

タフィンラーカプセル，メキニスト錠 特定使用成績調査
(CDRB436E1402, BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な
進行・再発の非小細胞肺癌) 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，メキニスト錠 特定使用成績調査 (CDRB436E1402, BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌) 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>

- 2018年3月～2023年8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：2024年4月改訂（第4版）※抜粋

【効能又は効果】

BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【用法及び用量】

トラメチニブとの併用において、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。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：2024年4月改訂（第4版）※抜粋

【効能又は効果】

BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【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。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。

目次

目次	2
表一覧	2
1 調査の要約	5
2 略号一覧	7
3 結果	8
3.1 症例構成	8
3.2 患者背景	9
3.3 タフィンラー及びメキニストの投与状況	13
3.3.1 本調査の中止状況	17
3.4 安全性	18
3.4.1 有害事象発現状況	18
3.4.2 重篤な有害事象発現状況	21
3.4.3 副作用発現状況	22
3.4.4 重篤な副作用発現状況	33
3.4.5 投与中止に至った事象	37
3.4.6 死亡	39
3.4.7 安全性検討事項	40
3.4.8 患者要因別安全性解析	50
3.4.9 特別な背景を有する患者	55
3.5 有効性	58
4 考察	58
4.1 調査結果の概要及び考察	58
4.1.1 安全性	58
4.1.2 有効性	59
4.2 調査方法等の限界	60
4.3 結果の解釈	60
4.4 一般化可能性	60
5 結論	60
6 付録	61

表一覧

Table 3-1	症例構成	8
Table 3-2	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）	9
Table 3-3	原疾患に対するタフィンラー以外の併用薬剤の状況（安全性解析対象症例）	12

Table 3-4	原疾患に対するメキニスト以外の併用薬剤の状況（安全性解析対象症例）	12
Table 3-5	原疾患に対する併用療法（タフィンラー）（安全性解析対象症例）	12
Table 3-6	原疾患に対する併用療法（メキニスト）（安全性解析対象症例）	13
Table 3-7	服薬状況（タフィンラー）（安全性解析対象症例）	14
Table 3-8	服薬状況（メキニスト）（安全性解析対象症例）	15
Table 3-9	メキニストの投与量が添付文書の規定を超えた症例におけるタフィンラー及びメキニストの投与量	17
Table 3-10	メキニストの投与量が添付文書の規定を超えた症例における副作用発現状況	17
Table 3-11	中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例）	17
Table 3-12	有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	18
Table 3-13	重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	21
Table 3-14	副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	23
Table 3-15	Grade 別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	25
Table 3-16	副作用の発現状況（タフィンラー, グレード別）（安全性解析対象症例）	29
Table 3-17	副作用の発現状況（メキニスト, グレード別）（安全性解析対象症例）	31
Table 3-18	重篤な副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	34
Table 3-19	副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	35
Table 3-20	投与中止に至った有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	37
Table 3-21	投与中止に至った副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	38
Table 3-22	死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象症例）	39
Table 3-23	安全性検討事項の有害事象及び副作用発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例）	40
Table 3-24	Grade 別の安全性検討事項の副作用発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例）	42
Table 3-25	安全性検討事項の副作用発現状況（安全性検討事項別及びコホート別）（タフィンラー）（安全性解析対象症例）	43
Table 3-26	安全性検討事項の副作用発現状況（安全性検討事項別及びコホート別）（メキニスト）（安全性解析対象症例）	43
Table 3-27	安全性検討事項の発現までの日数（初発）（本調査, タフィンラー）（安全性解析対象症例）	44
Table 3-28	安全性検討事項の発現までの日数（初発）（本調査, メキニスト）（安全性解析対象症例）	44
Table 3-29	安全性検討事項の発現までの日数（初発） [E2201 試験（コホート B）, タフィンラー]（安全性解析対象症例）	44

Table 3-30	安全性検討事項の発現までの日数（初発） [E2201 試験（コホート B）, メキニスト]（安全性解析対象症例）	45
Table 3-31	安全性検討事項の発現までの日数（初発） [E2201 試験（コホート C）, タフィンラー]（安全性解析対象症例）	45
Table 3-32	安全性検討事項の発現までの日数（初発） [E2201 試験（コホート C）, メキニスト]（安全性解析対象症例）	46
Table 3-33	患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	50
Table 3-34	直前の ICI 前治療薬有無別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	53
Table 6-1	安全性検討事項（重要な特定されたリスク）の定義.....	61
Table 6-2	投与中止・休薬・減量に至った症例の概要（タフィンラー）（安全性解析対象症例）	64
Table 6-3	投与中止・休薬・減量に至った症例の概要（メキニスト）（安全性解析対象症例）	65
Table 6-4	安全性解析対象除外, 安全性解析期間外の有害事象一覧（調査票固定症例）	65
Table 6-5	合併症別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） （要因：なし）	66
Table 6-6	合併症別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） （要因：あり）	66
Table 6-7	承認時までの副作用・感染症の発現状況一覧表 [BRAF V600E 変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験（E2201 試験）]（安全性解析対象症例）	68

1 調査の要約

調査の標題	タフィンラーカプセル, メキニスト錠 特定使用成績調査 (BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌, CDRB436E1402)
NIS の種類	NIS with Primary Data Collection; Novartis Drug NIS
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, 非小細胞肺癌, 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	国内での治験症例が限られていることから, 製造販売後, 一定期間の症例に係るデータが集積されるまでの期間に, 承認条件に基づきタフィンラー及びメキニストが BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対して投与された全症例を対象とした特定使用成績調査を計画した。タフィンラー及び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こととした。
調査の目的	BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象にタフィンラー及びメキニスト (以下, 2 剤併せて本剤という) を使用実態下で投与した際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した。
調査対象集団	適応追加承認後に本剤を使用した “BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者” を対象とした。なお, 本調査の契約締結前に本剤の投与を開始した患者も調査対象症例とし, 契約締結後の症例登録を可能とすることで, 本剤を投与した患者をすべて本調査へ組み込んだ。
調査項目	患者背景, 投与状況, 臨床検査, 有害事象, 抗腫瘍効果
結果	<p>【調査の概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> 2018年3月23日に本調査を開始し, 調査終了日 (2023年8月3日) までに644例の症例を登録した。そのうち, 調査票回収対象症例が77例, 登録のみが567例であった。調査票固定症例77例のうち, 安全性解析対象症例は76例, 有効性解析対象症例は64例, 無増悪生存期間解析対象症例は74例であった。 安全性解析対象症例のうち, 男性が64.47% (49例) であった。本剤投与開始時の年齢 (平均値 ± 標準偏差) は 68.0 ± 10.2 歳であり, 65歳未満の症例が26.32% (20例), 65歳以上の高齢者が73.68% (56例) であった。 安全性解析対象症例の本剤の投与期間は, タフィンラー及びメキニストともに, 概ね90%の症例で4週間 (28日) 以上であった。実総投与期間の中央値 (範囲) は, タフィンラーが252.0 (2~364) 日, メキニストが243.5 (2~364) 日であった。 本剤の1日平均投与量 (平均値 ± 標準偏差) は, タフィンラーが 261.91 ± 61.73 mg/日, メキニストが 1.84 ± 0.42 mg/日で

	<p>あった。メキニストで 2 mg を超えて投与された 1 例を除き、すべての症例で承認された用法及び用量の範囲内で投与されていた。</p> <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現割合は 65.79% (50/76 例) であった。主な事象 (5.00% 以上) は、発熱が 46.05% (35 例)、発疹が 11.84% (9 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 6.58% (5 例)、非小細胞肺癌、食欲減退、口内炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 5.26% (4 例) であった。 重篤な副作用発現割合は 15.79% (12/76 例) であった。主な重篤な副作用 (2 例以上) は、横紋筋融解症が 5.26% (4 例)、非小細胞肺癌が 3.95% (3 例)、感染及び発熱が各 2.63% (2 例) であった。転帰は、肺炎 1 件及び非小細胞肺癌 2 件が死亡、感染及び非小細胞肺癌の各 1 件が未回復、その他の事象はいずれも回復又は軽快であった。 有害事象により死亡した症例は 20 例であった。副作用により死亡した症例は 3 例 (非小細胞肺癌が 2 例、肺炎が 1 例) であった。 安全性検討事項 (副作用) の発現割合は、発熱が 46.05% (35/76 例)、横紋筋融解症が 11.84% (9 例)、肝機能障害及び心臓障害が各 10.53% (8 例)、眼障害が 1.32% (1 例) であった。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の発現は認められなかった。 患者要因別安全性解析では、多変量ロジスティック回帰分析の結果、「合併症」で、調整後オッズ比の 95% 信頼区間が 1 を含まなかった (合併症「あり」vs. 合併症「なし」: オッズ比 2.952, オッズ比の 95% 信頼区間: 1.095~7.958)。 高齢者 (65 歳以上) の割合は 73.68% (56/76 例) であり、そのうち 66.07% (37/56 例) に副作用を認めた。最も多く認められた副作用は発熱であり、発現割合は 42.86% (24/56 例) であった。心疾患を合併する患者 5 例に認められた重篤な副作用は、肝機能異常、食欲減退、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、横紋筋融解症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 例であり、いずれも転帰は回復又は軽快であった。食欲減退の 1 例は、当該事象以外の副作用は認められなかったが、本剤と関連なしの心筋虚血 (重篤) を認め、転帰は死亡であった。当該症例は、合併症である狭心症に伴う冠動脈狭窄を有しており虚血性心疾患の高リスク患者であった。添付文書で本剤投与開始前に患者の心機能を確認すべき旨の注意喚起はなされており、特別な背景を有する患者で、新たな注意すべき傾向は認められなかった。 <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	本調査での安全性成績に特段懸念すべき事項は認められなかった。以上より、本調査結果からは、追加の措置を講じる必要はないと考えられた。
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	省略していない語 (英)	省略していない語 (日)
AE	adverse event	有害事象
ALT (GPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvate transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase	-
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRF	case report form	症例報告書
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
ECOG PS	ECOG performance status	-
EU	European Union	欧州連合
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MEK	mitogen-activated extracellular signal-related kinase	-
NE	not evaluable	評価不能
NIS	Non-interventional Study	非介入試験
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PD	progressive disease	進行
PS	performance status	-
PT	preferred term	基本語
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類

3 結果

調査開始日（2018年3月23日）から調査終了日（2023年8月3日）までに得られたデータに基づき、調査結果を示した。

3.1 症例構成

本調査では、354施設から644例が登録され、77例が調査票固定症例であった。そのうち、安全性解析対象除外症例1例を除外した76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は、適応外症例1例であった。適応外症例の本剤の使用理由はBRAF遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発のNSCLCであったが、当該症例は、承認された体外診断薬以外の方法でBRAF遺伝子変異陽性が確認された症例であったため、適応外使用として扱った。本調査は全例調査であり、BRAF遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発のNSCLCに対して本剤を使用したすべての症例の情報を収集することとしたことから、本調査へ登録された。安全性解析対象症例76例のうち、有効性（最良総合効果）判定不能症例12例を除外した64例を有効性解析対象症例、有効性（病勢進行）判定不能症例2例を除外した74例を無増悪生存期間解析対象症例とした。

Table 3-1 症例構成

解析対象	n
登録確定症例	644
調査票未収集症例	567
収集不要(登録のみ)	567
調査票固定施設	60
調査票固定症例	77
安全性解析対象除外症例	1
適応外症例	1
安全性解析対象症例	76
有効性解析対象除外症例	12
有効性(最良総合効果)判定不能症例	12
有効性解析対象症例	64
無増悪生存期間解析対象除外症例	2
有効性(病勢進行)判定不能症例	2
無増悪生存期間解析対象症例	74

Source : Table AS_T001

3.2 患者背景

安全性解析対象症例 76 例のうち、男性が 64.47% (49 例) であった。本剤投与開始時の年齢 (平均値 ± 標準偏差) は 68.0 ± 10.2 歳であり、65 歳未満の症例が 26.32% (20 例)、65 歳以上の高齢者が 73.68% (56 例) であった。

罹病期間 (平均値 ± 標準偏差) は 114.3 ± 153.0 週であり、4 週未満が 5.26% (4 例)、4 週以上 26 週未満が 30.26% (23 例)、26 週以上 52 週未満が 13.16% (10 例)、52 週以上 156 週未満が 21.05% (16 例)、及び 156 週以上が 26.32% (20 例) で、中央値 (範囲) は 51.0 (0~748) 週であった。腎機能障害を合併する症例は 1.32% (1 例)、心疾患を合併する症例は 6.58% (5 例) であった。肝機能障害を合併する症例はいなかった。ECOG PS は、0 が 31.58% (24 例)、1 が 53.95% (41 例)、2 が 11.84% (9 例)、及び 3 が 2.63% (2 例)、肺癌ステージ分類はステージ IVB が 48.68% (37 例)、ステージ IVA が 34.21% (26 例)、ステージ IIIB が 9.21% (7 例)、ステージ IIIA が 5.26% (4 例)、ステージ IIA が 1.32% (1 例)、組織型は、腺癌が 93.42% (71 例)、その他が 3.95% (3 例)、扁平上皮癌及び多形癌が各 1.32% (1 例) であった。脳転移「あり」の症例は 17.11% (13 例) であった。喫煙歴は過去に喫煙していた症例が 61.84% (47 例)、現在も喫煙している症例が 9.21% (7 例) であった。本剤投与開始前に使用した治療ライン数は、0 が 31.58% (24 例)、1 が 26.32% (20 例)、2 が 10.53% (8 例)、3 が 13.16% (10 例)、及び 4 が 15.79% (12 例) であった。直前の ICI 前治療を行った症例は 19.74% (15 例) であった。

Table 3-2 人口統計学的特性及び疾患特性 (安全性解析対象症例)

背景要因	安全性解析対象症例 N=76
性別 - n (%)	
男	49 (64.47)
女	27 (35.53)
妊娠の有無* - n (%)	
なし	27 (100.00)
あり	0 (0.00)
年齢 (歳)	
症例数	76
平均値 (標準偏差)	68.0 (10.2)
中央値	68.5
最小値 - 最大値	31 - 87
年齢カテゴリー - n (%)	
15 歳未満	0 (0.00)
15 歳以上-65 歳未満	20 (26.32)
65 歳以上	56 (73.68)
年齢(小児/日本) - n (%)	
15 歳未満	0 (0.00)
15 歳以上	76 (100.00)

背景要因	安全性解析対象症例 N=76
年齢(小児/EU) - n (%)	
18歳未満	0 (0.00)
18歳以上	76 (100.00)
年齢(高齢者) - n (%)	
65歳未満	20 (26.32)
65歳以上	56 (73.68)
年齢(後期高齢者) - n (%)	
75歳未満	56 (73.68)
75歳以上	20 (26.32)
罹病期間(週)	
症例数	73
平均値(標準偏差)	114.3 (153.0)
中央値	51.0
最小値 - 最大値	0 - 748
罹病期間カテゴリー - n (%)	
4週未満	4 (5.26)
4週以上-26週未満	23 (30.26)
26週以上-52週未満	10 (13.16)
52週以上-156週未満	16 (21.05)
156週以上	20 (26.32)
不明・未記載	3 (3.95)
既往歴 - n (%)	
なし	47 (61.84)
あり	29 (38.16)
合併症 - n (%)	
なし	28 (36.84)
あり	48 (63.16)
合併症：肝機能障害 - n (%)	
なし	76 (100.00)
あり	0 (0.00)
合併症：腎機能障害 - n (%)	
なし	75 (98.68)
あり	1 (1.32)
合併症：心疾患 - n (%)	
なし	71 (93.42)
あり	5 (6.58)
合併症：その他 - n (%)	
なし	28 (36.84)
あり	48 (63.16)
ECOG Performance Status (PS) - n (%)	
0	24 (31.58)

背景要因	安全性解析対象症例 N=76
1	41 (53.95)
2	9 (11.84)
3	2 (2.63)
4	0 (0.00)
肺癌ステージ分類 - n (%)	
IA 期	0 (0.00)
IB 期	0 (0.00)
IIA 期	1 (1.32)
IIB 期	0 (0.00)
IIIA 期	4 (5.26)
IIIB 期	7 (9.21)
IIIC 期	0 (0.00)
IVA 期	26 (34.21)
IVB 期	37 (48.68)
不明・未記載	1 (1.32)
組織型 - n (%)	
大細胞癌	0 (0.00)
扁平上皮癌	1 (1.32)
腺癌	71 (93.42)
多形癌	1 (1.32)
その他	3 (3.95)
脳転移 - n (%)	
なし	63 (82.89)
あり	13 (17.11)
喫煙歴 - n (%)	
なし	19 (25.00)
過去に喫煙していた	47 (61.84)
現在も喫煙している	7 (9.21)
不明・未記載	3 (3.95)
本剤投与開始前に使用した治療ライン数 - n (%)	
0	24 (31.58)
1	20 (26.32)
2	8 (10.53)
3	10 (13.16)
4	12 (15.79)
不明・未記載	2 (2.63)
原疾患に対する手術の治療歴 - n (%)	
なし	53 (69.74)
あり	23 (30.26)
原疾患に対する放射線療法の治療歴 - n (%)	
なし	51 (67.11)

