間の安全性評価に加え、最長 2 年間の長期安全性追跡調査を実施することにより、投与中に発現しなかった遅発性の有害事象及び長期安全性について評価する。 投与終了後 30 日間の安全性評価に加え、最長 2 年間の長期安全性追跡調査を実施することにより、投与中に発現しなかった遅発性の有害事象及び長期安全性について評価可能と考え設定した。 評価項目： 薬物動態 ・　Cycle 1 Day 1 から Cycle 2 Day 8 までの本剤の薬物動態（AUC0-t、AUC0-inf、Cmax、Tmax、t1/2 等）、並びに定常状態における AUC0-τ、Cmax,SS、Cmin,SS、Cav,SS 及び Tmax 安全性

	・　有害事象、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図等 有効性 ・　MRI による腫瘍容積及び腫瘍容積変化（3 サイクルごとに評価） 目標症例数：本試験は有効性の検証を目的とした試験ではなく、日本人患者における薬物動態、安全性及び忍容性に関する情報収集を目的とした試験である。安全性評価可能例 6 例以上を確保するとともに、少なくとも 3 例以上の薬物動態評価可能症例を確保することで、単回投与時及び定常状態における薬物動態パラメータを評価し、日本人患者における薬物動態及び忍容性を評価することが可能と考え設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 中間解析報告書作成時（2027 年 2 月まで） 登録されたすべての患者から得られた薬物動態及び安全性データを用いて中間解析を実施する。特に、治験実施計画書に規定された少なくとも 3 例の薬物動態評価可能症例を含む解析結果に基づき、日本人患者における曝露量及び忍容性を評価するため。 調査申請：2028 年 2 月まで 再審査申請時（2028 年 2 月まで）： 中間解析結果を含むデータを用いて、日本人患者における薬物動態及び安全性に関する評価を実施する。 最終総括報告書作成時： 全症例の観察終了後に、日本人患者における薬物動態、安全性、忍容性及び長期安全性について包括的な評価を実施する。 【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】 試験終了後、得られた結果を踏まえて医薬品リスク管理計画書の見直しを行い、必要に応じて以下を検討する。 ・　電子添文の改訂要否 ・　医療従事者向け資材の改訂要否 ・　日本人患者における追加の安全性情報の情報提供の要否 ・　日本人患者において臨床的に重要な薬物動態上の差異が認められた場合の追加調査又は追加の安全性監視活動の要否

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査
「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照

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本剤の使用に伴うリスクに関する情報提供
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 ヵ月間 評価・報告の予定時期：調査終了後 2 ヵ月以内
医療従事者向け資材の作成及び配布
【安全性検討事項】 骨成長の遅延、重度の皮膚障害、貧血、腫瘍出血、光線過敏症、肝機能障害、不整脈 【目的】 医療従事者に対し、本剤に特徴的な副作用の発現状況、早期発見、適切な診断と治療に関する情報をまとめた「適正使用ガイド」を提供し、医療従事者がこの適正使用ガイドを副作用対策に活用することを推奨することにより、患者の受けるリスクに対する相対的なベネフィットを向上させる。このガイドはまた、副作用への適切な対応を提供することにより、患者が本剤を適切に使用するように促進する。 【具体的な方法】 ・ 医薬情報担当者が医療従事者に情報を提供し説明する。 ・ 情報を企業ホームページに掲載する。 【当該リスク最小化活動の結果に基づき採択される可能性がある更なる措置及びその開始の決定基準】 安全性定期報告書提出時、使用成績調査の中間報告書提出時、使用成績調査の最終報告書提出時に、副作用の発現状況を分析し、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、又は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。
患者向け資材の作成及び配布
【安全性検討事項】 骨成長の遅延、重度の皮膚障害、貧血、光線過敏症 【目的】 副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の理解を促すため。 【具体的な方法】 ・ 医薬情報担当者が医療従事者に情報を提供、説明して資材の使用を促す。

