

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼインヒビター

薬価基準収載

アイクルシグ[®]錠 15^{mg}

ICLUSIG[®] tablets 15^{mg}

ポナチニブ塩酸塩錠

劇薬 処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 心筋梗塞、脳梗塞、網膜動脈閉塞症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓塞栓症等の重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。本剤の投与開始前に、虚血性疾患（心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患等）、静脈血栓塞栓症等の既往歴の有無、心血管系疾患の危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症等）の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、胸痛、腹痛、四肢痛、片麻痺、視力低下、息切れ、しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。[8.2、11.1.1-11.1.4参照]
- 1.3 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、9.3、11.1.7参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

適正使用に関するお願い

本適正使用ガイドでは、アイクルシグを適正に使用していただくため、適正な患者の選択、投与直前の投与可否の判断、注意すべき副作用と対策、減量・休薬等の対応について紹介しています。最新の電子添文をご熟読の上、本ガイドを参考にアイクルシグの適正使用をお願いいたします。

注意すべき副作用

- 血管閉塞性事象
- 出血
- 骨髄抑制
- 心不全
- 高血圧
- 不整脈
- 肝機能障害
- 腫瘍崩壊症候群
- 膵炎
- ニューロパチー
- 体液貯留
- 肺高血圧症
- 感染症
- 急性腎不全
- 重度の皮膚障害
- 動脈解離

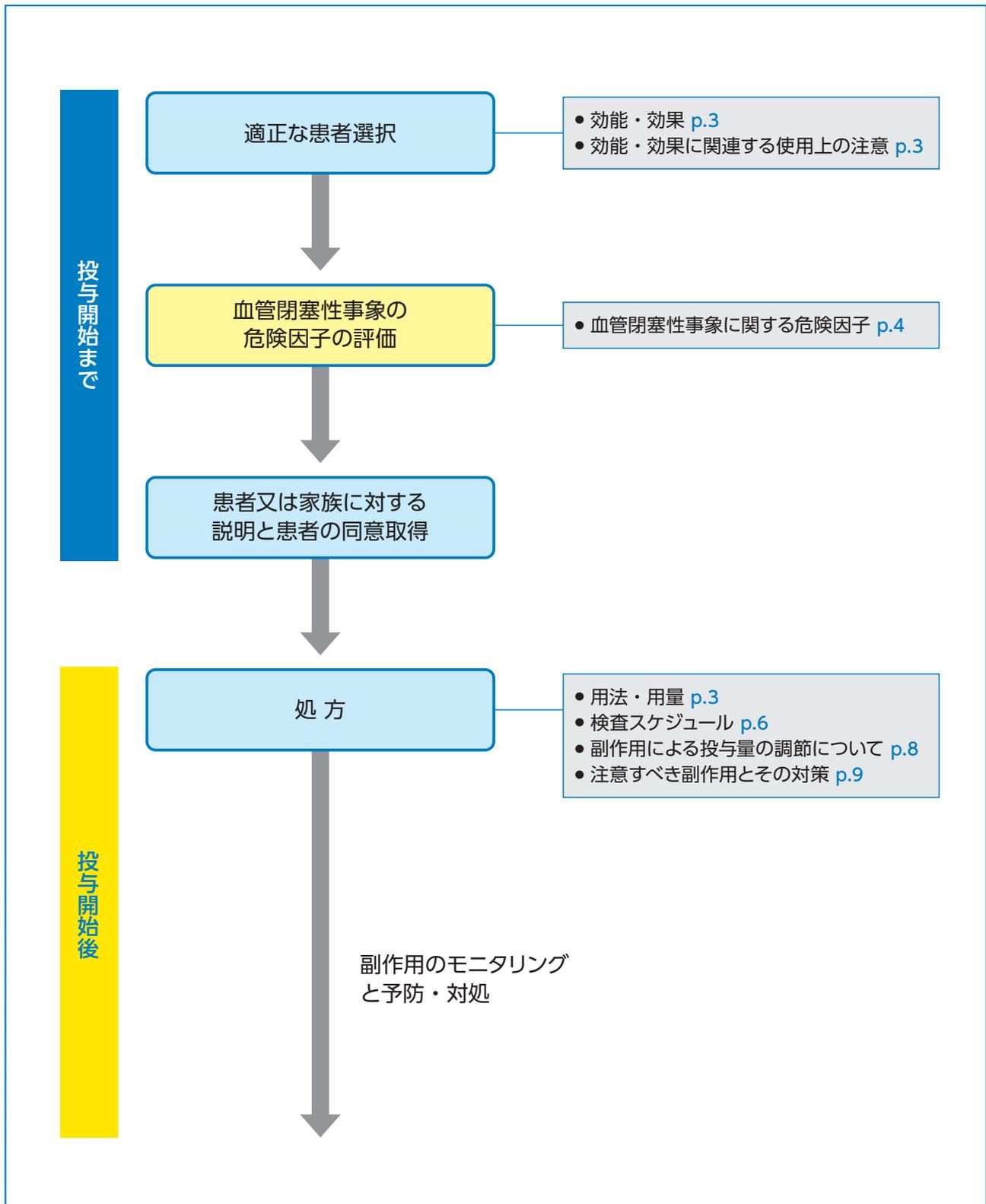
血管閉塞性事象について

- 本剤投与による致命的な、もしくは重症例を含む血管閉塞性事象が認められています。
- 血管閉塞性事象発症リスク低減のために、以下の点を十分に考慮の上、使用してください。
 - 本剤投与開始前及び再開時に循環器内科医を含む、適切な診療科と連携し、患者の心血管系の評価を実施してください。
 - 本剤投与中は、定期的に心血管系の評価を実施し、危険因子の積極的なコントロールを行ってください。

- 本剤を投与する患者の選択にあたり、他のBcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の有効性が期待できる場合には、他剤による治療を優先してください。

目次

I	適正使用のフロー	2
II	効能又は効果／用法及び用量	3
III	血管閉塞性事象に関する危険因子	4
IV	患者又は家族への説明と同意取得	5
V	検査スケジュール等	6
VI	副作用による投与量の調節について	8
VII	注意すべき副作用とその対策	9
	1. 血管閉塞性事象	9
	2. 骨髄抑制	13
	3. 高血圧	14
	4. 肝機能障害	15
	5. 膵炎	16
	6. 体液貯留	17
	7. 感染症	18
	8. 重度の皮膚障害	19
	9. 出血	20
	10. 心不全	20
	11. 不整脈	22
	12. 腫瘍崩壊症候群	23
	13. ニューロパチー	24
	14. 肺高血圧症	25
	15. 急性腎不全	25
	16. 動脈解離	26
VIII	その他の適正使用に関する情報	28
	1. 慢性期患者と進行期患者との有害事象発現率の比較	28
	2. 臨床試験における国内外での本剤の安全性の差異	30
	3. 前治療 TKI と本剤との交差不耐容	30
	4. 本剤の用量強度と血管閉塞性事象発現との関連	32
	5. 国内第 I / II 相試験及び海外第 II 相試験における MCyR 又は MaHR 達成後の減量の有無と奏効の維持	35
	6. 国内第 I / II 相試験及び海外第 II 相試験で主要評価項目を達成した患者における、主要評価項目又は血液学的奏効を達成した時期	35
	7. 使用成績調査の安全性の結果	36
	8. 海外第 III 相試験における安全性の結果及び試験中止理由	39
	9. 国内第 I / II 相試験及び海外第 II 相試験における変異別の主要評価項目の結果	41
	10. 薬物相互作用	43
	● 参考文献	44



4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用すること。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

- 本剤を投与する患者の選択にあたり、他のBcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の有効性が期待できる場合には、他剤による治療を優先してください。

6. 用法及び用量

通常、成人にはボナチニブとして45mg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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 血管閉塞性事象又はGrade 3以上の心不全が発現した場合は、直ちに本剤を投与中止すること*。なお、副作用が消失し、治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合は、本剤投与を再開できるが、再開する際には、本剤の減量を考慮すること。[8.2、8.4、9.1.2-9.1.5、11.1.1-11.1.4、11.1.13参照]
- 7.3 血管閉塞性事象及びGrade 3以上の心不全以外の副作用が発現した場合には、以下の基準**を参考に、本剤を休薬、減量又は投与中止すること。

*血管閉塞性事象についてはp.12を、Grade 3以上の心不全についてはp.21を参照してください。

**骨髄抑制についてはp.13を、肝機能障害についてはp.15を、肺炎／リパーゼ及びアミラーゼの増加についてはp.16を、Grade 2の心不全についてはp.21を、その他非血液系の副作用についてはp.8を参照してください。

血管閉塞性事象に関する危険因子

●本剤の投与により以下の血管閉塞性事象があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されています。

- 心筋梗塞
- 脳梗塞
- 網膜動脈閉塞症
- 末梢動脈閉塞性疾患
- 静脈血栓塞栓症

●動脈の血管閉塞性事象は以下の患者で有意に発現頻度が高いこと(危険因子)が海外第I相、第II相及び第III相試験の671例を対象とした解析で示されています。

- 高齢の患者 (1.63)
- 虚血性疾患の既往歴を有する患者 (2.65)

()内は多変量解析のオッズ比

●本剤の使用成績調査¹⁾では、血管閉塞性事象の副作用発現へのリスク因子の検討の結果、以下の因子が有意(オッズ比の95%CIが「1」を含まない)であり、血管閉塞性事象の副作用発現のリスク因子の可能性が示唆されています。

〈単変量ロジスティック回帰分析*〉

- 年齢 (1.037)^{a)}
- 使用目的 CML-AP vs Ph⁺ALL (2.873)^{b)}
- 合併症 高血圧 有 vs 無 (2.089)^{c)}
- 合併症 糖尿病 有 vs 無 (2.052)^{c)}

〈多変量ロジスティック回帰分析**〉

- 年齢 (1.031)^{d)}

()内は、a) 1歳ごとの粗オッズ比、b) Ph⁺ALL患者に対するCML-AP患者の粗オッズ比、c) 無に対する有の粗オッズ比、d) 1歳ごとの調整済みオッズ比

*各リスク因子を説明変数、血管閉塞性事象の副作用の発現有無を目的変数として実施。

**臨床的な観点から選択したリスク因子[年齢、喫煙歴、合併症 高血圧、合併症 糖尿病、合併症 脂質異常症、虚血性疾患の既往、平均1日投与量(休業期間含む)]及び単変量ロジスティック回帰分析で有意であった因子[年齢、合併症 高血圧、合併症 糖尿病]を説明変数、血管閉塞性事象の副作用の発現有無を目的変数として実施。なお、「使用目的(CML-AP vs Ph⁺ALL)」については、CML-AP患者数が特に少なかったため説明変数としては不採用とした。

●本剤投与開始前に、下記のチェックリストを用いて血管閉塞性事象の危険因子の確認及び積極的な管理を行ってください。

血管閉塞性事象の危険因子に関するチェックリスト

高齢 (65歳以上)	<input type="checkbox"/> 65歳未満	<input type="checkbox"/> 65歳以上
虚血性疾患の既往歴	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり
合併症	高血圧	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり → 高血圧のコントロール状況を確認してください。
	糖尿病	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり → 糖尿病のコントロール状況を確認してください。
	脂質異常症 (高脂血症)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり → 脂質異常症のコントロール状況を確認してください。

喫煙歴及びBMI

喫煙歴	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり (___ 本/日、 ___ 年間)、 現在喫煙： <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
BMI	<input type="checkbox"/> 25未満	<input type="checkbox"/> 25以上

IV

患者又は家族への説明と同意取得

本剤を投与する患者本人又はその家族の方に対して、本剤の服用前に本剤の効果、予想される副作用、副作用対策等、治療上のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を取得してから投与を開始してください。

患者が本剤を服用している間に服薬状況や自覚症状の変化があった場合にはすぐに医師に連絡するように注意喚起を行ってください。

本剤の投与を適切かつ安全に行っていただくため、「アイクルシグ®錠を服用される方へ」を作成しています。

これら患者向け資材等を活用し、特に血管閉塞性事象発現低減のために危険因子をコントロールすることが重要であることを啓発し、患者の生活習慣について適切な指導をお願いします。

医薬品リスク管理計画 (RMP)
本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

アイクルシグ®錠 を服用される方へ

監修

畠 清彦 先生 国際医療福祉大学医学部 教授
伊莉 裕二 先生 東海大学医学部内科学系 循環器内科 教授
三浦 昌朋 先生 秋田大学大学院医学系研究科 病態制御医学系 薬物動態学講座 教授

アイクルシグ®錠を服用される方へ

1) 検査スケジュール

本剤の投与を開始する前に、必ず、血圧、心電図、頸動脈エコー、心エコー、ABI検査、血液検査等により、患者の心血管系疾患の危険因子の評価を実施してください。血管閉塞性事象の危険因子である高齢、虚血性疾患の既往歴、高血圧、糖尿病、脂質異常症等に注意し、これらの危険因子の積極的な管理を行ってください。また、肝機能障害、心不全、肺炎、骨髄抑制等の副作用にも注意してください。

- 本剤投与開始前及び投与開始後3ヵ月間は2週間ごと、その後は1ヵ月ごと、また、患者の状態に応じて血球数算定、肝機能、酵素素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。その他の検査項目については、下記の海外第Ⅱ相試験の検査スケジュールをご参考にモニタリングや検査を実施してください。

CML患者及びPh+ALL患者を対象とした海外第Ⅱ相試験における検査スケジュール

サイクル (1サイクルは28日)	スクリーニング	サイクル 1		サイクル 2		サイクル 3			CP-CML 患者		
		1	15	1	15	1	15	28	サイクル 4~13	サイクル 15、18、21、24、27、30、33、36、39の終了時	以降、6サイクルごとの終了時
									AP、BP-CML、Ph+ALL 患者		
投与日	-21~1	1	15	1	15	1	15	28	1	28	以降、6サイクルごとの終了時
内科及び外科的病歴及び人口統計学的特性 ¹	●										
白血病の診断及び過去の癌治療	●										
BCR::ABL 変異歴	●										
バイタルサイン ²	●	●	●	●		●			●		●
肝脾腫大及び ECOG PS を含む理学的検査	●	●	●	●		●			●		●
血清生化学検査 ³	●	●	●	●	●	●	● ⁶		●		●
血清トリグリセリド	●										
プロトロンビン時間 /PTT	●										
妊娠検査	●										
心電図 ⁴	●			●						●	
心エコー ⁵	●									●	
有害事象									継続して実施		
併用薬									継続して実施		

1. 人口統計学的特性は、患者の年齢、性別、人種等とした。

2. バイタルサインは、体温、脈拍、呼吸数及び血圧(座位)を含む。身長及び体重の測定はスクリーニング時のみ実施。

3. 血清生化学検査は、末梢血中のナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸、血中尿素窒素、血糖、アルブミン、クレアチニン、マグネシウム、リン、カルシウム等を含む。

4. すべての心電図検査は 12 誘導で実施。スクリーニング時の心電図検査は、治験薬初回投与前 21 日以内に実施。QTc 間隔の算出には Fridericia 法を用い、スクリーニング時の QTcF 間隔は組み入れ基準で規定した正常範囲内でなければならないこととした。試験期間中に QTcF を延長させることが知られている薬剤を使用していた場合には、臨床的必要性に応じて追加の心電図モニタリングを実施。

5. 心エコーは 21 日間のスクリーニング期、サイクル 3 の終了時及び臨床的に必要な時期に実施。試験期間中に異常がみられた場合のみ、治験薬投与終了時又は追跡調査来院時にも心エコーを実施。

6. CP-CML 患者のみ検査を実施。

2) 臨床検査の実施

最新の電子添文を参照し、本剤投与開始前及び投与中は定期的な検査を実施してください。

各検査項目と注意する副作用

検査項目	副作用
血圧	高血圧
体重	体液貯留
心電図	心筋梗塞、心不全
心血管疾患の危険因子	血管閉塞性事象
心機能(心エコー等)	心不全
肝機能	肝機能障害
膵酵素	膵炎
血球算定	骨髄抑制
B型肝炎ウイルス	B型肝炎ウイルスの再活性化
眼科検査	眼障害
前治療の副作用の内容の確認	他のチロシンキナーゼ阻害薬との交差不耐容

3) 臨床症状の観察

特に血管閉塞性事象が疑われる下記の臨床症状について、十分な観察を実施してください。

注意する副作用と臨床症状

副作用	臨床症状
心筋梗塞	悪心、虚血性胸痛、呼吸困難等
脳梗塞	めまい、対側の片麻痺、構音障害、片側感覚消失等
末梢動脈閉塞性疾患	四肢の痛み、冷感、しびれ等
網膜動脈閉塞症、網膜静脈血栓症	視力減退、霧視等
静脈血栓塞栓症	呼吸困難、胸痛、失神等

本剤投与中に副作用が発現した場合には、患者の状態に応じて適宜減量、休薬又は投与を中止してください。

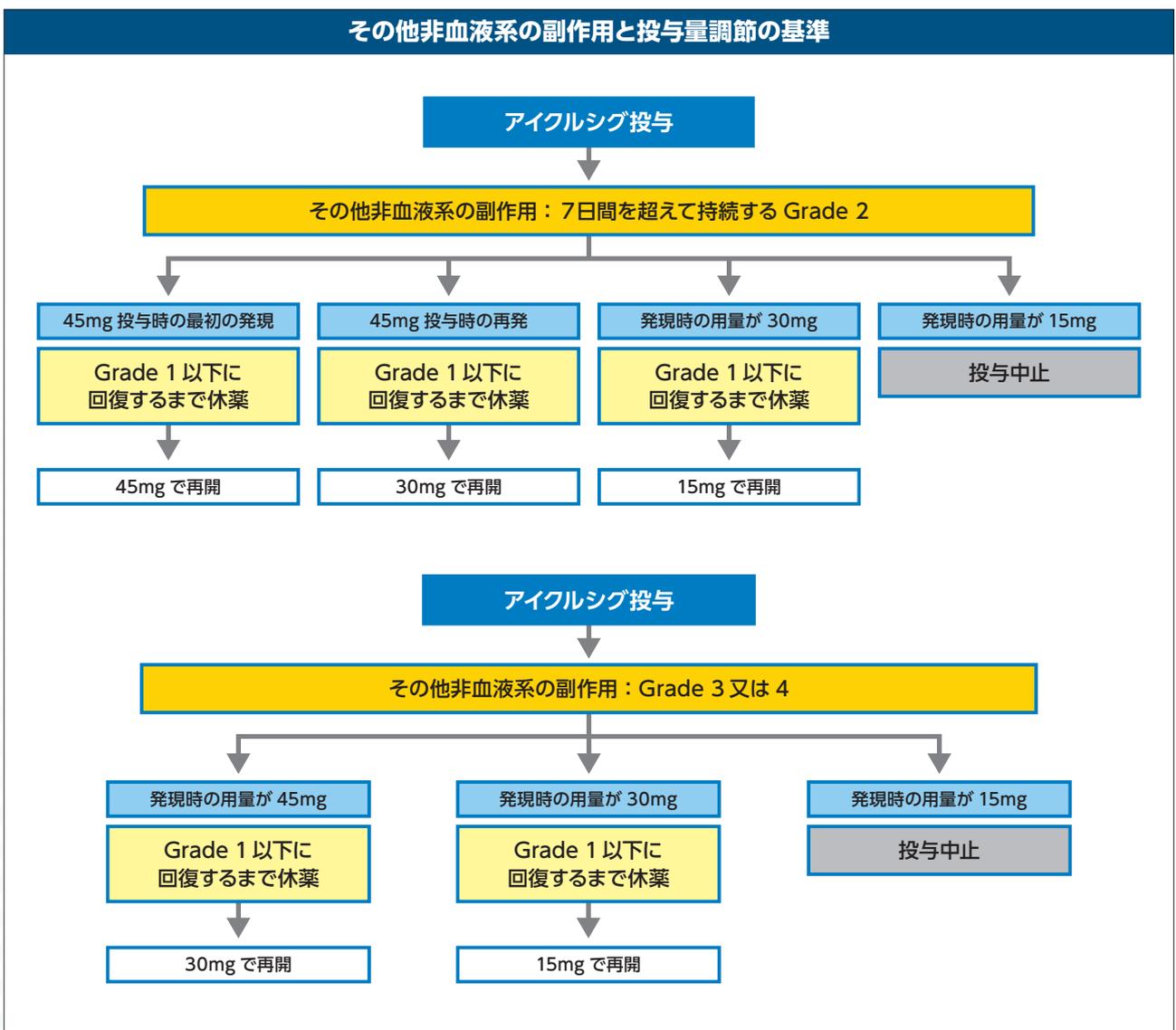
●血管閉塞性事象、骨髄抑制、肝機能障害、膵炎／リパーゼ及びアミラーゼの増加、心不全に対する投与量調節について