背景要因	安全性解析対象症例 N=76
あり	25 (32.89)
原疾患に対する前治療薬の有無 - n (%)	
なし	24 (31.58)
あり	52 (68.42)
直前の ICI 前治療薬の有無 - n (%)	
なし	61 (80.26)
あり	15 (19.74)

Source : Table DM_T001

* : 割合の分母は「性別」が女性の症例とした。

ICI : Immune Checkpoint Inhibitor (ニボルマブ, ペムブロリズマブ, デュルバルマブ, アテゾリズマブ, イピリムマブ)

原疾患に対する本剤以外の併用薬剤及び併用療法の状況を Table 3-3～Table 3-6 に示す。本剤以外の抗悪性腫瘍薬の併用例は、Table 3-3 及び Table 3-4 のとおり、滅菌調整タルクの 1 例であった。当該症例に発現した有害事象は非小細胞肺癌（転帰死亡）1 件であり、原疾患の肺がんの進行であった。本剤との因果関係は関連なしであった。滅菌調整タルクは肺がん進行による悪性胸水に対して使用されたと考えられ、本剤との併用による安全性の懸念は認められなかった。

Table 3-3 原疾患に対するタフィンラー以外の併用薬剤の状況（安全性解析対象症例）

併用薬剤	あり	全体	1 例	(1.32)
		滅菌調整タルク	1 例	(1.32)
	なし		75 例	(98.68)
		合計	76 例	--

Source : Table CM_T001.1

Table 3-4 原疾患に対する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	あり	全体	1 例	(1.32)
		滅菌調整タルク	1 例	(1.32)
	なし		75 例	(98.68)
		合計	76 例	--

Source : Table CM_T001.2

Table 3-5 原疾患に対する併用療法（タフィンラー）（安全性解析対象症例）

併用療法	あり	全体	3 例	(3.95)
		放射線療法	2 例	(2.63)
		胸腔ドレナージ	2 例	(2.63)
		酸素投与	1 例	(1.32)
	なし		73 例	(96.05)
		合計	76 例	--

Source : Table CM_T002.1

Table 3-6 原疾患に対する併用療法（メキニスト）（安全性解析対象症例）

併用療法	あり	全体	3例	(3.95)
		放射線療法	2例	(2.63)
		胸腔ドレナージ	2例	(2.63)
		酸素投与	1例	(1.32)
	なし		73例	(96.05)
		合計	76例	--

Source : Table CM_T002.2

3.3 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 76 例では、タフィンラー及びメキニストともに、4 週間（28 日）以上使用されていた症例割合は概ね 90%であった。実総投与期間の中央値（範囲）は、タフィンラーが 252.0（2～364）日、メキニストが 243.5（2～364）日であった。

本剤の 1 日平均投与量（平均値 ± 標準偏差）は、タフィンラーが 261.91 ± 61.73 mg/日、メキニストが 1.84 ± 0.42 mg/日であった。

タフィンラーの開始時 1 日投与量は、100 mg 以下が 1.32%（1 例）、100 mg 超 150 mg 以下が 2.63%（2 例）、150 mg 超 200 mg 以下が 1.32%（1 例）、200 mg 超 300 mg 未満が 0.00%（0 例）、300 mg が 94.74%（72 例）であり、1 日平均投与量は、100 mg 以下が 1.32%（1 例）、100 mg 超 150 mg 以下が 5.26%（4 例）、150 mg 超 200 mg 以下が 9.21%（7 例）、200 mg 超 300 mg 未満が 22.37%（17 例）、300 mg が 61.84%（47 例）であり、すべての症例が観察期間を通して承認された用法及び用量の範囲内で投与されていた。

メキニストの開始時 1 日投与量は、1 mg 以下が 1.32%（1 例）、1 mg 超 1.5 mg 以下が 1.32%（1 例）、1.5 mg 超 2 mg 未満が 0.00%（0 例）、2 mg が 96.05%（73 例）、2 mg 超が 1.32%（1 例）であり、1 日平均投与量は、1 mg 以下が 2.63%（2 例）、1 mg 超 1.5 mg 以下が 10.53%（8 例）、1.5 mg 超 2 mg 未満が 21.05%（16 例）、2 mg が 64.47%（49 例）、2 mg 超が 1.32%（1 例）であり、2 mg を超えて投与された 1 例（1.32%）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。

観察期間全体を通してメキニスト 2 mg 超の投与があった 1 例について、タフィンラー及びメキニストの投与量を [Table 3-9](#)、副作用発現状況を [Table 3-10](#) に示す。当該症例においてメキニスト 2 mg 超の投与が行われた理由は収集していない。具体的な投与量は、タフィンラーを 1 日 300 mg 及びメキニストを 1 日 4 mg で投与開始し、1 年間の観察満了まで投与量を変更することなく投与を継続した症例であった。副作用は発熱を認めたが、投与継続のまま軽快した。

【タフィンラーの用法及び用量（添付文書第 2 版，2023 年 1 月改訂）】

トラメチニブとの併用において、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。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（添付文書第 2 版，2023 年 1 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 3-7 服薬状況（タフィンラー）（安全性解析対象症例）

	安全性解析対象症例 N=76
投与期間(休薬含む)*(日)	
症例数	76
平均値 (標準偏差)	250.7 (128.6)
中央値	298.5
Q1 - Q3	142.0 - 364.0
最小値 - 最大値	2 - 364
投与期間(休薬含む)カテゴリー - n (%)	
4 週未満(1~27 日)	7 (9.21)
13 週未満(28~90 日)	5 (6.58)
26 週未満(91~181 日)	11 (14.47)
39 週未満(182~272 日)	14 (18.42)
52 週未満(273~363 日)	4 (5.26)
52 週(364 日)	35 (46.05)
実総投与期間**(日)	
症例数	76
平均値 (標準偏差)	238.3 (126.0)
中央値	252.0
Q1 - Q3	127.5 - 356.0
最小値 - 最大値	2 - 364
実総投与期間カテゴリー - n (%)	
4 週未満(1~27 日)	8 (10.53)
13 週未満(28~90 日)	5 (6.58)
26 週未満(91~181 日)	12 (15.79)
39 週未満(182~272 日)	14 (18.42)
52 週未満(273~363 日)	23 (30.26)
52 週(364 日)	14 (18.42)
開始時 1 日投与量(mg)	
症例数	76
平均値 (標準偏差)	291.45 (38.63)
中央値	300.00

安全性解析対象症例 N=76	
Q1 - Q3	300.00 - 300.00
最小値 - 最大値	50.0 - 300.0
開始時 1 日投与量カテゴリー - n (%)	
100 mg 以下	1 (1.32)
100 mg 超 150 mg 以下	2 (2.63)
150 mg 超 200 mg 以下	1 (1.32)
200 mg 超 300 mg 未満	0 (0.00)
300 mg	72 (94.74)
300 mg 超	0 (0.00)
1 日平均投与量 (mg/日)	
症例数	76
平均値 (標準偏差)	261.91 (61.73)
中央値	300.00
Q1 - Q3	221.55 - 300.00
最小値 - 最大値	50.0 - 300.0
1 日平均投与量カテゴリー - n (%)	
100 mg 以下	1 (1.32)
100 mg 超 150 mg 以下	4 (5.26)
150 mg 超 200 mg 以下	7 (9.21)
200 mg 超 300 mg 未満	17 (22.37)
300 mg	47 (61.84)
300 mg 超	0 (0.00)

Source : Table EX_T001-1

* 投与期間 (休薬含む) = 最終投与日 - 初回投与開始日 + 1

** 実総投与期間 = 最終投与日 - 初回投与開始日 + 1 - 休薬期間

Table 3-8 服薬状況 (メキニスト) (安全性解析対象症例)

安全性解析対象症例 N=76	
投与期間(休薬含む)*(日)	
症例数	76
平均値 (標準偏差)	250.7 (128.6)
中央値	298.5
Q1 - Q3	142.0 - 364.0
最小値 - 最大値	2 - 364
投与期間(休薬含む)カテゴリー - n (%)	
4 週未満(1~27 日)	7 (9.21)
13 週未満(28~90 日)	5 (6.58)
26 週未満(91~181 日)	11 (14.47)
39 週未満(182~272 日)	14 (18.42)
52 週未満(273~363 日)	4 (5.26)

安全性解析対象症例 N=76	
52週(364日)	35 (46.05)
実総投与期間**(日)	
症例数	76
平均値 (標準偏差)	235.6 (125.6)
中央値	243.5
Q1 - Q3	127.5 - 355.5
最小値 - 最大値	2 - 364
実総投与期間カテゴリー - n (%)	
4週未満(1~27日)	8 (10.53)
13週未満(28~90日)	5 (6.58)
26週未満(91~181日)	13 (17.11)
39週未満(182~272日)	14 (18.42)
52週未満(273~363日)	23 (30.26)
52週(364日)	13 (17.11)
開始時1日投与量(mg)	
症例数	76
平均値 (標準偏差)	2.00 (0.29)
中央値	2.00
Q1 - Q3	2.00 - 2.00
最小値 - 最大値	0.5 - 4.0
開始時1日投与量カテゴリー - n (%)	
1 mg 以下	1 (1.32)
1 mg 超 1.5 mg 以下	1 (1.32)
1.5 mg 超 2 mg 未満	0 (0.00)
2 mg	73 (96.05)
2 mg 超	1 (1.32)
1日平均投与量 (mg/日)	
症例数	76
平均値 (標準偏差)	1.84 (0.42)
中央値	2.00
Q1 - Q3	1.66 - 2.00
最小値 - 最大値	0.5 - 4.0
1日平均投与量カテゴリー - n (%)	
1 mg 以下	2 (2.63)
1 mg 超 1.5 mg 以下	8 (10.53)
1.5 mg 超 2 mg 未満	16 (21.05)
2 mg	49 (64.47)
2 mg 超	1 (1.32)

Source : Table EX_T001-2

* 投与期間 (休薬含む) = 最終投与日 - 初回投与開始日 + 1

** 実総投与期間 = 最終投与日 - 初回投与開始日 + 1 - 休薬期間

Table 3-9 メキニストの投与量が添付文書の規定を超えた症例におけるタフィンラー及びメキニストの投与量

タフィンラー			メキニスト		
1日投与量 (mg)	投与開始日	投与終了日	1日投与量 (mg)	投与開始日	投与終了日
300	2019-01-11	2020-02-09	4	2019-01-11	2020-02-09

Source : Listing EX_L001

Table 3-10 メキニストの投与量が添付文書の規定を超えた症例における副作用発現状況

有害事象名 (PT)	重篤度	発現日/転帰日	転帰	CTCAE Grade	因果関係		本剤以外に疑われる要因	処置	
					タフィンラー	メキニスト		タフィンラー	メキニスト
発熱	非重篤	2019-05-03/ 2019-05-04	軽快	2	関連あり	関連あり	なし	変更なし	変更なし

Source : Listing DM_L002-8

3.3.1 本調査の中止状況

安全性解析対象症例 76 例のうち、55.26% (42/76 例) が本調査を中止し、その内訳は「有害事象 (原疾患の悪化を含む)」が 39.47% (30 例)、「有害事象による死亡 (原疾患による死亡を含む)」が 7.89% (6 例)、「来院せず」が 3.95% (3 例)、「患者/家族の判断」が 2.63% (2 例)、「医師の判断」が 1.32% (1 例) であった (Table 3-11)。

Table 3-11 中止症例数及び中止理由の内訳 (安全性解析対象症例)

観察完了・中止/中止理由	安全性解析対象症例 N=76 n (%)
52 週間観察完了	34 (44.74)
中止	42 (55.26)
有害事象(原疾患の悪化を含む)	30 (39.47)
有害事象による死亡(原疾患による死亡を含む)	6 (7.89)
来院せず	3 (3.95)
患者/家族の判断	2 (2.63)
医師の判断	1 (1.32)

Source : Table DS_T001

中止理由は、症例数の多い順 -> CRF 記載順で表示した。

3.4 安全性

3.4.1 有害事象発現状況

有害事象発現割合は 92.11% (70/76 例) であった。主な事象 (5.00%以上) は、発熱が 46.05% (35 例), 非小細胞肺癌が 38.16% (29 例), 発疹が 13.16% (10 例), 肺炎, 横紋筋融解症, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 6.58% (5 例), 口内炎, 肝機能異常, 及び食欲減退が各 5.26% (4 例) であった (Table 3-12)。

Table 3-12 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=76 n (%)
合計	70 (92.11)
感染症および寄生虫症	10 (13.16)
肺炎	5 (6.58)
感染	3 (3.95)
気管支炎	1 (1.32)
帯状疱疹	1 (1.32)
口腔カンジダ症	1 (1.32)
咽頭炎	1 (1.32)
敗血症	1 (1.32)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.32)
感染性胸水	1 (1.32)
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)	34 (44.74)
非小細胞肺癌	29 (38.16)
骨転移	2 (2.63)
結腸癌	1 (1.32)
肝転移	1 (1.32)
脊椎転移	1 (1.32)
脂漏性角化症	1 (1.32)
中枢神経系転移	1 (1.32)
血液およびリンパ系障害	6 (7.89)
貧血	3 (3.95)
播種性血管内凝固	2 (2.63)
好中球減少症	1 (1.32)
代謝および栄養障害	8 (10.53)
食欲減退	4 (5.26)
高血糖	2 (2.63)
高カリウム血症	2 (2.63)
低ナトリウム血症	1 (1.32)
神経系障害	2 (2.63)

SOC PT	安全性解析対象症例	
	N=76 n (%)	
単麻痺	1	(1.32)
失神	1	(1.32)
眼障害	3	(3.95)
結膜出血	1	(1.32)
網膜剥離	1	(1.32)
視力障害	1	(1.32)
耳および迷路障害	1	(1.32)
回転性めまい	1	(1.32)
心臓障害	6	(7.89)
第一度房室ブロック	1	(1.32)
心筋虚血	1	(1.32)
心嚢液貯留	1	(1.32)
頻脈	1	(1.32)
左室機能不全	1	(1.32)
心障害	1	(1.32)
血管障害	2	(2.63)
低血圧	1	(1.32)
ほてり	1	(1.32)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(11.84)
咳嗽	2	(2.63)
鼻出血	2	(2.63)
胸水	2	(2.63)
無気肺	1	(1.32)
慢性閉塞性肺疾患	1	(1.32)
呼吸困難	1	(1.32)
喀血	1	(1.32)
肺塞栓症	1	(1.32)
鼻漏	1	(1.32)
上気道の炎症	1	(1.32)
胃腸障害	13	(17.11)
口内炎	4	(5.26)
便秘	3	(3.95)
悪心	2	(2.63)
上腹部痛	1	(1.32)
裂肛	1	(1.32)
口唇炎	1	(1.32)
胃潰瘍	1	(1.32)
悪性腹水	1	(1.32)
食道狭窄	1	(1.32)
嘔吐	1	(1.32)

SOC PT	安全性解析対象症例
	N=76 n (%)
肝胆道系障害	6 (7.89)
肝機能異常	4 (5.26)
肝障害	2 (2.63)
皮膚および皮下組織障害	13 (17.11)
発疹	10 (13.16)
皮膚乾燥	1 (1.32)
多形紅斑	1 (1.32)
結節性紅斑	1 (1.32)
そう痒症	1 (1.32)
蕁麻疹	1 (1.32)
筋骨格系および結合組織障害	6 (7.89)
横紋筋融解症	5 (6.58)
四肢痛	1 (1.32)
腎および尿路障害	4 (5.26)
腎機能障害	2 (2.63)
腎後性腎不全	1 (1.32)
急性腎障害	1 (1.32)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (52.63)
発熱	35 (46.05)
倦怠感	2 (2.63)
末梢性浮腫	2 (2.63)
胸痛	1 (1.32)
悪寒	1 (1.32)
疲労	1 (1.32)
疼痛	1 (1.32)
限局性浮腫	1 (1.32)
全身健康状態悪化	1 (1.32)
臨床検査	15 (19.74)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.58)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.58)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (6.58)
血中クレアチニン増加	3 (3.95)
血小板数減少	3 (3.95)
駆出率減少	2 (2.63)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.32)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.32)
好中球数減少	1 (1.32)
酸素飽和度低下	1 (1.32)
白血球数減少	1 (1.32)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.32)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=76 n (%)
尿量減少	1 (1.32)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.32)
放射線肺臓炎	1 (1.32)

