

アイクルシグ錠15mgに係る
医薬品リスク管理計画書

大塚製薬株式会社

(別紙様式2)

アイクルシグ錠 15mgに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アイクルシグ錠15mg	有効成分	ポナチニブ塩酸塩
製造販売業者	大塚製薬株式会社	薬効分類	87 4291
提出年月日		令和6年4月2日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】		【重要な潜在的リスク】
血管閉塞性事象	心不全	肺高血圧症
膵炎	高血圧	急性腎不全
骨髄抑制	出血	CYP3A 阻害剤との薬物相互作用
感染症	ニューロパチー	
重度の皮膚障害（剥脱性皮膚炎，多形紅斑等）	腫瘍崩壊症候群	
肝機能障害	不整脈	【重要な不足情報】
体液貯留	動脈解離	該当せず
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材：適正使用ガイド
患者向け資材：アイクルシグ錠を服用される方へ

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名:大塚製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2016年9月28日	薬効分類	87 4291
再審査期間	10年	承認番号	22800AMX00707
国際誕生日	2012年12月14日		
販売名	アイクルシグ錠 15 mg		
有効成分	ポナチニブ塩酸塩		
含量及び剤形	1錠中にポナチニブ塩酸塩 16.03 mg (ポナチニブとして 15 mg) を含有する白色のフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常, 成人にはポナチニブとして 45 mg を 1日 1回経口投与する。なお, 患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上, 適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから, 製造販売後, 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は, 全症例を対象に使用成績調査を実施することにより, 本剤使用患者の背景情報を把握するとともに, 本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し, 本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：
2023年9月15日

変更内容の概要：

- ① 1.1 安全性検討事項の重要な特定されたリスク及び 4. リスク最小化計画の概要の医療従事者向け資材：適正使用ガイドの安全性検討事項に動脈解離を追加
- ② 適正使用ガイドに動脈解離の項を追加

変更理由：

①~② レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果より動脈解離が VEGF 又は VEGF 受容体の阻害作用を有する薬剤の共通リスクと評価されたため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたりスク	
血管閉塞性事象	<p>重要な特定されたりスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において、血管閉塞性事象と本剤との関連性が認められている。血管閉塞性事象は患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため、重要な特定されたりスクとした。</p> <p>血管閉塞性事象に関する有害事象の発現率は、海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）（以下、全3試験）においてそれぞれ、36.9%（n=24/65）、22.5%（n=101/449）、14.3%（n=5/35）であり、グレード3以上の有害事象の発現率はそれぞれ30.8%（n=20/65）、14.0%（n=63/449）、8.6%（n=3/35）であった。全3試験とも血管閉塞性事象は主に動脈閉塞性事象であり、その発現率は、海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）においてそれぞれ、33.8%（n=22/65）、19.2%（n=86/449）、14.3%（n=5/35）であった。静脈閉塞性事象の発現率はそれぞれ4.6%（n=3/65）、5.1%（n=23/449）、0%（n=0/35）であり、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では末梢血管閉塞性事象又は静脈閉塞性事象は認められなかった。</p> <p>全3試験において動脈閉塞性事象の結果から、心血管閉塞性事象の発現率が脳血管閉塞性事象や末梢血管閉塞性事象よりも高かった。全3試験で最も多く認められた血管閉塞性事象は、狭心症、急性心筋梗塞又は心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患、冠動脈疾患、脳血管発作、深部静脈血栓症であり、グレード5の血管閉塞性事象は海外第Ⅰ相用量漸増試験、海外第Ⅱ相試験において合計5件報告され、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において発現は認められなかった。内訳は急性心筋梗塞/心筋梗塞、出血性脳梗塞、脳虚血、腸管虚血、末梢性虚血が各1件で、いずれも転帰死亡であった。閉塞性事象による死亡はCP-CML患者及び進行期患者で認められ、心血管、脳血管、末梢血管及び腸間膜血管の事象であった。</p> <p>全3試験において、末梢血管閉塞性事象の一つとして、重篤な網膜血管事象（網膜動脈閉塞及び網膜静脈閉塞）が確認されており、海外第Ⅰ相用量漸増試験では1.5%（n=1/65）、海外第Ⅱ相試験では1.8%（n=8/449）であり、海外製造販売後においては、本剤に起因する血管閉塞性事象による失明に至る視野喪失が確認されている。</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. 使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における血管閉塞性事象の発現状況を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 <p>通常のリスク最小化活動として、血管閉塞性事象に関する注意について、電子添文の〔警告、用法及び用量に関連する注意、特定の背景を有する患者に関する注意、重要な基本的注意、重大な副作用〕の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： 適正使用ガイドの作成、配布 2. 患者向け資材： アイクルシグ錠を服用される方への作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>血管閉塞性事象の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>膵炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病患者（CP-CML、AP-CML 及び BP-CML）又は Ph+ALL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）において本剤との関連が否定できない膵炎及び膵炎に関連する検査値異常が認められている。膵炎が発現した場合、患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>膵炎の有害事象の発現率は、海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）及び海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）でそれぞれ 13.8%（n=9/65）、6.7%（n=30/449）であり、CTCAE でグレード 3 以上の膵炎の有害事象の発現率はそれぞれ 7.7%（n=5/65）、5.6%（n=25/449）であった。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）で膵炎の発現は認められなかったものの、リパーゼ増加の有害事象の発現率は 31.4%（n=11/35）、グレード 3 以上は 17.1%（n=6/35）であった。また、アミラーゼ増加の有害事象の発現率は 11.4%（n=4/35）、グレード 3 以上は 8.6%（n=3/35）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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における膵炎の発現状況を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 <p>通常のリスク最小化活動として、膵炎に関する注意について、電子添文〔用法及び用量に関連する注意、特定の背景を有する患者に関する注意、重要な</p>