下表の副作用については、次項Ⅶの「注意すべき副作用とその対策」の記載を参照し、休薬、減量又は投与を中止してください。

副作用	参照ページ
血管閉塞性事象	p.9 「Ⅶ. 注意すべき副作用とその対策 1. 血管閉塞性事象」
骨髄抑制	p.13 「Ⅶ. 注意すべき副作用とその対策 2. 骨髄抑制」
肝機能障害	p.15 「Ⅶ. 注意すべき副作用とその対策 4. 肝機能障害」
膵炎／リパーゼ及びアミラーゼの増加	p.16 「Ⅶ. 注意すべき副作用とその対策 5. 膵炎」
心不全	p.20 「Ⅶ. 注意すべき副作用とその対策 10. 心不全」

●その他非血液系の副作用に対する減量基準について

本剤投与中にその他非血液系の副作用*が発現した場合は、下図を参考に休薬、減量又は投与中止してください。



アイクルシグ* 錠 15mg 電子添文

*血管閉塞性事象はp.9、骨髄抑制はp.13、肝機能障害はp.15、膵炎／リパーゼ及びアミラーゼ増加はp.16、心不全はp.20をご参照ください。

1. 血管閉塞性事象 (冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈閉塞性疾患、網膜動脈閉塞症、静脈血栓塞栓症等)

- 心筋梗塞、脳梗塞、網膜動脈閉塞症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓塞栓症等の重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されています。本剤の投与開始前に、虚血性疾患（心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患等）、静脈血栓塞栓症等の既往歴の有無、心血管系疾患の危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症等）の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断してください。
- 本剤投与中は心血管系疾患の危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症等）を管理するとともに、患者の状態を十分に観察し、胸痛、腹痛、四肢痛、片麻痺、視力低下、息切れ、しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意してください。
- 血管閉塞性事象が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。

国内第I/II相試験及び海外第II相試験における血管閉塞性事象の発現状況 (血管閉塞性事象に関する全ての有害事象及び副作用の発現状況)

(1) CP-CML患者における血管閉塞性事象の発現例数

	国内第I/II相試験 (n=17)				海外第II相試験 (n=270)			
	全ての有害事象		全ての副作用		全ての有害事象		全ての副作用	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
動脈の血管閉塞性事象	3 (17.6)	2 (11.8)	3 (17.6)	2 (11.8)	61 (22.6)	37 (13.7)	32 (11.9)	20 (7.4)
心血管閉塞性事象	2 (11.8)	2 (11.8)	2 (11.8)	2 (11.8)	27 (10.0)	18 (6.7)	13 (4.8)	10 (3.7)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (5.2)	5 (1.9)	4 (1.5)	2 (0.7)
急性心筋梗塞 / 心筋梗塞	2 (11.8)	2 (11.8)	2 (11.8)	2 (11.8)	10 (3.7)	10 (3.7)	5 (1.9)	5 (1.9)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.6)	7 (2.6)	3 (1.1)	3 (1.1)
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
冠動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
虚血性心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
冠動脈攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
心電図ST部分下降	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管閉塞性事象	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	27 (10.0)	10 (3.7)	12 (4.4)	6 (2.2)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.6)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.9)	4 (1.5)	4 (1.5)	3 (1.1)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
頸動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
大脳動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
失語症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラクナ梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
網膜動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
不全片麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頸動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
脳血管不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卒中の出血性変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不全半麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳幹梗塞	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)

	国内第 I / II 相試験 (n=17)				海外第 II 相試験 (n=270)			
	全ての有害事象		全ての副作用		全ての有害事象		全ての副作用	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢血管閉塞性事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (8.5)	15 (5.6)	12 (4.4)	7 (2.6)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (4.1)	9 (3.3)	7 (2.6)	5 (1.9)
間欠性跛行	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.0)	3 (1.1)	5 (1.9)	2 (0.7)
末梢動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.2)	3 (1.1)	2 (0.7)	0 (0.0)
末梢性虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
四肢壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
大腿動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢循環不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
脾臓梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連の血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
静脈の血管閉塞性事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (4.1)	7 (2.6)	5 (1.9)	3 (1.1)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.2)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
網膜静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
静脈閉塞性肝疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜静脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

例数 (%)

(2) 進行期患者における血管閉塞性事象の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=18)				海外第 II 相試験 (n=179)			
	全ての有害事象		全ての副作用		全ての有害事象		全ての副作用	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
動脈の血管閉塞性事象	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	25 (14.0)	14 (7.8)	7 (3.9)	4 (2.2)
心血管閉塞性事象	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	16 (8.9)	7 (3.9)	3 (1.7)	3 (1.7)
急性心筋梗塞 / 心筋梗塞	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	6 (3.4)	4 (2.2)	2 (1.1)	2 (1.1)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
冠動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
ストレス心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安定狭心症	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 T 波逆転	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管閉塞性事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.4)	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)
脳虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)
小脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
失語症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎖骨下動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎骨動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管閉塞性事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.5)	5 (2.8)	3 (1.7)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
末梢性虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹腔動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸間膜閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
間欠性跛行	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
脾臓梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
静脈の血管閉塞性事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (6.7)	7 (3.9)	3 (1.7)	1 (0.6)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
門脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
静脈塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

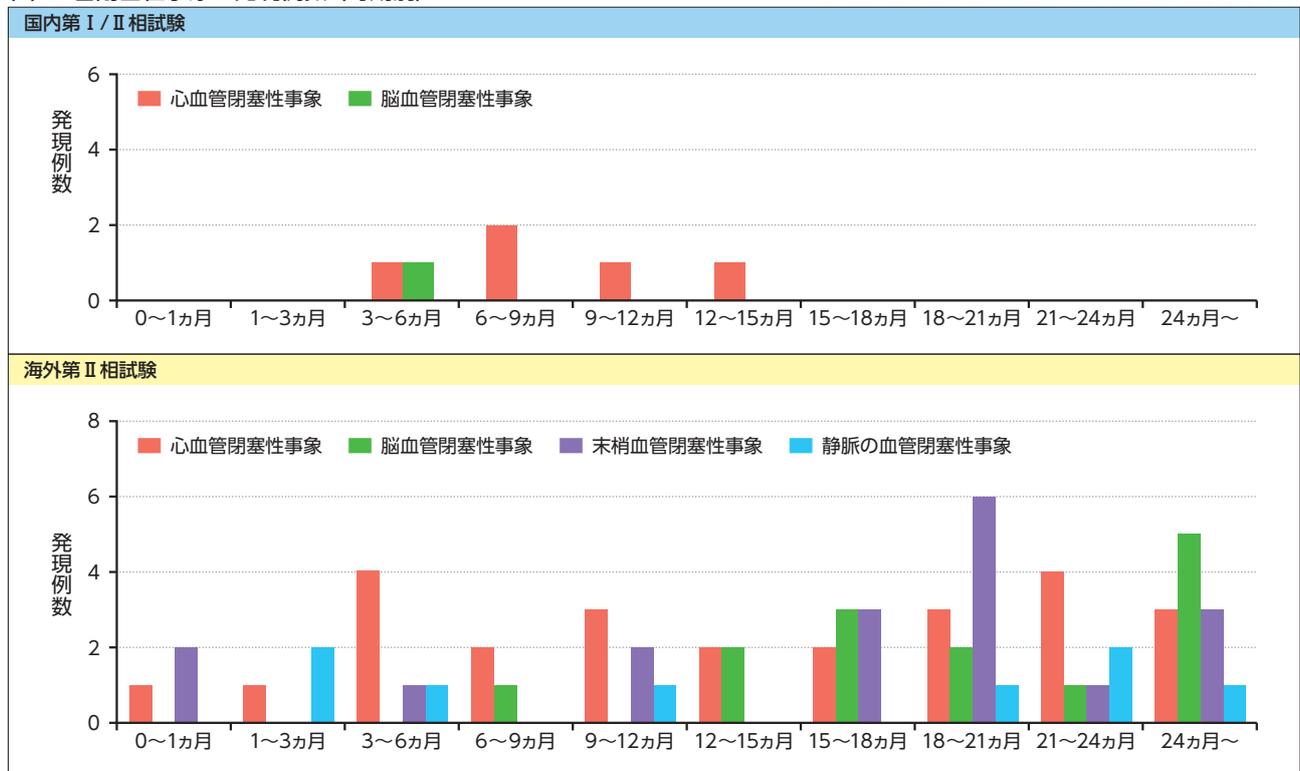
例数 (%)

血管閉塞事象に関する副作用の発現状況

(3) 血管閉塞性事象の発現時期

	血管閉塞性事象	発現例数	発現までの期間 (月)	
			平均値 (SD)	中央値 (範囲)
国内第 I / II 相試験 (n=35)	血管閉塞性事象	4	7.8 (4.7)	7.0 (3.1 - 14.0)
	動脈の血管閉塞性事象	4	7.8 (4.7)	7.0 (3.1 - 14.0)
	心血管閉塞性事象	3	8.5 (5.5)	8.3 (3.1 - 14.0)
	脳血管閉塞性事象	1	5.7	5.7 (5.7 - 5.7)
	末梢血管閉塞性事象	0	0.0 (0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)
	静脈の血管閉塞性事象	0	0.0 (0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)
海外第 II 相試験 (n=449)	血管閉塞性事象	45	13.7 (8.5)	14.9 (0.1 - 31.3)
	動脈の血管閉塞性事象	39	14.2 (8.2)	15.6 (0.1 - 31.3)
	心血管閉塞性事象	16	11.4 (8.1)	9.9 (0.5 - 27.4)
	脳血管閉塞性事象	14	20.7 (6.7)	20.2 (8.0 - 32.0)
	末梢血管閉塞性事象	15	14.7 (7.9)	16.6 (0.1 - 24.6)
	静脈の血管閉塞性事象	8	13.6 (10.4)	14.9 (1.1 - 25.4)

(4) 血管閉塞性事象の発現例数 (時期別)



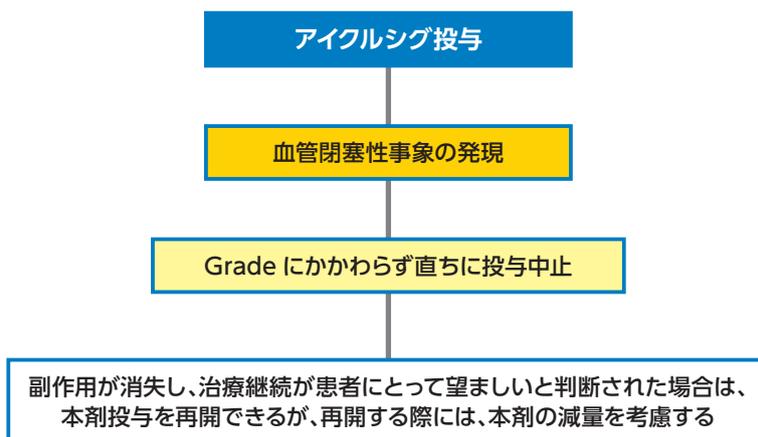
観察期間中央値(範囲) 国内第 I / II 相試験 : 14.9 ヲ月 (0.3-27.2 ヲ月) 海外第 II 相試験 : 27.9 ヲ月 (0.07-39.5 ヲ月)

対処方法

- 血管閉塞性事象が発現した場合には、下図を参考に直ちに投与中止してください。また、本剤の投与再開の判断にあたっては、副作用が消失し、治療継続が患者にとって望ましい場合に限り、本剤の減量を考慮して再投与してください。

* 抗血小板薬等による血管閉塞性事象の予防効果に関するエビデンスはありません。血管閉塞性事象の危険因子を有する患者に対して抗血小板薬等の予防投与を考慮する場合には、本剤投与による出血のリスクを踏まえ、患者が有する危険因子と、その重症度に合わせてガイドライン（循環器病の診断と治療に関するガイドライン、脳卒中治療ガイドライン）等に従い、その適性を判断してください。

血管閉塞性事象発現時の休薬、減量及び投与中止の基準



アイクルシグ®錠 15mg 電子添文

2. 骨髄抑制

- 血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少、発熱性好中球減少症、リンパ球数減少、貧血、汎血球減少症等の骨髄抑制があらわれることがあります。

骨髄抑制に関する副作用の発現状況

(1) CP-CML患者における骨髄抑制の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=17)		海外第 II 相試験 (n=270)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	11 (64.7)	10 (58.8)	125 (46.3)	103 (38.1)
血小板数減少	11 (64.7)	8 (47.1)	111 (41.1)	86 (31.9)
好中球数減少	4 (23.5)	4 (23.5)	47 (17.4)	40 (14.8)
貧血	0	0	28 (10.4)	16 (5.9)
白血球数減少	1 (5.9)	1 (5.9)	11 (4.1)	7 (2.6)
リンパ球数減少	2 (11.8)	1 (5.9)	4 (1.5)	1 (0.4)
汎血球減少症	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
骨髄機能不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

(2) 進行期患者における骨髄抑制の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=18)		海外第 II 相試験 (n=179)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	11 (61.1)	10 (55.6)	88 (49.2)	77 (43.0)
血小板数減少	5 (27.8)	4 (22.2)	58 (32.4)	48 (26.8)
好中球数減少	6 (33.3)	6 (33.3)	42 (23.5)	39 (21.8)
貧血	1 (5.6)	1 (5.6)	37 (20.7)	27 (15.1)
白血球数減少	5 (27.8)	5 (27.8)	8 (4.5)	6 (3.4)
発熱性好中球減少症	4 (22.2)	4 (22.2)	6 (3.4)	6 (3.4)
汎血球減少症	1 (5.6)	1 (5.6)	6 (3.4)	5 (2.8)
リンパ球数減少	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (1.1)	0

(3) 骨髄抑制の発現時期

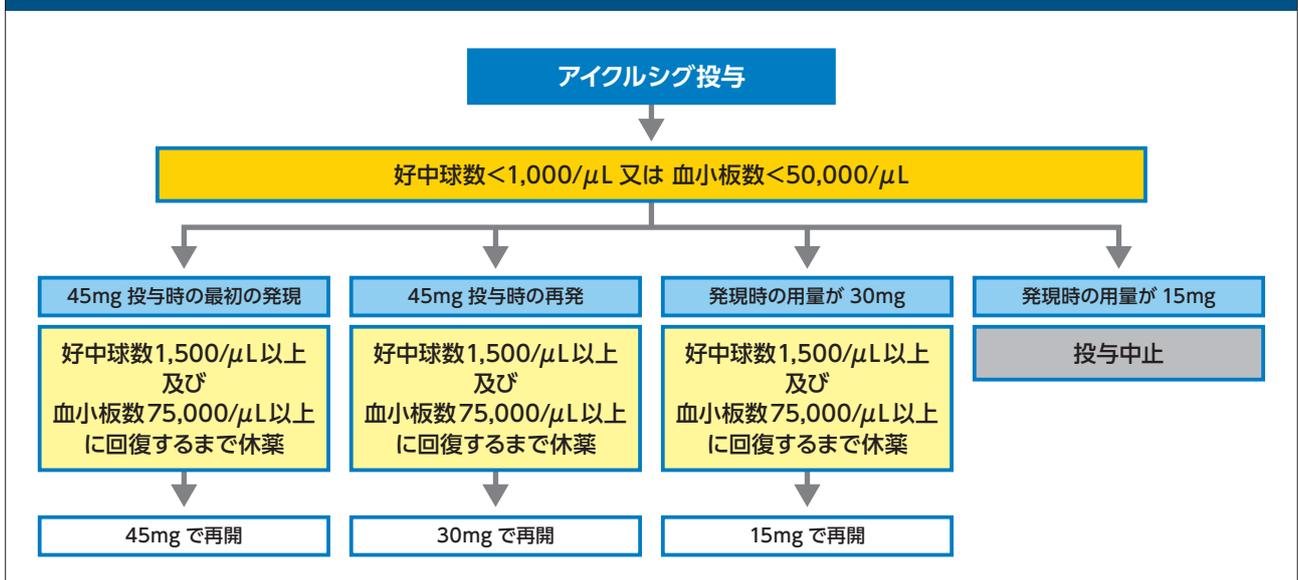
発現例数	国内第 I / II 相試験 (n=35)		海外第 II 相試験 (n=449)	
	発現までの期間	持続期間	発現までの期間	持続期間
発現例数	22 例		213 例	
発現までの期間	平均値 (SD)	0.7 ヶ月 (0.7 ヶ月)	平均値 (SD)	1.7 ヶ月 (2.9 ヶ月)
	中央値 (範囲)	0.8 ヶ月 (0.0 - 2.2 ヶ月)	中央値 (範囲)	1.0 ヶ月 (0.0 - 25.0 ヶ月)
持続期間	中央値 (範囲)	1.5 ヶ月 (0.1 - 15.3 ヶ月)	中央値 (範囲)	0.7 ヶ月 (0.0 - 29.9 ヶ月)

観察期間中央値 (範囲) 国内第 I / II 相試験：14.9 ヶ月 (0.3-27.2 ヶ月) 海外第 II 相試験：27.9 ヶ月 (0.07-39.5 ヶ月)

