

タシグナカプセル 200 mg, 150mg, 50mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ノバルティス ファーマ株式会社

タシグナカプセル 200mg, 150mg, 50mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	① タシグナカプセル 200 mg ② タシグナカプセル 150 mg ③ タシグナカプセル 50 mg	有効成分	ニロチニブ塩酸塩水和物
製造販売業者	ノバルティス ファーマ株式会社	薬効分類	429
提出年月			令和元年6月

1.1. 安全性検討事項				
【重要な特定されたリスク】		頁	【重要な潜在的リスク】	頁
QT 間隔延長	3	膵炎	消化管穿孔	12
骨髄抑制	4	体液貯留	心膜炎	13
動脈閉塞性事象	4	高血糖	脳浮腫	13
出血（頭蓋内出血，消化管出血，後腹膜出血）	5	心不全	皮膚悪性腫瘍	14
		間質性肺疾患	【重要な不足情報】	頁
感染症	6	腫瘍崩壊症候群	なし	14
肝毒性	7			
1.2. 有効性に関する検討事項				頁
なし				16

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	17
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，成人，長期使用）	17
特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，小児）	18
製造販売後臨床試験（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，小児）	19
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	21

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画	頁
通常のリスク最小化活動	22
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供	22

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

令和元年 6 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門一丁目 23 番 1 号

氏名：ノバルティスファーマ株式会社

代表取締役社長 網場 一成 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①2009年1月21日 ②2010年12月21日 ③2017年9月4日	薬効分類	429
再審査期間	成人：10年 小児：4年	承認番号	①22100AMX00394000 ②22200AMX01019000 ③22900AMX00950000
国際誕生日	2007年7月24日		
販売名	① タシグナカプセル 200 mg ② タシグナカプセル 150 mg ③ タシグナカプセル 50 mg		
有効成分	ニロチニブ塩酸塩水和物		
含量及び剤型	① 1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 220.60 mg (ニロチニブとして 200 mg) を含有するカプセル剤 ② 1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 165.45 mg (ニロチニブとして 150 mg) を含有するカプセル剤 ③ 1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 55.15 mg (ニロチニブとして 50 mg) を含有するカプセル剤		
用法及び用量	通常，成人にはニロチニブとして1回 400 mg を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回，12時間毎を目安に経口投与する。ただし，初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には，1回投与量は300 mg とする。なお，患者の状態により適宜減量する。 通常，小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして1回約 230 mg/m ² ）を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2		

品目の概要																			
	<p>回，12時間毎を目安に経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1回投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.32 m²以下</td> <td>50 mg</td> </tr> <tr> <td>0.33 ~ 0.54 m²</td> <td>100 mg</td> </tr> <tr> <td>0.55 ~ 0.76 m²</td> <td>150 mg</td> </tr> <tr> <td>0.77 ~ 0.97 m²</td> <td>200 mg</td> </tr> <tr> <td>0.98 ~ 1.19 m²</td> <td>250 mg</td> </tr> <tr> <td>1.20 ~ 1.41 m²</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>1.42 ~ 1.63 m²</td> <td>350 mg</td> </tr> <tr> <td>1.64 m²以上</td> <td>400 mg</td> </tr> </tbody> </table>	体表面積	1回投与量	0.32 m ² 以下	50 mg	0.33 ~ 0.54 m ²	100 mg	0.55 ~ 0.76 m ²	150 mg	0.77 ~ 0.97 m ²	200 mg	0.98 ~ 1.19 m ²	250 mg	1.20 ~ 1.41 m ²	300 mg	1.42 ~ 1.63 m ²	350 mg	1.64 m ² 以上	400 mg
体表面積	1回投与量																		
0.32 m ² 以下	50 mg																		
0.33 ~ 0.54 m ²	100 mg																		
0.55 ~ 0.76 m ²	150 mg																		
0.77 ~ 0.97 m ²	200 mg																		
0.98 ~ 1.19 m ²	250 mg																		
1.20 ~ 1.41 m ²	300 mg																		
1.42 ~ 1.63 m ²	350 mg																		
1.64 m ² 以上	400 mg																		
効能又は効果	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病																		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。																		
備考	<p>2009年1月21日に「イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」の効能・効果でタシグナカプセル 200 mg の製造販売承認を取得</p> <p>2010年12月21日に「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」の効能・効果でタシグナカプセル 150 mg の剤型追加承認及び 200 mg の承認事項一部変更承認を取得</p> <p>2017年9月4日にタシグナカプセル 50 mg 剤型追加承認を取得</p> <p>2017年12月25日に小児用法・用量の追加でタシグナカプセル 50 mg，同 150 mg，同 200 mg の承認事項一部変更承認を取得</p>																		