Source : Table AE_T001-1

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 は発現割合の降順 -> PT コード順に表示

MedDRA/J version 26.0

3.4.2 重篤な有害事象発現状況

重篤な有害事象発現割合は 50.00% (38/76 例) であった。主な事象 (2.00%以上) は、非小細胞肺癌が 25.00% (19 例) , 肺炎及び横紋筋融解症が各 5.26% (4 例) , 感染が 3.95% (3 例) , 発熱, 肝機能異常, 及び播種性血管内凝固が各 2.63% (2 例) であった (Table 3-13)。

Table 3-13 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=76 n (%)
合計	38 (50.00)
感染症および寄生虫症	8 (10.53)
肺炎	4 (5.26)
感染	3 (3.95)
気管支炎	1 (1.32)
敗血症	1 (1.32)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.32)
感染性胸水	1 (1.32)
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)	23 (30.26)
非小細胞肺癌	19 (25.00)
結腸癌	1 (1.32)
骨転移	1 (1.32)
肝転移	1 (1.32)
中枢神経系転移	1 (1.32)
血液およびリンパ系障害	2 (2.63)
播種性血管内凝固	2 (2.63)
代謝および栄養障害	3 (3.95)
高血糖	1 (1.32)
低ナトリウム血症	1 (1.32)
食欲減退	1 (1.32)
神経系障害	1 (1.32)
単麻痺	1 (1.32)
心臓障害	3 (3.95)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=76 n (%)
心筋虚血	1 (1.32)
心嚢液貯留	1 (1.32)
左室機能不全	1 (1.32)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (7.89)
無気肺	1 (1.32)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.32)
呼吸困難	1 (1.32)
喀血	1 (1.32)
胸水	1 (1.32)
肺塞栓症	1 (1.32)
胃腸障害	3 (3.95)
裂肛	1 (1.32)
胃潰瘍	1 (1.32)
悪性腹水	1 (1.32)
肝胆道系障害	2 (2.63)
肝機能異常	2 (2.63)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.26)
横紋筋融解症	4 (5.26)
腎および尿路障害	2 (2.63)
腎後性腎不全	1 (1.32)
急性腎障害	1 (1.32)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.95)
発熱	2 (2.63)
疼痛	1 (1.32)
全身健康状態悪化	1 (1.32)
臨床検査	1 (1.32)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.32)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.32)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.32)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.32)

Source : Table AE_T001-3

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 は発現割合の降順 -> PT コード順に表示

MedDRA/J version 26.0

3.4.3 副作用発現状況

副作用発現割合は 65.79% (50/76 例) であった。主な事象 (5.00%以上) は、発熱が 46.05% (35 例)、発疹が 11.84% (9 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 6.58% (5 例)、非小細胞肺癌、食欲減退、口内炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 5.26% (4 例) であった (Table 3-14)。

Grade 3 以上の副作用を 27.63% (21 例) で認め、2 例以上に認められた事象は、横紋筋融解症が 5.26% (4 例)、非小細胞肺癌、発熱、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 3.95% (3 例)、感染、食欲減退、肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 2.63% (2 例) であった。Grade 4 の副作用として感染、敗血症、播種性血管内凝固、及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1.32% (1 例)、Grade 5 の副作用として非小細胞肺癌が 2.63% (2 例) 及び肺炎が 1.32% (1 例) に認められた (Table 3-15)。

なお、承認時までの臨床試験 [国際共同第 II 相臨床試験 (E2201 試験, データカットオフ日: 2016 年 8 月 8 日)] での副作用発現割合は 89.25% (83/93 例) であった。臨床試験で認めた主な副作用 (5.00%以上) は、発熱が 49.46% (46 例)、悪心が 38.71% (36 例)、嘔吐及び皮膚乾燥が各 26.88% (25 例)、下痢が 21.51% (20 例)、末梢性浮腫が 19.35% (18 例)、食欲減退が 18.28% (17 例)、無力症及び悪寒が各 17.20% (16 例)、発疹が 13.98% (13 例)、疲労が 12.90% (12 例)、貧血及び好中球減少症が各 11.83% (11 例)、そう痒症が 10.75% (10 例)、筋肉痛が 9.68% (9 例)、紅斑及び駆出率減少が各 8.60% (8 例)、便秘、脱毛症、関節痛、筋痙縮、体重減少、及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 7.53% (7 例)、過角化、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 6.45% (6 例)、白血球減少症、低ナトリウム血症、浮動性めまい、味覚異常、頭痛、低血圧、上腹部痛、全身性皮疹、倦怠感、及び体重増加が各 5.38% (5 例) であった (Table 6-7)。

Table 3-14 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=76 n (%)
合計	50 (65.79)
感染症および寄生虫症	3 (3.95)
感染	2 (2.63)
咽頭炎	1 (1.32)
肺炎	1 (1.32)
敗血症	1 (1.32)
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)	5 (6.58)
非小細胞肺癌	4 (5.26)
脂漏性角化症	1 (1.32)
血液およびリンパ系障害	5 (6.58)
貧血	3 (3.95)
播種性血管内凝固	1 (1.32)
好中球減少症	1 (1.32)
代謝および栄養障害	7 (9.21)
食欲減退	4 (5.26)

SOC PT	安全性解析対象症例	
	N=76 n (%)	
高血糖	1	(1.32)
高カリウム血症	1	(1.32)
低ナトリウム血症	1	(1.32)
眼障害	1	(1.32)
網膜剥離	1	(1.32)
耳および迷路障害	1	(1.32)
回転性めまい	1	(1.32)
心臓障害	3	(3.95)
第一度房室ブロック	1	(1.32)
左室機能不全	1	(1.32)
心障害	1	(1.32)
血管障害	2	(2.63)
低血圧	1	(1.32)
ほてり	1	(1.32)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(3.95)
鼻出血	1	(1.32)
喀血	1	(1.32)
胸水	1	(1.32)
胃腸障害	10	(13.16)
口内炎	4	(5.26)
便秘	2	(2.63)
悪心	2	(2.63)
上腹部痛	1	(1.32)
口唇炎	1	(1.32)
胃潰瘍	1	(1.32)
嘔吐	1	(1.32)
肝胆道系障害	4	(5.26)
肝機能異常	3	(3.95)
肝障害	1	(1.32)
皮膚および皮下組織障害	12	(15.79)
発疹	9	(11.84)
皮膚乾燥	1	(1.32)
多形紅斑	1	(1.32)
結節性紅斑	1	(1.32)
そう痒症	1	(1.32)
筋骨格系および結合組織障害	5	(6.58)
横紋筋融解症	5	(6.58)
腎および尿路障害	3	(3.95)
腎機能障害	2	(2.63)
急性腎障害	1	(1.32)

SOC PT	安全性解析対象症例	
	N=76 n (%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (50.00)	
発熱	35 (46.05)	
倦怠感	2 (2.63)	
末梢性浮腫	2 (2.63)	
悪寒	1 (1.32)	
疲労	1 (1.32)	
限局性浮腫	1 (1.32)	
臨床検査	13 (17.11)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (6.58)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.26)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.26)	
血小板数減少	3 (3.95)	
駆出率減少	2 (2.63)	
血中クレアチニン増加	1 (1.32)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.32)	
好中球数減少	1 (1.32)	
白血球数減少	1 (1.32)	
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.32)	
尿量減少	1 (1.32)	

Source : Table AE_T001-2

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 は発現割合の降順 -> PT コード順に表示

MedDRA/J version 26.0

Table 3-15 Grade 別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例						
	N=76						
	All Grade n (%)	Grade≥3 n (%)	Grade1 n (%)	Grade2 n (%)	Grade3 n (%)	Grade4 n (%)	Grade5 n (%)
合計	50 (65.79)	21 (27.63)	29 (38.16)	26 (34.21)	20 (26.32)	3 (3.95)	3 (3.95)
感染症および寄生虫症	3 (3.95)	3 (3.95)	0 (0.00)	1 (1.32)	1 (1.32)	2 (2.63)	1 (1.32)
感染	2 (2.63)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)
肺炎	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)
敗血症	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)
咽頭炎	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	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)	5 (6.58)	3 (3.95)	0 (0.00)	2 (2.63)	1 (1.32)	0 (0.00)	2 (2.63)
非小細胞肺癌	4 (5.26)	3 (3.95)	0 (0.00)	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	2 (2.63)
脂漏性角化症	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血液およびリンパ系障害	5 (6.58)	3 (3.95)	2 (2.63)	0 (0.00)	2 (2.63)	1 (1.32)	0 (0.00)
貧血	3 (3.95)	1 (1.32)	2 (2.63)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
播種性血管内凝固	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)
好中球減少症	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=76						
	All Grade n (%)	Grade≥3 n (%)	Grade1 n (%)	Grade2 n (%)	Grade3 n (%)	Grade4 n (%)	Grade5 n (%)
代謝および栄養障害	7 (9.21)	3 (3.95)	2 (2.63)	2 (2.63)	3 (3.95)	0 (0.00)	0 (0.00)
食欲減退	4 (5.26)	2 (2.63)	1 (1.32)	1 (1.32)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)
高血糖	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
高カリウム血症	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
低ナトリウム血症	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
眼障害	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
網膜剥離	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
耳および迷路障害	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
回転性めまい	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心臓障害	3 (3.95)	0 (0.00)	1 (1.32)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
第一度房室ブロック	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
左室機能不全	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心障害	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血管障害	2 (2.63)	0 (0.00)	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
低血圧	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
ほてり	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.95)	2 (2.63)	0 (0.00)	1 (1.32)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)
喀血	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
胸水	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
鼻出血	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃腸障害	10 (13.16)	1 (1.32)	6 (7.89)	4 (5.26)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
口内炎	4 (5.26)	1 (1.32)	2 (2.63)	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
上腹部痛	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
口唇炎	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
便秘	2 (2.63)	0 (0.00)	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃潰瘍	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
悪心	2 (2.63)	0 (0.00)	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
嘔吐	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝胆道系障害	4 (5.26)	3 (3.95)	1 (1.32)	0 (0.00)	3 (3.95)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝機能異常	3 (3.95)	2 (2.63)	1 (1.32)	0 (0.00)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝障害	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	12 (15.79)	0 (0.00)	8 (10.53)	4 (5.26)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚乾燥	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
多形紅斑	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
結節性紅斑	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
そう痒症	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
発疹	9 (11.84)	0 (0.00)	7 (9.21)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	5 (6.58)	4 (5.26)	0 (0.00)	1 (1.32)	4 (5.26)	0 (0.00)	0 (0.00)
横紋筋融解症	5 (6.58)	4 (5.26)	0 (0.00)	1 (1.32)	4 (5.26)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎および尿路障害	3 (3.95)	0 (0.00)	1 (1.32)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎機能障害	2 (2.63)	0 (0.00)	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
急性腎障害	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (50.00)	4 (5.26)	18 (23.68)	17 (22.37)	4 (5.26)	0 (0.00)	0 (0.00)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=76						
	All Grade n (%)	Grade≥3 n (%)	Grade1 n (%)	Grade2 n (%)	Grade3 n (%)	Grade4 n (%)	Grade5 n (%)
発熱	35 (46.05)	3 (3.95)	16 (21.05)	16 (21.05)	3 (3.95)	0 (0.00)	0 (0.00)
疲労	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
悪寒	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
倦怠感	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
末梢性浮腫	2 (2.63)	0 (0.00)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
限局性浮腫	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
臨床検査	13 (17.11)	6 (7.89)	8 (10.53)	3 (3.95)	6 (7.89)	1 (1.32)	0 (0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.26)	3 (3.95)	0 (0.00)	1 (1.32)	3 (3.95)	0 (0.00)	0 (0.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.26)	2 (2.63)	1 (1.32)	1 (1.32)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (6.58)	2 (2.63)	3 (3.95)	0 (0.00)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
好中球数減少	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
白血球数減少	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)
尿量減少	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中クレアチニン増加	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血小板数減少	3 (3.95)	0 (0.00)	2 (2.63)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
駆出率減少	2 (2.63)	0 (0.00)	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

Source : Table AE_T003

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 Grade の異なる同一事象 (PT) が複数回発現した場合,
 最も重い Grade (Grade5>Grade4>Grade3>Grade2>Grade1>不明の優先度) でカウント
 SOC は国際合意順, PT は Grade≥3 の列での発現割合が高い順→PT コード順に表示
 MedDRA/J version 26.0

本調査の安全性解析対象症例でのタフィンラーの副作用発現状況を Table 3-16 に示し, 添付文書における使用上の注意から予測できない副作用には“*”を付記した。「使用上の注意の記載から予測できない副作用」はタフィンラーの添付文書 (第 2 版, 2023 年 1 月改訂) の使用上の注意に記載のない事象 (機構への報告対象ではない効果の欠如による原疾患の進行及び有害事象ではない手技, 処置等を含む) と定義した。使用上の注意から予測できない副作用は, 非小細胞肺癌が 5.26% (4 例), 感染が 2.63% (2 例), 咽頭炎, 肺炎, 敗血症, 播種性血管内凝固, 高カリウム血症, 回転性めまい, 第一度房室ブロック, ほてり, 喀血, 胸水, 口唇炎, 胃潰瘍, 多形紅斑, 限局性浮腫, 血中クレアチニン増加, 及び尿量減少が各 1.32% (1 例) であった。このうち, Grade 3 以上の事象は, 非小細胞肺癌が 3.95% (3 例), 感染が 2.63% (2 例), 肺炎, 敗血症, 播種性血管内凝固, 喀血, 胸水, 及び尿量減少が各 1.32% (1 例) であった。重篤事象は非小細胞肺癌が 3.95% (3 例), 感染が 2.63% (2 例), 肺炎, 敗血症, 播種性血管内凝固, 喀血, 及び胃潰瘍が各 1.32% (1 例) であった。

メキニストの副作用発現状況を Table 3-17 に示し, 添付文書における使用上の注意から予測できない副作用には“*”を付記した。「使用上の注意の記載から予測できない副作用」はメキニス

トの添付文書（第2版，2023年1月改訂）の使用上の注意に記載のない事象（機構への報告対象ではない効果の欠如による原疾患の進行及び有害事象ではない手技，処置等を含む）と定義した。使用上の注意から予測できない副作用は，非小細胞肺癌が5.26%（4例），感染が2.63%（2例），咽頭炎，肺炎，敗血症，播種性血管内凝固，高カリウム血症，回転性めまい，第一度房室ブロック，ほてり，喀血，胸水，口唇炎，胃潰瘍，多形紅斑，限局性浮腫，血中クレアチニン増加，及び尿量減少が各1.32%（1例）であった。このうち，Grade 3以上の事象は，非小細胞肺癌が3.95%（3例），感染が2.63%（2例），肺炎，敗血症，播種性血管内凝固，喀血，胸水，及び尿量減少が各1.32%（1例）であった。重篤事象は非小細胞肺癌が3.95%（3例），感染が2.63%（2例），肺炎，敗血症，播種性血管内凝固，喀血，及び胃潰瘍が各1.32%（1例）であった。

Table 3-16 副作用の発現状況（タフィンラー，グレード別）（安全性解析対象症例）

	全 Grade	Grade 3 以上
調査症例数	76	
副作用等の発現症例数	50	21
副作用等の発現件数	156	42
副作用等の発現症例率	65.79%	27.63%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
感染症および寄生虫症	3 (3.95%)	3 (3.95%)
* 感染	2 (2.63%)	2 (2.63%)
* 咽頭炎	1 (1.32%)	0
* 肺炎	1 (1.32%)	1 (1.32%)
* 敗血症	1 (1.32%)	1 (1.32%)
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）	5 (6.58%)	3 (3.95%)
脂漏性角化症	1 (1.32%)	0
* 非小細胞肺癌	4 (5.26%)	3 (3.95%)
血液およびリンパ系障害	5 (6.58%)	3 (3.95%)
貧血	3 (3.95%)	1 (1.32%)
* 播種性血管内凝固	1 (1.32%)	1 (1.32%)
好中球減少症	1 (1.32%)	1 (1.32%)
代謝および栄養障害	7 (9.21%)	3 (3.95%)
高血糖	1 (1.32%)	1 (1.32%)
* 高カリウム血症	1 (1.32%)	0
低ナトリウム血症	1 (1.32%)	0
食欲減退	4 (5.26%)	2 (2.63%)
眼障害	1 (1.32%)	0
網膜剥離	1 (1.32%)	0
耳および迷路障害	1 (1.32%)	0
* 回転性めまい	1 (1.32%)	0
心臓障害	3 (3.95%)	0
* 第一度房室ブロック	1 (1.32%)	0
左室機能不全	1 (1.32%)	0
心障害	1 (1.32%)	0
血管障害	2 (2.63%)	0
低血圧	1 (1.32%)	0
* ほてり	1 (1.32%)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (3.95%)	2 (2.63%)
鼻出血	1 (1.32%)	0
* 喀血	1 (1.32%)	1 (1.32%)
* 胸水	1 (1.32%)	1 (1.32%)
胃腸障害	10 (13.16%)	1 (1.32%)