	<p>基本的注意，重大な副作用] の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材： <ul style="list-style-type: none"> 適正使用ガイドの作成，配布 <p>【選択理由】 膝炎の発現状況等に関する確実な情報提供を行い，重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</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>海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において本剤との関連が否定できない骨髄抑制が認められている。本剤の影響により，患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため，重要な特定されたリスクとした。</p> <p>骨髄抑制に関する有害事象の発現率は，海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）（以下，全 3 試験）においてそれぞれ，58.5%（n=38/65），58.4%（n=262/449），74.3%（n=26/35）でありその大多数がグレード 3 以上で，発現率はそれぞれ 41.5%（n=27/65），50.1%（n=225/449），71.4%（n=25/35）であった。全 3 試験で骨髄抑制のうち最も報告の多かった事象は，血小板数減少，好中球数減少，貧血，発熱性好中球減少症，白血球数減少，リンパ球減少，汎血球減少症であった。</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"> 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】 製造販売後における骨髄抑制の発現状況を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 <p>通常のリスク最小化活動として，骨髄抑制に関する注意について，電子添文の [用法及び用量に関連する注意，重要な基本的注意，重大な副作用] の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材： <ul style="list-style-type: none"> 適正使用ガイドの作成，配布 <p>【選択理由】 骨髄抑制の発現状況等に関する確実な情報提供を行い，重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>感染症</p>	

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において本剤との関連が否定できない感染症が認められ、発現率が高いことが認められている。骨髄抑制によって感染のリスクが増加することで、患者に重大かつ重篤な影響を及ぼすおそれがあるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>感染症に関する有害事象の発現率は、海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）（以下、全3試験）においてそれぞれ、78.5%（n=51/65）、62.4%（n=280/449）、60.0%（n=21/35）であった。グレード3以上の感染症に関する有害事象の発現率はそれぞれ40.0%（n=26/65）、19.8%（n=89/449）、11.4%（n=4/35）であった。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験でのグレード3以上の有害事象の内訳は、敗血症2.9%（n=1/35）、感染症2.9%（n=1/35）、感染性腸炎2.9%（n=1/35）、レジオネラ菌性肺炎2.9%（n=1/35）が認められた。海外第Ⅰ相用量漸増試験及び海外第Ⅱ相試験では、グレード5の事象として敗血症性ショックが5例、肺炎及び敗血症が3例、感染性小腸結腸炎、肺感染、ニューモシステス・イロベチ肺炎、真菌性肺炎、接合真菌症が各1例に認められた。全3試験で感染症のうち最も報告の多かった事象は、上気道感染、鼻咽頭炎、尿路感染、肺炎、副鼻腔炎、気管支炎、敗血症であり、本剤の休薬及び投与中止が必要となる帯状疱疹や結核の再活性化などの日和見感染も確認されている。</p> <p>また、2016年7月時点での海外の製造販売後の使用経験において、B型肝炎ウイルスのキャリアにおけるB型肝炎ウイルスの再活性化や、因果関係が否定できない重篤な進行性多巣性白質脳症が確認されている。</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. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における感染症の発現状況を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 <p>通常のリスク最小化活動として、感染症に関する注意について、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： <ul style="list-style-type: none"> ○ 適正使用ガイドの作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>感染症の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
	<p>重度の皮膚障害（剥脱性皮膚炎、多形紅斑等）</p>