変更の履歴	
前回提出日：平成30年12月4日	
変更内容の概要：	
変更理由：	

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
QT 間隔延長	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示す非臨床試験成績及び臨床試験での発現状況を踏まえ、QT 間隔延長を重要な特定されたリスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none">心血管系に対する安全性薬理試験（hERG チャンネル及び摘出ウサギ心臓を用いた電気生理学的試験）において、ニロチニブによる QT 間隔の延長作用が示唆された。CML 患者対象の外国第 IA 相試験（A2101 試験）において、血清中ニロチニブ濃度と QT 間隔の変化量には関連が認められ、400 mg を 1 日 2 回反復投与したときの Cmax に相当する濃度（2500 ng/mL）における QTcF 間隔のベースラインからの変化量は 13.1 msec と推定された。また、健康男性成人を対象にニロチニブが心臓に及ぼす影響を評価した外国第 I 相試験（A2119 試験）においても、血清中ニロチニブ濃度と QT 間隔の変化量には関連が認められた。イマチニブに抵抗性あるいは不耐容の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病（CML-CP/AP）成人患者対象の国内第 I/II 相試験（A1101 試験）、初発の CML-CP の成人患者対象の国際共同第 III 相試験（A2303 試験）、イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-CP の小児患者、又は初発の CML-CP の小児患者対象の国際共同第 II 相試験（A2203 試験）の併合解析における、QT 間隔延長に関連する事象の発現率は 7.1%（45/637 名）であり、重篤な有害事象の発現率は 1.4%であった。A2303 試験及び A2203 試験において、ベースラインから 30 msec を超える QTcF 間隔延長を認めた被験者の割合は、それぞれ 33.3%、26.3%であり、60 msec を超える QTcF 間隔延長を認めた被験者の割合は、それぞれ 0.9%、0%であった。外国臨床試験において、QT 間隔延長が寄与因子となった可能性のある突然死が心疾患又はその既往歴、心リスク因子のある患者で報告されている。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">通常の医薬品安全性監視活動追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，成人，長期使用） （重点調査項目として設定）特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，小児） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の QT 間隔延長に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「併用注意」、及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>骨髄抑制</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示す臨床試験での発現状況を踏まえ、骨髄抑制を重要な特定されたリスクと設定した。</p> <p>A1101 試験， A2303 試験， A2203 試験の併合解析で認めた骨髄抑制に関連する事象の発現率は 38.3%（244/637 名）であり， 重篤な有害事象の発現率は 3.5%であった。また， A1101 試験における主な事象は， 血小板減少症， 好中球減少症及び白血球減少症（各 10/23 名， 43.5%）であった。 A2303 試験における主な事象は， 血小板減少症（111/556 名， 20.0%）， 貧血（77 名， 13.8%）及び好中球減少症（74 名， 13.3%）であった。 A2203 試験における主な事象は， 貧血及び血小板数減少（各 5/58 名， 8.6%）， 好中球数減少及び血小板減少症（各 4 名， 6.9%）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として， 以下を実施する。 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病， 小児） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における骨髄抑制に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of リスク最小化活動として， 添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」， 「重要な基本的注意」， 及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成， 提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供し， 適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>動脈閉塞性事象</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<p>以下に示す臨床試験での発現状況を踏まえ、動脈閉塞性事象を重要な特定されたリスクと設定した。</p> <p>A1101 試験, A2303 試験, A2203 試験の併合解析で認めた動脈閉塞性事象（虚血性心疾患, 虚血性脳血管疾患及び末梢動脈閉塞性疾患等）の発現率は 11.9%（76/637 名）であり, 重篤な有害事象の発現率は 7.7%であった。また, A1101 試験における事象は, 狭心症, 末梢動脈閉塞性疾患, 急性心筋梗塞, 心筋虚血及びトロポニン T 増加（各 1 名, 4.3%）であった。A2303 試験における主な事象は, 狭心症（23 名, 4.1%）, 冠動脈疾患（12 名, 2.2%）及び末梢動脈閉塞性疾患（9 名, 1.6%）であった。A2203 試験における事象は, 狭心症（1 名, 1.7%）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病, 成人, 長期使用） 2. 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病, 小児） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における動脈閉塞性事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として, 添付文書の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <p style="margin-left: 2em;">医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成, 提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供し, 適正使用に関する理解を促すため。</p>
	<p>出血（頭蓋内出血, 消化管出血, 後腹膜出血）</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示す臨床試験での発現状況を踏まえ, 出血（頭蓋内出血, 消化管出血, 後腹膜出血）を重要な特定されたリスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A1101 試験, A2303 試験, A2203 試験の併合解析で認めた出血（頭蓋内出血, 消化管出血, 後腹膜出血）に関連する事象の発現率は 4.7%（30/637 名）であり, 重篤な有害事象の発現率は 2.2%であった。また, A1101 試験における事象は, 胃腸出血, 血便排泄, 硬膜下血腫及び出血性胃潰瘍（各 1 名, 4.3%）であった。A2303 試験における主な事象は, 直腸出血（7 名, 1.3%）, 胃腸出血（4 名, 0.7%）及び肛門出血（3 名, 0.5%）であった。なお, A2203 試験では認められなかった。

