

ゼルボラフ錠240mg
に係る医薬品リスク管理計画書

中外製薬株式会社

ゼルボラフ錠 240mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ゼルボラフ錠240mg	有効成分	ベムラフェニブ
製造販売業者	中外製薬株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和5年11月7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】
有棘細胞癌	RAS 遺伝子変異を有する悪性腫瘍の進行	なし
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	顔面神経麻痺	
肝障害	骨髄抑制	
光線過敏症	消化管ポリープ	
QT 間隔延長		
皮膚障害		
過敏症		
眼障害（ブドウ膜炎等）		
放射線毒性の増強		
急性腎障害		
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓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
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

↓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
医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）
患者への情報提供（患者向ハンドブック）

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：中外製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	平成26年12月26日	薬効分類	874291
再審査期間	10年	承認番号	22600AMX01406000
国際誕生日	平成23年8月17日		
販売名	ゼルボラフ錠 240 mg		
有効成分	ベムラフェニブ		
含量及び剤形	1錠にベムラフェニブとして 240 mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはベムラフェニブとして1回 960 mg を1日2回経口投与する。		
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			

変更の履歴

前回提出日：
2022年7月26日

変更内容の概要：
I/II 相臨床試験からの継続試験を削除。

変更理由：
患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づく削除。

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： 海外第 III 相臨床試験（NO25026試験）において、有棘細胞癌（MedDRA 基本語：皮膚有棘細胞癌，ケラトアkantoma，ボーエン病を含む）（以下，cuSCC）が本剤群27.3%（92/337例），対照群（ダカルバジン）1.4%（4/287例）に認められ，対照群と比較し本剤群において発現頻度が高かった。 NO25026試験，海外第 II 相試験（NP22657試験）及び臨床薬理試験（NP25163試験）で発現した cuSCC のうち，腫瘍検体が得られた268検体を中央病理診断した結果，悪性度の高い皮膚有棘細胞癌と診断された検体は2.2%であり，ほとんどは悪性度の低いケラトアkantoma等であり，主に外科手術により管理可能であった。 国内第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）において，cuSCC の発現はなかった。 cuSCC の切除検体の分子生物学的特徴の解析により，高頻度（60%）に <i>RAS</i> 遺伝子変異が確認されたことより，<i>RAS</i> 遺伝子変異が本剤投与中の cuSCC の発現の促進因子である可能性が示唆された。また，<i>HRAS</i> 遺伝子変異を有する又は導入したマウス及びヒト細胞株を用いた検討により，本剤が細胞増殖を促進することが確認された。</p> <p>以上の理由より，重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>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 (1) 特定使用成績調査（重点調査項目に設定） 【選択理由】 (1) 特定使用成績調査にて得られた情報を基に，使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな追加の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。</p>
	<p>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 電子添文の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」に記載。また，患者向医薬品ガイドに記載。 ・追加のリスク最小化活動 (1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） (2) 患者への情報提供（患者向ハンドブック） 【選択理由】 (1)(2) 本剤の適正使用を目的とし，医療関係者及び患者に対して，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>
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外第 III 相臨床試験（NO25026試験）において，有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍が本剤群5.9%（20/337例），対照群（ダカルバジン）1.0%（3/287例）に認められた。 本剤群において，Grade1が0.6%（2/337例），Grade2が0.6%（2/337例），Grade3が4.2%（14/337例），Grade4が0.3%（1/337例），Grade5が0.3%（1/337例）であった。 国内第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）において発現はなかった。 NO25026試験において，対照群（ダカルバジン）のうち37例が本剤にクロスオーバー</p>