	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において、本剤との関連が否定できない皮膚障害（剥脱性皮膚炎、多形紅斑等）が認められている。重度の皮膚障害は患者に重大かつ重篤な影響を及ぼすおそれがあるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>皮膚障害（剥脱性皮膚炎、多形紅斑等）に関する有害事象の発現率は、海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）においてそれぞれ 20.0%（n=13/65）、15.4%（n=69/449）、5.7%（n=2/35）であり、そのうちグレード 3 以上の有害事象の発現率はそれぞれ 9.2%（n=6/65）、10.9%（n=49/449）、2.9%（n=1/35）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： 【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. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】 製造販売後における重度の皮膚障害（剥脱性皮膚炎、多形紅斑等発疹等）の発現状況を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 通常のリスク最小化活動として、皮膚障害（剥脱性皮膚炎、多形紅斑等）に関する注意について、電子添文の〔重大な副作用〕の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： 適正使用ガイドの作成、配布 <p>【選択理由】 重度の皮膚障害（剥脱性皮膚炎、多形紅斑等）の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>肝機能障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において、本剤との関連が否定できない肝機能障害が認められている。肝機能障害が発現した場合、患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>肝機能障害に関する有害事象の発現率は、海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）（以下、全 3 試験）において、それぞれ 35.4%（n=23/65）、27.8%（n=125/449）、54.3%（n=19/35）であり、そのうちグレ</p>

	<p>ード 3 以上の肝機能障害に関する有害事象の発現率はそれぞれ 7.7% (n=5/65), 10.9% (n=49/449), 17.1% (n=6/35) であった。国内第 I/II 相試験ではグレード 3 以上の有害事象の内訳として ALT 増加 5.7% (n=2/35), AST 増加 5.7% (n=2/35), γ-GTP 増加 5.7% (n=2/35), 低アルブミン血症 2.9% (n=1/35), 肝酵素上昇 2.9% (n=1/35), 肝不全 2.9% (n=1/35) が認められた。グレード 5 の肝機能障害に関する有害事象として, 国内第 I/II 相試験の 30 mg を 3 日間投与された Ph+ALL の 1 例で肝不全が報告されており, 因果関係が否定されなかった。</p> <p>全 3 試験で肝機能障害のうち最も報告の多かった事象は主に臨床検査値に関するもので, ALT 増加, AST 増加, 血中アルカリホスファターゼ増加, γ-GTP 増加, 血中ビリルビン増加, 低アルブミン血症であった。</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. 使用成績調査 (全例調査) <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における肝機能障害の発現状況を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 <p>通常のリスク最小化活動として, 肝機能障害に関する注意について, 電子添文の [警告, 用法及び用量に関連する注意, 特定の背景を有する患者に関する注意, 重要な基本的注意, 重大な副作用] の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 : <ul style="list-style-type: none"> 適正使用ガイドの作成, 配布 <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害の発現状況等に関する確実な情報提供を行い, 重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>体液貯留</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由 :</p> <p>海外第 I 相用量漸増試験 (AP24534-07-101), 海外第 II 相試験 (AP24534-10-201) 及び国内第 I/II 相試験 (AP24534-11-106) において, 本剤との関連が否定できない体液貯留が認められているため, 重要な特定されたリスクとした。</p> <p>体液貯留に関する有害事象の発現率は, 海外第 I 相用量漸増試験 (AP24534-07-101), 海外第 II 相試験 (AP24534-10-201) 及び国内第 I/II 相試験 (AP24534-11-106) (以下, 全 3 試験) において, それぞれ 46.2% (n=30/65), 28.1% (n=126/449), 42.9% (n=15/35) であり, グレード 3 以上の発現率はそれぞれ 7.7% (n=5/65), 4.2% (n=19/449), 8.6% (n=3/35) であった。全 3 試験での体液貯留のうち最も報告の多かった事象は, 末梢性浮腫, 胸水, 心嚢</p>