	<ul style="list-style-type: none"> イマチニブに抵抗性あるいは不耐容の移行期の慢性骨髄性白血病成人患者対象の外国第II相試験（A2101ph2E1試験）において、本剤との関連が否定できない死亡に至った頭蓋内出血が1例報告されている。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，成人，長期使用）（重点調査項目として設定） 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，小児） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における出血（頭蓋内出血，消化管出血，後腹膜出血）に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示す臨床試験での発現状況を踏まえ，感染症を重要な特定されたリスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> A1101試験，A2303試験，A2203試験の併合解析で認められた感染症に関連する事象（敗血症及び肺炎）の発現率は4.6%（29/637名）であり，重篤な有害事象の発現率は1.7%であった。また，A1101試験における事象は，肺炎（4名，17.4%），敗血症（2名，8.7%）であった。A2303試験における主な事象は，肺炎19名（3.4%），敗血症（3名，0.5%），敗血症性ショック及び肺感染（各2名，0.4%）であった。A2203試験における事象は，マイコプラズマ性肺炎（1名，1.7%）であった。 また，その他の海外臨床試験において，因果関係が否定できない敗血症の死亡例が報告されている。 A2303試験において，B型肝炎ウイルスの再活性化が1例（0.2%）報告されている。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，成人，長期使用） （重点調査項目として設定） 2. 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，小児） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における感染症に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
肝毒性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示す臨床試験及び市販後での発現状況を踏まえ，肝毒性に関連する事象を重要な特定されたリスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • A1101 試験， A2303 試験， A2203 試験の併合解析で認められたトランスアミナーゼ，ビリルビン増加に関連する事象（SMQ：肝臓関連臨床検査，徴候および症状，肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸）の発現率は 49.0%（312/637 名）であり，重篤な有害事象の発現率は 1.1%であった。また，A2203 試験における主な事象は，血中ビリルビン増加（18 名，31.0%），ALT 増加（17 名，29.3%），AST 増加（14 名，24.1%）であった。 • A1101 試験， A2303 試験， A2203 試験の併合解析で認められた薬物性肝障害に関連する事象（SMQ：肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害，非感染性肝炎，ただし，PT：肝性脳症予防，肝病変，肝臓手術，門脈肺高血圧症および門脈逆流を除く）の発現率は 3.6%（23/637 名）であり，重篤な有害事象の発現率は 0.5%であった。なお，肝炎（SMQ：非感染性肝炎）の発現率は，0.2%（1/637 名）であり，重篤な有害事象は認めなかった。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，小児） <p>【選択理由】</p>

