

ボシュリフ錠 100 mg に係る  
医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

ボシユリフ錠 100 mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ボシユリフ錠 100mg	有効成分	ボスチニブ水和物
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和6年6月10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】	【重要な不足情報】
<a href="#">肝毒性</a>	<a href="#">腫瘍崩壊症候群</a>	なし
<a href="#">胃腸毒性</a>	<a href="#">骨代謝異常</a>	
<a href="#">アナフィラキシーを含む過敏症</a>	<a href="#">肺高血圧症</a>	
<a href="#">体液貯留</a>	<a href="#">腎機能障害患者での使用</a>	
<a href="#">骨髄抑制</a>	<a href="#">肝機能障害患者での使用</a>	
<a href="#">心臓障害</a>		
<a href="#">感染症</a>		
<a href="#">出血</a>		
<a href="#">発疹</a>		
<a href="#">膝炎／リパーゼ増加</a>		
<a href="#">腎障害</a>		
<a href="#">間質性肺疾患</a>		
<a href="#">中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) / 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson Syndrome : SJS) / 多形紅斑</a>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">使用実態下における前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病に対する有効性</a>		

↓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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
追加の医薬品安全性監視活動
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供</a>

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：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2014年9月26日	薬効分類	87429
再審査期間	10年	承認番号	22600AMX01314000
国際誕生日	2012年9月4日		
販売名	ボシュリフ錠 100 mg		
有効成分	ボスチニブ水和物		
含量及び剤型	ボシュリフ錠 100 mg : ボスチニブ水和物 103.40 mg (ボスチニブとして 100 mg)		
用法及び用量	通常，成人にはボスチニブとして1日1回500 mgを食後経口投与する。ただし，初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には，1回投与量は400 mgとする。なお，患者の状態により適宜増減するが，1日1回600 mgまで増量できる。		
効能又は効果	慢性骨髄性白血病		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。		
備考	「慢性骨髄性白血病」を効能又は効果として承認事項一部変更承認を取得（承認日：2020年6月29日） 2020年9月1日付でファイザー株式会社からファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社へ製造販売承認を承継し，同日，ファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社からファイザー株式会社へ社名変更した。		

変更の履歴

前回提出日：  
令和5年10月3日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」，「1.2 有効性に関する検討事項」，「2. 医薬品安全性監視計画の概要」および「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の使用成績調査に関する記載の削除および記載整備
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」および「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の使用成績調査の実施状況および報告書の作成予定日の変更

変更理由：

- 1.2. 使用成績調査を終了したため

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肝毒性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の臨床試験において肝毒性の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>外国第3相試験（AV001），国内第2相試験（B1871048），国際共同第3相試験（B1871008），国際共同延長試験（B1871040），国内第1/2相試験（B1871007），外国第1/2相試験（B1871006）および外国第4相試験（B1871039）でボスチニブの投与を受けた患者（以下，全白血病患者集団）において，因果関係を問わない「肝毒性」の発現率は37.8%（517/1367例）であった。このうち発現率5%以上の事象は，ALT増加（27.2%），AST増加（21.6%）および血中アルカリホスファターゼ増加（6.7%）であった。グレード3以上の因果関係を問わない「肝毒性」の発現率は19.4%（265/1367例）であった。このうち発現率5%以上の事象は，ALT増加（14.4%）およびAST増加（6.6%）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"><li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li></ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li></ul>
	<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"><li>• 通常のリスク最小化活動として，電子化された添付文書（以下「電子添文」という。）の「重要な基本的注意」，「重大な副作用（肝炎，肝機能障害）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li><li>• 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li></ul></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における肝毒性の発現状況に関する情報，および臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について，医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</p>
胃腸毒性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の臨床試験において胃腸毒性の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>全白血病患者集団において，因果関係を問わない「胃腸毒性」の発現率は85.0%（1162/1367</p>

