

**メクトビ錠 15mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

小野薬品工業株式会社

メクトビ錠 15mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	メクトビ錠15mg	有効成分	ビニメチニブ
製造販売業者	小野薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和6年 1月 22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】
心機能障害	間質性肺疾患	該当なし
高血圧	静脈血栓塞栓症	
横紋筋融解症	肝障害患者における安全性	
肝機能障害	胎児毒性	
眼障害	腎機能障害	
出血	QT 延長	
腫瘍崩壊症候群		
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下でのがん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌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
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
がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌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
がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌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
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成・提供

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：小野薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019年1月8日	薬効分類	87429
再審査期間	1. 10年 2. 5年10カ月	承認番号	23100AMX00006000
国際誕生日	2018年6月27日		
販売名	メクトビ錠15mg		
有効成分	ビニメチニブ		
含量及び剤形	1錠中にビニメチニブ15mgを含有する錠剤		
用法及び用量	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 エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 2. がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 エンコラフェニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	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 2. がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌		
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。 〈 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2019年1月8日承認：BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 ・ 2020年11月27日承認事項一部変更承認：がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

変更の履歴	
前回提出日：2023年 11月 16日	
変更内容の概要：	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスク」に「腫瘍崩壊症候群」を追記するとともに、「4. リスク最小化計画の概要」の「追加のリスク最小化活動」の医療従事者向け資材（適正使用ガイド）に安全性検討事項として「腫瘍崩壊症候群」を追記 2. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の「注意すべき副作用とその対策」に「腫瘍崩壊症候群」を追記 3. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の「添付文書」を「電子添文」に変更し、その他記載整備を実施 	
変更理由：	
<ol style="list-style-type: none"> 1., 2. 製造販売後において本剤との関連性が否定できない腫瘍崩壊症候群の副作用症例が集積したため 3. 添付文書の名称変更に伴う記載整備及びその他記載整備のため 	

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	
心機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p><i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（以下、CMEK162B2301 試験）において、心機能障害に関連する副作用（MedDRA SMQ「心不全（広域）」に該当する PT）は、本剤とエンコラフェニブ（以下、Enco）併用群で 12.0%（23/192 例）、ベムラフェニブ（以下、Vem）群で 10.2%（19/186 例）、Enco 群で 7.3%（14/192 例）に認められ、このうち CTCAE のグレード（以下、Grade）3 以上は本剤と Enco 併用群で 1.6%（3/192 例）、Enco 群で 1.0%（2/192 例）であった。NRAS Q61 変異を有する悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（以下、CMEK162A2301 試験）において、心機能障害に関連する副作用は、本剤単独群で 40.9%（110/269 例）、ダカルバジン（以下、Daca）群で 1.8%（2/114 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤単独群で 5.2%（14/269 例）、Daca 群で 0.9%（1/114 例）であった。</p> <p>がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（以下、ARRAY-818-302 試験）において、心機能障害に関連する副作用は、本剤、Enco とセツキシマブ（以下、Cmab）併用群で 5.4%（12/222 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 0.5%（1/222 例）であった。</p> <p>各試験の本剤投与群で認められた主な副作用は、左室機能不全、駆出率減少及び末梢性浮腫であった。</p> <p>また、左室機能不全は類薬においても同様の副作用が報告されている。</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 <ol style="list-style-type: none">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患者を対象とした特定使用成績調査

