

**タフィンラーカプセル及びメキニスト錠 特定使用成績調査
(CDRB436B1401, BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な
悪性黒色腫) の最終集計結果 (再審査結果通知書受領前)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、タフィンラーカプセル及びメキニスト錠 特定使用成績調査 (CDRB436B1401, BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫) の最終集計結果 (再審査結果通知書受領前) を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト (DR's Net) に掲載致しました。

<留意点>

- 2016年6月～2022年3月の間で収集された情報です
- 調査は終了しておりますが、薬機法14条の4に定められる再審査は終了していません
- 安全性情報を掲載しています

添付文書 タフィンラーカプセル：2023年1月改訂（第2版）※ 抜粋

【効能又は効果】

BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫

【用法及び用量】

悪性黒色腫の場合

通常、成人にはダブラフェニブとして1回150mgを1日2回、空腹時に経口投与する。ただし、術後補助療法の場合には、トラメチニブと併用し、投与期間は12ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

添付文書 メキニスト錠：2023年1月改訂（第2版）※ 抜粋

【効能又は効果】

BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫

【用法及び用量】

ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして2mgを1日1回、空腹時に経口投与する。ただし、術後補助療法の場合には、投与期間は12ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

ノバルティスファーマ株式会社

目 次

目 次	2
表一覧	3
1 調査の要約	5
2 略号一覧	7
3 結果	8
3.1 対象患者及び施設数	8
3.2 症例構成	8
3.3 患者背景	10
3.4 タフィンラー及びメキニストの投与状況	14
3.4.1 本調査の中止状況	19
3.5 安全性	19
3.5.1 有害事象発現状況	19
3.5.2 重篤な有害事象発現状況	25
3.5.3 副作用発現状況	29
3.5.4 重篤な副作用発現状況	33
3.5.5 投与中止に至った事象	35
3.5.6 死亡	41
3.5.7 安全性検討事項	41
3.5.8 患者要因別安全性解析	61
3.5.9 特別な背景を有する患者	73
3.6 有効性	76
4 考察	76
4.1 調査結果の概要	76
4.1.1 安全性	76
4.1.2 有効性	77
4.2 結果の解釈	78
4.3 一般化可能性	78
5 結論	78
6 付録	78

表一覧

Table 3-1	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）	10
Table 3-2	タフィンラー及びメキニストの投与状況（安全性解析対象症例）	14
Table 3-3	中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例）	19
Table 3-4	有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	20
Table 3-5	重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	26
Table 3-6	副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	29
Table 3-7	重篤な副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	33
Table 3-8	中止に至った有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象症例）（タフィンラーを中止）	37
Table 3-9	中止に至った有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象症例）（メキニストを中止）	37
Table 3-10	中止に至った有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象症例）（タフィンラーとメキニストのいずれも中止）	38
Table 3-11	安全性検討事項（有害事象及び副作用）の発現状況（安全性解析対象症例）	41
Table 3-12	安全性検討事項の副作用発現状況（最悪時 Grade 別）（安全性解析対象症例）	43
Table 3-13	安全性検討事項の副作用発現までの期間（安全性解析対象症例）	45
Table 3-14	安全性検討事項の副作用の転帰（安全性解析対象症例）	45
Table 3-15	安全性検討事項の副作用発現から転帰までの期間（安全性解析対象症例）	47
Table 3-16	タフィンラーにおける本調査と臨床試験の安全性検討事項の副作用発現状況	48
Table 3-17	メキニストにおける本調査と臨床試験の安全性検討事項の副作用発現状況	49
Table 3-18	タフィンラーにおける本調査の安全性検討事項の発現時期	49
Table 3-19	メキニストにおける本調査の安全性検討事項の発現時期	50
Table 3-20	タフィンラーにおける国内第 I/II 相試験の安全性検討事項の発現時期	51
Table 3-21	メキニストにおける国内第 I/II 相試験の安全性検討事項の発現時期	51
Table 3-22	タフィンラーにおける海外第 III 相試験の安全性検討事項の発現時期	52
Table 3-23	メキニストにおける海外第 III 相試験の安全性検討事項の発現時期	52
Table 3-24	安全性検討事項（発熱及び横紋筋融解症）の副作用の回復または軽快後の本剤投与と再発（安全性解析対象症例）	57
Table 3-25	安全性検討事項（発熱）の副作用の処置別転帰（安全性解析対象症例）	57
Table 3-26	患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	61
Table 3-27	性別の副作用（安全性解析対象症例）	65

Table 3-28	投与開始前の薬物療法（投与開始直前の使用）（ニボルマブ）カテゴリ別の副作用（安全性解析対象症例）	69
Table 6-1	安全性検討事項（重要な特定されたリスク）の定義.....	78
Table 6-2	タフィンラー投与中の原疾患に対するタフィンラー又はメキニスト以外の併用薬剤の状況（安全性解析対象症例）	82
Table 6-3	メキニスト投与中の原疾患に対するタフィンラー又はメキニスト以外の併用薬剤の状況（安全性解析対象症例）	83
Table 6-4	タフィンラー投与中の原疾患に対するタフィンラー又はメキニスト以外の併用療法の状況（安全性解析対象症例）	83
Table 6-5	メキニスト投与中の原疾患に対するタフィンラー又はメキニスト以外の併用療法の状況（安全性解析対象症例）	84
Table 6-6	投与中止・休薬・減量に至った症例（タフィンラー）（安全性解析対象症例）	84
Table 6-7	投与中止・休薬・減量に至った症例（メキニスト）（安全性解析対象症例）	84
Table 6-8	死亡症例の一覧	85
Table 6-9	安全性検討事項（発熱）の副作用の転帰別投与継続・未継続（安全性解析対象症例）	90
Table 6-10	横紋筋融解症の副作用が発現した症例で認められた有害事象.....	91

図一覧

Figure 3-1	症例構成図	9
------------	-------------	---

1 調査の要約

製造販売後調査の標題	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg, メキニスト錠 0.5 mg, 2 mg 特定使用成績調査 (BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫, CDRB436B1401)
キーワード	日本, ダブラフェニブメシル酸塩, トラメチニブジメチルスルホキシド付加物, BRAF, 悪性黒色腫, 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	以下の理由から, 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, タフィンラー及び (又は) メキニストが投与された全症例を対象に, 追加の安全性監視活動として特定使用成績調査 (全例調査) を実施することが承認条件として付された。 <ol style="list-style-type: none"> 国内での治験症例が限られているため タフィンラー及び (又は) メキニストの安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し, 両剤の適正使用に必要な措置を講じるため
調査の課題及び目的	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にタフィンラー及び (又は) メキニストを使用実態下で投与したときの安全性及び有効性を検討する。
調査デザイン	使用実態下で実施する対照群を設定しない多施設共同の観察研究 (特定使用成績調査: 全例調査)
調査の要件	緊急時に十分に対応できる医療施設で, がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施する。
対象患者	対象患者: タフィンラー及び (又は) メキニストが投与されたすべての患者 適応追加承認後に悪性黒色腫の術後補助療法として使用された症例は本調査の対象外とした。 対象施設: タフィンラー及び (又は) メキニストが納入されたすべての医療機関
主な調査項目	患者背景, 臨床検査, 有害事象の有無, 有効性評価等

結果	<p>【調査の概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> データベースロック日（2022年3月2日）までに707例が登録され、転院症例2例を紐付けた355例を調査票固定症例とし、そのうち安全性解析対象除外症例29例を除外した326例を安全性解析対象症例とした。有効性解析対象症例は安全性解析対象症例から有効性判定不能症例8例を除外した318例であった。 安全性解析対象症例326例のうち、男性が53.07%（173例）、女性が46.93%（153例）であった。本剤投与開始時の年齢（平均値±標準偏差）は60.4±15.42歳であった。 安全性解析対象症例326例でのタフィンラー及びメキニストの実投与期間（休薬期間を含まない）の中央値（範囲）は各207.5（15～364）日であった。また、メキニストが2mgを超えて投与された3例（0.92%）を除き、承認された用法及び用量の範囲内で投与されていた。 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現割合は72.39%（236/326例）であった。主な副作用（5%以上）は、発熱が45.71%（149例）、発疹が8.59%（28例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が8.28%（27例）、肝機能異常が7.98%（26例）、倦怠感が5.52%（18例）、及び横紋筋融解症が5.21%（17例）であった。 重篤な副作用発現割合は20.55%（67/326例）であった。主な重篤な副作用（2.00%以上）は発熱が7.36%（24例）、悪性黒色腫が2.45%（8例）、及び横紋筋融解症が2.15%（7例）であった。 安全性検討事項の副作用は、発熱が45.71%（149/326例）、肝機能障害が15.95%（52例）、横紋筋融解症が12.58%（41例）、心臓障害が4.60%（15例）、眼障害が3.07%（10例）であった。 本調査で発現した主な副作用は臨床試験でも発現しており、また、安全性検討事項の副作用発現割合は、横紋筋融解症を除き、承認時までよりも低いことから、特記すべき傾向は認められず、新たな安全性上の懸念はないと考える。 <p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。
結論	<p>本調査の結果から、悪性黒色腫の患者に対する本剤の安全性に関して、懸念すべき問題は認められなかった。また、臨床試験時の副作用の発現割合及び種類と大きな違いは認められなかった。その他、安全性に新たな懸念事項は認められなかったことから、追加の措置を講じる必要はないと考える。</p>
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
CI	confidence interval	信頼区間
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
IO	immuno-oncology	がん免疫療法
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集日本語版
PS	performance status	—
PT	preferred term	基本語
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの効果判定規準
SOC	system organ class	器官別大分類

3 結果

調査開始時（2016年6月1日）より調査終了日（データベースロック日，2022年3月2日）までに得られたデータに基づき，調査結果を記述した。

3.1 対象患者及び施設数

本調査では，166施設より707例が登録された。そのうち登録のみ症例350例を除き，110施設より357例（転院紐付け前）の調査票データが収集され，固定された。

3.2 症例構成

707例が登録され，調査票が収集された357例のうち転院症例2例を紐付けた355例を調査票固定症例とした。そのうち安全性解析対象除外症例29例を除外した326例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象除外症例の内訳は，タフィンラー及びメキニストの使用歴有りの症例5例，未承認薬の治験参加1例，適応外使用症例6例，及びタフィンラー又はメキニスト単剤症例（投与開始時に両剤を併用していない症例），又はその他の症例（両剤の併用期間が2週間を超えない症例）22例であった。適応外使用症例の内訳は，非小細胞肺癌が2例，肺腺癌，組織球肉腫，悪性頭蓋咽頭腫，及び神経膠芽細胞腫が各1例であった。安全性解析対象症例326例のうち，有効性判定不能症例8例を除外した318例を有効性解析対象症例とした。

Figure 3-1 症例構成図

登録施設数	166	施設		
登録症例数	707	例		
			調査票未収集症例数	350 例
			登録のみ症例	350 例
			収集不能	0 例
			タフィンラー及びメキニストのいずれも未投薬である症例	0 例
			調査票収集中(再調査中を含む)	0 例
調査票固定施設数	110	施設		
調査票固定症例数 (転院紐付け前)	357	例		
			転院症例	2 例
調査票固定施設数	110	施設		
調査票固定症例数	355	例		
			安全性解析対象除外症例数*1	29 例
			タフィンラー及びメキニストの使用歴有りの症例	5 例
			未承認薬の治験参加	1 例
			適応外使用症例	6 例
			タフィンラー又はメキニスト単剤症例,その他の症例	22 例
			タフィンラー単剤症例	0 例
			メキニスト単剤症例	1 例
			その他の症例*2	21 例
安全性解析対象症例数	326	例		
			有効性解析対象除外症例数	8 例
			有効性判定不能症例	8 例
有効性解析対象症例数	318	例		

Source : 症例構成図

*1 : 除外理由は重複集計

*2 : 両剤の併用期間が2週間を超えない症例

3.3 患者背景

安全性解析対象症例 326 例のうち、男性が 53.07% (173 例)、女性が 46.93% (153 例) であった。本剤投与開始時の年齢 (平均値 ± 標準偏差) は 60.4 ± 15.42 歳、中央値 (範囲) は 63.0 (19 ~ 89) 歳であった。65 歳以上の高齢者は 45.71% (149 例) であった。原疾患の罹病期間は 1 ヶ月未満が 3.68% (12 例)、1 ヶ月以上 6 ヶ月未満が 16.26% (53 例)、6 ヶ月以上 1 年未満が 13.19% (43 例)、1 年以上 3 年未満が 34.66% (113 例)、3 年以上が 24.23% (79 例) であり、中央値 (範囲) は 18.0 (0 ~ 134) ヶ月であった。14.11% (46 例) に医薬品副作用歴、5.52% (18 例) にアレルギー歴があった。病期分類ではステージ IV の症例が 79.14% (258 例) であり、ECOG PS は 0 が 64.42% (210 例)、1 が 20.86% (68 例) であった。投与開始時に肝機能障害を合併する症例は 4.91% (16 例)、腎機能障害を合併する症例は 1.53% (5 例)、心疾患を合併する症例は 3.37% (11 例) であった。原疾患に対して前治療薬を使用した症例は 61.66% (201 例) であった。原疾患の診断後の前治療薬としてがん免疫療法 (IO) 剤を使用した症例は 35.58% (116 例) で、このうちタフィニラー/メキニスト投与開始直前、つまり前治療薬のうち最後に IO 剤を使用した症例は 28.22% (92 例) であった。

Table 3-1 人口統計学的特性及び疾患特性 (安全性解析対象症例)

患者背景要因	カテゴリ・要約統計量	安全性解析対象症例 (併用症例*1)	
		症例数	(%)
全体		326	
性別	男	173	(53.07)
	女	153	(46.93)
妊娠の有無：開始時を含む調査期間中 (女性の場合)	無	152	(99.35)
	有	0	(0.00)
	不明・未記載	1	(0.65)
年齢 (小児/日本)	15 歳未満	0	(0.00)
	15 歳以上	326	(100.00)
年齢 (小児/EU)	18 歳未満	0	(0.00)
	18 歳以上	326	(100.00)
年齢 (高齢者①)	65 歳未満	177	(54.29)
	65 歳以上	149	(45.71)
年齢 (高齢者②)	75 歳未満	266	(81.60)
	75 歳以上	60	(18.40)
年齢 (歳)	症例数	326	
	平均値 (標準偏差)	60.4 (15.42)	
	中央値	63.0	
	最小値 - 最大値	19 - 89	
受診区分	外来	166	(50.92)

患者背景要因	カテゴリ・要約統計 量	安全性解析対象症例 (併用症例*1)
		症例数(%)
	入院	160 (49.08)
罹病期間 (原疾患の診断日からの投与開始までの期間)	1 ヶ月未満	12 (3.68)
	1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	53 (16.26)
	6 ヶ月以上 1 年未満	43 (13.19)
	1 年以上 3 年未満	113 (34.66)
	3 年以上	79 (24.23)
	不明・未記載	26 (7.98)
罹病期間 (ヵ月)	症例数	300
	平均値 (標準偏差)	26.1 (27.01)
	中央値	18.0
	最小値 - 最大値	0 - 134
医薬品副作用歴	無	271 (83.13)
	有	46 (14.11)
	不明・未記載	9 (2.76)
アレルギー歴	無	297 (91.10)
	有	18 (5.52)
	不明・未記載	11 (3.37)
病期分類 (タフィンラー/メキニスト投与開始時)	0	1 (0.31)
	IA	0 (0.00)
	IB	1 (0.31)
	IIA	2 (0.61)
	IIB	2 (0.61)
	IIC	4 (1.23)
	IIIA	7 (2.15)
	IIIB	15 (4.60)
	IIIC	27 (8.28)
	IV	258 (79.14)
	不明・未記載	9 (2.76)
ECOG PS (タフィンラー/メキニスト投与開始時)	0	210 (64.42)
	1	68 (20.86)
	2	16 (4.91)
	3	24 (7.36)
	4	4 (1.23)
	不明・未記載	4 (1.23)
既往歴：投与開始時に治癒している疾患	無	233 (71.47)
	有	93 (28.53)
肝機能障害	無	314 (96.32)
	有	12 (3.68)
腎機能障害	無	324 (99.39)
	有	2 (0.61)

患者背景要因	カテゴリ・要約統計 量	安全性解析対象症例 (併用症例*1)	
		症例数(%)	
心疾患	無	316	(96.93)
	有	10	(3.07)
その他	無	248	(76.07)
	有	78	(23.93)
合併症：投与開始時に罹患している疾患	無	209	(64.11)
	有	117	(35.89)
肝機能障害	無	310	(95.09)
	有	16	(4.91)
腎機能障害	無	321	(98.47)
	有	5	(1.53)
心疾患	無	315	(96.63)
	有	11	(3.37)
その他	無	223	(68.40)
	有	103	(31.60)
原疾患に対するタフィニラー/メキニスト投与開始前の 薬物療法	無	125	(38.34)
	有	201	(61.66)
ダカルバジン	無	252	(77.30)
	有	74	(22.70)
ニムスチン	無	278	(85.28)
	有	48	(14.72)
ビンクリスチン	無	281	(86.20)
	有	45	(13.80)
インターフェロン	無	211	(64.72)
	有	115	(35.28)
インターロイキン2	無	326	(100.00)
	有	0	(0.00)
ニボルマブ	無	224	(68.71)
	有	102	(31.29)
ベムラフェニブ	無	248	(76.07)
	有	78	(23.93)
イピリムマブ	無	289	(88.65)
	有	37	(11.35)
ペムブロリズマブ	無	318	(97.55)
	有	8	(2.45)
その他	無	312	(95.71)
	有	14	(4.29)
IO 前治療薬	無	210	(64.42)
	有	116	(35.58)
原疾患に対するタフィニラー/メキニスト投与開始前の	無	128	(39.26)

患者背景要因	カテゴリ・要約統計 量	安全性解析対象症例 (併用症例*1)	
		症例数(%)	
薬物療法(タフィンラー/メキニスト投与開始直前の使用)	有	198	(60.74)
ダカルバジン	無	312	(95.71)
	有	14	(4.29)
ニムスチン	無	318	(97.55)
	有	8	(2.45)
ビンクリスチン	無	318	(97.55)
	有	8	(2.45)
インターフェロン	無	276	(84.66)
	有	50	(15.34)
インターロイキン2	無	326	(100.00)
	有	0	(0.00)
ニボルマブ	無	261	(80.06)
	有	65	(19.94)
ベムラフェニブ	無	278	(85.28)
	有	48	(14.72)
イピリムマブ	無	304	(93.25)
	有	22	(6.75)
ペムプロリズマブ	無	318	(97.55)
	有	8	(2.45)
その他	無	319	(97.85)
	有	7	(2.15)
IO 前治療薬	無	234	(71.78)
	有	92	(28.22)
タフィンラー/メキニスト投与開始時の投与状況	投与継続中	2	(0.61)
	投与中止	196	(60.12)
投与中止(ヵ月)	症例数	196	
	平均値(標準偏差)	3.1(9.34)	
	中央値	1.0	
	最小値 - 最大値	0 - 102	
本剤の投与開始前の LDH*2	高値	151	(46.32)
	正常値	149	(45.71)
	不明・未記載	26	(7.98)

Source : 患者背景要因分布表_安全性

*1 : 併用症例は、調査開始時にタフィンラー及びメキニストを併用投与した症例で、少なくとも2週間超(15日以上)併用した症例とした

*2 : 本剤の投与開始前の LDH が、222(U/L)超の場合 LDH 高値、222(U/L)以下の場合正常値とした

3.4 タフィンラー及びメキニストの投与状況

安全性解析対象症例 326 例でのタフィンラー及びメキニストの実投与期間（休薬期間を含まない）の中央値（範囲）は各 207.5（15～364）日であった。

タフィンラーの 1 日平均投与量は、100 mg が 0.31%（1 例），100 mg 超 150 mg 未満が 2.76%（9 例），150 mg が 2.15%（7 例），150 mg 超 200 mg 未満が 7.67%（25 例），200 mg が 0.92%（3 例），200 mg 超 300 mg 未満が 23.01%（75 例），及び 300 mg が 63.19%（206 例）であり，承認された用法及び用量の範囲内で投与されていた。

メキニストの 1 日平均投与量は、1 mg 未満が 1.23%（4 例），1 mg が 0.61%（2 例），1 mg 超 1.5 mg 未満が 7.36%（24 例），1.5 mg が 0.92%（3 例），1.5 mg 超 2 mg 未満が 18.71%（61 例），2 mg が 70.25%（229 例），及び 2 mg 超が 0.92%（3 例）であり，2 mg を超えて投与された 3 例（0.92%）を除き，承認された用法及び用量の範囲内で投与されていた。

【タフィンラーの用法及び用量（第 1 版，2020 年 6 月改訂）】

通常，成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回，空腹時に経口投与する。ただし，術後補助療法の場合には，トラメチニブと併用し，投与期間は 12 ヶ月間までとする。なお，患者の状態により適宜減量する。

【メキニストの用法及び用量（第 1 版，2020 年 6 月改訂）】

ダブラフェニブとの併用において，通常，成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回，空腹時に経口投与する。ただし，術後補助療法の場合には，投与期間は 12 ヶ月間までとする。なお，患者の状態により適宜減量する。

Table 3-2 タフィンラー及びメキニストの投与状況（安全性解析対象症例）

要因	カテゴリ・要約統計量	安全性解析対象症例
		(併用症例*) 症例数(%)
全体		326
タフィンラーの投与状況	100 mg 未満	0 (0.00)
開始時 1 日投与量	100 mg	1 (0.31)
	100 mg 超 150 mg 未満	0 (0.00)
	150 mg	15 (4.60)
	150 mg 超 200 mg 未満	0 (0.00)
	200 mg	4 (1.23)
	200 mg 超 300 mg 未満	0 (0.00)
	300 mg	306 (93.87)
	300 mg 超	0 (0.00)
	症例数	326
	平均値 (標準偏差)	291.3 (34.76)

要因	カテゴリ・要約統計量	安全性解析対象症例		
		(併用症例*1)		
		症例数(%)		
	中央値	300.0		
	最小値 - 最大値	100 - 300		
1 日平均投与量	100 mg 未満	0 (0.00)		
	100 mg	1 (0.31)		
	100 mg 超 150 mg 未満	9 (2.76)		
	150 mg	7 (2.15)		
	150 mg 超 200 mg 未満	25 (7.67)		
	200 mg	3 (0.92)		
	200 mg 超 300 mg 未満	75 (23.01)		
	300 mg	206 (63.19)		
	300 mg 超	0 (0.00)		
		症例数	326	
		平均値 (標準偏差)	266.4 (52.38)	
	中央値	300.0		
	最小値 - 最大値	100 - 300		
実投与期間(休薬期間を含まない)	1 ヶ月未満(1~27 日)	11 (3.37)		
	3 ヶ月未満(28~83 日)	55 (16.87)		
	6 ヶ月未満(84~167 日)	74 (22.70)		
	9 ヶ月未満(168~251 日)	43 (13.19)		
	12 ヶ月未満(252~363 日)	79 (24.23)		
	12 ヶ月(364 日)	64 (19.63)		
		症例数	326	
		平均値 (標準偏差)	217.0 (122.71)	
		中央値	207.5	
		最小値 - 最大値	15 - 364	
		総曝露期間(人年)	194.3	
総投与期間(休薬期間を含む)	1 ヶ月未満(1~27 日)	8 (2.45)		
	3 ヶ月未満(28~83 日)	49 (15.03)		
	6 ヶ月未満(84~167 日)	69 (21.17)		
	9 ヶ月未満(168~251 日)	49 (15.03)		
	12 ヶ月未満(252~363 日)	33 (10.12)		
	12 ヶ月(364 日)	118 (36.20)		
		症例数	326	
		平均値 (標準偏差)	230.4 (125.53)	
		中央値	234.5	
		最小値 - 最大値	15 - 364	
		総曝露期間(人年)	206.3	
総投与量	27.5 g 以下	82 (25.15)		
	27.5 g 超 55 g 以下	95 (29.14)		

要因	カテゴリ・要約統計量	安全性解析対象症例 (併用症例*1)	
		症例数(%)	
	55 g 超 82.5 g 以下	56	(17.18)
	82.5 g 超 110 g 以下	93	(28.53)
	110 g 超	0	(0.00)
	症例数	326	
	平均値 (標準偏差)	57.538 (35.0068)	
	中央値	50.913	
	最小値 - 最大値	3.50 - 109.20	
併用期間中の 1 日平均投与量	100 mg 未満	0	(0.00)
	100 mg	1	(0.31)
	100 mg 超 150 mg 未満	9	(2.76)
	150 mg	7	(2.15)
	150 mg 超 200 mg 未満	24	(7.36)
	200 mg	3	(0.92)
	200 mg 超 300 mg 未満	75	(23.01)
	300 mg	207	(63.50)
	300 mg 超	0	(0.00)
	症例数	326	
平均値 (標準偏差)	267.1 (51.81)		
中央値	300.0		
最小値 - 最大値	100 - 300		
併用期間中の総投与量	27.5 g 以下	84	(25.77)
	27.5 g 超 55 g 以下	94	(28.83)
	55 g 超 82.5 g 以下	55	(16.87)
	82.5 g 超 110 g 以下	93	(28.53)
	110 g 超	0	(0.00)
	症例数	326	
	平均値 (標準偏差)	57.038 (35.1221)	
中央値	50.800		
最小値 - 最大値	3.50 - 109.20		
メキニストの投与状況 開始時 1 日投与量	1 mg 未満	0	(0.00)
	1 mg	6	(1.84)
	1 mg 超 1.5 mg 未満	0	(0.00)
	1.5 mg	5	(1.53)
	1.5 mg 超 2 mg 未満	0	(0.00)
	2 mg	312	(95.71)
	2 mg 超	3	(0.92)
	症例数	326	
	平均値 (標準偏差)	1.99 (0.243)	
	中央値	2.00	
最小値 - 最大値	1.0 - 4.0		

要因	カテゴリ・要約統計量	安全性解析対象症例 (併用症例*1)	
		症例数(%)	
1日平均投与量	1 mg 未満	4	(1.23)
	1 mg	2	(0.61)
	1 mg 超 1.5 mg 未満	24	(7.36)
	1.5 mg	3	(0.92)
	1.5 mg 超 2 mg 未満	61	(18.71)
	2 mg	229	(70.25)
	2 mg 超	3	(0.92)
	症例数	326	
	平均値 (標準偏差)	1.88 (0.324)	
	中央値	2.00	
最小値 - 最大値	0.6 - 4.0		
実投与期間(休薬期間を含まない)	1 ヶ月未満(1~27 日)	14	(4.29)
	3 ヶ月未満(28~83 日)	53	(16.26)
	6 ヶ月未満(84~167 日)	75	(23.01)
	9 ヶ月未満(168~251 日)	43	(13.19)
	12 ヶ月未満(252~363 日)	77	(23.62)
	12 ヶ月(364 日)	64	(19.63)
	症例数	326	
	平均値 (標準偏差)	215.2 (123.21)	
	中央値	207.5	
	最小値 - 最大値	15 - 364	
総曝露期間(人年)	192.8		
総投与期間(休薬期間を含む)	1 ヶ月未満(1~27 日)	11	(3.37)
	3 ヶ月未満(28~83 日)	47	(14.42)
	6 ヶ月未満(84~167 日)	69	(21.17)
	9 ヶ月未満(168~251 日)	49	(15.03)
	12 ヶ月未満(252~363 日)	35	(10.74)
	12 ヶ月(364 日)	115	(35.28)
	症例数	326	
	平均値 (標準偏差)	229.0 (125.83)	
	中央値	234.5	
	最小値 - 最大値	15 - 364	
総曝露期間(人年)	205.1		
総投与量	190 mg 以下	83	(25.46)
	190 mg 超 370 mg 以下	85	(26.07)
	370 mg 超 550 mg 以下	43	(13.19)
	550 mg 超 730 mg 以下	114	(34.97)
	730 mg 超	1	(0.31)
	症例数	326	

