

再審査報告書

令和5年2月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① タシグナカプセル 200 mg ② タシグナカプセル 150 mg ③ タシグナカプセル 50 mg																		
有 効 成 分 名	ニロチニブ塩酸塩水和物																		
申 請 者 名	ノバルティスファーマ株式会社																		
承 認 の 効 能 ・ 効 果	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病																		
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはニロチニブとして1回400 mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は300 mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。 通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして1回約230 mg/m ² ）を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1回投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.32 m²以下</td> <td>50 mg</td> </tr> <tr> <td>0.33 ~ 0.54 m²</td> <td>100 mg</td> </tr> <tr> <td>0.55 ~ 0.76 m²</td> <td>150 mg</td> </tr> <tr> <td>0.77 ~ 0.97 m²</td> <td>200 mg</td> </tr> <tr> <td>0.98 ~ 1.19 m²</td> <td>250 mg</td> </tr> <tr> <td>1.20 ~ 1.41 m²</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>1.42 ~ 1.63 m²</td> <td>350 mg</td> </tr> <tr> <td>1.64 m²以上</td> <td>400 mg</td> </tr> </tbody> </table>	体表面積	1回投与量	0.32 m ² 以下	50 mg	0.33 ~ 0.54 m ²	100 mg	0.55 ~ 0.76 m ²	150 mg	0.77 ~ 0.97 m ²	200 mg	0.98 ~ 1.19 m ²	250 mg	1.20 ~ 1.41 m ²	300 mg	1.42 ~ 1.63 m ²	350 mg	1.64 m ² 以上	400 mg
	体表面積	1回投与量																	
	0.32 m ² 以下	50 mg																	
	0.33 ~ 0.54 m ²	100 mg																	
	0.55 ~ 0.76 m ²	150 mg																	
	0.77 ~ 0.97 m ²	200 mg																	
	0.98 ~ 1.19 m ²	250 mg																	
	1.20 ~ 1.41 m ²	300 mg																	
	1.42 ~ 1.63 m ²	350 mg																	
1.64 m ² 以上	400 mg																		
承 認 年 月 日	1. 平成21年1月21日：効能・効果（イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病）、用法・用量及び製剤①の承認 2. 平成22年12月21日：効能・効果（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病）及び用法・用量の一部変更承認、並びに剤形追加（製剤②） 3. 平成29年9月4日：剤形追加（製剤③） 4. 平成29年12月25日：小児用法・用量の追加の一部変更承認																		
再 審 査 期 間	1. 10年 2. 1. の残余期間（平成22年12月21日～平成31年1月20日） 3. 1. の残余期間（平成29年9月4日～平成31年1月20日） 4. 4年																		
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	*平成29年12月25日付け、小児用法・用量の追加の一部変更承認時に承認条件「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が付与された。																		

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療

機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。)と判断した(別紙参照)。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

タシグナカプセル 50 mg、同カプセル 150 mg 及び同カプセル 200 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> QT間隔延長 骨髄抑制 動脈閉塞性事象 出血（頭蓋内出血，消化管出血，後腹膜出血） 感染症 肝毒性 膝炎 体液貯留 高血糖 心不全 間質性肺疾患 腫瘍崩壊症候群 	<ul style="list-style-type: none"> 消化管穿孔 心膜炎 脳浮腫 皮膚悪性腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> なし 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病、成人、長期使用） 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病、小児） 初発慢性期Ph陽性慢性骨髄性白血病（以下、「CML」）小児患者又はイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期若しくは移行期Ph陽性CML 小児患者に対する本剤経口投与の有効性と安全性を評価する多施設共同、非盲検、非対照、製造販売後臨床試験（A2203 試験） 	<ul style="list-style-type: none"> なし 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査及び表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（小児CML）	
目的	小児のCML患者を対象に本剤を使用実態下で投与した時の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	QT間隔延長、骨髄抑制、動脈閉塞性事象、出血（頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血）、感染症、肝毒性、膵炎、体液貯留、高血糖、心不全、心膜炎、間質性肺疾患、消化管穿孔、脳浮腫及び腫瘍崩壊症候群
調査方法	中央登録方式
対象患者	本調査の対象は、以下のすべての選択基準を満たす患者とする。 ・慢性期又は移行期CMLの診断を受けた患者。 ・小児での適応承認取得以降に本剤を初めて投与された18歳未満（投与開始時）の患者。
実施期間	調査期間：平成30年1月～令和3年11月
目標症例数	7例
観察期間	観察期間は、本剤投与開始後1年間とする。 なお、安全性に関しては、観察期間中の本剤の最終投与から30日後までを調査する。
実施施設数	8施設
収集症例数	10例
安全性解析対象症例数	10例
有効性解析対象症例数	10例
備考	

