ビラフトビカプセル50mg、

ビラフトビカプセル75mgに係る

医薬品リスク管理計画書

小野薬品工業株式会社

（別紙様式 2）

ビラフトビカプセル 50mg、ビラフトビカプセル 75mg に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ビラフトビカプセル50mg ビラフトビカプセル75mg	有効成分	エンコラフェニブ
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8年 9月 18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】
皮膚悪性腫瘍	皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍	なし
眼障害	QT 延長	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	CYP3A 阻害剤併用時の薬物相互作用	
腫瘍崩壊症候群	胚胎児毒性	
	心機能障害	
	高血圧	
	横紋筋融解症	
	肝機能障害	
	出血	
	間質性肺疾患	
	腎機能障害	

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本剤、Bini 及び Cmab（以下、3剤併用）又は本剤及び Cmab（以下、2剤併用）の治療法ごとの有効性

↓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。

（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 3. 2024年5月17日 ～2026年9月26日 4. 10年	承認番号	①23100AMX00007000 ②30200AMX00747000
国際誕生日	2018年6月27日		
販売名	①ビラフトビカプセル50mg ②ビラフトビカプセル75mg		
有効成分	エンコラフェニブ		
含量及び剤形	①1カプセル中にエンコラフェニブ50mg を含有するカプセル剤 ②1カプセル中にエンコラフェニブ75mg を含有するカプセル剤		
用法及び用量	1. *BRAF*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*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌 ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 2. *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 セツキシマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして300mgを1日1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. *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 2. *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 3. がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌		

	4.　*BRAF* 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	・　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7月26日承認：ビラフトビカプセル75mg ・　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 ・　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 *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌 ・　2025年11月20日承認事項一部変更承認：*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の効能又は効果、用法及び用量の変更

変更の履歴
前回提出日：2025年 11月 19日
変更内容の概要： 1.　医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂
変更理由： 1.　令和 8 年 8 月 25 日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に基づく、抗 HIV 薬との併用に関する注意の追加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	
皮膚悪性腫瘍	
	重要な特定されたリスクとした理由： *BRAF* 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、皮膚悪性腫瘍に関連する副作用（MedDRA HLGT「悪性及び詳細不明の皮膚新生物」に該当する PT）は、本剤とビニメチニブ（以下、Bini）併用群で 2.1%（4/192 例）、ベムラフェニブ（以下、Vem）群で 14.5%（27/186 例）、本剤単独群で 9.4%（18/192 例）に認められ、このうち CTCAE のグレード（以下、Grade）3 以上は Vem 群で 5.4%（10/186 例）、本剤単独群で 2.1%（4/192 例）であった。 がん化学療法後に増悪した *BRAF* 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、皮膚悪性腫瘍に関連する副作用は、本剤とセツキシマブ（以下、Cmab）併用群で 1.9%（4/216 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 0.9%（2/216 例）であった。なお、本剤、Bini と Cmab 併用群では発現は認められなかった。 *BRAF* 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、皮膚悪性腫瘍に関連する副作用は認められなかった。 *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国際共同第 III 相臨床試験（以下、ONO-7702-03/C4221015 試験）において、皮膚悪性腫瘍に関連する副作用は、本剤、Cmab と FOLFOX 併用群で 2.6%（6/232 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 1.3%（3/232 例）であった。 各試験の本剤投与群で認められた主な副作用は、基底細胞癌、表皮内悪性黒色腫、悪性黒色腫及びケラトアカントーマであった。 また、基底細胞癌及び悪性黒色腫等の皮膚悪性腫瘍は類薬においても同様の副作用が報告されている。
	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