	<p>2. がん化学療法後に増悪した<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】 製造販売後における心機能障害の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</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、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 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. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 <p>【選択理由】 臨床試験における心機能障害の発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>高血圧</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>CMEK162B2301 試験において、高血圧に関連する副作用（MedDRA SMQ「高血圧（狭域）」に該当する PT）は、本剤と Enco 併用群で 6.8%（13/192 例）、Vem 群で 5.9%（11/186 例）、Enco 群で 2.1%（4/192 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤と Enco 併用群で 2.6%（5/192 例）、Vem 群で 2.7%（5/186 例）、Enco 群で 1.0%（2/192 例）であった。CMEK162A2301 試験において、高血圧に関連する副作用は、本剤単独群で 10.0%（27/269 例）、Daca 群で 0.9%（1/114 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤単独群で 5.2%（14/269 例）であった。</p> <p>ARRAY-818-302 試験において、高血圧に関連する副作用は、本剤、Enco と Cmab 併用群で 0.9%（2/222 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 0.5%（1/222 例）であった。</p> <p>各試験の本剤投与群で認められた主な副作用は、高血圧、高血圧クリーゼであった。</p> <p>また、高血圧は類薬においても同様の副作用が報告されている。</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 <ol style="list-style-type: none"> 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患者を対象とした特定使用成績調査 2. がん化学療法後に増悪した<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における高血圧の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</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、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 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. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における高血圧の発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>横紋筋融解症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>CMEK162B2301 試験において、横紋筋融解症に関連する副作用（MedDRA SMQ「横紋筋融解症／ミオパチー（広域）」に該当するPT）は、本剤と Enco 併用群で33.3%（64/192例）、Vem群で23.7%（44/186例）、Enco群で32.3%（62/192例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤と Enco 併用群で5.7%（11/192例）、Vem群で1.6%（3/186例）及び Enco 群で11.5%（22/192例）であった。横紋筋融解症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加は本剤と Enco 併用群でそれぞれ0.5%（1/192例、Grade 3）及び21.4%（41/192例、うち Grade 3 以上は5.2%、10例）であった。また、本剤と Enco 併用群の1例は重度のCK上昇にクレアチニン上昇を伴っていた。また、CMEK162A2301 試験において、横紋筋融解症に関連する副作用は、本剤単独群で44.2%</p>

	<p>(119/269 例)、Daca 群で 5.3% (6/114 例) に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤単独群で 19.7% (53/269 例)、Daca 群で 0.9% (1/114 例) であった。横紋筋融解症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加は本剤単独群でそれぞれ 0.7% (2/269 例、いずれも Grade 3 以上) 及び 38.3% (103/269 例、うち Grade 3 以上は 17.8%、48 例) であった。</p> <p>ARRAY-818-302 試験において、横紋筋融解症に関連する副作用は、本剤、Enco と Cmab 併用群で 19.8% (44/222 例) に認められ、このうち Grade 3 以上は 6.3% (14/222 例) であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は本剤、Enco と Cmab 併用群で 7.2% (16/222 例、うち Grade 3 以上は 3.2%、7 例) であり、横紋筋融解症は認められなかった。併用群で認められた主な副作用は、筋肉痛及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。</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 <ol style="list-style-type: none"> 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患者を対象とした特定使用成績調査 2. がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における横紋筋融解症の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</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、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 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. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における横紋筋融解症の発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>CMEK162B2301 試験において、肝機能障害に関連する副作用（MedDRA SMQ 「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」、SMQ 「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）」、SMQ 「非感染性肝炎（狭域）」及び SMQ 「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」に該当する PT）は、本剤と Enco 併用群で 18.8%（36/192 例）、Vem 群で 20.4%（38/186 例）、Enco 群で 9.9%（19/192 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤と Enco 併用群で 11.5%（22/192 例）、Vem 群で 4.3%（8/186 例）、Enco 群で 4.2%（8/192 例）であった。CMEK162A2301 試験において、肝機能障害に関連する副作用は、本剤単独群で 14.1%（38/269 例）、Daca 群で 3.5%（4/114 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤単独群で 3.0%（8/269 例）、Daca 群で 1.8%（2/114 例）であった。</p> <p>ARRAY-818-302 試験において、肝機能障害に関連する副作用は、本剤、Enco と Cmab 併用群で 7.2%（16/222 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 1.4%（3/222 例）であった。</p> <p>各試験の本剤投与群で認められた主な副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝細胞損傷、胆汁うっ滞、肝不全及び肝障害であった。</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 <ol style="list-style-type: none"> 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患者を対象とした特定使用成績調査 2. がん化学療法後に増悪した<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における肝機能障害の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</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、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 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. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における肝機能障害の発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
眼障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>CMEK162B2301 試験において、眼障害に関連する副作用（MedDRA SOC「眼障害」に該当するPT）は、本剤と Enco 併用群で40.6%（78/192例）、Vem群で22.0%（41/186例）、Enco群で18.8%（36/192例）に認められ、このうちGrade3以上は本剤と Enco 併用群で2.6%（5/192例）であった。</p> <p>ARRAY-818-302 試験において、眼障害に関連する副作用は、本剤、Enco と Cmab 併用群で24.8%（55/222例）に認められ、このうちGrade3以上は0.5%（1/222例）であった。</p> <p>各試験の本剤投与群で認められた主な副作用は、網膜剥離、網脈絡膜症、網膜下液、黄斑浮腫及びぶどう膜炎であった。</p> <p>また、網膜剥離等の網膜障害は類薬においても同様の副作用が報告されている。</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 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 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患者を対象とした特定使用成績調査 2. がん化学療法後に増悪した<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p>

