

**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7年 11月 25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	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	胚胎児毒性	
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 <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		

↓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
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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。

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 3. 2024年5月17日 ～2026年9月26日	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	<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、がん化学療法後に増悪した<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌 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	<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 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 3. がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌 4. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌 		
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。		
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2019年1月8日承認：<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪 		

	<p>性黒色腫</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <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 ・ 2024年5月17日承認事項一部変更承認：がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌
--	---

変更の履歴	
前回提出日：2024年 5月 28日	
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「1.1 安全性検討事項」、「1.2 有効性に関する検討事項」、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」において、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に関する内容を変更 2. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂 	
<p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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が終了したため 2. ビラフトビカプセルの <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・直腸癌に関する承認事項一部変更承認及び記載整備のため 	

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><i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者を対象とした国内第 II 相試験（以下、ONO-7702/7703-03 試験）において、心機能障害に関連する副作用は、本剤と Enco 併用群で 22.7%（5/22 例）に認められ、Grade 3 以上は認められなかった。</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 <p>【選択理由】</p>

	<p><u>製造販売後における心機能障害の発現状況について情報収集を行うため。</u></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】</p> <p>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>
高血圧	
	<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>ONO-7702/7703-03 試験において、高血圧に関連する副作用は、本剤と Enco 併用群で 4.5%（1/22 例）に認められ、Grade 3 以上は認められなかった。</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"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動

	<p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における高血圧の発現状況について情報収集を行うため。</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>
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>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%（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 Cmaab 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、</p>

	<p>Enco と Cmax 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。</p> <p>ONO-7702/7703-03 試験において、横紋筋融解症に関連する副作用は、本剤と Enco 併用群で 45.5% (10/22 例) に認められ、Grade 3 以上は認められなかった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 18.2% (4/22 例) であり、横紋筋融解症は認められなかった。</p> <p>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 <p>【選択理由】</p> <p><u>製造販売後における横紋筋融解症の発現状況について情報収集を行うため。</u></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。 <ul 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</p>

	<p>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>ONO-7702/7703-03 試験において、肝機能障害に関連する副作用は、本剤と Enco 併用群で 18.2% (4/22 例) に認められ、このうち Grade 3 以上は 4.5% (1/22 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 <p>【選択理由】</p> <p><u>製造販売後における肝機能障害の発現状況について情報収集を行うため。</u></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</p>

	<p>で 22.0% (41/186 例)、Enco 群で 18.8% (36/192 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) 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 Grade 3 以上は 0.5% (1/222 例) であった。</p> <p>ONO-7702/7703-03 試験において、眼障害に関連する副作用は、本剤と Enco 併用群で 68.2% (15/22 例) に認められ、Grade 3 以上は認められなかった。</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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p><u>製造販売後における眼障害の発現状況について情報収集を行うため。</u></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）（狭域）」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</p>

	<p>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>ONO-7702/7703-03 試験において、出血に関連する副作用は、本剤と Enco 併用群で 9.1% (2/22 例) に認められ、Grade 3 以上は認められなかった。</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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p><u>製造販売後における出血の発現状況について情報収集を行うため。</u></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>
腫瘍崩壊症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。</p> <p>医薬品安全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>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。</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」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>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。</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 Cmax 併用群では認められなかった。</p> <p>ONO-7702/7703-03 試験において、間質性肺疾患に関連する副作用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>
<p>静脈血栓塞栓症</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、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 Cmax 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>ONO-7702/7703-03 試験において、静脈血栓塞栓症に関連する副作用は認められなかった。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動 <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>
肝障害患者における安全性	
	<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 $AUC_{0-\infty}$ 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>
	<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>
胚胎児毒性	
	<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</p>

	<p>(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、胎児毒性を引き起こす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>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>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>ONO-7702/7703-03 試験において、腎機能障害に関連する副作用は、本剤と Enco 併用群で 18.2%（4/22 例）に認められ、Grade 3 以上は認められなかった。</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</p>

	<p>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"> ・ 通常の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「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>
QT 延長	
	<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>ONO-7702/7703-03 試験において、QT 延長に関連する副作用は、本剤と Enco 併用群で 9.1%（2/22 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
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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</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。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p><u>なし</u></p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p><u>なし</u></p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 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 of 検討（及び実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動
<u>なし</u>

3. 有効性に関する調査・試験 of 計画 of 概要

なし

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】</p> <p>心機能障害、高血圧、横紋筋融解症、肝機能障害、眼障害、出血、腫瘍崩壊症候群</p> <p>【目的】</p> <p>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	終了	作成済み （2024 年 1 月提出）
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	<u>終了</u>	<u>作成済み</u> <u>（2025 年 9 月提出）</u>

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
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	終了	作成済み (2025 年 9 月提出)

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