	<p>しており、クロスオーバー後の1例に皮膚以外の扁平上皮癌が認められた。臨床試験のカットオフ日以降の Roche 社データベース解析により皮膚以外の扁平上皮癌は、海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験) の本剤群、海外第 I 相臨床試験 (PLX06-02試験)、海外臨床薬理試験 (NP25158試験) でそれぞれ1例の発現が認められた。非臨床試験結果より、本剤投与による ERK の活性化が cuSCC の増殖に寄与していることが示唆されており、扁平上皮癌は皮膚以外で発現する可能性も考えられる。</p> <p>以上の理由より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>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 (1) 特定使用成績調査 (重点調査項目に設定) 【選択理由】 (1) 特定使用成績調査にて得られた情報を基に、使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し、新たな追加の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。</p>
	<p>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 電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」に記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 ・追加のリスク最小化活動 (1) 医療関係者への情報提供 (適正使用ガイド) (2) 患者への情報提供 (患者向ハンドブック) 【選択理由】 (1)(2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、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>
<p>肝障害</p>	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験) において、肝障害が本剤群27.0% (91/337例)、対照群 (ダカルバジン) 6.6% (19/287例) に認められた。 肝障害のうち最も多くみられた事象は、血中アルカリホスファターゼ増加 [本剤群 9.5% (32/337例)、対照群 (ダカルバジン) 0% (0/287例)] (以下、数値のみ記載)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [8.3% (28/337例)、1.7% (5/287例)]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [6.8% (23/337例)、1.0% (3/287例)]、血中ビリルビン増加 [8.6% (29/337例)、0.3% (1/287例)]、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 [6.8% (23/337例)、1.4% (4/287例)] であり、対照群と比較し本剤群において発現頻度が高かった。 NO25026試験において、本剤群で Grade3以上の肝障害のほとんどは血中アルカリホスファターゼ増加 (Grade3 : 3.3% (11/337例)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (Grade3 : 3.6% (12/337例)、Grade4 : 0.6% (2/337例)) であった。 国内第 I/II 相臨床試験 (JO28178試験) において、肝障害が45.5% (5/11例) 発現し、その内 Grade3の発現は9.1% (1/11例) であった。 BRAF V600変異を有する転移性悪性黒色腫患者を対象とした8試験 (NO25026試験、NP22657試験、PLX06-02試験、NP25163試験、NP22676試験、NP25396試験、NP25158試験及び JO28178試験) において、Hy's law に該当する患者を抽出した結果、Hy's law の基準に従った薬剤性肝障害は海外臨床薬理試験 (NP22676試験)、海外第 II 相臨床試験 (NP22657試験)、NO25026試験において11例に発現した。JO28178試験では、Hy's</p>

	<p>law に該当する患者は認められなかった。</p> <p>Roche 社の保有する 海外市販後データを含む国際安全性データベース解析で、本剤を投与された患者において薬剤性肝障害が63例認められ、うち2例が重症例（肝不全、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を認めた1例、急性肝炎1例）であった（2013年9月26日時点）。</p> <p>イヌを用いた本剤の反復投与毒性試験において、肝臓の病理組織学的変化（ごく軽微な散在性肝細胞変性、軽微な有糸分裂亢進、クッパー細胞数の軽度から中等度の増加、並びに肝細胞とクッパー細胞への色素沈着）が確認された。これらの所見は、試験前の値と比較し day10のアルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼが増加した結果と関連している。</p> <p>以上の理由より、重要な特定されたリスクとした。</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 <p>(1) 特定使用成績調査（重点調査項目に設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 特定使用成績調査にて得られた情報を基に、使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の可否を検討するため選択した。</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 <p>電子添文の「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」「重大な副作用」、「その他の副作用」、「その他の注意」に記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・追加のリスク最小化活動 <p>(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）</p> <p>(2) 患者への情報提供（患者向ハンドブック）</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1)(2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に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>
<p>光線過敏症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第 III 相臨床試験（NO25026試験）において、光線過敏症が本剤群48.1%（162/337例）、対照群（ダカルバジン）4.5%（13/287例）に認められ、対照群と比較し本剤群において発現頻度が高かった。また、本剤群でほとんどが Grade1 又は Grade2 であり、Grade3 の発現は4.2%（14/337例）認められ、Grade 4及び Grade5の発現はそれぞれ0%（0/337例）であった。</p> <p>国内第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）において、27.3%（3/11例）の症例に発現が認められた。</p> <p>ヒトでの光毒性の発現メカニズムは不明であるが、国内外で実施された臨床試験において光線過敏症が高頻度で発現しており、本剤の投与中は日光曝露を避ける等の注意を行う必要がある。</p> <p>本薬は240 nm～450 nm の紫外線を吸収する。本剤を用いた <i>in vivo</i> 試験ではヘアレスラットにおける7日間の光毒性試験において光毒性による皮膚反応は誘発されなかったが、<i>in vitro</i> 試験において長波長紫外線（UVA）照射後に光毒性が認められた。</p>