調査症例数	全 Grade	
	76	Grade 3 以上
副作用等の発現症例数	50	21
副作用等の発現件数	156	42
副作用等の発現症例率	65.79%	27.63%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
上腹部痛	1 (1.32%)	0
* 口唇炎	1 (1.32%)	0
便秘	2 (2.63%)	0
* 胃潰瘍	1 (1.32%)	0
悪心	2 (2.63%)	0
口内炎	4 (5.26%)	1 (1.32%)
嘔吐	1 (1.32%)	0
肝胆道系障害	4 (5.26%)	3 (3.95%)
肝機能異常	3 (3.95%)	2 (2.63%)
肝障害	1 (1.32%)	1 (1.32%)
皮膚および皮下組織障害	12 (15.79%)	0
皮膚乾燥	1 (1.32%)	0
* 多形紅斑	1 (1.32%)	0
結節性紅斑	1 (1.32%)	0
そう痒症	1 (1.32%)	0
発疹	9 (11.84%)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.26%)	3 (3.95%)
横紋筋融解症	4 (5.26%)	3 (3.95%)
腎および尿路障害	3 (3.95%)	0
腎機能障害	2 (2.63%)	0
急性腎障害	1 (1.32%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (48.68%)	4 (5.26%)
悪寒	1 (1.32%)	0
疲労	1 (1.32%)	1 (1.32%)
倦怠感	2 (2.63%)	0
末梢性浮腫	2 (2.63%)	0
発熱	34 (44.74%)	3 (3.95%)
* 限局性浮腫	1 (1.32%)	0
臨床検査	13 (17.11%)	6 (7.89%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.26%)	2 (2.63%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.26%)	3 (3.95%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (6.58%)	2 (2.63%)
* 血中クレアチニン増加	1 (1.32%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.32%)	1 (1.32%)
好中球数減少	1 (1.32%)	1 (1.32%)
血小板数減少	3 (3.95%)	0

	全 Grade	Grade 3 以上
調査症例数	76	
副作用等の発現症例数	50	21
副作用等の発現件数	156	42
副作用等の発現症例率	65.79%	27.63%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
白血球数減少	1 (1.32%)	1 (1.32%)
駆出率減少	2 (2.63%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.32%)	1 (1.32%)
* 尿量減少	1 (1.32%)	1 (1.32%)

Source : Table FORM2-1.1, Table FORM2-2.1

器官別大分類 (SOC), 事象名 (PT) : MedDRA/J version 26.0

* : 使用上の注意から予測できない (未知) 副作用, 機構への報告対象ではない効果の欠如による原疾患の進行, 及び有害事象ではない手技, 処置等を含む

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 PT コード順 -> 新規性 (未知→既知) に表示

Table 3-17 副作用の発現状況 (メキニスト, グレード別) (安全性解析対象症例)

	全 Grade	Grade 3 以上
調査症例数	76	
副作用等の発現症例数	50	21
副作用等の発現件数	158	43
副作用等の発現症例率	65.79%	27.63%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
感染症および寄生虫症	3 (3.95%)	3 (3.95%)
* 感染	2 (2.63%)	2 (2.63%)
* 咽頭炎	1 (1.32%)	0
* 肺炎	1 (1.32%)	1 (1.32%)
* 敗血症	1 (1.32%)	1 (1.32%)
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)	5 (6.58%)	3 (3.95%)
脂漏性角化症	1 (1.32%)	0
* 非小細胞肺癌	4 (5.26%)	3 (3.95%)
血液およびリンパ系障害	5 (6.58%)	3 (3.95%)
貧血	3 (3.95%)	1 (1.32%)
* 播種性血管内凝固	1 (1.32%)	1 (1.32%)
好中球減少症	1 (1.32%)	1 (1.32%)
代謝および栄養障害	7 (9.21%)	3 (3.95%)
高血糖	1 (1.32%)	1 (1.32%)
* 高カリウム血症	1 (1.32%)	0
低ナトリウム血症	1 (1.32%)	0

調査症例数	全 Grade	Grade 3 以上
	76	
副作用等の発現症例数	50	21
副作用等の発現件数	158	43
副作用等の発現症例率	65.79%	27.63%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
食欲減退	4 (5.26%)	2 (2.63%)
眼障害	1 (1.32%)	0
網膜剥離	1 (1.32%)	0
耳および迷路障害	1 (1.32%)	0
* 回転性めまい	1 (1.32%)	0
心臓障害	3 (3.95%)	0
* 第一度房室ブロック	1 (1.32%)	0
左室機能不全	1 (1.32%)	0
心障害	1 (1.32%)	0
血管障害	2 (2.63%)	0
低血圧	1 (1.32%)	0
* ほてり	1 (1.32%)	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	3 (3.95%)	2 (2.63%)
鼻出血	1 (1.32%)	0
* 喀血	1 (1.32%)	1 (1.32%)
* 胸水	1 (1.32%)	1 (1.32%)
胃腸障害	10 (13.16%)	1 (1.32%)
上腹部痛	1 (1.32%)	0
* 口唇炎	1 (1.32%)	0
便秘	2 (2.63%)	0
* 胃潰瘍	1 (1.32%)	0
悪心	2 (2.63%)	0
口内炎	4 (5.26%)	1 (1.32%)
嘔吐	1 (1.32%)	0
肝胆道系障害	4 (5.26%)	3 (3.95%)
肝機能異常	3 (3.95%)	2 (2.63%)
肝障害	1 (1.32%)	1 (1.32%)
皮膚および皮下組織障害	12 (15.79%)	0
皮膚乾燥	1 (1.32%)	0
* 多形紅斑	1 (1.32%)	0
結節性紅斑	1 (1.32%)	0
そう痒症	1 (1.32%)	0
発疹	9 (11.84%)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (6.58%)	4 (5.26%)
横紋筋融解症	5 (6.58%)	4 (5.26%)
腎および尿路障害	3 (3.95%)	0

調査症例数	全 Grade	Grade 3 以上
	76	
副作用等の発現症例数	50	21
副作用等の発現件数	158	43
副作用等の発現症例率	65.79%	27.63%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
腎機能障害	2 (2.63%)	0
急性腎障害	1 (1.32%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (50.00%)	4 (5.26%)
悪寒	1 (1.32%)	0
疲労	1 (1.32%)	1 (1.32%)
倦怠感	2 (2.63%)	0
末梢性浮腫	2 (2.63%)	0
発熱	35 (46.05%)	3 (3.95%)
* 限局性浮腫	1 (1.32%)	0
臨床検査	13 (17.11%)	6 (7.89%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.26%)	2 (2.63%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.26%)	3 (3.95%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (6.58%)	2 (2.63%)
* 血中クレアチニン増加	1 (1.32%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.32%)	1 (1.32%)
好中球数減少	1 (1.32%)	1 (1.32%)
血小板数減少	3 (3.95%)	0
白血球数減少	1 (1.32%)	1 (1.32%)
駆出率減少	2 (2.63%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.32%)	1 (1.32%)
* 尿量減少	1 (1.32%)	1 (1.32%)

Source : Table FORM2-1.2, Table FORM2-2.2

器官別大分類 (SOC), 事象名 (PT) : MedDRA/J version 26.0

* : 使用上の注意から予測できない (未知) 副作用, 機構への報告対象ではない効果の欠如による原疾患の進行, 及び有害事象ではない手技, 処置等を含む

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 PT コード順 -> 新規性 (未知→既知) に表示

3.4.4 重篤な副作用発現状況

安全性解析対象症例で認められた重篤な副作用の発現状況を [Table 3-18](#) 及び [Table 3-19](#) に示す。重篤な副作用の発現割合は 15.79% (12/76 例) であった。主な重篤な副作用 (2 例以上) は、横紋筋融解症が 5.26% (4 例), 非小細胞肺癌が 3.95% (3 例), 感染及び発熱が各 2.63% (2 例) であった。発現件数は 25 件であった。転帰は、非小細胞肺癌 2 件及び肺炎 1 件が死亡, 感染及び非小細胞肺癌の各 1 件が未回復, その他の事象はいずれも回復又は軽快であった。

Table 3-18 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=76 n (%)
合計	12 (15.79)
感染症および寄生虫症	3 (3.95)
感染	2 (2.63)
肺炎	1 (1.32)
敗血症	1 (1.32)
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 (3.95)
非小細胞肺癌	3 (3.95)
血液およびリンパ系障害	1 (1.32)
播種性血管内凝固	1 (1.32)
代謝および栄養障害	2 (2.63)
低ナトリウム血症	1 (1.32)
食欲減退	1 (1.32)
心臓障害	1 (1.32)
左室機能不全	1 (1.32)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.32)
喀血	1 (1.32)
胃腸障害	1 (1.32)
胃潰瘍	1 (1.32)
肝胆道系障害	1 (1.32)
肝機能異常	1 (1.32)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.26)
横紋筋融解症	4 (5.26)
腎および尿路障害	1 (1.32)
急性腎障害	1 (1.32)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.63)
発熱	2 (2.63)
臨床検査	1 (1.32)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.32)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.32)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.32)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.32)

Source : Table AE_T001-6

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は発現割合の降順 -> PTコード順に表示

MedDRA/J version 26.0

Table 3-19 副作用の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対 象症例 (N=76)	発現 件数	重篤度				重篤事象の転帰				不明・未記 載
	n (%)		非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡		
合計	50 (65.79)	157	132	25	16	4	2	0	3	0	
感染症および寄生虫症	3 (3.95)	5	1	4	1	1	1	0	1	0	
感染	2 (2.63)	2	0	2	1	0	1	0	0	0	
咽頭炎	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
肺炎	1 (1.32)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	
敗血症	1 (1.32)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	
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)	5 (6.58)	5	2	3	0	0	1	0	2	0	
非小細胞肺癌	4 (5.26)	4	1	3	0	0	1	0	2	0	
脂漏性角化症	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
血液およびリンパ系障害	5 (6.58)	5	4	1	1	0	0	0	0	0	
貧血	3 (3.95)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	
播種性血管内凝固	1 (1.32)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
好中球減少症	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
代謝および栄養障害	7 (9.21)	8	6	2	2	0	0	0	0	0	
食欲減退	4 (5.26)	5	4	1	1	0	0	0	0	0	
高血糖	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
高カリウム血症	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
低ナトリウム血症	1 (1.32)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
眼障害	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
網膜剥離	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
耳および迷路障害	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
回転性めまい	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
心臓障害	3 (3.95)	3	2	1	0	1	0	0	0	0	
第一度房室ブロック	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
左室機能不全	1 (1.32)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	
心障害	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
血管障害	2 (2.63)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
低血圧	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
ほてり	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.95)	3	2	1	1	0	0	0	0	0	
鼻出血	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
喀血	1 (1.32)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
胸水	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
胃腸障害	10 (13.16)	13	12	1	0	1	0	0	0	0	
口内炎	4 (5.26)	5	5	0	0	0	0	0	0	0	
便秘	2 (2.63)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
悪心	2 (2.63)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
上腹部痛	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
口唇炎	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	

SOC PT	安全性解析対 象症例 (N=76) n (%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					不明・未記 載	
			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡		
胃潰瘍	1 (1.32)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	4 (5.26)	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	3 (3.95)	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0
肝障害	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	12 (15.79)	16	16	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	9 (11.84)	12	12	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
結節性紅斑	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (6.58)	6	2	4	3	1	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	5 (6.58)	6	2	4	3	1	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (3.95)	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	2 (2.63)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎障害	1 (1.32)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (50.00)	51	49	2	2	0	0	0	0	0	0
発熱	35 (46.05)	43	41	2	2	0	0	0	0	0	0
倦怠感	2 (2.63)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	2 (2.63)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	13 (17.11)	31	27	4	4	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (6.58)	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.26)	6	5	1	1	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.26)	6	5	1	1	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	3 (3.95)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
駆出率減少	2 (2.63)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.32)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	1 (1.32)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.32)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
尿量減少	1 (1.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Source : Table AE_T009-1

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、発現症例数としては 1 例、発現件数としては PT 及び発現日ごとに 1 件として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、発現症例数としては 1 例、発現件数としては発現日ごとに 1 件として集計した。

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順 -> PT コード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数で集計した。

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 26.0

3.4.5 投与中止に至った事象

投与中止に至った有害事象発現割合は 48.68% (37/76 例) であった。主な投与中止に至った有害事象 (2 例以上) は、非小細胞肺癌 28.95% (22/76 例)、感染、肺炎、及び横紋筋融解症が各 2.63% (2/76 例) であった (Table 3-20)。投与中止に至った症例のうち、有害事象の発現でタフィンラー又はメキニストの一方の投与のみを中止した症例はなかった。

臨床試験 (E2201 試験) で投与中止に至った有害事象発現割合は、タフィンラーが 19.35% (18/93 例)、メキニストが 20.43% (19/93 例) であった (Table 6-2, Table 6-3)。

投与中止に至った副作用発現割合は 10.53% (8/76 例) であった。主な投与中止に至った副作用 (2 例以上) は非小細胞肺癌及び横紋筋融解症が各 2.63% (2/76 例) であり (Table 3-21)、いずれも重篤で転帰は非小細胞肺癌の 2 例が死亡、横紋筋融解症の 2 例はそれぞれ回復及び軽快であった。

なお、休薬に至った有害事象発現割合は、タフィンラーで 40.79% (31/76 例)、メキニストで 43.42% (33/76 例)、減量に至った有害事象発現割合はタフィンラーで 11.84% (9/76 例)、メキニストで 9.21% (7/76 例) であり、いずれの発現割合も臨床試験と比較して低かった (Table 6-2, Table 6-3)。

Table 3-20 投与中止に至った有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=76 n (%)
合計	37 (48.68)
感染症および寄生虫症	5 (6.58)
感染	2 (2.63)
肺炎	2 (2.63)
感染性胸水	1 (1.32)
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)	25 (32.89)
非小細胞肺癌	22 (28.95)
骨転移	1 (1.32)
肝転移	1 (1.32)
中枢神経系転移	1 (1.32)
代謝および栄養障害	1 (1.32)
高血糖	1 (1.32)
神経系障害	1 (1.32)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=76 n (%)
単麻痺	1 (1.32)
眼障害	1 (1.32)
結膜出血	1 (1.32)
心臓障害	1 (1.32)
心筋虚血	1 (1.32)
胃腸障害	2 (2.63)
悪性腹水	1 (1.32)
食道狭窄	1 (1.32)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.32)
発疹	1 (1.32)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.63)
横紋筋融解症	2 (2.63)
腎および尿路障害	2 (2.63)
腎後性腎不全	1 (1.32)
急性腎障害	1 (1.32)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.32)
発熱	1 (1.32)
臨床検査	2 (2.63)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.32)
尿量減少	1 (1.32)

Source : Table AE_T001-4

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 は発現割合の降順 -> PT コード順に表示

MedDRA/J version 26.0

Table 3-21 投与中止に至った副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=76 n (%)
合計	8 (10.53)
感染症および寄生虫症	2 (2.63)
感染	1 (1.32)
肺炎	1 (1.32)
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)	2 (2.63)
非小細胞肺癌	2 (2.63)
代謝および栄養障害	1 (1.32)
高血糖	1 (1.32)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.32)
発疹	1 (1.32)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.63)

SOC PT	安全性解析対象症例	
	N=76	n (%)
横紋筋融解症	2	(2.63)
腎および尿路障害	1	(1.32)
急性腎障害	1	(1.32)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.32)
発熱	1	(1.32)
臨床検査	2	(2.63)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.32)
尿量減少	1	(1.32)

Source : Table AE_T001-5

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 は発現割合の降順 -> PT コード順に表示

MedDRA/J version 26.0

3.4.6 死亡

有害事象により死亡した症例は 20 例であった。そのうち副作用により死亡した症例は 3 例 (非小細胞肺癌が 2 例, 肺炎が 1 例) であった。

Table 3-22 死亡に至った有害事象の一覧 (安全性解析対象症例)