要因	カテゴリ・要約統計量	安全性解析対象症例 (併用症例*1)	
		症例数(%)	
	平均値 (標準偏差)	403.5 (243.77)	
	中央値	361.0	
	最小値 - 最大値	27 - 1028	
併用期間中の1日平均投与量	1 mg 未満	4 (1.23)	
	1 mg	3 (0.92)	
	1 mg 超 1.5 mg 未満	23 (7.06)	
	1.5 mg	3 (0.92)	
	1.5 mg 超 2 mg 未満	61 (18.71)	
	2 mg	229 (70.25)	
	2 mg 超	3 (0.92)	
	症例数	326	
	平均値 (標準偏差)	1.88 (0.325)	
	中央値	2.00	
最小値 - 最大値	0.6 - 4.0		
併用期間中の総投与量	190 mg 以下	83 (25.46)	
	190 mg 超 370 mg 以下	86 (26.38)	
	370 mg 超 550 mg 以下	42 (12.88)	
	550 mg 超 730 mg 以下	114 (34.97)	
	730 mg 超	1 (0.31)	
	症例数	326	
	平均値 (標準偏差)	402.4 (244.10)	
	中央値	357.0	
	最小値 - 最大値	27 - 1028	
	併用症例における併用期間	1 ヶ月未満(15~27 日)	14 (4.29)
3 ヶ月未満(28~83 日)		54 (16.56)	
6 ヶ月未満(84~167 日)		75 (23.01)	
9 ヶ月未満(168~251 日)		42 (12.88)	
12 ヶ月未満(252~363 日)		78 (23.93)	
12 ヶ月(364 日)		63 (19.33)	
症例数		326	
平均値 (標準偏差)		214.5 (123.31)	
中央値		202.5	
最小値 - 最大値		15 - 364	
	総曝露期間(人年)	192.1	

Source : タフィンラー及びメキニストの投与状況_安全性

*1 : 併用症例は、調査開始時にタフィンラー及びメキニストを併用投与した症例で、少なくとも2週間超(15日以上)併用した症例とした

3.4.1 本調査の中止状況

安全性解析対象症例 326 例のうち、タフィンラーの投与のみを中止した症例は 0.31% (1 例)、メキニストの投与のみを中止した症例は 0.61% (2 例)、タフィンラー及びメキニスト両剤の投与を中止した症例は 61.96% (202 例) であり、全体の中止割合は 62.88% (205 例) であった。

中止症例 205 例の主な中止理由は、「有害事象の発現」が 55.12% (113 例) 及び「治療効果が不十分」が 49.27% (101 例) であった。

Table 3-3 中止症例数及び中止理由の内訳 (安全性解析対象症例)

中止理由	安全性解析対象症例			
	併用症例*1(N=326)			
	タフィンラー のみ中止	メキニスト のみ中止	タフィンラー及び メキニストの中止	合計
	症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)
中止合計	1 (0.31)	2 (0.61)	202 (61.96)	205 (62.88)
有害事象の発現	1 (100.00)	1 (50.00)	111 (54.95)	113 (55.12)
治療効果が十分	0 (0.00)	0 (0.00)	12 (5.94)	12 (5.85)
治療効果が不十分	0 (0.00)	1 (50.00)	100 (49.50)	101 (49.27)
途中より来院せず	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.99)	2 (0.98)
転院	0 (0.00)	0 (0.00)	11 (5.45)	11 (5.37)
患者・家族の希望	0 (0.00)	0 (0.00)	18 (8.91)	18 (8.78)

Source : 中止理由の内訳

中止理由を複数有していた症例は、それぞれの理由でカウント

*1 : 併用症例は、調査開始時にタフィンラー及びメキニストを併用投与した症例で、少なくとも 2 週間超 (15 日以上) 併用した症例とした

3.5 安全性

3.5.1 有害事象発現状況

有害事象発現割合は 86.50% (282/326 例) であった。

主な有害事象 (5.00%以上) は、発熱が 47.85% (156 例)、悪性黒色腫が 33.44% (109 例)、肝機能異常が 9.82% (32 例)、発疹及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 8.59% (28 例)、倦怠感が 6.44% (21 例)、悪心が 5.52% (18 例)、下痢及び横紋筋融解症が各 5.21% (17 例) であった。

なお、本調査では原疾患 (悪性黒色腫) の悪化を有害事象に含めて集計した。

Table 3-4 有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 (N=326)	
	有害事象 発現症例数 (%)	
合計	282	(86.50)
感染症および寄生虫症	17	(5.21)
肺炎	6	(1.84)
膀胱炎	1	(0.31)
毛包炎	3	(0.92)
帯状疱疹	1	(0.31)
扁桃炎	1	(0.31)
β溶血性レンサ球菌感染	1	(0.31)
蜂巣炎	1	(0.31)
インフルエンザ	1	(0.31)
敗血症	2	(0.61)
尿路感染	1	(0.31)
良性, 悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	127	(38.96)
悪性黒色腫	109	(33.44)
皮膚乳頭腫	1	(0.31)
悪性胸水	1	(0.31)
骨転移	2	(0.61)
肝転移	2	(0.61)
肺転移	2	(0.61)
リンパ節転移	1	(0.31)
胸膜転移	1	(0.31)
皮膚転移	1	(0.31)
脊椎転移	3	(0.92)
腹膜転移	1	(0.31)
唾液腺転移	1	(0.31)
脾臓転移	1	(0.31)
髄膜転移	1	(0.31)
癌疼痛	1	(0.31)
中枢神経系転移	14	(4.29)
腫瘍浸潤	1	(0.31)
腸管転移	1	(0.31)
血液およびリンパ系障害	13	(3.99)
貧血	5	(1.53)
播種性血管内凝固	1	(0.31)
発熱性好中球減少症	1	(0.31)
鉄欠乏性貧血	1	(0.31)
好中球減少症	1	(0.31)

SOC PT	安全性解析対象症例 (N=326)
	有害事象 発現症例数 (%)
汎血球減少症	2 (0.61)
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.31)
血小板減少性紫斑病	1 (0.31)
免疫系障害	1 (0.31)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.31)
内分泌障害	1 (0.31)
甲状腺機能低下症	1 (0.31)
代謝および栄養障害	12 (3.68)
食欲減退	6 (1.84)
低ナトリウム血症	3 (0.92)
脱水	1 (0.31)
高カリウム血症	2 (0.61)
高尿酸血症	1 (0.31)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.31)
高脂血症	1 (0.31)
精神障害	2 (0.61)
うつ病	1 (0.31)
不眠症	1 (0.31)
神経系障害	16 (4.91)
味覚障害	7 (2.15)
浮動性めまい	2 (0.61)
頭痛	1 (0.31)
感覚鈍麻	1 (0.31)
錯感覚	1 (0.31)
嗅覚錯誤	1 (0.31)
失神	1 (0.31)
視床出血	1 (0.31)
被殻出血	1 (0.31)
意識変容状態	1 (0.31)
認知症	1 (0.31)
てんかん	1 (0.31)
意識消失	1 (0.31)
認知障害	1 (0.31)
眼障害	16 (4.91)
ぶどう膜炎	6 (1.84)
緑内障	2 (0.61)
黄斑変性	1 (0.31)
網膜剥離	1 (0.31)
視力低下	1 (0.31)

SOC PT	安全性解析対象症例 (N=326)
	有害事象 発現症例数 (%)
角膜リポイド環	1 (0.31)
網脈絡膜症	1 (0.31)
眼症状	1 (0.31)
眼痛	1 (0.31)
霧視	1 (0.31)
眼の異物感	1 (0.31)
心臓障害	12 (3.68)
心障害	2 (0.61)
不整脈	2 (0.61)
房室ブロック	1 (0.31)
心不全	2 (0.61)
心室内伝導障害	1 (0.31)
心室性不整脈	1 (0.31)
心室性期外収縮	1 (0.31)
収縮機能障害	1 (0.31)
心房細動	1 (0.31)
血管障害	4 (1.23)
高血圧	2 (0.61)
低血圧	1 (0.31)
深部静脈血栓症	1 (0.31)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	16 (4.91)
間質性肺疾患	7 (2.15)
咳嗽	1 (0.31)
発声障害	1 (0.31)
しゃっくり	1 (0.31)
口腔咽頭痛	1 (0.31)
無気肺	1 (0.31)
呼吸困難	1 (0.31)
労作性呼吸困難	1 (0.31)
鼻出血	1 (0.31)
肺塞栓症	2 (0.61)
胃腸障害	49 (15.03)
悪心	18 (5.52)
下痢	17 (5.21)
嘔吐	10 (3.07)
便秘	4 (1.23)
口内炎	3 (0.92)
虚血性大腸炎	1 (0.31)
歯肉出血	1 (0.31)

SOC PT	安全性解析対象症例 (N=326)
	有害事象 発現症例数 (%)
メレナ	1 (0.31)
口腔粘膜疹	1 (0.31)
腹部膨満	1 (0.31)
腹水	2 (0.61)
腸炎	1 (0.31)
胃腸出血	1 (0.31)
イレウス	1 (0.31)
腸重積症	1 (0.31)
大腸穿孔	1 (0.31)
肛門出血	1 (0.31)
肝胆道系障害	44 (13.50)
肝機能異常	32 (9.82)
肝障害	10 (3.07)
胆管炎	1 (0.31)
胆嚢炎	1 (0.31)
皮膚および皮下組織障害	78 (23.93)
発疹	28 (8.59)
結節性紅斑	16 (4.91)
ざ瘡様皮膚炎	8 (2.45)
紅斑	7 (2.15)
脱毛症	5 (1.53)
多形紅斑	5 (1.53)
斑状丘疹状皮膚疹	4 (1.23)
薬疹	3 (0.92)
そう痒症	4 (1.23)
白斑	2 (0.61)
蕁麻疹	2 (0.61)
皮膚乾燥	2 (0.61)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.31)
毛質異常	1 (0.31)
脂肪織炎	1 (0.31)
紫斑	1 (0.31)
皮膚障害	1 (0.31)
中毒性皮膚疹	1 (0.31)
皮脂欠乏症	1 (0.31)
皮膚亀裂	2 (0.61)
爪破損	1 (0.31)
筋骨格系および結合組織障害	30 (9.20)
横紋筋融解症	17 (5.21)

SOC PT	安全性解析対象症例 (N=326)
	有害事象 発現症例数 (%)
関節痛	7 (2.15)
筋肉痛	4 (1.23)
背部痛	1 (0.31)
筋力低下	1 (0.31)
四肢痛	1 (0.31)
関節リウマチ	1 (0.31)
腎および尿路障害	7 (2.15)
腎機能障害	3 (0.92)
腎障害	2 (0.61)
急性腎障害	1 (0.31)
血尿	1 (0.31)
生殖系および乳房障害	2 (0.61)
不規則月経	1 (0.31)
前立腺炎	1 (0.31)
一般・全身障害および投与部位の状態	166 (50.92)
発熱	156 (47.85)
倦怠感	21 (6.44)
悪寒	3 (0.92)
末梢性浮腫	4 (1.23)
無力症	1 (0.31)
胸部不快感	1 (0.31)
疲労	2 (0.61)
異常感	1 (0.31)
腫瘍	1 (0.31)
浮腫	1 (0.31)
腫脹	1 (0.31)
適用部位関節紅斑	1 (0.31)
死亡	1 (0.31)
疼痛	1 (0.31)
多臓器機能不全症候群	1 (0.31)
臨床検査	66 (20.25)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	28 (8.59)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (3.99)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (3.99)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (2.15)
C-反応性蛋白増加	6 (1.84)
好中球数減少	6 (1.84)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (2.15)
血小板数減少	4 (1.23)

SOC PT	安全性解析対象症例 (N=326)
	有害事象 発現症例数 (%)
血圧低下	2 (0.61)
肝酵素上昇	2 (0.61)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.31)
アルドラーゼ増加	1 (0.31)
アミラーゼ増加	1 (0.31)
血中ビリルビン増加	1 (0.31)
血中クレアチニン増加	1 (0.31)
血中尿素増加	1 (0.31)
心電図異常	1 (0.31)
心電図 QRS 群延長	1 (0.31)
リパーゼ増加	1 (0.31)
血中ミオグロビン増加	1 (0.31)
白血球数減少	2 (0.61)
肝酵素異常	1 (0.31)
血中トリグリセリド増加	1 (0.31)
尿中ブドウ糖	1 (0.31)
尿蛋白	1 (0.31)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.31)
大腿骨骨折	1 (0.31)
外科および内科処置	2 (0.61)
胆嚢切除	1 (0.31)
血管腫切除	1 (0.31)

Source : 有害事象・副作用の発現状況 (Grade3 以上及び重篤含む)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

SOC は国際合意順, PT は副作用発現症例数の発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.1

3.5.2 重篤な有害事象発現状況

重篤な有害事象発現割合は 46.01% (150/326 例) であった。主な重篤な有害事象 (2.00%以上) は, 悪性黒色腫が 26.38% (86 例), 発熱が 7.98% (26 例), 中枢神経系転移が 3.37% (11 例), 及び横紋筋融解症が 2.15% (7 例) であった。

Table 3-5 重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 (N=326)	
	重篤な有害事象*1 発現症例数 (%)	
合計	150	(46.01)
感染症および寄生虫症	6	(1.84)
肺炎	2	(0.61)
β溶血性レンサ球菌感染	1	(0.31)
蜂巣炎	1	(0.31)
敗血症	2	(0.61)
尿路感染	1	(0.31)
良性, 悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	98	(30.06)
悪性黒色腫	86	(26.38)
悪性胸水	1	(0.31)
骨転移	2	(0.61)
肝転移	2	(0.61)
肺転移	2	(0.61)
胸膜転移	1	(0.31)
皮膚転移	1	(0.31)
脊椎転移	1	(0.31)
脾臓転移	1	(0.31)
髄膜転移	1	(0.31)
癌疼痛	1	(0.31)
中枢神経系転移	11	(3.37)
腫瘍浸潤	1	(0.31)
腸管転移	1	(0.31)
血液およびリンパ系障害	5	(1.53)
播種性血管内凝固	1	(0.31)
発熱性好中球減少症	1	(0.31)
汎血球減少症	1	(0.31)
自己免疫性溶血性貧血	1	(0.31)
血小板減少性紫斑病	1	(0.31)
免疫系障害	1	(0.31)
血球貪食性リンパ組織球症	1	(0.31)
内分泌障害	1	(0.31)
甲状腺機能低下症	1	(0.31)
代謝および栄養障害	4	(1.23)
食欲減退	1	(0.31)
低ナトリウム血症	1	(0.31)
高カリウム血症	1	(0.31)
腫瘍崩壊症候群	1	(0.31)

		安全性解析対象症例 (N=326)
		重篤な有害事象*1
SOC	PT	発現症例数 (%)
精神障害		1 (0.31)
	うつ病	1 (0.31)
神経系障害		4 (1.23)
	浮動性めまい	1 (0.31)
	視床出血	1 (0.31)
	被殻出血	1 (0.31)
	意識変容状態	1 (0.31)
	てんかん	1 (0.31)
	意識消失	1 (0.31)
眼障害		4 (1.23)
	ぶどう膜炎	4 (1.23)
心臓障害		2 (0.61)
	不整脈	1 (0.31)
	心室内伝導障害	1 (0.31)
血管障害		2 (0.61)
	低血圧	1 (0.31)
	深部静脈血栓症	1 (0.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		7 (2.15)
	間質性肺疾患	4 (1.23)
	無気肺	1 (0.31)
	肺塞栓症	2 (0.61)
胃腸障害		13 (3.99)
	悪心	3 (0.92)
	下痢	3 (0.92)
	嘔吐	1 (0.31)
	虚血性大腸炎	1 (0.31)
	腹部膨満	1 (0.31)
	腹水	1 (0.31)
	腸炎	1 (0.31)
	イレウス	1 (0.31)
	腸重積症	1 (0.31)
	大腸穿孔	1 (0.31)
	肛門出血	1 (0.31)
肝胆道系障害		8 (2.45)
	肝機能異常	5 (1.53)
	肝障害	2 (0.61)
	胆嚢炎	1 (0.31)
皮膚および皮下組織障害		5 (1.53)
	発疹	1 (0.31)

SOC PT	安全性解析対象症例 (N=326)
	重篤な有害事象*1 発現症例数 (%)
結節性紅斑	1 (0.31)
多形紅斑	2 (0.61)
中毒性皮疹	1 (0.31)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.15)
横紋筋融解症	7 (2.15)
腎および尿路障害	2 (0.61)
腎機能障害	1 (0.31)
腎障害	1 (0.31)
生殖系および乳房障害	1 (0.31)
前立腺炎	1 (0.31)
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (8.28)
発熱	26 (7.98)
倦怠感	2 (0.61)
死亡	1 (0.31)
疼痛	1 (0.31)
多臓器機能不全症候群	1 (0.31)
臨床検査	14 (4.29)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.92)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.61)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.31)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.31)
C-反応性蛋白増加	1 (0.31)
好中球数減少	2 (0.61)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.61)
血小板数減少	1 (0.31)
血圧低下	1 (0.31)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.31)
血中ビリルビン増加	1 (0.31)
白血球数減少	1 (0.31)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.31)
大腿骨骨折	1 (0.31)
外科および内科処置	1 (0.31)
胆嚢切除	1 (0.31)

Source : 有害事象・副作用の発現状況 (Grade3 以上及び重篤含む)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

SOC は国際合意順, PT は副作用発現症例数の発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.1

*1 : 重篤度が不明な 1 件は集計に含めていない

3.5.3 副作用発現状況

副作用発現割合は 72.39% (236/326 例) であった。主な副作用 (5.00%以上) は、発熱が 45.71% (149 例) , 発疹が 8.59% (28 例) , 血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 8.28% (27 例) , 肝機能異常が 7.98% (26 例) , 倦怠感が 5.52% (18 例) , 及び横紋筋融解症が 5.21% (17 例) であった。

Grade 3 以上の副作用発現割合は 20.25% (66/326 例) であり、主な Grade 3 以上の副作用 (5.00%以上) は、発熱が 6.13% (20 例) であった。

副作用の転帰は、回復又は軽快が 77.12% (182 例) , 未回復が 18.22% (43 例) , 後遺症ありが 0.42% (1 例) , 死亡が 2.12% (5 例) であった。転帰が死亡の副作用はいずれも悪性黒色腫であった。

なお、承認時までには実施された国内第 I/II 相試験 (MEK116885 試験) 及び海外第 III 相試験 (MEK115306 試験, MEK116513 試験) では、安全性解析対象症例の副作用発現割合は 89.84% (513/571 例) であった。最も発現割合が高かった事象は発熱で 48.86% (279 例) であった。また、本調査で発現割合が高かった発疹、肝機能異常、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、横紋筋融解症、及び倦怠感は臨床試験でも発現した。

Table 3-6 副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例(N=326)	
	副作用 発現症例数 (%)	Grade3 以上の副 作用 発現症例数 (%)
合計	236 (72.39)	66 (20.25)
感染症および寄生虫症	9 (2.76)	2 (0.61)
肺炎	4 (1.23)	1 (0.31)
膀胱炎	1 (0.31)	0 (0.00)
毛包炎	1 (0.31)	0 (0.00)
帯状疱疹	1 (0.31)	0 (0.00)
扁桃炎	1 (0.31)	0 (0.00)
β溶血性レンサ球菌感染	1 (0.31)	1 (0.31)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	12 (3.68)	3 (0.92)
悪性黒色腫	11 (3.37)	3 (0.92)
皮膚乳頭腫	1 (0.31)	0 (0.00)
血液およびリンパ系障害	10 (3.07)	5 (1.53)
貧血	4 (1.23)	2 (0.61)
播種性血管内凝固	1 (0.31)	0 (0.00)
発熱性好中球減少症	1 (0.31)	1 (0.31)
鉄欠乏性貧血	1 (0.31)	0 (0.00)
好中球減少症	1 (0.31)	1 (0.31)
汎血球減少症	1 (0.31)	0 (0.00)

SOC PT	安全性解析対象症例(N=326)	
	副作用	Grade3以上の副作用
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.31)	1 (0.31)
免疫系障害	1 (0.31)	1 (0.31)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.31)	1 (0.31)
代謝および栄養障害	9 (2.76)	1 (0.31)
食欲減退	6 (1.84)	0 (0.00)
低ナトリウム血症	3 (0.92)	1 (0.31)
脱水	1 (0.31)	0 (0.00)
高カリウム血症	1 (0.31)	0 (0.00)
高尿酸血症	1 (0.31)	0 (0.00)
神経系障害	12 (3.68)	1 (0.31)
味覚障害	6 (1.84)	0 (0.00)
浮動性めまい	2 (0.61)	0 (0.00)
頭痛	1 (0.31)	0 (0.00)
感覚鈍麻	1 (0.31)	0 (0.00)
錯感覚	1 (0.31)	0 (0.00)
嗅覚錯誤	1 (0.31)	0 (0.00)
失神	1 (0.31)	0 (0.00)
視床出血	1 (0.31)	0 (0.00)
被殻出血	1 (0.31)	1 (0.31)
眼障害	12 (3.68)	3 (0.92)
ぶどう膜炎	6 (1.84)	3 (0.92)
緑内障	1 (0.31)	0 (0.00)
黄斑変性	1 (0.31)	0 (0.00)
網膜剥離	1 (0.31)	0 (0.00)
視力低下	1 (0.31)	0 (0.00)
角膜リポイド環	1 (0.31)	0 (0.00)
網脈絡膜症	1 (0.31)	0 (0.00)
眼症状	1 (0.31)	0 (0.00)
心臓障害	9 (2.76)	1 (0.31)
心障害	2 (0.61)	0 (0.00)
不整脈	1 (0.31)	0 (0.00)
房室ブロック	1 (0.31)	0 (0.00)
心不全	1 (0.31)	1 (0.31)
心室内伝導障害	1 (0.31)	0 (0.00)
心室性不整脈	1 (0.31)	0 (0.00)
心室性期外収縮	1 (0.31)	0 (0.00)
収縮機能障害	1 (0.31)	0 (0.00)
血管障害	4 (1.23)	1 (0.31)
高血圧	2 (0.61)	0 (0.00)

SOC PT	安全性解析対象症例(N=326)	
	副作用	Grade3以上の副作用
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
低血圧	1 (0.31)	1 (0.31)
深部静脈血栓症	1 (0.31)	0 (0.00)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	10 (3.07)	1 (0.31)
間質性肺疾患	6 (1.84)	1 (0.31)
咳嗽	1 (0.31)	0 (0.00)
発声障害	1 (0.31)	0 (0.00)
しゃっくり	1 (0.31)	0 (0.00)
口腔咽頭痛	1 (0.31)	0 (0.00)
胃腸障害	35 (10.74)	5 (1.53)
悪心	15 (4.60)	1 (0.31)
下痢	14 (4.29)	3 (0.92)
嘔吐	7 (2.15)	1 (0.31)
便秘	3 (0.92)	0 (0.00)
口内炎	3 (0.92)	0 (0.00)
虚血性大腸炎	1 (0.31)	1 (0.31)
歯肉出血	1 (0.31)	0 (0.00)
メレナ	1 (0.31)	0 (0.00)
口腔粘膜疹	1 (0.31)	0 (0.00)
肝胆道系障害	36 (11.04)	4 (1.23)
肝機能異常	26 (7.98)	3 (0.92)
肝障害	9 (2.76)	1 (0.31)
胆管炎	1 (0.31)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	77 (23.62)	8 (2.45)
発疹	28 (8.59)	2 (0.61)
結節性紅斑	16 (4.91)	1 (0.31)
ざ瘡様皮膚炎	8 (2.45)	0 (0.00)
紅斑	6 (1.84)	0 (0.00)
脱毛症	5 (1.53)	0 (0.00)
多形紅斑	5 (1.53)	2 (0.61)
斑状丘疹状皮疹	4 (1.23)	2 (0.61)
薬疹	3 (0.92)	0 (0.00)
そう痒症	3 (0.92)	0 (0.00)
白斑	2 (0.61)	0 (0.00)
蕁麻疹	2 (0.61)	0 (0.00)
皮膚乾燥	1 (0.31)	0 (0.00)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.31)	0 (0.00)
毛質異常	1 (0.31)	0 (0.00)
脂肪織炎	1 (0.31)	0 (0.00)
紫斑	1 (0.31)	0 (0.00)

SOC PT	安全性解析対象症例(N=326)	
	副作用	Grade3以上の副作用
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
皮膚障害	1 (0.31)	0 (0.00)
中毒性皮疹	1 (0.31)	1 (0.31)
皮脂欠乏症	1 (0.31)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	29 (8.90)	6 (1.84)
横紋筋融解症	17 (5.21)	5 (1.53)
関節痛	5 (1.53)	0 (0.00)
筋肉痛	4 (1.23)	0 (0.00)
背部痛	1 (0.31)	1 (0.31)
筋力低下	1 (0.31)	0 (0.00)
四肢痛	1 (0.31)	0 (0.00)
関節リウマチ	1 (0.31)	0 (0.00)
腎および尿路障害	4 (1.23)	1 (0.31)
腎機能障害	2 (0.61)	0 (0.00)
腎障害	1 (0.31)	1 (0.31)
急性腎障害	1 (0.31)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	158 (48.47)	22 (6.75)
発熱	149 (45.71)	20 (6.13)
倦怠感	18 (5.52)	2 (0.61)
悪寒	3 (0.92)	0 (0.00)
末梢性浮腫	3 (0.92)	0 (0.00)
無力症	1 (0.31)	0 (0.00)
胸部不快感	1 (0.31)	0 (0.00)
疲労	1 (0.31)	1 (0.31)
異常感	1 (0.31)	0 (0.00)
腫瘍	1 (0.31)	0 (0.00)
浮腫	1 (0.31)	0 (0.00)
腫脹	1 (0.31)	0 (0.00)
適用部位関節紅斑	1 (0.31)	0 (0.00)
臨床検査	58 (17.79)	16 (4.91)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	27 (8.28)	3 (0.92)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (3.68)	4 (1.23)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (3.37)	1 (0.31)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (2.15)	0 (0.00)
C-反応性蛋白増加	5 (1.53)	0 (0.00)
好中球数減少	5 (1.53)	5 (1.53)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.92)	0 (0.00)
血小板数減少	3 (0.92)	1 (0.31)
血圧低下	2 (0.61)	1 (0.31)
肝酵素上昇	2 (0.61)	0 (0.00)