表 4 製造販売後臨床試験*の概要

初発慢性期Ph陽性CML小児患者又はイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期若しくは移行期Ph陽性CML小児患者に対する本剤経口投与の有効性と安全性を評価する多施設共同、非盲検、非対照、第II相臨床試験（A2203試験）	
目的	初発慢性期Ph陽性CML小児患者及びイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期、移行期Ph陽性CML小児患者における本剤の有効性を評価する。
試験デザイン	前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験
対象患者	小児CML患者（1歳以上18歳未満） ・イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の慢性期CML患者 ・イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の移行期CML患者 ・初発の慢性期CML患者
実施期間	平成25年8月（最初の被検者の初回来院日）～令和2年8月（製造販売後臨床試験終了日） 製造販売後臨床試験は、平成29年12月25日（本適応の製造販売承認日）～令和2年8月（製造販売後臨床試験終了日）
用法・用量	本剤230 mg/m ² を1日2回投与する。
観察期間	66サイクル（1サイクルは28日間）
予定症例数	イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の慢性期又は移行期CML患者、又は初発の慢性期CML患者で計50例以上
評価項目	<安全性> 有害事象、臨床検査値等 <有効性> 有効性の主要評価項目：イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の慢性期又は移行期CML患者、又は初発の慢性期CML患者での奏効率
投与症例数	58例、うち日本人症例は9例

安全性解析対象症例数	58例、うち日本人症例は9例
有効性解析対象症例数	58例、うち日本人症例は9例
備考	*承認日以降、製造販売後臨床試験として第Ⅱ相臨床試験（A2203試験）と同一のプロトコール・同一の試験名で継続し、第Ⅱ相臨床試験に登録された日本人9例のうち7例が製造販売後臨床試験に移行した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表5に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表5 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> 重要な特定されたリスク：QT間隔延長、骨髄抑制、動脈閉塞性事象、出血（頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血）、感染症、肝毒性、膵炎、体液貯留、高血糖、心不全、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群 重要な潜在的リスク：消化管穿孔、心膜炎、脳浮腫
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> 医療情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 企業ホームページ及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）ホームページに掲載する。
実施期間	実施中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象症例10例において、安全性検討事項の副作用は5例に認められ、発現した副作用は、肝毒性（4例）及び骨髄抑制（1例）であり、その他の安全性検討事項の副作用は認められなかった（安全性検討事項の定義は表6参照）。

肝毒性の内訳は、血中ビリルビン増加（1例）、血中非結合ビリルビン増加及び肝障害（1例）、肝機能異常及び高ビリルビン血症（1例）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加（1例）であった。肝毒性のGradeは、高ビリルビン血症がGrade2で、その他の事象はいずれもGrade1であった。また、骨髄抑制（1例）の事象名は骨髄抑制であり、Grade1であった。

以上、重要な特定されたリスクについては、承認時と比較して発現傾向に著しい変化は認められず、現行の添付文書の注意喚起で予測される範囲を超える症例の報告はなかったこと、また、重要な潜在的リスクについては、該当する症例は認められなかったことから、追加の安全対策は不要と考える。

表6 安全性検討事項の定義

カテゴリー	安全性検討事項	定義
重要な特定されたリスク	QT間隔延長	トルサード ド ポアント/QT延長 (SMQ)
	骨髄抑制	造血障害による血球減少症 (SMQ)、骨髄抑制 (PT)、血液毒性 (PT)、貧血 (PT)、ヘマトクリット減少 (PT)
	動脈閉塞性事象	虚血性心疾患 (SMQ) 狭域、虚血性中枢神経系血管障害 (SMQ) 狭域、大動脈バ