	<p>製造販売後における肝毒性に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
膵炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示す臨床試験での発現状況を踏まえ，膵炎を重要な特定されたリスクと設定した。</p> <p>A1101 試験， A2303 試験， A2203 試験の併合解析で認めた膵炎に関連する事象の発現率は 2.4%（15/637 名）であり，重篤な有害事象の発現率は 1.1%であった。Grade 3 又は 4 の膵酵素異常として，アミラーゼ上昇が 1.9%，リパーゼ上昇が 10.4%に認められた。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，小児） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における膵炎に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
体液貯留	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示す臨床試験での発現状況を踏まえ，体液貯留を重要な特定されたリスクと設定した。</p>

	<p>A1101 試験, A2303 試験, A2203 試験の併合解析で認めた体液貯留に関連する事象の発現率は 22.9% (146/637 名) であり, 重篤な有害事象は 0.9%であった。また, A1101 試験における事象は, 浮腫 (4 名, 17.4%), 顔面浮腫及び末梢性浮腫 (各 2 名, 8.7%) であった。A2303 試験における主な事象は, 末梢性浮腫 (68 名, 12.2%), 体重増加 (42 名, 7.6%), 顔面浮腫及び眼瞼浮腫 (各 9 名, 1.6%) であった。A2203 試験における事象は, 体重増加 (3 名, 5.2%), 眼部腫脹及び口唇腫脹 (各 1 名, 1.7%) であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 (慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病, 成人, 長期使用) (重点調査項目として設定) 2. 特定使用成績調査 (慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病, 小児) <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における体液貯留に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として, 添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <p>医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成, 提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供し, 適正使用に関する理解を促すため。</p>
高血糖	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>以下に示す臨床試験での発現状況を踏まえ, 高血糖を重要な特定されたリスクと設定した。</p> <p>A1101 試験, A2303 試験, A2203 試験の併合解析で認めた高血糖に関連する事象の発現率は 10.7% (68/637 名) であり, 重篤な有害事象は認めなかった。Grade 3 又は 4 のグルコース上昇 (臨床検査値異常) は 7.1%であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として, 以下を実施する。 <p>特定使用成績調査 (慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病, 小児)</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における高血糖に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
心不全	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示す非臨床試験成績及び臨床試験での発現状況を踏まえ，心不全を重要な特定されたリスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ラット及びサルを用いた毒性試験（それぞれ 13 週，39 週）では，電子顕微鏡下での検査において心組織の構造変化を認めず，追加で実施したラットを用いた試験でもニロチニブによる心血管系への影響又は心不全を認めなかった。しかし，非臨床試験において，本剤は左室機能不全や心筋細胞の細胞死を誘導することが示されており，心不全はチロシンキナーゼ阻害薬のクラスエフェクトであることが示唆されている（Force et al. 2007）。 • A1101 試験，A2303 試験，A2203 試験の併合解析で認めた心不全に関連する事象の発現率は 2.0%（13/637 名）であり，重篤な有害事象の発現率は 0.8%であった。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，成人，長期使用） （重点調査項目として設定） 2. 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，小児） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における心不全に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>

間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験及び市販後での発現状況を踏まえ、間質性肺疾患を重要な特定されたリスクと設定した。