SOC PT	安全性解析対象症例(N=326)	
	副作用	Grade3以上の副作用
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.31)	0 (0.00)
アルドラーゼ増加	1 (0.31)	0 (0.00)
アミラーゼ増加	1 (0.31)	0 (0.00)
血中ビリルビン増加	1 (0.31)	1 (0.31)
血中クレアチニン増加	1 (0.31)	0 (0.00)
血中尿素増加	1 (0.31)	0 (0.00)
心電図異常	1 (0.31)	0 (0.00)
心電図 QRS 群延長	1 (0.31)	0 (0.00)
リパーゼ増加	1 (0.31)	0 (0.00)
血中ミオグロビン増加	1 (0.31)	0 (0.00)
白血球数減少	1 (0.31)	0 (0.00)
肝酵素異常	1 (0.31)	1 (0.31)

Source：有害事象・副作用の発現状況（Grade3以上及び重篤含む）

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは副作用発現症例数の発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 24.1

3.5.4 重篤な副作用発現状況

重篤な副作用発現割合は 20.55% (67/326 例) であった。主な重篤な副作用 (2.00%以上) は発熱が 7.36% (24 例) , 悪性黒色腫が 2.45% (8 例) , 及び横紋筋融解症が 2.15% (7 例) であった。重篤な副作用の転帰は、死亡が 5 例 (いずれも悪性黒色腫) , 後遺症ありが 1 例 (視床出血) , 未回復が 4 例 (悪性黒色腫が 2 例, 被殻出血, 血中乳酸脱水素酵素増加, 及び C-反応性蛋白増加が各 1 例) , 不明・未記載が 1 例 (ぶどう膜炎) , その他の事象の転帰はいずれも回復又は軽快であった。このうち、転帰が死亡の悪性黒色腫を発現した 1 例と転帰が未回復の血中乳酸脱水素酵素増加を発現した 1 例は、同一症例であった。

Table 3-7 重篤な副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 (N=326)
	重篤な副作用
	発現症例数 (%)
合計	67 (20.55)
感染症および寄生虫症	3 (0.92)
肺炎	2 (0.61)
β溶血性レンサ球菌感染	1 (0.31)
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	8 (2.45)
悪性黒色腫	8 (2.45)

SOC PT	安全性解析対象症例 (N=326)
	重篤な副作用 発現症例数 (%)
血液およびリンパ系障害	3 (0.92)
播種性血管内凝固	1 (0.31)
発熱性好中球減少症	1 (0.31)
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.31)
免疫系障害	1 (0.31)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.31)
代謝および栄養障害	2 (0.61)
食欲減退	1 (0.31)
低ナトリウム血症	1 (0.31)
神経系障害	3 (0.92)
浮動性めまい	1 (0.31)
視床出血	1 (0.31)
被殻出血	1 (0.31)
眼障害	4 (1.23)
ぶどう膜炎	4 (1.23)
心臓障害	1 (0.31)
心室内伝導障害	1 (0.31)
血管障害	2 (0.61)
低血圧	1 (0.31)
深部静脈血栓症	1 (0.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.23)
間質性肺疾患	4 (1.23)
胃腸障害	5 (1.53)
悪心	2 (0.61)
下痢	2 (0.61)
虚血性大腸炎	1 (0.31)
肝胆道系障害	4 (1.23)
肝機能異常	2 (0.61)
肝障害	2 (0.61)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.53)
発疹	1 (0.31)
結節性紅斑	1 (0.31)
多形紅斑	2 (0.61)
中毒性皮疹	1 (0.31)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.15)
横紋筋融解症	7 (2.15)
腎および尿路障害	1 (0.31)
腎障害	1 (0.31)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (7.36)

SOC PT	安全性解析対象症例 (N=326)
	重篤な副作用 発現症例数 (%)
発熱	24 (7.36)
倦怠感	2 (0.61)
臨床検査	12 (3.68)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.92)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.31)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.31)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.31)
C-反応性蛋白増加	1 (0.31)
好中球数減少	1 (0.31)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.31)
血小板数減少	1 (0.31)
血圧低下	1 (0.31)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.31)
血中ビリルビン増加	1 (0.31)

Source : 有害事象・副作用の発現状況 (Grade3 以上及び重篤含む)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

SOC は国際合意順, PT は副作用発現症例数の発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.1

3.5.5 投与中止に至った事象

3.5.5.1 投与中止に至った有害事象

安全性解析対象症例の中止症例のうち, 有害事象の発現によりタフィンラーのみを投与中止した症例は 1 例であり, 中止に至った有害事象はぶどう膜炎であった。

有害事象の発現によりメキニストのみを投与中止した症例は 1 例であり, 中止に至った有害事象は肝機能異常及び筋肉痛であった (Table 3-8, Table 3-9)。

安全性解析対象症例の中止症例のうち, 有害事象の発現によりタフィンラーとメキニストのいずれも中止した症例は 111 例であった。主な有害事象 (5.00%以上) は, 悪性黒色腫が 45.95% (51/111 例), 発熱が 9.01% (10/111 例), 横紋筋融解症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 6.31% (7/111 例) であった (Table 3-10)。

なお, 承認時までには実施された臨床試験では, 有害事象の発現により投与を中止した症例は, 国内第 I/II 相試験 (MEK116885 試験) のタフィンラーで 8.33% (1/12 例), メキニストで 16.67% (2/12 例), 海外第 III 相試験 (MEK115306 試験及び MEK116513 試験) のタフィンラーで 10.91% (61/559 例), メキニストで 10.20% (57/559 例) であった (Table 6-6, Table 6-7)。

3.5.5.2 投与中止に至った副作用

有害事象の発現によりタフィンラーとメキニストのいずれも中止した症例 111 例のうち、副作用の発現により中止した症例は 36.94% (41/111 例) であった。中止に至った主な副作用 (2 例以上) は、発熱が 9.01% (10/111 例), 横紋筋融解症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 6.31% (7/111 例), 悪性黒色腫, ぶどう膜炎, 及び間質性肺疾患が各 2.70% (3/111 例), 肺炎, 結節性紅斑, 及び倦怠感が各 1.80% (2/111 例) であった。中止に至った副作用を発現した症例の転帰は、死亡が 3 例 (いずれも悪性黒色腫), 後遺症ありが 1 例 (視床出血), 未回復が 5 例 (悪性黒色腫 3 例, 血中乳酸脱水素酵素増加及び被殻出血各 1 例), 不明が 1 例 (ぶどう膜炎) であり、その他はいずれも回復又は軽快であった。

承認時までには実施された臨床試験では、発熱による投与中止は、国内第 I/II 相試験 (MEK116885 試験) では認められず、海外第 III 相試験 (MEK115306 試験及び MEK116513 試験) で 2% (5/209 例) 及び 3% (12/350 例) であった。本調査の投与中止に至った発熱を発現した症例はいずれも軽快又は回復しており、また、注意喚起として、タフィンラーの添付文書 (第 1 版, 2020 年 6 月改訂) の【8. 重要な基本的注意】【8.1】及びメキニストの添付文書 (第 1 版, 2020 年 6 月改訂) には【8. 重要な基本的注意】【8.4】に「発熱が高頻度に認められ、重度の脱水、低血圧を伴う例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬や解熱剤の投与など適切な処置を行うこと。」、また【11.2 その他の副作用】に記載し、情報提供を行っている。

横紋筋融解症による投与中止は臨床試験 (上記 3 試験) では認められていないものの、本調査で投与中止に至った横紋筋融解症を発現した症例はいずれも軽快又は回復していた。横紋筋融解症については、注意喚起として、タフィンラーの添付文書 (第 1 版, 2020 年 6 月改訂) には【11.2 その他の副作用】に記載し、メキニストの添付文書 (第 1 版, 2020 年 6 月改訂) には【8. 重要な基本的注意】【8.5】に「横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意すること。」と記載し、また【11.1 重大な副作用】【11.1.4 横紋筋融解症】でも、情報提供を行っている。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加による投与中止は臨床試験 (上記 3 試験) では認められていないものの、本調査で投与中止に至った血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した症例はいずれも軽快又は回復していた。なお、注意喚起として、タフィンラーの添付文書 (第 1 版, 2020 年 6 月改訂) には【11.2 その他の副作用】に記載し、血中クレアチンホスホキナーゼは横紋筋融解症に起因して増加することから、メキニストの添付文書 (第 1 版, 2020 年 6 月改訂) には【8. 重要な基本的注意】【8.5】に「横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意すること。」と記載し、血中クレアチンホスホキナーゼ増加にも注意するよう情報提供を行っている。なお、本調査で投与中止に至った血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した 6 例のうち 2 例では横紋筋融解症を併発していた。

Table 3-8 中止に至った有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象症例）（タフィンラーを中止）

SOC PT	安全性解析対象症例かつ「有害事象の発現」でタフィンラーを中止した症例(N=1)					
	有害事象	Grade3 以上の有害事象	副作用	Grade3 以上の副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
合計	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
眼障害	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
ぶどう膜炎	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

Source：中止に至った有害事象の発現状況（Grade3 以上及び重篤含む）（タフィンラーを中止）

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは副作用発現症例数の発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 24.1

Table 3-9 中止に至った有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象症例）（メキニストを中止）

SOC PT	安全性解析対象症例かつ「有害事象の発現」でメキニストを中止した症例(N=1)					
	有害事象	Grade3 以上の有害事象	副作用	Grade3 以上の副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
合計	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝胆道系障害	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝機能異常	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
筋肉痛	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

Source：中止に至った有害事象の発現状況（Grade3 以上及び重篤含む）（メキニストを中止）

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは副作用発現症例数の発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 24.1

Table 3-10 中止に至った有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象症例）（タフィンラーとメキニストのいずれも中止）

安全性解析対象症例かつ中止症例のうち「有害事象の発現」でタフィンラーとメキニストのいずれも中止した症例
(N=111)

SOC PT	有害事象	Grade3以上の有害事象	副作用	Grade3以上の副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
合計	95 (85.59)	34 (30.63)	41 (36.94)	12 (10.81)	65 (58.56)	21 (18.92)
感染症および寄生虫症	3 (2.70)	1 (0.90)	3 (2.70)	1 (0.90)	2 (1.80)	2 (1.80)
肺炎	2 (1.80)	1 (0.90)	2 (1.80)	1 (0.90)	2 (1.80)	2 (1.80)
膀胱炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	55 (49.55)	18 (16.22)	3 (2.70)	0 (0.00)	43 (38.74)	2 (1.80)
悪性黒色腫	51 (45.95)	17 (15.32)	3 (2.70)	0 (0.00)	40 (36.04)	2 (1.80)
髄膜転移	1 (0.90)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)
中枢神経系転移	4 (3.60)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.70)	0 (0.00)
腸管転移	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)
神経系障害	2 (1.80)	1 (0.90)	2 (1.80)	1 (0.90)	2 (1.80)	2 (1.80)
視床出血	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	1 (0.90)
被殻出血	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)
眼障害	4 (3.60)	1 (0.90)	4 (3.60)	1 (0.90)	2 (1.80)	2 (1.80)
ぶどう膜炎	3 (2.70)	1 (0.90)	3 (2.70)	1 (0.90)	2 (1.80)	2 (1.80)
黄斑変性	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心臓障害	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (1.80)	0 (0.00)	1 (0.90)	1 (0.90)
心室内伝導障害	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	1 (0.90)
心室性期外収縮	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.50)	2 (1.80)	4 (3.60)	1 (0.90)	3 (2.70)	2 (1.80)
間質性肺疾患	3 (2.70)	1 (0.90)	3 (2.70)	1 (0.90)	2 (1.80)	2 (1.80)
しゃっくり	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
無気肺	1 (0.90)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)
胃腸障害	3 (2.70)	1 (0.90)	1 (0.90)	0 (0.00)	2 (1.80)	0 (0.00)

安全性解析対象症例かつ中止症例のうち「有害事象の発現」でタフィンラーとメキニストのいずれも中止した症例 (N=111)						
SOC PT	有害事象	Grade3以上の有害事象	副作用	Grade3以上の副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
下痢	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹部膨満	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)
イレウス	1 (0.90)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)
腸重積症	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)
嘔吐	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)
肝胆道系障害	3 (2.70)	0 (0.00)	3 (2.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
胆管炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝機能異常	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝障害	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	4 (3.60)	1 (0.90)	4 (3.60)	1 (0.90)	2 (1.80)	2 (1.80)
結節性紅斑	2 (1.80)	1 (0.90)	2 (1.80)	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)
多形紅斑	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	1 (0.90)
蕁麻疹	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	8 (7.21)	5 (4.50)	8 (7.21)	5 (4.50)	5 (4.50)	5 (4.50)
横紋筋融解症	7 (6.31)	4 (3.60)	7 (6.31)	4 (3.60)	5 (4.50)	5 (4.50)
背部痛	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎および尿路障害	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)
腎障害	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (12.61)	2 (1.80)	12 (10.81)	1 (0.90)	5 (4.50)	3 (2.70)
発熱	10 (9.01)	1 (0.90)	10 (9.01)	1 (0.90)	3 (2.70)	3 (2.70)
倦怠感	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (1.80)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
死亡	1 (0.90)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)
多臓器機能不全症候群	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)
臨床検査	11 (9.91)	4 (3.60)	9 (8.11)	3 (2.70)	4 (3.60)	3 (2.70)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (6.31)	2 (1.80)	7 (6.31)	2 (1.80)	2 (1.80)	2 (1.80)

安全性解析対象症例かつ中止症例のうち「有害事象の発現」でタフィンラーとメキニストのいずれも中止した症例 (N=111)						
SOC PT	有害事象	Grade3以上の有害事象	副作用	Grade3以上の副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
血中ミオグロビン増加	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血小板数減少	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)	1 (0.90)
肝酵素上昇	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿中ブドウ糖	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
好中球数減少	1 (0.90)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)
白血球数減少	1 (0.90)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.90)	0 (0.00)

Source : 中止に至った有害事象の発現状況 (Grade3以上及び重篤含む) (タフィンラーとメキニストの両方を中止)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1例としてカウント

SOCは国際合意順, PTは副作用発現症例数の発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 24.1

3.5.5.3 有害事象により休薬に至った症例

本調査で有害事象によりタフィンラーの休薬に至った症例の割合は 3.37% (11/326 例) , メキニストの休薬に至った症例は 1.23% (4/326 例) であった。国内第 I/II 相試験のタフィンラーで 33.33% (4/12 例) , メキニストで 33.33% (4/12 例) , 海外第 III 相試験のタフィンラーで 54.74% (306/559 例) , メキニストで 45.80% (256/559 例) であり、本調査での割合は臨床試験と比較して低かった (Table 6-6, Table 6-7)。

3.5.5.4 有害事象により減量に至った症例

本調査で有害事象によりタフィンラーの減量に至った症例の割合は 15.03% (49/326 例) , メキニストの減量に至った症例は 12.58% (41/326 例) であった。国内第 I/II 相試験のタフィンラーで 16.67% (2/12 例) , メキニストで 16.67% (2/12 例) , 海外第 III 相試験のタフィンラーで 28.80% (161/559 例) , メキニストで 20.57% (115/559 例) であり、本調査での割合は臨床試験と比較して低かった (Table 6-6, Table 6-7)。

3.5.6 死亡

死亡に至った有害事象は、79 例に 98 件発現した。このうち本剤との因果関係が「関連あり」の副作用は、5 例に 5 件発現し、いずれもタフィンラー/メキニストの両剤と因果関係が「関連あり」の悪性黒色腫であった (Table 6-8)。

3.5.7 安全性検討事項

各安全性検討事項の副作用の発現割合は、発熱が 45.71% (149/326 例) , 肝機能障害が 15.95% (52 例) , 横紋筋融解症が 12.58% (41 例) , 心臓障害が 4.60% (15 例) , 眼障害が 3.07% (10 例) であった。安全性検討事項のうち、有棘細胞癌及び有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の副作用は認められなかった (Table 3-11)。

Table 3-11 安全性検討事項（有害事象及び副作用）の発現状況（安全性解析対象症例）

安全性検討事項	安全性解析対象症例(N=326)	
	有害事象 発現症例数 (%)	副作用 発現症例数 (%)
合計	199 (61.04)	191 (58.59)
有棘細胞癌	0 (0.00)	0 (0.00)
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	0 (0.00)	0 (0.00)
心臓障害	20 (6.13)	15 (4.60)
末梢性浮腫	4 (1.23)	3 (0.92)
浮動性めまい	2 (0.61)	2 (0.61)
心障害	2 (0.61)	2 (0.61)
不整脈	2 (0.61)	1 (0.31)

安全性検討事項	安全性解析対象症例(N=326)	
	有害事象 発現症例数 (%)	副作用 発現症例数 (%)
房室ブロック	1 (0.31)	1 (0.31)
心不全	2 (0.61)	1 (0.31)
胸部不快感	1 (0.31)	1 (0.31)
心室内伝導障害	1 (0.31)	1 (0.31)
失神	1 (0.31)	1 (0.31)
心室性不整脈	1 (0.31)	1 (0.31)
心室性期外収縮	1 (0.31)	1 (0.31)
収縮機能障害	1 (0.31)	1 (0.31)
腹水	2 (0.61)	0 (0.00)
心房細動	1 (0.31)	0 (0.00)
呼吸困難	1 (0.31)	0 (0.00)
労作性呼吸困難	1 (0.31)	0 (0.00)
肝機能障害	62 (19.02)	52 (15.95)
肝機能異常	32 (9.82)	26 (7.98)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (3.99)	12 (3.68)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (3.99)	11 (3.37)
肝障害	10 (3.07)	9 (2.76)
肝酵素上昇	2 (0.61)	2 (0.61)
血中ビリルビン増加	1 (0.31)	1 (0.31)
肝酵素異常	1 (0.31)	1 (0.31)
腹水	2 (0.61)	0 (0.00)
発熱	156 (47.85)	149 (45.71)
発熱	156 (47.85)	149 (45.71)
眼障害	12 (3.68)	10 (3.07)
ぶどう膜炎	6 (1.84)	6 (1.84)
緑内障	2 (0.61)	1 (0.31)
網膜剥離	1 (0.31)	1 (0.31)
視力低下	1 (0.31)	1 (0.31)
網脈絡膜症	1 (0.31)	1 (0.31)
霧視	1 (0.31)	0 (0.00)
横紋筋融解症	42 (12.88)	41 (12.58)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	28 (8.59)	27 (8.28)
横紋筋融解症	17 (5.21)	17 (5.21)

Source : 安全性検討事項 (有害事象及び副作用) の発現状況

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

同一症例に同一安全性検討事項が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

安全性検討事項 (調査票での記載順) →PT は副作用発現症例数の発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.1

Table 3-12 安全性検討事項の副作用発現状況（最悪時 Grade 別）（安全性解析対象症例）

安全性解析対象症例数(N=326)

安全性検討事項	発現 症例数 (%)		CTCAE													
			Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5		Grade3 以上		不明・未記載	
			発現 症例数 (%)													
合計	191	(58.59)	93	(48.69)	56	(29.32)	36	(18.85)	2	(1.05)	0	(0.00)	38	(19.90)	4	(2.09)
有棘細胞癌	0	(0.00)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	0	(0.00)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)
心臓障害	15	(4.60)	8	(53.33)	6	(40.00)	1	(6.67)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(6.67)	0	(0.00)
末梢性浮腫	3	(0.92)	3	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
浮動性めまい	2	(0.61)	1	(50.00)	1	(50.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
心障害	2	(0.61)	0	(0.00)	2	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
不整脈	1	(0.31)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
房室ブロック	1	(0.31)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
心不全	1	(0.31)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)
胸部不快感	1	(0.31)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
心室内伝導障害	1	(0.31)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
失神	1	(0.31)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
心室性不整脈	1	(0.31)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
心室性期外収縮	1	(0.31)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
収縮機能障害	1	(0.31)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
肝機能障害	52	(15.95)	30	(57.69)	12	(23.08)	10	(19.23)	0	(0.00)	0	(0.00)	10	(19.23)	0	(0.00)
肝機能異常	26	(7.98)	17	(65.38)	6	(23.08)	3	(11.54)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(11.54)	0	(0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12	(3.68)	6	(50.00)	2	(16.67)	4	(33.33)	0	(0.00)	0	(0.00)	4	(33.33)	0	(0.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(3.37)	5	(45.45)	5	(45.45)	1	(9.09)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(9.09)	0	(0.00)
肝障害	9	(2.76)	6	(66.67)	2	(22.22)	1	(11.11)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(11.11)	0	(0.00)
肝酵素上昇	2	(0.61)	1	(50.00)	1	(50.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

安全性検討事項	発現 症例数 (%)		CTCAE													
			Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5		Grade3 以上		不明・未記載	
			発現 症例数 (%)													
血中ビリルビン増加	1	(0.31)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)
肝酵素異常	1	(0.31)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)
発熱	149	(45.71)	82	(55.03)	46	(30.87)	20	(13.42)	0	(0.00)	0	(0.00)	20	(13.42)	1	(0.67)
発熱	149	(45.71)	82	(55.03)	46	(30.87)	20	(13.42)	0	(0.00)	0	(0.00)	20	(13.42)	1	(0.67)
眼障害	10	(3.07)	0	(0.00)	4	(40.00)	3	(30.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(30.00)	3	(30.00)
ぶどう膜炎	6	(1.84)	0	(0.00)	2	(33.33)	3	(50.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(50.00)	1	(16.67)
緑内障	1	(0.31)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
網膜剥離	1	(0.31)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)
視力低下	1	(0.31)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)
網脈絡膜症	1	(0.31)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
横紋筋融解症	41	(12.58)	22	(53.66)	9	(21.95)	5	(12.20)	2	(4.88)	0	(0.00)	7	(17.07)	3	(7.32)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	27	(8.28)	17	(62.96)	6	(22.22)	3	(11.11)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(11.11)	1	(3.70)
横紋筋融解症	17	(5.21)	6	(35.29)	4	(23.53)	3	(17.65)	2	(11.76)	0	(0.00)	5	(29.41)	2	(11.76)

Source : 安全性検討事項の副作用発現状況(最悪時 Grade 別)

Grade 別の分母は、各項目（全体）の発現症例数とした

各項目（全体）の分母は、安全性解析対象症例数とした

安全性検討事項（調査票での記載順）→PTは副作用発現症例数の発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 24.1

Table 3-13 安全性検討事項の副作用発現までの期間（安全性解析対象症例）

安全性解析対象症例数(N=326)

安全性検討事項	有害事象	副作用	副作用発現までの日数*1(日)					
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
有棘細胞癌	0 (0.00)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	0 (0.00)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-
心臓障害	20 (6.13)	15 (4.60)	15	82.4	76.68	6	49.0	259
肝機能障害	62 (19.02)	52 (15.95)	52	56.2	72.80	5	23.5	392
発熱	156 (47.85)	149 (45.71)	149	32.9	53.06	1	14.0	332
眼障害	12 (3.68)	10 (3.07)	10	114.2	71.69	5	108.5	261
横紋筋融解症	42 (12.88)	41 (12.58)	41	70.5	63.96	13	43.0	316

Source：安全性検討事項の発現状況及び転帰までの日数（初発）

*1：初回発現までの日数とした

Table 3-14 安全性検討事項の副作用の転帰（安全性解析対象症例）

安全性解析対象症例数(N=326)

安全性検討事項	発現 症例数 (%)	転帰										
		回復 または軽快	回復	軽快	未回復	後遺症あ り	死亡	不明・未 記載				
		発現 症例数 (%)										
合計	191 (58.59)	170 (89.01)	104 (54.45)	66 (34.55)	19 (9.95)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.05)				
有棘細胞癌	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)				
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)				
心臓障害	15 (4.60)	13 (86.67)	7 (46.67)	6 (40.00)	2 (13.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)				
末梢性浮腫	3 (0.92)	2 (66.67)	2 (66.67)	0 (0.00)	1 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)				

安全性検討事項	発現 症例数 (%)		転帰													
			回復 または軽快	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未 記載							
			発現 症例数 (%)													
浮動性めまい	2	(0.61)	2	(100.00)	1	(50.00)	1	(50.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
心障害	2	(0.61)	2	(100.00)	1	(50.00)	1	(50.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
不整脈	1	(0.31)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
房室ブロック	1	(0.31)	1	(100.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
心不全	1	(0.31)	1	(100.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
胸部不快感	1	(0.31)	1	(100.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
心室内伝導障害	1	(0.31)	1	(100.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
失神	1	(0.31)	1	(100.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
心室性不整脈	1	(0.31)	1	(100.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
心室性期外収縮	1	(0.31)	1	(100.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
収縮機能障害	1	(0.31)	1	(100.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
肝機能障害	52	(15.95)	46	(88.46)	34	(65.38)	12	(23.08)	6	(11.54)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
肝機能異常	26	(7.98)	22	(84.62)	14	(53.85)	8	(30.77)	4	(15.38)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12	(3.68)	11	(91.67)	9	(75.00)	2	(16.67)	1	(8.33)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(3.37)	11	(100.00)	9	(81.82)	2	(18.18)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
肝障害	9	(2.76)	9	(100.00)	8	(88.89)	1	(11.11)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
肝酵素上昇	2	(0.61)	1	(50.00)	1	(50.00)	0	(0.00)	1	(50.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
血中ビリルビン増加	1	(0.31)	1	(100.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
肝酵素異常	1	(0.31)	1	(100.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
発熱	149	(45.71)	139	(93.29)	92	(61.74)	47	(31.54)	9	(6.04)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.67)
発熱	149	(45.71)	139	(93.29)	92	(61.74)	47	(31.54)	9	(6.04)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.67)
眼障害	10	(3.07)	8	(80.00)	3	(30.00)	5	(50.00)	1	(10.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(10.00)
ぶどう膜炎	6	(1.84)	5	(83.33)	1	(16.67)	4	(66.67)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(16.67)
緑内障	1	(0.31)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
網膜剥離	1	(0.31)	1	(100.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

安全性検討事項	発現 症例数 (%)	転帰						
		回復 または軽快	回復	軽快	未回復	後遺症あ り	死亡	不明・未 記載
		発現 症例数 (%)						
視力低下	1 (0.31)	1 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
網脈絡膜症	1 (0.31)	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
横紋筋融解症	41 (12.58)	38 (92.68)	25 (60.98)	13 (31.71)	3 (7.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	27 (8.28)	24 (88.89)	17 (62.96)	7 (25.93)	3 (11.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
横紋筋融解症	17 (5.21)	17 (100.00)	10 (58.82)	7 (41.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

Source : 安全性検討事項の副作用の転帰

同一症例に転帰の異なる同一安全性検討事項が複数回発現した場合、

最も重い転帰（死亡 > 後遺症あり > 未回復 > 不明・未記載 > 軽快 > 回復の優先度）でカウント

転帰別の分母は各項目（全体）の発現症例数とした

安全性検討事項（調査票での記載順）→PTは副作用発現症例数の発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 24.1