	<p>例)であった。このうち発現率5%以上の事象は、下痢(79.4%)、悪心(41.0%)および嘔吐(33.0%)であった。グレード3以上の因果関係を問わない「胃腸毒性」の発現率は11.9%(162/1367例)であった。このうち発現率1%以上の事象は、下痢(10.0%)、嘔吐(2.6%)および悪心(1.2%)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"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> </ul>
	<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"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用(重度の下痢)」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における胃腸毒性の発現状況に関する情報、および臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について、医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>アナフィラキシーを含む過敏症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験においてアナフィラキシーを含む過敏症の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>全白血病患者集団において、因果関係を問わない「アナフィラキシーを含む過敏症」の発現率は3.3%(45/1367例)であった。このうち発現率0.5%以上の事象は、薬物過敏症(1.0%)、季節性アレルギー(0.8%)および過敏症(0.5%)であった。グレード3以上の因果関係を問わない「アナフィラキシーを含む過敏症」の発現率は0.7%(9/1367例)であった。このうち発現率0.2%以上の事象は、薬物過敏症(0.4%)であった。</p> <p>国際共同第3相試験(B1871008試験)において、重篤な過敏反応として本薬との因果関係が否定できないアナフィラキシーショックが2例認められており、いずれも本薬の投与中止に至った。</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"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> </ul>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌（本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者）」、「重大な副作用（ショック，アナフィラキシー）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験におけるアナフィラキシーを含む過敏症の発現状況に関する情報，および臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について，医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</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>本剤の臨床試験において体液貯留の発現が報告されたこと，また，類薬（イマチニブ，ダサチニブおよびニロチニブ）においても体液貯留は注意すべき有害事象であることから設定した。</p> <p>全白血病患者集団において，因果関係を問わない「体液貯留」の発現率は20.8%（285/1367例）であった。このうち発現率1%以上の事象は，胸水（9.7%），末梢性浮腫（8.0%），浮腫（3.7%），心嚢液貯留（3.2%）および末梢腫脹（1.4%）であった。グレード3以上の因果関係を問わない「体液貯留」の発現率は3.7%（51/1367例）であった。このうち発現率1%以上の事象は，胸水（2.8%）および心嚢液貯留（1.0%）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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の実薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の実薬品安全性監視活動</u>において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「重要な基本的注意」，「重大な副作用（体液貯留）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験における体液貯留の発現状況に関する情報，および臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について，医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</p>

骨髄抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の臨床試験において骨髄抑制の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>全白血病患者集団において、因果関係を問わない「骨髄抑制」の発現率は 50.8%（694/1367 例）であった。このうち発現率 10%以上の事象は、血小板減少症（27.1%）、貧血（23.8%）および好中球減少症（13.2%）であった。グレード 3 以上の因果関係を問わない「骨髄抑制」の発現率は 29.9%（409/1367 例）であった。このうち発現率 5%以上の事象は、血小板減少症（15.8%）、貧血（9.4%）および好中球減少症（9.1%）であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> </ul> <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"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用（骨髄抑制）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における骨髄抑制の発現状況に関する情報、および臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について、医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
心臓障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の臨床試験において心臓障害の発現が報告されたこと、また、類薬（ダサチニブおよびニロチニブ）においても、QT 延長、心不全および心筋梗塞は注意すべき有害事象とされていることから設定した。</p> <p>全白血病患者集団において、因果関係を問わない「心臓障害」の発現率は 13.7%（187/1367 例）であった。このうち発現率 1%以上の事象は、心嚢液貯留（3.2%）、心房細動（1.8%）、狭心症（1.5%）、うっ血性心不全（1.4%）、心電図 QT 延長（1.2%）、頻脈（1.1%）および心不全（1.0%）であった。グレード 3 以上の因果関係を問わない「心臓障害」の発現率は 6.1%（84/1367 例）であった。このうち発現率 0.5%以上の事象は、心嚢液貯留（1.0%）、心不全（0.8%）、心房細動（0.7%）、うっ血性心不全（0.7%）および冠動脈疾患（0.7%）であった。</p>