- A2303 試験で本剤と因果関係の否定できない重篤な間質性肺疾患が 1 例（0.2%）報告されている。A1101 試験，A2203 試験のいずれにおいても，間質性肺疾患の報告はなかった。
- 国内市販後において，本剤との関連が否定できない重篤な間質性肺疾患が 31 例報告されている（2017 年 1 月 31 日カットオフ）。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，成人，長期使用）（重点調査項目として設定）
 2. 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，小児）

【選択理由】

製造販売後における間質性肺疾患に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供

【選択理由】

医療関係者に対し確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。

腫瘍崩壊症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

国内市販後において，本剤との関連が否定できない重篤な腫瘍崩壊症候群が 5 例報告されている（2017 年 1 月 31 日カットオフ）ことから，重要な特定されたリスクと設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。

特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，小児）

	<p>【選択理由】 製造販売後における腫瘍崩壊症候群に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供 <p>【選択理由】 医療関係者に対し確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>消化管穿孔</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 以下に示す臨床試験及び市販後での発現状況を踏まえ，消化管穿孔を潜在的リスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • イマチニブに抵抗性あるいは不耐容の海外第Ⅱ相試験（A2101試験）において，因果関係が否定されない穿孔性胃腸潰瘍の死亡例が1例報告されている。なお，当該症例ではイブプロフェンが併用されており，当該薬剤による発現の可能性も否定できない。 • 国内市販後において，本剤との関連が否定できない重篤な胃穿孔，十二指腸穿孔，小腸穿孔が各1例報告されている（2017年1月31日カットオフ）。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の実薬品安全性監視活動 • 追加の実薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髓性白血病，小児） <p>【選択理由】 製造販売後における消化管穿孔に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の実薬品安全性監視活動として，添付文書「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加の実薬品安全性監視活動として以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供 <p>【選択理由】</p>

	医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。
心膜炎	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>以下に示す臨床試験及び市販後での発現状況を踏まえ、心膜炎を重要な潜在的リスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A2303 試験で本剤との関連が否定できない心膜炎が 1 例（0.2%）報告されている。A1101 試験，A2203 試験のいずれにおいても，心膜炎の報告はなかった。 ● 国内市販後において，本剤との関連が否定できない重篤な心膜炎が 4 例報告されている（2017 年 1 月 31 日カットオフ）。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，成人，長期使用）（重点調査項目として設定） 2. 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，小児） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における心膜炎に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として，添付文書「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
脳浮腫	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>以下に示す臨床試験及び市販後での発現状況を踏まえ，脳浮腫を重要な潜在的リスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 海外の臨床試験（A2101 試験）において，本剤との関連が否定できない重篤な脳浮腫が 1 例報告されている。 ● 国内市販後において，本剤との関連が否定できない重篤な脳浮腫が 1 例報告されている（2017 年 1 月 31 日カットオフ）。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動

	<ul style="list-style-type: none"> 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，小児） <p>【選択理由】 製造販売後における脳浮腫に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として，添付文書「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供 <p>【選択理由】 医療関係者に対し確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
皮膚悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>以下に示す非臨床試験成績を踏まえ，皮膚悪性腫瘍に関連する事象を重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>rasH2 トランスジェニックマウスに本剤を 0, 30, 100, 300 mg/kg/日で投与した 26 週間がん原性試験において，300 mg/kg/日投与群の皮膚に 50 例のうち，1 例で扁平上皮癌，10 例で良性扁平上皮乳頭腫を認めた（AUC 比較でヒト 1 日曝露量の約 30～40 倍に相当する投与量）。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動</p> <p>【選択理由】 本剤による皮膚悪性腫瘍の発現は極めて低いと考えられることから，自発報告や文献調査等で国内外の情報収集に努め，これらの情報を基に，必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「その他の注意」の項に記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 医療関係者に対し，注意喚起するため。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

引用文献

Force T, Krause DS, Van Etten RA (2007) Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*; 7:332-44.