Table 3-15 安全性検討事項の副作用発現から転帰までの期間（安全性解析対象症例）

安全性解析対象症例数(N=326)

安全性検討事項	有害事象	副作用	副作用発現から転帰までの日数*1(日)					
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
有棘細胞癌	0 (0.00)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	0 (0.00)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-
心臓障害	20 (6.13)	15 (4.60)	15	125.5	227.06	1	21.0	754
肝機能障害	62 (19.02)	52 (15.95)	52	88.8	123.74	2	25.0	521
発熱	156 (47.85)	149 (45.71)	149	58.3	124.56	1	14.0	748
眼障害	12 (3.68)	10 (3.07)	10	82.5	75.52	22	51.5	237

安全性検討事項	有害事象	副作用	副作用発現から転帰までの日数*1(日)					
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
横紋筋融解症	42 (12.88)	41 (12.58)	41	84.8	166.08	2	26.0	946

Source：安全性検討事項の発現状況及び転帰までの日数（初発）

*1：同一安全性検討事項に該当する初発の副作用が複数回発現している場合は最も遅い転帰日までの日数

Table 3-16 タフィンラーにおける本調査と臨床試験の安全性検討事項の副作用発現状況

安全性検討事項	本調査 (N=326)		国内第 I/II 相試験 MEK116885 試験 (N=12)		海外第 III 相試験 (MEK115306 及び MEK116513 試験) (N=559)	
	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
合計	185 (56.75)	37 (11.35)	12 (100.00)	1 (8.33)	362 (64.76)	103 (18.43)
有棘細胞癌	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	11 (1.97)	11 (1.97)
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	9 (1.61)	8 (1.43)
心臓障害	13 (3.99)	0 (0.00)	7 (58.33)	0 (0.00)	123 (22.00)	21 (3.76)
肝機能障害	51 (15.64)	10 (3.07)	7 (58.33)	0 (0.00)	93 (16.64)	33 (5.90)
発熱	146 (44.79)	20 (6.13)	8 (66.67)	0 (0.00)	282 (50.45)	36 (6.44)
眼障害	10 (3.07)	3 (0.92)	3 (25.00)	1 (8.33)	48 (8.59)	5 (0.89)
横紋筋融解症	35 (10.74)	7 (2.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	10 (1.79)	4 (0.72)

Source：安全性検討事項の副作用発現状況（タフィンラー）

同一症例に同一安全性検討事項が複数回発現した場合、1例としてカウント

MedDRA/J version 24.1

Table 3-17 メキニストにおける本調査と臨床試験の安全性検討事項の副作用発現状況

安全性検討事項	本調査 (N=326)		国内第 I/II 相試験 MEK116885 試験 (N=12)		海外第 III 相試験 (MEK115306 及び MEK116513 試験) (N=559)	
	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
合計	185 (56.75)	38 (11.66)	12 (100.00)	1 (8.33)	323 (57.78)	95 (16.99)
有棘細胞癌	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	10 (1.79)	10 (1.79)
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	9 (1.61)	8 (1.43)
心臓障害	15 (4.60)	1 (0.31)	7 (58.33)	0 (0.00)	134 (23.97)	21 (3.76)
肝機能障害	52 (15.95)	10 (3.07)	7 (58.33)	0 (0.00)	91 (16.28)	33 (5.90)
発熱	141 (43.25)	20 (6.13)	7 (58.33)	0 (0.00)	209 (37.39)	27 (4.83)
眼障害	9 (2.76)	3 (0.92)	3 (25.00)	1 (8.33)	49 (8.77)	5 (0.89)
横紋筋融解症	41 (12.58)	7 (2.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	11 (1.97)	4 (0.72)

Source : 安全性検討事項の副作用発現状況 (メキニスト)

同一症例に同一安全性検討事項が複数回発現した場合、1例としてカウント

MedDRA/J version 24.1

Table 3-18 タフィンラーにおける本調査の安全性検討事項の発現時期

安全性解析対象症例数(N=326)

安全性検討事項	有害事象	副作用	副作用発現までの日数*1(日)					
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
有棘細胞癌	0 (0.00)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	0 (0.00)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-
心臓障害	20 (6.13)	13 (3.99)	13	90.5	79.44	6	51.0	259
肝機能障害	62 (19.02)	51 (15.64)	51	54.6	72.68	5	23.0	392
発熱	156 (47.85)	146 (44.79)	146	32.8	53.49	1	13.0	332

安全性検討事項	有害事象	副作用	副作用発現までの日数*1(日)					
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
眼障害	12 (3.68)	10 (3.07)	10	114.2	71.69	5	108.5	261
横紋筋融解症	42 (12.88)	35 (10.74)	35	72.8	67.61	13	43.0	316

Source : 安全性検討事項の発現までの日数 (初発) (タフィンラー)

*1 : 初回発現までの日数とした

Table 3-19 メキニストにおける本調査の安全性検討事項の発現時期

安全性解析対象症例数(N=326)

安全性検討事項	有害事象	副作用	副作用発現までの日数*1(日)					
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
有棘細胞癌	0 (0.00)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	0 (0.00)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-
心臓障害	20 (6.13)	15 (4.60)	15	82.4	76.68	6	49.0	259
肝機能障害	62 (19.02)	52 (15.95)	52	56.2	72.80	5	23.5	392
発熱	156 (47.85)	141 (43.25)	141	35.0	57.61	1	14.0	332
眼障害	12 (3.68)	9 (2.76)	9	126.3	64.23	59	119.0	261
横紋筋融解症	42 (12.88)	41 (12.58)	41	70.5	63.96	13	43.0	316

Source : 安全性検討事項の発現までの日数 (初発) (メキニスト)

*1 : 初回発現までの日数とした

Table 3-20 タフィンラーにおける国内第 I/II 相試験の安全性検討事項の発現時期

安全性解析対象症例数(N=12)

安全性検討事項	有害事象	副作用	副作用発現までの日数*1(日)					
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
有棘細胞癌	0 (0.00)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	0 (0.00)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-
心臓障害	7 (58.33)	7 (58.33)	7	76.7	61.01	22	67.0	197
肝機能障害	8 (66.67)	7 (58.33)	7	61.6	76.59	8	26.0	226
発熱	9 (75.00)	8 (66.67)	8	14.3	10.17	4	10.5	33
眼障害	3 (25.00)	3 (25.00)	3	140.7	79.07	84	107.0	231
横紋筋融解症	0 (0.00)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-

Source : 安全性検討事項の発現までの日数 (初発) (国内第 I/II 相試験 MEK116885 試験, タフィンラー)

*1 : 初回発現までの日数とした

Table 3-21 メキニストにおける国内第 I/II 相試験の安全性検討事項の発現時期

安全性解析対象症例数(N=12)

安全性検討事項	有害事象	副作用	副作用発現までの日数*1(日)					
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
有棘細胞癌	0 (0.00)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	0 (0.00)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-
心臓障害	7 (58.33)	7 (58.33)	7	76.7	61.01	22	67.0	197
肝機能障害	8 (66.67)	7 (58.33)	7	61.6	76.59	8	26.0	226
発熱	9 (75.00)	7 (58.33)	7	15.1	10.64	4	13.0	33
眼障害	3 (25.00)	3 (25.00)	3	140.7	79.07	84	107.0	231
横紋筋融解症	0 (0.00)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-

Source : 安全性検討事項の発現までの日数 (初発) (国内第 I/II 相試験 MEK116885 試験, メキニスト)

*1：初回発現までの日数とした

Table 3-22 タフィンラーにおける海外第 III 相試験の安全性検討事項の発現時期

安全性解析対象症例数(N=559)

安全性検討事項	有害事象	副作用	副作用発現までの日数*1(日)					
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
有棘細胞癌	11 (1.97)	11 (1.97)	11	226.0	135.03	56	222.0	510
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	17 (3.04)	9 (1.61)	9	279.8	190.38	111	245.0	726
心臓障害	237 (42.40)	123 (22.00)	118	122.0	149.32	1	60.5	788
肝機能障害	125 (22.36)	93 (16.64)	93	116.1	124.09	8	58.0	615
発熱	329 (58.86)	282 (50.45)	279	66.0	106.90	1	28.0	716
眼障害	70 (12.52)	48 (8.59)	45	146.2	178.42	1	88.0	701
横紋筋融解症	14 (2.50)	10 (1.79)	10	228.1	233.17	13	153.0	629

Source：安全性検討事項の発現までの日数（初発）（海外第 III 相試験（COMBI-D 及び COMBI-V 試験），タフィンラー）

*1：初回発現までの日数とした

Table 3-23 メキニストにおける海外第 III 相試験の安全性検討事項の発現時期

安全性解析対象症例数(N=559)

安全性検討事項	有害事象	副作用	副作用発現までの日数*1(日)					
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
有棘細胞癌	11 (1.97)	10 (1.79)	10	222.9	141.92	56	207.0	510
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	17 (3.04)	9 (1.61)	9	279.8	190.38	111	245.0	726
心臓障害	237 (42.40)	134 (23.97)	128	124.8	148.35	1	67.0	788
肝機能障害	125 (22.36)	91 (16.28)	91	120.0	125.64	8	58.0	615
発熱	329 (58.86)	209 (37.39)	204	85.7	125.15	1	34.0	716

安全性検討事項	有害事象	副作用	副作用発現までの日数*1(日)					
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
眼障害	70 (12.52)	49 (8.77)	46	133.1	175.61	1	85.5	701
横紋筋融解症	14 (2.50)	11 (1.97)	11	212.5	227.14	13	86.0	629

Source : 安全性検討事項の発現までの日数 (初発) (海外第 III 相試験 (COMBI-D 及び COMBI-V 試験), メキニスト)

*1 : 初回発現までの日数とした

3.5.7.1 有棘細胞癌

有棘細胞癌の副作用は認められなかった (Table 3-11)。

国内第 I/II 相試験 (MEK116885 試験, データカットオフ日: 2014 年 9 月 18 日) では有棘細胞癌の副作用は発現していない。

なお, タフィンラーの添付文書 (第 1 版, 2020 年 6 月改訂) の【8. 重要な基本的注意】【8.2】欄に「有棘細胞癌 (皮膚の扁平上皮癌), 新たな原発性悪性黒色腫があらわれることがあるので, 定期的に皮膚の状態を確認すること。また, 皮膚の異常が認められた場合には, 速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。」と記載し, 【11.1 重大な副作用】【11.1.1 有棘細胞癌】欄でも注意喚起している。また, メキニストの添付文書 (第 1 版, 2020 年 6 月改訂) の【11.2 その他の副作用】欄にも注意喚起を記載している。

3.5.7.2 有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍

有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の副作用は認められなかった (Table 3-11)。

なお, タフィンラーの添付文書 (第 1 版, 2020 年 6 月改訂) の【8. 重要な基本的注意】【8.3】欄に「皮膚以外の部位に悪性腫瘍があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 適切な処置を行うこと。」と記載し, 【11.1 重大な副作用】【11.1.2 悪性腫瘍 (二次発癌)】欄に注意喚起を記載している。

3.5.7.3 心臓障害

心臓障害の副作用の発現割合は 4.60% (15/326 例) であった。このうち, Grade 3 以上の副作用発現割合は 6.67% (1/15 例) であった (Table 3-12)。心臓障害の副作用の投与開始から発現までの日数の中央値 (最小値, 最大値) は, 投与開始後 49.0 (6, 259) 日であった (Table 3-13)。心臓障害の副作用の発現から転帰までの日数の中央値 (最小値, 最大値) は 21.0 (1, 754) 日であった (Table 3-15)。

発現した心臓障害の副作用は, 末梢性浮腫が 3 例, 浮動性めまい及び心障害が各 2 例, 不整脈, 房室ブロック, 心不全, 胸部不快感, 心室内伝導障害, 失神, 心室性不整脈, 心室性期外収縮, 及び収縮機能障害が各 1 例で, 心室内伝導障害及び浮動性めまいが重篤であり転帰は回復又は軽快であった (Table 3-11, Table 3-14)。

タフィンラー又はメキニストのそれぞれの心臓障害の副作用の発現割合及び発現までの日数 [中央値 (最小値, 最大値)] は, 本調査のタフィンラーで 3.99% [13/326 例, 51.0 (6, 259) 日], メキニストで 4.60% [15/326 例, 49.0 (6, 259) 日], 国内第 I/II 相試験のタフィンラーで 58.33% [7/12 例, 67.0 (22, 197) 日], メキニストで 58.33% [7/12 例, 67.0 (22, 197) 日], 海外第 III 相試験のタフィンラーで 22.00% [123/559 例, 60.5 (1, 788) 日], メキニストで 23.97% [134/559 例, 67.0 (1, 788) 日] であった (Table 3-18~Table 3-23)。

Grade 3以上の心臓障害の副作用の発現割合は、本調査のタフィンラーでは発現せず、メキニストで 0.31% (1/326 例) , 国内第 I/II 相試験では発現せず、海外第 III 相試験ではタフィンラーで 3.76% (21/559 例) , メキニストで 3.76% (21/559 例) であった (Table 3-16, Table 3-17)。

全体及び Grade 3 以上の心臓障害の副作用について、本調査の発現割合は臨床試験と比較して高い傾向は認められなかった。また、発現時期については、発現症例数が少ないため、中央値や範囲から一概に比較できないが、本調査で発現時期に特記すべき傾向は認められなかったことから、現時点で追加の対応は必要ないと考える。

なお、タフィンラー (メキニスト) の添付文書 (第 1 版, 2020 年 6 月改訂) の【8. 重要な基本的注意】【8.4】 (【8.1】) 欄に「心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査 (心エコー等) を行い、患者の状態 (左室駆出率 (LVEF) の変動を含む) を十分に観察すること。」と記載し、【11.1 重大な副作用】【11.1.3 心臓障害】 (【11.1.1 心臓障害】) 欄でも注意喚起している。

3.5.7.4 肝機能障害

肝機能障害の副作用の発現割合は 15.95% (52/326 例) であった。このうち、Grade 3 以上の副作用発現割合は 19.23% (10/52 例) であった (Table 3-12)。肝機能障害の副作用の投与開始から発現までの日数の中央値 (最小値, 最大値) は投与開始後 23.5 (5, 392) 日であり、投与開始後早期に発現する傾向を示した (Table 3-13)。肝機能障害の副作用の発現から転帰までの日数の中央値 (最小値, 最大値) は 25.0 (2, 521) 日であった (Table 3-15)。

発現した肝機能障害の副作用は、肝機能異常が 7.98% (26 例) , アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 3.68% (12 例) , アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3.37% (11 例) , 肝障害が 2.76% (9 例) , 肝酵素上昇が 0.61% (2 例) , 血中ビリルビン増加及び肝酵素異常が各 0.31% (1 例) であった (Table 3-11)。

肝機能障害の副作用を発現した症例のうち、重篤症例は 6 例であった。事象別では、肝機能異常及び肝障害が各 2 例、アスパラギン酸アミノ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、及び血中ビリルビン増加が各 1 例であった。これらの転帰は回復又は軽快であった (Table 3-11, Table 3-14)。

タフィンラー又はメキニストのそれぞれの肝機能障害の副作用の発現割合及び発現までの日数 [中央値 (最小値, 最大値)] は、本調査のタフィンラーで 15.64% [51/326 例, 23.0 (5, 392) 日] , メキニストで 15.95% [52/326 例, 23.5 (5, 392) 日] , 国内第 I/II 相試験のタフィンラーで 58.33% [7/12 例, 26.0 (8, 226) 日] , メキニストで 58.33% [7/12 例, 26.0 (8, 226) 日] , 海外第 III 相試験のタフィンラーで 16.64% [93/559 例, 58.0 (8, 615) 日] , メキニストで 16.28% [91/559 例, 58.0 (8, 615) 日] であった (Table 3-18~Table 3-23)。

Grade 3以上の肝機能障害の副作用の発現割合は、本調査のタフィンラーで3.07%（10/326例）、メキニストで3.07%（10/326例）、国内第I/II相試験では発現せず、海外第III相試験のタフィンラーで5.90%（33/559例）、メキニストで5.90%（33/559例）であった（Table 3-16, Table 3-17）。

全体及び Grade 3以上の肝機能障害の副作用について、本調査の発現割合は臨床試験と比較して高い傾向は認められなかった。また、発現時期については、臨床試験でも同様の時期での発現が確認されており、特記すべき傾向は認められなかったことから、現時点で追加の対応は必要ないと考える。

なお、タフィンラー（メキニスト）の添付文書（第1版，2020年6月改訂）の【8. 重要な基本的注意】【8.6】（【8.3】）欄に「肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。」と記載し、【11.1 重大な副作用】【11.1.4 肝機能障害】（【11.1.2 肝機能障害】）欄でも注意喚起している。

3.5.7.5 発熱

発熱の副作用の発現割合は45.71%（149/326例）であった（Table 3-11）。このうち、Grade 3以上の副作用発現割合は13.42%（20/149例）であった（Table 3-12）。発熱の副作用の投与開始から発現までの日数の中央値（最小値，最大値）は投与開始後14.0（1，332）日であり、投与開始後早期に発現する傾向を示した（Table 3-13）。発熱の副作用の発現から転帰までの日数の中央値（最小値，最大値）は14.0（1，748）日であった（Table 3-15）。重篤症例は24例であり、これらの転帰はすべて回復又は軽快であった（Table 3-14）。発熱の副作用149例207件の処置は、治療薬の投与（93例）及び両剤同時の一時休薬（51例）が多かった。タフィンラー及び/又はメキニストを中止した症例は10例あり、そのうち5例は副作用として横紋筋融解症又は血中クレアチンホスホキナーゼ増加を併発した症例であった。転帰が回復又は軽快であった196件の主な処置は、治療薬の投与106件及び両剤同時の一時休薬64件であり、多くの症例で休薬若しくは治療薬の投与により回復又は軽快した（処置は重複集計）（Table 3-25）。

発熱は副作用の発現割合が高く、休薬や治療薬の投与等、副作用マネジメントを行いながら本剤投与を継続している症例が多いことが考えられたため、転帰別の投与継続・未継続状況に関する解析を行った。以下のとおり投与継続・未継続を判断した。

対象症例	転帰日 < 本剤の投与終了日(中止日)	本剤の投与終了日(中止日) =< 転帰日
調査完了症例(観察期間満了超症例)	転帰日後に投与継続	転帰日後に投与継続・未継続不明
中止症例	転帰日後に投与継続	転帰日後に投与未継続

Table 3-24 安全性検討事項（発熱及び横紋筋融解症）の副作用の回復または軽快後の本剤投与と再発（安全性解析対象症例）

安全性解析対象症例数(N=326)

安全性検討事項	発現症例数 (%) ^{*1}	転帰 ^{*2}		転帰日以降の本剤投与の有無 ^{*3}		転帰日以降における初回本剤投与日以降の再発の有無 ^{*4}	
		回復または軽快	有	無	有	無	
		症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	
発熱	149 (45.71)	141 (94.63)	127 (90.07)	14 (9.93)	31 (24.41)	96 (75.59)	
横紋筋融解症	41 (12.58)	38 (92.68)	28 (73.68)	10 (26.32)	2 (7.14)	26 (92.86)	

Source：安全性検討事項（発熱及び横紋筋融解症）の副作用の回復または軽快後の本剤投与と再発

*1：発現割合は、安全性解析対象症例を分母とした

*2：割合は、各安全性検討事項の発現症例数を分母とした

*3：割合は、各安全性検討事項の回復または軽快の症例数を分母とした

*4：割合は、各安全性検討事項の転帰日以降の本剤投与「有」の症例数を分母とした

発熱の副作用を発現した 149 例のうち、転帰が回復又は軽快であった 141 例の転帰日以降の本剤投与の有無は、ありが 90.07% (127/141 例)、なしが 9.93% (14/141 例) であった。転帰が回復又は軽快後に本剤投与があった症例のうち、発熱の再発は 24.41% (31/127 例)、なしが 75.59% (96/127 例) であった。

Table 3-25 安全性検討事項（発熱）の副作用の処置別転帰（安全性解析対象症例）

発熱の副作用発現症例数(N=149)

処置(複数選択可)	発現症例数(%)	発現件数	転帰					
			回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
合計	149 (100.00)	207	141	55	9	0	0	2
無処置(経過観察のみ)	26 (17.45)	27	20	5	2	0	0	0
タフィンラーの投与量の変更	23 (15.44)	25	16	9	0	0	0	0
メキニストの投与量の変更	15 (10.07)	17	12	5	0	0	0	0
タフィンラーの一時休薬	10 (6.71)	13	6	7	0	0	0	0
メキニストの一時休薬	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0
両剤同時の一時休薬	51 (34.23)	65	52	12	1	0	0	0
タフィンラーの投与中止	8 (5.37)	8	6	2	0	0	0	0
メキニストの投与中止	10 (6.71)	10	7	3	0	0	0	0
治療薬の投与	93 (62.42)	112	70	36	6	0	0	0
薬物療法以外の処置	6 (4.03)	14	12	0	0	0	0	2
入院/入院期間の延長	16 (10.74)	16	13	3	0	0	0	0

Source：安全性検討事項（発熱）の副作用の処置別転帰

発熱に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、以下の患者背景要因別に発熱の副作用発現割合の解析を行った。

【患者背景要因】

性別、年齢、罹病期間、医薬品副作用歴、アレルギー歴、病期分類、タフィンラー／メキニスト投与開始時の ECOG PS、投与開始時既往歴／合併症、原疾患に対する前治療の状況、タフィンラー／メキニストの投与状況

オッズ比の 95% CI が 1 を含まなかった要因は「高齢者（65 歳以上）」、「高齢者（75 歳以上）」、及び「原疾患に対するタフィンラー／メキニスト投与開始前の薬物療法（タフィンラー／メキニスト投与開始直前の使用）（ニボルマブ）」（以下、「薬物療法（投与開始直前の使用）ニボルマブ」）であった。「年齢（高齢者 65 歳以上）」カテゴリ別の発熱の副作用発現割合は、65 歳未満が 51.98%（92/177 例）、65 歳以上が 38.26%（57/149 例）、オッズ比（95% CI）は 0.57（0.37, 0.89）で、65 歳未満で副作用発現割合が高かった。「年齢（高齢者 75 歳以上）」カテゴリ別の発熱の副作用発現割合は、75 歳未満が 48.87%（130/266 例）、75 歳以上が 31.67%（19/60 例）、オッズ比（95% CI）は 0.48（0.27, 0.88）で、75 歳未満で副作用発現割合が高かった。「薬物療法（投与開始直前の使用）ニボルマブ」カテゴリ別の副作用発現割合は、なしが 42.91%（112/261 例）、ありが 56.92%（37/65 例）、オッズ比（95% CI）は 1.76（1.02, 3.04）で、ありで副作用発現割合が高かった。

「年齢（高齢者 65 歳以上）」及び「薬物療法（投与開始直前の使用）ニボルマブ」の 2 要因をロジスティック回帰モデルの説明変数とした調整解析を行った結果、「年齢（高齢者 65 歳以上）」で調整後オッズ比（95% CI）が 0.59（0.38, 0.92）で、65 歳未満で副作用発現割合が高かった。発現割合に差は認められたものの、転帰が未回復の 9 例及び不明の 2 例はいずれも非重篤、それ以外の事象は回復又は軽快しており、追加の安全対策は不要であると考えた。

タフィンラー又はメキニストのそれぞれの発熱の副作用の発現割合及び発現までの日数 [中央値（最小値, 最大値）] は、本調査のタフィンラーで 44.79% [146/326 例, 13.0（1, 332）日]、メキニストで 43.25% [141/326 例, 14.0（1, 332）日]、国内第 I/II 相試験のタフィンラーで 66.67% [8/12 例, 10.5（4, 33）日]、メキニストで 58.33% [7/12 例, 13.0（4, 33）日]、海外第 III 相試験のタフィンラーで 50.45% [282/559 例, 28.0（1, 716）日]、メキニストで 37.39% [209/559 例, 34.0（1, 716）日] であった（Table 3-18～Table 3-23）。

Grade 3 以上の発熱の副作用の発現割合は、本調査のタフィンラーで 6.13%（20/326 例）、メキニストで 6.13%（20/326 例）、国内第 I/II 相試験では発現せず、海外第 III 相試験でタフィンラーで 6.44%（36/559 例）、メキニストで 4.83%（27/559 例）であった（Table 3-16, Table 3-17）。

全体及び Grade 3 以上の発熱の副作用について、本調査の発現割合は臨床試験と比較して高い傾向は認められなかった。発現時期については、臨床試験でも同様の時期での発現が確認されており、特記すべき傾向は認められなかった。また、発現した発熱の副作用 207 件のうち、51.21%（106/207 件）が治療薬の投与、30.92%（64/207 件）が両剤同時の休薬により回復又は軽快していることから、現時点で追加の対応は必要ないと考え（Table 3-25）。

なお、タフィンラーの添付文書（第1版，2020年6月改訂）の【8.重要な基本的注意】【8.1】欄及びメキニストの添付文書（第1版，2020年6月改訂）の【8.重要な基本的注意】【8.4】欄に「発熱が高頻度に認められ，重度の脱水，低血圧を伴う例も報告されているので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には減量，休薬や解熱剤の投与など適切な処置を行うこと。」と記載し，【11.2 その他の副作用】欄でも注意喚起している。

3.5.7.6 眼障害

眼障害の副作用の発現割合は3.07%（10/326例）であった。このうち，Grade 3以上の副作用発現割合は30.00%（3/10例）であった（Table 3-12）。眼障害の副作用の投与開始から発現までの日数の中央値（最小値，最大値）は投与開始後108.5（5，261）日であった（Table 3-13）。眼障害の副作用の発現から転帰までの日数の中央値（最小値，最大値）は51.5（22，237）日であった（Table 3-15）。

発現した眼障害の副作用は，ぶどう膜炎が1.84%（6/326例），緑内障，網膜剥離，視力低下，及び網脈絡膜症が各0.31%（1/326例）であった（Table 3-11）。

眼障害の副作用を発現した症例のうち，重篤症例は4例で，いずれもぶどう膜炎であった。これらの転帰は軽快が3例，不明・未記載が1例であった（Table 3-14）。

タフィンラー又はメキニストのそれぞれの眼障害の副作用の発現割合及び発現までの日数〔中央値（最小値，最大値）〕は，本調査のタフィンラーで3.07%〔10/326例，108.5（5，261）日〕，メキニストで2.76%〔9/326例，119.0（59，261）日〕，国内第I/II相試験のタフィンラーで25.00%〔3/12例，107.0（84，231）日〕，メキニストで25.00%〔3/12例，107.0（84，231）日〕，海外第III相試験のタフィンラーで8.59%〔48/559例，88.0（1，701）日〕，メキニストで8.77%〔49/559例，85.5（1，701）日〕であった（Table 3-18～Table 3-23）。

Grade 3以上の眼障害の副作用の発現割合は，本調査のタフィンラーで0.92%（3/326例），メキニストで0.92%（3/326例），国内第I/II相試験のタフィンラーで8.33%（1/12例），メキニストで8.33%（1/12例），海外第III相試験のタフィンラーで0.89%（5/559例），メキニストで0.89%（5/559例）であった（Table 3-16，Table 3-17）。