	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> </ul> <hr/> <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"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用（心障害）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験におけるQT延長、心毒性などの心臓障害の発現状況に関する情報、および臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について、医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</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>本剤の臨床試験において感染症の発現が報告されたこと、また、Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者または既往感染者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されたことから設定した。</p> <p>全白血病患者集団において、因果関係を問わない「感染症」の発現率は 54.0%（738/1367 例）であった。このうち発現率 5%以上の事象は、上咽頭炎（12.9%），上気道感染（9.8%），インフルエンザ（7.9%），尿路感染（6.4%），肺炎（5.7%）および気管支炎（5.3%）であった。グレード 3 以上の因果関係を問わない「感染症」の発現率は 10.7%（146/1367 例）であった。このうち発現率 0.5%以上の事象は、肺炎（3.2%），敗血症（1.0%），蜂巣炎（0.8%），胃腸炎（0.6%）および尿路感染（0.5%）であった。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> </ul> <hr/> <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"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用（感染症）」の項および患者向医薬品ガイド</li> </ul>

	<p>に記載し注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験における感染症の発現状況に関する情報、および臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について、医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>出血</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の臨床試験において出血の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>全白血病患者集団において、因果関係を問わない「出血」の発現率は18.5%（253/1367例）であった。このうち発現率1%以上の事象は、鼻出血（2.9%）、挫傷（2.1%）、血腫（1.8%）、血尿（1.5%）および血便排泄（1.0%）であった。グレード3以上の因果関係を問わない「出血」の発現率は2.9%（39/1367例）であった。このうち発現率0.2%以上の事象は、胃腸出血（0.3%）、硬膜下血腫（0.2%）、脳出血（0.2%）およびくも膜下出血（0.2%）であった。</p> <p>国際共同第3相試験（B1871008試験）の本薬群において重篤な事象として本薬との因果関係が否定できない脳出血が1例認められた。国内第1/2相試験（B1871007試験）において因果関係が否定できない脳出血による死亡例が認められている。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用（出血）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験における出血の発現状況に関する情報、および臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について、医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

発疹	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の臨床試験において発疹の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>全白血病患者集団において、因果関係を問わない「発疹」の発現率は39.5%（540/1367例）であった。このうち発現率3%以上の事象は、発疹（28.2%）、紅斑（3.6%）およびぎ瘡（3.1%）であった。グレード3以上の因果関係を問わない「発疹」の発現率は5.0%（69/1367例）であった。このうち発現率1%以上の事象は、発疹（4.0%）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"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> </ul>
	<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"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用（皮膚）」の項に記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における発疹の発現状況に関する情報、および臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について、医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
膝炎／リパーゼ増加	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の臨床試験において膝炎／リパーゼ増加の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>全白血病患者集団において、因果関係を問わない「膝炎／リパーゼ増加」の発現率は14.6%（200/1367例）であった。このうち発現率0.5%以上の事象は、リパーゼ増加（13.5%）、急性膝炎（0.6%）および膝炎（0.5%）であった。グレード3以上の因果関係を問わない「膝炎／リパーゼ増加」の発現率は9.5%（130/1367例）であった。このうち発現率0.5%以上の事象は、リパーゼ増加（8.7%）および急性膝炎（0.6%）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"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> </ul>