対処方法

- 異常が認められた場合には、下図を参考に本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。

血液系の副作用と投与量調節の基準



3. 高血圧

- 高血圧（高血圧クリーゼを含む）があらわれることがあります。

高血圧に関する副作用の発現状況

(1) CP-CML患者における高血圧の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=17)		海外第 II 相試験 (n=270)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	6 (35.3)	4 (23.5)	45 (16.7)	12 (4.4)
高血圧	6 (35.3)	4 (23.5)	45 (16.7)	12 (4.4)

(2) 進行期患者における高血圧の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=18)		海外第 II 相試験 (n=179)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	7 (38.9)	6 (33.3)	11 (6.1)	6 (3.4)
高血圧	7 (38.9)	6 (33.3)	11 (6.1)	6 (3.4)

(3) 高血圧の発現時期

		国内第 I / II 相試験 (n=35)	海外第 II 相試験 (n=449)
発現例数		13 例	56 例
発現までの期間	平均値 (SD)	1.7 カ月 (1.7 カ月)	13.0 カ月 (11.0 カ月)
	中央値 (範囲)	1.1 カ月 (0.0 - 5.6 カ月)	9.7 カ月 (0.1 - 33.5 カ月)
持続期間	中央値 (範囲)	8.1 カ月 (1.2 - 23.7 カ月)	5.6 カ月 (0.0 - 34.4 カ月)

観察期間中央値 (範囲) 国内第 I / II 相試験 : 14.9 カ月 (0.3-27.2 カ月) 海外第 II 相試験 : 27.9 カ月 (0.07-39.5 カ月)

対処方法

- 必要に応じて降圧剤の投与等の適切な処置を行ってください。
- 重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、本剤を休薬、減量又は投与中止してください。このような高血圧が随伴症状としてあらわれることもあるので、腎動脈狭窄の評価も考慮してください。
- 高血圧クリーゼがあらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 減量については、p.8「副作用による投与量の調節について」を参考にしてください。

4. 肝機能障害

- 肝不全、AST (GOT)、ALT (GPT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあります。
- 国内第I/II相試験において、本剤との因果関係が否定できない肝不全による死亡例が報告されています。
- 肝機能障害のある患者では、肝機能障害が悪化するおそれがありますので、慎重に投与してください。

肝機能障害に関する副作用の発現状況

(1) CP-CML患者における肝機能障害の発現例数

	国内第I/II相試験 (n=17)		海外第II相試験 (n=270)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
発現例数 (%)	4 (23.5)	2 (11.8)	48 (17.8)	16 (5.9)
ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビン、 γ-GTP 等の上昇を伴う肝機能障害	3 (17.6)	1 (5.9)	48 (17.8)	16 (5.9)
肝酵素上昇	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0
黄疸	0	0	1 (0.4)	0

(2) 進行期患者における肝機能障害の発現例数

	国内第I/II相試験 (n=18)		海外第II相試験 (n=179)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
発現例数 (%)	8 (44.4)	1 (11.1)	28 (15.6)	14 (7.8)
ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビン、 γ-GTP 等の上昇を伴う肝機能障害	7 (38.9)	1 (5.6)	28 (15.6)	14 (7.8)
黄疸	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
肝不全	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0

(3) 肝機能障害の発現時期

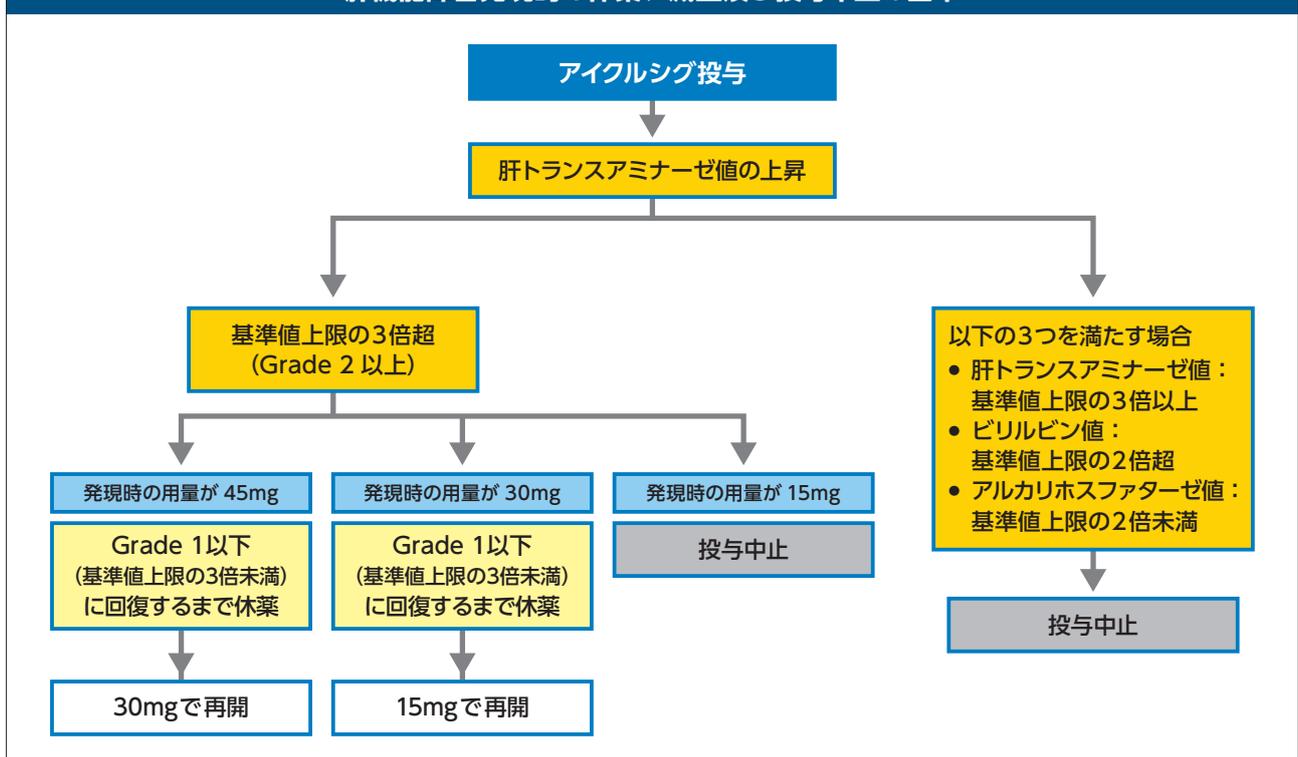
		国内第I/II相試験 (n=35)	海外第II相試験 (n=449)
発現例数		12例	76例
発現までの期間	平均値 (SD)	1.9 ヶ月 (5.1 ヶ月)	5.7 ヶ月 (6.6 ヶ月)
	中央値 (範囲)	0.2 ヶ月 (0.0 - 18.0 ヶ月)	3.4 ヶ月 (0.1 - 30.3 ヶ月)
持続期間	中央値 (範囲)	1.0 ヶ月 (0.1 - 20.9 ヶ月)	1.0 ヶ月 (0.1 - 29.5 ヶ月)

観察期間中央値 (範囲) 国内第I/II相試験：14.9 ヶ月 (0.3-27.2 ヶ月) 海外第II相試験：27.9 ヶ月 (0.07-39.5 ヶ月)

対処方法

- 異常が認められた場合には、下図を参考に本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。

肝機能障害発現時の休薬、減量及び投与中止の基準



5. 肺炎

- 肺炎があらわれることがあります。
- 肺炎又はその既往歴のある患者では、肺炎が悪化又は再発するおそれがありますので、慎重に投与してください。
- 国内第I/II相試験において肺炎の発現は認められなかったものの、Grade 3以上のリパーゼ及びアミラーゼ増加の副作用は、それぞれ17.1% (6/35例)、2.9% (1/35例) に認められました。

肺炎に関する副作用の発現状況

(1) CP-CML患者における肺炎の発現例数

	国内第I/II相試験 (n=17)		海外第II相試験 (n=270)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	0	0	19 (7.0)	17 (6.3)
肺炎	0	0	19 (7.0)	17 (6.3)

(2) 進行期患者における肺炎の発現例数

	国内第I/II相試験 (n=18)		海外第II相試験 (n=179)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	0	0	10 (5.6)	7 (3.9)
肺炎	0	0	10 (5.6)	7 (3.9)

(3) 肺炎の発現時期

		国内第I/II相試験 (n=35)	海外第II相試験 (n=449)
発現例数		0 例	29 例
発現までの期間	平均値 (SD)	N/A	1.7 ヶ月 (3.2 ヶ月)
	中央値 (範囲)	N/A	0.5 ヶ月 (0.1 - 15.2 ヶ月)
持続期間	平均値 (SD)	N/A	0.2 ヶ月 (0.0 - 1.0 ヶ月)
	中央値 (範囲)	N/A	0.2 ヶ月 (0.0 - 1.0 ヶ月)

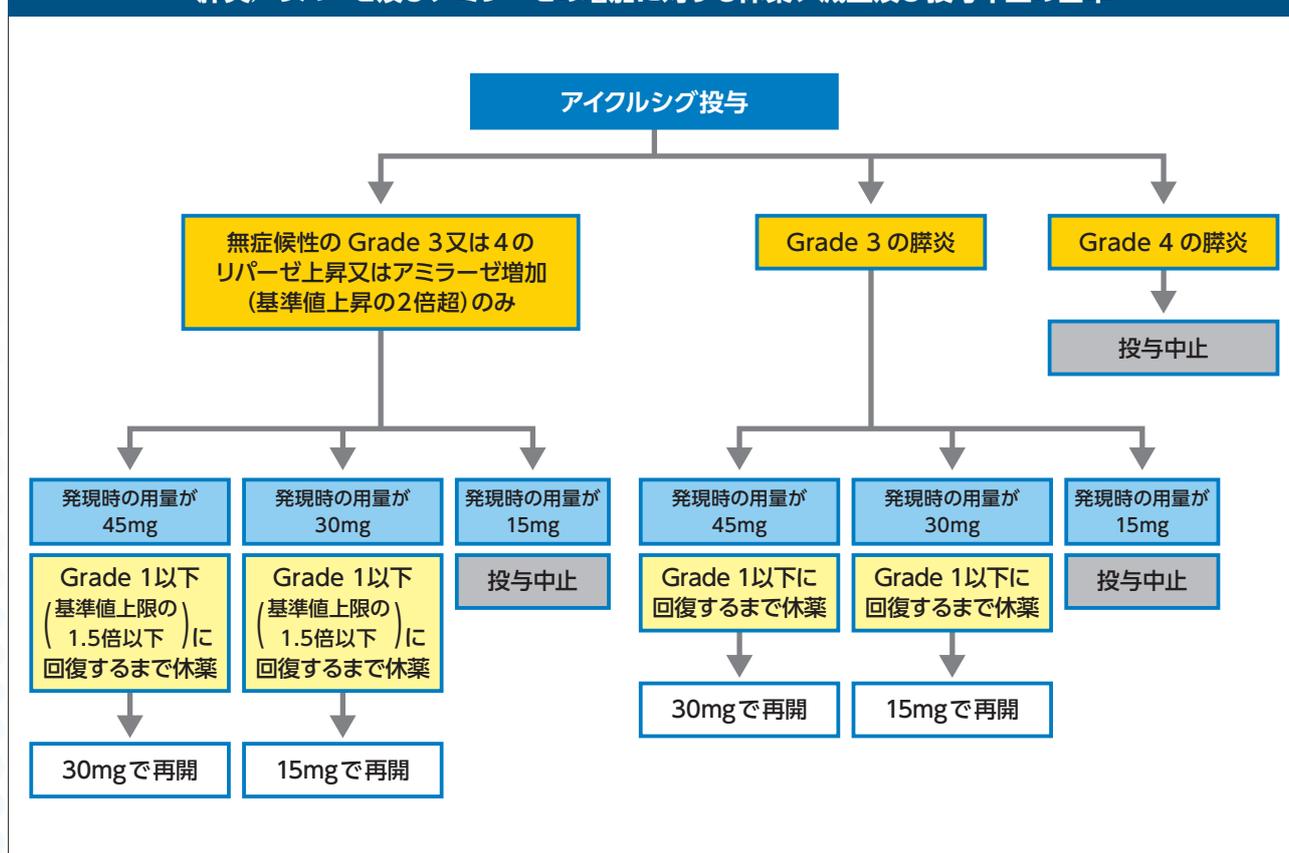
N/A : not applicable

観察期間中央値 (範囲) 国内第I/II相試験 : 14.9 ヶ月 (0.3-27.2 ヶ月) 海外第II相試験 : 27.9 ヶ月 (0.07-39.5 ヶ月)

対処方法

- 異常が認められた場合には、下図を参考に本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。

肺炎/リパーゼ及びアミラーゼの増加に対する休薬、減量及び投与中止の基準



6. 体液貯留

- 末梢性浮腫、胸水、心嚢液貯留、肺うっ血、肺水腫等の体液貯留があらわれることがあります。

体液貯留に関する副作用の発現状況

(1) CP-CML患者における体液貯留の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=17)		海外第 II 相試験 (n=270)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	1 (5.9)	1 (5.9)	26 (9.6)	5 (1.9)
末梢性浮腫	1 (5.9)	0	16 (5.9)	0
心嚢液貯留	0	0	5 (1.9)	2 (0.7)
胸水	0	0	6 (2.2)	2 (0.7)
体液貯留	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (0.7)	0
肺うっ血	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

(2) 進行期患者における体液貯留の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=18)		海外第 II 相試験 (n=179)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	6 (33.3)	0	23 (12.8)	3 (1.7)
末梢性浮腫	3 (16.7)	0	11 (6.1)	0
胸水	1 (5.6)	0	12 (6.7)	1 (0.6)
心嚢液貯留	0	0	6 (3.4)	1 (0.6)
体液貯留	1 (5.6)	0	2 (1.1)	1 (0.6)
肺水腫	1 (5.6)	0	0	0

(3) 体液貯留の発現時期

		国内第 I / II 相試験 (n=35)	海外第 II 相試験 (n=449)
発現例数		7 例	49 例
発現までの期間	平均値 (SD)	0.8 ヶ月 (0.8 ヶ月)	5.6 ヶ月 (6.2 ヶ月)
	中央値 (範囲)	0.6 ヶ月 (0.2 - 2.6 ヶ月)	3.7 ヶ月 (0.2 - 25.3 ヶ月)
持続期間	中央値 (範囲)	1.0 ヶ月 (0.3 - 4.2 ヶ月)	2.3 ヶ月 (0.1 - 31.9 ヶ月)

観察期間中央値 (範囲) 国内第 I / II 相試験 : 14.9 ヶ月 (0.3-27.2 ヶ月) 海外第 II 相試験 : 27.9 ヶ月 (0.07-39.5 ヶ月)

対処方法

- 急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤の投与等、適切な処置を行ってください。
- 減量についてはp.8「副作用による投与量の調節について」を参考にしてください。

7. 感染症

●肺炎、敗血症等の感染症があらわれることがあります。

感染症に関する副作用の発現状況

(1) CP-CML患者における感染症の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=17)		海外第 II 相試験 (n=270)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	5 (29.4)	3 (17.6)	31 (11.5)	5 (1.9)
毛包炎	0	0	9 (3.3)	0
肺炎	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)
蜂巣炎	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)
上気道感染	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)
陰部ヘルペス	0	0	1 (0.4)	0
鼻咽頭炎	1 (5.9)	0	1 (0.4)	0
敗血症	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
感染	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (0.4)	0
菌血症	0	0	1 (0.4)	0
带状疱疹	0	0	2 (0.7)	0
尿路感染	0	0	2 (0.7)	0
副鼻腔炎	0	0	1 (0.4)	0
感染性腸炎	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (0.4)	0
ヘルペス性皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0
感染性皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.4)	0
喉頭炎	0	0	1 (0.4)	0
歯肉炎	0	0	1 (0.4)	0
歯肉感染	0	0	1 (0.4)	0
真菌感染	0	0	1 (0.4)	0
膿痂疹	1 (5.9)	0	0	0
皮下組織炎	0	0	1 (0.4)	0

(2) 進行期患者における感染症の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=18)		海外第 II 相試験 (n=179)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	1 (5.6)	0	22 (12.3)	6 (3.4)
肺炎	1 (5.6)	0	4 (2.2)	2 (1.1)
毛包炎	0	0	6 (3.4)	0
敗血症	0	0	3 (1.7)	3 (1.7)
尿路感染	0	0	3 (1.7)	1 (0.6)
精巣炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
上気道感染	0	0	2 (1.1)	0
せつ	0	0	1 (0.6)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.6)	0
感染	0	0	1 (0.6)	0
菌血症	0	0	1 (0.6)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.6)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.6)	0
口腔感染	0	0	1 (0.6)	0
口唇感染	0	0	1 (0.6)	0
真菌血症	0	0	1 (0.6)	0
带状疱疹	0	0	1 (0.6)	0
肺感染	0	0	1 (0.6)	0

(3) 感染症の発現時期

	国内第 I / II 相試験 (n=35)		海外第 II 相試験 (n=449)	
	6 例		53 例	
発現までの期間	平均値 (SD)	5.9 ヶ月 (4.8 ヶ月)	6.1 ヶ月 (7.8 ヶ月)	
	中央値 (範囲)	5.1 ヶ月 (1.3 - 13.9 ヶ月)	2.1 ヶ月 (0.1 - 31.0 ヶ月)	
持続期間	中央値 (範囲)	0.5 ヶ月 (0.2 - 1.5 ヶ月)	0.7 ヶ月 (0.0 - 31.3 ヶ月)	

観察期間中央値 (範囲) 国内第 I / II 相試験 : 14.9 ヶ月 (0.3-27.2 ヶ月) 海外第 II 相試験 : 27.9 ヶ月 (0.07-39.5 ヶ月)

対処方法

- 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。
- 減量については、p.8「副作用による投与量の調節について」を参考にしてください。

8. 重度の皮膚障害

- 剥脱性皮膚炎、多形紅斑等の重度の皮膚障害があらわれることがあります。

重度の皮膚障害(副作用)の発現状況

(1) CP-CML患者における皮膚及び皮下組織障害の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=17)		海外第 II 相試験 (n=270)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	0	0	4 (1.5)	0
多形紅斑	0	0	2 (0.7)	0
剥脱性皮膚炎	0	0	2 (0.7)	0

(2) 進行期患者における皮膚及び皮下組織障害の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=18)		海外第 II 相試験 (n=179)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	1 (5.6)	0	4 (2.2)	2 (1.1)
剥脱性皮膚炎	1 (5.6)	0	3 (1.7)	2 (1.1)
多形紅斑	0	0	2 (1.1)	0

(3) 重度の皮膚障害の発現時期

		国内第 I / II 相試験 (n=35)	海外第 II 相試験 (n=449)
発現例数		1 例	8 例
発現までの期間	平均値(SD)	0.1 ヶ月	2.9 ヶ月 (4.0 ヶ月)
	中央値(範囲)	0.1 ヶ月 (0.1 - 0.1 ヶ月)	1.3 ヶ月 (0.3 - 12.2 ヶ月)
持続期間	中央値(範囲)	2.4 ヶ月 (2.4 - 2.4 ヶ月)	1.3 ヶ月 (0.3 - 16.6 ヶ月)