全体及びGrade 3以上の眼障害の副作用について，本調査の発現割合は臨床試験と比較して高い傾向は認められなかった。発現時期については，臨床試験でも同様の時期での発現が確認されており，特記すべき傾向は認められなかった。また，多くは投与量の変更，休薬，又は投与中止によって回復又は軽快していることから，現時点で追加の対応は必要ないと考えるものの，引き続き注意が必要である。

なお，タフィンラーの添付文書（第1版，2020年6月改訂）の【8.重要な基本的注意】【8.5】欄に「ぶどう膜炎（虹彩炎を含む）等の重篤な眼障害が報告されているので，定期的に眼の異常の有無を確認すること。また，眼の異常が認められた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。」，メキニストの添付文書（第1版，2020年6月改訂）の【8.重要な基

本的注意】【8.2】欄に「網膜静脈閉塞，網膜色素上皮剥離，網膜剥離等の重篤な眼障害が報告されているので，定期的に眼の異常の有無を確認すること。また，眼の異常が認められた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。」と記載し，注意喚起している。

3.5.7.7 横紋筋融解症

横紋筋融解症の副作用の発現割合は 12.58% (41/326 例) であった。このうち，Grade 3 以上の副作用発現割合は 17.07% (7/41 例) であった (Table 3-12)。横紋筋融解症の副作用の投与開始から発現までの日数の中央値 (最小値，最大値) は投与開始後 43.0 (13, 316) 日であった (Table 3-13)。横紋筋融解症の副作用の発現から転帰までの日数の中央値 (最小値，最大値) は 26.0 (2, 946) 日であった (Table 3-15)。

発現した横紋筋融解症の副作用は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 8.28% (27/326 例) 及び横紋筋融解症が 5.21% (17/326 例) であった (Table 3-11)。

横紋筋融解症の副作用を発現した症例のうち，重篤症例は 9 例であり，横紋筋融解症が 7 例，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 3 例であった (同一症例あり)。これらの転帰は回復又は軽快であった (Table 6-10)。

横紋筋融解症の副作用を発現した 41 例のうち，転帰が回復又は軽快であった 38 例の転帰日以降の本剤投与の有無は，ありが 73.68% (28/38 例)，なしが 26.32% (10/38 例) であった。転帰が回復又は軽快した後に本剤投与があった症例 28 例の，転帰日後の初回本剤投与日以降の横紋筋融解症の再発の有無は，ありが 7.14% (2/28 例)，なしが 92.86% (26/28 例) であった (Table 3-24)。

タフィンラー又はメキニストのそれぞれの横紋筋融解症の副作用の発現割合及び発現までの日数 [中央値 (最小値，最大値)] は，本調査のタフィンラーで 10.74% [35/326 例，43.0 (13, 316) 日]，メキニストで 12.58% [41/326 例，43.0 (13, 316) 日]，国内第 I/II 相試験では発現せず，海外第 III 相試験のタフィンラーで 1.79% [10/559 例，153.0 (13, 629) 日]，メキニストで 1.97% [11/559 例，86.0 (13, 629) 日] であった (Table 3-18～Table 3-23)。

Grade 3 以上の横紋筋融解症の副作用の発現割合は，本調査のタフィンラーで 2.15% (7/326 例)，メキニストで 2.15% (7/326 例)，国内第 I/II 相試験では発現せず，海外第 III 相試験でタフィンラーで 0.72% (4/559 例)，メキニストで 0.72% (4/559 例) であった (Table 3-16, Table 3-17)。

全体及び Grade 3 以上の横紋筋融解症の副作用について，本調査の発現割合は臨床試験と比較して高い傾向が認められた。発現症例数が少ないため比較考察には限界があるものの，臨床試験では血中クレアチンホスホキナーゼを臨床検査項目として収集していなかったことから，横紋筋融解症が検知されず，一方で製造販売承認取得後は，横紋筋融解症が MEK 阻害剤の副作用として認識されたため，このことが製造販売承認取得後で横紋筋融解症が多く報告された一因と考えられる。

横紋筋融解症の副作用を発現した症例のうち、3例では横紋筋融解症と血中クレアチンホスホキナーゼ増加を併発していた。なお、本調査の横紋筋融解症の副作用を発現した症例は、重篤10件、非重篤37件であり、非重篤の3件が未回復であった以外は軽快又は回復していたことから、現時点で追加の対応は必要ないとする (Table 6-10)。

なお、タフィンラーの添付文書 (第1版, 2020年6月改訂) の【11.2 その他の副作用】欄に記載があり、メキニストの添付文書 (第1版, 2020年6月改訂) の【8. 重要な基本的注意】【8.5】欄に「横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意すること。」と記載し、【11.1 重大な副作用】【11.1.4 横紋筋融解症】欄でも注意喚起している。

3.5.8 患者要因別安全性解析

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、以下の患者背景要因別に副作用発現割合の解析を行った。

【患者背景要因】

性別, 年齢, 罹病期間, 医薬品副作用歴, アレルギー歴, 病期分類, タフィンラー/メキニスト投与開始時の ECOG PS, 投与開始時既往歴/合併症, 原疾患に対する前治療の状況, タフィンラー/メキニストの投与状況, 妊娠の有無 (女性のみ), 本剤投与開始前の LDH

オッズ比の 95% CI が 1 を含まなかった要因は「性別」及び「投与開始直前の使用 (ニボルマブ)」であった。これらの 2 要因をロジスティック回帰モデルの説明変数とした調整解析を行った結果、「性別」及び「投与開始直前の使用 (ニボルマブ)」のいずれの要因も調整後オッズ比の 95% CI が 1 を含まなかった。患者背景要因ごとに副作用発現状況を検討した結果を以下に記載する。

Table 3-26 患者要因別の副作用発現状況 (安全性解析対象症例)

患者背景要因	カテゴリ	症例数(%)	副作用 発現症例数 (%) ^{*1}	オッズ比 (95% CI) ^{*3}
全体		326	236 (72.39)	-- --
性別	男*	173 (53.07)	116 (67.05)	-- --
	女	153 (46.93)	120 (78.43)	1.79 (1.08, 2.94)
妊娠の有無: 開始時を含む 調査期間中(女性の場合) ^{*2}	無	152 (99.35)	119 (78.29)	-- --
	有	0 (0.00)	0 (-)	-- --
	不明・未記載	1 (0.65)	1 (100.00)	-- --
年齢 (小児/日本)	15歳未満	0 (0.00)	0 (-)	- -
	15歳以上*	326 (100.00)	236 (72.39)	-- --
年齢 (小児/EU)	18歳未満	0 (0.00)	0 (-)	- -
	18歳以上*	326 (100.00)	236 (72.39)	-- --
年齢 (高齢者 ^①)	65歳未満*	177 (54.29)	130 (73.45)	-- --

患者背景要因	カテゴリ	症例数(%)	副作用 発現症例数 (%) ^{*1}	オッズ比 (95% CI) ^{*3}
年齢 (高齢者②)	65 歳以上	149 (45.71)	106 (71.14)	0.89 (0.55, 1.45)
	75 歳未満*	266 (81.60)	194 (72.93)	-- --
	75 歳以上	60 (18.40)	42 (70.00)	0.87 (0.47, 1.60)
罹病期間 (原疾患の診断日からの投与 開始までの期間)	1 ヶ月未満*	12 (3.68)	8 (66.67)	-- --
	1 ヶ月～6 ヶ月未満	53 (16.26)	36 (67.92)	1.06 (0.28, 4.01)
	6 ヶ月～1 年未満	43 (13.19)	34 (79.07)	1.89 (0.46, 7.71)
	1 年～3 年未満	113 (34.66)	82 (72.57)	1.32 (0.37, 4.71)
	3 年以上	79 (24.23)	58 (73.42)	1.38 (0.38, 5.07)
	不明・未記載	26 (7.98)	18 (69.23)	-- --
医薬品副作用歴	無*	271 (83.13)	198 (73.06)	-- --
	有	46 (14.11)	32 (69.57)	0.84 (0.43, 1.67)
	不明・未記載	9 (2.76)	6 (66.67)	-- --
アレルギー歴	無*	297 (91.10)	214 (72.05)	-- --
	有	18 (5.52)	15 (83.33)	1.94 (0.55, 6.87)
	不明・未記載	11 (3.37)	7 (63.64)	-- --
病期分類 (タフィンラー/メキニスト 投与開始時)	0	1 (0.31)	0 (0.00)	- -
	IA	0 (0.00)	0 (-)	- -
	IB	1 (0.31)	1 (100.00)	- -
	IIA	2 (0.61)	2 (100.00)	- -
	IIB	2 (0.61)	2 (100.00)	- -
	IIC	4 (1.23)	4 (100.00)	- -
	IIIA	7 (2.15)	6 (85.71)	2.37 (0.28, 20.01)
	IIIB	15 (4.60)	10 (66.67)	0.79 (0.26, 2.39)
	IIIC	27 (8.28)	22 (81.48)	1.74 (0.63, 4.76)
	IV*	258 (79.14)	185 (71.71)	-- --
	不明・未記載	9 (2.76)	4 (44.44)	-- --
ECOG PS (タフィンラー/メキニスト 投与開始時)	0-1*	278 (85.28)	205 (73.74)	-- --
	2-4	44 (13.50)	29 (65.91)	0.69 (0.35, 1.36)
	不明・未記載	4 (1.23)	2 (50.00)	-- --
既往歴 投与開始時に治癒している疾患	無*	233 (71.47)	163 (69.96)	-- --
	有	93 (28.53)	73 (78.49)	1.57 (0.89, 2.77)
肝機能障害	無*	314 (96.32)	227 (72.29)	-- --
	有	12 (3.68)	9 (75.00)	1.15 (0.30, 4.35)
腎機能障害	無*	324 (99.39)	234 (72.22)	-- --
	有	2 (0.61)	2 (100.00)	- -
心疾患	無*	316 (96.93)	229 (72.47)	-- --
	有	10 (3.07)	7 (70.00)	0.89 (0.22, 3.51)
その他	無	248 (76.07)	172 (69.35)	-- --
	有	78 (23.93)	64 (82.05)	-- --
合併症 投与開始時に罹患している疾患	無*	209 (64.11)	150 (71.77)	-- --
	有	117 (35.89)	86 (73.50)	1.09 (0.66, 1.82)
肝機能障害	無*	310 (95.09)	227 (73.23)	-- --
	有	16 (4.91)	9 (56.25)	0.47 (0.17, 1.30)
腎機能障害	無*	321 (98.47)	233 (72.59)	-- --

患者背景要因	カテゴリ	症例数(%)	副作用 発現症例数 (%) ^{*1}	オッズ比 (95% CI) ^{*3}
	有	5 (1.53)	3 (60.00)	0.57 (0.09, 3.45)
心疾患	無*	315 (96.63)	227 (72.06)	-- --
	有	11 (3.37)	9 (81.82)	1.74 (0.37, 8.23)
その他	無	223 (68.40)	157 (70.40)	-- --
	有	103 (31.60)	79 (76.70)	-- --
原疾患に対するタフィンラー/メキニスト投与開始前の薬物療法	無*	125 (38.34)	86 (68.80)	-- --
ダカルバジン	無*	252 (77.30)	183 (72.62)	-- --
	有	74 (22.70)	53 (71.62)	0.95 (0.53, 1.69)
ニムスチン	無*	278 (85.28)	202 (72.66)	-- --
	有	48 (14.72)	34 (70.83)	0.91 (0.46, 1.80)
ピンクリスチン	無*	281 (86.20)	202 (71.89)	-- --
	有	45 (13.80)	34 (75.56)	1.21 (0.58, 2.50)
インターフェロン	無*	211 (64.72)	150 (71.09)	-- --
	有	115 (35.28)	86 (74.78)	1.21 (0.72, 2.02)
インターロイキン 2	無*	326 (100.00)	236 (72.39)	-- --
	有	0 (0.00)	0 (-)	- -
ニボルマブ	無*	224 (68.71)	157 (70.09)	-- --
	有	102 (31.29)	79 (77.45)	1.47 (0.85, 2.53)
ペムラフェニブ	無*	248 (76.07)	181 (72.98)	-- --
	有	78 (23.93)	55 (70.51)	0.89 (0.50, 1.55)
イビリムマブ	無*	289 (88.65)	211 (73.01)	-- --
	有	37 (11.35)	25 (67.57)	0.77 (0.37, 1.61)
ペムプロリズマブ	無*	318 (97.55)	231 (72.64)	-- --
	有	8 (2.45)	5 (62.50)	0.63 (0.15, 2.68)
その他	無	312 (95.71)	227 (72.76)	-- --
	有	14 (4.29)	9 (64.29)	-- --
IO 前治療薬	無*	210 (64.42)	147 (70.00)	-- --
	有	116 (35.58)	89 (76.72)	1.41 (0.84, 2.38)
原疾患に対するタフィンラー/メキニスト投与開始前の薬物療法(タフィンラー/メキニスト投与開始直前の使用)	無*	128 (39.26)	87 (67.97)	-- --
ダカルバジン	無*	312 (95.71)	226 (72.44)	-- --
	有	14 (4.29)	10 (71.43)	0.95 (0.29, 3.11)
ニムスチン	無*	318 (97.55)	229 (72.01)	-- --
	有	8 (2.45)	7 (87.50)	2.72 (0.33, 22.42)
ピンクリスチン	無*	318 (97.55)	229 (72.01)	-- --
	有	8 (2.45)	7 (87.50)	2.72 (0.33, 22.42)
インターフェロン	無*	276 (84.66)	196 (71.01)	-- --
	有	50 (15.34)	40 (80.00)	1.63 (0.78, 3.42)
インターロイキン 2	無*	326 (100.00)	236 (72.39)	-- --
	有	0 (0.00)	0 (-)	- -
ニボルマブ	無*	261 (80.06)	180 (68.97)	-- --

患者背景要因	カテゴリ	症例数(%)	副作用 発現症例数 (%) ^{*1}	オッズ比 (95% CI) ^{*3}
	有	65 (19.94)	56 (86.15)	2.80 (1.32, 5.93)
ベムラフェニブ	無*	278 (85.28)	202 (72.66)	-- --
	有	48 (14.72)	34 (70.83)	0.91 (0.46, 1.80)
イビリムマブ	無*	304 (93.25)	222 (73.03)	-- --
	有	22 (6.75)	14 (63.64)	0.65 (0.26, 1.60)
ペムプロリズマブ	無*	318 (97.55)	231 (72.64)	-- --
	有	8 (2.45)	5 (62.50)	0.63 (0.15, 2.68)
その他	無	319 (97.85)	232 (72.73)	-- --
	有	7 (2.15)	4 (57.14)	-- --
IO 前治療薬	無*	234 (71.78)	163 (69.66)	-- --
	有	92 (28.22)	73 (79.35)	1.67 (0.94, 2.98)
タフィンラー/メキニスト投与 開始時の投与状況	投与継続中	2 (0.61)	2 (100.00)	- -
	投与中止*	196 (60.12)	147 (75.00)	-- --
タフィンラーの投与状況 開始時 1 日投与量	100 mg 未満	0 (0.00)	0 (-)	- -
	100 mg	1 (0.31)	0 (0.00)	- -
	100 mg 超 150 mg 未満	0 (0.00)	0 (-)	- -
	150 mg*	15 (4.60)	13 (86.67)	-- --
	150 mg 超 200 mg 未満	0 (0.00)	0 (-)	- -
	200 mg	4 (1.23)	3 (75.00)	0.46 (0.03, 6.93)
	200 mg 超 300 mg 未満	0 (0.00)	0 (-)	- -
	300 mg	306 (93.87)	220 (71.90)	0.39 (0.09, 1.78)
	300 mg 超	0 (0.00)	0 (-)	- -
メキニストの投与状況 開始時 1 日投与量	1 mg 未満	0 (0.00)	0 (-)	- -
	1 mg	6 (1.84)	6 (100.00)	- -
	1 mg 超 1.5 mg 未満	0 (0.00)	0 (-)	- -
	1.5 mg	5 (1.53)	3 (60.00)	0.59 (0.10, 3.59)
	1.5 mg 超 2 mg 未満	0 (0.00)	0 (-)	- -
	2 mg*	312 (95.71)	224 (71.79)	-- --
	2 mg 超	3 (0.92)	3 (100.00)	- -
本剤の投与開始前の LDH ^{*4}	高値	151 (46.32)	108 (71.52)	0.92 (0.56, 1.53)
	正常値*	149 (45.71)	109 (73.15)	-- --
	不明・未記載	26 (7.98)	19 (73.08)	-- --

Source : 患者背景要因別の副作用発現症例数, 発現症例割合及びカテゴリ内オッズ比

*1 : 副作用発現割合は, 各カテゴリごとの安全性解析対象症例を分母とした

*2 : 割合の分母は「性別」が女性の症例とした

*3 : 不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした

*4 : 本剤の投与開始前の LDH が, 222(U/L)超の場合 LDH 高値, 222(U/L)以下の場合正常値とした

-- : 算出対象外

3.5.8.1 性別

性別の副作用発現割合は, 男性が 67.05% (116/173 例), 女性が 78.43% (120/153 例), 調整後のオッズ比 (95% CI) は 1.96 (1.18, 3.26) で, 女性で副作用発現割合が高かった。

PT 別では、発疹（女性で 13.73%，男性で 4.05%，以下同順），結節性紅斑（9.15%，1.16%），発熱（49.67%，42.20%）及び肝機能異常（11.76%，4.62%）の副作用発現割合が女性で高い傾向が認められた。このうち結節性紅斑は、一般的に女性に多くみられやすい疾患であることが知られている。

Table 3-27 性別の副作用（安全性解析対象症例）

安全性解析対象症例数(N=326)

	性別	
	男	女
	発現症例数(%)	発現症例数(%)
全体	173	153
発現症例数	116	120
発現件数	294	373
発現症例割合	67.05	78.43
副作用の種類		
感染症および寄生虫症	6 (3.47)	3 (1.96)
膀胱炎	0 (0.00)	1 (0.65)
毛包炎	1 (0.58)	0 (0.00)
帯状疱疹	1 (0.58)	0 (0.00)
肺炎	3 (1.73)	1 (0.65)
扁桃炎	1 (0.58)	0 (0.00)
β溶血性レンサ球菌感染	0 (0.00)	1 (0.65)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.73)	9 (5.88)
悪性黒色腫	3 (1.73)	8 (5.23)
皮膚乳頭腫	0 (0.00)	1 (0.65)
血液およびリンパ系障害	5 (2.89)	5 (3.27)
貧血	1 (0.58)	3 (1.96)
播種性血管内凝固	1 (0.58)	0 (0.00)
発熱性好中球減少症	1 (0.58)	0 (0.00)
鉄欠乏性貧血	0 (0.00)	1 (0.65)
好中球減少症	1 (0.58)	0 (0.00)
汎血球減少症	0 (0.00)	1 (0.65)
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.58)	0 (0.00)
免疫系障害	0 (0.00)	1 (0.65)
血球貪食性リンパ組織球症	0 (0.00)	1 (0.65)
代謝および栄養障害	4 (2.31)	5 (3.27)
脱水	1 (0.58)	0 (0.00)
高カリウム血症	1 (0.58)	0 (0.00)
高尿酸血症	1 (0.58)	0 (0.00)
低ナトリウム血症	1 (0.58)	2 (1.31)
食欲減退	1 (0.58)	5 (3.27)
神経系障害	8 (4.62)	4 (2.61)

	性別	
	男	女
	発現症例数(%)	発現症例数(%)
浮動性めまい	0 (0.00)	2 (1.31)
頭痛	0 (0.00)	1 (0.65)
感覚鈍麻	1 (0.58)	0 (0.00)
錯感覚	1 (0.58)	0 (0.00)
嗅覚錯誤	0 (0.00)	1 (0.65)
失神	1 (0.58)	0 (0.00)
視床出血	1 (0.58)	0 (0.00)
被殻出血	0 (0.00)	1 (0.65)
味覚障害	5 (2.89)	1 (0.65)
眼障害	3 (1.73)	9 (5.88)
緑内障	0 (0.00)	1 (0.65)
黄斑変性	0 (0.00)	1 (0.65)
網膜剥離	0 (0.00)	1 (0.65)
ぶどう膜炎	2 (1.16)	4 (2.61)
視力低下	1 (0.58)	0 (0.00)
角膜リポイド環	0 (0.00)	1 (0.65)
網脈絡膜症	0 (0.00)	1 (0.65)
眼症状	0 (0.00)	1 (0.65)
心臓障害	5 (2.89)	4 (2.61)
不整脈	1 (0.58)	0 (0.00)
房室ブロック	0 (0.00)	1 (0.65)
心不全	1 (0.58)	0 (0.00)
心室内伝導障害	0 (0.00)	1 (0.65)
心室性不整脈	1 (0.58)	0 (0.00)
心室性期外収縮	1 (0.58)	0 (0.00)
心障害	0 (0.00)	2 (1.31)
収縮機能障害	1 (0.58)	0 (0.00)
血管障害	1 (0.58)	3 (1.96)
高血圧	1 (0.58)	1 (0.65)
低血圧	0 (0.00)	1 (0.65)
深部静脈血栓症	0 (0.00)	1 (0.65)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	5 (2.89)	5 (3.27)
咳嗽	0 (0.00)	1 (0.65)
発声障害	0 (0.00)	1 (0.65)
しゃっくり	1 (0.58)	0 (0.00)
間質性肺疾患	3 (1.73)	3 (1.96)
口腔咽頭痛	1 (0.58)	0 (0.00)
胃腸障害	16 (9.25)	19 (12.42)
虚血性大腸炎	0 (0.00)	1 (0.65)
便秘	3 (1.73)	0 (0.00)

	性別	
	男	女
	発現症例数(%)	発現症例数(%)
下痢	5 (2.89)	9 (5.88)
歯肉出血	0 (0.00)	1 (0.65)
メレナ	0 (0.00)	1 (0.65)
悪心	6 (3.47)	9 (5.88)
口腔粘膜疹	1 (0.58)	0 (0.00)
口内炎	2 (1.16)	1 (0.65)
嘔吐	2 (1.16)	5 (3.27)
肝胆道系障害	14 (8.09)	22 (14.38)
胆管炎	1 (0.58)	0 (0.00)
肝機能異常	8 (4.62)	18 (11.76)
肝障害	5 (2.89)	4 (2.61)
皮膚および皮下組織障害	25 (14.45)	52 (33.99)
脱毛症	1 (0.58)	4 (2.61)
ざ瘡様皮膚炎	4 (2.31)	4 (2.61)
薬疹	0 (0.00)	3 (1.96)
皮膚乾燥	1 (0.58)	0 (0.00)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.58)	0 (0.00)
紅斑	2 (1.16)	4 (2.61)
多形紅斑	2 (1.16)	3 (1.96)
結節性紅斑	2 (1.16)	14 (9.15)
毛質異常	1 (0.58)	0 (0.00)
白斑	1 (0.58)	1 (0.65)
脂肪織炎	0 (0.00)	1 (0.65)
そう痒症	1 (0.58)	2 (1.31)
紫斑	0 (0.00)	1 (0.65)
発疹	7 (4.05)	21 (13.73)
斑状丘疹状皮疹	3 (1.73)	1 (0.65)
皮膚障害	0 (0.00)	1 (0.65)
蕁麻疹	1 (0.58)	1 (0.65)
中毒性皮疹	0 (0.00)	1 (0.65)
皮脂欠乏症	0 (0.00)	1 (0.65)
筋骨格系および結合組織障害	17 (9.83)	12 (7.84)
関節痛	2 (1.16)	3 (1.96)
背部痛	0 (0.00)	1 (0.65)
筋力低下	1 (0.58)	0 (0.00)
筋肉痛	3 (1.73)	1 (0.65)
四肢痛	0 (0.00)	1 (0.65)
横紋筋融解症	10 (5.78)	7 (4.58)
関節リウマチ	1 (0.58)	0 (0.00)
腎および尿路障害	3 (1.73)	1 (0.65)

	性別	
	男	女
	発現症例数(%)	発現症例数(%)
腎障害	1 (0.58)	0 (0.00)
腎機能障害	2 (1.16)	0 (0.00)
急性腎障害	0 (0.00)	1 (0.65)
一般・全身障害および投与部位の状態	77 (44.51)	81 (52.94)
無力症	1 (0.58)	0 (0.00)
胸部不快感	1 (0.58)	0 (0.00)
悪寒	1 (0.58)	2 (1.31)
疲労	0 (0.00)	1 (0.65)
異常感	0 (0.00)	1 (0.65)
倦怠感	9 (5.20)	9 (5.88)
腫瘍	0 (0.00)	1 (0.65)
浮腫	0 (0.00)	1 (0.65)
末梢性浮腫	1 (0.58)	2 (1.31)
発熱	73 (42.20)	76 (49.67)
腫脹	0 (0.00)	1 (0.65)
適用部位関節紅斑	0 (0.00)	1 (0.65)
臨床検査	30 (17.34)	28 (18.30)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.58)	0 (0.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.47)	5 (3.27)
アルドラーゼ増加	1 (0.58)	0 (0.00)
アミラーゼ増加	0 (0.00)	1 (0.65)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.47)	6 (3.92)
血中ビリルビン増加	1 (0.58)	0 (0.00)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16 (9.25)	11 (7.19)
血中クレアチニン増加	0 (0.00)	1 (0.65)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.58)	2 (1.31)
血圧低下	0 (0.00)	2 (1.31)
血中尿素増加	0 (0.00)	1 (0.65)
C-反応性蛋白増加	5 (2.89)	0 (0.00)
心電図異常	0 (0.00)	1 (0.65)
心電図 QRS 群延長	1 (0.58)	0 (0.00)
リパーゼ増加	0 (0.00)	1 (0.65)
血中ミオグロビン増加	1 (0.58)	0 (0.00)
好中球数減少	2 (1.16)	3 (1.96)
血小板数減少	2 (1.16)	1 (0.65)
白血球数減少	0 (0.00)	1 (0.65)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.73)	4 (2.61)
肝酵素上昇	2 (1.16)	0 (0.00)
肝酵素異常	0 (0.00)	1 (0.65)

Source : 背景因子別の副作用_性別

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント
分母は各項目の発現症例数とした

MedDRA/J version 24.1

3.5.8.2 投与開始前の薬物療法（投与開始直前の使用）（ニボルマブ）

本剤投与直前の前治療薬としてニボルマブ投与の有無別の副作用発現割合は、なしの症例が 68.97%（180/261 例）、ありの症例が 86.15%（56/65 例）、調整後のオッズ比（95% CI）は 3.09（1.45, 6.62）で、ありの症例で高かった。

PT 別では、ありの症例で 5%以上に発現し、かつなしの症例での発現割合より 2 倍を超えて発現割合が高かったのは間質性肺疾患（ありの症例で 6.15%、なしの症例で 0.77%）であった。間質性肺疾患を発現した症例は、年齢が 51 歳の 1 例を除き、65 歳以上の高齢者であった。ニボルマブ前治療ありで間質性肺疾患の発現割合が高い傾向を認め、ニボルマブ投与との関連は否定できないと考えられるが、集積数が少ないため現時点での対応は不要と考える。また、発現した事象の転帰はいずれも回復又は軽快であった。