	<p>以上の理由より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>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 (1) 特定使用成績調査 【選択理由】 (1) 特定使用成績調査にて得られた情報を基に、使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し、新たな追加の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。</p> <p>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 電子添文の「重要な基本的注意」、「その他の副作用」に記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 ・追加のリスク最小化活動 (1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） (2) 患者への情報提供（患者向ハンドブック） 【選択理由】 (1)(2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、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>
<p>QT 間隔延長</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外第 III 相臨床試験（NO25026試験）において、QT 間隔延長が本剤群4.5%（15/337例）、対照群（ダカルバジン）1.4%（4/287例）に認められ、対照群と比較し本剤群において発現頻度が高かった。また、本剤群で Grade3の QT 間隔延長が本剤群1.2%（4/337例）認められ、Grade4及び Grade5の発現はそれぞれ0%（0/337例）であった。対照群（ダカルバジン）で Grade3の発現は0.7%（2/287例）、Grade4の発現は0%（0/287例）、Grade5の発現は0.3%（1/287例）認められた。NO25026試験、海外第 I 相臨床試験（PLX06-02試験）、海外第 II 相臨床試験（NP22657試験）において、不整脈（Torsades de pointes 等）の発現はみられなかったが、海外第 II 相臨床試験（NP22657試験）のサブ解析において心電図データを解析し、曝露量に依存した QT 間隔延長が明らかとなった。 国内第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）において、27.3%（3/11例）に認められ、すべて Grade1であった。 本剤を用いた <i>in vitro</i> 試験において、hERG チャンネル阻害の IC₅₀は1.24 μM（0.6 μg/mL）であった。</p> <p>以上の理由より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>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 (1) 特定使用成績調査（重点調査項目に設定） 【選択理由】 (1) 特定使用成績調査にて得られた情報を基に、使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し、新たな追加の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。</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 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」, 「相互作用」, 「重大な副作用」に記載。また, 患者向医薬品ガイドに記載。 ・追加のリスク最小化活動 <p>(1) 医療関係者への情報提供 (適正使用ガイド) (2) 患者への情報提供 (患者向ハンドブック)</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1)(2) 本剤の適正使用を目的とし, 医療関係者及び患者に対して, 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>
皮膚障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第 III 相臨床試験 (NO25026 試験) において, 皮膚障害は本剤群 74.2% (250/337 例), 対照群 (ダカルバジン) 9.8% (28/287 例) に認められ, 対照群と比較し本剤群において発現頻度が高かった。また, 本剤群で多くが Grade1 又は Grade2 であり, Grade3 の発現は 13.6% (46/337 例) 認められた。Grade4 及び Grade5 の発現はなかった。</p> <p>海外第 I 相臨床試験 (PLX06-02 試験) で 90.6% (29/32 例) 発現し, その内 Grade3 の発現は 9.4% (3/32 例), Grade4 及び Grade5 は認められなかった。また, 海外第 II 相臨床試験 (NP22657 試験) で 75.8% (100/132 例) 発現し, その内 Grade3 の発現は 16.7% (22/132 例), Grade4 及び Grade5 の発現はなかった。</p> <p>NO25026 試験, PLX06-02 試験, NP22657 試験で発現した皮膚障害のうち主な事象は発疹, 斑状丘疹状皮疹, 紅斑であり, Grade 3 の事象のほとんどは発疹であった。</p> <p>国内第 I/II 相臨床試験 (JO28178 試験) において, 皮膚障害が 100% (11/11 例) 発現し, その内訳は発疹 45.5% (5/11 例), 斑状丘疹状皮疹 45.5% (5/11 例), 紅斑 27.3% (3/11 例), 多形紅斑 9.1% (1/11 例), 皮膚剥脱 9.1% (1/11 例) であった。Grade3 の発現は 18.2% (2/11 例) に認められ, Grade4 及び Grade5 の発現はなかった。</p> <p>Roche 社の保有する海外市販後データを含む国際安全性データベース解析 (2014 年 9 月 10 日時点) で, スティーブンス・ジョンソン症候群が NO25026 試験の本剤群で 1 例, Roche 社により海外の承認取得後に実施されている安全性の確認を目的とした臨床試験 (MO25515 試験) で 1 例認められた。</p> <p>中毒性表皮壊死融解症は, MO25515 試験で 3 例, NO25026 試験の本剤群で 1 例, 本剤を対照薬として使用した他社の臨床試験で 1 例の発現が認められた。</p> <p>以上の理由より, 重要な特定されたリスクとした。</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 of 医薬品安全性監視活動 ・追加 of 医薬品安全性監視活動 <p>(1) 特定使用成績調査 (重点調査項目に設定)</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 特定使用成績調査にて得られた情報を基に, 使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し, 新たな追加 of 安全性監視活動及び追加 of リスク最小化活動の可否を検討するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of リスク最小化活動 電子添文の「重大な副作用」, 「その他の副作用」に記載。また, 患者向医薬品ガイドに記載。 ・追加 of リスク最小化活動