	【選択理由】 製造販売後における皮膚悪性腫瘍の発現状況について情報収集を行うため。
	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、電子化された添付文書（以下、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。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 【選択理由】 臨床試験における皮膚悪性腫瘍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。
眼障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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 Bini 併用群で 40.6%（78/192 例）、Vem 群で 22.0%（41/186 例）、本剤単独群で 18.8%（36/192 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は併用群で 2.6%（5/192 例）であった。 ARRAY-818-302 試験において、眼障害に関連する副作用は、本剤、Bini と Cmab 併用群で 24.8%（55/222 例）、本剤と Cmab 併用群で 7.4%（16/216 例）に認められ、このうちGrade 3 以上はそれぞれ 0.5%（1/222 例）、0.5%（1/216 例）であった。 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 Bini 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。 ONO-7702-03/C4221015 試験において、眼障害に関連する副作用は、本剤、Cmab と FOLFOX 併用群で 6.9%（16/232 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 0.9%（2/232 例）であった。 各試験の本剤投与群で認められた主な副作用は、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、網膜剥離、網脈絡膜症及び黄斑浮腫であった。 また、ぶどう膜炎及び虹彩毛様体炎は類薬においても同様の副作用が報告されている。
	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 【選択理由】 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。
	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、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。 1.　医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 【選択理由】 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。
手掌・足底発赤知覚不全症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： CMEK162B2301 試験において、手掌・足底発赤知覚不全症候群に関連する副作用（MedDRA　PT「手掌・足底発赤知覚不全症候群」）は、併用群で 6.8%（13/192 例）、Vem 群で 12.4%（23/186 例）、本剤単独群で 49.5%（95/192 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は Vem 群で 1.1%（2/186 例）、本剤単独群で 13.0%（25/192 例）であった。併用群と比較し、本剤単独群で高い発現割合であった。 ARRAY-818-302 試験において、手掌・足底発赤知覚不全症候群に関連する副作用は、本剤、Bini と Cmab 併用群で 12.6%（28/222 例）、本剤と Cmab 併用群で 4.2%（9/216 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤と Cmab 併用群で 0.5%（1/216 例）であった。 ONO-7702/7703-03 試験において、手掌・足底発赤知覚不全症候群に関連する副作用は、本剤と Bini 併用群で 27.3%（6/22 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 4.5%（1/22 例）であった。 ONO-7702-03/C4221015 試験において、手掌・足底発赤知覚不全症候群に関連する副作用は、本剤、Cmab と FOLFOX 併用群で 15.5%（36/232 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 3.0%（7/232 例）であった。 また、手掌・足底発赤知覚不全症候群は類薬においても同様の副作用が報告されている。

	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 【選択理由】 製造販売後における手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況について情報収集を行うため。
	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、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」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。 1.　医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 【選択理由】 臨床試験における手掌・足底発赤知覚不全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。
腫瘍崩壊症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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。
	医薬品安全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】 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。
	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、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。 1.　医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 【選択理由】 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。

重要な潜在的リスク	
皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： CMEK162B2301 試験において、皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍に関連する副作用（MedDRA SMQ「悪性腫瘍」に該当する PT のうち HLGT「悪性及び詳細不明の皮膚新生物」に該当する PT を除く）は併用群で 1.0%（2/192 例）、Vem 群で 5.9%（11/186 例）、本剤単独群で 1.0%（2/192 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は Vem 群で 3.8%（7/186 例）であった。 ARRAY-818-302 試験において、皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍に関連する副作用は、本剤と Cmab 併用群で 0.5%（1/216 例、Grade 2）に認められ、本剤、Bini と Cmab 併用群では認められなかった。 ONO-7702/7703-03 試験において、皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍に関連する副作用は認められなかった。 ONO-7702-03/C4221015 試験において、皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍に関連する副作用は、本剤、Cmab と FOLFOX 併用群では認められなかった。 RAS 変異を有する皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍は BRAF 阻害剤の薬理学的機序により起こりうるとされており、臨床試験での発現状況を考慮すると本剤投与による皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍の発現リスクについては明確ではないものの、皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍に関連する副作用が発現する可能性が考えられる。
	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 【選択理由】 皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍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。