・ 情報を企業ホームページに掲載する。

【当該リスク最小化活動の結果に基づき採択される可能性がある更なる措置及びその開始の決定基準】
安全性定期報告書提出時、使用成績調査の中間報告書提出時、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。

使用条件の設定

【安全性検討事項】
日本人患者における薬物動態

【目的】
日本人患者における十分な薬物動態（PK）データが蓄積されるまでの間、本剤は以下の条件下で使用する。なお、納入前に要件を満たしていることを確認する。

【具体的な方法】
1） 施設要件
以下のいずれかに該当する施設
＜概ね 15 歳以下＞
・ 小児がん拠点病院
・ 小児がん中央機関
・ 小児がん連携病院 1-A
・ その他、日本小児血液・がん学会又は日本脳神経外科学会が認めた施設
＜概ね 16 歳以上＞
・ 小児がん拠点及び連携病院
・ がん診療連携拠点病院（都道府県又は地域）のうち以下の病院
  ➢ がんゲノム医療中核拠点病院
  ➢ がんゲノム医療拠点病院
  ➢ がんゲノム医療連携病院
・ 国立／公立がんセンター
・ 医学部付属病院・研究所附属病院
・ 脳神経外科専門研修基幹施設
・ その他、日本小児血液・がん学会又は日本脳神経外科学会が認めた施設
2） 医師要件
以下のいずれにも該当する医師
① 小児血液・がん専門医又は脳神経外科専門医であって、小児神経膠腫経験数 3 例以上を有するもの
② 製造販売業者提供の適正使用講習を修了している医師
【備考】
院外処方の場合、医薬品卸を通じて本剤の納入先となる院外薬局を把握するとともに、処方医が要件を満たしていることを医薬情報担当者が確認する。

【当該リスク最小化活動の結果に基づき採択される可能性がある更なる措置及びその開始の決定基準】
安全性定期報告、国内第 I 相試験（試験番号：CLIN-60310-450）における PK 評価結果及び使用成績調査等の結果を踏まえ、日本人患者における本剤の PK 特性、安全性及び有効性を評価する。
これらの結果に基づき、以下の追加措置の要否を検討する：
・ 使用条件（施設要件及び医師要件）の見直し又は解除
・ 電子添文（特に用法・用量及び安全性情報）の改訂
・ 追加のリスク最小化活動（医療従事者向け資材、患者向け資材等）の強化
・ 必要に応じた追加の医薬品安全性監視活動の実施
以下のいずれかに該当する場合、追加措置の実施を検討する：
・ 国内第 I 相試験において、日本人と海外患者との間に臨床的に意味のある PK 差が認められた場合
・ 日本人患者において、海外データと比較して有効性又は安全性に差異を示唆する結果が得られた場合
・ 使用成績調査等において、予期しない有害事象の発現頻度の増加又は重篤化が認められた場合
・ 用量依存性が示唆される事象や、PK に関連する安全性懸念が新たに特定された場合
・ 電子添文の改訂が必要と判断された場合

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・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
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	実施中	調査終了から 2 ヵ月以内
使用成績調査	本剤販売開始から 5 年間で本剤が投与されたすべての患者	安全性定期報告時 調査終了時	実施中	調査終了時の最終報告は再審査申請時
製造販売後臨床試験（国内第 I 相試験（CLIN-60310-450 試験））	6 例以上	中間解析報告書：2027 年 2 月まで 調査申請：2028 年 2 月まで	実施中	中間解析時 試験終了時

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
使用成績調査	18 例	調査の終了予定時期：2031 年 4 月（データロック） 中間解析報告書：2031 年 10 月まで 調査申請：2032 年 10 月まで	実施中	2031 年 10 月まで

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本剤の使用に伴うリスクに関する情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名	節目となる予定の時期	実施状況

称		
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヵ月後	実施中
医療従事者向け資材の作成及び配布	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材の作成及び配布	安全性定期報告時	実施中
使用条件の設定	国内第 I 相臨床試験中間解析報告書作成時	実施中