番号	性別	年齢 (歳)	有害事象名 (医師記載/PT)	発現までの 日数*	死亡までの 日数**	転帰	本剤との 因果関係
1	男	43	肺がんの進行/非小細胞肺癌	156	18	死亡	関連なし
2	男	67	原疾患の進行/非小細胞肺癌	175	103	死亡	関連なし
3	男	76	虚血性心疾患/心筋虚血	249	1	死亡	関連なし
4	男	71	原疾患の悪化/非小細胞肺癌	22	173	死亡	関連なし
5	女	87	感染症/感染	237	10	死亡	関連なし
6	女	54	原疾患進行/非小細胞肺癌	318	81	死亡	関連なし
7	男	78	病勢進行/非小細胞肺癌	72	87	死亡	関連なし
8	男	56	原疾患の悪化/非小細胞肺癌	75	111	死亡	関連なし
9	男	81	DIC/播種性血管内凝固	140	5	死亡	関連なし
			MRSA 菌血症/ブドウ球菌性菌血症	139	6	死亡	関連なし
			原疾患の悪化/非小細胞肺癌	133	12	死亡	関連あり
			COPD/慢性閉塞性肺疾患	131	14	死亡	関連なし
			気管支炎/気管支炎	101	44	死亡	関連なし
10	男	64	骨転移増悪/骨転移	310	155	死亡	関連なし
			下肢マヒ/単麻痺	310	155	死亡	関連なし
11	男	69	肝機能障害/肝機能異常	178	194	死亡	関連なし
			肝転移/肝転移	178	194	死亡	関連なし
12	女	79	肺感染/肺炎	9	9	死亡	関連あり
13	男	72	原疾患の悪化/非小細胞肺癌	125	47	死亡	関連なし
14	男	65	病状の増悪/非小細胞肺癌	170	29	死亡	関連なし

番号	性別	年齢 (歳)	有害事象名 (医師記載/PT)	発現までの 日数*	死亡までの 日数**	転帰	本剤との 因果関係
15	女	73	原疾患の悪化/非小細胞肺癌	364	126	死亡	関連なし
16	男	69	PD/非小細胞肺癌	30	26	死亡	関連なし
17	女	81	全身状態増悪/全身健康状態悪化	269	4	死亡	関連なし
18	男	71	病勢進行/非小細胞肺癌	216	1	死亡	関連あり
19	男	73	肺炎/肺炎	93	2	死亡	関連なし
20	男	87	PD/非小細胞肺癌	2	1	死亡	関連なし

Source : Listing AE_L004

* 有害事象の発現日 - 本剤投与開始日 + 1

** 死亡に至った有害事象の転帰日 - 有害事象の発現日 + 1

MedDRA/J version 26.0

3.4.7 安全性検討事項

本調査では、タフィンラー及びメキニストに関連した安全性の問題やリスクを検討するため、医薬品リスク管理計画書で重要な特定されたリスクとした「有棘細胞癌」、「有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍」、「眼障害」、「発熱」、「肝機能障害」、「心臓障害」、及び「横紋筋融解症」を安全性検討事項とし、包括的に評価した。各安全性検討事項に関連する有害事象のグループ化に用いた定義は Table 6-1 に示す。

安全性検討事項の有害事象及び副作用の発現状況を Table 3-23 に、Grade 別の副作用発現状況を Table 3-24 に示す。

安全性検討事項（副作用）の発現割合は、発熱が 46.05%（35/76 例）、横紋筋融解症が 11.84%（9 例）、肝機能障害及び心臓障害が各 10.53%（8 例）、眼障害が 1.32%（1 例）であった。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の発現はなかった。Grade 3 の副作用（PT）は 17.11%（13 例）に認められ、横紋筋融解症が 5.26%（4 例）、発熱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 3.95%（3 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝機能異常、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 2.63%（2 例）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝障害、及び咯血が各 1.32%（1 例）であった。Grade 4 以上の事象は認められなかった。

Table 3-23 安全性検討事項の有害事象及び副作用発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例）

安全性検討事項 PT	安全性解析対象症例 N=76			
	有害事象		副作用	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
合計	46 (60.53)	17 (22.37)	42 (55.26)	13 (17.11)
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
結腸癌	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)

安全性検討事項	安全性解析対象症例 N=76			
	有害事象		副作用	
	All Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
PT				
眼障害	2 (2.63)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)
網膜剥離	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)
視力障害	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
発熱	35 (46.05)	3 (3.95)	35 (46.05)	3 (3.95)
発熱	35 (46.05)	3 (3.95)	35 (46.05)	3 (3.95)
肝機能障害	11 (14.47)	8 (10.53)	8 (10.53)	6 (7.89)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.58)	3 (3.95)	4 (5.26)	3 (3.95)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.58)	2 (2.63)	4 (5.26)	2 (2.63)
肝機能異常	4 (5.26)	3 (3.95)	3 (3.95)	2 (2.63)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.32)	1 (1.32)	1 (1.32)	1 (1.32)
肝障害	2 (2.63)	2 (2.63)	1 (1.32)	1 (1.32)
心臓障害	13 (17.11)	4 (5.26)	8 (10.53)	1 (1.32)
喀血	1 (1.32)	1 (1.32)	1 (1.32)	1 (1.32)
第一度房室ブロック	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)
胸痛	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
呼吸困難	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
心筋虚血	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
末梢性浮腫	2 (2.63)	0 (0.00)	2 (2.63)	0 (0.00)
心嚢液貯留	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
失神	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
頻脈	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
限局性浮腫	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)
左室機能不全	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)
駆出率減少	2 (2.63)	0 (0.00)	2 (2.63)	0 (0.00)
心障害	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)
横紋筋融解症	9 (11.84)	6 (7.89)	9 (11.84)	6 (7.89)
横紋筋融解症	5 (6.58)	4 (5.26)	5 (6.58)	4 (5.26)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (6.58)	2 (2.63)	5 (6.58)	2 (2.63)

Source : Table AE_T011

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

安全性検討事項 (調査票での記載順) -> PT は副作用の Grade ≥ 3 の列での発現割合の降順 -> PT コード順に表示
MedDRA/J version 26.0

Table 3-24 Grade 別の安全性検討事項の副作用発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例）

安全性検討事項 PT	安全性解析対象症例 N=76						
	All Grade n (%)	Grade≥3 n (%)	Grade1 n (%)	Grade2 n (%)	Grade3 n (%)	Grade4 n (%)	Grade5 n (%)
合計	42 (55.26)	13 (17.11)	22 (28.95)	19 (25.00)	13 (17.11)	0 (0.00)	0 (0.00)
眼障害	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
網膜剥離	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
発熱	35 (46.05)	3 (3.95)	16 (21.05)	16 (21.05)	3 (3.95)	0 (0.00)	0 (0.00)
発熱	35 (46.05)	3 (3.95)	16 (21.05)	16 (21.05)	3 (3.95)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝機能障害	8 (10.53)	6 (7.89)	2 (2.63)	1 (1.32)	6 (7.89)	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	4 (5.26)	3 (3.95)	0 (0.00)	1 (1.32)	3 (3.95)	0 (0.00)	0 (0.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.26)	2 (2.63)	1 (1.32)	1 (1.32)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝機能異常	3 (3.95)	2 (2.63)	1 (1.32)	0 (0.00)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝障害	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
心臓障害	8 (10.53)	1 (1.32)	4 (5.26)	3 (3.95)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
喀血	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
第一度房室ブロック	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
末梢性浮腫	2 (2.63)	0 (0.00)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
限局性浮腫	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
左室機能不全	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
駆出率減少	2 (2.63)	0 (0.00)	1 (1.32)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心障害	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
横紋筋融解症	9 (11.84)	6 (7.89)	3 (3.95)	1 (1.32)	6 (7.89)	0 (0.00)	0 (0.00)
横紋筋融解症	5 (6.58)	4 (5.26)	0 (0.00)	1 (1.32)	4 (5.26)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (6.58)	2 (2.63)	3 (3.95)	0 (0.00)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)

Source : Table AE_T003-2

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 Grade の異なる同一事象（PT）が複数回発現した場合、

最も重い Grade（Grade5>Grade4>Grade3>Grade2>Grade1>不明の優先度）でカウント

安全性検討事項（調査票での記載順）、PT は Grade≥3 の列での発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 26.0

本調査の安全性検討事項に設定した各事象の本調査及び承認時まで実施された国際共同第 II 相臨床試験（E2201 試験）のコホート B（白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象にタフィンラー／メキニスト併用療法）及びコホート C（化学療法歴のない患者を対象にタフィンラー／メキニスト併用療法）における副作用の発現状況を [Table 3-25](#) 及び [Table 3-26](#) に示す。なお、本調査と臨床試験は同じ定義（[Table 6-1](#)）で集計した。

**Table 3-25 安全性検討事項の副作用発現状況（安全性検討事項別及びコホート別）
（タフィンラー）（安全性解析対象症例）**

安全性検討事項	本調査 N=76		国際共同第 II 相臨床試験(E2201 試験)			
			コホート B (N=57)		コホート C (N=36)	
	全体 n (%)	Grade3 以上 n (%)	全体 n (%)	Grade3 以上 n (%)	全体 n (%)	Grade3 以上 n (%)
合計	40 (52.63)	12 (15.79)	35 (61.40)	8 (14.04)	26 (72.22)	6 (16.67)
有棘細胞癌	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.75)	1 (1.75)	1 (2.78)	0 (0.00)
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.75)	1 (1.75)	1 (2.78)	0 (0.00)
眼障害	1 (1.32)	0 (0.00)	6 (10.53)	1 (1.75)	2 (5.56)	0 (0.00)
発熱	34 (44.74)	3 (3.95)	25 (43.86)	1 (1.75)	21 (58.33)	3 (8.33)
肝機能障害	8 (10.53)	6 (7.89)	7 (12.28)	3 (5.26)	3 (8.33)	2 (5.56)
心臓障害	8 (10.53)	1 (1.32)	17 (29.82)	3 (5.26)	11 (30.56)	1 (2.78)
横紋筋融解症	8 (10.53)	5 (6.58)	5 (8.77)	0 (0.00)	1 (2.78)	0 (0.00)

Source : Table AE_T011-3.1

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
各リスクの定義は FORM12 の別添を参照

**Table 3-26 安全性検討事項の副作用発現状況（安全性検討事項別及びコホート別）
（メキニスト）（安全性解析対象症例）**

安全性検討事項	本調査 N=76		国際共同第 II 相臨床試験(E2201 試験)			
			コホート B (N=57)		コホート C (N=36)	
	全体 n (%)	Grade3 以上 n (%)	全体 n (%)	Grade3 以上 n (%)	全体 n (%)	Grade3 以上 n (%)
合計	42 (55.26)	13 (17.11)	30 (52.63)	8 (14.04)	22 (61.11)	6 (16.67)
有棘細胞癌	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.75)	1 (1.75)	1 (2.78)	0 (0.00)
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.75)	1 (1.75)	1 (2.78)	0 (0.00)
眼障害	1 (1.32)	0 (0.00)	8 (14.04)	1 (1.75)	5 (13.89)	0 (0.00)
発熱	35 (46.05)	3 (3.95)	15 (26.32)	1 (1.75)	13 (36.11)	2 (5.56)
肝機能障害	8 (10.53)	6 (7.89)	7 (12.28)	3 (5.26)	3 (8.33)	2 (5.56)
心臓障害	8 (10.53)	1 (1.32)	17 (29.82)	3 (5.26)	10 (27.78)	2 (5.56)
横紋筋融解症	9 (11.84)	6 (7.89)	5 (8.77)	0 (0.00)	1 (2.78)	0 (0.00)

Source : Table AE_T011-3.2

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
各リスクの定義は FORM12 の別添を参照

本調査の安全性検討事項に設定した各事象の本調査及び E2201 試験のコホート B（白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象にタフィンラー／メキニスト併用療法）及びコホート C（化学療法歴のない患者を対象にタフィンラー／メキニスト併用療法）における副作用の発現時期を Table 3-27～Table 3-32 に示す。

Table 3-27 安全性検討事項の発現までの日数（初発）（本調査，タフィンラー）（安全性解析対象症例）

安全性検討事項	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	症例数	N=76 副作用発現までの日数*(日)				
				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	1 (1.32)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-
眼障害	2 (2.63)	1 (1.32)	1	5.0	-	5	5.0	5
発熱	35 (46.05)	34 (44.74)	34	23.4	33.04	1	13.0	165
肝機能障害	11 (14.47)	8 (10.53)	8	48.9	55.37	2	30.5	167
心臓障害	13 (17.11)	8 (10.53)	8	139.3	79.54	44	145.5	246
横紋筋融解症	9 (11.84)	8 (10.53)	8	45.8	66.49	8	23.5	209

Source : Table AE_T008-2.1

* : 初回発現までの日数とした。

同一症例が同一安全性検討事項に該当する複数の事象 (PT) を発現した場合、1例として集計した。

有害事象及び副作用の割合の分母は合計症例数 (N)とした。

Table 3-28 安全性検討事項の発現までの日数（初発）（本調査，メキニスト）（安全性解析対象症例）

安全性検討事項	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	症例数	N=76 副作用発現までの日数*(日)				
				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	1 (1.32)	0 (0.00)	0	-	-	-	-	-
眼障害	2 (2.63)	1 (1.32)	1	5.0	-	5	5.0	5
発熱	35 (46.05)	35 (46.05)	35	22.8	32.74	1	13.0	165
肝機能障害	11 (14.47)	8 (10.53)	8	48.9	55.37	2	30.5	167
心臓障害	13 (17.11)	8 (10.53)	8	139.3	79.54	44	145.5	246
横紋筋融解症	9 (11.84)	9 (11.84)	9	46.3	62.22	8	25.0	209

Source : Table AE_T008-2.2

* : 初回発現までの日数とした。

同一症例が同一安全性検討事項に該当する複数の事象 (PT) を発現した場合、1例として集計した。

有害事象及び副作用の割合の分母は合計症例数 (N)とした。

Table 3-29 安全性検討事項の発現までの日数（初発） [E2201 試験（コホート B），タフィンラー]（安全性解析対象症例）

安全性検討事項	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	症例数	N=57 副作用発現までの日数*(日)				
				平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
有棘細胞癌	2 (3.51)	1 (1.75)	1	25.0	-	25	25.0	25
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	7 (12.28)	1 (1.75)	1	25.0	-	25	25.0	25
眼障害	13 (22.81)	6 (10.53)	6	155.2	285.88	5	51.5	736
発熱	29 (50.88)	25 (43.86)	25	65.4	88.96	5	24.0	401
肝機能障害	10 (17.54)	7 (12.28)	7	57.0	79.04	6	28.0	234

安全性検討事項	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	症例数	N=57 副作用発現までの日数*(日)				
				平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
心臓障害	39 (68.42)	17 (29.82)	17	174.8	196.17	6	126.0	674
横紋筋融解症	5 (8.77)	5 (8.77)	5	555.8	160.91	297	589.0	715

Source : Table AE_T008-4.1

* : 初回発現までの日数とした。

同一症例が同一安全性検討事項に該当する複数の事象 (PT) を発現した場合, 1 例として集計した。

有害事象及び副作用の割合の分母は合計症例数 (N) とした。

Table 3-30 安全性検討事項の発現までの日数 (初発) [E2201 試験 (コホート B), メキニスト] (安全性解析対象症例)

安全性検討事項	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	症例数	N=57 副作用発現までの日数*(日)				
				平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
有棘細胞癌	2 (3.51)	1 (1.75)	1	25.0	-	25	25.0	25
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	7 (12.28)	1 (1.75)	1	25.0	-	25	25.0	25
眼障害	13 (22.81)	8 (14.04)	8	165.4	255.95	5	51.5	736
発熱	29 (50.88)	15 (26.32)	15	66.1	60.36	5	48.0	213
肝機能障害	10 (17.54)	7 (12.28)	7	57.0	79.04	6	28.0	234
心臓障害	39 (68.42)	17 (29.82)	17	178.3	196.84	6	126.0	674
横紋筋融解症	5 (8.77)	5 (8.77)	5	555.8	160.91	297	589.0	715

Source : Table AE_T008-4.2

* : 初回発現までの日数とした。

同一症例が同一安全性検討事項に該当する複数の事象 (PT) を発現した場合, 1 例として集計した。

有害事象及び副作用の割合の分母は合計症例数 (N) とした。

Table 3-31 安全性検討事項の発現までの日数 (初発) [E2201 試験 (コホート C), タフィンラー] (安全性解析対象症例)

安全性検討事項	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	症例数	N=36 副作用発現までの日数*(日)				
				平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
有棘細胞癌	1 (2.78)	1 (2.78)	1	374.0	-	374	374.0	374
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	2 (5.56)	1 (2.78)	1	374.0	-	374	374.0	374
眼障害	6 (16.67)	2 (5.56)	2	84.5	30.41	63	84.5	106
発熱	24 (66.67)	21 (58.33)	21	36.7	47.70	3	16.0	191
肝機能障害	6 (16.67)	3 (8.33)	3	241.7	192.11	85	184.0	456
心臓障害	25 (69.44)	11 (30.56)	11	117.5	128.86	3	44.0	382
横紋筋融解症	1 (2.78)	1 (2.78)	1	545.0	-	545	545.0	545