	<p>製造販売後における眼障害の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</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、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 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. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における眼障害の発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
出血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>CMEK162B2301 試験において、出血に関連する副作用（MedDRA SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に該当するPT）は、本剤と Enco 併用群で 4.7%（9/192 例）、Vem 群で 1.6%（3/186 例）、Enco 群で 3.1%（6/192 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤と Enco 併用群で 0.5%（1/192 例）であった。CMEK162A2301 試験において、出血に関連する副作用は、本剤単独群で 4.5%（12/269 例）、Daca 群で 0.9%（1/114 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤単独群で 0.4%（1/269 例）であった。</p> <p>ARRAY-818-302 試験において、出血に関連する副作用は、本剤、Enco と Cmab 併用群で 6.3%（14/222 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 1.8%（4/222 例）であった。</p> <p>各試験の本剤投与群で認められた主な副作用は、胃腸出血、直腸出血、鼻出血、腫瘍出血及び網膜出血であった。</p> <p>また、出血は類薬においても同様の副作用が報告されている。</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 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 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患者を対象とした特定使用成績調査

	<p>2. がん化学療法後に増悪した<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】 製造販売後における出血の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 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. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 <p>【選択理由】 臨床試験における出血の発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<u>腫瘍崩壊症候群</u>	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p><u>国内製造販売後において、腫瘍崩壊症候群に関連する副作用（MedDRA SMQ「腫瘍崩壊症候群（狭域）」）は5例報告されている（2023年6月26日時点）。HowardのLaboratory Tumor Lysis Syndrome基準に合致した症例が3例認められ、本剤以外の要因も考えられるものの、本剤と因果関係が否定できない有害事象として報告されている。</u></p> <p><u>医薬品安全監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>通常の医薬品安全性監視活動</u> <p>【選択理由】 <u>製造販売後における腫瘍崩壊症候群の発現状況について情報収集を行うため。</u></p>
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</u> ・ <u>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</u>

	<p>1. <u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供</u></p> <p><u>【選択理由】</u></p> <p><u>製造販売後の腫瘍崩壊症候群の発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</u></p>
--	--

重要な潜在的リスク	
間質性肺疾患	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>CMEK162B2301 試験において、間質性肺疾患に関連する副作用（MedDRA SMQ「間質性肺疾患（広域）」に該当する PT 及び PT「肺障害」）は、Enco 群で 0.5%（1/192 例）に認められ、Grade2 以下であった。CMEK162A2301 試験において、間質性肺疾患に関連する副作用は、本剤単独群で 1.9%（5/269 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 1.1%（3/269 例）であった。本剤単独群で認められた主な副作用は、肺障害及び肺臓炎であった。</p> <p>ARRAY-818-302 試験において、間質性肺疾患に関連する副作用は、本剤、Enco と Cmad 併用群では認められなかった。</p> <p>本剤投与による間質性肺疾患の発現リスクについては明確ではないものの、間質性肺疾患に関連する副作用が発現する可能性が考えられる。</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 <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺疾患の発現頻度は低いことから、通常の医薬品安全性監視活動により製造販売後の副作用の発現状況等を確認するため。</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：なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点で間質性肺疾患との関連は明確ではなく、電子添文での注意喚起は必要ないと判断したため。</p>
静脈血栓塞栓症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p>