	<p>液貯留，体液貯留であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】 製造販売後における体液貯留の発現状況を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 <p>通常のリスク最小化活動として，浮腫及び体液貯留に関する注意について，電子添文の〔重要な基本的注意，重大な副作用〕の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： <ul style="list-style-type: none"> 適正使用ガイドの作成，配布 <p>【選択理由】 体液貯留の発現状況等に関する確実な情報提供を行い，重篤に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>心不全</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅲ相試験（AP24534-11-106）において，本剤との関連が否定できない心不全が認められている。心不全が発現した場合，患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため，重要な特定されたリスクとした。</p> <p>心不全に関連する有害事象の発現率は，海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅲ相試験（AP24534-11-106）（以下，全3試験）においてそれぞれ7.7%（n=5/65），8.2%（n=37/449），2.9%（n=1/35）であり，グレード3以上の有害事象の発現率はそれぞれ，4.6%（n=3/65），5.3%（n=24/449）であり，国内第Ⅰ/Ⅲ相試験では認められなかった。グレード5の心不全関連の事象はいずれも海外第Ⅱ相試験で発現し，その内訳はうっ血性心不全1例，心肺不全1例であった。全3試験で，最も報告の多かった事象は，駆出率減少，うっ血性心不全，心不全であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】 製造販売後における心不全の発現状況を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 <p>通常のリスク最小化活動として、心不全に関する注意について、電子添文の [用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、重大な副作用] の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： <ul style="list-style-type: none"> 適正使用ガイドの作成、配布 2. 患者向け資材： <ul style="list-style-type: none"> アイクルシグ錠を服用される方への作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>心不全の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>高血圧</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅲ相試験（AP24534-11-106）において、本剤との関連が否定できない高血圧が認められているため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>高血圧に関する有害事象の発現率は、海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅲ相試験（AP24534-11-106）においてそれぞれ41.5%（n=27/65）、26.7%（n=120/449）、45.7%（n=16/35）であり、グレード3以上の高血圧に関する有害事象の発現率はそれぞれ7.7%（n=5/65）、10.0%（n=45/449）、37.1%（n=13/35）であった。</p> <p>2015年12月13日時点での海外の製造販売後の使用経験において、重篤な有害事象は130例に認められ、発現数が2例以上の重篤な有害事象は高血圧80例、血圧上昇37例、高血圧クリーゼ6例、収縮期血圧上昇5例、高血圧緊急症2例であった。いずれの症例も、本剤との因果関係が否定されなかった。海外の臨床試験及び製造販売後の使用経験において、腎動脈狭窄を伴う高血圧の悪化、不安定高血圧又は治療抵抗性的高血圧も報告がある。</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"> • 通常の高血圧安全性監視活動 • 追加の高血圧安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における高血圧の発現状況を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"> • 通常の高血圧リスク最小化活動 <p>通常の高血圧リスク最小化活動として、高血圧に関する注意について、電子添文の [重要な基本的注意、重大な副作用] の項及び患者向医薬品ガイドに記載し</p>

	<p>て注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材： <p>適正使用ガイドの作成，配布</p> 患者向け資材： <p>アイクルシング錠を服用される方への作成，配布</p> <p>【選択理由】 高血圧の発現状況等に関する確実な情報提供を行い，重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>出血</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において，本剤との関連が否定できない出血が認められているため，重要な特定されたリスクとした。</p> <p>出血に関する有害事象の発現率は，海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）（以下，全 3 試験）においてそれぞれ 35.4%（n=23/65），25.6%（n=115/449），22.9%（n=8/35）であり，グレード 3 以上の有害事象の発現率はそれぞれ 6.2%（n=4/65），6.2%（n=28/449），5.7%（n=2/35）であった。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験ではグレード 3 以上の有害事象として性器出血が 1 例，播種性血管内凝固が 1 例認められた。グレード 5 の出血性事象は，海外第Ⅰ相用量漸増試験及び海外第Ⅱ相試験で 5 例認められ，内訳は頭蓋内出血が 2 例，出血性胃炎，出血性脳梗塞，外傷性頭蓋内出血が各 1 例であった。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）ではグレード 5 の出血性事象は認められなかった。全 3 試験で，出血のうち最も報告の多かった事象は，鼻出血，点状出血，挫傷，斑状出血，歯肉出血であり，鼻出血，胃腸出血，硬膜下血腫については，グレード 3 以上の事象が 3 例以上に認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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"> 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】 製造販売後における出血の発現状況を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 通常のリスク最小化活動として，出血に関する注意について，電子添文の〔重大な副作用〕の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材： <p>適正使用ガイドの作成，配布</p> <p>【選択理由】</p>