Source : Table AE_T008-5.1

* : 初回発現までの日数とした。

同一症例が同一安全性検討事項に該当する複数の事象 (PT) を発現した場合, 1 例として集計した。

有害事象及び副作用の割合の分母は合計症例数 (N) とした。

Table 3-32 安全性検討事項の発現までの日数（初発） [E2201 試験（コホート C）, メキニスト]（安全性解析対象症例）

安全性検討事項	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	症例数	N=36 副作用発現までの日数*(日)				
				平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
有棘細胞癌	1 (2.78)	1 (2.78)	1	374.0	-	374	374.0	374
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	2 (5.56)	1 (2.78)	1	374.0	-	374	374.0	374
眼障害	6 (16.67)	5 (13.89)	5	126.2	138.84	3	95.0	364
発熱	24 (66.67)	13 (36.11)	13	36.7	35.98	3	19.0	128
肝機能障害	6 (16.67)	3 (8.33)	3	241.7	192.11	85	184.0	456
心臓障害	25 (69.44)	10 (27.78)	10	125.0	133.25	3	54.0	382
横紋筋融解症	1 (2.78)	1 (2.78)	1	545.0	-	545	545.0	545

Source : Table AE_T008-5.2

* : 初回発現までの日数とした。

同一症例が同一安全性検討事項に該当する複数の事象 (PT) を発現した場合、1例として集計した。

有害事象及び副作用の割合の分母は合計症例数 (N)とした。

3.4.7.1 有棘細胞癌

有棘細胞癌の副作用は認められなかった。

臨床試験 (E2201 試験) 93 例での有棘細胞癌の副作用の発現割合は 2.2% (2 例) であり、このうち Grade 3 以上は 1.1% (1 例) であった。

3.4.7.2 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。

臨床試験 (E2201 試験) 93 例での有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の副作用の発現割合は 2.2% (2 例) であり、このうち Grade 3 以上は 1.1% (1 例) であった。

3.4.7.3 眼障害

眼障害の副作用の発現割合は 1.32% (1/76 例) であった。眼障害の副作用は網膜剥離で、Grade 3 以上の事象は認められなかった。タフィンラー及びメキニストそれぞれで因果関係は否定されず、副作用発現までの日数は、5 日であった。E2201 試験の発現割合及び発現までの日数の中央値 (最小値～最大値) はコホート B のタフィンラーで 10.53% (6/57 例), 51.5 日 (5～736 日), メキニストで 14.04% (8/57 例), 51.5 日 (5～736 日), コホート C のタフィンラーで 5.56% (2/36 例), 84.5 日 (63～106 日), メキニストで 13.89% (5/36 例), 95.0 日 (3～364 日) であった。

眼障害の副作用について、本調査の発現割合は臨床試験より低かった。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。

なお、タフィンラーの添付文書 (第 2 版, 2023 年 1 月改訂) の【重要な基本的注意】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2版，2023年1月改訂）の【重要な基本的注意】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，【その他の副作用】欄でも注意喚起している。

3.4.7.4 発熱

発熱の副作用の発現割合は 46.05% (35/76 例) であった。発熱の副作用の内訳は，すべて発熱で Grade 3 以上の事象は 3.95% (3 例) であった。

タフィンラー又はメキニストのそれぞれの副作用の発現割合及び発現までの日数の中央値（最小値～最大値）は，本調査のタフィンラーで 44.74% (34/76 例) ， 13.0 日（1～165 日） ， メキニストで 46.05% (35/76 例) ， 13.0 日（1～165 日） ， E2201 試験の発現割合及び発現までの日数の中央値（最小値～最大値）はコホート B のタフィンラーで 43.86% (25/57 例) ， 24.0 日（5～401 日） ， メキニストで 26.32% (15/57 例) ， 48.0 日（5～213 日） ， コホート C のタフィンラーで 58.33% (21/36 例) ， 16.0 日（3～191 日） ， メキニストで 36.11% (13/36 例) ， 19.0 日（3～128 日） であった。

発熱の副作用について，本調査の発現割合はタフィンラーでは臨床試験より高い傾向は認められなかった。メキニストでは臨床試験より高い傾向であったが，グレード 3 以上の発現割合は同程度であった。副作用発現割合が臨床試験より高い傾向であった理由は，臨床試験でメキニストの副作用発現割合がタフィンラーよりも低い結果であったことによるものと考えられた。臨床試験でメキニストの副作用発現割合がタフィンラーの副作用発現割合より低かったのは，タフィンラーとの関連は否定されず，メキニストとの関連は否定された事象が発生したためであるが，これはタフィンラー単剤における発熱発現の頻度・重症度はメキニスト単剤に比べて高いという既知の情報に加え，それを踏まえた E2201 試験の発熱発現時のマネジメントでタフィンラーのみの休薬や減量を規定していたことが背景として考えられた。一方，添付文書では，タフィンラーとメキニストの臨床試験での発熱の発現頻度を提示しているものの，発熱に対する注意喚起はタフィンラーとメキニストで同様であり，発熱に特化した休薬や減量の規定はしていない。発現時期については，発現までの日数の中央値は臨床試験と比較して本調査の期間が短かったが，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。

なお，タフィンラー及びメキニストの添付文書（第2版，2023年1月改訂）の【重要な基本的注意】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，【その他の副作用】欄でも注意喚起している。

3.4.7.5 肝機能障害

肝機能障害の副作用の発現割合は 10.53% (8/76 例) であった。肝機能障害の副作用の内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 5.26% (4 例) , 肝機能異常が 3.95% (3 例) , γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝障害が各 1.32% (1 例) で、Grade 3 以上の事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 3.95% (3 例) , アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常が各 2.63% (2 例) , γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝障害が各 1.32% (1 例) であった。

タフィンラー又はメキニストのそれぞれの副作用の発現割合及び発現までの日数の中央値 (最小値~最大値) は、本調査のタフィンラーで 10.53% (8/76 例) , 30.5 日 (2~167 日) , メキニストで 10.53% (8/76 例) , 30.5 日 (2~167 日) , E2201 試験の発現割合及び発現までの日数の中央値 (最小値~最大値) はコホート B のタフィンラーで 12.28% (7/57 例) , 28.0 日 (6~234 日) , メキニストで 12.28% (7/57 例) , 28.0 日 (6~234 日) , コホート C のタフィンラーで 8.33% (3/36 例) , 184.0 日 (85~456 日) , メキニストで 8.33% (3/36 例) , 184.0 日 (85~456 日) であった。

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。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。

なお、タフィンラー及びメキニストの添付文書 (第 2 版, 2023 年 1 月改訂) の【重要な基本的注意】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、【重大な副作用】欄でも注意喚起している。

3.4.7.6 心臓障害

心臓障害の副作用の発現割合は 10.53% (8/76 例) であった。心臓障害の副作用の内訳は、末梢性浮腫及び駆出率減少が各 2.63% (2 例) , 第一度房室ブロック, 咯血, 限局性浮腫, 左室機能不全, 及び心障害が各 1.32% (1 例) で、Grade 3 以上の事象は咯血が 1.32% (1 例) であった。

タフィンラー又はメキニストのそれぞれの副作用の発現割合及び発現までの日数の中央値 (最小値~最大値) は、本調査のタフィンラーで 10.53% (8/76 例) , 145.5 日 (44~246 日) , メキニストで 10.53% (8/76 例) , 145.5 日 (44~246 日) , E2201 試験の発現割合及び発現までの日数の中央値 (最小値~最大値) はコホート B のタフィンラーで 29.82% (17/57 例) , 126.0 日 (6~674 日) , メキニストで 29.82% (17/57 例) , 126.0 日 (6~674 日) , コホート C のタフィンラーで 30.56% (11/36 例) , 44.0 日 (3~382 日) , メキニストで 27.78% (10/36 例) , 54.0 日 (3~382 日) であった。

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。発現までの日数の中央値は、臨床試験と比較して長いものの、臨床試験での範囲内であり、本調査の発現までの時期に、特記すべき傾向は認められなかった。

なお、タフィンラー及びメキニストの添付文書（第2版，2023年1月改訂）の【重要な基本的注意】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、【重大な副作用】欄でも注意喚起している。

3.4.7.7 横紋筋融解症

横紋筋融解症の副作用の発現割合は 11.84% (9/76 例) であった。横紋筋融解症の副作用の内訳は、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 6.58% (5 例) であり、Grade 3 以上の事象は横紋筋融解症が 5.26% (4 例) ，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2.63% (2 例) であった。

タフィンラー又はメキニストのそれぞれの副作用の発現割合及び発現までの日数の中央値（最小値～最大値）は、本調査のタフィンラーで 10.53% (8/76 例) ，23.5 日（8～209 日） ，メキニストで 11.84% (9/76 例) ，25.0 日（8～209 日） ，E2201 試験の発現割合及び発現までの日数の中央値（最小値～最大値）はコホート B のタフィンラーで 8.77% (5/57 例) ，589.0 日（297～715 日） ，メキニストで 8.77% (5/57 例) ，589.0 日（297～715 日） ，コホート C のタフィンラーで 2.78% (1/36 例) ，545.0 日 ，メキニストで 2.78% (1/36 例) ，545.0 日であった。

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より高い傾向であり、グレード 3 以上の事象は本調査のみで認められた（タフィンラー：6.58%，メキニスト：7.89%）が、転帰は全例で回復又は軽快であった。横紋筋融解症の発現事象の内訳は、タフィンラー（8 例）では血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 5 例及び横紋筋融解症が 4 例であり、メキニスト（9 例）では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 5 例であった。なお、タフィンラーとの因果関係が否定できない事象（8 例で 11 件）において、メキニストとの因果関係が否定された事象はなかった。臨床試験では血中クレアチンホスホキナーゼを必須の検査項目として規定していなかったことから、無症候性の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、積極的に血中クレアチンホスホキナーゼ等の臨床検査が実施されたと考えられ、その結果、製造販売承認取得後で横紋筋融解症が副作用として多く報告された可能性がある。発現時期は、臨床試験と比べて本調査での発現までの期間は短かった。

なお、タフィンラーの添付文書（第2版，2023年1月改訂）の【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2版，2023年1月改訂）の【重要な基本的注意】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、【重大な副作用】でも注意喚起している。

3.4.8 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、以下の患者要因別に副作用発現割合の解析を行った (Table 3-33)。

【患者要因】

性別、年齢、罹病期間、既往歴、合併症、ECOG PS、肺癌ステージ分類、組織型、脳転移、喫煙歴、本剤投与開始前に使用した治療ライン数、原疾患に対する手術の治療歴、原疾患に対する放射線療法の治療歴、原疾患に対する前治療薬の有無、直前の ICI 前治療薬有無、妊娠の有無 (女性のみ)

オッズ比の 95% 信頼区間が 1 を含まなかった要因は「合併症」であった。この要因に対して調整解析を行った結果、調整後オッズ比の 95%信頼区間も 1 を含まなかった。「合併症」の副作用発現状況を検討した結果を 3.4.8.1 項に記載する。

調整解析では、合併症及び臨床的な関連が疑われる要因 [年齢 (後期高齢者), ECOG PS] を共変量とした。

Table 3-33 患者要因別の副作用発現状況 (安全性解析対象症例)

要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
安全性解析対象症例	76	50(65.79)	--
性別			
男	49	33(67.35)	REF
女	27	17(62.96)	0.824(0.308, 2.203)
妊娠の有無			
なし	27	17(62.96)	--
あり	0	--	--
年齢カテゴリー			
15 歳未満	0	--	--
15 歳以上-65 歳未満	20	13(65.00)	REF
65 歳以上	56	37(66.07)	1.049(0.359, 3.065)
年齢(小児/日本)			
15 歳未満	0	--	--
15 歳以上	76	50(65.79)	REF
年齢(小児/EU)			
18 歳未満	0	--	--
18 歳以上	76	50(65.79)	REF
年齢(高齢者)			
65 歳未満	20	13(65.00)	REF
65 歳以上	56	37(66.07)	1.049(0.359, 3.065)
年齢(後期高齢者)			
75 歳未満	56	36(64.29)	REF

要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
75 歳以上	20	14(70.00)	1.296(0.431, 3.900)
罹病期間カテゴリー			
4 週未満	4	3(75.00)	REF
4 週以上-26 週未満	23	17(73.91)	0.945(0.082, 10.912)
26 週以上-52 週未満	10	6(60.00)	0.500(0.037, 6.684)
52 週以上-156 週未満	16	9(56.25)	0.429(0.036, 5.064)
156 週以上	20	13(65.00)	0.619(0.054, 7.122)
不明・未記載	3	2(66.67)	--
既往歴			
なし	47	31(65.96)	REF
あり	29	19(65.52)	0.981(0.370, 2.599)
合併症			
なし	28	14(50.00)	REF
あり	48	36(75.00)	3.000(1.117, 8.055)
合併症：肝機能障害			
なし	76	50(65.79)	REF
あり	0	--	--
合併症：腎機能障害			
なし	75	49(65.33)	REF
あり	1	1(100.00)	>999.999(<0.001, >999.999)
合併症：心疾患			
なし	71	45(63.38)	REF
あり	5	5(100.00)	>999.999(<0.001, >999.999)
合併症：その他			
なし	28	14(50.00)	--
あり	48	36(75.00)	--
ECOG Performance Status (PS)			
0-2	74	49(66.22)	REF
3 以上	2	1(50.00)	0.510(0.031, 8.503)
肺癌ステージ分類			
I 期	0	--	--
II 期	1	0(0.00)	<0.001(<0.001, >999.999)
IIIA 期	4	3(75.00)	1.610(0.158, 16.408)
IIIB 期	7	5(71.43)	1.341(0.240, 7.489)
IIIC 期	0	--	--
IV 期	63	41(65.08)	REF
不明・未記載	1	1(100.00)	--
組織型			
大細胞癌	0	--	--
扁平上皮癌	1	1(100.00)	>999.999(<0.001, >999.999)
腺癌	71	46(64.79)	REF

要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
多形癌	1	1(100.00)	>999.999(<0.001, >999.999)
その他	3	2(66.67)	1.087(0.094, 12.588)
脳転移			
なし	63	41(65.08)	REF
あり	13	9(69.23)	1.207(0.333, 4.371)
喫煙歴			
なし	19	13(68.42)	REF
過去に喫煙していた	47	31(65.96)	0.894(0.286, 2.796)
現在も喫煙している	7	4(57.14)	0.615(0.104, 3.657)
不明・未記載	3	2(66.67)	--
本剤投与開始前に使用した治療ライン数			
0	24	16(66.67)	REF
1以上	50	33(66.00)	0.971(0.346, 2.721)
不明・未記載	2	1(50.00)	--
原疾患に対する手術の治療歴			
なし	53	38(71.70)	REF
あり	23	12(52.17)	0.431(0.156, 1.186)
原疾患に対する放射線療法の治療歴			
なし	51	33(64.71)	REF
あり	25	17(68.00)	1.159(0.419, 3.207)
原疾患に対する前治療薬の有無			
なし	24	16(66.67)	REF
あり	52	34(65.38)	0.945(0.340, 2.628)
直前の ICI 前治療薬の有無			
なし	61	39(63.93)	REF
あり	15	11(73.33)	1.551(0.441, 5.458)

Source : Table SubGroup_T001

不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

m : 該当カテゴリーの症例数

n : 副作用発現症例数

割合の分母は m とした。

REF : オッズ比の基準 (Reference)

-- : 算出対象外

ICI : Immune Checkpoint Inhibitor (ニボルマブ、ペムブロリズマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、イピリムマブ)

3.4.8.1 合併症

合併症の有無別の副作用発現割合は、なしの症例が 50.00% (14/28 例) , ありの症例が 75.00% (36/48 例) , 調整後のオッズ比 (95%信頼区間) は 2.952 (1.095~7.958) で、ありの症例で高かった。

PT 別では、ありの症例で 5%以上に認められ、かつ、なしの症例の発現割合の 2 倍超であった副作用は発疹及び横紋筋融解症であった。ありの症例にのみ発現し、発現割合が 5%以上であった副作用は、貧血、食欲減退、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、及び血小板数減少であった (Table 6-5, Table 6-6)。

3.4.8.2 直前の ICI 前治療薬

本剤投与直前の ICI 前治療薬有無については、オッズ比の 95%信頼区間が 1 を含んでいるが、有無別の副作用発現割合について検討した。本剤投与直前の ICI 前治療薬有無別の副作用発現割合は、ありの症例が 73.33% (11/15 例)、なしの症例が 63.93% (39/61 例) であった。PT 別では、ありの症例で 10%以上に認められ、かつ、なしの症例の発現割合の 2 倍超であったのは発疹及び血小板数減少であった。ありの症例にのみ発現した副作用は、肺炎、低ナトリウム血症、網膜剥離、回転性めまい、第一度房室ブロック、口唇炎、嘔吐、肝障害、皮膚乾燥、結節性紅斑、疲労、好中球数減少、及び白血球数減少 (各 1 例) であった (Table 3-34)。