	<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"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用（膵炎）」、「その他の副作用（膵臓）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における膵炎およびリパーゼ増加の発現状況に関する情報、および臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について、医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
腎障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において腎障害の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>全白血病患者集団において、因果関係を問わない「腎障害」の発現率は12.8%（175/1367例）であった。このうち発現率1%以上の事象は、血中クレアチニン増加（9.0%）、急性腎障害（1.8%）、腎不全（1.6%）および腎機能障害（1.2%）であった。グレード3以上の因果関係を問わない「腎障害」の発現率は2.4%（33/1367例）であった。このうち発現率0.5%以上の事象は、急性腎障害（1.1%）および腎不全（0.7%）であった。</p> <p>臨床試験においてCML患者へ長期投与した際に、推算糸球体濾過量（eGFR）の減少に基づく「腎障害」が認められている。</p> <p>外国第1/2相試験（B1871006試験）および国際共同第3相試験（B1871008試験）における投与3ヵ月時点のeGFR（mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）がベースラインよりそれぞれ5.3および5.1減少し、36ヵ月間の追跡調査データでは10.9および13.4減少した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の実薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の実薬品安全性監視活動において市販後の副作用の発現状況を確認するため。</li> </ul>
	<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"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用（腎不全）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における腎障害の発現状況に関する情報、および臨床試験において実施された具体</p>

	<p>的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について、医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>間質性肺疾患</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：  本剤の臨床試験において間質性肺疾患の発現が報告されたこと、また、類薬（イマチニブ、ダサチニブおよびニロチニブ）においても、間質性肺疾患（間質性肺炎）は注意すべき有害事象とされていることから設定した。</p> <p>全白血病患者集団において、因果関係を問わない「間質性肺疾患」の発現率は1.5%（20/1367例）であった。このうち発現率0.2%以上の事象は、肺臓炎（0.4%）、肺線維症（0.4%）、間質性肺疾患（0.2%）および肺浸潤（0.2%）であった。グレード3以上の因果関係を問わない「間質性肺疾患」の発現率は0.7%（9/1367例）であった。このうち発現率0.2%以上の事象は、肺臓炎（0.3%）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：  <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用（間質性肺疾患）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験における間質性肺疾患の発現状況に関する情報、および製造販売後の監視活動で得られた情報について、医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）／皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson Syndrome：SJS）／多形紅斑</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：  製造販売後（2017年4月6日時点）において、本剤との関連が疑われる中毒性表皮壊死融解症（TEN）1例、皮膚粘膜眼症候群（SJS）4例および多形紅斑4例の重篤な症例が報告されていること、また、本剤の臨床試験において多形紅斑の発現が報告されていることから設定した。</p> <p>全白血病患者集団において、因果関係を問わない多形紅斑が5例（0.4%）に認められた。</p>

	<p>TEN および SJS は認められなかった。グレード 3 以上の因果関係を問わない多形紅斑は 3 例 (0.2%) に認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> </ul>
	<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"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用（中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験および製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
腫瘍崩壊症候群	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤との関連は十分に確認されていないものの、本剤の臨床試験において腫瘍崩壊症候群の発現が報告されたこと、また、類薬（イマチニブ、ダサチニブおよびニロチニブ）においても、腫瘍崩壊症候群は注意すべき有害事象とされていることから設定した。</p> <p>全白血病患者集団において、因果関係を問わない「腫瘍崩壊症候群」の発現率は0.4%（6/1367例）であり、発現した事象は腫瘍崩壊症候群（0.4%）であった。このうちグレード3以上は0.3%（4/1367例）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"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> </ul>
	<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"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用（腫瘍崩壊症候群）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における腫瘍崩壊症候群の発現状況に関する情報、および臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について、医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
骨代謝異常	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤との関連は十分に確認されていないものの、本剤の臨床試験において骨代謝異常の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>全白血病患者集団において、因果関係を問わない「骨代謝異常」の発現率は9.8%（134/1367例）であった。このうち発現率1%以上の事象は、低リン酸血症（5.6%）、低カルシウム血症（2.9%）および低マグネシウム血症（1.8%）であった。グレード3以上の因果関係を問わない「骨代謝異常」の発現率は2.8%（38/1367例）であった。このうち発現率0.5%以上の事象は、低リン酸血症（1.8%）および高マグネシウム血症（0.7%）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> </ul>
	<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"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用（筋骨格系）」の項に記載し注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、注意喚起するため。</p>
肺高血圧症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤との関連は十分に確認されていないものの、本剤の臨床試験において肺高血圧症の発現が報告されたこと、また、類薬（イマチニブおよびダサチニブ）においても、肺高血圧症（肺動脈性肺高血圧症）は注意すべき有害事象とされていることから設定した。</p> <p>全白血病患者集団において、因果関係を問わない「肺高血圧症」の発現率は1.3%（18/1367例）であった。このうち2例以上に認められた事象は、肺高血圧症（12例、0.9%）、右室機能不全（2例、0.1%）および肺動脈性肺高血圧症（2例、0.1%）であった。グレード3以上の因果関係を問わない「肺高血圧症」の発現率は0.4%（6/1367例）であった。このうち2例以上に認められた事象は、肺高血圧症（5例、0.4%）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"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> </ul>
	<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"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用（肺高血圧症）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における肺高血圧症の発現状況に関する情報、および製造販売後の監視活動で得られた情報について、医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>