	<p>出血の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>ニューロパチー</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において、本剤との関連が否定できない末梢神経障害として、多発ニューロパチーおよび末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチーが認められている。ニューロパチーが発現した場合、患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>ニューロパチーに関する有害事象の発現率は、海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において29.2%（n=19/65）、19.4%（n=87/449）、17.1%（n=6/35）であり、グレード3以上の有害事象の発現率はそれぞれ3.1%（n=2/65）、2.7%（n=12/449）、0%（n=0/35）であった。このうち海外第Ⅱ相試験において、重篤な神経障害は449例中、第Ⅶ脳神経麻痺及び感覚鈍麻各2例、歩行障害、顔面不全麻痺、第Ⅲ脳神経麻痺、第Ⅳ脳神経麻痺、末梢性ニューロパチー及び錯感覚各1例であり、歩行障害及び錯感覚各1例以外は本剤との因果関係が否定されなかった。また、2015年12月13日時点での海外製造販売後の使用経験において、ニューロパチーは166例に認められ末梢性ニューロパチーの1例で死亡が報告された。このうち重篤な有害事象は第Ⅶ脳神経麻痺が13例、末梢性ニューロパチーが6例、筋力低下が5例、感覚鈍麻が4例、錯感覚が2例あり、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】 製造販売後におけるニューロパチーの発現状況を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 <p>通常のリスク最小化活動として、ニューロパチーに関する注意について、電子添文の〔重大な副作用〕の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： <ul style="list-style-type: none"> 適正使用ガイドの作成、配布 <p>【選択理由】 ニューロパチーの発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る</p>

	等のリスクを最小化するため。
腫瘍崩壊症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において、本剤との関連が否定できない腫瘍崩壊症候群が報告されている。本事象は、本剤の薬理作用の観点から、患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>腫瘍崩壊症候群に関する有害事象の発現率は、海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において、それぞれ0%（n=0/65）、0.7%（n=3/449）、5.7%（n=2/35）であり、グレード3以上の有害事象の発現率はそれぞれ0%（n=0/65）、0.7%（n=3/449）、5.7%（n=2/35）であった。また、2015年12月13日時点での海外製造販売後の使用経験において、腫瘍崩壊症候群は9例に認められ、このうち重篤な症例は7例あり、そのうちの6例は、本剤との因果関係が否定されなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】 製造販売後における腫瘍崩壊症候群の発現状況を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 <p>通常のリスク最小化活動として、腫瘍崩壊症候群に関する注意について、電子添文の〔重大な副作用〕の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： <ol style="list-style-type: none"> 適正使用ガイドの作成、配布 <p>【選択理由】 腫瘍崩壊症候群の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
不整脈	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において、本剤との関連が否定できない不整脈が認められている。不整脈が発現した場合、患者に重</p>

	<p>大な影響を及ぼす可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>不整脈に関する有害事象の発現率は、海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）（以下、全3試験）において、それぞれ38.5%（n=25/65）、16.9%（n=76/449）、14.3%（n=5/35）であり、グレード3以上の有害事象の発現率はそれぞれ15.4%（n=10/65）、6.2%（n=28/449）、5.7%（n=2/35）であった。グレード5の不整脈関連の事象は、いずれも海外第Ⅱ相試験で心停止が3件報告された。全3試験で、不整脈のうち最も報告の多かった事象は心房細動、頻脈、動悸及び心電図QT延長であった。</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. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における不整脈の発現状況を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 <p>通常のリスク最小化活動として、不整脈に関する注意について、電子添文の〔重大な副作用〕の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： <ul style="list-style-type: none"> 適正使用ガイドの作成、配布 2. 患者向け資材： <ul style="list-style-type: none"> アイクルシグ錠を服用される方への作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>不整脈の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>動脈解離</p>	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p><u>医薬品医療機器総合機構のレセプト情報・特定健診等情報データベースを用いた調査結果より、VEGF又はVEGF受容体の阻害作用を有する薬剤（VEGF/VEGFR阻害剤）では、動脈解離が既知のリスクであるベバシズマブ（遺伝子組換え）と比較して、動脈解離の発現リスクが一貫して同程度以上に高い傾向が認められている（https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf）。</u></p> <p><u>本剤のキナーゼ選択性プロファイルを検討した <i>in vitro</i> 試験において、VEGF受容体ファミリーであるVEGFR1及びVEGFR2のキナーゼに対して、それぞれIC₅₀値として3.7 nM及び2.9 nMの阻害活性を有することが確認されている。</u></p> <p>動脈解離に関する有害事象は、海外では米国とブルガリアにおいてそれぞ</p>