	<p>イバス (PT)、大動脈塞栓 (PT)、大動脈血栓症 (PT)、動脈閉塞性疾患 (PT)、動脈狭窄 (PT)、末梢動脈狭窄 (PT)、末梢動脈血栓症 (PT)、末梢動脈バイパス (PT)、末梢動脈ステント挿入 (PT)、末梢動脈再狭窄 (PT)、大腿動脈閉塞 (LLT)、間欠性跛行 (PT)、末梢動脈閉塞性疾患 (PT)、末梢性虚血 (PT)、末梢血管障害 (PT)、末梢動脈形成 (PT)、末梢血行再建 (PT)、虚血性四肢痛 (PT)、末梢循環不良 (PT)、レイノー現象 (PT)、腹腔動脈閉塞 (PT)、脾臓塞栓症 (PT)、大腿動脈塞栓症 (PT)、小指球ハンマー症候群 (PT)、腸骨動脈塞栓症 (PT)、腸骨動脈閉塞 (PT)、末梢動脈再閉塞 (PT)、末梢血管塞栓症 (PT)、末梢動脈内膜剝離術 (PT)、膝窩動脈捕捉症候群 (PT)、腎動脈形成 (PT)、腎動脈閉塞 (PT)、腎動脈血栓症 (PT)、腎塞栓 (PT)、鎖骨下動脈塞栓症 (PT)、鎖骨下動脈閉塞 (PT)、鎖骨下動脈血栓症 (PT)、上腸間膜動脈症候群 (PT)、肝動脈塞栓症 (PT)、肝動脈閉塞 (PT)、肝動脈血栓症 (PT)、腸間膜動脈硬化症 (PT)、腸間膜動脈塞栓 (PT)、腸間膜動脈狭窄 (PT)、腸間膜動脈ステント挿入 (PT)、腸間膜動脈血栓症 (PT)、陰茎動脈閉塞 (PT)、ルリッシュ症候群 (PT)、頸動脈血管造影異常 (PT)、術中大脳動脈閉塞 (PT)、網膜動脈塞栓症 (PT)、網膜動脈血栓症 (PT)、脳実質外動脈血栓症 (PT)、血管形成 (PT)、動脈切除 (PT)、動脈置換 (PT)、動脈バイパス手術 (PT)、動脈グラフト (PT)、動脈ステント挿入 (PT)、動脈治療手技 (PT)、動脈血栓症 (PT)、動脈塞栓症 (PT)、動脈内膜剝離術 (PT)、動脈不全 (PT)、動脈硬化症 (PT)、腹腔動脈血栓 (PT)</p>
出血(頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血)	<p>中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態 (SMQ) 狭域、出血性中枢神経系血管障害 (SMQ) 狭域、消化管の出血 (SMQ) 狭域、後腹膜出血 (PT)</p> <p>ただし、以下の PT は集計対象外とした</p> <p>[脳底動脈穿孔 (PT)、頸動脈穿孔 (PT)、大脳動脈穿孔 (PT)、椎骨動脈穿孔 (PT)、脳血管発作 (PT)、脳血管障害 (PT)]</p>
感染症	<p>炭疽性敗血症 (PT)、シトロバクテリア性敗血症 (PT)、小球菌性敗血症 (PT)、ステノトロフォモナス性敗血症 (PT)、ブルセラ性敗血症 (PT)、カンジダ性敗血症 (PT)、クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症 (LLT)、コリネバクテリウム性敗血症 (PT)、エンテロバクテリア性敗血症 (PT)、腸球菌性敗血症 (PT)、大腸菌性敗血症 (PT)、臍帯敗血症 (PT)、真菌血症 (PT)、真菌性敗血症 (PT)、ヘモフィルス性敗血症 (PT)、ヘリコバクテリア性敗血症 (PT)、胆道性敗血症 (PT)、ヘルペス性敗血症 (PT)、クレブシエラ性敗血症 (PT)、リステリア性敗血症 (PT)、髄膜炎菌性敗血症 (PT)、ノカルジア性敗血症 (PT)、ノカルジア症 (PT)、処置後敗血症 (PT)、パストツレラ菌性敗血症 (PT)、シュードアレシエリア性敗血症 (PT)、サルモネラ性敗血症 (PT)、腹部敗血症 (PT)、アシネトバクテリア性菌血症 (PT)、ブレーンの羊水感染症候群 (PT)、菌血症 (PT)、細菌性敗血症 (PT)、細菌性毒血症 (PT)、バクテロイデス性菌血症 (PT)、エンドトキシン血症 (PT)、エンドトキシシンショック (PT)、好中球減少性敗血症 (PT)、骨盤内敗血症 (PT)、産褥敗血症 (PT)、肺敗血症 (PT)、敗血症 (PT)、新生児敗血症 (PT)、敗血症症候群 (PT)、敗血症性塞栓 (PT)、敗血症性壊死 (PT)、敗血症性静脈炎 (PT)、敗血症性血疹 (PT)、敗血症性ショック (PT)、化膿性血栓性静脈炎 (PT)、尿路性敗血症 (PT)、ウイルス血症 (PT)、膿創 (PT)、敗血症性血管炎 (PT)、セラチア性敗血症 (PT)、ブドウ球菌性敗血症 (PT)、エルシニア性敗血症 (PT)、単純ヘルペス性敗血症 (PT)、パチルス性菌血症 (PT)、B 群レンサ球菌性新生児敗血症 (PT)、肺炎球菌性敗血症 (PT)、レンサ球菌性敗血症 (PT)、敗血症性ペスト (PT)、ボトリオミセス症 (PT)、産褥期感染 (PT)、赤痢菌性敗血症 (PT)、シュードモナス性肺炎 (PT)、アデノウイルス性肺炎 (PT)、炭疽性肺炎 (PT)、細菌性肺炎 (PT)、プラストミセス菌性肺炎 (PT)、百日咳肺炎 (PT)、カンジダ性肺炎 (PT)、単純ヘルペス性肺炎 (PT)、クラミジア性肺炎 (PT)、サイトメガロウイルス性肺炎 (PT)、エンテロバクテリア性肺炎 (PT)、大腸菌性肺炎 (PT)、野兔病性肺炎 (PT)、真菌性肺炎 (PT)、ヘモフィルス性肺炎 (PT)、蠕虫性肺炎 (PT)、ヘルペスウイルス肺炎 (PT)、インフルエンザ性肺炎 (PT)、クレブシエラ菌性肺炎 (PT)、レジオネラ菌性肺炎 (PT)、塞栓性肺炎 (PT)、真菌性下気道感染 (PT)、肺膿瘍 (PT)、肺感染 (LLT)、感染性胸水 (PT)、縦隔洞膿瘍 (PT)、粟粒肺炎 (PT)、新生児肺炎 (PT)、胸膜感染 (PT)、肺炎 (PT)、壊死性肺炎 (PT)、異型肺炎 (PT)、処置後肺炎 (PT)、膿気胸 (PT)、モラクセラ菌性肺炎 (PT)、マイコプラズマ性肺炎 (PT)、水痘帯状疱疹性肺炎 (PT)、特発性肺炎症候群 (PT)、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PT)、パラインフルエンザウイルス性肺炎 (PT)、RS ウイルス肺炎 (PT)、麻疹性肺炎 (PT)、サルモネラ菌性肺炎 (PT)、ブドウ球菌性肺炎 (PT)、肺炎球菌性肺炎 (PT)、レンサ球菌性肺炎 (PT)、ウイルス性肺炎 (PT)、クリプトコッカス性肺炎 (PT)、トキソプラズマ性肺炎 (PT)、器質化肺炎 (PT)</p>
肝毒性	<p>肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (SMQ)</p> <p>肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (SMQ)</p> <p>肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 (SMQ)</p> <p>非感染性肝炎 (SMQ)</p>
膵炎	<p>急性膵炎 (SMQ) 狭域、慢性膵炎 (PT)</p>
体液貯留	<p>腹水 (PT)、ボディ・マス・インデックス増加 (PT)、毛細血管漏出症候群 (PT)、</p>