	<p>(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） (2) 患者への情報提供（患者向ハンドブック） 【選択理由】 (1)(2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、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>
<p>過敏症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外第 III 相臨床試験（NO25026試験）において、過敏症は本剤群で77.2%（260/337例）、対照群（ダカルバジン）で27.9%（80/287例）認められ、本剤群での発現事象の多くは発疹であった。 NO25026試験において、本剤群で多くが Grade1 又は Grade2 であり、Grade3 の発現は14.5%（49/337例）、Grade4 の発現は0.6%（2/337例）、Grade5 の発現はなかった。 海外第 I 相臨床試験（PLX06-02試験）では Grade3 の発現は12.5%（4/32例）、Grade4 及び Grade5 の発現は認められなかった。 また、海外第 II 相臨床試験（NP22657試験）で Grade3 の発現は12.1%（16/132例）、Grade4 の発現は0%（0/132例）、Grade5 の発現は0.8%（1/132例）であった。 国内第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）において、81.8%（9/11例）に認められ、その内訳は発疹45.5%（5/11例）、紅斑27.3%（3/11例）であった。Grade3、Grade4 及び Grade5 の発現はそれぞれ0%（0/11例）であった。 NO25026試験及び JO28178試験において重篤なショックの発現は認められなかったが、海外臨床薬理試験（NP25163試験）において、重篤なショックが1例認められた。 Roche 社の保有する海外市販後データを含む国際安全性データベース解析（2014年9月10日時点）で、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応は、MO25515試験で2例、BRAF V600変異を有する再発リスクの高い術後悪性黒色腫患者を対象とした vemurafenib 術後補助化学療法のランダム化二重盲検プラセボ対照第 III 相臨床試験（GO27826試験）で2例、BRAF V600変異を有する切除不能、局所進行又は転移性悪性黒色腫患者を対象とした vemurafenib 単独療法と vemurafenib と GDC-0973 の併用療法を比較するプラセボ対照二重盲検第 III 相臨床試験（GO28141試験）で2例の発現が認められた。</p> <p>以上の理由より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>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 (1) 特定使用成績調査（重点調査項目に設定） 【選択理由】 (1) 特定使用成績調査にて得られた情報を基に、使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し、新たな追加の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。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： ・通常のリスク最小化活動 電子添文の「禁忌」、「重大な副作用」に記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 ・追加のリスク最小化活動 (1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） (2) 患者への情報提供（患者向ハンドブック） 【選択理由】 (1)(2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、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</p>