Table 3-28 投与開始前の薬物療法（投与開始直前の使用）（ニボルマブ）カテゴリ別の副作用（安全性解析対象症例）

安全性解析対象症例数(N=326)

	本剤投与開始直前のニボルマブの有無	
	無	有
	発現症例数(%)	発現症例数(%)
全体	261	65
発現症例数	180	56
発現件数	507	160
発現症例割合	68.97	86.15
副作用の種類		
感染症および寄生虫症	5 (1.92)	4 (6.15)
膀胱炎	1 (0.38)	0 (0.00)
毛包炎	1 (0.38)	0 (0.00)
帯状疱疹	1 (0.38)	0 (0.00)
肺炎	1 (0.38)	3 (4.62)
扁桃炎	1 (0.38)	0 (0.00)
β溶血性レンサ球菌感染	0 (0.00)	1 (1.54)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (3.45)	3 (4.62)
悪性黒色腫	9 (3.45)	2 (3.08)
皮膚乳頭腫	0 (0.00)	1 (1.54)
血液およびリンパ系障害	6 (2.30)	4 (6.15)
貧血	4 (1.53)	0 (0.00)
播種性血管内凝固	0 (0.00)	1 (1.54)
発熱性好中球減少症	0 (0.00)	1 (1.54)
鉄欠乏性貧血	0 (0.00)	1 (1.54)
好中球減少症	1 (0.38)	0 (0.00)

	本剤投与開始直前のニボルマブの有無	
	無	有
	発現症例数(%)	発現症例数(%)
汎血球減少症	0 (0.00)	1 (1.54)
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.38)	0 (0.00)
免疫系障害	1 (0.38)	0 (0.00)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.38)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	5 (1.92)	4 (6.15)
脱水	0 (0.00)	1 (1.54)
高カリウム血症	1 (0.38)	0 (0.00)
高尿酸血症	1 (0.38)	0 (0.00)
低ナトリウム血症	2 (0.77)	1 (1.54)
食欲減退	3 (1.15)	3 (4.62)
神経系障害	10 (3.83)	2 (3.08)
浮動性めまい	2 (0.77)	0 (0.00)
頭痛	1 (0.38)	0 (0.00)
感覚鈍麻	1 (0.38)	0 (0.00)
錯感覚	1 (0.38)	0 (0.00)
嗅覚錯誤	1 (0.38)	0 (0.00)
失神	0 (0.00)	1 (1.54)
視床出血	1 (0.38)	0 (0.00)
被殻出血	1 (0.38)	0 (0.00)
味覚障害	5 (1.92)	1 (1.54)
眼障害	9 (3.45)	3 (4.62)
緑内障	1 (0.38)	0 (0.00)
黄斑変性	0 (0.00)	1 (1.54)
網膜剥離	0 (0.00)	1 (1.54)
ぶどう膜炎	5 (1.92)	1 (1.54)
視力低下	1 (0.38)	0 (0.00)
角膜リポイド環	1 (0.38)	0 (0.00)
網脈絡膜症	1 (0.38)	0 (0.00)
眼症状	1 (0.38)	0 (0.00)
心臓障害	6 (2.30)	3 (4.62)
不整脈	1 (0.38)	0 (0.00)
房室ブロック	1 (0.38)	0 (0.00)
心不全	0 (0.00)	1 (1.54)
心室内伝導障害	1 (0.38)	0 (0.00)
心室性不整脈	1 (0.38)	0 (0.00)
心室性期外収縮	1 (0.38)	0 (0.00)
心障害	0 (0.00)	2 (3.08)
収縮機能障害	1 (0.38)	0 (0.00)
血管障害	2 (0.77)	2 (3.08)
高血圧	1 (0.38)	1 (1.54)
低血圧	0 (0.00)	1 (1.54)
深部静脈血栓症	1 (0.38)	0 (0.00)

	本剤投与開始直前のニボルマブの有無	
	無	有
	発現症例数(%)	発現症例数(%)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	5 (1.92)	5 (7.69)
咳嗽	1 (0.38)	0 (0.00)
発声障害	1 (0.38)	0 (0.00)
しゃっくり	0 (0.00)	1 (1.54)
間質性肺疾患	2 (0.77)	4 (6.15)
口腔咽頭痛	1 (0.38)	0 (0.00)
胃腸障害	25 (9.58)	10 (15.38)
虚血性大腸炎	1 (0.38)	0 (0.00)
便秘	1 (0.38)	2 (3.08)
下痢	11 (4.21)	3 (4.62)
歯肉出血	1 (0.38)	0 (0.00)
メレナ	1 (0.38)	0 (0.00)
悪心	12 (4.60)	3 (4.62)
口腔粘膜疹	0 (0.00)	1 (1.54)
口内炎	2 (0.77)	1 (1.54)
嘔吐	5 (1.92)	2 (3.08)
肝胆道系障害	26 (9.96)	10 (15.38)
胆管炎	1 (0.38)	0 (0.00)
肝機能異常	18 (6.90)	8 (12.31)
肝障害	7 (2.68)	2 (3.08)
皮膚および皮下組織障害	60 (22.99)	17 (26.15)
脱毛症	5 (1.92)	0 (0.00)
ざ瘡様皮膚炎	8 (3.07)	0 (0.00)
薬疹	2 (0.77)	1 (1.54)
皮膚乾燥	0 (0.00)	1 (1.54)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.00)	1 (1.54)
紅斑	4 (1.53)	2 (3.08)
多形紅斑	2 (0.77)	3 (4.62)
結節性紅斑	15 (5.75)	1 (1.54)
毛質異常	1 (0.38)	0 (0.00)
白斑	1 (0.38)	1 (1.54)
脂肪織炎	0 (0.00)	1 (1.54)
そう痒症	3 (1.15)	0 (0.00)
紫斑	1 (0.38)	0 (0.00)
発疹	22 (8.43)	6 (9.23)
斑状丘疹状皮膚疹	3 (1.15)	1 (1.54)
皮膚障害	1 (0.38)	0 (0.00)
蕁麻疹	2 (0.77)	0 (0.00)
中毒性皮膚疹	1 (0.38)	0 (0.00)
皮脂欠乏症	1 (0.38)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	22 (8.43)	7 (10.77)
関節痛	3 (1.15)	2 (3.08)

	本剤投与開始直前のニボルマブの有無	
	無	有
	発現症例数(%)	発現症例数(%)
背部痛	1 (0.38)	0 (0.00)
筋力低下	1 (0.38)	0 (0.00)
筋肉痛	4 (1.53)	0 (0.00)
四肢痛	1 (0.38)	0 (0.00)
横紋筋融解症	12 (4.60)	5 (7.69)
関節リウマチ	1 (0.38)	0 (0.00)
腎および尿路障害	1 (0.38)	3 (4.62)
腎障害	1 (0.38)	0 (0.00)
腎機能障害	0 (0.00)	2 (3.08)
急性腎障害	0 (0.00)	1 (1.54)
一般・全身障害および投与部位の状態	119 (45.59)	39 (60.00)
無力症	1 (0.38)	0 (0.00)
胸部不快感	1 (0.38)	0 (0.00)
悪寒	3 (1.15)	0 (0.00)
疲労	1 (0.38)	0 (0.00)
異常感	1 (0.38)	0 (0.00)
倦怠感	13 (4.98)	5 (7.69)
腫瘍	1 (0.38)	0 (0.00)
浮腫	1 (0.38)	0 (0.00)
末梢性浮腫	2 (0.77)	1 (1.54)
発熱	112 (42.91)	37 (56.92)
腫脹	1 (0.38)	0 (0.00)
適用部位関節紅斑	1 (0.38)	0 (0.00)
臨床検査	50 (19.16)	8 (12.31)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.00)	1 (1.54)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.45)	2 (3.08)
アルドラーゼ増加	1 (0.38)	0 (0.00)
アミラーゼ増加	1 (0.38)	0 (0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (3.83)	2 (3.08)
血中ビリルビン増加	1 (0.38)	0 (0.00)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	25 (9.58)	2 (3.08)
血中クレアチニン増加	1 (0.38)	0 (0.00)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.15)	0 (0.00)
血圧低下	2 (0.77)	0 (0.00)
血中尿素増加	0 (0.00)	1 (1.54)
C-反応性蛋白増加	5 (1.92)	0 (0.00)
心電図異常	1 (0.38)	0 (0.00)
心電図 QRS 群延長	1 (0.38)	0 (0.00)
リパーゼ増加	1 (0.38)	0 (0.00)
血中ミオグロビン増加	1 (0.38)	0 (0.00)
好中球数減少	5 (1.92)	0 (0.00)
血小板数減少	2 (0.77)	1 (1.54)

	本剤投与開始直前のニボルマブの有無	
	無	有
	発現症例数(%)	発現症例数(%)
白血球数減少	0 (0.00)	1 (1.54)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.92)	2 (3.08)
肝酵素上昇	2 (0.77)	0 (0.00)
肝酵素異常	1 (0.38)	0 (0.00)

Source : 背景因子別の副作用_投与開始直前_ニボルマブ

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

分母は各項目の発現症例数とした

MedDRA/J version 24.1

3.5.9 特別な背景を有する患者

3.5.9.1 小児 (15 歳未満)

小児 (15 歳未満) 症例は収集されなかった。

3.5.9.2 小児 (18 歳未満)

小児 (18 歳未満) 症例は収集されなかった。

3.5.9.3 高齢者 (65 歳以上)

65 歳以上の高齢者は 45.71% (149/326 例) であり, そのうち 71.14% (106/149 例) に副作用が発現した。非高齢者の副作用発現割合は, 73.45% (130/177 例) であった。副作用発現割合のオッズ比は 0.89 で, 95% CI (0.55, 1.45) は 1 を含み, 高齢者と非高齢者の副作用発現割合は同程度であった。高齢者で発現した主な副作用 (5.00%以上) は, 発熱が 38.26% (57 例), 血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 9.40% (14 例), 発疹が 8.05% (12 例), 肝機能異常が 7.38% (11 例), 下痢が 6.04% (9 例), 悪性黒色腫及び横紋筋融解症が各 5.37% (8 例) であった。非高齢者で発現した主な副作用 (5.00%以上) は, 発熱が 51.98% (92 例), 発疹が 9.04% (16 例), 肝機能異常が 8.47% (15 例), 血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 7.34% (13 例), 結節性紅斑及び倦怠感が各 6.78% (12 例), 悪心及び横紋筋融解症が各 5.08% (9 例) であった。

高齢者で発現した重篤な副作用は, 発熱 9 例, 悪性黒色腫 6 例, 間質性肺疾患 4 例, 横紋筋融解症 3 例, 悪心, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 及び肺炎各 2 例, ぶどう膜炎, 下痢, 肝機能異常, 肝障害, 虚血性大腸炎, 血圧低下, 血小板数減少, 血中ビリルビン増加, 血中乳酸脱水素酵素増加, 視床出血, 自己免疫性溶血性貧血, 心室内伝導障害, 深部静脈血栓症, 低ナトリウム血症, 発疹, 被殻出血, 及び浮動性めまい各 1 例であった。転帰は, 悪性黒色腫 4 例が死亡, 血中乳酸脱水素酵素増加, 悪性黒色腫, 及び被殻出血の各 1 例が未回復, 視床出血 1 例が後遺症あり, ぶどう膜炎 1 例が不明, その他の事象では回復又は軽快であった。間質性肺疾患の 4 例は

高齢者で発現したが、加齢は薬剤性肺障害のリスク因子として知られていることから、高齢であることが影響した可能性が考えられる。

65歳以上の高齢者と非高齢者と副作用発現割合に大きな差は認められなかったものの、一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用が重篤化する可能性があるため注意が必要である。なお、タフィンラー及びメキニストの添付文書（第1版，2020年6月改訂）の【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】【9.8 高齢者】欄に「患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に生理機能が低下している。」と記載し、医療現場に注意喚起しており、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考えている。

3.5.9.4 後期高齢者（75歳以上）

75歳以上の後期高齢者は18.40%（60/326例）で、そのうち70.00%（42/60例）に副作用が発現した。75歳未満の副作用発現割合は、72.93%（194/266例）であった。副作用発現割合のオッズ比は0.87で95% CI（0.47, 1.60）は1を含み、75歳以上の後期高齢者と75歳未満で副作用発現割合は同程度であった。75歳以上の後期高齢者で発現した主な副作用（5.00%以上）は、発熱が31.67%（19例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が13.33%（8例）、発疹及び肝機能異常が各6.67%（4例）、倦怠感及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各5.00%（3例）であった。75歳未満で発現した主な副作用（5.00%以上）は、発熱が48.87%（130例）、発疹が9.02%（24例）、肝機能異常が8.27%（22例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が7.14%（19例）、結節性紅斑、倦怠感、横紋筋融解症が各5.64%（15例）、及び下痢が5.26%（14例）であった。

75歳以上の後期高齢者で発現した重篤な副作用は、発熱4例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び心室内伝導障害各2例、悪性黒色腫、横紋筋融解症、肺炎、肝障害、間質性肺疾患、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、視床出血、深部静脈血栓症、発疹、悪心、及び被殻出血各1例であった。転帰は、悪性黒色腫1例が死亡、血中乳酸脱水素酵素増加及び被殻出血各1例が未回復、視床出血1例が後遺症あり、その他の事象では回復又は軽快であった。間質性肺疾患は高齢者及び後期高齢者で多く発現しており、これらは高齢であることが影響した可能性が考えられる。

75歳以上の後期高齢者と75歳未満で副作用発現割合に大きな差は認められなかったものの、一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用が重篤化する可能性があるため注意が必要である。

3.5.9.5 妊婦

妊婦の症例は収集されなかった。

3.5.9.6 腎機能障害を合併する患者

腎機能障害を合併する患者は 1.53% (5/326 例) で、そのうち 3 例に副作用が発現した。腎機能障害を合併しない患者の副作用発現割合は、72.59% (233/321 例) であった。副作用発現割合のオッズ比は 0.57 で 95% CI (0.09, 3.45) は 1 を含んだ。

腎機能障害を合併する患者で発現した副作用は、発熱が 2 例、心不全が 1 例であった。このうち発熱 1 例は重篤な副作用であり、転帰は回復であった。

3.5.9.7 肝機能障害を合併する患者

肝機能障害を合併する患者は 4.91% (16/326 例) で、そのうち 56.25% (9/16 例) に副作用が発現した。肝機能障害を合併しない患者の副作用発現割合は、73.23% (227/310 例) であった。副作用発現割合のオッズ比は 0.47 で 95% CI (0.17, 1.30) は 1 を含んだ。

肝機能障害を合併する患者に発現した主な副作用 (2 例以上) は発熱が 4 例であった。

重篤な副作用は、発熱 2 例、悪性黒色腫及び血中ビリルビン増加各 1 例であった。転帰は、悪性黒色腫で死亡が 1 例、それ以外は回復又は軽快であった。

肝機能障害を合併する患者で特記すべき発現割合の高い副作用等は発現しなかったものの、一般に肝機能障害を合併する患者は肝機能が低下しており、副作用が重篤化する傾向にあるので注意が必要である。なお、タフィンラー及びメキニストの添付文書 (第 1 版, 2020 年 6 月改訂) の【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】【9.3 肝機能障害患者】【9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者】欄に「本剤の曝露量が増加する可能性がある。」と記載し、注意喚起している。

3.5.9.8 心疾患を合併する患者

心疾患を合併する患者は 3.37% (11/326 例) で、そのうち 81.82% (9/11 例) に副作用が発現した。心疾患を合併しない患者の副作用発現割合は、72.06% (227/315 例) であった。副作用発現割合のオッズ比は 1.74 で 95% CI (0.37, 8.23) は 1 を含んだ。

心疾患を合併する患者に発現した主な副作用 (2 例以上) は、発熱 5 例、アスパラギン酸アミノ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、及び下痢各 2 例であった。

重篤な副作用は、発熱 2 例、間質性肺疾患、悪性黒色腫、横紋筋融解症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、及び被殻出血各 1 例であった。転帰は、悪性黒色腫及び被殻出血が未回復、その他の事象では回復又は軽快であった。

心疾患を合併する患者で特記すべき発現割合の高い副作用等は発現しなかったものの、心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認することが必要である。なお、タフィンラー (メキニスト) の添付文書 (第 1 版, 2020 年 6 月改訂) の【8. 重要な基本的注意】【8.4】 (【8.1】) 欄に「心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査 (心エコー等) を行い、患者の状態 (左室駆出率 (LVEF) の変動を含む) を十分に観察すること。」と記載し、【11.1 重大な副作用】【11.1.3 心障害】 (【11.1.1 心障害】) 欄でも注意喚起している。

3.6 有効性

有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

4 考察

4.1 調査結果の概要

2016年6月1日に本調査を開始し、調査終了日（データベースロック日、2022年3月2日）までに707例が登録された。登録症例から登録のみの症例350例を除く357例の調査票が固定され、転院症例2例を紐付けた355例を調査票固定症例とした。調査票固定症例から安全性解析対象除外症例29例を除外した326例を安全性解析対象症例とした。有効性解析対象症例は安全性解析対象症例から有効性判定不能症例8例を除外した318例であった。安全性解析対象症例326例のうち、男性の割合は53.07%（173例）、女性の割合は46.93%（153例）であった。本剤投与開始時の年齢（平均値±標準偏差）は60.4±15.42歳、中央値（範囲）は63.0（19～89）歳であった。65歳以上の高齢者の割合は45.71%（149例）であった。タフィンラーの1日平均投与量は、100mgが0.31%（1例）、100mg超150mg未満が2.76%（9例）、150mgが2.15%（7例）、150mg超200mg未満が7.67%（25例）、200mgが0.92%（3例）、200mg超300mg未満が23.01%（75例）、及び300mgが63.19%（206例）であり、承認された用法及び用量の範囲内で投与されていた。メキニストの1日平均投与量は、1mg未満が1.23%（4例）、1mgが0.61%（2例）、1mg超1.5mg未満が7.36%（24例）、1.5mgが0.92%（3例）、1.5mg超2mg未満が18.71%（61例）、2mgが70.25%（229例）、及び2mg超が0.92%（3例）であり、2mgを超えて投与された3例（0.92%）を除き、承認された用法及び用量の範囲内で投与されていた。

4.1.1 安全性

- 副作用発現割合は72.39%（236/326例）であった。主な副作用（5%以上）は、発熱が45.71%（149例）、発疹が8.59%（28例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が8.28%（27例）、肝機能異常が7.98%（26例）、倦怠感が5.52%（18例）、及び横紋筋融解症が5.21%（17例）であった。臨床試験データと比較すると、承認時までに実施された国内第I/II相試験（MEK116885試験）及び海外第III相試験（MEK115306試験、MEK116513試験）での副作用発現割合は89.84%（513/571例）であり、主な副作用として、発熱（48.86%）、悪寒（27.67%）、疲労（22.07%）、悪心（21.72%）、発疹（21.02%）、下痢（19.09%）、頭痛（16.81%）、関節痛（16.64%）、嘔吐（15.94%）、筋肉痛（11.73%）、高血圧及び無力症（各10.86%）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（10.51%）が報告された。本調査の副作用発現割合は臨床試験より低く、新たに注意すべき副作用は確認されなかった。

- 重篤な副作用発現割合は 20.55% (67/326 例) であった。主な重篤な副作用 (2.00%以上) は発熱が 7.36% (24 例), 悪性黒色腫が 2.45% (8 例), 及び横紋筋融解症が 2.15% (7 例) であった。重篤な副作用を発現した症例の転帰は, 死亡が 5 例 (いずれも悪性黒色腫), 後遺症ありが 1 例 (視床出血), 未回復が 4 例 (悪性黒色腫が 2 例, 被殻出血, 血中乳酸脱水素酵素増加, 及び C-反応性蛋白増加が各 1 例), 不明・未記載が 1 例 (ぶどう膜炎) であった。その他の事象の転帰はいずれも回復又は軽快であった。
- 安全性検討事項の副作用は, 発熱が 45.71% (149/326 例), 肝機能障害が 15.95% (52 例), 横紋筋融解症が 12.58% (41 例), 心臓障害が 4.60% (15 例), 眼障害が 3.07% (10 例) であった。発現した副作用の多くは回復又は軽快していた。また発熱 149 例のうち, 転帰が回復又は軽快 141 例の転帰日以降に本剤を投与した症例は 90.07% (127/141 例) であり, 127 例のうち発熱の再発は 24.41% (31/127 例), なしが 75.59% (96/127 例) であった。安全性検討事項の副作用発現割合は, 横紋筋融解症を除き, 承認時までよりも低いことから, 特記すべき傾向は認められず, 新たな安全性上の懸念はないと考える。
- 患者要因別安全性解析で, オッズ比の 95% CI が 1 を含まなかった要因は「性別」及び「投与開始直前の使用 (ニボルマブ)」であり, これらの要因を説明変数としたロジスティック回帰モデルによる調整後オッズ比の 95% CI も, いずれの要因でも 1 を含まなかった。「性別」では女性, 「投与開始直前の使用 (ニボルマブ)」ではありの症例で副作用の発現割合が高かった。現時点で収集した自発報告や研究報告の結果からは, 同様の傾向を示す情報は入手されておらず, 引き続き安全性監視活動での情報収集を継続する。
- 特別な患者背景を有する患者では, 45.71% (149/326 例) が 65 歳以上の高齢者であり, その副作用発現割合は 71.14% (106/149 例) であった。非高齢者の副作用発現割合は, 73.45% (130/177 例) であり, 高齢者と非高齢者の副作用発現割合は同程度であった。75 歳以上の後期高齢者の副作用発現割合は, 70.00% (42/60 例) であった。75 歳未満の副作用発現割合は, 72.93% (194/266 例) であり, 75 歳以上の後期高齢者と 75 歳未満の非後期高齢者の副作用発現割合は同程度であった。その他, 腎機能障害を合併する患者, 肝機能障害を合併する患者, 心疾患を合併する患者は収集された症例数が少ないものの, 現時点までに入手した情報から新たな対応を講ずる必要はないと考える。
- 本剤の使用状況, 有害事象によるタフィナー及びメキニストの投与中止, 休薬又は減量に至った症例等について, 懸念すべき事項は認められなかった。

以上より, 安全性について確認した結果, 新たな安全対策措置を要するような事項は確認されなかった。

4.1.2 有効性

有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

4.2 結果の解釈

本調査では、調査方法等の限界が確認されたものの、使用実態下での本剤の安全性を確認できたと考える。

4.3 一般化可能性

本調査は本剤を投与した患者の全例を対象としていることから、本邦での本剤使用患者の安全性を一般的に反映していると考えられる。

5 結論

本調査の結果から、悪性黒色腫の患者に対する本剤の安全性に関して、懸念すべき問題は認められなかった。また、臨床試験時の副作用の発現割合及び種類と大きな違いは認められなかった。その他、安全性に新たな懸念事項は認められなかったことから、追加の措置を講じる必要はないと考える。

6 付録

Table 6-1 安全性検討事項（重要な特定されたリスク）の定義

安全性検討事項（重要な特定されたリスク）	定義
有棘細胞癌	基底扁平上皮癌、皮膚基底有棘細胞癌、ボーエン病、ケラトアカントーマ、ケーラー紅色肥厚症、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、陰茎扁平上皮癌、口唇扁平上皮癌、遠隔転移を伴う皮膚有棘細胞癌（PT）
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ）*
眼障害	脈絡網膜炎、脈絡膜炎、毛様体炎、複視、ドライアイ、緑内障、光輪視、眼圧上昇、虹彩毛様体炎、虹彩炎、視神経乳頭浮腫、羞明、光視症、網膜剥離、網膜出血、網膜浮腫、網膜静脈閉塞、網膜静脈血栓症、網膜炎、網膜症、漿液性網膜剥離、ぶどう膜炎、霧視、視力低下、視力障害、硝子体浮遊物、硝子体炎、網膜小窩障害、眼の母斑、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、網脈絡膜症、裂孔原性網膜剥離、硝子体網膜牽引症候群、非感染性脈絡網膜炎、非感染性網膜炎、低輝度条件での最高矯正視力低下、自己免疫性ぶどう膜炎、牽引性網膜剥離、自己免疫性眼障害、眼動脈血栓症、中心視野喪失、網膜静脈瘤、非増殖性網膜症、低眼圧黄斑症、フォークト・小柳・原田病、網膜下高反射滲出液、視神経乳頭牽引症候群、眼窩周囲不快感、眼動脈梗塞、免疫性ぶどう膜炎、眼窩占拠性病変、漿液性網膜症、閉塞性網膜血管炎、出血性閉塞性網膜血管炎、結膜菲薄化、結膜下線維症（PT）
発熱	体温上昇、異常高熱、高体温症、インフルエンザ様疾患、発熱、発汗熱、全身性炎症反応症候群、サイトカイン放出症候群、腫瘍熱（PT）
肝機能障害	急性肝不全、アラニンアミノトランスフェラーゼ異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アンモニア異常、アンモニア増加、腹水、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、固定姿勢保持困難、自己免疫性肝炎、胆汁性肝硬変、胆管線維症、抱合ビリルビン増加、肝生検異常、血中ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、プロモスルフォフタレイン検査異常、胆汁うっ滞、慢性肝炎、肝性昏睡、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ異常、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘパプラスチン異常、ヘパプラ