Table 3-34 直前の ICI 前治療薬有無別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	直前の ICI 前治療薬	
	なし N=61 n (%)	あり N=15 n (%)
合計	39 (63.93)	11 (73.33)
感染症および寄生虫症	2 (3.28)	1 (6.67)
感染	2 (3.28)	0
咽頭炎	1 (1.64)	0
肺炎	0	1 (6.67)
敗血症	1 (1.64)	0
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)	5 (8.20)	0
非小細胞肺癌	4 (6.56)	0
脂漏性角化症	1 (1.64)	0
血液およびリンパ系障害	4 (6.56)	1 (6.67)
貧血	2 (3.28)	1 (6.67)
播種性血管内凝固	1 (1.64)	0
好中球減少症	1 (1.64)	0
代謝および栄養障害	5 (8.20)	2 (13.33)
低ナトリウム血症	0	1 (6.67)
食欲減退	3 (4.92)	0
高血糖	1 (1.64)	0
高カリウム血症	1 (1.64)	0

SOC PT	直前の ICI 前治療薬	
	なし N=61 n (%)	あり N=15 n (%)
眼障害	0	1 (6.67)
網膜剥離	0	1 (6.67)
耳および迷路障害	0	1 (6.67)
回転性めまい	0	1 (6.67)
心臓障害	2 (3.28)	1 (6.67)
第一度房室ブロック	0	1 (6.67)
左室機能不全	1 (1.64)	0
心障害	1 (1.64)	0
血管障害	2 (3.28)	0
低血圧	1 (1.64)	0
ほてり	1 (1.64)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.92)	0
鼻出血	1 (1.64)	0
喀血	1 (1.64)	0
胸水	1 (1.64)	0
胃腸障害	7 (11.48)	3 (20.00)
口内炎	4 (6.56)	0
悪心	2 (3.28)	0
上腹部痛	1 (1.64)	0
便秘	1 (1.64)	1 (6.67)
胃潰瘍	1 (1.64)	0
口唇炎	0	1 (6.67)
嘔吐	0	1 (6.67)
肝胆道系障害	3 (4.92)	1 (6.67)
肝機能異常	3 (4.92)	0
肝障害	0	1 (6.67)
皮膚および皮下組織障害	8 (13.11)	4 (26.67)
発疹	6 (9.84)	3 (20.00)
皮膚乾燥	0	1 (6.67)
多形紅斑	1 (1.64)	0
結節性紅斑	0	1 (6.67)
そう痒症	1 (1.64)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (6.56)	1 (6.67)
横紋筋融解症	4 (6.56)	1 (6.67)
腎および尿路障害	3 (4.92)	0
腎機能障害	2 (3.28)	0
急性腎障害	1 (1.64)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (45.90)	10 (66.67)

SOC PT	直前の ICI 前治療薬	
	なし	あり
	N=61 n (%)	N=15 n (%)
発熱	26 (42.62)	9 (60.00)
悪寒	1 (1.64)	0
疲労	0	1 (6.67)
倦怠感	1 (1.64)	1 (6.67)
末梢性浮腫	1 (1.64)	1 (6.67)
限局性浮腫	1 (1.64)	0
臨床検査	11 (18.03)	2 (13.33)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (8.20)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.56)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.56)	0
駆出率減少	2 (3.28)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.64)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.64)	0
血小板数減少	1 (1.64)	2 (13.33)
好中球数減少	0	1 (6.67)
白血球数減少	0	1 (6.67)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.64)	0
尿量減少	1 (1.64)	0

Source : Table AE_T005

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 は発現割合の降順 -> PT コード順に表示

MedDRA/J version 26.0

ICI : Immune Checkpoint Inhibitor (ニボルマブ、ペムブロリズマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、イピリムマブ)

3.4.9 特別な背景を有する患者

3.4.9.1 小児 (15 歳未満)

小児 (15 歳未満) の患者は登録されなかった。

3.4.9.2 小児 (18 歳未満)

小児 (18 歳未満) の患者は登録されなかった。

3.4.9.3 高齢者 (65 歳以上)

高齢者 (65 歳以上) は 73.68% (56/76 例) であり, そのうち 66.07% (37/56 例) に副作用を認めた。非高齢者の副作用発現割合は, 65.00% (13/20 例) であった。

高齢者及び非高齢者で最も多く認められた副作用はいずれも発熱であり, その発現割合は, 高齢者で 42.86% (24/56 例), 非高齢者で 55.00% (11/20 例) であった。

65歳以上の高齢者で認められた重篤な副作用は、横紋筋融解症が4件、非小細胞肺癌が3件、感染が2件、胃潰瘍、肝機能異常、急性腎障害、左室機能不全、食欲減退、播種性血管内凝固、発熱、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、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、敗血症、肺炎、及び喀血が各1件であり、3.4.4項に記載した重篤な副作用は2例を除きすべて、65歳以上の高齢者で発現していた。転帰は、非小細胞肺癌の2件及び肺炎の1件が死亡、感染及び非小細胞肺癌の各1件が未回復、その他の事象はいずれも回復又は軽快であった。

高齢者は非高齢者と比較して副作用発現割合は同程度であったものの、重篤な副作用が多く発現した。重篤な事象の転帰の多くが回復又は軽快であり、特別注意すべき安全性上の懸念は認められなかった。なお、タフィンラー及びメキニストの添付文書（第2版、2023年1月改訂）の【特定の背景を有する患者に関する注意】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。

3.4.9.4 後期高齢者（75歳以上）

後期高齢者（75歳以上）の割合は26.32%（20/76例）であり、そのうち70.00%（14/20例）に副作用を認めた。75歳未満の副作用発現割合は、64.29%（36/56例）であった。

75歳未満と比較して後期高齢者の副作用発現割合に差は認められなかった。75歳以上の後期高齢者で認められた重篤な副作用は、非小細胞肺癌が2件、食欲減退、胃潰瘍、敗血症、肺炎、及び感染が各1件であった。転帰は、非小細胞肺癌の1件及び肺炎の1件が死亡、非小細胞肺癌及び感染の各1件が未回復、その他の事象はいずれも回復又は軽快であった。

3.4.9.5 妊婦

妊婦の患者は登録されず、本剤投与中の妊娠も認められなかった。

3.4.9.6 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1.32%（1/76例）であり、重篤な副作用は認められなかった。

3.4.9.7 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登録されなかった。

3.4.9.8 心疾患を合併する患者

心疾患を合併する患者は6.58%（5/76例）であった。

心疾患を合併する患者で認められた重篤な副作用は、肝機能異常、食欲減退、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、横紋筋融解症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び血中アルカリホスファターゼ増加が各1例で、いずれも転帰は回復又は軽快であった。食欲減退の1例は、当該事象以外の副作用は認められなかつ

たが、本剤と関連なしの心筋虚血（重篤）を認め、転帰は死亡であった。心筋虚血による死亡について、心疾患を合併する患者では、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、タフィンラー及びメキニストの添付文書（第2版，2023年1月改訂）の【重要な基本的注意】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、【特定の背景を有する患者に関する注意】，【重大な副作用】欄でも注意喚起している。

3.4.9.9 解析対象外となった有害事象

安全性解析対象除外症例の有害事象及び安全性解析期間外の有害事象の一覧を Table 6-4 に示す。なお、安全性解析対象除外症例の有害事象は、以下の安全性解析対象除外条件に該当する症例で発現した有害事象と定義し、安全性解析期間外の有害事象は、以下の安全性解析期間以降に発現した有害事象と定義した。

安全性解析対象除外条件

- 署名及び記名・捺印のない調査票の症例
- 本剤投与開始日及び本剤投与終了日が不明若しくは未記載の症例
- 初回投与以降来院せず
- タフィンラー及びメキニストのいずれも未投与である症例
- 重複症例
- タフィンラー又はメキニスト単剤投与症例*
- 適応外症例
- 契約期間外観察の症例
- 本剤の使用歴ありの症例
- 登録未確定の症例
- 有害事象有無不明・未記載の症例

※ 本剤投与開始時にタフィンラー及びメキニストを併用投与した場合に「併用投与症例」とした。

安全性解析期間

安全性解析期間（有害事象の解析対象期間）は、調査実施計画書に従い、本調査の観察期間満了から30日後、又は観察期間終了前に本調査を終了した場合は、本剤最終投与日から30日後までを観察期間とした。

3.5 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 調査結果の概要及び考察

本調査で集積された情報に基づいた結果は、以下のとおりであった。

- 2018年3月23日に本調査を開始し、調査終了日（2023年8月3日）までに644例の症例が登録され、登録のみの567例を除く調査票回収対象症例77例の調査票を固定した。
- 安全性解析対象症例は76例、有効性解析対象症例は64例、無増悪生存期間解析対象症例は74例であった。
- 安全性解析対象症例のうち、男性が64.47%（49例）であった。本剤投与開始時の年齢（平均値±標準偏差）は68.0±10.2歳であり、65歳未満の症例が26.32%（20例）、65歳以上の高齢者が73.68%（56例）であった。
- 安全性解析対象症例の本剤の投与期間は、タフィンラー及びメキニストともに、4週間（28日）以上使用されていた症例割合は概ね90%であった。実総投与期間の中央値（範囲）は、タフィンラーが252.0（2～364）日、メキニストが243.5（2～364）日であった。
- 本剤の1日平均投与量（平均値±標準偏差）は、タフィンラーが261.91±61.73 mg/日、メキニストが1.84±0.42 mg/日であった。メキニストで2 mgを超えて投与された1例を除き、すべての症例で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65.79%（50/76例）であった。主な事象（5.00%以上）は、発熱が46.05%（35例）、発疹が11.84%（9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6.58%（5例）、非小細胞肺癌、食欲減退、口内炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各5.26%（4例）であった。発熱が最も多く、本剤承認時までの臨床試験の結果と同様の傾向が認められた。
- 重篤な副作用発現割合は15.79%（12/76例）であった。主な重篤な副作用（2例以上）は、横紋筋融解症が5.26%（4例）、非小細胞肺癌が3.95%（3例）、感染及び発熱が各2.63%（2例）であった。転帰は、非小細胞肺癌2件及び肺炎1件が死亡、感染及び非小細胞肺癌の各1件が未回復、その他の事象はいずれも回復又は軽快であった。
- 有害事象により死亡した症例は20例であった。そのうち副作用により死亡した症例は3例（非小細胞肺癌が2例、肺炎が1例）であった。

- 安全性検討事項（副作用）の発現割合は、発熱が46.05%（35/76例）、横紋筋融解症が11.84%（9例）、肝機能障害及び心臓障害が各10.53%（8例）、眼障害が1.32%（1例）であった。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の発現はなかった。発現した副作用の多くが回復又は軽快していること、そして添付文書で既に注意喚起をしていることから現時点で特段の措置は必要ないと考えた。また、安全性検討事項の副作用の発現割合は横紋筋融解症を除き（3.4.7.7項）、国際共同第II相臨床試験（E2201試験）と比較して同等又は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た。
- 患者要因別安全性解析では、オッズ比の95%信頼区間が1を含まなかった要因は「合併症」であった。この要因に対して多変量ロジスティック回帰分析の結果、調整後オッズ比の95%信頼区間も1を含まなかった（合併症「あり」vs.合併症「なし」：オッズ比2.952、オッズ比の95%信頼区間：1.095～7.958）。合併症「あり」で副作用の発現割合は高かったが、特別注意すべき安全性上の懸念は認められず、注意喚起を要する要因は認められなかった。
- 特別な背景を有する患者では、安全性解析対象症例中73.68%（56/76例）が高齢者（65歳以上）であり、そのうち66.07%（37/56例）に副作用を認めた。最も多く認められた副作用は発熱であり、発現割合は42.86%（24/56例）であった。高齢者は、非高齢者と比較して副作用発現割合は同程度であったものの、重篤な副作用が多く発現したが、重篤な事象の転帰の多くが回復又は軽快であり、特別注意すべき安全性上の懸念は認められなかった。心疾患を合併する患者5例に認められた重篤な副作用は、肝機能異常、食欲減退、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、横紋筋融解症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び血中アルカリホスファターゼ増加が各1例であり、いずれも転帰は回復又は軽快であった。食欲減退の1例は、本剤と関連なしの心筋虚血（重篤）を認め、転帰は死亡であった。当該症例は、合併症である狭心症に伴う冠動脈狭窄を有しており虚血性心疾患の高リスク患者であった。添付文書で本剤投与開始前に患者の心機能を確認すべき旨の注意喚起はなされており、特別な背景を有する患者で、新たな注意すべき傾向は認められなかった。その他、肝機能障害を合併する症例は登録されず、腎機能障害を合併する患者は1例のみであり、本調査で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、発現時期別の安全性、有害事象による投与中止、休薬又は減量に至った症例数等について、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 調査方法等の限界

本調査は観察研究であり、対照群を設定していないため、得られた結果と本剤の曝露による影響の関連性を明確にすることはできない。また、本調査は日本の規制（GPSP 省令）に準拠して実施しているため、GPSP に規定されていない Source Data Verification は実施していない。

4.3 結果の解釈

本調査は、承認時の臨床試験で対象外であった症例も含まれたため、本剤の使用実態に近い安全性を確認可能な結果であると考えた。

4.4 一般化可能性

本調査は本剤を投与したすべての患者を対象としていることから、本邦での本剤の安全性を一般的に反映していると考えられる。

5 結論

本調査での安全性成績に特段懸念すべき事項は認められなかった。以上より、本調査結果からは、追加の措置を講じる必要はないと考えられた。

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cantoma，ケーラー紅色肥厚症，扁平上皮癌，皮膚有棘細胞癌，外陰部扁平上皮癌，陰茎扁平上皮癌，口唇扁平上皮癌，再発皮膚有棘細胞癌（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，脈絡膜剥離，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，網膜血管障害，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，眼の母斑，網膜色素上皮剥離，網膜白点症候群，網膜色素上皮裂孔，網脈絡膜症，網膜上膜，裂孔原性網膜剥離，黄斑網膜色素上皮剥離，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，低輝度条件下での最高矯正視力低下，自己免疫性ぶどう膜炎，黄斑剥離，兔眼性角膜炎，網膜動脈瘤破裂，眼窩コンパートメント症候群，ぶどう膜外反，ビジュアルスノウ症候群，悪性緑内障，網膜のホワイトウィズアウトプレッシャー，プロスタグランジンアナログ眼窩周囲疾患，睫毛変化，明順応遅延，眼血腫，近視性網脈絡膜変性，睫毛色素減少，特発性前房出血，結膜リンパ管拡張症，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，水晶体フェザリング，周辺部滲出性出血性脈絡網膜症，急性黄斑神経網膜症，後天性網膜色素上皮肥大，中心性漿液性脈絡網膜症，眼性斜頸，網膜微小血管症，眼血管血栓症，涙液層不安定（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，マスクされた発熱（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，非アルコール性脂肪肝，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，肝腎ミクロソーム抗体陽性，肝酵素低下，肝酵素上昇，ビリルビン排泄障害，特発性細菌性腹膜炎，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，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

安全性検討事項（重要な特定されたリスク）

定義

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, 臍周囲静脈瘤, 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-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, 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, 肝低灌注, フラッド症候群, 肝胆道磁気共鳴画像異常, 後天性第 V 因子欠乏症, 抗肝サイトゾル抗体 1 型陽性, 大網浮腫, 門脈圧亢進性胆道症, 胆汁酸増加, 薬物性肝障害の疑い (PT)

心臓障害

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, 咯血, 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, 血液量増加症, 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, 心筋心膜炎, 結節性不整脈, 結節性調律, スーナン症候群, 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, 人工弁心内膜炎, 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・ティビ症候群, 洞房ブロック, 洞停止, 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, トルサーード 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

安全性検討事項（重要な特定されたリスク）

定義

フ・パーキンソン・ホワイト症候群、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、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・ホワイト症候群、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、拡張型心筋症、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、鎖骨下冠動脈ステール症候群、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、不整脈ストーム、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、胎児心拍数基線細変動障害、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、心室瘻痕、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、白血病心浸潤、胎児頻脈性不

安全性検討事項（重要な特定されたリスク）

定義

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, ランプル疣贅, 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, ケーラー心臓顔症候群, 敗血症性心内膜炎, 死戦期呼吸, アビトロフィア・デフェクティブ心内膜炎, 心房補充調律, 心筋損傷, 外傷性心臓損傷, 慢性心房腸異常調律症候群, 三尖弁疾患 (混合型), 早期再分極症候群, 後天性冠動脈瘻, 後天性右室流出路閉塞, 脳心臓症候群, 処置後心臓弁剥離, 糖尿病性心血管系合併症, 心筋収縮性低下, 束枝ブロック, ペーシング誘発性心筋症, 慢性心筋炎, 心臓移植不全, 心臓移植不全, 敗血症性心筋症, 心房静止, 尿毒症性心筋症, 放射線心臓損傷, 心結核, 免疫性心膜炎, 心臓弁脂肪浸潤, 人工心臓弁逆流, RBM20 変異, 三尖弁血栓, マーシャル・ホワイト症候群, 体位変換性低酸素血症症候群, 夜間低換気, 家族性拡張型心筋症, 家族性心房細動, 異所性心房調律, 心耳閉鎖不全, 発作性徐脈症候群, 僧帽弁異形成 (PT)