	<p>れ 1 件の報告が確認されているが、1 件は本剤との因果関係が否定されており、もう 1 件は因果関係の評価が実施されていない。また、国内でも本剤に関する動脈解離の報告は確認されていない。しかしながら、動脈解離が発現した場合、患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】 製造販売後における動脈解離の発現状況を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 通常のリスク最小化活動として、動脈解離に関する注意について、電子添文の〔重大な副作用〕の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： 適正使用ガイドの作成，配布 <p>【選択理由】 動脈解離の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>肺高血圧症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）において認められていないが、海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101）及び海外第 II 相試験（AP24534-10-201）において、本剤との関連が否定できない肺高血圧が認められている。肺高血圧が発現した場合、患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため重要な潜在リスクとした。なお、他の BCR-ABL TKI においても、肺高血圧症（肺動脈性肺高血圧症）は注意すべき事象とされている。</p> <p>肺高血圧症に関する有害事象の発現率は、海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101）及び海外第 II 相試験（AP24534-10-201）において、それぞれ、4.6%（n=3/65）、2.0%（n=9/449）であり、グレード 3 以上の有害事象の発現率は海外第 II 相試験（AP24534-10-201）の 0.9%（n=4/449）であり因果関係が否定できず、そのうち 2 例が重篤例であった。また、2015 年 12 月 13 日時点での海外製造販売後の使用経験において、重篤な有害事象は 5 例に認められ、肺動脈性肺高血圧症が 3 例、肺高血圧症が 2 例であった。この 5 例は、本剤との因果関係が否定できなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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>1. 使用成績調査（全例調査）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における肺高血圧症の発現状況を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 通常のリスク最小化活動として、肺高血圧症に関する注意について、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： 適正使用ガイドの作成，配布 <p>【選択理由】 肺高血圧症の発現状況等に関する確実な情報提供を行い，重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>急性腎不全</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅲ相試験（AP24534-11-106）において，本剤との関連が否定できない急性腎不全が認められている。急性腎不全が発現した場合，患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため，重要な潜在リスクとした。</p> <p>急性腎不全及び腎機能障害に関する有害事象の発現率は，海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅲ相試験（AP24534-11-106）（以下，全3試験）において，それぞれ13.8%（n=9/65），4.7%（n=21/449），11.4%（n=4/35）であり，グレード3以上の有害事象の発現率はそれぞれ7.7%（n=5/65），1.8%（n=8/449），2.9%（n=1/35）であった。重篤例としては，海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）での急性腎不全2例，腎不全1例，海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）での急性腎不全3例，腎不全2例，国内第Ⅰ/Ⅲ相試験（AP24534-11-106）での急性腎不全1例であり，いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。しかし，全3試験で認められた有害事象については，本剤との因果関係が否定された症例が多かったため，重要な潜在リスクとした。</p> <p>また，海外の製造販売後の使用経験において，急性腎不全及び腎機能障害が58例認められた。内訳は急性腎不全18例，腎機能障害4例，腎不全28例，腎障害5例，高窒素血症2例，血液透析1例が認められた。そのうち，腎不全の17例，急性腎不全の12例，腎機能障害の2例は，本剤との因果関係が否定されなかった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査）