	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、電子添文の「重要な基本的注意」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。 【選択理由】 皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍の発現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。
QT 延長	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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）、本剤単独群で 2.6%（5/192 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤単独群で 0.5%（1/192 例）であった。本剤と Bini 併用群及び本剤単独群において、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 Bini 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。 ARRAY-818-302 試験において、QT 延長に関連する副作用は、本剤、Bini と Cmab 併用群で 0.9%（2/222 例）、本剤と Cmab 併用群で 0.9%（2/216 例）に認められ、Grade 3 以上は認められなかった。 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 Bini 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。 ONO-7702-03/C4221015 試験において、QT 延長に関連する副作用は、本剤、Cmab と FOLFOX 併用群で 4.3%（10/232 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 0.9%（2/232 例）であった。 また、がん患者を対象とした海外第 I 相試験（CLGX818X2101 試験）成績を用いて、本剤の血漿中濃度と投与前のベースライン値からの QTcF の変化量との関係について解析したところ、本剤 450 mg 投与における定常状態時の平均最高血漿中濃度における QTcF の変化量は 12.2 ms（90%信頼区間の上限：18.8 ms）と推定され、本剤の投与により 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。

	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】 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。
	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、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。 【選択理由】 QT 延長の発現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。
CYP3A 阻害剤併用時の薬物相互作用	
	重要な潜在的リスクとした理由： 中程度及び強い CYP3A4 阻害剤（ジルチアゼム及びポサコナゾール）と本剤 50 mg を併用した健康成人での臨床試験（ARRAY-818-105 試験）において、併用時の本剤の $AUC_{0-\infty}$は本剤単独投与時と比較してそれぞれ約 1.8 倍及び約 2.8 倍に増加し、本剤の Cmax はそれぞれ約 1.4 倍及び約 1.7 倍に増加した。本剤と CYP3A 阻害剤を併用した際に、本剤による副作用の発現リスクが上昇するおそれがある。
	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 【選択理由】 電子添文にて、本剤使用時は CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮する旨を記載しており、CYP3A 阻害剤との併用は限定的であると考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により製造販売後における CYP3A 阻害剤と本剤併用時の副作用の発現状況等を確認するため。
	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、電子添文の「相互作用」及び「薬物動態」の項に記載して注意喚起する。

	【選択理由】 中程度及び強い CYP3A 阻害剤と本剤との併用時の薬物相互作用を検討した臨床試験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。
胚胎児毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の非臨床試験では、ラットにおいて母動物に毒性は認められなかったが、胎児体重の低値及び骨化遅延が 20 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 27 倍）の群で認められ、ウサギにおいては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 75 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 180 倍）の群で認められている。胚・胎児に対する無毒性量は、ラットで 5 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 6.5 倍）、ウサギで 25 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 73 倍）であり、ラットにおいて母動物に対する毒性を示さない投与量から胎児毒性が認められた。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。
	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】 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。
	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、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。 【選択理由】 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。
心機能障害	
	重要な潜在的リスクとした理由：

	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 Bini 併用群で 12.0%（23/192 例）、Vem 群で 10.2%（19/186 例）、本剤単独群で 7.3%（14/192 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤と Bini 併用群で 1.6%（3/192 例）、本剤単独群で 1.0%（2/192 例）であった。 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、Bini と Cmab 併用群で 5.4%（12/222 例）、本剤と Cmab 併用群で 2.3%（5/216 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤、Bini と Cmab 併用群で 0.5%（1/222 例）であった。 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 Bini 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。 ONO-7702-03/C4221015 試験において、心機能障害に関連する副作用は、本剤、Cmab と FOLFOX 併用群で 3.9%（9/232 例）に認められ、Grade 3 以上は認められなかった。 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。本剤投与による心機能障害の発現リスクについては明確ではないものの、心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。
	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】 本剤はビニメチニブと併用され、ビニメチニブの重要な特定されたリスクとして追加の医薬品安全性監視活動を実施するため。
	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、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「特定の背景を有する患者に関する注意」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。 【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。
高血圧	