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。そのため, 「有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍」の定義は, 「悪性または詳細不明の腫瘍 (SMQ)」のうち, 有棘細胞癌に関連する事項 (表中の有棘細胞癌の定義参照), 及び原疾患の増悪と取り扱った原疾患に該当する事象 [非小細胞肺癌, 肝転移, 骨転移, 脊椎転移及び中枢神経系転移 (PT)] を除外した。

Table 6-2 投与中止・休薬・減量に至った症例の概要 (タフィンラー) (安全性解析対象症例)

	本調査	国際共同第 II 相臨床試験 (E2201 試験)
	N=76	N=93
投与中止・休薬・減量	n (%)	n (%)
有害事象により投与中止に至った症例	37 (48.68)	18 (19.35)
有害事象により休薬に至った症例	31 (40.79)	48 (51.61)
有害事象により減量に至った症例	9 (11.84)	33 (35.48)

Source : Table AE_T002.1

Table 6-3 投与中止・休薬・減量に至った症例の概要（メキニスト）（安全性解析対象症例）

投与中止・休薬・減量	本調査	国際共同第 II 相臨床試験(E2201 試験)
	N=76	N=93
	n (%)	n (%)
有害事象により投与中止に至った症例	37 (48.68)	19 (20.43)
有害事象により休薬に至った症例	33 (43.42)	42 (45.16)
有害事象により減量に至った症例	7 (9.21)	29 (31.18)

Source : Table AE_T002.2

Table 6-4 安全性解析対象除外，安全性解析期間外の有害事象一覧（調査票固定症例）

番号	年齢 / 性別	安全性解析対象	事象名 (医師記載/PT)	発現時期 (日)	持続期間 (日)	転帰	重篤度	重篤度詳細	Grade	タフィンラー			メキニスト			因果関係	本剤以外の原因	安全性解析期間 開始日/ 終了日	安全性解析期間外
										処置	因果関係	因果関係	処置	因果関係	因果関係				
1	44/ 男	除外	発熱 (間欠的) / 発熱	34	181	回復	非重篤	-	1	2	1	2	1	1	なし	2019-03-29/ 2019-11-30	-		
			悪心/悪心	173	42	回復	非重篤	-	1	2	1	2	1	1	なし	2019-03-29/ 2019-11-30	-		
			蕁麻疹 (間欠的) / 蕁麻疹	173	42	回復	非重篤	-	1	2	1	2	1	1	なし	2019-03-29/ 2019-11-30	-		
			原病の悪化/非小細胞肺癌	214	72	未回復	重篤	6	3	5	0	5	0	0	原病の自然の経過	2019-03-29/ 2019-11-30	-		
2	68/ 男	採用	皮膚乾燥/皮膚乾燥	421	1	未回復	非重篤	-	1	2	1	2	1	1	不明・未記載	2018-09-26/ 2019-10-24	該当		
3	67/ 男	採用	肺炎/肺炎	419	9	軽快	重篤	3	2	4, 7	0	4, 7	0	0	不明	2018-08-08/ 2019-09-05	該当		
			肺炎球菌性肺炎/肺炎球菌性肺炎	581	6	死亡	重篤	1	5	6	0	6	0	0	不明	2018-08-08/ 2019-09-05	該当		

Source : Listing AE_L003

発現時期：本剤投与開始日を day 1 とした。

持続期間：有害事象の発現日を day 1 とし，回復/軽快/死亡に至るまでの日数

重篤度詳細：1=死亡，2=生命を脅かす，3=治療のための入院もしくは入院期間の延長，4=永続的もしくは重大な障害・機能不全，5=先天性異常，6=医学的に重要

処置：1=増量，2=変更無し，3=減量，4=休薬，5=中止，6=該当せず（中止後発現等），7=同時休薬，8=不明

因果関係：本剤との因果関係，0=関連なし，1=関連あり

安全性解析期間外：安全性解析期間（本剤投与開始日から本剤最終観察日+30日）以外で発現した事象

-：非該当

MedDRA/J version 26.0

Table 6-5 合併症別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（要因：なし）

SOC PT	N=28 n (%)
合計	14 (50.00)
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）	1 (3.57)
非小細胞肺癌	1 (3.57)
代謝および栄養障害	1 (3.57)
低ナトリウム血症	1 (3.57)
胃腸障害	1 (3.57)
口内炎	1 (3.57)
肝胆道系障害	1 (3.57)
肝機能異常	1 (3.57)
皮膚および皮下組織障害	2 (7.14)
発疹	2 (7.14)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.57)
横紋筋融解症	1 (3.57)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (46.43)
発熱	12 (42.86)
倦怠感	2 (7.14)
臨床検査	2 (7.14)
駆出率減少	2 (7.14)

Source : Table AE_T005

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は発現割合の降順->PTコード順に表示

MedDRA/J version 26.0

Table 6-6 合併症別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（要因：あり）

SOC PT	N=48 n (%)
合計	36 (75.00)
感染症および寄生虫症	3 (6.25)
感染	2 (4.17)
咽頭炎	1 (2.08)
肺炎	1 (2.08)
敗血症	1 (2.08)
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）	4 (8.33)
非小細胞肺癌	3 (6.25)
脂漏性角化症	1 (2.08)
血液およびリンパ系障害	5 (10.42)
貧血	3 (6.25)
播種性血管内凝固	1 (2.08)

SOC PT	N=48 n (%)
好中球減少症	1 (2.08)
代謝および栄養障害	6 (12.50)
食欲減退	4 (8.33)
高血糖	1 (2.08)
高カリウム血症	1 (2.08)
眼障害	1 (2.08)
網膜剥離	1 (2.08)
耳および迷路障害	1 (2.08)
回転性めまい	1 (2.08)
心臓障害	3 (6.25)
第一度房室ブロック	1 (2.08)
左室機能不全	1 (2.08)
心障害	1 (2.08)
血管障害	2 (4.17)
低血圧	1 (2.08)
ほてり	1 (2.08)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.25)
鼻出血	1 (2.08)
喀血	1 (2.08)
胸水	1 (2.08)
胃腸障害	9 (18.75)
口内炎	3 (6.25)
便秘	2 (4.17)
悪心	2 (4.17)
上腹部痛	1 (2.08)
口唇炎	1 (2.08)
胃潰瘍	1 (2.08)
嘔吐	1 (2.08)
肝胆道系障害	3 (6.25)
肝機能異常	2 (4.17)
肝障害	1 (2.08)
皮膚および皮下組織障害	10 (20.83)
発疹	7 (14.58)
皮膚乾燥	1 (2.08)
多形紅斑	1 (2.08)
結節性紅斑	1 (2.08)
そう痒症	1 (2.08)
筋骨格系および結合組織障害	4 (8.33)
横紋筋融解症	4 (8.33)
腎および尿路障害	3 (6.25)
腎機能障害	2 (4.17)

SOC	N=48
PT	n (%)
急性腎障害	1 (2.08)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (52.08)
発熱	23 (47.92)
末梢性浮腫	2 (4.17)
悪寒	1 (2.08)
疲労	1 (2.08)
限局性浮腫	1 (2.08)
臨床検査	11 (22.92)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (10.42)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.33)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.33)
血小板数減少	3 (6.25)
血中クレアチニン増加	1 (2.08)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.08)
好中球数減少	1 (2.08)
白血球数減少	1 (2.08)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.08)
尿量減少	1 (2.08)

Source : Table AE_T005

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は発現割合の降順 -> PTコード順に表示

MedDRA/J version 26.0

Table 6-7 承認時までの副作用・感染症の発現状況一覧表 [BRAF V600E 変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験 (E2201 試験)] (安全性解析対象症例)

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	93	
副作用等の発現症例数	83	
副作用等の発現割合	89.25%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合)	
感染症および寄生虫症	9	(9.68%)
蜂巣炎	1	(1.08%)
結膜炎	1	(1.08%)
毛包炎	3	(3.23%)
ヘルペスウイルス感染	1	(1.08%)
肺炎	1	(1.08%)
膿疱性皮疹	1	(1.08%)
鼻炎	1	(1.08%)
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)	5	(5.38%)

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	93	
副作用等の発現症例数	83	
副作用等の発現割合	89.25%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合)	
ボーエン病	1	(1.08%)
メラノサイト性母斑	1	(1.08%)
脂漏性角化症	1	(1.08%)
皮膚乳頭腫	2	(2.15%)
扁平上皮癌	1	(1.08%)
線維性組織球腫	1	(1.08%)
血液およびリンパ系障害	23	(24.73%)
貧血	11	(11.83%)
発熱性好中球減少症	1	(1.08%)
白血球減少症	5	(5.38%)
リンパ球減少症	1	(1.08%)
好中球減少症	11	(11.83%)
汎血球減少症	1	(1.08%)
血小板減少症	4	(4.30%)
代謝および栄養障害	25	(26.88%)
脱水	4	(4.30%)
高カルシウム血症	1	(1.08%)
高血糖	2	(2.15%)
低カリウム血症	3	(3.23%)
低マグネシウム血症	1	(1.08%)
低ナトリウム血症	5	(5.38%)
低リン酸血症	3	(3.23%)
食欲亢進	1	(1.08%)
食欲減退	17	(18.28%)
精神障害	1	(1.08%)
錯乱状態	1	(1.08%)
うつ病	1	(1.08%)
神経系障害	16	(17.20%)
浮動性めまい	5	(5.38%)
味覚異常	5	(5.38%)
頭痛	5	(5.38%)
片頭痛	2	(2.15%)
末梢性ニューロパチー	1	(1.08%)
末梢性感覚ニューロパチー	1	(1.08%)
失神	1	(1.08%)
振戦	1	(1.08%)

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	93	
副作用等の発現症例数	83	
副作用等の発現割合	89.25%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合)	
平衡障害	1	(1.08%)
眼障害	18	(19.35%)
ドライアイ	4	(4.30%)
上強膜炎	1	(1.08%)
眼痛	2	(2.15%)
眼部腫脹	1	(1.08%)
流涙増加	2	(2.15%)
眼充血	2	(2.15%)
眼窩周囲浮腫	2	(2.15%)
光視症	2	(2.15%)
網膜剥離	1	(1.08%)
網膜ジストロフィー	1	(1.08%)
霧視	1	(1.08%)
視力低下	2	(2.15%)
視力障害	4	(4.30%)
眼そう痒症	1	(1.08%)
網膜色素上皮剥離	1	(1.08%)
眼の異常感覚	1	(1.08%)
耳および迷路障害	1	(1.08%)
回転性めまい	1	(1.08%)
心臓障害	5	(5.38%)
徐脈	1	(1.08%)
洞性頻脈	1	(1.08%)
心室性期外収縮	1	(1.08%)
心室細動	1	(1.08%)
左室機能不全	1	(1.08%)
左室肥大	1	(1.08%)
血管障害	9	(9.68%)
潮紅	1	(1.08%)
血腫	1	(1.08%)
低血圧	5	(5.38%)
血管炎	1	(1.08%)
ほてり	1	(1.08%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	(10.75%)
咳嗽	2	(2.15%)
呼吸困難	1	(1.08%)

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	93	
副作用等の発現症例数	83	
副作用等の発現割合	89.25%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合)	
鼻出血	2	(2.15%)
鼻閉	1	(1.08%)
鼻乾燥	1	(1.08%)
肺臓炎	1	(1.08%)
湿性咳嗽	1	(1.08%)
上気道の炎症	1	(1.08%)
胃腸障害	52	(55.91%)
腹痛	4	(4.30%)
下腹部痛	1	(1.08%)
上腹部痛	5	(5.38%)
便秘	7	(7.53%)
下痢	20	(21.51%)
口内乾燥	3	(3.23%)
消化不良	1	(1.08%)
鼓腸	1	(1.08%)
胃食道逆流性疾患	1	(1.08%)
悪心	36	(38.71%)
嚥下痛	1	(1.08%)
急性膵炎	1	(1.08%)
嘔吐	25	(26.88%)
胃障害	1	(1.08%)
胃腸毒性	1	(1.08%)
口腔障害	1	(1.08%)
肝胆道系障害	1	(1.08%)
肝細胞損傷	1	(1.08%)
皮膚および皮下組織障害	56	(60.22%)
ざ瘡	1	(1.08%)
光線角化症	4	(4.30%)
脱毛症	7	(7.53%)
皮膚乾燥	25	(26.88%)
湿疹	3	(3.23%)
紅斑	8	(8.60%)
結節性紅斑	3	(3.23%)
毛髪変色	1	(1.08%)
毛質異常	3	(3.23%)
多汗症	3	(3.23%)

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	93	
副作用等の発現症例数	83	
副作用等の発現割合	89.25%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合)	
過角化	6	(6.45%)
多毛症	1	(1.08%)
嵌入爪	1	(1.08%)
稗粒腫	1	(1.08%)
爪の障害	2	(2.15%)
皮膚疼痛	1	(1.08%)
手掌紅斑	1	(1.08%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3	(3.23%)
丘疹	2	(2.15%)
痒疹	1	(1.08%)
そう痒症	10	(10.75%)
乾癬	1	(1.08%)
紫斑	1	(1.08%)
発疹	13	(13.98%)
全身性皮疹	5	(5.38%)
斑状皮疹	2	(2.15%)
斑状丘疹状皮疹	1	(1.08%)
丘疹性皮疹	3	(3.23%)
酒さ	2	(2.15%)
脂漏性皮膚炎	2	(2.15%)
皮膚剥脱	1	(1.08%)
皮膚亀裂	1	(1.08%)
皮膚病変	2	(2.15%)
蕁麻疹	1	(1.08%)
皮膚症	1	(1.08%)
爪破損	1	(1.08%)
爪甲脱落症	1	(1.08%)
睫毛眉毛脱落症	1	(1.08%)
全身性そう痒症	3	(3.23%)
爪痛	1	(1.08%)
毛孔性角化症	1	(1.08%)
皮膚腫瘤	1	(1.08%)
特発性滴状色素減少症	1	(1.08%)
結節性発疹	1	(1.08%)
筋骨格系および結合組織障害	22	(23.66%)
関節痛	7	(7.53%)

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	93	
副作用等の発現症例数	83	
副作用等の発現割合	89.25%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合)	
関節炎	1	(1.08%)
関節硬直	1	(1.08%)
筋痙縮	7	(7.53%)
筋肉痛	9	(9.68%)
変形性関節症	1	(1.08%)
四肢痛	3	(3.23%)
腎および尿路障害	4	(4.30%)
排尿困難	1	(1.08%)
血尿	1	(1.08%)
膀胱出血	1	(1.08%)
尿細管間質性腎炎	2	(2.15%)
一般・全身障害および投与部位の状態	64	(68.82%)
無力症	16	(17.20%)
悪寒	16	(17.20%)
嚢胞	1	(1.08%)
疲労	12	(12.90%)
冷感	1	(1.08%)
全身性浮腫	1	(1.08%)
高熱	2	(2.15%)
インフルエンザ様疾患	3	(3.23%)
倦怠感	5	(5.38%)
粘膜の炎症	4	(4.30%)
浮腫	2	(2.15%)
末梢性浮腫	18	(19.35%)
疼痛	1	(1.08%)
発熱	46	(49.46%)
口渇	1	(1.08%)
乾燥症	4	(4.30%)
全身性炎症反応症候群	1	(1.08%)
炎症	1	(1.08%)
臨床検査	35	(37.63%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(6.45%)
アミラーゼ増加	2	(2.15%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(6.45%)
血中ビリルビン増加	1	(1.08%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(6.45%)

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	93	
副作用等の発現症例数	83	
副作用等の発現割合	89.25%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合)	
血中クレアチニン増加	4	(4.30%)
血中尿素増加	1	(1.08%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(2.15%)
リパーゼ増加	2	(2.15%)
リンパ球数減少	1	(1.08%)
好中球数減少	1	(1.08%)
血小板数減少	1	(1.08%)
体重減少	7	(7.53%)
体重増加	5	(5.38%)
白血球数減少	1	(1.08%)
駆出率減少	8	(8.60%)
トランスアミナーゼ上昇	1	(1.08%)
血中アルカリホスファターゼ増加	7	(7.53%)
傷害、中毒および処置合併症	4	(4.30%)
眼の熱傷	1	(1.08%)
創傷	2	(2.15%)
熱傷	1	(1.08%)

Source : Table FORM1-2

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J version 21.1

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PTコード順に表示

承認時までのデータとして以下の試験のデータを用いた。

- BRF113928/E2201 (2016.08.08 data cut-off)