	<p>【選択理由】 製造販売後における急性腎不全の発現状況を詳細に把握するため。</p> <hr/> <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 通常のリスク最小化活動として、急性腎不全に関する注意について、電子添文の〔その他の副作用〕の項に記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： 適正使用ガイドの作成，配布 <p>【選択理由】 急性腎不全の発現状況等に関する確実な情報提供を行い，重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>CYP3A 阻害剤との薬物相互作用</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： ポナチニブの代謝は主として CYP3A を介すると考えられている。薬物相互作用試験において、ケトコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤）400mg との併用により、本剤の血中濃度が単独投与時と比べて上昇した。本剤と強力な CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用時にはポナチニブの曝露量増加に伴い、動脈の血管閉塞性事象，高血圧，血小板減少症，膵炎，発疹，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，リパーゼ増加等の発現のリスクが増大するおそれがあるため，本薬理作用の観点から重要な潜在リスクとした。</p> <hr/> <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 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。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】 製造販売後における CYP3A 阻害剤との併用状況をより詳細に把握し，必要な安全対策を実施するため。</p> <hr/> <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 通常のリスク最小化活動として，CYP3A に関する注意について，電子添文の〔相互作用〕の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： 適正使用ガイドの作成，配布 <p>【選択理由】</p>

	CYP3A 阻害剤の併用に関連する有害事象の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。
重要な不足情報	
該当せず	

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。

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，外国措置報告等の安全性情報の評価並びに当局への届出	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 血管閉塞性事象，膀胱炎，骨髄抑制，感染症，重度の皮膚障害（剥脱性皮膚炎，多形紅斑等），肝機能障害，体液貯留，心不全，高血圧，出血，ニューロパチー，腫瘍崩壊症候群，不整脈，肺高血圧症，急性腎不全，CYP3A 阻害剤との薬物相互作用</p> <p>【目的】 本剤を使用した症例について，製造販売後の使用実態下における安全性，有効性に関する以下の事項を確認することを目的として，承認条件に基づき全例調査を行う。</p> <p>(1) 未知の副作用の把握 (2) 副作用の発生状況 (3) 安全性・有効性等に影響を与えられ考えられる要因</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数：CML 患者及び Ph+ALL 患者 500 例 ・ 実施予定期間：販売開始から 2025 年 9 月（全例調査の承認条件解除まで調査を実施する。） ・ 登録予定期間：販売開始から 2025 年 9 月（全例調査の承認条件の解除まで登録を継続する。） ・ 実施方法：全例調査方式にて，本剤を使用された全例を調査対象とする。本剤の初回投与開始日が 2018 年 6 月 30 日以前の症例を調査票作成対象とする（転院元で 2018 年 6 月 30 日以前に初回投与開始された転院症例を含む）。2018 年 7 月 1 日以降に本剤を初回投与開始する症例については，原則として調査票作成を依頼せず，症例登録のみとする。但し，全例調査にかかる承認条件に関して行う医薬品部会への報告までの間は，患者の登録は継続し，必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。 ・ 観察期間：投与開始から 2 年間，投与終了・中止の場合はその時点までを観察期間とする。 ・ 調査項目：患者背景，本剤や他の治療薬の投与状況，有害事象や臨床検査値等の安全性情報，骨髄検査や血液学的効果等の有効性情報等。 ・ 解析項目：安全性に関する事項では患者背景別副作用・感染症発現状況，重篤な副作用等（特に血管閉塞性事象）のリスク要因，有効性に関する事項では患者背景別有効性評価項目の検討等。 ・ 重点調査項目：血管閉塞性事象 	

【実施計画の根拠】

・ 目標症例数：本剤の海外・国内の臨床試験〔海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）〕の安全性情報から、最も重要なリスクとして血管閉塞性事象の発現率を基に目標症例数を設定した。

血管閉塞性事象発現への影響を検討するリスク因子として、年齢、虚血性疾患の既往歴、糖尿病の合併、高血圧の合併及び脂質異常症の合併の計5項目を想定し、多変量ロジスティック回帰分析及び単変量ロジスティック回帰分析を実施する予定である。

上記3試験でのCP-CML患者、難治性のPh+白血病患者（合計549例）において、2年後の血管閉塞性事象の副作用発現率は13.3%（95%信頼区間：10.0-17.7%）であった。上記5項目（年齢、虚血性疾患の既往歴、糖尿病の合併、高血圧の合併、脂質異常症の合併）のリスク因子を検討するためには少なくとも50以上のイベントの観察が必要と考え、血管閉塞性事象の副作用発現率13.3%を期待発現率とし、発現例数が50例以上となるには376例が必要と算出した。そこで、脱落率を考慮して本調査の目標例数を500例とした。