	提供を行うため選択した。
眼障害（ブドウ膜炎等）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第 III 相臨床試験（NO25026試験）において、眼障害（ブドウ膜炎等）が本剤群 24.0%（81/337例）、対照群（ダカルバジン） 3.8%（11/287例）に認められた。眼障害（ブドウ膜炎等）のうち最も多くみられた事象は、結膜炎 [本剤群4.5%（15/337例）、対照群（ダカルバジン） 0.3%（1/287例）]（以下、数値のみ記載）、霧視 [2.1%（7/337例）、0.7%（2/287例）]、羞明 [2.4%（8/337例）、0.7%（2/287例）]、眼刺激 [2.7%（9/337例）、0.3%（1/287例）]、眼乾燥 [2.4%（8/337例）、0%（0/287例）]、眼充血 [2.4%（8/337例）、0%（0/287例）]、流涙増加 [2.4%（8/337例）、0%（0/287例）]、ブドウ膜炎 [2.1%（7/337例）、0%（0/287例）] であり、対照群と比較し本剤群において発現頻度が高かった。</p> <p>本剤群でほとんどが Grade1 又は Grade2 であり、Grade3 の発現は 1.5%（5/337例）認められ、その内訳は眼充血 0.3%（1/337例）、ブドウ膜炎 0.3%（1/337例）、霧視 0.3%（1/337例）、眼窩浮腫 0.3%（1/337例）、光視症 0.3%（1/337例）であった。Grade 4 及び Grade 5 の発現は認められなかった。</p> <p>海外第 I 相臨床試験（PLX06-02試験）で Grade3 の発現は 6.3%（2/32例）、Grade4 及び Grade5 の発現はなかった。また、海外第 II 相臨床試験（NP22657試験）で Grade3 の網膜静脈閉塞が 0.8%（1/132例）認められた。Grade4 及び Grade5 の発現はなかった。</p> <p>国内第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）において、18.2%（2/11例）に認められ、いずれも Grade1 であった。</p> <p>以上の理由より、重要な特定されたリスクとした。</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 <p>(1) 特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 特定使用成績調査にて得られた情報を基に、使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し、新たな追加の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。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 電子添文の「重要な基本的注意」、「その他の副作用」に記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 ・追加のリスク最小化活動 <p>(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） (2) 患者への情報提供（患者向ハンドブック）</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1)(2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に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>
放射線毒性の増強	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>Roche 社の保有する海外市販後データを含む国際安全性データベース解析（2014年6月時点）で、放射線関連有害事象として抽出された53症例のうち、本剤による放射線毒性の増強として確認された事象は「放射線照射リコール反応」8例、「放射線増感作用」12例であった。死亡例は3例認められた。</p> <p>海外第 III 相臨床試験（NO25026）において放射線療法を受けた患者は本剤群96例、対</p>