腎機能障害患者での使用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：          外国第1相試験（B1871020試験）において、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者の曝露量（AUC）が健康被験者に比較してそれぞれ、35%および60%増加し、曝露量が増加することにより有害事象の頻度が上がる懸念がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</u></li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「薬物動態」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>外国データにおいて、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者において本剤のAUCの増大が認められたことから、これらの情報を医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、患者選択に際し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
肝機能障害患者での使用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：          外国第1相試験（B1871003試験）において、肝機能障害（軽度：Child-Pugh分類A，中等度：Child-Pugh分類B，および重度：Child-Pugh分類C）を有する被験者の曝露量は健康被験者に比較してそれぞれ，C<sub>max</sub>で142%，99%および52%，AUCで125%，100%および91%増加し，曝露量が増加することにより有害事象の頻度が上がる懸念がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</u></li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「薬物動態」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul>

➤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

**【選択理由】**

外国データにおいて、肝機能障害を有する被験者において本剤の  $C_{max}$  および AUC の増大が認められたことから、これらの情報を医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、患者選択に際し、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報

該当なし

## 1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病に対する有効性	
	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： <u>なし</u>
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： <u>なし</u>

## 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： 副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討（および実行）
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし

## 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし
------

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文，患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>安全性検討事項：</p> <p>肝毒性，胃腸毒性，アナフィラキシーを含む過敏症，体液貯留，骨髄抑制，心臓障害，感染症，出血，発疹，膵炎／リパーゼ増加，腎障害，間質性肺疾患，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）／皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson Syndrome：SJS）／多形紅斑，腫瘍崩壊症候群，肺高血圧症，腎機能障害患者での使用，肝機能障害患者での使用</p> <p>目的：</p> <p>本剤の安全性の包括的な情報および上記の安全性検討事項に該当する事象の発現状況，早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>具体的な方法：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 納入時にMRが提供，説明し，資材の活用を依頼する。</li><li>• 企業ホームページに掲載する。</li><li>• PMDAホームページに掲載する。</li></ul> <p>節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：</p> <p>使用成績調査結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</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				
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
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（前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病）	該当せず	販売開始から2, 4, 6ヵ月後	終了	作成済（2015年7月提出）
使用成績調査	安全性定期報告の時点で収集された症例数／最終目標症例数：659例	安全性定期報告の時期 中間解析時：分冊01が200例収集された時点の安全性定期報告時	終了	作成済（2024年5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	安全性定期報告の時点で収集された症例数／最終目標症例数：659例	安全性定期報告の時期	終了	作成済（2024年5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、患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動

追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査（前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病）	実施期間：発売開始後 6 ヶ月間 評価・報告の予定時期：調査期間終了から 2 ヶ月以内	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	市販直後調査終了時 安全性定期報告時	実施中