	<p>CMEK162B2301 試験において、静脈血栓塞栓症に関連する副作用（MedDRA SMQ「静脈の塞栓および血栓」に該当する PT）は、Enco 群で 0.5%（1/192 例）に認められ、Grade 2 以下であった。CMEK162A2301 試験において、静脈血栓塞栓症に関連する副作用は、本剤単独群で 3.3%（9/269 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 2.2%（6/269 例）であった。</p> <p>ARRAY-818-302 試験において、静脈血栓塞栓症に関連する副作用は、本剤、Enco と Cmab 併用群で 1.8%（4/222 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 1.4%（3/222 例）であった。</p> <p>各試験の本剤投与群で認められた主な副作用は、深部静脈血栓症及び肺塞栓症であった。本剤投与による静脈血栓塞栓症の発現リスクについては明確ではないものの、静脈血栓塞栓症に関連する副作用が発現する可能性が考えられる。</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 <p>【選択理由】</p> <p>静脈血栓塞栓症の発現頻度は低いことから、通常の医薬品安全性監視活動により製造販売後の副作用の発現状況等を確認するため。</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：なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点で静脈血栓塞栓症との関連は明確ではなく、電子添文での注意喚起は必要ないと判断したため。</p>
<p>肝障害患者における安全性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>肝機能障害患者における本剤の薬物動態を検討した CMEK162A2104 試験において、中等度及び重度の肝障害患者の本剤 AUC_{0-∞}が健康成人と比較してそれぞれ約 1.8 及び約 2.1 倍に増大した。CMEK162A2104 試験における主な副作用は軽度から中程度の頭痛、便秘、下腹部痛及び霧視であった。中等度以上の肝障害患者において本剤の血中曝露が増大し、本剤の副作用の発現リスクが上昇する可能性がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>中等度以上の肝障害患者への投与は限定的であることから、通常の医薬品安全性監視活動により製造販売後の中等度以上の肝障害患者における副作用の発現状況等を確認するため。</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、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「薬物動態」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>中等度以上の肝障害患者における用量調節等の情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>胚胎児毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の非臨床試験では、ウサギにおいて母動物にも毒性が認められたが、胚・胎児死亡率の高値や胎児体重の低値が 10 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 1.4 倍）以上の群で、催奇形性（心室中隔欠損及び血管異常）が 20 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 1.9 倍）の群で認められ、ラットにおいて母動物にも毒性が認められたが、胎児体重の低値及び骨化遅延が 30 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 10 倍）以上の群で認められている。妊婦への投与経験がなく本剤投与による胚胎児毒性のリスクについては明確ではないものの、非臨床試験の結果から、胚胎児毒性を引き起こす可能性が考えられる。</p> <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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文にて、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すると記載しており、本剤の妊婦への投与は限定的であると考えている。製造販売後において妊婦に使用された場合は、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集等を行う。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>胚胎児毒性に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
腎機能障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>CMEK162B2301 試験において、腎機能障害に関連する副作用（MedDRA SMQ「急性腎不全（広域）」に該当するPT）は、本剤とEnco併用群で4.7%（9/192例）、Vem群で8.1%（15/186例）、Enco群で1.6%（3/192例）に認められ、このうちGrade 3以上は本剤とEnco併用群で1.0%（2/192例）、Vem群で1.6%（3/186例）、Enco群で0.5%（1/192例）であった。</p> <p>ARRAY-818-302試験において、腎機能障害に関連する副作用は、本剤、EncoとCmab併用群で8.1%（18/222例）に認められ、このうちGrade 3以上は2.7%（6/222例）であった。</p> <p>各試験の本剤投与群で認められた主な副作用は、血中クレアチニン増加及び腎不全であった。なお、腎不全の多くは、下痢や経口摂取低下による脱水などの腎前性因子に起因するものであった。本剤投与による腎機能障害の発現リスクについては明確ではないものの、腎機能障害に関連する副作用が発現する可能性が考えられる。</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 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>腎機能障害の発現頻度は低いことから、通常 of 医薬品安全性監視活動により製造販売後の副作用の発現状況等を確認するため。</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 of リスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。

	<p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における腎機能障害の発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>QT 延長</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>CMEK162B2301 試験において、QT 延長に関連する副作用（MedDRA SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（狭域）」に該当する PT）は、Vem 群で 3.2%（6/186 例）、Enco 群で 2.6%（5/192 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は Enco 群で 0.5%（1/192 例）であった。本剤と Enco 併用群及び Enco 群において、トルサード ド ポアント及び心室性不整脈の副作用は報告されなかった。本剤と Enco 併用群において QT 延長に関連する副作用の発現は認められていないが、QTcF 値の最大値が 500 ms を超えた症例は 0.5%（1/186 例）、ベースラインからの QTcF の増加が 60 ms を超えた症例は 5.4%（10/186 例）であった。</p> <p>ARRAY-818-302 試験において、QT 延長に関連する副作用は、本剤、Enco と Cmab 併用群で 0.9%（2/222 例）に認められ、Grade 3 以上は認められなかった。</p> <p>本剤投与による QT 延長の発現リスクについては明確ではないものの、QT 延長に関連する副作用が発現する可能性が考えられる。</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 <p>【選択理由】</p> <p>QT 延長に関連する副作用の発現頻度は低いことから、通常の医薬品安全性監視活動により製造販売後の副作用の発現状況等を確認するため。</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、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>QT 延長に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下でのがん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌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： がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に実診療下で使用した際の有効性を検討するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌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： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。