		心タンポナーデ (PT)、口周囲浮腫 (PT)、結膜浮腫 (PT)、滲出液 (PT)、眼球浮腫 (PT)、眼部腫脹 (PT)、眼瞼浮腫 (PT)、顔面浮腫 (PT)、水分過負荷 (PT)、体液貯留 (PT)、全身性浮腫 (PT)、歯肉浮腫 (PT)、歯肉腫脹 (PT)、重力性浮腫 (PT)、水血症 (PT)、胸水症 (PT)、血液量増加症 (PT)、喉頭浮腫 (PT)、喉頭気管浮腫 (PT)、口唇浮腫 (PT)、口唇腫脹 (PT)、限局性浮腫 (PT)、筋浮腫 (PT)、鼻浮腫 (PT)、非心原性肺水腫 (PT)、浮腫 (PT)、性器浮腫 (PT)、口腔浮腫 (PT)、新生児浮腫 (PT)、末梢性浮腫 (PT)、食道浮腫 (PT)、眼窩浮腫 (PT)、口腔咽頭腫脹 (PT)、口蓋浮腫 (PT)、心嚢液貯留 (PT)、眼窩周囲浮腫 (PT)、新生児末梢性浮腫 (PT)、腫瘍周囲浮腫 (PT)、胸水 (PT)、肺うっ血 (PT)、肺水腫 (PT)、新生児肺水腫 (PT)、陰嚢浮腫 (PT)、陰嚢腫脹 (PT)、皮膚浮腫 (PT)、皮膚腫脹 (PT)、腫脹 (PT)、顔面腫脹 (PT)、舌腫脹 (PT)、舌浮腫 (PT)、内臓浮腫 (PT)、ウェスト周囲径増加 (PT)、体重増加 (PT)
	高血糖	血中ブドウ糖異常 (PT)、血中ブドウ糖変動 (PT)、血中ブドウ糖増加 (PT)、耐糖能低下 (PT)、耐糖能障害 (PT)、ブドウ糖負荷試験異常 (PT)、グリコヘモグロビン増加 (PT)、高血糖 (PT)、空腹時血中ブドウ糖不良 (PT)
	心不全	心不全 (SMQ) 狭域、心拡大 (PT)
	間質性肺疾患	間質性肺疾患 (PT)、肺臓炎 (PT)、胞隔炎 (PT)、肺線維症 (PT)
	腫瘍崩壊症候群	腫瘍崩壊症候群 (PT)
重要な潜在的リスク	消化管穿孔	腹部ヘルニア穿孔 (PT)、穿孔性吻合部潰瘍 (PT)、穿孔性虫垂炎 (PT)、憩室穿孔 (PT)、十二指腸穿孔 (PT)、穿孔性十二指腸潰瘍 (PT)、閉塞を伴う穿孔性十二指腸潰瘍 (PT)、胃穿孔 (PT)、穿孔性胃潰瘍 (PT)、閉塞性穿孔性胃潰瘍 (PT)、消化管穿孔 (PT)、穿孔性胃腸潰瘍 (PT)、回腸穿孔 (PT)、回腸潰瘍穿孔 (PT)、単径ヘルニア穿孔 (PT)、腸管穿孔 (PT)、穿孔性腸潰瘍 (PT)、空腸穿孔 (PT)、穿孔性空腸潰瘍 (PT)、穿孔性大腸潰瘍 (PT)、大腸穿孔 (PT)、下部消化管穿孔 (PT)、新生児腸管穿孔 (PT)、食道穿孔 (PT)、穿孔性食道潰瘍 (PT)、穿孔性消化性潰瘍 (PT)、閉塞性穿孔性消化性潰瘍 (PT)、穿孔消化性潰瘍かがり縫い (PT)、穿孔性潰瘍 (PT)、処置による腸管穿孔 (PT)、直腸穿孔 (PT)、小腸穿孔 (PT)、穿孔性小腸潰瘍 (PT)、膈ヘルニア穿孔 (PT)、上部消化管穿孔 (PT)
	心膜炎	心膜炎 (PT)、癒着性心膜炎 (PT)、収縮性心膜炎 (PT)、リウマチ性心膜炎 (PT)、尿毒症性心膜炎 (PT)、ループス心膜炎 (PT)、胸膜心膜炎 (PT)、自己免疫性心膜炎 (PT)
	脳浮腫	脳浮腫 (PT)、血管原性脳浮腫 (PT)
	皮膚悪性腫瘍	悪性および詳細不明の皮膚新生物 (SMQ)