・ 実施方法：通常診療の使用実態下における安全性及び有効性を収集し評価することを目的として、全例調査とする。

・ 観察期間：海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）及び海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において、ほとんどの有害事象の初回発現までの期間の中央値は全て投与開始後3か月以内であった。一方、重要なリスクである血管閉塞性事象の初回発現時期の中央値は海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）で投与後316日及び海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）で222日、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）では175日であり、全て投与後6か月から1年までの期間内に発現していた。血管閉塞性事象は発現までの期間が比較的長く、投与期間が1年を超えた場合においても発現が認められたため、血管閉塞性事象及びその他主要な有害事象の発現を十分に把握できる期間を考慮し、観察期間を2年間とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・ 第6回安全性定期報告時に中間集計を実施し、安全性及び有効性を評価する。
- ・ 調査票作成対象症例の全ての調査データの固定が完了した段階で最終報告書を作成する。

【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医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">• 新たな安全性検討事項の追加の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策の策定要否について検討を行う。• 既存の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。 |
|--|---|

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査
「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の使用成績調査の項を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起	
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	
	<p>【安全性検討事項】 血管閉塞性事象，膵炎，骨髄抑制，感染症，重度の皮膚障害（剥脱性皮膚炎，多形紅斑等），肝機能障害，体液貯留，心不全，高血圧，出血，ニューロパチー，腫瘍崩壊症候群，不整脈，<u>動脈解離</u>，肺高血圧症，急性腎不全，CYP3A 阻害剤との薬物相互作用</p> <p>【目的】 医療従事者に対する注意喚起と本剤の適正使用を促すための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 MR 等が医療機関訪問時に，医療従事者に本資料を提供及び説明し，本剤の適正使用を推進する。</p> <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】 情報入手時及び安全性定期報告の提出時に，本剤の副作用の発現状況等を確認する。本結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，電子添文の改訂を含め，資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。これらの必要性がないと判断される場合には，本情報提供の継続の要否について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，電子添文改訂時</p>
患者向け資材：アイクルシグ錠を服用される方へ	
	<p>【安全性検討事項】 血管閉塞性事象，心不全，高血圧，不整脈</p> <p>【目的】 本剤の投与開始に際し，副作用及び危険因子に関する情報を患者に確実に提供し，危険因子のコントロールに心掛けるようにするとともに，副作用の早期発見につながる自覚症状に注意して，すみやかに医師へ連絡することを患者に促し，安全に服薬できることを推進するため。</p> <p>【具体的な方法】 MR 等が医療機関訪問時に，医療従事者に本資料を提供，説明し，患者への資材提供との活用を依頼する。</p> <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】 電子添文改訂時に，必要に応じて患者向け資材も改訂し，改訂版を MR が提供，説明し，改訂資材の活用を依頼する。 報告の予定時期：安全性定期報告時，電子添文改訂時</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				
副作用の自発報告, 文献・学会抄録, 外国の安全確保措置の評価及び当局への報告				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6 ヵ月後	終了	作成済み(2017年7 月提出)
使用成績調査	500例	・安全性定期報 告時 ・中間集計時 (第6回安全性 定期報告時) ・最終報告書作 成時(調査票作 成対象症例の全 データが集積さ れた時点)	実施中	・中間報告書作成済み (2020年3月提出) ・最終報告書作成時 (2023年4月)
ダサチニブ又はニロ チニブが無効な慢性 骨髄性白血病 (CML)又はチロ シンキナーゼ阻害薬 による前治療が無効 なPh+急性リンパ性 白血病(ALL)を有 する日本人患者を対 象とした製造販売後 臨床試験	34例 (組み入れ症例 数:35例)	・安全性定期報 告時 ・最終報告書作 成時	終了	作成済み(2021年3 月提出)

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	500 例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・中間集計時（第6回安全性定期報告時） ・最終報告書作成時 （調査票作成対象症例の全データが集積された時点） 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・中間報告書作成済み（2020年3月提出） ・最終報告書作成時（2023年4月）
ダサチニブ又はニロチニブが無効な慢性骨髄性白血病（CML）又はチロシンキナーゼ阻害薬による前治療が無効な Ph+急性リンパ性白血病（ALL）を有する日本人患者を対象とした製造販売後臨床試験	34 例 （組み入れ症例数：35 例）	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時 	終了	作成済み（2021年3月提出）

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供, 患者向医薬品ガイドの作成, 配布		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月間	終了
医療従事者向け資材：適正使用ガイド	安全性定期報告時 電子添文改訂時	実施中
患者向け資材：アイクルシグ錠を服用される方へ	安全性定期報告時 電子添文改訂時	実施中