観察期間中央値(範囲) 国内第 I / II 相試験：14.9 ヶ月(0.3-27.2 ヶ月) 海外第 II 相試験：27.9 ヶ月(0.07-39.5 ヶ月)

対処方法

- 異常が認められた場合には、本剤を投与中止する等の適切な処置を行ってください。

9. 出血

- 鼻出血、胃腸出血、咽頭出血、出血性胃炎、硬膜下血腫、性器出血等の出血があらわれることがあります。

出血に関する副作用の発現状況

(1) CP-CML患者における出血の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=17)		海外第 II 相試験 (n=270)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	0	0	5 (1.9)	0
鼻出血	0	0	5 (1.9)	0

(2) 進行期患者における出血の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=18)		海外第 II 相試験 (n=179)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	0	0	5 (2.8)	3 (1.7)
鼻出血	0	0	5 (2.8)	2 (1.1)
胃腸出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
咽頭出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
出血性胃炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

(3) 出血の発現時期

発現例数	国内第 I / II 相試験 (n=35)		海外第 II 相試験 (n=449)	
	0 例		10 例	
発現までの期間	平均値 (SD)	N/A	4.0 ヶ月 (5.6 ヶ月)	
	中央値 (範囲)	N/A	1.7 ヶ月 (0.1 - 18.0 ヶ月)	
持続期間	中央値 (範囲)	N/A	0.1 ヶ月 (0.0 - 7.5 ヶ月)	

N/A : not applicable

観察期間中央値 (範囲) 国内第 I / II 相試験 : 14.9 ヶ月 (0.3-27.2 ヶ月) 海外第 II 相試験 : 27.9 ヶ月 (0.07-39.5 ヶ月)

対処方法

- 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。
- 減量については、p.8「副作用による投与量の調節について」を参考にしてください。

10. 心不全

- 心不全、うっ血性心不全があらわれることがあります。
- 心疾患又はその既往歴のある患者では、心疾患が悪化又は再発するおそれがありますので、慎重に投与してください。

心不全に関する副作用の発現状況

(1) CP-CML患者における心不全の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=17)		海外第 II 相試験 (n=270)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	0	0	7 (2.6)	5 (1.9)
心不全	0	0	4 (1.5)	3 (1.1)
うっ血性心不全	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)

(2) 進行期患者における心不全の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=18)		海外第 II 相試験 (n=179)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	1 (5.6)	0	5 (2.8)	5 (2.8)
心不全	1 (5.6)	0	4 (2.2)	4 (2.2)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

(3) 心不全の発現時期

発現例数	国内第 I / II 相試験 (n=35)		海外第 II 相試験 (n=449)	
	1 例		12 例	
発現までの期間	平均値 (SD)	0.3 ヶ月	10.4 ヶ月 (6.8 ヶ月)	
	中央値 (範囲)	0.3 ヶ月 (0.3 - 0.3 ヶ月)	7.8 ヶ月 (2.3 - 25.3 ヶ月)	
持続期間	中央値 (範囲)	3.5 ヶ月 (3.5 - 3.5 ヶ月)	0.5 ヶ月 (0.1 - 31.8 ヶ月)	

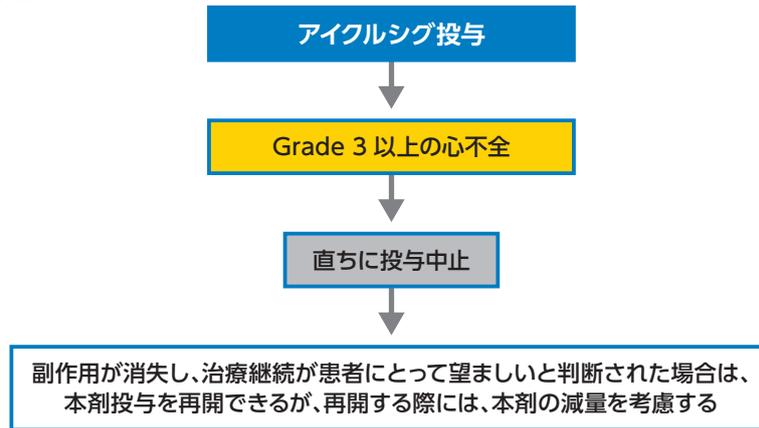
観察期間中央値 (範囲) 国内第 I / II 相試験 : 14.9 ヶ月 (0.3-27.2 ヶ月) 海外第 II 相試験 : 27.9 ヶ月 (0.07-39.5 ヶ月)

対処方法

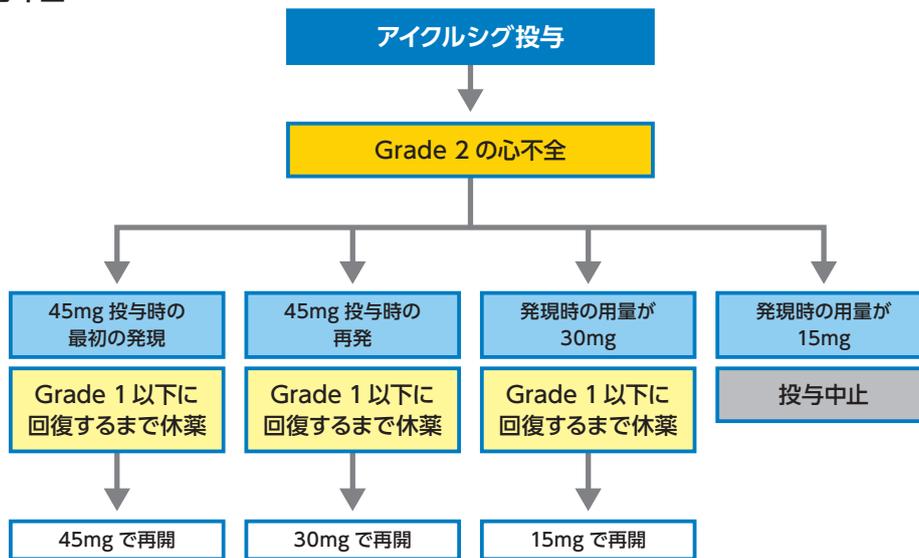
- Grade 3以上の心不全が発現した場合は、直ちに本剤の投与を中止してください。
- 副作用が消失し、治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合は、本剤の投与を再開できますが、再開する際には、本剤の減量を考慮してください。
- Grade 2の心不全が発現した場合には、下図を参考に本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。

心不全に対する休薬、減量及び投与中止の基準

Grade 3 以上の心不全



Grade 2 の心不全



アイクルシグ®錠 15mg 電子添文

11. 不整脈

●心房細動、QT間隔延長、徐脈、頻脈、心室性不整脈、心停止、房室ブロック等の不整脈があらわれることがあります。

不整脈に関する副作用の発現状況

(1) CP-CML患者における不整脈の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=17)		海外第 II 相試験 (n=270)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	3 (17.6)	1 (5.9)	13 (4.8)	7 (2.6)
心房細動	2 (11.8)	0	7 (2.6)	4 (1.5)
徐脈	1 (5.9)	0	3 (1.1)	2 (0.7)
頻脈	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)
QT 間隔延長	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)
房室ブロック	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0
心室性不整脈	0	0	1 (0.4)	0

(2) 進行期患者における不整脈の発現例数

	国内第 I / II 相床試験 (n=18)		海外第 II 相試験 (n=179)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	1 (5.6)	0	5 (2.8)	1 (0.6)
QT 間隔延長	0	0	2 (1.1)	0
心房細動	1 (5.6)	0	1 (0.6)	0
心停止	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
徐脈	0	0	1 (0.6)	0

(3) 不整脈の発現時期

		国内第 I / II 相試験 (n=35)	海外第 II 相試験 (n=449)
発現例数		4 例	18 例
発現までの期間	平均値 (SD)	5.3 ヶ月 (7.9 ヶ月)	2.8 ヶ月 (4.0 ヶ月)
	中央値 (範囲)	1.9 ヶ月 (0.4 - 17.1 ヶ月)	1.4 ヶ月 (0.3 - 16.7 ヶ月)
持続期間	中央値 (範囲)	2.1 ヶ月 (0.0 - 20.2 ヶ月)	0.5 ヶ月 (0.0 - 29.1 ヶ月)

観察期間中央値 (範囲) 国内第 I / II 相試験 : 14.9 ヶ月 (0.3-27.2 ヶ月) 海外第 II 相試験 : 27.9 ヶ月 (0.07-39.5 ヶ月)

対処方法

- 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。
- 減量についてはp.8「副作用による投与量の調節について」を参考にしてください。

12. 腫瘍崩壊症候群

- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
- 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7例に認められ、うち6例は本剤との因果関係が否定されませんでした（2015年12月13日時点）。

腫瘍崩壊症候群に関する副作用の発現状況

(1) 進行期患者における腫瘍崩壊症候群の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=18)		海外第 II 相試験 (n=179)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
腫瘍崩壊症候群	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (0.6)	1 (0.6)

(2) 腫瘍崩壊症候群の発現時期

		国内第 I / II 相試験 (n=35)	海外第 II 相試験 (n=449)
発現例数		1 例	1 例
発現までの期間	平均値 (SD)	1.9 ヶ月	0.2 ヶ月
	中央値 (範囲)	1.9 ヶ月 (1.9 - 1.9 ヶ月)	0.2 ヶ月 (0.2 - 0.2 ヶ月)
持続期間	中央値 (範囲)	1.3 ヶ月 (1.3 - 1.3 ヶ月)	0.4 ヶ月 (0.4 - 0.4 ヶ月)

観察期間中央値 (範囲) 国内第 I / II 相試験 : 14.9 ヶ月 (0.3-27.2 ヶ月) 海外第 II 相試験 : 27.9 ヶ月 (0.07-39.5 ヶ月)

対処方法

- 異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで、患者の状態を十分に観察してください。

13. ニューロパチー

- 末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、多発ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー等のニューロパチーがあらわれることがあります。
- 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35例に認められ、うち30例は本剤との因果関係が否定されませんでした（2015年12月13日時点）。

ニューロパチーに関する副作用の発現状況

(1) CP-CML患者におけるニューロパチーの発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=17)		海外第 II 相試験 (n=270)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	0	0	10 (3.7)	4 (1.5)
末梢性ニューロパチー	0	0	8 (3.0)	2 (0.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
多発ニューロパチー	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

(2) 進行期患者におけるニューロパチーの発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=18)		海外第 II 相試験 (n=179)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	2 (11.1)	0	3 (1.7)	1 (0.6)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (11.1)	0	1 (0.6)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	1 (0.6)	0

(3) ニューロパチーの発現時期

発現例数	国内第 I / II 相試験 (n=35)		海外第 II 相試験 (n=449)	
	2 例		13 例	
発現までの期間	平均値(SD)	0.2 ヶ月 (0.1 ヶ月)	11.0 ヶ月 (11.1 ヶ月)	
	中央値(範囲)	0.2 ヶ月 (0.1 - 0.3 ヶ月)	7.4 ヶ月 (0.1 - 32.5 ヶ月)	
持続期間	中央値(範囲)	5.1 ヶ月 (4.0 - 6.1 ヶ月)	1.9 ヶ月 (0.3 - 15.6 ヶ月)	

観察期間中央値(範囲) 国内第 I / II 相試験 : 14.9 ヶ月 (0.3-27.2 ヶ月) 海外第 II 相試験 : 27.9 ヶ月 (0.07-39.5 ヶ月)

対処方法

- 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。
- 減量についてはp.8「副作用による投与量の調節について」を参考にしてください。

14. 肺高血圧症

- 肺高血圧症があらわれることがあります。
- 海外の製造販売後の使用経験において肺高血圧症及び肺動脈性肺高血圧症の重篤な有害事象は5例に認められ、これら5例は本剤との因果関係が否定されませんでした（2015年12月13日時点）。

肺高血圧症に関する副作用の発現状況

(1) CP-CML患者における肺高血圧症の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=17)		海外第 II 相試験 (n=270)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	0	0	5 (1.9)	3 (1.1)
肺高血圧症	0	0	5 (1.9)	3 (1.1)

(2) 進行期患者における肺高血圧症の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=18)		海外第 II 相試験 (n=179)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	0	0	1 (0.6)	0
肺高血圧症	0	0	1 (0.6)	0

(3) 肺高血圧症の発現時期

		国内第 I / II 相試験 (n=35)	海外第 II 相試験 (n=449)
発現例数		0 例	6 例
発現までの期間	平均値 (SD)	N/A	10.9 ヶ月 (9.1 ヶ月)
	中央値 (範囲)	N/A	10.4 ヶ月 (1.1 - 22.3 ヶ月)
持続期間	中央値 (範囲)	N/A	0.8 ヶ月 (0.2 - 15.6 ヶ月)

N/A : not applicable

観察期間中央値 (範囲) 国内第 I / II 相試験 : 14.9 ヶ月 (0.3-27.2 ヶ月) 海外第 II 相試験 : 27.9 ヶ月 (0.07-39.5 ヶ月)

対処方法

- 異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施したうえで、適切な処置を行ってください。

15. 急性腎不全

- 臨床試験及び海外において急性腎不全の報告があります。

急性腎不全に関する副作用の発現状況

(1) CP-CML患者における腎障害の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=17)		海外第 II 相試験 (n=270)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	0	0	1 (0.4)	0
急性腎前性腎不全	0	0	1 (0.4)	0
急性腎不全	0	0	1 (0.4)	0

(2) 進行期患者における腎障害の発現例数

	国内第 I / II 相試験 (n=18)		海外第 II 相試験 (n=179)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数 (%)	1 (5.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
腎不全	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
急性腎不全	0	0	1 (0.6)	0
腎機能障害	1 (5.6)	0	0	0

(3) 腎障害の発現時期

		国内第 I / II 相試験 (n=35)	海外第 II 相試験 (n=449)
発現例数		1 例	2 例
発現までの期間	平均値 (SD)	0.1 ヶ月	10.8 ヶ月 (8.1 ヶ月)
	中央値 (範囲)	0.1 ヶ月 (0.1 - 0.1 ヶ月)	10.8 ヶ月 (5.1 - 16.6 ヶ月)
持続期間	中央値 (範囲)	0.1 ヶ月 (0.1 - 0.1 ヶ月)	4 ヶ月 (0.1 - 7.9 ヶ月)

観察期間中央値 (範囲) 国内第 I / II 相試験 : 14.9 ヶ月 (0.3-27.2 ヶ月) 海外第 II 相試験 : 27.9 ヶ月 (0.07-39.5 ヶ月)

16. 動脈解離

- 動脈解離があらわれることがあります。

動脈解離のリスクについて

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ます。

本剤のキナーゼ選択性プロファイルを検討した*in vitro*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3.7nM及び2.9nMの阻害活性を有することが確認されています。

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れ1件の報告が確認されていますが、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ません。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ません。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、注意が必要です。

* <https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf>

対処方法

- 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行ってください。
- 減量についてはp.8「副作用による投与量の調節について」を参考にしてください。

1. 慢性期 (CP-CML) 患者と進行期 (AP-CML、BP-CML 及び Ph⁺ALL) 患者との有害事象発現率の比較
2. 臨床試験における国内外での本剤の安全性の差異
3. 前治療 TKI と本剤との交差不耐容
4. 本剤の用量強度と血管閉塞性事象発現との関連
5. 国内第 I / II 相試験及び海外第 II 相試験における MCyR 又は MaHR 達成後の減量の有無と奏効の維持
6. 国内第 I / II 相試験及び海外第 II 相試験で主要評価項目を達成した患者における、主要評価項目又は血液学的奏効を達成した時期
7. 使用成績調査の安全性の結果
8. 海外第 III 相試験における安全性の結果及び試験中止理由
9. 国内第 I / II 相試験及び海外第 II 相試験における変異別の主要評価項目の結果
10. 薬物相互作用

1. 慢性期 (CP-CML) 患者と進行期 (AP-CML、BP-CML 及び Ph⁺ALL) 患者との有害事象発現率の比較²⁾

海外第 II 相試験における CP-CML 患者と AP-CML、BP-CML 及び Ph⁺ALL 患者の死亡に至った有害事象と重篤な有害事象の発現率は下記のとおりでした。

● 海外第 II 相試験における死亡に至った有害事象と重篤な有害事象の発現率

発現例数 (%)	CP-CML (n=270)	AP-CML、BP-CML 及び Ph ⁺ ALL (n=179)
死亡に至った有害事象*	10 (3.7)	43 (24.0)
全ての重篤な有害事象	145 (53.7)	132 (73.7)

*最後の治験薬投与後 30 日以内の死亡又は最後の治験薬投与後 30 日より後の治験薬と関連のある死亡

海外第II相試験において、CP-CML 患者と比較してAP-CML、BP-CML 及びPh⁺ALL 患者(進行期患者)では死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められました。死亡例の原因として、CP-CMLでは新生物進行が全死亡例の30%であったのに対して、進行期患者では新生物進行が全死亡例の46.5%であり、原疾患の進行が進行期患者での高い死亡例発現率の主な要因と考えられます。

	CP-CML (n=270)		AP-CML、BP-CML 及び Ph ⁺ ALL (n=179)	
	事象名	例数 (%)	事象名	例数 (%)
死亡に至った有害事象	新生物進行	3 例 (1.1%)	新生物進行	20 例 (11.2%)
	肺炎	2 例 (0.7%)	敗血症性ショック	3 例 (1.7%)
	心停止	2 例 (0.7%)	骨髄性白血病の芽球発症	3 例 (1.7%)
	急性心筋梗塞 / 心筋梗塞	1 例 (0.4%)	多臓器不全	2 例 (1.1%)
	出血性脳梗塞	1 例 (0.4%)	敗血症	2 例 (1.1%)
	ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1 例 (0.4%)	頭蓋内出血	1 例 (0.6%)
			心停止	1 例 (0.6%)
			うっ血性心不全	1 例 (0.6%)
			心肺不全	1 例 (0.6%)
			脳虚血	1 例 (0.6%)
			脱水	1 例 (0.6%)
			感染性小腸結腸炎	1 例 (0.6%)
			出血性胃炎	1 例 (0.6%)
			過粘稠度症候群	1 例 (0.6%)
3%以上発現した重篤な有害事象	脾炎	18 例 (6.7%)	新生物進行	31 例 (17.3%)
	肺炎	12 例 (4.4%)	肺炎	17 例 (9.5%)
	腹痛	10 例 (3.7%)	発熱性好中球減少症	12 例 (6.7%)
	急性心筋梗塞 / 心筋梗塞	10 例 (3.7%)	発熱	12 例 (6.7%)
	心房細動	10 例 (3.7%)	血小板数減少	10 例 (5.6%)
			貧血	9 例 (5.0%)
			腹痛	8 例 (4.5%)
			脾炎	7 例 (3.9%)
			敗血症	6 例 (3.4%)
			急性心筋梗塞 / 心筋梗塞	6 例 (3.4%)
			心不全	6 例 (3.4%)