	重要な潜在的リスクとした理由： 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 Bini 併用群で 6.8%（13/192 例）、Vem 群で 5.9%（11/186 例）、本剤単独群で 2.1%（4/192 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤と Bini 併用群で 2.6%（5/192 例）、Vem 群で 2.7%（5/186 例）、本剤単独群で 1.0%（2/192 例）であった。 ARRAY-818-302 試験において、高血圧に関連する副作用は、本剤、Bini と Cmab 併用群で 0.9%（2/222 例）、本剤と Cmab 併用群で 0.9%（2/216 例）に認められ、このうち Grade 3 以上はそれぞれ 0.5%（1/222 例）、0.5%（1/216 例）であった。 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 Bini 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。 ONO-7702-03/C4221015 試験において、高血圧に関連する副作用は、本剤、Cmab と FOLFOX 併用群で 1.3%（3/232 例）に認められ、Grade 3 以上は認められなかった。 各試験の本剤投与群で認められた主な副作用は、高血圧及び高血圧クリーゼであった。本剤投与による高血圧の発現リスクについては明確ではないものの、高血圧に関連する副作用が発現する可能性が考えられる。
	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 【選択理由】 本剤はビニメチニブと併用され、ビニメチニブの重要な特定されたリスクとして追加の医薬品安全性監視活動を実施するため。
	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、電子添文の「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。 【選択理由】 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。
横紋筋融解症	
	重要な潜在的リスクとした理由：

	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 Bini 併用群で 33.3%（64/192 例）、Vem 群で 23.7%（44/186 例）、本剤単独群で 32.3%（62/192 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤と Bini 併用群で 5.7%（11/192 例）、Vem 群で 1.6%（3/186 例）、本剤単独群で 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 Bini 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、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。 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、Bini と Cmab 併用群で 19.8%（44/222 例）、本剤と Cmab 併用群で 13.4%（29/216 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は、それぞれ 6.3%（14/222 例）、0.5%（1/216 例）であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は本剤、Bini と Cmab 併用群で 7.2%（16/222 例、うち Grade 3 以上は 3.2%、7 例）、本剤と Cmab 併用群で 0.5%（1/216 例、Grade 1）であり、横紋筋融解症は両群ともに認められなかった。 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 Bini 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。 ONO-7702-03/C4221015 試験において、横紋筋融解症に関連する副作用は、本剤、Cmab と FOLFOX 併用群で 17.7%（41/232 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 0.9%（2/232 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認められなかった。 各試験の本剤投与群で認められた主な副作用は、筋肉痛及び血中クレアチニン増加であった。本剤投与による横紋筋融解症の発現リスクについては明確ではないものの、横紋筋融解症に関連する副作用が発現する可能性が考えられる。
	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 【選択理由】 本剤はビニメチニブと併用され、ビニメチニブの重要な特定されたリスクとして追加の医薬品安全性監視活動を実施するため。

	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、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。 【選択理由】 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。
肝機能障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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 Bini 併用群で 18.8%（36/192 例）、Vem 群で 20.4%（38/186 例）、本剤単独群で 9.9%（19/192 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤と Bini 併用群で 11.5%（22/192 例）、Vem 群で 4.3%（8/186 例）、本剤単独群で 4.2%（8/192 例）であった。 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、Bini と Cmab 併用群で 7.2%（16/222 例）、本剤と Cmab 併用群で 3.2%（7/216 例）に認められ、このうち Grade 3 以上はそれぞれ 1.4%（3/222 例）、0.5%（1/216 例）であった。 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 Bini 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。 ONO-7702-03/C4221015 試験において、肝機能障害に関連する副作用は、本剤、Cmab と FOLFOX 併用群で 17.2%（40/232 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 1.7%（4/232 例）であった。 各試験の本剤投与群で認められた主な副作用は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。本剤投与による肝機能障害の発現リスクについては明確ではないものの、肝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。