安全性検討事項（重要な特定されたリスク）	定義
	<p>スチン減少, 肝萎縮, 肝硬変, 肝性脳症, 肝不全, 肝線維症, 肝機能異常, 肝壊死, 肝臓痛, 脂肪肝, 肝炎, 急性肝炎, 胆汁うっ滞性肝炎, 慢性活動性肝炎, 慢性持続性肝炎, 劇症肝炎, 中毒性肝炎, 肝細胞損傷, 肝腫大, 肝腎不全, 肝腎症候群, 肝脾腫大, 肝毒性, 高アンモニア血症, 高ビリルビン血症, 黄疸指数上昇, 虚血性肝炎, 黄疸, 胆汁うっ滞性黄疸, 肝細胞性黄疸, カイザー・フライシャー輪, 肝障害, 肝機能検査異常, 肝圧痛, 肝移植, ルポイド肝硬変症, 食道静脈瘤出血, 門脈圧亢進症, ライ症候群, 肝超音波検査異常, 胆血症, 肝細胞融解, 肝疾患による浮腫, 尿中ビリルビン増加, 門脈圧亢進性胃障害, 十二指腸静脈瘤, 胃静脈瘤, 放射線肝炎, 結節性再生性過形成, グアナーゼ増加, 胆汁量減少, 胆汁量異常, 胆汁過多, 肝肺症候群, 肝腎移植, 肝硬結, 肝性口臭, 非アルコール性脂肪性肝炎, 肝細胞泡沫細胞症候群, 肝周囲不快感, トランスアミナーゼ上昇, 食道静脈瘤, 肝胆道X線異常, 亜急性肝不全, 肝腫瘍, 胃静脈瘤出血, 慢性肝不全, 黄疸眼, 血中ビリルビン異常, ガラクトース排泄能検査異常, ガラクトース排泄能検査値減少, 肝酵素低下, 肝酵素上昇, ビリルビン排泄障害, 肝スキャン異常, 肝切除, 肝病変, 肝胆道系疾患, 肝臓手術, 肝酵素異常, トランスアミナーゼ異常, 特発性肝硬変, 胆汁うっ滞性そう痒症, 総胆汁酸増加, 肝好酸球浸潤, 肝移植片対宿主病, m-AST増加, 肝石灰化, 肝胆道スキャン異常, 肝分離, 急性肝移植片対宿主病, 胃食道静脈瘤出血予防, 肝性脳症予防, 混合型肝損傷, 総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比, 肝損傷, 門脈肺高血圧症, 門脈逆流, 肝性胸水, 抱合ビリルビン異常, ループス肝炎, 脾静脈瘤, 胆汁うっ滞性肝損傷, 高トランスアミナーゼ血症, チャイルド・ピュー・ターコットスコア増加, 肝血管抵抗増加, 細菌感染腹水, 脾静脈瘤出血, 門脈圧亢進性腸症, 肝動脈血流減少, 急性黄色肝萎縮, レイノルズ症候群, アレルギー性肝炎, 糖尿病性肝障害, 腸静脈瘤, 慢性肝移植片対宿主病, 薬物性肝障害, 腹壁静脈瘤, 胆嚢静脈瘤, 門脈拡張, 膝周囲静脈瘤, 門脈海綿状変化, 胆汁性腹水, 非経口栄養関連肝障害, 門脈線維症, 肝触知, 胃静脈瘤注入, 胃静脈瘤結紮, 肝肥大, 脂肪性肝炎, 肝透析, チャイルド・ピュー・ターコットスコア異常, 脂肪肝一線維症, 非硬変性門脈圧亢進症, 慢性肝不全の急性増悪, 尿中ビリルビン陽性, 肝機能検査値低下, 肝機能検査値上昇, 腸静脈瘤出血, 肝コンピュータ断層撮影異常, 白色乳頭様所見, 免疫性肝炎, 門脈圧亢進性結腸疾患, 原発性胆汁性胆管炎, 同種免疫性肝炎, 鉄沈着再生肝結節, 後天性肝脳変性症, 非アルコール性脂肪性肝疾患, 磁気共鳴プロトン密度脂肪率測定, 心肝症候群, AST/ALT比異常, 杉浦法, 肝静脈圧較差増加, 肝静脈圧較差異常, 免疫介在性胆管炎, 免疫介在性肝障害, うっ血性肝障害, 肝低灌流, フラッド症候群, 肝胆道磁気共鳴画像異常 (PT)</p>
心臓障害	<p>後天性心中隔欠損症, 急性心筋梗塞, 急性肺水腫, アダムス・ストークス症候群, 麻酔による心臓合併症, 狭心症, 不安定狭心症, 房室興奮の異常, 混合性大動脈弁疾患, 大動脈弁閉鎖不全症, 大動脈弁硬化症, 大動脈弁狭窄, 不整脈, 新生児不整脈, 上室性不整脈, 冠動脈硬化症, 冠動脈攣縮, 冠動脈炎, 腹水, 心房細動, 心房粗動, 心房中隔欠損症, 後天性心房中隔欠損症, 心房頻脈, 房室ブロック, 完全房室ブロック, 第一度房室ブロック, 第二度房室ブロック, 細菌性心膜炎, 心臓の良性新生物, 大動脈二尖弁, 徐脈, 胎児徐脈, 脚ブロック, 両側性脚ブロック, 左脚ブロック, 右脚ブロック, 心アミロイドーシス, 心臓瘤, 心停止, 新生児心停止, 心臓性喘息, 心不全, 急性心不全, 慢性心不全, うっ血性心不全, 高拍出性心不全, 術後心機能障害, 心肥大, 心臓位置異常, 心サルコイドーシス, 心タンポナーデ, 心肺停止, 新生児心肺停止, 心原性ショック, 心拡大, 心筋症, アルコール性心筋症, 心血管障害, 心血管系梅毒, 胸部不快感, 胸痛, 腱索断裂, ばち状指, 移植心の合併症, 伝導障害, 先天性大動脈弁閉鎖不全, 先天性大動脈弁狭窄, 先天性僧帽弁閉鎖不全, 先天性僧帽弁狭窄, 先天性三尖弁狭窄, 二腔心, 肺性心, 急性肺性心, 慢性肺性心, 三房心, 冠動脈瘤, 冠動脈疾患, 冠動脈塞栓症, 冠動脈閉塞, 冠動脈狭窄, 冠動脈血栓症, 冠動脈入口部狭窄, 修正大血管転位, コクサッキー心炎, コクサッキー心内膜炎, コクサッキー心筋炎, コクサッキー心膜炎, チアノーゼ, 中心性チアノーゼ, 心室内伝導障害, 右胸心, 糖尿病性心筋症, デイジョージ</p>

安全性検討事項（重要な特定されたリスク）

定義

症候群、心房拡張、心室拡張、浮動性めまい、労作性めまい、体位性めまい、両大血管右室起始症、ドレスラー症候群、呼吸困難、安静時呼吸困難、労作性呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、エプスタイン奇形、心臓転位、心内膜線維弾性症、心内膜線維症、心内膜炎、細菌性心内膜炎、カンジダ性心内膜炎、腸球菌性心内膜炎、淋菌性心内膜炎、ヘモフィルス性心内膜炎、ヒストプラズマ性心内膜炎、髄膜炎菌性心内膜炎、Q熱心内膜炎、リウマチ性心内膜炎、ブドウ球菌性心内膜炎、梅毒性心内膜炎、好酸球性心筋炎、期外収縮、フェロー四徴、胎児不整脈、真菌性心内膜炎、重力性浮腫、新生児灰白症候群、喀血、先天性心ブロック、先天性心臓疾患、心移植拒絶反応、心肺移植拒絶反応、高血圧性心拡大、高血圧性心疾患、肥大型心筋症、左心低形成症候群、心室中隔破裂、脊柱後側弯性心疾患、左室不全、QT延長症候群、低心拍出量症候群、ラウン・ギャノン・レバイン症候群、悪性高血圧性心疾患、髄膜炎菌性心臓炎、混合性僧帽弁疾患、僧帽弁閉鎖不全症、僧帽弁逸脱、僧帽弁狭窄症、心多重欠損、心筋線維症、心筋梗塞、心筋虚血、心筋壊死、心筋断裂、心筋炎、髄膜炎菌性心筋炎、敗血症性心筋炎、梅毒性心筋炎、トキソプラズマ性心筋炎、ミオグロビン尿、結節性不整脈、結節性調律、ヌーナン症候群、末梢性浮腫、起坐呼吸、オスラー結節、動悸、乳頭筋梗塞、乳頭筋断裂、副収縮、動脈管開存症、心嚢液貯留、心嚢内出血、再発心膜悪性中皮腫、心膜炎、癒着性心膜炎、収縮性心膜炎、淋菌性心膜炎、ヒストプラズマ性心膜炎、悪性心膜炎、髄膜炎菌性心膜炎、マイコプラズマ性心膜炎、リウマチ性心膜炎、梅毒性心膜炎、尿毒症性心膜炎、胎児循環遺残、扁平呼吸、失神寸前の状態、プリンツメタル狭心症、肺動脈閉鎖、肺うっ血、肺水腫、肺動脈弁閉鎖不全症、肺動脈弁狭窄、先天性肺動脈弁狭窄症、拘束性心筋症、横紋筋腫、リウマチ熱、心室固有調律、右室不全、ルビンシュタイン・テイビ症候群、洞房ブロック、洞房停止、洞性不整脈、洞性徐脈、洞性頻脈、亜急性心内膜炎、大動脈弁下狭窄、突然死、大動脈弁上狭窄、上室性期外収縮、上室性頻脈、失神、心臓弁膜の梅毒性心内膜炎、頻脈、胎児頻脈、発作性頻脈、トルサード・ド・ポアント、大血管転位、片側臥呼吸、三尖弁閉鎖不全症、三尖弁狭窄、三束ブロック、11トリソミー、13トリソミー、21トリソミー、22トリソミー、総動脈幹遺残、単心室、心室破裂、心室性不整脈、心室無収縮、心室性期外収縮、心室細動、心室粗動、心室肥大、心室低形成、心室中隔欠損症、後天性心室中隔欠損症、心室性頻脈、ウイルス性心筋炎、ウイルス性心膜炎、移動性ペースメーカー、離脱性不整脈、ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群、急性心筋症、心毒性、心臓内血栓、心房肥大、悪性心嚢液貯留、冠動脈解離、心房血栓症、心膜線維症、心膜気腫、心房破裂、ケアーンズ・セイヤー症候群、心筋出血、虚血性心筋症、ウール異常、末梢腫脹、限局性浮腫、心偽動脈瘤、急性心内膜炎、促進型心室固有調律、僧帽弁形成不全、夜間呼吸困難、ハイド症候群、先天性ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群、心突然死、周産期心筋症、頻脈性不整脈、心疾患による浮腫、脚気衝心、ウィリアムズ症候群、陰性心筋変力作用、左室機能不全、心転移、心膜摩擦音、心室早期興奮、徐脈性不整脈、先天性三尖弁閉鎖症、無症候性心筋梗塞、左室肥大、新生児頻脈、新生児末梢性浮腫、新生児心不全、非閉塞性心筋症、心肺機能窮迫、心臓死、動脈管早期閉鎖、左室拡張、発作性不整脈、新生児心筋症、心血管系デコンディショニング、右室肥大、新生児肺水腫、ホルト・オーラム症候群、心室壁運動低下、駆出率減少、僧帽弁石灰化、大動脈弁石灰化、左室拡大、右室拡大、化膿性心膜炎、心肺不全、放射線心膜炎、肝頸静脈逆流、僧帽弁硬化症、詳細不明の心臓新生物、急性冠動脈症候群、心筋再灌流障害、心膜嚢胞、左房拡大、ペースメーカー症候群、胎児心疾患、心筋ブリッジ、拡張機能障害、左室隆起、喉頭障害による呼吸困難、先天性肺動脈弁閉鎖、線維性心内膜炎、心粗動、冠動脈不全、2型糖尿貯蔵障害、冠動脈再閉塞、ペースメーカー原性不整脈、心臓弁置換合併症、アラジール症候群、18トリソミー、17トリソミー、心室血栓症、死戦調律、心筋石灰化、マラリア性心筋炎、心不快感、心感染、心臓性肝硬変、心膜新生物、心膜の悪性新生物、心膜の良性新生物、心線維腫、心リンパ管腫、心良性血管腫、心神経線維腫、心肉芽腫、非定型マイコバクテリウム性心膜

安全性検討事項（重要な特定されたリスク）

定義

炎、結核性心膜炎、冠動脈出血、サイトメガロウイルス性心筋炎、うっ血性心筋症、新生児徐脈、心室壁運動亢進、冠動脈再狭窄、サイトメガロウイルス性心膜炎、二束ブロック、大動脈弁逸脱、心室障害、心奇形腫、心臓処置合併症、肺動脈弁石灰化、肺動脈弁硬化症、三尖弁石灰化、三尖弁硬化症、左房肥大、右房肥大、心中隔肥大、心膜石灰化、心臓弁疣贅、先天性QT延長症候群、心穿孔、肺静脈還流異常、不整脈原性右室異形成症、梗塞後狭心症、心内膜下虚血、アメーバ性心膜炎、ループス心膜炎、無脈性電気活動、交互脈、再灌流性不整脈、過動心症候群、心室性副収縮、高血圧性心筋症、ループス心内膜炎、右房拡大、心筋膿瘍、右室機能不全、ミオグロビン血症、心臓弁石灰化、冠動脈バイパス血栓症、真菌性心筋炎、ブルガダ症候群、心室機能不全、心室奇異性壁運動、乳頭筋出血、ファロー五徴、胃心臓症候群、胸膜心膜炎、心膜切開後症候群、冠動脈穿孔、頸静脈拡張、心室不全、心臓粘液腫、心障害、心臓の悪性新生物、先天性心血管異常、先天性冠動脈奇形、先天性肺動脈弁障害、先天性大血管異常、心臓弁硬化症、心内膜疾患、胎児心拍障害、乳頭筋障害、心膜疾患、三尖弁疾患、心臓弁膜疾患、僧帽弁疾患、肺動脈弁疾患、大動脈弁疾患、心細動、ウイルス性心内膜炎、心臓弁狭窄、リウマチ性心疾患、感染性心膜炎、非感染性心内膜炎、心炎、多発性黒子症候群、陽性心筋変力作用、起立性頻脈症候群、急性左室不全、急性右室不全、慢性左室不全、慢性右室不全、プロポフォール注入症候群、スポーツ心臓症候群、肺動脈壁肥厚、オルトナー症候群、肺動脈二尖弁、房室中隔欠損、起立不耐性、歌舞伎メーキャップ症候群、ファロー三徴、心中隔欠損、CHARGE症候群、先天性心臓弁障害、心房内伝導時間遅延、パラシュート僧帽弁、右室流出路閉塞、心臓弁膿瘍、心臓静脈解離、心臓静脈穿孔、自己免疫性心筋炎、感染後心筋炎、右心低形成症候群、心筋浮腫、鎖骨下冠動脈スチール症候群、細菌性心筋炎、蠕虫性心筋炎、真菌性心膜炎、蠕虫性心膜炎、蠕虫性心内膜炎、心室性頻脈性不整脈、上室性頻脈性不整脈、冠動脈拡張、心血管不全、左室流出路閉塞、心臓自律神経ニューロパチー、VACTERL症候群、心臓内腫瘍、輸血に伴う循環過負荷、ストレス心筋症、ループス心筋炎、口蓋心臓顔面症候群、処置後心筋梗塞、僧帽弁閉鎖、大動脈弁閉鎖、ショーン複合、感染性心筋炎、三尖弁逸脱、リバウンド頻脈、右房拡張、左房拡張、シュードモナス性心内膜炎、心臓副伝導路、心臓弁閉鎖不全、先天性三尖弁閉鎖不全症、僧帽弁穿孔、心臓弁破裂、房室伝導時間短縮、心腎症候群、左室過剰収縮、冠動脈ノーリフロー現象、変時性応答不全、心臓弁弾性線維腫、ウイルス性心筋症、カルチノイド心疾患、心中隔欠損残存シャント、心筋抑制、コーニス症候群、キアリ網、心嚢内血栓、房室解離、HIV心筋症、原発性線毛機能不全、医療機器関連心臓合併症、心内膜静脈瘤、遺伝性心伝導障害、左室虚血性拘縮、洞管接合部拡張、代謝性心筋症、右室隆起、左胸心、心室同期不全、収縮機能障害、9トリソミー、心房副収縮、ルネーグル病、14トリソミー、気絶心筋、輸血関連呼吸困難、微小血管性冠動脈疾患、心膜悪性中皮腫、心臓挫傷、僧帽弁顔貌、双胎児動脈血逆流症奇形、閉塞性ショック、レンサ球菌性心内膜炎、ラーセン症候群、右室拡張、頻脈誘発性心筋症、右室高血圧、胎児一過性徐脈異常、胎児心拍数基線変動障害、接合部異所性頻脈、胎児機能不全心拍パターン、胎児一過性頻脈異常、胎児心拍数サイヌソイダルパターン、甲状腺中毒性心筋症、冠血管グラフト閉塞、左房食道瘻、心室リモデリング、マーラー徴候、心血管症状、エンテロウイルス性心筋炎、変性大動脈弁疾患、変性僧帽弁疾患、大動脈弁肥厚、洞結節機能不全、原発性心臓リンパ腫、放射線関連心不全、放射線心筋炎、狭心症相当症状、カーニー複合体、眼球心臓反射、心臓ヘルニア、心室癒痕、腎うっ血、ジェーンウェー病変、僧帽弁収縮期前方運動、ベツォルト・ヤーリッシュ反射、感染性心嚢液貯留、異常前胸部運動、冠血管グラフト狭窄、粘液腫性僧帽弁変性、発作性房室ブロック、白血痴心浸潤、胎児頻脈性不整脈、先天性心臓弁閉鎖不全、前屈呼吸困難、冠動脈バイパス狭窄、左右心短絡、虚血性僧帽弁逆流、房室結節分散、心臓脂肪症、心血管身体症状症、心停止後症候群、中枢性徐脈、ライム心炎、冠静脈狭窄、淋菌性心疾患、変性三尖弁疾患、心筋低酸素症、左室仮性腱索、自己免疫性心膜炎、エマヌエル症候群、ティモ

安全性検討事項（重要な特定されたリスク）	定義
	<p>シー症候群, 心筋緻密化障害, 周術期心筋梗塞, 僧帽弁肥厚, 肺動脈弁肥厚, 三尖弁肥厚, 心室拡大, 心房拡大, クレーフストラ症候群, 心臓弁変色, 心膜腫瘍, 大動脈弁輪破裂, 心臓弁肥厚, 冠動脈圧迫, 右室拡張期虚脱, 心機能障害, 低酸素不耐性, 右室仮性腱索, 両大血管左室起始症, シャーガス心筋症, 心鉄過剰, ウェレンス症候群, 糖尿病性冠微小血管症, 左室拡張期虚脱, 心室コンプライアンス低下, 過敏性心筋症, 肥満心筋症, 急性心イベント, 脂肪塞栓症候群, 大動脈一尖弁, 変性多弁疾患, ユースタキオ弁肥大, S字状心室中隔, 新生児徐脈性不整脈, 新生児頻脈性不整脈, フレデリック症候群, 新生児洞性徐脈, 新生児洞性頻脈, 先天性上室頻拍, オグデン症候群, 心内膜下出血, 心肝症候群, 心筋低灌流, 免疫性心筋炎, 冠状静脈洞拡大, 両房室弁左室挿入, 心膜脂肪腫, 全身性右心室, 単心房, 三尖弁両室挿入, 先天性風疹症候群, 心筋血流欠損, 巨細胞性心筋炎, 中毒性心筋症, ランブル疣贅, ホリデーハート症候群, うっ血性肝障害, BRASH 症候群, 冠動脈スチール症候群, 房室結節機能不全, 新生児呼吸困難, 胎児心停止, 大動脈心房瘻, ミトコンドリア心筋症, 冠状静脈洞損傷, 心臓脂肪腫, 慢性冠症候群, 心臓ポリープ, 後天性左室流出路閉塞, 肺静脈性肺高血圧症, ケラー心臓顔症候群, 死戦期呼吸 (PT)</p>
横紋筋融解症	血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 血中クレアチンホスホキナーゼ MM 増加, 横紋筋融解症 (PT)

*本調査では、転移は「二次性悪性腫瘍」ではなく「原疾患の増悪」として取り扱うこととしたため本リスクの集計に含めなかった。

MedDRA/J version 24.1

Table 6-2 タフィンラー投与中の原疾患に対するタフィンラー又はメキニスト以外の併用薬剤の状況（安全性解析対象症例）

併用薬剤	有	全体	23 例 (7.06)
		ロラゼパム	1 例 (0.31)
		アセトアミノフェン	3 例 (0.92)
		ナプロキセン	1 例 (0.31)
		ランソプラゾール	1 例 (0.31)
		ベタメタゾン	1 例 (0.31)
		メトロニダゾール	1 例 (0.31)
		デノスマブ (遺伝子組換え)	6 例 (1.84)
		ダカルバジン	1 例 (0.31)
		ニボルマブ (遺伝子組換え)	4 例 (1.23)
		イピリムマブ (遺伝子組換え)	2 例 (0.61)
		補中益気湯	1 例 (0.31)
		人赤血球液	1 例 (0.31)
		インターフェロン ベータ	2 例 (0.61)
		コデインリン酸塩水和物	1 例 (0.31)
		オキシコドン塩酸塩水和物	2 例 (0.61)
		フェンタニルクエン酸塩	1 例 (0.31)
		フェンタニル	1 例 (0.31)
	無		303 例 (92.94)

合計	326 例
----	-------

Source : 原疾患に対する併用薬剤(タフィンラー)

Table 6-3 メキニスト投与中の原疾患に対するタフィンラー又はメキニスト以外の併用薬剤の状況 (安全性解析対象症例)

併用薬剤	有	全体	24 例 (7.36)
		ロラゼパム	1 例 (0.31)
		アセトアミノフェン	3 例 (0.92)
		ナプロキセン	1 例 (0.31)
		ファモチジン	1 例 (0.31)
		ランソプラゾール	1 例 (0.31)
		デキサメタゾン	1 例 (0.31)
		ベタメタゾン	1 例 (0.31)
		メトロニダゾール	1 例 (0.31)
		デノスマブ (遺伝子組換え)	6 例 (1.84)
		ダカルバジン	1 例 (0.31)
		ニボルマブ (遺伝子組換え)	4 例 (1.23)
		イピリムマブ (遺伝子組換え)	2 例 (0.61)
		補中益気湯	1 例 (0.31)
		人赤血球液	1 例 (0.31)
		インターフェロン ベータ	2 例 (0.61)
		コデインリン酸塩水和物	1 例 (0.31)
		オキシコドン塩酸塩水和物	2 例 (0.61)
		フェンタニルクエン酸塩	1 例 (0.31)
		フェンタニル	1 例 (0.31)
	無		302 例 (92.64)
		合計	326 例

Source : 原疾患に対する併用薬剤(メキニスト)

Table 6-4 タフィンラー投与中の原疾患に対するタフィンラー又はメキニスト以外の併用療法の状況 (安全性解析対象症例)

併用療法	有	全体	46 例 (14.11)
		放射線療法	35 例 (10.74)
		皮膚悪性腫瘍摘出術	8 例 (2.45)
		リンパ節郭清術	2 例 (0.61)
		肝動脈化学塞栓療法	1 例 (0.31)
		転移性脳腫瘍摘出術	1 例 (0.31)
		その他	6 例 (1.84)
	無		280 例 (85.89)
		合計	326 例

Source : 原疾患に対する併用療法(タフィンラー)

Table 6-5 **メキニスト投与中の原疾患に対するタフィンラー又はメキニスト以外の併用療法の状況（安全性解析対象症例）**

併用療法	有	全体	46例 (14.11)
		放射線療法	35例 (10.74)
		皮膚悪性腫瘍摘出術	8例 (2.45)
		リンパ節郭清術	2例 (0.61)
		肝動脈化学塞栓療法	1例 (0.31)
		転移性脳腫瘍摘出術	1例 (0.31)
		その他	6例 (1.84)
		無	280例 (85.89)
合計		326例	

Source：原疾患に対する併用療法(メキニスト)

Table 6-6 **投与中止・休薬・減量に至った症例（タフィンラー）（安全性解析対象症例）**

	本調査	国内第 I/II 相試験 (MEK116885 試験)	海外第 III 相試験 (MEK115306 試験及び MEK116513 試験)
	(N=326)	(N=12)	(N=559)
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
有害事象により投与中止に至った症例	112 (34.36)	1 (8.33)	61 (10.91)
有害事象により休薬に至った症例	11 (3.37)	4 (33.33)	306 (54.74)
有害事象により減量に至った症例	49 (15.03)	2 (16.67)	161 (28.80)

Source：投与中止・休薬・減量に至った症例の概要（タフィンラー）

MedDRA/J version 24.1

Table 6-7 **投与中止・休薬・減量に至った症例（メキニスト）（安全性解析対象症例）**

	本調査	国内第 I/II 相試験 (MEK116885 試験)	海外第 III 相試験 (MEK115306 試験及び MEK116513 試験)
	(N=326)	(N=12)	(N=559)
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
有害事象により投与中止に至った症例	112 (34.36)	2 (16.67)	57 (10.20)
有害事象により休薬に至った症例	4 (1.23)	4 (33.33)	256 (45.80)
有害事象により減量に至った症例	41 (12.58)	2 (16.67)	115 (20.57)

Source：投与中止・休薬・減量に至った症例の概要（メキニスト）

MedDRA/J version 24.1

Table 6-8 死亡症例の一覧

性別	年齢 (歳)	有害事象(PT)	発現までの 日数*1	回復/軽快/ 死亡までの 日数*2	転帰	重篤度	タフィンラー/メ キニストとの 因果関係
男	51	発熱	4	48	回復	非重篤	関連あり
		大腸穿孔	42	-	未回復	重篤	関連なし
		甲状腺機能低下症	51	-	未回復	重篤	関連なし
		脾臓転移	70	9	死亡	重篤	関連なし
		肝転移	70	9	死亡	重篤	関連なし
		胸膜転移	70	9	死亡	重篤	関連なし
		悪性黒色腫	70	9	死亡	重篤	関連なし
女	68	悪性黒色腫	1	214	死亡	重篤	関連なし
男	73	悪性黒色腫	25	124	死亡	重篤	関連なし
		肺転移	25	124	死亡	重篤	関連なし
		皮膚転移	25	124	死亡	重篤	関連なし
男	61	血中アルカリホスファターゼ増加	20	28	回復	非重篤	関連あり
		発熱	20	1	回復	非重篤	関連あり
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30	6	回復	非重篤	関連あり
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30	7	回復	非重篤	関連あり
		腹水	34	32	死亡	重篤	関連なし
		悪性黒色腫	55	11	死亡	重篤	関連なし
		男	62	倦怠感	39	-	未回復
発熱	149			31	回復	非重篤	関連あり
発熱	164			16	回復	非重篤	関連あり
悪性黒色腫	323			11	死亡	重篤	関連なし
女	83	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	126	55	回復	非重篤	関連あり
		血中乳酸脱水素酵素増加	153	-	未回復	重篤	関連あり
		悪性黒色腫	180	35	死亡	重篤	関連あり
男	77	悪性黒色腫	34	23	死亡	重篤	関連なし
男	72	悪性黒色腫	78	120	死亡	重篤	関連あり
		悪性黒色腫	91	33	死亡	重篤	関連なし
男	74	横紋筋融解症	69	7	回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	91	33	死亡	重篤	関連なし
男	40	横紋筋融解症	21	57	回復	重篤	関連あり
		悪性黒色腫	299	13	死亡	重篤	関連なし
男	83	発熱	11	3	軽快	非重篤	関連あり
		多臓器機能不全症候群	128	3	死亡	重篤	関連なし
		肝機能異常	128	3	死亡	重篤	関連なし
		悪性黒色腫	128	3	死亡	重篤	関連なし
女	70	発熱	17	11	軽快	重篤	関連あり
		横紋筋融解症	17	26	軽快	重篤	関連あり
		悪性黒色腫	155	34	死亡	重篤	関連なし
男	79	発熱	26	3	回復	非重篤	関連あり
		肺塞栓症	138	54	死亡	重篤	関連なし
女	63	中毒性皮疹	16	35	軽快	重篤	関連あり