2. 臨床試験における国内外での本剤の安全性の差異³⁾

国内第I/II相試験と海外第II相試験の有害事象の発現率を比較した結果、海外試験と比較して国内試験で発現率が10%以上高かった有害事象は、血小板数減少、好中球数減少、リパーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、発熱、高血圧、低リン酸血症及び発熱性好中球減少症、結膜炎、体液貯留、体重増加、倦怠感及び蕁疹でした。

一方、国内試験で発現率が10%以上低かった有害事象は腹痛、便秘、頭痛、疲労、悪心、関節痛、貧血、四肢痛、呼吸困難、無力症及び上気道感染でした。

3. 前治療TKIと本剤との交差不耐容

(1) 本剤とダサチニブ又はニロチニブとの交差不耐容⁴⁾

海外第II相試験において、前治療による不耐容の原因となった有害事象と同じ有害事象により本剤の投与を中止した被験者が認められています。本剤投与中止に至った有害事象として最もよくみられたものは血小板減少症でした。

●ダサチニブとポナチニブとの交差不耐容

	ダサチニブ前治療による 不耐容例 (n)	前治療と同じ有害事象による ポナチニブの投与中止例 (n)	有害事象
CP-CML患者	73	6	血小板減少症 (n=4) 胸水 (n=1) うっ血性心不全 (n=1)
AP-CML、BP-CML、Ph ⁺ ALL患者	34	1	Absolute platelets abnormal (n=1)

●ニロチニブとポナチニブとの交差不耐容

	ニロチニブ前治療による 不耐容例 (n)	前治療と同じ有害事象による ポナチニブの投与中止例 (n)	有害事象
CP-CML患者	44	7	血小板減少症 (n=5) 骨痛 / 四肢痛 (n=1) 心房細動 (n=1)
AP-CML、BP-CML、Ph ⁺ ALL患者	14	0	

国内第I/II相試験において、ニロチニブ又はダサチニブの不耐容の原因となった有害事象と同じ有害事象により本剤投与を中止した患者はみられませんでした。国内試験では、前治療としてニロチニブが不耐容となったAP-CML、BP-CML、Ph⁺ALL患者は組み入れられませんでした。

他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者に本剤を投与する際には、投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがありますので、前治療の副作用の内容を確認してから投与してください。

(2) 前治療TKIと本剤との交差不耐容⁵⁾

使用成績調査(全例調査)の最終結果では、前治療TKIと本剤の交差不耐容は、不耐容で本剤に変更されたイマチニブ(18例)、ダサチニブ(90例)、ニロチニブ(10例)、ボスチニブ(29例)において認められました。共通して認められた有害事象は、血小板数減少(イマチニブ:1例、ダサチニブ:2例)、リパーゼ上昇(ダサチニブ:1例)、胸水(ダサチニブ:1例)、発疹(ニロチニブ:1例、ボスチニブ:1例)、肝機能異常(ボスチニブ:1例)、白斑(ボスチニブ:1例)、悪心(ボスチニブ:1例)、汎血球減少(ボスチニブ:1例)でした。

● 前治療TKIとボナチニブの交差不耐容

	全体	全CML	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他 ^a
n	724	328	193	32	103	390	6
前治療 TKI							
イマチニブ	278 (38.4)	140 (42.7)	93 (48.2)	16 (50.0)	31 (30.1)	138 (35.4)	0 (0.0)
ダサチニブ	640 (88.4)	287 (87.5)	166 (86.0)	28 (87.5)	93 (90.3)	348 (89.2)	5 (83.3)
ニロチニブ	174 (24.0)	160 (48.8)	115 (59.6)	20 (62.5)	25 (24.3)	14 (3.6)	0 (0.0)
ボスチニブ	134 (18.5)	131 (39.9)	88 (45.6)	17 (53.1)	26 (25.2)	3 (0.8)	0 (0.0)
ボナチニブ*	8 (1.1)	7 (2.1)	7 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
前治療 TKI 不耐容							
イマチニブ	18 (2.5)	9 (2.7)	6 (3.1)	1 (3.1)	2 (1.9)	9 (2.3)	0 (0.0)
ダサチニブ	90 (12.4)	40 (12.2)	27 (14.0)	3 (9.4)	10 (9.7)	49 (12.6)	1 (16.7)
ニロチニブ	10 (1.4)	9 (2.7)	8 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
ボスチニブ	29 (4.0)	28 (8.5)	21 (10.9)	3 (9.4)	4 (3.9)	1 (0.3)	0 (0.0)
交差不耐容							
イマチニブ							
血小板数減少	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ダサチニブ							
リパーゼ上昇	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血小板数減少	2 (0.3)	2 (0.6)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニロチニブ							
発疹	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ボスチニブ							
肝機能異常	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白斑	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

()内は%、*:承認前使用。いくつかの有害事象は、複数の前治療TKIに起因した。a:前治療TKIに不耐容のPh+ALL(1例)、c-kit変異陽性AML(1例)、前治療TKIに抵抗性/不耐容ではないCML-CP(1例)、再発又は難治性ではないPh+ALL(2例)、Ph-like ALL(1例)を含む。

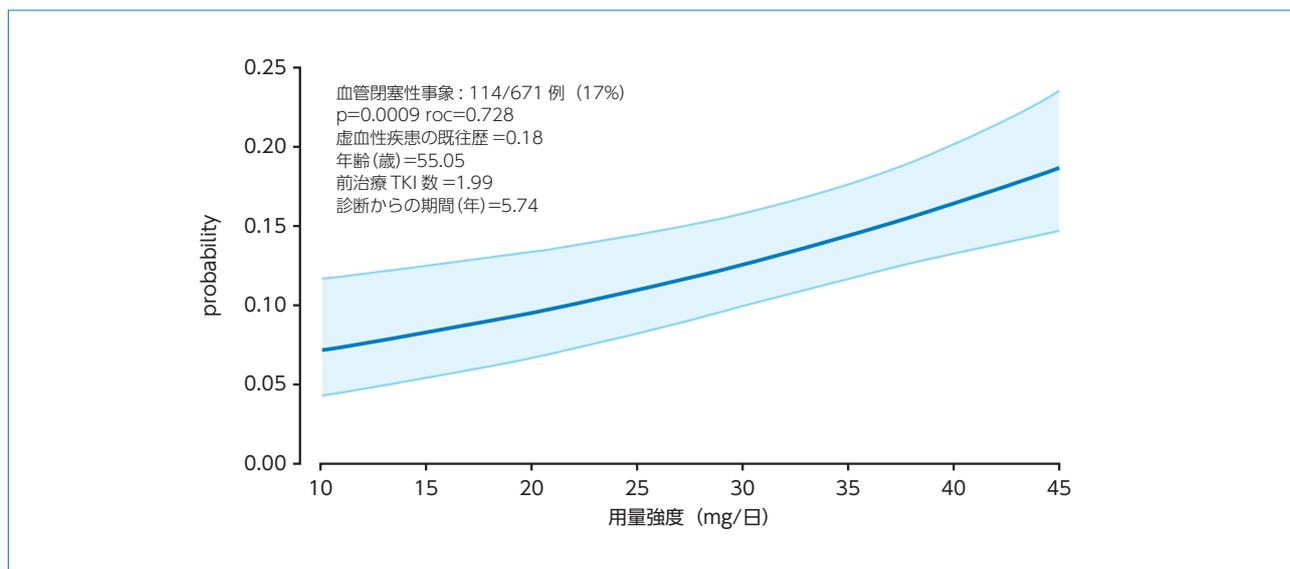
4. 本剤の用量強度と血管閉塞性事象発現との関連

(1) 多変量ロジスティック回帰分析による検討

海外第I相、第II相試験及び第III相試験に参加した671例を対象に、用量強度(1日平均投与量)と血管閉塞性事象発現の関連について事後解析しました。多変量ロジスティック回帰分析の結果、用量強度と血管閉塞性事象のリスクとの間に有意な関連性が認められ、用量強度(単位:15mg)に対するオッズ比は1.6であることが示されています。

また、多変量ロジスティック回帰分析から、15mg ごとの減量は動脈の血管閉塞性事象の発現リスクが約33%減少すると推定されています。

●多変量ロジスティック回帰分析による用量強度と血管閉塞性事象の発現の関係 (n=671)⁶⁾



(2) 国際共同オープンラベルランダム化第II相試験における検討⁷⁾

① 患者背景

3分の1(33%)の患者は、ベースライン時に少なくとも1つのCVリスクファクターを有していました。また、ほとんどの患者(55%)が少なくとも3種類のTKIの前治療を受けており、99%が少なくとも1種類のTKI前治療に抵抗性でした。

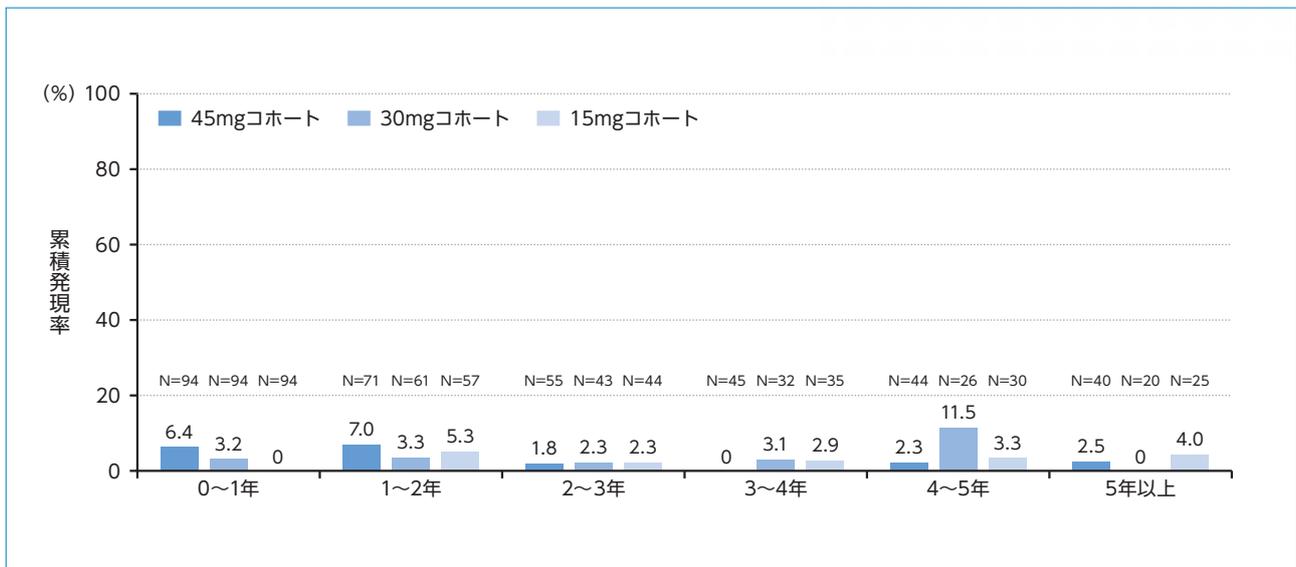
●患者背景(国際共同オープンラベルランダム化第II相試験)

特性	コホート(本剤の投与量) n(%)			
	45mg(n=94)	30mg(n=94)	15mg(n=94)	
年齢(歳) 中央値(範囲)	46 (19-81)	51 (21-77)	49 (18-81)	
男性の割合 n (%)	50 (53)	38 (40)	53 (56)	
ECOG PS スコア 0-1 n (%)	93 (99)	93 (99)	94 (100)	
診断からの時間(年) 中央値(範囲)	5.5 (1-21)	5.1 (1-29)	5.7 (1-22)	
患者CV リスク因子 n (%)	高血圧	26 (28)	25 (27)	22 (23)
	糖尿病	5 (5)	3 (3)	7 (7)
	高脂血症	19 (20)	14 (15)	16 (17)
	CV リスク因子 ≥ 1 の患者	32 (34)	30 (32)	32 (34)
	CV リスク因子 > 1 の患者	5 (5)	4 (4)	4 (4)
喫煙者/喫煙経験者	29 (31)	37 (39)	33 (35)	
BMI(kg/m ²) 中央値(範囲)	27 (17-45)	26 (17-49)	26 (18-49)	
TKI治療歴 n (%)	1	1 (1)	1 (1)	4 (4)
	2	43 (46)	37 (39)	42 (45)
	≥ 3	50 (53)	56 (60)	48 (51)

(3) 血管閉塞性事象の発現例数 (国際共同オープンラベルランダム化第II相試験)

		0~1年	1~2年	2~3年	3~4年	4~5年	5年以上
45mg コホート	イベント発現例数	6	5	1	0	1	1
	区間内の発現率	6.4	7.0	1.8	0	2.3	2.5
	区間内の症例数	94	71	55	45	44	40
30mg コホート	イベント発現例数	3	2	1	1	3	0
	区間内の発現率	3.2	3.3	2.3	3.1	11.5	0
	区間内の症例数	94	61	43	32	26	20
15mg コホート	イベント発現例数	0	3	1	1	1	1
	区間内の発現率	0	5.3	2.3	2.9	3.3	4.0
	区間内の症例数	94	57	44	35	30	25

(4) 血管閉塞性事象の発現時期 (国際共同オープンラベルランダム化第II相試験)



国際共同オープンラベルランダム化第II相試験において、曝露期間の中央値は45mg開始コホートで928日間、30mg開始コホートで583日間、15mg開始コホートで620日間でした。全てのコホートで発生頻度の高い非血液学的有害事象は、高血圧(34.8%)、頭痛(21.6%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(20.6%)でした。一方、血液学的有害事象については、血小板減少症(40.1%)、好中球減少症(27.3%)、貧血(20.6%)でした。

死亡例については、45mgコホートで突然死2例、意識消失による死亡1例、心肺停止による死亡1例、30mgコホートで心停止、肺塞栓症による死亡各1例、15mgコホートで肺炎による死亡2例、COVID-19肺炎による死亡1例が報告されました。

全体では、282例中27例(9.6%)で動脈閉塞性事象が報告されました(45mg群13例、30mg群9例、15mg群5例)。3例(1.1%)で静脈閉塞性事象による中止(45mgコホートでGrade 1の網膜静脈閉塞、30mgコホートでGrade 5の肺塞栓症、15mgコホートでGrade 4の網膜血管血栓症)が報告されました。

●用量別の血管閉塞性有害事象の要約 (国際共同オープンラベルランダム化第Ⅱ相試験)

		コホート (本剤の投与量) n (%)		
		45mg (n=94)	30mg (n=94)	15mg (n=94)
TEAE	全ての TEAE	94 (100)	92 (97.9)	92 (97.9)
	Grade 3/4 の TEAE	66 (70.2)	62 (66.0)	64 (68.1)
	重篤な TEAE	38 (40.4)	33 (35.1)	39 (41.5)
	Grade 5 の TEAE (死亡)	4 (4.3)	2 (2.1)	3 (3.2)
TEAE による用量変更	中止	23 (24.5)	18 (19.1)	19 (20.2)
	減量	48 (51.1)	37 (39.4)	32 (34.0)
	中断	76 (80.9)	64 (68.1)	62 (66.0)
TE-AOE	全ての AOE	13 (13.8)	9 (9.6)	5 (5.3)
	重篤な TE-AOE	8 (8.5)	8 (8.5)	5 (5.3)
	Grade 3 以上の TE-AOE	7 (7.4)	8 (8.5)	5 (5.3)
AOE による用量変更	中止	5 (5.3)	4 (4.3)	2 (2.1)
	減量	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)
	中断	5 (5.3)	5 (5.3)	2 (2.1)
TE-VTE	全ての VTE	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
	重篤な TE-VTE	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
	Grade 3 以上の TE-VTE	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
VTE による用量変更	中止	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
	減量	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

TEAE : 治療下で発現した有害事象、AOE : 動脈閉塞性事象、TE-AOE : 治療下で発現した AOE、VTE : 静脈閉塞性事象、TE-VTE : 治療下で発現した VTE

5. 国内第I/II相試験及び海外第II相試験におけるMCyR又はMaHR達成後の減量の有無と奏効の維持⁸⁾

CP-CMLにおいて、国内第I/II相試験及び海外第II相試験で主要評価項目を達成したのちに減量した症例のうち100%及び95%が、また進行期患者においては、それぞれ0%及び88%が主要評価項目を維持しました。

一方減量しなかった症例では、CP-CMLにおいてそれぞれ50%及び93%が、また進行期患者においては0%及び83%が維持しました(2014年11月17日のデータカットオフ時点)。

●国内第I/II相試験及び海外第II相試験における減量の有無と奏効の維持

疾患	主要評価項目	減量の有無	国内第I/II相試験		海外第II相試験	
			主要評価項目達成例	主要評価項目維持例(%)	主要評価項目達成例	主要評価項目維持例(%)
CP-CML	MCyR	減量	4	4 (100)	64	61 (95)
		減量せず	2	1 (50)	42	39 (93)
進行期患者	MaHR	減量	2	0 (0)	8	7 (88)
		減量せず	2	0 (0)	6	5 (83)

6. 国内第I/II相試験及び海外第II相試験で主要評価項目を達成した患者における、主要評価項目又は血液学的奏効を達成した時期⁹⁾

本剤治療中はガイドラインに従って定期的に血液検査、骨髄検査、染色体検査等を実施し、CML患者においては臨床試験成績と判定基準、Ph⁺ALL患者においては臨床試験成績結果を考慮して、十分な治療成績が得られていないと判断された場合は、本剤を漫然と投与せず他の治療の選択を考慮することを推奨します。

●主要評価項目の結果と主要評価項目到達までの期間(中央値)

試験	疾患・病期	主要評価項目	主要評価項目達成率	主要評価項目達成までの期間中央値 [範囲]
国内第I/II相試験	CP-CML	12ヵ月までのMCyR	64.7% (11/17例)	85.0日 [84-335]
	AP-CML、BP-CML及びPh ⁺ ALL	6ヵ月までのMaHR	61.1% (11/18例)	15.0日 [10-56]
海外第II相試験	CP-CML	12ヵ月までのMCyR	55.8% (149/267例)	84.0日 [49-343]
	AP-CML	6ヵ月までのMaHR	56.6% (47/83例)	21.0日 [12-176]
	BP-CML及びPh ⁺ ALL	6ヵ月までのMaHR	34.0% (32/94例)	26.0日 [11-168]

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.1 本剤を漫然と投与しないよう、定期的に血液検査、骨髄検査、染色体検査等を行い、本剤の投与継続の要否を検討すること。

●慢性骨髄性白血病の効果判定基準(European Leukemia Net 2020年版)

慢性骨髄性白血病の治療の効果判定基準は一次治療と二次治療で同一

不成功/抵抗性；治療を変更。要注意；患者の状態、併存疾患、忍容性を考慮し、慎重に継続/変更を検討。至適奏効；現在の治療を継続

判定時期	ペースライン	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	いつでも
Failure：不成功	該当なし	>10% 1~3ヵ月以内に確認した場合 ^a	>10%	>1%	>1%、 抵抗性変異、高リスクACA
Warning：要注意	高リスクACA、 高リスクのELTSスコア	>10%	1~10%	>0.1~1%	>0.1~1%、 ≤0.1%(MMR)の喪失 ^b
Optimal：至適奏効	該当なし	≤10%	≤1%	≤0.1%	≤0.1%