	<p>照群（ダカルバジン）40例であった。うち放射線関連有害事象を発現した患者は、本剤群5.2%（5/96例）であり、その内訳は「放射線皮膚損傷」4例、「放射線性食道炎」1例であった。対照群においては0%（0/40例）であった。</p> <p>海外市販後の安全性確認試験（MO25515試験）において、放射線療法を受けた患者は200例であった。うち放射線関連有害事象を発現した患者は6%（12/200例）であり、その内訳は、「放射線皮膚損傷」9例、「放射線壊死」1例、「放射線損傷」1例、「放射線性粘膜炎」1例であった。</p> <p>国内第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）において発現はなかった。</p> <p>以上の理由より、重要な特定されたリスクとした。</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>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 電子添文の「相互作用」に記載。 ・追加のリスク最小化活動 <p>(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） (2) 患者への情報提供（患者向ハンドブック）</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) (2)本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、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>
<p>急性腎障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>Roche 社の保有する海外市販後データを含む国際安全性データベース解析（2015年5月時点）で、急性腎障害として抽出された340症例のうち、本剤との強い因果関係を有していた102例について、自発報告も含まれており情報が得られていない症例があるが、CTCAE Grade 3以上に該当する症例は23例であった。</p> <p>海外第 III 相臨床試験（NO25026）において急性腎障害を発現した患者は本剤群10%、対照群（ダカルバジン）は1.4%であった。また、クレアチニン増加を発現した患者は本剤群40%に対し、対照群は6%であった。</p> <p>国内第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）において、18.2%（2/11例）に認められ、その内訳は腎機能障害、血中クレアチニン増加が各1例であった。</p> <p>国内における製造販売承認後に重篤な急性腎障害が2例報告されている。（2016年8月16日時点）</p> <p>以上の理由より、重要な特定されたリスクとした。</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 <p>(1) 特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 特定使用成績調査にて得られた情報を基に、使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し、新たな追加の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。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」に記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 ・追加のリスク最小化活動

(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）

(2) 患者への情報提供（患者向ハンドブック）

【選択理由】

(1) (2)本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、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。

重要な潜在的リスク	
RAS 遺伝子変異を有する悪性腫瘍の進行	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>悪性黒色腫患者1例において、本剤投与後に RAS 遺伝子変異を有する血液悪性腫瘍の進行が促進されたとの海外自発報告があった。</p> <p>上記患者より採取した NRAS 遺伝子変異を有する白血病クローンを用いた <i>in vitro</i> 試験で、用量依存的かつ可逆的な ERK の活性化が確認された。</p> <p>上記患者においては、休薬による末梢単球数の減少と再投与に伴う末梢単球数の増加が臨床的に確認された。</p> <p>上記の症例報告は、RAF 阻害剤による ERK の活性化が、有棘細胞癌等の扁平上皮癌のみならず RAS 遺伝子変異を有する前癌性病変においても起こり得ることを示している。国内外で実施された BRAF V600変異を有する悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験において、本剤による RAS 遺伝子変異を有する悪性腫瘍の進行は認められなかった。</p> <p>以上の理由より、皮膚腫瘍（有棘細胞癌及び原発性悪性黒色腫）を除く、RAS 遺伝子変異を有する悪性腫瘍の進行を重要な潜在的リスクとした。</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>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 電子添文の「その他の注意」に記載。 ・ 追加のリスク最小化活動 (1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） (2) 患者への情報提供（患者向ハンドブック） <p>【選択理由】</p> <p>(1) (2)本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、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>
顔面神経麻痺	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外第 III 相臨床試験（NO25026試験）において、本剤群で Grade2が0.3%（1/337例）発現した。対照群（ダカルバジン）において発現はなかった。</p> <p>海外第 II 相臨床試験（NP22657試験）において、顔面神経麻痺は2.3%（3/132例）認められ、Grade2が1.5%（2/132例）、Grade3が0.8%（1/132例）であった。</p> <p>国内第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）において発現はなかった。</p> <p>海外の市販後安全性情報として重篤な顔面神経麻痺が報告されており、ステロイド治療を要する症例も報告されている。</p> <p>以上の理由より、重要な潜在的リスクとした</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>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 電子添文の「その他の副作用」に記載。 ・ 追加のリスク最小化活動