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，成人，長期使用）	
【目的】 慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病患者における，国内使用実態下での本剤の安全性及び有効性を確認し，長期使用時，小児・高齢者・腎及び肝機能障害を有する患者での使用時も含めた問題点等を迅速に把握し，医薬関係者へ評価結果等を遅滞なく情報提供する。	
【実施計画】 <ul style="list-style-type: none">● 症例登録期間：本剤販売後から 2010 年 3 月 31 日● 実施期間：2009 年 2 月 16 日～2013 年 3 月 31 日● 目標症例数：700 例（2010 年 3 月 31 日までに本剤を使用開始した全症例）。● 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は最長 3 年間。● 調査項目：有害事象● 重点調査項目：心疾患，体液貯留，発疹，出血，感染症，間質性肺疾患，臨床検査 [血清リパーゼ，血清無機リン，血糖，AST (GOT)，ALT (GPT)，総ビリルビン，ビリルビン分画（直接，間接）]，肝障害又は腎障害を有する患者での肝機能又は腎機能に関する臨床検査値の推移 [AST (GOT)，ALT (GPT)，γ-GTP，ALP，LDH，総ビリルビン，又は BUN，血清クレアチニン，尿酸]	
【実施計画の根拠】 臨床試験における国内の症例が極めて限られていることから，本剤販売後 1 年間の推定投与例数 200 例において中間解析を実施した。当該中間解析結果に基づき，2010 年 3 月 31 日までに本剤を使用開始した全症例（700 例）を調査目標症例数とし，調査票回収対象とした。	
【節目となる予定の時期及びその根拠】 <ul style="list-style-type: none">● 本剤発売後初期に発現する有害事象及び使用実態を早期に把握するため，発売後 2～3 ヶ月又は 20～30 例の情報が集積された時点，及び 5～6 ヶ月時点で，投与 1 ヶ月目までの情報を収集・解析する。● 日本人での本剤の安全性・有効性に関する情報は限られており，早期にこれらの情報提供が必要であると考えられるため，本剤発売後 1 年間での調査予定症例数の 200 例を中間報告目標症例数と設定し，中間報告目標症例数 200 例の分冊 1 冊目（本剤投与開始～3 ヶ月後）の調査結果が集積した段階で，安全性・有効性の集	

	<p>計・解析を行い、評価結果を当局に報告する。本時点で収集されている分冊2冊目（100例を予定）の集計・解析による評価結果も併せて報告する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時、最終報告書作成時（2019年4月予定）。安全情報について包括的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 調査の進行に伴って得られる新たな知見を踏まえ、実施計画書の改訂の要否を検討し、必要に応じ改訂する。 重要な未知の副作用の発現が示唆された場合、副作用の発現頻度の大幅な増加が見られた場合、承認前と比較し、有効性・安全性に何らかの問題点が見出された場合等は、仮説を立て、それを検証するために特定使用成績調査若しくは製造販売後臨床試験の実施を検討する。 リスク要因が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂要否を検討する。
<p>特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，小児）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>QT 間隔延長，骨髄抑制，動脈閉塞性事象，出血（頭蓋内出血，消化管出血，後腹膜出血），感染症，肝毒性，膵炎，体液貯留，高血糖，心不全，心膜炎，間質性肺疾患，消化管穿孔，脳浮腫，腫瘍崩壊症候群</p> <p>【目的】</p> <p>CMLの小児患者に使用実態下で本剤を投与した時の安全性及び有効性の確認</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> 実施期間：2018年1月から2021年12月（予定） 目標症例数：18歳未満の慢性期又は移行期のCML患者として7例（安全性解析対象） 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は1年間。 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 観察期間の設定根拠： CMLの成人患者を対象とした特定使用成績調査での18歳未満の安全性の結果，及び，CMLの小児患者を対象とした臨床試験の安全性の結果，本剤の有害事象の大半は投与初期に発現していたことから本調査の観察期間を1年間と設定した。 目標症例数の設定根拠： 本調査におけるCMLの小児患者の登録推移及びCMLの小児患者を対象とした臨床試験の登録速度を考慮して7例の集積に1～2年かかることが想定された。実施可能性（登録期間（1～2年），観察期間（1年），データ固定・集計作業）を考慮し，目標症例数を7例と設定した。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p>