性別	年齢 (歳)	有害事象(PT)	発現までの 日数*1	回復/軽快/ 死亡までの 日数*2	転帰	重篤度	タフィンラー/メ キニストとの 因果関係
		悪性黒色腫	183	31	死亡	重篤	関連なし
男	31	発疹	14	19	回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	61	23	死亡	重篤	関連なし
男	23	発熱	99	-	未回復	非重篤	関連なし
		悪性黒色腫	99	42	死亡	重篤	関連なし
		中枢神経系転移	99	42	死亡	重篤	関連なし
		骨転移	99	42	死亡	重篤	関連なし
		嘔吐	104	5	回復	非重篤	関連なし
男	84	末梢性浮腫	13	-	未回復	非重篤	関連なし
		労作性呼吸困難	13	-	未回復	非重篤	関連なし
		心不全	13	-	未回復	非重篤	関連なし
		肺転移	15	54	死亡	重篤	関連なし
		肺塞栓症	55	-	未回復	重篤	関連なし
女	65	発疹	87	-	未回復	非重篤	関連あり
		中枢神経系転移	107	31	死亡	重篤	関連なし
		悪性胸水	107	31	死亡	重篤	関連なし
女	29	発熱	13	22	回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	156	51	死亡	重篤	関連なし
		中枢神経系転移	156	51	死亡	重篤	関連なし
女	65	発熱	18	18	回復	非重篤	関連あり
		肝障害	49	161	回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	143	132	死亡	重篤	関連あり
男	70	肝障害	15	214	回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	210	153	死亡	重篤	関連なし
女	73	ぶどう膜炎	98	-	不明	重篤	関連あり
		悪性黒色腫	112	223	死亡	重篤	関連なし
男	73	発熱	11	3	回復	非重篤	関連あり
		下痢	14	5	回復	非重篤	関連あり
		発熱	22	2	回復	重篤	関連あり
		発熱	38	2	回復	非重篤	関連あり
		発熱	97	2	回復	非重篤	関連あり
		下痢	97	10	回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	107	7	死亡	重篤	関連なし
女	57	髄膜転移	143	2	死亡	重篤	関連なし
		悪性黒色腫	143	2	死亡	重篤	関連なし
女	72	悪性黒色腫	251	29	死亡	重篤	関連なし
男	79	悪性黒色腫	353	107	死亡	重篤	関連なし
女	43	眼症状	162	127	軽快	非重篤	関連あり
		眼症状	315	-	未回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	326	15	死亡	重篤	関連なし
女	43	発熱	15	3	回復	重篤	関連あり
		死亡	330	1	死亡	重篤	関連なし
女	86	悪性黒色腫	171	8	死亡	重篤	関連なし

性別	年齢 (歳)	有害事象(PT)	発現までの 日数*1	回復/軽快/ 死亡までの 日数*2	転帰	重篤度	タフィンラー/メ キニストとの 因果関係
女	24	発熱	26	8	回復	重篤	関連あり
		中枢神経系転移	69	19	死亡	重篤	関連なし
		悪性黒色腫	69	19	死亡	重篤	関連なし
男	73	悪性黒色腫	21	56	死亡	重篤	関連なし
女	50	悪性黒色腫	329	12	死亡	重篤	関連なし
女	61	悪性黒色腫	106	38	死亡	重篤	関連なし
男	44	悪性黒色腫	342	1	死亡	重篤	関連なし
男	57	悪性黒色腫	146	-	死亡	重篤	関連なし
男	75	発熱	13	7	回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	180	216	死亡	重篤	関連なし
女	43	発熱	10	-	未回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	77	9	死亡	重篤	関連なし
女	77	発熱	24	-	未回復	非重篤	関連あり
		貧血	100	-	未回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	130	16	死亡	重篤	関連なし
女	57	発熱	30	8	回復	非重篤	関連あり
		食欲減退	35	5	軽快	重篤	関連あり
		悪性黒色腫	119	82	死亡	重篤	関連なし
男	84	発熱	8	5	回復	非重篤	関連あり
		斑状丘疹状皮疹	12	7	回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	180	244	死亡	重篤	関連なし
男	83	悪性黒色腫	333	2	死亡	重篤	関連なし
女	79	中枢神経系転移	152	100	死亡	重篤	関連なし
女	43	発熱	107	15	軽快	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	211	186	死亡	重篤	関連あり
女	68	適用部位関節紅斑	2	4	軽快	非重篤	関連あり
		腫脹	2	4	軽快	非重篤	関連あり
		発熱	15	15	軽快	非重篤	関連あり
		結節性紅斑	15	15	軽快	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	309	52	死亡	重篤	関連あり
男	73	発熱	4	42	軽快	非重篤	関連あり
		下痢	47	8	軽快	非重篤	関連あり
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	48	4	軽快	非重篤	関連あり
		C-反応性蛋白増加	48	-	未回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	71	405	死亡	重篤	関連なし
女	43	結節性紅斑	32	5	軽快	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	64	19	死亡	重篤	関連なし
女	77	結節性紅斑	50	23	軽快	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	99	33	死亡	重篤	関連なし
男	69	悪性黒色腫	70	57	死亡	重篤	関連なし
男	20	発熱	142	6	回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	174	60	死亡	重篤	関連なし
男	44	発熱	17	14	回復	非重篤	関連あり

性別	年齢 (歳)	有害事象(PT)	発現までの 日数*1	回復/軽快/ 死亡までの 日数*2	転帰	重篤度	タフィンラー/メ キニストとの 因果関係
		悪性黒色腫	126	144	死亡	重篤	関連なし
女	54	発熱	13	13	軽快	重篤	関連あり
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	11	軽快	非重篤	関連あり
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13	11	軽快	非重篤	関連あり
		発疹	13	13	軽快	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	34	-	未回復	非重篤	関連なし
		悪性黒色腫	168	157	死亡	重篤	関連なし
女	64	蜂巣炎	15	19	回復	重篤	関連なし
		発熱	15	7	回復	非重篤	関連なし
		尿路感染	68	11	回復	重篤	関連なし
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	134	53	回復	非重篤	関連あり
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	134	53	回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	242	23	死亡	重篤	関連なし
男	47	感覚鈍麻	4	14	軽快	非重篤	関連あり
		発熱	10	11	軽快	非重篤	関連あり
		発疹	15	13	回復	非重篤	関連あり
		発熱	29	6	軽快	非重篤	関連あり
		発疹	32	11	回復	非重篤	関連あり
		胸部不快感	34	3	軽快	非重篤	関連あり
		収縮機能障害	55	18	軽快	非重篤	関連あり
		鼻出血	86	-	未回復	非重篤	関連なし
		倦怠感	109	13	軽快	非重篤	関連あり
		錯感覚	109	13	軽快	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	384	85	死亡	重篤	関連なし
女	68	発熱	4	65	回復	非重篤	関連あり
		胃腸出血	7	30	回復	非重篤	関連なし
		肝機能異常	11	4	回復	非重篤	関連なし
		血圧低下	31	14	回復	重篤	関連あり
		肺炎	31	23	回復	非重篤	関連なし
		汎血球減少症	41	15	回復	重篤	関連なし
		悪性黒色腫	47	36	死亡	重篤	関連なし
男	50	発熱	13	7	回復	重篤	関連あり
		播種性血管内凝固	13	7	回復	重篤	関連あり
		脱水	13	39	軽快	非重篤	関連あり
		倦怠感	13	7	回復	重篤	関連あり
		腎機能障害	15	22	軽快	非重篤	関連あり
		肝機能異常	15	5	軽快	非重篤	関連あり
		活性化部分トロンボプラスチン時間延長	16	4	回復	重篤	関連あり
		発熱	31	2	軽快	重篤	関連あり

性別	年齢 (歳)	有害事象(PT)	発現までの 日数*1	回復/軽快/ 死亡までの 日数*2	転帰	重篤度	タフィンラー/メ キニストとの 因果関係
		癌疼痛	162	112	死亡	重篤	関連なし
		悪性黒色腫	162	112	死亡	重篤	関連なし
女	60	発熱	6	2	回復	非重篤	関連あり
		房室ブロック	42	29	回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	105	161	死亡	重篤	関連なし
男	54	便秘	8	241	軽快	非重篤	関連あり
		発熱	11	238	軽快	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	238	85	死亡	重篤	関連なし
女	38	好中球数減少	4	9	回復	非重篤	関連あり
		肝障害	23	255	回復	非重篤	関連なし
		発熱	24	209	回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	234	141	死亡	重篤	関連なし
男	44	悪性黒色腫	67	432	死亡	重篤	関連なし
		発熱	67	2	回復	非重篤	関連あり
男	51	肝転移	19	227	死亡	重篤	関連なし
		発熱	28	37	軽快	非重篤	関連なし
		口内炎	28	6	回復	非重篤	関連あり
		脊椎転移	68	35	軽快	重篤	関連なし
		悪心	124	32	軽快	非重篤	関連あり
		嘔吐	124	32	軽快	非重篤	関連あり
		肝機能異常	152	94	死亡	重篤	関連なし
		発熱	163	6	回復	重篤	関連なし
		腫瘍崩壊症候群	163	-	未回復	重篤	関連なし
女	78	悪性黒色腫	52	68	死亡	重篤	関連なし
男	43	悪性黒色腫	119	49	死亡	重篤	関連なし
女	72	悪性黒色腫	118	1	死亡	重篤	関連なし
女	25	悪性黒色腫	158	85	死亡	重篤	関連なし
男	62	脱毛症	5	-	未回復	非重篤	関連あり
		肝機能異常	58	-	未回復	重篤	関連なし
		悪性黒色腫	58	20	死亡	重篤	関連なし
男	64	発熱	10	9	軽快	重篤	関連あり
		悪性黒色腫	115	19	死亡	重篤	関連なし
男	58	関節痛	59	54	回復	非重篤	関連あり
		血中乳酸脱水素酵素増加	105	-	未回復	非重篤	関連なし
		悪性黒色腫	105	70	死亡	重篤	関連なし
		疲労	112	-	未回復	非重篤	関連なし
女	37	悪性黒色腫	19	186	死亡	重篤	関連なし
男	33	発熱	1	114	死亡	重篤	関連なし
		悪性黒色腫	49	66	死亡	重篤	関連なし
女	43	悪性黒色腫	92	437	死亡	重篤	関連なし
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	162	134	回復	非重篤	関連あり
男	28	血中乳酸脱水素酵素増加	34	-	未回復	重篤	関連なし
		悪性黒色腫	34	-	未回復	重篤	関連なし

性別	年齢 (歳)	有害事象(PT)	発現までの 日数*1	回復/軽快/ 死亡までの 日数*2	転帰	重篤度	タフィンラー/メ キニストとの 因果関係
		不整脈	34	42	死亡	重篤	関連なし
		高カリウム血症	43	33	死亡	重篤	関連なし
		アスパラギン酸アミノトランスフェラ ーゼ増加	63	-	未回復	重篤	関連なし
男	69	悪性黒色腫	23	19	死亡	重篤	関連なし
男	78	発熱	31	2	回復	非重篤	関連あり
		血中ビリルビン増加	31	5	軽快	重篤	関連あり
		悪性黒色腫	154	69	死亡	重篤	関連なし
女	68	中枢神経系転移	175	33	死亡	重篤	関連なし
		骨転移	175	-	未回復	重篤	関連なし
男	32	中枢神経系転移	286	224	死亡	重篤	関連なし
女	73	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	22	32	回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	106	46	軽快	重篤	関連なし
		悪性黒色腫	179	90	死亡	重篤	関連なし
男	62	悪性黒色腫	96	18	死亡	重篤	関連なし
男	63	発熱	6	35	回復	非重篤	関連あり
		悪性黒色腫	96	36	死亡	重篤	関連なし
男	39	心不全	41	8	回復	非重篤	関連あり
		腹水	48	-	未回復	非重篤	関連なし
		腎機能障害	51	2	死亡	重篤	関連なし
		腫瘍浸潤	51	2	死亡	重篤	関連なし

Source : 有害事象一覧表

*1 : 発現日 - 初回投与日 + 1

*2 : 回復/軽快/死亡に至った転帰日 - 発現日 + 1

MedDRA/J version 24.1

Table 6-9 安全性検討事項（発熱）の副作用の転帰別投与継続・未継続（安全性解析対象症例）

安全性検討事項(発熱)の副作用発現症例(N=149)

転帰	発熱 (件数)	転帰日後に 投与継続 (件数)	転帰日後に 投与未継続 (件数)	転帰日後に 投与継続・未継続不明*
回復	141	122 (86.52)	13 (9.22)	6 (4.26)
軽快	55	49 (89.09)	4 (7.27)	2 (3.64)
未回復	9	0 (0.00)	5 (55.56)	4 (44.44)
後遺症あり	0	- -	- -	- -
死亡	0	--	--	--
不明・未記載	2	2 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

Source : 安全性検討事項(発熱)の副作用の転帰別投与継続・未継続

※「調査完了症例において、本剤の投与終了日 = 転帰日の事象の場合、「転帰日後に投与継続・未継続不明」とした

Table 6-10 横紋筋融解症の副作用が発現した症例で認められた有害事象

患者番号	事象名 (PT)	発現日	転帰日	転帰	重篤度	CTCAE Grade	タフィンラー との因果関係	メキニストと の因果関係
001	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2016/12/08	2019/07/11	未回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	発熱	2017/03/01	2017/03/01	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
002	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/01/31	2018/01/10	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
	血中トリグリセリド増加	2017/02/01	2017/02/28	回復	非重篤	1	関連なし	関連なし
003	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/05/29	2017/06/05	回復	重篤	3	関連あり	関連あり
	発熱	2017/05/29	2017/05/30	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	横紋筋融解症	2017/05/29	2017/06/05	回復	重篤	3	関連あり	関連あり
004	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/04/12	2017/06/05	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	血中乳酸脱水素酵素増加	2017/05/09	2017/07/09	未回復	重篤	9	関連あり	関連あり
	悪性黒色腫	2017/06/05	2017/07/09	死亡	重篤	5	関連あり	関連あり
005	横紋筋融解症	2017/08/29	2017/09/04	回復	非重篤	1	関連なし	関連あり
	悪性黒色腫	2017/09/20	2017/10/22	死亡	重篤	5	関連なし	関連なし
006	横紋筋融解症	2017/07/25	2017/09/19	回復	重篤	1	関連なし	関連あり
	悪性黒色腫	2018/04/29	2018/05/11	死亡	重篤	5	関連なし	関連なし
007	発熱	2017/04/28	2017/05/08	軽快	重篤	3	関連あり	関連あり
	横紋筋融解症	2017/04/28	2017/05/23	軽快	重篤	4	関連あり	関連あり
	悪性黒色腫	2017/09/13	2017/10/16	死亡	重篤	5	関連なし	関連なし
008	発熱	2016/06/12	2016/06/25	軽快	非重篤	2	関連あり	関連あり
	横紋筋融解症	2016/07/08	2016/07/26	回復	重篤	9	関連あり	関連あり
	悪心	2016/10/28	2016/10/30	軽快	重篤	1	関連なし	関連なし
009	倦怠感	2016/06/14	2016/07/01	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	悪心	2016/06/14	2016/07/02	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	末梢性浮腫	2016/06/14	2016/07/01	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	関節痛	2016/06/14	2016/07/01	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	血尿	2016/06/17	2017/03/13	回復	非重篤	1	関連なし	関連なし
	発疹	2016/07/01	2016/07/15	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり

患者番号	事象名 (PT)	発現日	転帰日	転帰	重篤度	CTCAE Grade	タフィンラー との因果関係	メキニストと の因果関係
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2016/07/15	2016/09/23	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	横紋筋融解症	2016/07/15	2016/09/23	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	倦怠感	2016/09/05	2016/09/12	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	悪心	2016/09/05	2016/09/12	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	肝障害	2016/10/05	2016/10/19	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	血尿	2016/10/31	2016/11/14	軽快	非重篤	1	関連なし	関連なし
	霧視	2016/11/22	2016/12/26	軽快	非重篤	1	関連なし	関連なし
	悪心	2016/11/29	2016/12/05	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
	血尿	2016/12/27	2016/12/31	軽快	非重篤	1	関連なし	関連なし
	血尿	2017/01/18	2017/01/26	軽快	非重篤	1	関連なし	関連なし
	血尿	2017/02/06	2017/02/12	軽快	非重篤	1	関連なし	関連なし
	血尿	2017/02/21	2017/02/24	軽快	非重篤	1	関連なし	関連なし
	歯肉出血	2017/05/08	2017/05/22	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
010	発疹	2016/07/04	2016/08/08	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	白斑	2016/07/25	2017/02/08	未回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	中枢神経系転移	2016/11/10	2017/02/12	未回復	重篤	9	関連なし	関連なし
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2016/11/17	2016/12/19	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
011	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2016/10/17	2016/10/31	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	発疹	2016/10/17	2016/11/28	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	そう痒症	2016/10/17	2016/11/28	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	そう痒症	2016/10/31	2017/04/24	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	肝機能異常	2016/11/28	2017/05/15	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	発疹	2017/01/30	2017/04/24	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	末梢性浮腫	2017/02/20	2019/03/15	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
012	発熱	2017/04/20	2017/04/27	回復	非重篤	2	関連あり	関連あり
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2017/04/27	2017/05/25	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2017/04/27	2017/05/25	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	発熱	2017/05/09	2017/05/15	回復	重篤	2	関連あり	関連あり
	無力症	2017/05/11	2017/05/19	回復	非重篤	9	関連あり	関連あり
	腎障害	2017/05/11	2017/05/12	回復	非重篤	1	関連なし	関連なし

患者番号	事象名 (PT)	発現日	転帰日	転帰	重篤度	CTCAE Grade	タフィンラー との因果関係	メキニストと の因果関係
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/05/12	2017/05/25	回復	重篤	3	関連あり	関連あり
	心房細動	2017/05/15	2017/10/03	未回復	非重篤	2	関連なし	関連なし
013	皮膚障害	2017/04/19	2018/04/20	未回復	非重篤	2	関連あり	関連あり
	肝機能異常	2017/07/18	2017/08/22	回復	重篤	3	関連あり	関連あり
	横紋筋融解症	2017/09/12	2017/11/28	回復	非重篤	2	関連あり	関連あり
	発熱	2017/09/12	2017/10/03	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
014	発熱	2016/08/17	2016/08/26	軽快	非重篤	1	関連あり	関連なし
	横紋筋融解症	2016/11/18	2016/12/02	軽快	非重篤	2	関連なし	関連あり
015	肺炎	2017/02/28	2017/03/12	軽快	重篤	3	関連あり	関連あり
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/02/28	2017/03/21	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
016	うつ病	2018/01/11	2018/03/31	軽快	重篤	2	関連なし	関連なし
	横紋筋融解症	2018/01/26	2018/02/21	回復	重篤	4	関連あり	関連あり
017	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2018/03/14	2018/04/03	回復	非重篤	2	関連あり	関連あり
	発熱	2018/04/02	2018/04/05	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	悪寒	2018/04/02	2018/04/05	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	悪寒	2018/04/02	2018/04/05	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
018	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/08/03	2017/08/17	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2018/04/26	2018/05/28	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
019	発熱	2016/09/18	2016/10/29	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
	下痢	2016/10/31	2016/11/07	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2016/11/01	2016/11/04	軽快	非重篤	2	関連あり	関連あり
	C-反応性蛋白増加	2016/11/01	2016/12/20	未回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	悪性黒色腫	2016/11/24	2018/01/02	死亡	重篤	5	関連なし	関連なし
020	横紋筋融解症	2016/10/31	2016/12/08	軽快	非重篤	2	関連なし	関連あり
021	発熱	2017/10/14	2017/11/19	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
	味覚障害	2017/11/15	2018/03/05	軽快	非重篤	9	関連あり	関連あり

患者番号	事象名 (PT)	発現日	転帰日	転帰	重篤度	CTCAE Grade	タフィニラー との因果関係	メキニストと の因果関係
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/11/20	2017/12/04	軽快	重篤	3	関連あり	関連あり
	悪性黒色腫	2017/12/28	2018/03/20	未回復	非重篤	9	関連なし	関連なし
022	発熱	2016/12/13	2017/01/06	回復	重篤	3	関連あり	関連あり
	味覚障害	2016/12/13	2017/01/06	軽快	非重篤	2	関連あり	関連あり
	血中アルカリホスファターゼ増加	2016/12/13	2017/02/06	軽快	重篤	2	関連あり	関連あり
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2016/12/19	2017/01/20	回復	非重篤	3	関連あり	関連あり
	下痢	2016/12/31	2017/01/20	回復	重篤	3	関連なし	関連なし
	敗血症	2017/01/01	2017/01/10	回復	重篤	4	関連なし	関連なし
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2017/01/01	2017/01/20	回復	非重篤	3	関連なし	関連なし
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/03/27	2017/07/05	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	心室性不整脈	2017/04/01	2017/04/20	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
023	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2017/01/26	2017/02/10	軽快	非重篤	3	関連あり	関連あり
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2017/01/26	2017/02/10	軽快	非重篤	2	関連あり	関連あり
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/01/26	2017/01/27	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	多形紅斑	2017/01/26	2017/02/10	回復	非重篤	2	関連あり	関連あり
	心室内伝導障害	2017/03/02	2017/03/06	回復	重篤	2	関連あり	関連あり
	心室内伝導障害	2017/03/10	2017/03/11	回復	重篤	2	関連あり	関連あり
024	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2016/12/14	2017/01/18	回復	非重篤	9	関連あり	関連あり
025	発熱	2017/06/29	2017/07/19	回復	非重篤	3	関連あり	関連あり
	発疹	2017/07/10	2017/07/18	軽快	非重篤	9	関連あり	関連あり

患者番号	事象名 (PT)	発現日	転帰日	転帰	重篤度	CTCAE Grade	タフィンラー との因果関係	メキニストと の因果関係
	横紋筋融解症	2017/07/12	2017/07/18	軽快	非重篤	9	関連あり	関連あり
	心電図QRS群延長	2017/08/30	2017/11/08	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
026	横紋筋融解症	2017/01/11	2017/03/06	軽快	重篤	3	関連あり	関連あり
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/01/11	2017/06/05	軽快	非重篤	2	関連あり	関連あり
	血中ミオグロビン増加	2017/01/11	2017/06/05	軽快	非重篤	2	関連あり	関連あり
027	倦怠感	2018/05/28	2018/06/11	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
	倦怠感	2018/07/23	2018/08/20	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2018/07/23	2018/08/20	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
028	発熱	2017/01/23	2017/01/31	回復	非重篤	1	関連なし	関連あり
	腎障害	2017/04/11	2017/12/07	軽快	重篤	3	関連あり	関連あり
	肝酵素上昇	2017/04/11	2017/04/20	回復	非重篤	2	関連あり	関連あり
	横紋筋融解症	2017/04/11	2017/04/17	回復	重篤	3	関連あり	関連あり
029	結節性紅斑	2017/11/07	2017/12/07	軽快	重篤	3	関連あり	関連なし
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/11/07	2017/11/17	回復	非重篤	2	関連なし	関連あり
	発熱	2017/11/08	2017/11/24	回復	非重篤	2	関連なし	関連あり
030	間質性肺疾患	2017/09/29	2017/10/20	軽快	非重篤	2	関連あり	関連あり
	肝障害	2017/09/29	2017/10/20	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
	横紋筋融解症	2017/09/29	2017/10/20	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
	発熱	2017/09/29	2017/10/20	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
031	発熱	2017/04/26	2017/05/03	回復	重篤	2	関連あり	関連あり
	横紋筋融解症	2017/05/01	2017/05/08	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	汎血球減少症	2017/05/01	2017/05/08	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	紅斑	2017/05/01	2017/05/03	軽快	非重篤	2	関連あり	関連あり
	β溶血性レンサ球菌感染	2017/05/01	2017/05/08	軽快	重篤	3	関連あり	関連あり
	発熱	2017/05/20	2017/05/21	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
032	発熱	2018/07/16	2018/07/20	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
	横紋筋融解症	2018/07/17	2018/07/30	軽快	非重篤	2	関連あり	関連あり
	心障害	2018/08/21	2018/09/10	回復	非重篤	2	関連あり	関連あり

患者番号	事象名 (PT)	発現日	転帰日	転帰	重篤度	CTCAE Grade	タフィンラー との因果関係	メキニストと の因果関係
	横紋筋融解症	2018/11/26	2018/12/10	軽快	非重篤	2	関連あり	関連あり
	横紋筋融解症	2018/12/26	2019/01/10	軽快	非重篤	2	関連あり	関連あり
033	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/06/07	2017/06/19	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	悪性黒色腫	2018/02/20	2018/03/20	未回復	非重篤	9	関連なし	関連なし
034	発熱	2017/07/03	2017/07/23	回復	重篤	2	関連あり	関連あり
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2017/07/18	2018/03/13	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	C-反応性蛋白増加	2017/07/18	2017/07/24	回復	非重篤	2	関連あり	関連あり
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2017/07/24	2017/11/14	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/08/22	2018/07/17	未回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	筋力低下	2017/09/26	2018/07/17	未回復	非重篤	2	関連あり	関連あり
035	発熱	2018/03/29	2018/04/16	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
	下痢	2018/03/29	2018/04/16	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2018/09/14	2018/11/16	軽快	非重篤	2	関連あり	関連あり
036	悪性黒色腫	2016/11/01	2018/01/11	死亡	重篤	5	関連なし	関連なし
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/01/10	2017/05/23	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
037	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/01/06	2017/02/06	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	悪性黒色腫	2017/03/31	2017/05/15	軽快	重篤	3	関連なし	関連なし
	悪性黒色腫	2017/06/12	2017/09/09	死亡	重篤	5	関連なし	関連なし
038	発熱	2016/11/02	2017/07/27	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/03/24	2017/03/28	軽快	非重篤	4	関連なし	関連なし
039	発熱	2017/08/19	2017/09/05	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり

患者番号	事象名 (PT)	発現日	転帰日	転帰	重篤度	CTCAE Grade	タフィンラー との因果関係	メキニストと の因果関係
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/08/22	2018/05/22	回復	非重篤	2	関連あり	関連あり
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2017/08/22	2018/02/20	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	血中乳酸脱水素酵素増加	2017/08/22	2018/02/20	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	アルドラーゼ増加	2017/08/22	2017/08/29	回復	非重篤	2	関連あり	関連あり
	発熱	2017/10/15	2017/10/23	回復	非重篤	2	関連あり	関連あり
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2017/10/20	2018/02/20	回復	非重篤	2	関連あり	関連あり
	発熱	2018/03/16	2018/03/19	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	ぶどう膜炎	2018/04/25	2018/05/22	軽快	重篤	3	関連あり	関連あり
	帯状疱疹	2018/06/12	2018/06/22	回復	非重篤	9	関連あり	関連あり
040	発疹	2017/03/03	2017/03/17	軽快	非重篤	1	関連あり	関連あり
	発熱	2017/03/11	2017/03/14	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	発熱	2017/03/29	2017/06/07	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/11/01	2018/01/10	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
041	肝機能異常	2017/01/25	2018/01/17	未回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2017/02/15	2018/01/17	未回復	非重篤	1	関連なし	関連あり
042	発熱	2017/03/27	2018/03/27	回復	非重篤	1	関連あり	関連なし
	斑状丘疹状皮疹	2017/03/31	2018/03/27	回復	非重篤	2	関連あり	関連なし
	肝障害	2017/04/04	2017/12/26	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり
	横紋筋融解症	2017/04/25	2017/05/02	回復	非重篤	1	関連あり	関連あり

Source : 有害事象一覧表

MedDRA/J version 24.1