	<p>(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） (2) 患者への情報提供（患者向ハンドブック） 【選択理由】 2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、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>
骨髄抑制	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 海外第 III 相臨床試験（NO25026試験）において、骨髄抑制が本剤群17.2%（58/337例）、対照群（ダカルバジン）23.0%（66/287例）に認められた。Grade3以上の骨髄抑制の詳細は好中球減少症 [本剤群0.3%（1/337例）、対照群 9.1%（26/287例）]（以下、数値のみ記載）、血小板減少症 [0.6%（2/337例）、3.1%（9/287例）]、貧血 [1.5%（5/337例）、1.7%（5/287例）] でいずれも対照群よりも発現頻度は低かった。また、骨髄機能不全が対照群で1例認められた。 NO25026試験において、本剤群でほとんどが Grade1又は Grade2であり、Grade3の発現は3.0%（10/337例）、Grade4の発現は0.3%（1/337例）、Grade5の発現は0%（0/337例）であった。 国内第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）において、18.2%（2/11例）に認められた。 イヌにおける9カ月間の毒性試験において、忍容性低下のため投与開始10日目に投与を中止した2匹中1匹のイヌで病理組織学的な骨髄毒性が確認された。 <i>in vitro</i> 骨髄細胞毒性試験では、異なる3種の動物種の細胞で評価された最高濃度において直接的な細胞毒性は認められなかった。</p> <p>以上の理由より、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>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 (1) 特定使用成績調査 【選択理由】 (1) 特定使用成績調査にて得られた情報を基に、使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し、新たな追加の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。</p>
	<p>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 電子添文の「その他の副作用」、「その他の注意」に記載。 ・追加のリスク最小化活動 (1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） (2) 患者への情報提供（患者向ハンドブック） 【選択理由】 (1)(2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、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>
消化管ポリープ	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 臨床試験のカットオフ日以降の Roche 社データベース解析により消化管ポリープは、海外第 III 相臨床試験（NO25026試験）の本剤群、海外第 I 相臨床試験（PLX06-02試験）、海外第 II 相臨床試験（NP22657試験）でそれぞれ1例の発現が認められた。 国内第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）において発現はなかった。</p>

	<p>以上の理由より、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>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</p>
	<p>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（数例の発現が報告されているが、臨床試験における発現率が低く、本剤との関連性を示唆する明確な情報も得られていない）</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

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 承認申請時点で国内使用症例が 11 例のみであり，使用実態下における <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する本剤の有効性を，より多数例で検討・確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： <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
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： <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投与後の全生存期間（OS）により使用実態下における本剤の有効性を評価することを目的とする。 内容及び手法の概要並びに選択理由については，後述の 2.医薬品安全性監視計画の概要の項に記載した。

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 of 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	
<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，QT 間隔延長，肝障害，皮膚障害，過敏症，光線過敏症，眼障害（ブドウ膜炎等），急性腎障害，骨髄抑制</p> <p>【重点調査項目】 有棘細胞癌，有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍，QT 間隔延長，肝障害，皮膚障害，過敏症</p> <p>【目的】 承認条件に基づき，本剤の使用実態下での長期（24カ月）の観察における以下の事項を把握することを主な目的とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.副作用の発現率 2.未知の副作用 3.全生存期間（OS） 4.安全性，有効性に影響を与えると考えられる要因 <p>【実施計画】 登録期間中に本剤を投与した全例を対象とした調査を実施予定である。 目標症例数：BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者500例 実施方法：中央登録方式 調査期間：2015年2月～承認条件解除通知受領まで 症例登録期間：2015年2月～承認条件解除通知受領まで 症例毎の観察期間：投与開始日より24カ月間</p> <p>【実施計画の根拠】 症例数設定根拠： 国内使用実態下における MedDRA PT: 皮膚有棘細胞癌の発現率が，第III相臨床試験（NO25026試験）と同様19.3%（65/337例）である場合，500例の集積により，発現率の95%信頼区間上限値が23%以下となることを示すことが可能である。</p> <p>観察期間の設定根拠： 第III相臨床試験（NO25026試験）の全生存期間（OS）の中央値が13.6カ月であること，Roche社により海外の承認取得後に実施されている安全性の確認を目的とした臨床試験（MO25515試験）の観察期間が24カ月であること，及びNO25026試験におけるcuSCC及びcuSCC以外の二次性悪性腫瘍の発現時期が，本剤投与開始から最も長いもので18カ月以降24カ月未満であったことから，国内使用実態下での特定使用成績調査においても24カ月の観察を行い，安全性及び全生存期間（OS）を把握することが妥当と考えたため。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告書提出時：本調査の進捗状況等を確認し，安全性定期報告時にその状況等について報告するため。 中間解析時：50例の6カ月調査票の再調査完了時点で安全性上の問題点の有無を確認す</p>	