TFR(無治療寛解)を目標としている患者では、至適奏効(いつでも)はBCR::ABL1≤0.01%(MR4)である。36~48ヵ月後までにMMRを達成しなかった場合は、治療の変更を考慮してもよい。

ACA：Ph⁺細胞の付加的な染色体異常。ELTS:EUTOS long term survivalスコア

a. 1~3ヵ月以内にBCR::ABL1>10%で、3ヵ月時点でBCR::ABL1^{IS}>10%。b. TFR後のMMR喪失(BCR::ABL1>0.1%)は治療不成功を意味する。

総てのBCR::ABL1の値はISで表記。

Hochhaus, A., et al. Leukemia. 2020;34(4):966-84. より作成

7. 使用成績調査の安全性の結果

●患者背景 (使用成績調査)

	全体 (n=724)	CML-CP (n=193)	CML-AP (n=32)	CML-BC (n=103)	Ph ⁺ ALL (n=390)	その他 ^a (n=6)
経過観察期間中央値 (日)	258.0	729.5	730.0	91.0	168.0	268.0
範囲 (日数)	1-1436	7-1436	1-777	1-1318	1-1254	15-731
記録なし n(%)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性別・年齢・罹病期間						
男性	421 (58.1)	121 (62.7)	26 (81.3)	67 (65.0)	205 (52.6)	2 (33.3)
年齢 (歳)	62.0 (4-94)	61.0 (9-94)	63.5 (21-86)	57.0 (11-87)	63.0 (4-91)	57.0 (15-72)
罹病期間 (日)	373.0 (1-8726)	1350.0 (1-8726)	729.0 (1-7331)	253.0 (1-6865)	222.0 (1-6031)	295.5 (19-1524)
記録なし	18 (2.5)	8 (4.1)	1 (3.1)	4 (3.9)	5 (1.3)	0 (0.0)
合併症						
あり	492 (68.0)	113 (58.5)	23 (71.9)	65 (63.1)	285 (73.1)	6 (100.0)
高血圧	194 (26.8)	49 (25.4)	7 (21.9)	29 (28.2)	107 (27.4)	2 (33.3)
糖尿病	146 (20.2)	29 (15.0)	4 (12.5)	20 (19.4)	92 (23.6)	1 (16.7)
脂質異常症	144 (19.9)	28 (14.5)	9 (28.1)	17 (16.5)	88 (22.6)	2 (33.3)
虚血性疾患 ^b	53 (7.3)	14 (7.3)	2 (6.3)	11 (10.7)	26 (6.7)	0 (0.0)
なし	231 (31.9)	80 (41.5)	9 (28.1)	38 (36.9)	104 (26.7)	0 (0.0)
記録なし	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
喫煙						
あり	187 (25.8)	50 (25.9)	10 (31.3)	26 (25.2)	99 (25.4)	2 (33.3)
なし	525 (72.5)	139 (72.0)	22 (68.8)	75 (72.8)	285 (73.1)	4 (66.7)
記録なし	12 (1.7)	4 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.9)	6 (1.5)	0 (0.0)
パフォーマンスステータス						
0	353 (48.8)	144 (74.6)	21 (65.6)	37 (35.9)	147 (37.7)	4 (66.7)
1	256 (35.4)	37 (19.2)	08 (25.0)	41 (39.8)	168 (43.1)	2 (33.3)
2	74 (10.2)	7 (3.6)	2 (6.3)	12 (11.7)	53 (13.6)	0 (0.0)
3	26 (3.6)	3 (1.6)	0 (0.0)	9 (8.7)	14 (3.6)	0 (0.0)
4	12 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	4 (3.9)	7 (1.8)	0 (0.0)
記録なし	3 (0.4)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
初回1日投与量 n(%)						
<15mg	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
15mg	371 (51.2)	131 (67.9)	18 (56.3)	38 (36.9)	182 (46.7)	2 (33.3)
30mg	207 (28.6)	39 (20.2)	8 (25.0)	34 (33.0)	125 (32.1)	1 (16.7)
45mg	143 (19.8)	23 (11.9)	5 (15.6)	31 (30.1)	81 (20.8)	3 (50.0)
>45mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
記録なし	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1日最大投与量 n(%)						
<15mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15mg	173 (23.9)	68 (35.2)	6 (18.8)	14 (13.6)	84 (21.5)	1 (16.7)
30mg	282 (39.0)	81 (42.0)	12 (37.5)	37 (35.9)	151 (38.7)	1 (16.7)
45mg	263 (36.3)	42 (21.8)	12 (37.5)	52 (50.5)	153 (39.2)	4 (66.7)
>45mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	3 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
記録なし	3 (0.4)	1 (0.5)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1日平均投与量^c n(%)						
<15mg	116 (16.0)	36 (18.7)	4 (12.5)	10 (9.7)	64 (16.4)	2 (33.3)
15 - <25mg	278 (38.4)	72 (37.3)	11 (34.4)	31 (30.1)	162 (41.5)	2 (33.3)
25 - <35mg	214 (29.6)	60 (31.1)	11 (34.4)	31 (30.1)	111 (28.5)	1 (16.7)
35 - <45mg	61 (8.4)	14 (7.3)	4 (12.5)	13 (12.6)	30 (7.7)	0 (0.0)
45mg	50 (6.9)	9 (4.7)	0 (0.0)	17 (16.5)	23 (5.9)	1 (16.7)
>45mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
記録なし	5 (0.7)	2 (1.0)	2 (6.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a. その他には、前治療TKIに不耐容のPh⁺ALL(1例)、c-kit変異陽性AML(1例)、前治療TKIに抵抗性/不耐容ではないCML-CP(1例)、再発又は難治性ではないPh⁺ALL(2例)、Ph-like ALL(1例)を含む。

b. 虚血性疾患には、冠動脈疾患、脳血管疾患、網膜動脈閉塞症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓塞栓症を含む。

c. 1日平均投与量は、調査期間中に投与されたボナチニブの総投与量を調査期間で割ることにより計算された。

●副作用、全体(724例)で $\geq 0.3\%$ 報告された事象

全副作用	422 (58.29)	
	全体	重篤
感染症および寄生虫症		
肺炎	11 (1.52)	11 (1.52)
誤嚥性肺炎	3 (0.41)	3 (0.41)
敗血症	5 (0.69)	4 (0.55)
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)		
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	11 (1.52)	10 (1.38)
血液およびリンパ系障害		
貧血	19 (2.62)	5 (0.69)
播種性血管内凝固	6 (0.83)	2 (0.28)
発熱性好中球減少症	12 (1.66)	7 (0.97)
骨髄抑制	7 (0.97)	3 (0.41)
好中球減少症	6 (0.83)	0 (0.00)
汎血球減少症	7 (0.97)	6 (0.83)
血栓性微小血管症	3 (0.41)	3 (0.41)
代謝および栄養障害		
腫瘍崩壊症候群	4 (0.55)	4 (0.55)
脂質異常症	6 (0.83)	0 (0.00)
食欲減退	3 (0.41)	0 (0.00)
高脂血症	3 (0.41)	0 (0.00)
神経系障害		
脳出血	3 (0.41)	3 (0.41)
脳梗塞	11 (1.52)	8 (1.10)
頭痛	11 (1.52)	0 (0.00)
感覚鈍麻	5 (0.69)	0 (0.00)
末梢性ニューロパチー	3 (0.41)	1 (0.14)
心臓障害		
狭心症	4 (0.55)	3 (0.41)
心房細動	10 (1.38)	2 (0.28)
心不全	12 (1.66)	7 (0.97)
急性心不全	3 (0.41)	3 (0.41)
心筋症	3 (0.41)	3 (0.41)
心筋梗塞	5 (0.69)	5 (0.69)
心嚢液貯留	4 (0.55)	2 (0.28)
血管障害		
高血圧	56 (7.73)	5 (0.69)
末梢動脈閉塞性疾患	3 (0.41)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
胸水	15 (2.07)	4 (0.55)
胃腸障害		
腹痛	4 (0.55)	1 (0.14)
腹水	3 (0.41)	2 (0.28)
便秘	4 (0.55)	0 (0.00)
下痢	5 (0.69)	1 (0.14)
悪心	3 (0.41)	0 (0.00)
膵炎	6 (0.83)	2 (0.28)
急性膵炎	8 (1.10)	4 (0.55)

	全体	重篤
肝胆道系障害		
肝機能異常	31 (4.28)	5 (0.69)
肝障害	26 (3.59)	2 (0.28)
皮膚および皮下組織障害		
薬疹	5 (0.69)	0 (0.00)
皮脂欠乏性湿疹	3 (0.41)	0 (0.00)
紅斑	6 (0.83)	1 (0.14)
発疹	41 (5.66)	2 (0.28)
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	5 (0.69)	0 (0.00)
腎および尿路障害		
腎機能障害	5 (0.69)	3 (0.41)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	5 (0.69)	0 (0.00)
倦怠感	6 (0.83)	0 (0.00)
浮腫	5 (0.69)	1 (0.14)
発熱	22 (3.04)	4 (0.55)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.55)	2 (0.28)
アミラーゼ増加	3 (0.41)	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 (0.55)	2 (0.28)
血中ビリルビン増加	5 (0.69)	1 (0.14)
血圧上昇	9 (1.24)	0 (0.00)
C-反応性蛋白増加	5 (0.69)	2 (0.28)
心電図QT延長	5 (0.69)	0 (0.00)
心電図ST部分下降	3 (0.41)	1 (0.14)
全血球数異常	4 (0.55)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.41)	0 (0.00)
リパーゼ増加	10 (1.38)	1 (0.14)
好中球数減少	35 (4.83)	7 (0.97)
血小板数減少	59 (8.15)	18 (2.49)
白血球数減少	30 (4.14)	7 (0.97)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.41)	1 (0.14)
酵素増加	3 (0.41)	0 (0.00)

発現例数(%)

● AOE(副作用)、全体(724例)で報告された事象

全AOE	47 (6.49)
治療期間中央値	266.0日

	全体	重篤
心臓障害		
急性心筋梗塞	1 (0.14)	1 (0.14)
狭心症	4 (0.55)	3 (0.41)
不安定狭心症	2 (0.28)	2 (0.28)
冠動脈攣縮	1 (0.14)	0 (0.00)
冠動脈狭窄	1 (0.14)	1 (0.14)
心筋梗塞	5 (0.69)	5 (0.69) ^a
急性冠症候群	1 (0.14)	1 (0.14)
心不快感	2 (0.28)	0 (0.00)
たこつば心筋症	1 (0.14)	1 (0.14)
神経系障害		
小脳梗塞	1 (0.14)	0 (0.00)
大脳動脈塞栓症	1 (0.14)	0 (0.00)
脳梗塞	11 (1.52)	8 (1.10)
一過性脳虚血発作	1 (0.14)	0 (0.00)
ラクナ梗塞	1 (0.14)	0 (0.00)
視床梗塞	1 (0.14)	0 (0.00)
血栓性脳梗塞	2 (0.28)	1 (0.14)
血管障害		
末梢動脈閉塞性疾患	3 (0.41)	0 (0.00)
動脈閉塞性疾患	1 (0.14)	0 (0.00)
検査値		
心電図ST下降	3 (0.41)	1 (0.14)
心電図T波逆転	1 (0.14)	1 (0.14)
血液、リンパ系障害		
播種性血管内凝固症候群	6 (0.83)	2 (0.28) ^b
血栓性微小血管症	3 (0.41)	3 (0.41) ^c

発現例数(%)

- a. 心筋梗塞で4例死亡(CML-AP 1例、CML-BC 1例、Ph⁺ALL 2例)
 b. DICで2例死亡(Ph⁺ALL 2例)
 c. TMAで2例死亡(CML-BC 1例、Ph⁺ALL 1例)

AOEの発現率は、全体で6.49%、CML-CPで6.22%、Ph⁺ALLで5.90%でした。曝露量調整後の100人年あたりのAOE発現件数は、全体で6.8、CML-CPで4.5、Ph⁺ALLで7.1でした。

● 病期別の動脈閉塞性事象^a (副作用、使用成績調査)

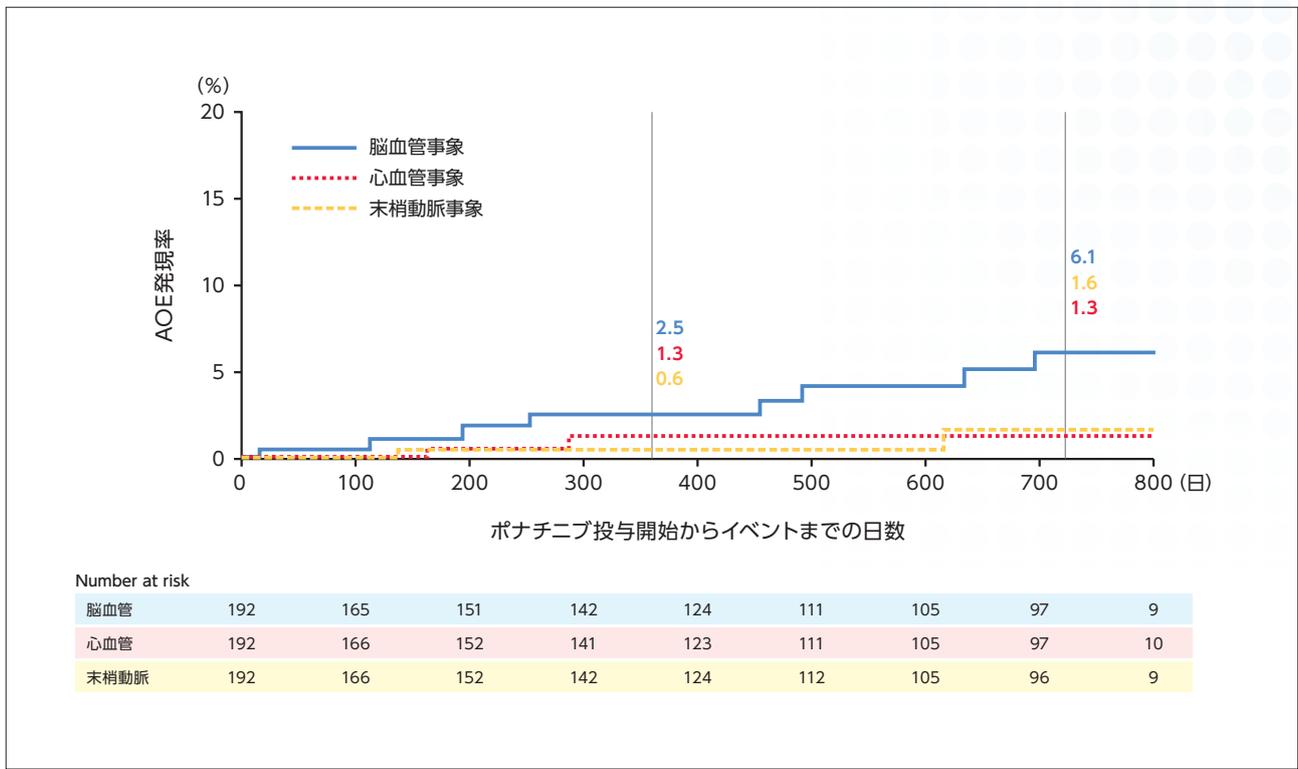
	全体 (n=724)	CML-CP (n=193)	CML-AP (n=32)	CML-BC (n=103)	Ph ⁺ ALL (n=390)	その他 ^c (n=6)
観察人年 ^b	691.6	268.8	35.5	58.4	324.1	4.9
治療期間中央値(日)	266.0	546.5	730.0	205.0	172.0	—
事象発現日中央値(日)	172.5	288.0	254.0	108.0	151.5	—
発現患者 n (%)	47 (6.49)	12 (6.22)	5 (15.63)	7 (6.80)	23 (5.90)	0 (0.00)
発現率 (/100人年)	6.8	4.5	14.1	12	7.1	0

()内は%

- a. AOEの詳細は上記の表に示す
 b. 初回AOEが発現した患者は、計算から除外する
 c. その他には、前治療TKIに不耐容のPh⁺ALL(1例)、c-kit変異陽性AML(1例)、前治療TKIに抵抗性/不耐容ではないCML-CP(1例)、再発又は難治性ではないPh⁺ALL(2例)、Ph-like ALL(1例)を含む。AOEの曝露量調整後の発現率は、(観察期間中の初回のイベントの数)/(観察期間の総曝露量、人年)×100で算出された。

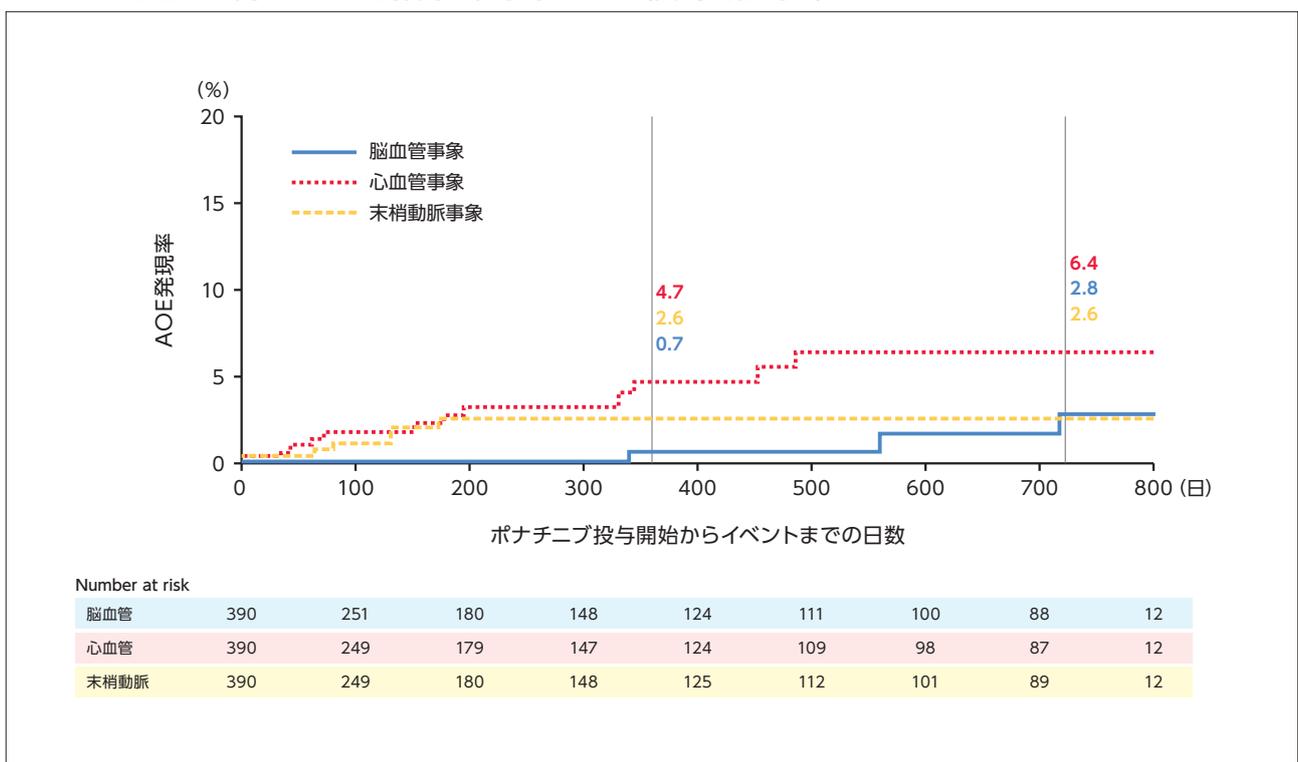
CML-CP患者におけるAOEの発現率は、脳血管事象が1年で2.5%、2年で6.1%、心血管事象が1年2年とも1.3%、末梢動脈事象が1年で0.6%、2年で1.6%でした。