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： 副作用、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	
<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	
<p>【安全性検討事項】 眼障害、心機能障害、高血圧、横紋筋融解症、肝機能障害、出血</p> <p>【目的】 <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に対し、本剤及び Enco の 2 剤併用療法を実施した場合の製造販売後における安全性検討事項の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与える要因について検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施期間：製造販売承認取得から 5 年（見込み） ・ 登録期間：製造販売承認取得から 2020 年 8 月（調査票収集対象）※ ※：調査票の収集対象となる登録期間については、2020 年 8 月 31 日で終了したが、全例調査に係る承認条件が解除されるまでは、必要に応じ調査票を収集して適切な情報を入手できる体制を維持する。 ・ 目標症例数：本剤と Enco の併用療法として 150 例（安全性解析対象症例数） ・ 実施方法：本剤使用患者全例を対象とした中央登録方式にてプロスペクティブに実施する。 ・ 観察期間：12 カ月間 <p>なお、本剤と Enco の併用で一つの調査を実施する。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 観察期間の設定根拠 <p>臨床試験（CMEK162B2301 試験）の Combo450 群において、本調査の安全性検討事項である「皮膚悪性腫瘍」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「眼障害」、「心機能障害」、「高血圧」、「横紋筋融解症」、「肝機能障害」、「出血」の副作用は各々 75.0%（3/4 例）、92.3%（12/13 例）、97.4%（76/78 例）、82.6%（19/23 例）、100.0%（13/13 例）、92.2%（59/64 例）、94.4%（34/36 例）及び 100.0%（9/9 例）が併用開始から 12 カ月以内に発現していた。最も発現割合</p>	

	<p>の低い事象においても 75.0%が 12 カ月以内に発現していることから、観察期間を 12 カ月と設定することで発現状況の把握が可能と考えたため。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数の設定根拠 <p>臨床試験（CMEK162B2301 試験）の Combo450 群において、本調査の安全性検討事項である「皮膚悪性腫瘍」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「眼障害」、「心機能障害」、「高血圧」、「横紋筋融解症」、「肝機能障害」、「出血」の副作用発現率は各々 2.1%（4/192 例）、6.8%（13/192 例）、40.6%（78/192 例）、12.0%（23/192 例）、6.8%（13/192 例）、33.3%（64/192 例）、18.8%（36/192 例）及び 4.7%（9/192 例）であった。150 例収集することにより、副作用発現率 2.1%の副作用を 95.9%の確率で 1 件検出可能であることから安全性検討事項の検討が可能であると考えたため。</p> <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：安全性検討事項の発現状況について検討を行うため。 ・ 最終報告作成時：最終のデータ固定が終了した段階で、安全性情報について最終的な検討を行うため。 <p>【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】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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変更要否について検討を行う。
<p>がん化学療法後に増悪した<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査</p>	
	<p>【安全性検討事項】 眼障害、心機能障害、高血圧、横紋筋融解症、肝機能障害、出血</p> <p>【目的】 がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、本剤、Enco 及び C_{mab}（以下、3 剤併用）又は Enco 及び C_{mab}（以下、2 剤併用）を実診療下で使用した際の有効性及び安全性に係る情報等を収集・解析することを目的に、製造販売後調査を実施する。特に本調査で設定した安全性検討事項に該当する副作用については、発現頻度や発現に影響を与えうる背景因子等について検討を行う。</p>

【実施計画】

- ・ 実施期間：2021年2月から2025年1月（4年）
- ・ 登録期間：2021年2月から2023年7月（2年6カ月）
- ・ 目標症例数：
本剤、Enco 及び Cmab の3剤併用で使用開始した症例150例（安全性解析対象症例数）
Enco 及び Cmab の2剤併用で使用開始した症例70例（安全性解析対象症例数）
- ・ 実施方法：中央登録方式
- ・ 観察期間：12カ月間