	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】 本剤はビニメチニブと併用され、ビニメチニブの重要な特定されたリスクとして追加の医薬品安全性監視活動を実施するため。
	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、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。 【選択理由】 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。
出血	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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Bini併用群で 4.7%（9/192 例）、Vem 群で 1.6%（3/186 例）、本剤単独群で 3.1%（6/192 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤と Bini 併用群で 0.5%（1/192 例）であった。 ARRAY-818-302 試験において、出血に関連する副作用は、本剤、Bini と Cmab 併用群で 6.3%（14/222 例）、本剤と Cmab 併用群で 4.6%（10/216 例）に認められ、このうちGrade 3 以上は本剤、Bini と Cmab 併用群で 1.8%（4/222 例）であった。 ONO-7702/7703-03 試験において、出血に関連する副作用は、本剤とBini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。 ONO-7702-03/C4221015 試験において、出血に関連する副作用は、本剤、Cmab と FOLFOX 併用群で 20.3%（47/232 例）に認められ、このうちGrade 3 以上は 0.4%（1/232 例）であった。 各試験の本剤投与群で認められた主な副作用は、直腸出血、鼻出血及び胃腸出血であった。本剤投与による出血の発現リスクについては明確ではないものの、出血に関連する副作用が発現する可能性が考えられる。

	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 【選択理由】 本剤はビニメチニブと併用され、ビニメチニブの重要な特定されたリスクとして追加の医薬品安全性監視活動を実施するため。
	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、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。 【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。
間質性肺疾患	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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、本剤単独群で 0.5%（1/192 例）に認められ、Grade 2 以下であった。 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、Bini と Cmab 併用群及び本剤と Cmab 併用群で認められなかった。 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。 ONO-7702-03/C4221015 試験において、間質性肺疾患に関連する副作用は、本剤、Cmab と FOLFOX 併用群で 2.2%（5/232 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 0.4%（1/232 例）であった。 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。
	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】 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。

	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 【選択理由】 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。
腎機能障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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 Bini 併用群で 4.7%（9/192 例）、Vem 群で 8.1%（15/186 例）、本剤単独群で 1.6%（3/192 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤と Bini 併用群で 1.0%（2/192 例）、Vem 群で 1.6%（3/186 例）、本剤単独群で 0.5%（1/192 例）であった。 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、Bini と Cmab 併用群で 8.1%（18/222 例）、本剤と Cmab 併用群で 1.9%（4/216 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は本剤、Bini と Cmab 併用群で 2.7%（6/222 例）であった。 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 Bini 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。 ONO-7702-03/C4221015 試験において、腎機能障害に関連する副作用は、本剤、Cmab と FOLFOX 併用群で 3.0%（7/232 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 0.9%（2/232 例）であった。 各試験の本剤投与群で認められた主な副作用は、血中クレアチニン上昇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。
	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】 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。

	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、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。 【選択理由】 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。

重要な不足情報
なし

1.2 有効性に関する検討事項

<table>
<tr><td colspan="2">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本剤、Bini 及び Cmab（以下、3 剤併用）又は本剤及び Cmab（以下、2 剤併用）の治療法ごとの有効性</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>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 *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に実診療下で 3 剤併用又は 2 剤併用を使用した際の有効性を検討するため。</td></tr>
<tr><td>有効性に関する調査・試験の名称：
なし</td></tr>
<tr><td>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：
なし</td></tr>
</table>

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
なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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	
	【安全性検討事項】 皮膚悪性腫瘍、眼障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、腫瘍崩壊症候群 【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。 【具体的な方法】 ・　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。 【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】 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。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

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（*BRAF* 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 *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）	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）
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	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 *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	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）

5.2 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 *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	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（*BRAF* 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 *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）	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