● CML-CP患者193例における動脈閉塞性事象の発現 (使用成績調査)⁵⁾



Ph⁺ALL患者におけるAOEの発現率は、脳血管事象が1年で0.7%、2年で2.8%、心血管事象が1年で4.7%、2年で6.4%、末梢動脈事象が1年で0.7%、2年で2.8%でした。

● Ph⁺ALL患者390例における動脈閉塞性事象の発現 (使用成績調査)⁵⁾



8. 海外第Ⅲ相試験における安全性の結果及び試験中止理由¹⁰⁾

米国では、ポナチニブ投与患者において心筋梗塞及び脳梗塞を含む血管閉塞性事象が発現したことを受け、2013年10月にポナチニブの流通が一時的に停止されました。

その際、当時実施されていた海外第Ⅲ相試験についても解析を行ったところ、同様に血管閉塞性事象の発現が認められたため、安全性の懸念から同試験を中止しました。

●海外第Ⅲ相試験におけるポナチニブ群の副作用

	ポナチニブ投与群 (n=154)	
	全 Grade	Grade 3 以上
	n (%)	n (%)
治験薬投与下で発現した全有害事象	139 (90.3)	79 (51.3)
皮膚および皮下組織障害	88 (57.1)	14 (9.1)
発疹	55 (35.7)	9 (5.8)
皮膚乾燥	25 (16.2)	1 (0.6)
そう痒症	16 (10.4)	1 (0.6)
脱毛症	15 (9.7)	0 (0.0)
紅斑	10 (6.5)	0 (0.0)
そう痒性発疹	6 (3.9)	0 (0.0)
剥脱性発疹	4 (2.6)	1 (0.6)
ざ瘡	3 (1.9)	0 (0.0)
多汗症	3 (1.9)	0 (0.0)
睫毛眉毛脱落症	3 (1.9)	0 (0.0)
皮膚疼痛	3 (1.9)	0 (0.0)
蕁麻疹	3 (1.9)	1 (0.6)
水疱	1 (0.6)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (0.6)	1 (0.6)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)
全身紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)
過角化	1 (0.6)	1 (0.6)
寝汗	1 (0.6)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.6)	0 (0.0)
皮膚色素脱失	1 (0.6)	0 (0.0)
皮膚障害	1 (0.6)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)
胃腸障害	79 (51.3)	12 (7.8)
腹痛	41 (26.6)	4 (2.6)
悪心	27 (17.5)	1 (0.6)
便秘	23 (14.9)	0 (0.0)
下痢	14 (9.1)	0 (0.0)
嘔吐	12 (7.8)	0 (0.0)
肺炎	9 (5.8)	6 (3.9)
腹部不快感	8 (5.2)	1 (0.6)
口内乾燥	6 (3.9)	0 (0.0)
消化不良	5 (3.2)	0 (0.0)
心窩部不快感	4 (2.6)	1 (0.6)
鼓腸	4 (2.6)	0 (0.0)
腹部膨満	2 (1.3)	0 (0.0)
おくび	1 (0.6)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	0 (0.0)
食道潰瘍	1 (0.6)	1 (0.6)
歯痛	1 (0.6)	0 (0.0)
臨床検査	79 (51.3)	47 (30.5)
リパーゼ増加	38 (24.7)	20 (13.0)
血小板数減少	35 (22.7)	19 (12.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (10.4)	7 (4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (9.1)	4 (2.6)
アミラーゼ増加	13 (8.4)	2 (1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (7.8)	0 (0.0)
好中球数減少	8 (5.2)	5 (3.2)
体重減少	7 (4.5)	1 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.6)	2 (1.3)

白血球数減少	4 (2.6)	2 (1.3)
血中ビリルビン増加	3 (1.9)	2 (1.3)
血中コレステロール増加	3 (1.9)	1 (0.6)
血中クレアチニン増加	2 (1.3)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	2 (1.3)	1 (0.6)
体重増加	2 (1.3)	0 (0.0)
アニオンギャップ増加	1 (0.6)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.6)	0 (0.0)
二酸化炭素減少	1 (0.6)	0 (0.0)
心拍数増加	1 (0.6)	0 (0.0)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.6)	0 (0.0)
単球数増加	1 (0.6)	0 (0.0)
サイロキシン減少	1 (0.6)	0 (0.0)
超低比重リポ蛋白増加	1 (0.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	68 (44.2)	5 (3.2)
筋肉痛	34 (22.1)	1 (0.6)
関節痛	20 (13.0)	2 (1.3)
骨痛	10 (6.5)	2 (1.3)
筋痙縮	7 (4.5)	0 (0.0)
筋骨格痛	7 (4.5)	1 (0.6)
四肢痛	7 (4.5)	0 (0.0)
背部痛	3 (1.9)	0 (0.0)
筋骨格硬直	3 (1.9)	0 (0.0)
頸部痛	3 (1.9)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (0.6)	1 (0.6)
四肢不快感	1 (0.6)	0 (0.0)
筋力低下	1 (0.6)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)
筋骨格不快感	1 (0.6)	0 (0.0)
顎痛	1 (0.6)	0 (0.0)
多発性関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)
重感	1 (0.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	60 (39.0)	4 (2.6)
疲労	26 (16.9)	1 (0.6)
発熱	17 (11.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	9 (5.8)	0 (0.0)
疼痛	6 (3.9)	1 (0.6)
悪寒	5 (3.2)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	4 (2.6)	0 (0.0)
無力症	3 (1.9)	0 (0.0)
顔面浮腫	2 (1.3)	0 (0.0)
粘膜乾燥	2 (1.3)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	2 (1.3)	1 (0.6)
胸部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)
炎症性疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.6)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	1 (0.6)	1 (0.6)
神経系障害	51 (33.1)	1 (0.6)
頭痛	38 (24.7)	0 (0.0)
浮動性めまい	7 (4.5)	0 (0.0)
知覚過敏	6 (3.9)	0 (0.0)
味覚異常	4 (2.6)	0 (0.0)

	ボナチニブ投与群 (n=154)	
	全 Grade	Grade 3 以上
	n (%)	n (%)
治験薬投与下で発現した全有害事象	139 (90.3)	79 (51.3)
感覚鈍麻	2 (1.3)	0 (0.0)
嗜眠	2 (1.3)	0 (0.0)
錯感覚	2 (1.3)	0 (0.0)
脳血管発作	1 (0.6)	0 (0.0)
嗅覚減退	1 (0.6)	0 (0.0)
記憶障害	1 (0.6)	0 (0.0)
片頭痛	1 (0.6)	1 (0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.6)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	29 (18.8)	6 (3.9)
食欲減退	13 (8.4)	1 (0.6)
高トリグリセリド血症	7 (4.5)	0 (0.0)
高血糖	3 (1.9)	1 (0.6)
低アルブミン血症	3 (1.9)	1 (0.6)
低カリウム血症	3 (1.9)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	3 (1.9)	2 (1.3)
脱水	2 (1.3)	0 (0.0)
高リパーゼ血症	2 (1.3)	1 (0.6)
低カルシウム血症	2 (1.3)	0 (0.0)
低血糖症	2 (1.3)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	2 (1.3)	0 (0.0)
成長障害	1 (0.6)	1 (0.6)
体液貯留	1 (0.6)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)
血管障害	21 (13.6)	7 (4.5)
高血圧	14 (9.1)	4 (2.6)
低血圧	3 (1.9)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.3)	2 (1.3)
ほてり	1 (0.6)	0 (0.0)
高血圧クリーゼ	1 (0.6)	0 (0.0)
間欠性跛行	1 (0.6)	0 (0.0)
末梢動脈血栓症	1 (0.6)	1 (0.6)
心臓障害	19 (12.3)	8 (5.2)
心房細動	5 (3.2)	3 (1.9)
徐脈	4 (2.6)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	2 (1.3)	2 (1.3)
狭心症	2 (1.3)	1 (0.6)
冠動脈疾患	2 (1.3)	0 (0.0)
頻脈	2 (1.3)	0 (0.0)
上室性不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)
左脚ブロック	1 (0.6)	0 (0.0)
心不全	1 (0.6)	1 (0.6)
冠動脈狭窄	1 (0.6)	0 (0.0)
心嚢液貯留	1 (0.6)	1 (0.6)
洞性徐脈	1 (0.6)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (0.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (12.3)	1 (0.6)
呼吸困難	8 (5.2)	1 (0.6)
口腔咽頭痛	4 (2.6)	0 (0.0)
発声障害	3 (1.9)	0 (0.0)
胸水	3 (1.9)	0 (0.0)
咳嗽	2 (1.3)	0 (0.0)
夜間呼吸困難	1 (0.6)	0 (0.0)
起坐呼吸	1 (0.6)	0 (0.0)
肺水腫	1 (0.6)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.6)	0 (0.0)
くしゃみ	1 (0.6)	0 (0.0)
眼障害	18 (11.7)	0 (0.0)
眼乾燥	7 (4.5)	0 (0.0)

霧視	3 (1.9)	0 (0.0)
結膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)
眼痛	1 (0.6)	0 (0.0)
眼瞼痛	1 (0.6)	0 (0.0)
眼瞼そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)
視神経乳頭浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)
羞明	1 (0.6)	0 (0.0)
網膜静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)
視力障害	1 (0.6)	0 (0.0)
眼球乾燥症	1 (0.6)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	13 (8.4)	4 (2.6)
貧血	10 (6.5)	4 (2.6)
好酸球増加症	2 (1.3)	0 (0.0)
好塩基球増加症	1 (0.6)	0 (0.0)
白血球増加症	1 (0.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	11 (7.1)	4 (2.6)
毛包炎	2 (1.3)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (1.3)	0 (0.0)
播種性結核	1 (0.6)	1 (0.6)
憩室炎	1 (0.6)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)
膿疱性皮膚疹	1 (0.6)	1 (0.6)
敗血症	1 (0.6)	1 (0.6)
股部白癬	1 (0.6)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.6)	0 (0.0)
前庭神経炎	1 (0.6)	1 (0.6)
精神障害	11 (7.1)	0 (0.0)
不眠症	6 (3.9)	0 (0.0)
不安	2 (1.3)	0 (0.0)
睡眠障害	2 (1.3)	0 (0.0)
リビドー減退	1 (0.6)	0 (0.0)
精神状態変化	1 (0.6)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	7 (4.5)	0 (0.0)
女性化乳房	2 (1.3)	0 (0.0)
乳房痛	1 (0.6)	0 (0.0)
勃起不全	1 (0.6)	0 (0.0)
乳頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)
前立腺腫大	1 (0.6)	0 (0.0)
陰囊紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)
腎および尿路障害	5 (3.2)	0 (0.0)
排尿困難	1 (0.6)	0 (0.0)
血尿	1 (0.6)	0 (0.0)
夜間頻尿	1 (0.6)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.6)	0 (0.0)
尿閉	1 (0.6)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.9)	0 (0.0)
偶発的過量投与	1 (0.6)	0 (0.0)
眼窩周囲挫傷	1 (0.6)	0 (0.0)
サンバーン	1 (0.6)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (1.3)	0 (0.0)
胆嚢炎	1 (0.6)	0 (0.0)
胆石症	1 (0.6)	0 (0.0)
黄疸	1 (0.6)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (0.6)	1 (0.6)
頭位性回転性めまい	1 (0.6)	1 (0.6)
内分泌障害	1 (0.6)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0 (0.0)
急性甲状腺炎	1 (0.6)	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)	1 (0.6)	0 (0.0)
皮膚血管腫	1 (0.6)	0 (0.0)

9. 国内第I/II相試験及び海外第II相試験における変異別の主要評価項目の結果¹⁾ . . .

国内第I/II相試験及び海外第II相試験における変異別の主要評価項目の結果を示します。

本剤のみが効果を示すABL遺伝子変異を有する患者以外など、他のBcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤(他剤)の効果が期待できる患者には、他剤の使用を十分に検討し、必要に応じて本剤より他剤による治療を優先してください。なお、NCCNガイドライン(Ver1.2016)においては、以下の変異のうちF317L、E255K、F359V、Y253H、V299L、E255V、F359C、F359IもしくはF317I変異を有する患者には、ダサチニブ、ニロチニブもしくはボスチニブの使用を推奨しています。

●国内第I/II相試験及び海外第II相試験における変異^{*1}別の主要評価項目

	MCyR 又は MaHR ^{*2} が得られた例数 / 評価可能例数(%)			
	国内第I/II相試験		海外第II相試験	
	CP-CML患者 (n=17)	進行期患者 (n=18)	CP-CML患者 (n=267)	進行期患者 (n=177)
変異なし	4/9 (44.4)	0/3 (0)	63/136 (46.3)	28/64 (43.8)
変異あり	4/5 (80.0)	8/12 (66.7)	83/131 (63.3)	51/113 (45.1)
T315I	2/3 (66.7)	7/11 (63.6)	45/64 (70.3)	24/64 (37.5)
F317L ^{*3}	1/1 (100)	—	11/22 (50.0)	9/14 (64.3)
E255K ^{*3}	—	1/2 (50.0)	6/8 (75.0)	2/10 (20.0)
F359V ^{*3}	—	—	6/13 (46.2)	2/4 (50.0)
G250E	—	—	7/8 (87.5)	1/6 (16.7)
Y253H ^{*3}	—	—	1/2 (50.0)	2/8 (25.0)
V299L ^{*3}	—	—	3/5 (60.0)	3/4 (75.0)
E255V ^{*3}	—	—	1/2 (50.0)	2/6 (33.3)
M244V	—	—	2/5 (40.0)	2/3 (66.7)
F359C ^{*3}	—	—	1/4 (25.0)	1/2 (50.0)
H396R	—	—	1/5 (20.0)	0/1 (0)
F359I ^{*3}	—	—	3/4 (75.0)	—
E355A	—	—	1/2 (50.0)	0/1 (0)
E459K	—	—	3/3 (100)	—
F311L	—	—	1/1 (100)	1/2 (50.0)
L248V	—	—	1/2 (50.0)	1/1 (100)
E450G	—	—	1/1 (100)	0/1 (0)
F317I ^{*3}	—	—	—	2/2 (100)
K247R	—	—	1/2 (50.0)	—
L298V	—	—	0/1 (0)	1/1 (100)
M351T	—	—	0/1 (0)	0/1 (0)

*1 : いずれかの試験で2例以上に認められた変異

*2 : CP-CML患者ではMCyR、進行期患者ではMaHR

*3 : NCCNガイドライン(Ver1.2016)において、ダサチニブ、ニロチニブもしくはボスチニブの使用が推奨されている変異

10. 薬物相互作用

本剤は、主としてCYP3Aで代謝されます。下記の薬剤との併用に注意してください。

●CYP3A阻害薬の例

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い阻害薬 相互作用を受けやすい基質薬 ^{a)} のAUCが5倍以上に上昇 (CL/Fが1/5未満に減少)	コビシスタット、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ポリコナゾール、(conivaptan)、(ketoconazole)、(posaconazole)、(troleandomycin) クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース ^{b)} 、ネルフィナビル、サキナビル、(boceprevir)、(nefazodone)	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
中程度の阻害薬 相互作用を受けやすい基質薬 ^{a)} のAUCが2倍以上5倍未満に上昇 (CL/Fが1/2未満1/5以上に減少)	アンプレナビル ^{c)} 、アプレピタント、アタザナビル、シプロフロキサシン、クリゾチニブ、シクロスポリン、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ホスアンプレナビル、イマチニブ、イストラデフィリン、ミコナゾール、トフィンパム、ベラパミル、(casopitant)、(dronedaron)		
弱い阻害薬 相互作用を受けやすい基質薬 ^{a)} のAUCが1.25倍以上2倍未満に上昇 (CL/Fが1/1.25未満1/2以上に減少)	クロルゾキサゾン、シロスタゾール、シメチジン、フルボキサミン、ホスアプレピタント、ラニチジン、タクロリムス、ロミタピド、チカグレロル、(clotrimazole)、(ivacaftor)、(ranolazine)、(tabimorelin)		

①CYP3Aの強い阻害薬の表中、点線より上の薬物は相互作用を受けやすい基質薬のAUCを10倍以上に上昇 (CL/Fが1/10未満に減少) させることが報告されている。弱い阻害薬については、その相互作用に対してとるべき臨床的対処等を踏まえ、相互作用を受けやすい基質薬のAUCを1.5倍以上に上昇する薬物のみを提示している。

②括弧内の薬物は本邦未承認。

③表中の薬物は、薬物相互作用データベース (<http://www.druginteractioninfo.org/>) 及びその根拠となった論文における指標薬との臨床相互作用試験データに基づき、また当該薬物の電子添文等も確認のうえ分類を行い、例示するものである。なお、外用薬及び医療用配合剤は記載していない。

a) 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案) 表7-3及び7.8項参照。CL/Fを1/5未満、同1/2未満1/5以上及び同1/1.25未満1/2以上に減少: それぞれCL/Fを80%以上、同50-80%及び20-50%減少と同義。

b) グレープフルーツジュースによる作用は濃度、用量及び製品に左右される。

c) CYP3A4の中程度の阻害薬であるアンプレナビルは、プロドラッグがホスアンプレナビルとして承認されている。

●CYP3A誘導薬の例

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い誘導薬 相互作用を受けやすい基質薬 ^{a)} のAUCが1/5以下に減少 (CL/Fが5倍より大きく上昇)	カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン、セント・ジョーンズ・ワート ^{b)}	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
中程度の誘導薬 相互作用を受けやすい基質薬 ^{a)} のAUCが1/2以下1/5より大きく減少 (CL/Fが2倍以上5倍未満に上昇)	ボセンタン、エファビレンツ、エトラビリン、モダフィニル		
弱い誘導薬 相互作用を受けやすい基質薬 ^{a)} のAUCが1/1.25以下1/2より大きく減少 (CL/Fが1.25倍以上2倍未満に上昇)	ルフィナミド、(armodafinil)		