SMQ：標準検索式、PT：基本語、LLT：下層語

MedDRA/J version (24.0)

4.2. 製造販売後臨床試験 (A2203 試験)

いずれの症例にも有害事象が認められ、本試験の第 II 相臨床試験としての開始後から最終解析までに認められた主な有害事象は、頭痛 48.3% (28/58 例)、血中ビリルビン増加及び発熱各 37.9% (22/58 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 36.2% (21/58 例)、悪心及び発疹各 31.0% (18/58 例) であった。

イマチニブが長期投与された小児患者において成長遅延の発現が報告されていること (JPediatr. 2011;159: 676-81) を踏まえると、イマチニブと同様の作用機序を有する本剤においても成長遅延が発現する可能性が否定できないことから、成長及び発育に関する評価を実施した。本剤 36 サイクル終了後の解析において、12.1% (7/58 例) の患者で身長低下を認めたことから、添付文書の「小児等」の項に、臨床試験において本剤が投与された 2~18 歳未満の患者に成長遅延の傾向が認められた旨を追記した (令和 2 年 6 月)。なお、試験終了時の最終解析 (66 サイクル終了後の解析) においても、36 サイクル終了後の解析と同様に身長低下傾向が認められたものの、成長遅延に関する新たな有害事象の発現は認められず、Body Mass Index、Tanner stage、骨年齢及び骨代謝マーカーに対する影響も認められなかった。