なお、本剤、Enco 及び Cmab の3剤併用と Enco 及び Cmab の2剤併用で一つの調査を実施する。

【実施計画の根拠】

- ・ 観察期間の設定根拠
臨床試験（ARRAY-818-302試験）の本剤、Enco 及び Cmab の3剤併用群から、本調査の安全性検討事項に設定した「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「眼障害」、「心機能障害」、「高血圧」、「横紋筋融解症」、「肝機能障害」、「出血」について、3剤併用開始から6カ月以内に発現した副作用の発現割合を算出すると、各々96.4%（27/28例）、98.2%（54/55例）、100.0%（12/12例）、100.0%（2/2例）、95.5%（42/44例）、100.0%（16/16例）及び100.0%（14/14例）であった。なお、「皮膚悪性腫瘍」については症例の収集はなかった。
また、臨床試験（ARRAY-818-302試験）の Enco 及び Cmab の2剤併用群から、本調査の安全性検討事項に設定した「皮膚悪性腫瘍」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」及び「眼障害」について、2剤併用開始から6カ月以内に発現した副作用の発現割合を算出すると、各々75.0%（3/4例）、100.0%（9/9例）、及び94.1%（16/17例）であった。
一方、臨床試験（ARRAY-818-302試験）の全生存期間（OS）の3剤併用群及び2剤併用群の中央値がそれぞれ9.0カ月及び8.4カ月であり、本調査の有効性評価の観点から12カ月の観察期間が必要であると考えた。
以上のことから、観察期間を12カ月と設定した。
- ・ 目標症例数の設定根拠

3 剤併用で使用開始した症例の安全性検討事項のうち、臨床試験（ARRAY-818-302 試験）の本剤、Enco 及び Cmac の 3 剤併用群において、最も発現頻度の低いものは「高血圧」（0.9%、2/222 例）であった。本調査において安全性検討事項の発現状況の把握、検討及び実現可能性を考慮し症例数を 150 例と設定した場合、臨床試験（ARRAY-818-302 試験）で、最も発現頻度が低い「高血圧」が 1 例以上検出可能であり、加えて、本調査の安全性検討事項に関する事象を広く収集することが可能となることから、目標症例数を 150 例と設定した。なお、安全性の評価に必要な 150 名を集積することで有効性の検討も可能と考えた。

また、2 剤併用で使用開始した症例の安全性検討事項のうち、臨床試験（ARRAY-818-302 試験）の Enco 及び Cmac の 2 剤併用群において、最も発現頻度の低いものは「皮膚悪性腫瘍」（1.9%、4/216 例）であった。本調査において安全性検討事項の発現状況の把握、検討及び実現可能性を考慮し症例数を 70 例と設定した場合、臨床試験（ARRAY-818-302 試験）で、最も発現頻度が低い「皮膚悪性腫瘍」が 1 例以上検出可能であり、加えて、本調査の安全性検討事項に関する事象を広く収集することが可能となることから、目標症例数を 70 例と設定した。

【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包括的な検討を行うため。
- ・ 最終報告作成時：最終のデータ固定が終了した段階で、安全性及び有効性情報について最終的な検討を行うため。

【当該医薬品安全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時期の決定基準】

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。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌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がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌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・提供	
<p>【安全性検討事項】 心機能障害、高血圧、横紋筋融解症、肝機能障害、眼障害、出血、<u>腫瘍崩壊症候群</u></p> <p>【目的】 本剤の安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 企業ホームページ及び PMDA ホームページに掲載する。 ・ 納入時に MR が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 <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> <p>調査・試験結果が得られた時点において、資材配布状況、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策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あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>	

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				
副作用、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 （ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫）	該当なし	販売開始から 6 カ月後	終了	作成済み （2019 年 10 月提出）
市販直後調査 （がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）	該当なし	承認取得から 6 カ月後	終了	作成済み （2021 年 7 月提出）
<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	150 例	安全性定期報告時 最終報告作成時	実施中	最終報告書作成時 （2024 年 2 月予定）
がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査	220 例（3 剤併用 150 例、2 剤併用 70 例）	安全性定期報告時 最終報告作成時	実施中	最終報告書作成時 （2025 年 7 月予定）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画一覧

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
-----------------	----------------	------------	------	-----------

がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査	220 例 (3 剤併用 150 例、2 剤併用 70 例)	安全性定期報告時 最終報告作成時	実施中	最終報告書作成時 (2025 年 7 月予定)
---	--------------------------------	---------------------	-----	----------------------------

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 カ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌)	承認取得から 6 カ月後	終了
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成・提供	安全性定期報告書提出時	実施中