①括弧内の薬物は本邦未承認。

②表中の薬物は、薬物相互作用データベース (<http://www.druginteractioninfo.org/>) 及びその根拠となった論文における指標薬との臨床相互作用試験データに基づき、また当該薬物の電子添文等も確認のうえ分類を行い、例示するものである。なお、外用薬及び医療用配合剤は記載していない。

a) 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案) 表7-3及び7.8項参照。AUCの減少が1/5以下、同1/2以下1/5より大きい及び同1/1.25以下1/2より大きい: それぞれAUCの減少が80%以下、同50-80%及び20-50%と同義。

b) セント・ジョーンズ・ワートによる作用は濃度、用量及び製品に左右される。

医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案)より引用

●参考文献

- 1) 社内資料 (使用成績調査)
- 2) 社内資料 (慢性期患者と進行期患者との有害事象発現率の比較)
- 3) 社内資料 (国内および海外臨床試験における安全性の比較)
- 4) 社内資料 (ダサチニブ又はニロチニブとの交差不耐容)
- 5) Takahashi, N. et al.: Jpn J Clin Oncol. 2024; 54(8): 930-938.
- 6) 社内資料 (用量強度と血管閉塞性事象発現に関する解析)
- 7) Cortes, J. et al.: Blood, 2021; 138(21): 2042-2050.
- 8) 社内資料 (MCyR又はMaHR達成後の減量の有無と奏効維持)
- 9) 社内資料 (主要評価項目又は血液学的奏効の達成時期)
- 10) 社内資料 (海外第Ⅲ相試験)
- 11) 社内資料 (変異別の主要評価項目達成率)

監修者

●総監修

慶應義塾大学医学部 内科学(血液) 名誉教授

岡本 真一郎 先生

●監修

東京医科歯科大学 理事・副学長

東條 有伸 先生

東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科 客員教授

薄井 紀子 先生

東海大学医学部内科学系 循環器内科 教授

伊苺 裕二 先生

秋田大学大学院医学系研究科 病態制御医学系 薬物動態学講座 教授

三浦 昌朋 先生

アイクルシグ®錠 15mg の概要

販売名	アイクルシグ錠 15mg	日本標準商品分類番号	874291
貯法	室温保存	承認番号	22800AMX00707
		薬価収載	2016年11月
有効期間	48箇月	販売開始	2016年11月

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 心筋梗塞、脳梗塞、網膜動脈閉塞症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓症等の重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。本剤の投与開始前に、虚血性疾患(心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患等)、静脈血栓症等の既往歴の有無、心血管系疾患の危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症等)の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、胸痛、腹痛、四肢痛、片麻痺、視力低下、息切れ、しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。[8.2、11.1.1-11.1.4 参照]

1.3 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、9.3、11.1.7 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
アイクルシグ錠15mg	1錠中 ポナチニブ塩酸塩 16.03mg(ポナチニブとして15mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分ケン化物)、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	識別コード
アイクルシグ錠15mg	白色のフィルムコーティング錠		6.4	3.2	約103	A5

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用すること。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項⁵の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはポナチニブとして45mg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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 血管閉塞性事象又はGrade 3以上の心不全が発現した場合は、直ちに本剤を投与中止すること。なお、副作用が消失し、治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合は、本剤投与を再開できるが、再開する際には、本剤の減量を考慮すること。[8.2、8.4、9.1.2-9.1.5、11.1.1-11.1.4、11.1.13 参照]
- 7.3 血管閉塞性事象及びGrade 3以上の心不全以外の副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は投与中止すること。

7.3.1 血液系の副作用と投与量調節基準

副作用	好中球数/血小板数	投与量調節
骨髄抑制(好中球減少症、血小板減少症)	好中球絶対数(ANC)<1.0×10 ⁹ /L又は血小板数<50×10 ⁹ /L	45mg投与時の最初の発現： ・ANC≥1.5×10 ⁹ /L及び血小板数≥75×10 ⁹ /Lに回復するまで本剤を休薬し、回復後は45mgで再開する。 45mg投与時の再発： ・ANC≥1.5×10 ⁹ /L及び血小板数≥75×10 ⁹ /Lに回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ・ANC≥1.5×10 ⁹ /L及び血小板数≥75×10 ⁹ /Lに回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ・本剤を投与中止する。

7.3.2 非血液系の副作用と投与量調節基準

副作用	重症度	投与量調節
肝機能障害	肝トランスアミナーゼ値>3×基準値上限(ULN)(Grade 2以上)	発現時の用量が45mg： ・Grade 1以下(<3×ULN)に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ・Grade 1以下(<3×ULN)に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ・本剤を投与中止する。
肺炎/リパーゼ及びアミラーゼの増加	以下の3つを満たす場合 ・肝トランスアミナーゼ値≥3×ULN ・ビリルビン値>2×ULN ・アルカリホスファターゼ値<2×ULN	本剤を投与中止する。
	無症候性のGrade 3又は4のリパーゼ又はアミラーゼ増加(>2×ULN)のみ	発現時の用量が45mg： ・Grade 1以下(≤1.5×ULN)に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ・Grade 1以下(≤1.5×ULN)に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ・本剤を投与中止する。
	Grade 3の肺炎	発現時の用量が45mg： ・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ・本剤を投与中止する。
心不全	Grade 2	45mg投与時の最初の発現： ・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は45mgで再開する。 45mg投与時の再発： ・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ・本剤を投与中止する。

副作用	重症度	投与量調節
その他非血液系の副作用	7日間を超えて持続する Grade 2	45mg 投与時の最初の発現： ・Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 45mg で再開する。 45mg 投与時の再発： ・Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。 発現時の用量が 30mg： ・Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。 発現時の用量が 15mg： ・本剤を投与中止する。
	Grade 3 又は 4	発現時の用量が 45mg： ・Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。 発現時の用量が 30mg： ・Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。 発現時の用量が 15mg： ・本剤を投与中止する。

Grade は NCI-CTCAE ver4.0 による。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を漫然と投与しないよう、定期的に血液検査、骨髄検査、染色体検査等を行い、本剤の投与継続の要否を検討すること。
- 8.2 重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあるので、本剤投与中は心血管系疾患の危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症等)を管理するとともに、患者の状態を十分に観察し、胸痛、腹痛、四肢痛、片麻痺、視力低下、息切れ、しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。また、血管閉塞性事象が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[1.2.7.2、9.1.3-9.1.5、11.1.1-11.1.4 参照]
- 8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に(投与開始後 3 箇月間は 2 週間ごと、その後は 1 箇月ごと)、また、患者の状態に応じて肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.3、11.1.7 参照]
- 8.4 心不全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。[7.2、9.1.2、11.1.13 参照]
- 8.5 血圧の上昇があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行うこと。[11.1.6 参照]
- 8.6 肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に(投与開始後 3 箇月間は 2 週間ごと、その後は 1 箇月ごと)、また、患者の状態に応じて肺酵素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1、11.1.8 参照]
- 8.7 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に(投与開始後 3 箇月間は 2 週間ごと、その後は 1 箇月ごと)、また、患者の状態に応じて血液検査(血球数算定等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]
- 8.8 体液貯留があらわれることがあるので、本剤投与中は体重を定期的に測定する等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9 参照]
- 8.9 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15 参照]
- 8.10 眼乾燥、霧視、眼痛、結膜出血等の眼障害があらわれることがあり、網膜動脈閉塞により失明に至った例も報告されているので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 8.11 Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.6 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 肺炎又はその既往歴のある患者
肺炎が悪化又は再発するおそれがある。[8.6、11.1.8 参照]
 - 9.1.2 心疾患又はその既往歴のある患者
心疾患が悪化又は再発するおそれがある。[7.2、8.4、11.1.13 参照]
 - 9.1.3 虚血性疾患(心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患等)の既往歴のある患者
血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。[7.2、8.2、11.1.1、11.1.3 参照]
 - 9.1.4 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症等)の既往歴のある患者
血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。[7.2、8.2、11.1.4 参照]
 - 9.1.5 心血管系疾患の危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症等)のある患者
血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。[7.2、8.2 参照]
- 9.1.6 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs 抗原陰性、かつ HbC 抗体又は HBs 抗体陽性)
本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.11 参照]
- 9.1.7 他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者
前治療薬の副作用の内容を確認してから投与すること。本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。前治療薬の投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。[1.3、8.3、11.1.7 参照]

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験(サル)において、子宮内膜萎縮を伴う卵胞への影響等が認められた。[9.5 参照]
- 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験(サル)において、精巣への影響(生殖細胞の変性)等が認められた。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット)において、催奇形性等が認められた。[2.2、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行については不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。高齢者では血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。また、一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、主として CYP3A で代謝される。[16.4⁵ 参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 阻害剤 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)、イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、リトナビル、ジルチアゼム、ベラパミル等 グレープフルーツジュース [16.7.1 ⁵ 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェニバルビタール、フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ含有食品 [16.7.2 ⁵ 参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるため、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 冠動脈疾患(3.8%)

心筋梗塞(2.1%)、狭心症(0.8%)、急性冠症候群(0.4%)、心筋虚血(0.4%)、不安定狭心症(0.2%)等の冠動脈疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、徴候や症状が認められた場合には速やかに検査を行い、本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.2、9.1.3 参照]

* 11.1.2 脳血管障害(2.9%)

脳梗塞(1.1%)、脳卒中(0.8%)、脳動脈狭窄(0.4%)、一過性脳虚血発作(0.2%)、大脳動脈狭窄(0.2%)、脳虚血(0.2%)、脳幹梗塞(0.2%)等の脳血管障害があらわれることがある。[1.2、7.2、8.2 参照]

11.1.3 末梢動脈閉塞性疾患(2.7%)

間欠性跛行(1.3%)、末梢動脈狭窄(0.4%)、四肢壊死(0.2%)、網膜動脈閉塞(0.2%)、腎動脈狭窄(頻度不明)等の末梢動脈閉塞性疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、疼痛、冷感、しびれ等が認められた場合には、本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.2、9.1.3 参照]

11.1.4 静脈血栓塞栓症(1.7%)

網膜静脈血栓症(0.6%)、深部静脈血栓症(0.4%)、肺塞栓症(0.4%)、静脈塞栓症(0.2%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[1.2、7.2、8.2、9.1.4 参照]

11.1.5 骨髄抑制(48.8%)

血小板数減少(38.3%)、好中球数減少(20.6%)、貧血(13.9%)、白血球数減少(5.1%)、発熱性好中球減少症(2.1%)、汎血球減少症(1.9%)、リンパ球数減少(1.9%)、骨髄機能不全(0.2%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.6 高血圧(14.1%)

高血圧クリーゼ(頻度不明)を含む高血圧があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与を行う等の適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には本剤を休薬、減量又は投与中止すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.5 参照]

11.1.7 肝機能障害(17.5%)

ALT、AST、ビリルビン、 γ -GTP 等の上昇を伴う肝機能障害(17.5%)、黄疸(0.4%)、肝不全(頻度不明)があらわれることがある。[1.3、8.3、9.3 参照]

11.1.8 肺炎(6.1%)

[8.6、9.1.1 参照]

11.1.9 体液貯留(11.6%)

末梢性浮腫(6.3%)、胸水(4.0%)、心嚢液貯留(2.3%)、肺うっ血(0.2%)、肺水腫(0.2%)等の体液貯留があらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与する等、適切な処置を行うこと。[8.8 参照]

- 11.1.10 感染症 (12.4%)**
肺炎 (1.7%)、敗血症 (1.1%) 等の感染症があらわれることがある。
- 11.1.11 重度の皮膚障害 (1.7%)**
剥脱性皮膚炎 (1.1%)、多形紅斑 (0.8%) 等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
- 11.1.12 出血 (2.3%)**
鼻出血 (2.1%)、胃腸出血 (0.2%)、咽頭出血 (0.2%)、出血性胃炎 (0.2%)、性器出血 (0.2%)、硬膜下血腫 (頻度不明) 等の出血があらわれることがある。
- 11.1.13 心不全 (1.9%)、うつ血性心不全 (0.8%)**
[7.2、8.4、9.1.2 参照]
- 11.1.14 不整脈 (4.6%)**
心房細動 (2.3%)、徐脈 (1.1%)、QT 間隔延長 (0.8%)、頻脈 (0.4%)、心室性不整脈 (0.2%)、心停止 (0.2%)、房室ブロック (0.2%) 等の不整脈があらわれることがある。
- 11.1.15 腫瘍崩壊症候群 (0.2%)**
異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.9 参照]
- 11.1.16 ニューロパチー (3.2%)**
末梢性ニューロパチー (1.9%)、末梢性感覚ニューロパチー (0.8%)、多発ニューロパチー (0.2%)、末梢性運動ニューロパチー (0.2%)、末梢性感覚運動ニューロパチー (0.2%) 等のニューロパチーがあらわれることがある。
- 11.1.17 肺高血圧症 (1.3%)**
患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を投与中止するとともに、他の病因 (胸水、肺水腫等) との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。
- 11.1.18 動脈解離 (頻度不明)**
大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。
- 11.2 その他の副作用**

	10% 以上	10% 未満	頻度不明
血液		赤血球増加症、白血球増加症、好塩基球増加症、好酸球増加症、リンパ節症、慢性骨髄単球性白血病、活性化部分トロンボプラスチン時間延長	
精神神経系	頭痛	うつ病、抑うつ気分、運動失調、感覚鈍麻、顔面不全麻痺、筋緊張低下、傾眠、激越、健忘、坐骨神経痛、錯感覚、錯乱状態、失見当識、失神、灼熱感、振戦、神経根痛、神経痛、睡眠障害、知覚過敏、注意力障害、脳神経麻痺、脳震盪、反射消失、不安、不器用、不眠症、浮動性めまい、平衡障害、片頭痛、味覚異常、嗜眠、異常な夢	
眼		黄斑浮腫、黄斑変性、角膜びらん、眼そう痒症、眼の異常感、眼の異物感、眼圧上昇、眼乾燥、眼刺激、眼脂、眼充血、眼痛、眼部腫脹、眼瞼炎、眼瞼浮腫、眼瞼痙攣、眼窩周囲浮腫、結膜炎、結膜充血、結膜出血、視力障害、視力低下、硝子体浮遊物、潰瘍性角膜炎、角膜障害、虹彩毛様体炎、白内障、複視、霧視、網膜出血、涙液増加、緑内障	
感覚器		回転性めまい、耳鳴、耳痛	
心臓		左室肥大、駆出率減少、上室性期外収縮、心不快感、僧帽弁閉鎖不全症、動悸	
血管		ほてり、レイノー現象、起立性低血圧、低血圧、血管炎、血管障害、大動脈狭窄、動脈炎、血腫、脾臓梗塞、内出血、末梢血管障害、末梢循環不良、末梢性虚血、末梢冷感、冷感、耳出血	
呼吸器		呼吸困難、肺浸潤、無気肺、咽喉乾燥、咽喉絞扼感、咽頭潰瘍、口腔咽頭痛、咳嗽、発声障害、鼻部不快感、鼻閉、鼻漏、副鼻腔うっ血、副鼻腔分泌過多、しゃっくり	
消化器	腹痛 (22.3%)、便秘、悪心	胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、食道痙攣、げっぷ、大腸炎、腹部膨満、腹水、嘔吐、下痢、血便、口の感覚鈍麻、口腔内出血、口腔内痛、口腔内潰瘍、口腔粘膜水疱、口唇痛、口内炎、口内乾燥、舌血腫、歯痛、歯肉内出血、痔出血、消化管運動障害、消化器痛、消化不良、心窩部不快感、腹部不快感、麻痺性イレウス、嚥下障害、嚥下痛、肛門周囲痛	
肝臓		ALP 上昇、肝臓痛、胆道仙痛	
腎臓		腎不全、多尿、尿失禁、頻尿、夜間頻尿、排尿困難、尿閉、尿検査異常、クレアチニン上昇、腎機能障害	尿細管間質性腎炎、蛋白尿

	10% 以上	10% 未満	頻度不明
* 皮膚	発疹 (39.8%)、皮膚乾燥 (31.8%)	び瘡、び瘡様皮膚炎、そう痒症、アレルギー性皮膚炎、紅斑、紫斑、斑状出血、点状出血、皮膚出血、メラノサイト性母斑、過角化、乾癬、乾癬様皮膚炎、汗腺障害、間擦疹、間質性肉芽腫性皮膚炎、顔面腫脹、基底細胞癌、魚鱗癬、光線過敏性反応、脂漏性角化症、脂漏性皮膚炎、色素沈着障害、寝汗、多汗症、苔癬様角化症、脱毛症、爪ジストロフィー、爪の障害、爪変色、日光性角化症、剥脱性皮膚疹、皮膚炎、皮膚局面、皮膚刺激、皮膚腫脹、皮膚腫瘍、皮膚障害、皮膚色素過剰、皮膚色素脱失、皮膚潰瘍、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚肥厚、皮膚病変、皮膚変色、皮膚疼痛、毛孔性角化症、毛質異常、粒糠疹、丘疹	皮脂欠乏症、脂肪織炎
筋・骨格系	筋肉痛、関節痛	横紋筋融解症、関節炎、関節可動域低下、関節硬直、関節腫脹、筋骨格系胸痛、筋骨格硬直、筋骨格痛、筋力低下、握力低下、筋痙攣、頸部痛、背部痛、骨痛、骨溶解、四肢痛、脂肪腫、上肢腫瘍、線維筋痛、側腹部痛、軟骨石灰化症、腱炎、腱障害、肩胛部痛、重感	
生殖器		月経過多、月経困難症、頻発月経、無月経、骨盤痛、女性化乳房、精巣腫脹、精巣痛、乳頭痛、乳房炎、乳房痛、不正子宮出血、膣出血、勃起不全	
内分泌		甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、甲状腺炎、甲状腺腫、血中甲状腺刺激ホルモン増加	
代謝	リパーゼ増加 (20.2%)	1 型糖尿病、糖尿病、高血糖、アミラーゼ上昇、インスリン必要量増加、LDH 上昇、コレステロール上昇、高脂血症、尿酸上昇、高尿酸血症、痛風、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高トリグリセリド血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症、低血糖症、食欲減退、過小食、多飲症、脱水、低アルブミン血症、低リン酸血症、リン上昇、BNP 増加	尿素上昇
その他	疲労、発熱	CRP 上昇、インフルエンザ様疾患、ヘルニア、悪寒、異常感、医療機器関連の血性症、炎症、温度変化不耐症、過敏症、顔面浮腫、胸痛、胸部不快感、CK 上昇、CK 低下、倦怠感、挫傷、腫瘍、小結節、全身健康状態低下、全身性炎症反応症候群、体重増加、体重減少、転倒、捻挫、粘膜乾燥、浮腫、無力症、疼痛、腓骨周囲貯留	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、臨床曝露量と同等以下の用量で、卵巣の性索間質性過形成及び混合型性索間質性良性腫瘍並びに陰核腺の扁平上皮癌が認められた。

15.2.2 ラットを用いた光毒性試験において、眼に対する光毒性が認められた。

20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は湿気を避けて遮光保存すること。

21. 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。

22. 包装

PTP : 20 錠 (10 錠×2)

◇本剤の詳細については、電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂に十分ご注意ください。