	<p>るため。 再審査申請時：調査票回収並びに再調査実施，集計解析に要する期間を考慮し，2022年2月末日までに本剤投与開始された症例を対象とした報告を行うため。</p> <p>【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】 結果について安全性検討事項を含む副作用の発現状況等に基づいて，追加措置の要否を検討する。</p>
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

<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. 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： (1) 電子添文の作成（改訂） (2) 患者向医薬品ガイドの作成（改訂）	
追加のリスク最小化活動	
医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）	
	<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，肝障害，光線過敏症，QT 間隔延長，皮膚障害，過敏症，眼障害（ブドウ膜炎等），放射線毒性の増強，急性腎障害，<i>RAS</i> 遺伝子変異を有する悪性腫瘍の進行，顔面神経麻痺，骨髄抑制</p> <p>【目的】 医療従事者に対して，臨床試験等における副作用概況，投与患者の選択基準，投与前・投与中の注意事項，減量規定等に関する情報等を提供することにより，本剤の副作用を未然に防ぐ又は重篤化を防ぐことを目的に，情報提供を行なう。</p> <p>【具体的な方法】 (1) 納入時に提供，説明し，資材の活用を依頼する。 (2) 企業ホームページ及び PMDA ホームページに掲載する。</p> <p>【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】 安全性定期報告書作成時及び特定使用成績調査最終解析結果が得られた段階で，適正使用状況等を検討のうえ，現行措置内容の変更要否及び追加の措置の要否について検討する。</p>
患者への情報提供（患者向ハンドブック）	
	<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，肝障害，光線過敏症，QT 間隔延長，皮膚障害，過敏症，眼障害（ブドウ膜炎等），放射線毒性の増強，急性腎障害，<i>RAS</i> 遺伝子変異を有する悪性腫瘍の進行，顔面神経麻痺，骨髄抑制</p> <p>【目的】 患者やその家族に対して，本剤による治療，治療前の治療中の注意事項，副作用の初期症状と対処等に関する情報等を提供することにより，本剤の副作用を未然に防ぐ又は重篤化を防ぐことを目的に，情報提供を行なう。</p> <p>【具体的な方法】 (1) 納入時に提供，説明し，資材の活用を依頼する。 (2) 企業ホームページ及び PMDA ホームページに掲載する。</p> <p>【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】 安全性定期報告書作成時及び特定使用成績調査最終解析結果が得られた段階で，適正使用状況等を検討のうえ，現行措置内容の変更要否及び追加の措置の要否について検討する。</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 of 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 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始より 6 カ月間	終了	作成済（2015 年 10 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	中間集計時：50例（6 カ月データ） 再審査申請時：2022 年 2 月末日までに本 剤投与開始された症 例（24 カ月データ）	・安全性定期 報告書提出時 ・中間集計時 ・再審査申請時	実施中	再審査申請時 （2025 年 3 月）予定

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
<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	中間集計時：50例（6カ月データ） 再審査申請時：2022年2月末日までに本剤投与開始された症例（24カ月データ）	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告書提出時 ・中間集計時 ・再審査申請時 	実施中	再審査申請時（2025年3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		
(1) 電子添文の作成 (改訂)		
(2) 患者向医薬品ガイドの作成 (改訂)		
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	市販直後調査終了時 (販売開始から 6 カ月後)	終了
医療関係者への情報提供 (適正使用ガイド)	・安全性定期報告書提出時 ・特定使用成績調査最終報告書作成時	実施中
患者への情報提供 (患者向ハンドブック)	・安全性定期報告書提出時 ・特定使用成績調査最終報告書作成時	実施中