安全性情報について包括的な検討を行うため、安全性定期報告時、最終報告書作成時（2022年3月予定）に集計解析を実施し、報告書を作成する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化活動の策定要否を検討する。
- 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容の変更要否を検討する。

製造販売後臨床試験（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，小児）

イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病（以下，CML-CP）及び移行期慢性骨髄性白血病（以下，CML-AP），並びに初発の CML-CP の小児患者を対象とした国際共同第 II 相試験（A2203 試験）を，慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病の小児患者に対する本剤の製造販売承認取得後は，製造販売後臨床試験として継続実施する。

【目的】

- イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-CP 及び CML-AP，並びに初発の CML-CP の小児患者における本剤の有効性，安全性及び薬物動態（PK）プロファイルを評価する。

【実施計画】

- 実施期間：2013年8月～2021年3月（登録期間：2013年8月～2015年6月，観察期間：2013年8月～2020年10月）
- 試験デザイン：以下の小児 CML 患者（1歳以上18歳未満）に対するニロチニブ 230 mg/m² 1日2回投与時の有効性，安全性，PK パラメータを評価するための多施設共同，非盲検，非対照，第 II 相国際共同試験
 - イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-CP 患者
 - イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-AP 患者
 - 初発の CML-CP 患者
- 登録例数：59 例
- 有効性評価項目：主要評価項目は下表のとおり，対象患者ごとに設定した。

対象	主要評価項目
イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-CP 患者	PCR 測定に基づくサイクル 6 時点の MMR 率
イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-AP 患者	サイクル 3 終了時点までの CHR 率
初発の CML-CP 患者	PCR 測定に基づくサイクル 12 までの MMR 率 サイクル 12 時点の CCyR 率

- 安全性評価項目：重篤な有害事象を含むすべての有害事象

【実施計画の根拠】

国際共同第 II 相試験（A2203 試験）を，慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病の小児患者に対する本剤の製造販売承認取得後も製造販売後臨床試験として継続し，本剤の有効性及び安全性を評価する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

試験終了時

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

試験終了時に，必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク：QT 間隔延長，骨髄抑制，動脈閉塞性事象，出血（頭蓋内出血，消化管出血，後腹膜出血），感染症，肝毒性，膵炎，体液貯留，高血糖，心不全，間質性肺疾患，腫瘍崩壊症候群</p> <p>重要な潜在的リスク：消化管穿孔，心膜炎，脳浮腫</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の安全性の包括的な情報，副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また添付文書が改訂された場合には，資材の改訂，追加の資材作成，提供方法などの実施方法の改訂などを検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，特定使用成績調査の最終報告書提出時</p>

5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，成人，長期使用） （A1401 調査）	200 例／ 700 例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 最終報告書作成時 	実施中 ^{注)}	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 最終報告書作成時 （2019 年 4 月予定）
特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病，小児） （A1402 調査）	7 例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 最終報告書作成時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> 最終報告書作成時 （2022 年 3 月予定）
初発慢性期 Ph 陽性慢性骨髄性白血病（CML）小児患者又はイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期若しくは移行期 Ph 陽性 CML 小児患者に対するニロチニブ経口投与の有効性と安全性を評価する多施設共同，非盲検，非対照，製造販売後臨床試験 （A2203 試験）	59 例	<ul style="list-style-type: none"> 試験終了時 	承認事項一部変更承認時より実施	<ul style="list-style-type: none"> 最終報告書作成時 （2021 年 4 月予定）

注) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる 予定の時期	実施状況
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供	安全性定期報告書提出時 特定使用成績調査の最終報告書提出時	実施中 ^{注)}

注) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始