生存調査期間中に、初発慢性期 Ph 陽性 CML 小児患者群の症例 3 例が死亡 (死因は、原疾患、呼吸不全及び移植後リンパ増殖性疾患各 1 例)、イマチニブ又はダサチニブ抵抗性/不耐容の慢性 Ph 陽性 CML 小児患者群の症例 1 例がリンパ性急性転化により死亡した。

また、製造販売後臨床試験に移行した日本人 7 例において、本剤承認日以降に発現した副作用

は、血中ビリルビン増加及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 1 例で、いずれも安全性検討事項の「肝毒性」に分類され、「肝毒性」以外の安全性検討事項の副作用は認められなかった。

以上、小児患者で認められた本剤の安全性プロファイルは、過去に報告された本剤の安全性プロファイルと同様であった。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用は 26 例 52 件であった。そのうち、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 1 例 2 件（軟部組織感染及び β 溶血性レンサ球菌感染各 1 件）、予測できない非重篤な副作用は 4 例 4 件（斜視、精巣腫脹、小結節及び皮膚症状各 1 件）、「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 10 例 18 件であった。

「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患の影響が考えられる症例、本剤継続中に軽快した症例、情報不足で評価困難な症例等であり、本剤との関連性の合理的な可能性を認める症例がないことから、現時点で新たな安全対策は不要と考える。

また、再審査期間中に成長障害に関連する副作用が 3 例 3 件（発育不全 1 件、成長障害 2 件）報告された。いずれの症例も本剤以外のチロシンキナーゼ阻害剤を投与していること、経過等の詳細情報が不足しており評価が困難であること、現行の添付文書の「小児等」の項に成長遅延に関する記載をして注意喚起していることから、現時点で新たな安全対策は不要と考える。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

有効性解析対象症例 10 例のうち、本剤投与開始時に CHR¹⁾、CCyR²⁾ 及び MMR³⁾ を達成していた症例は、それぞれ 4 例、2 例及び 2 例であった。

本剤投与 3 カ月後、投与 6 カ月後及び投与 1 年後における CHR を達成した症例は、いずれの時期も 10 例であった。CCyR を達成した症例は、それぞれ 3 例、9 例及び 9 例であった。MMR を達成した症例は、それぞれ 3 例、5 例及び 7 例であった。

患者背景等が異なるため、厳密な比較は困難であるが、承認時までの第 II 相臨床試験（A2203 試験）において、サイクル 12（48 週）時点までに少なくとも 1 回 MMR を達成した患者の割合及びサイクル 12 時点で CCyR が得られた患者の割合は、いずれも 64.0%（16/25 例）であり、本調査で得られた有効性と第 II 相臨床試験（A2203 試験）の有効性との間に大きな違いは認められなかった。

5.2. 製造販売後臨床試験（A2203 試験）

本試験の第 II 相臨床試験としての開始後から最終解析までに 1 回以上 MMR を達成した症例の割合は、初発慢性期 Ph 陽性 CML 小児患者で 76.0%（19/25 例）、イマチニブ又はダサチニブ抵抗

¹⁾ 血液学的完全寛解：Complete Hematologic Response

²⁾ 細胞遺伝学的完全寛解：Complete Cytogenetic Response

³⁾ 分子遺伝学的寛解：Major Molecular Response

性／不耐容の慢性期 Ph 陽性 CML 小児患者で 60.6% (20/33 例) であった。イマチニブ又はダサチニブ抵抗性／不耐容の移行期 Ph 陽性 CML 小児患者は登録されなかった。また、その他の評価項目である CCyR 等についても、初発慢性期 Ph 陽性 CML 小児患者及びイマチニブ又はダサチニブ抵抗性／不耐容の慢性期 Ph 陽性 CML 小児患者の両方において、本剤の有効性に特段の問題は認められなかった。なお、製造販売後臨床試験に移行した日本人 7 例に限定した有効性は評価していない。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に、機構に報告した外国措置報告は 3 件、研究報告は 1 件であった。それらの概要は表 7 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点に対応中の事案はない。なお、小児の成長遅延（措置報告②）については、企業中核データシートの改訂も踏まえ、添付文書の「小児等」の項に追記し注意喚起した（令和 2 年 6 月）。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国添付文書が改訂され、死亡例を含む重篤な出血事象が報告されている旨が追記されたとの情報（平成 30 年 1 月） ② 米国添付文書が改訂され、小児の成長遅延に関する記載が追記されたとの情報（令和元年 10 月） ③ スタチンとの薬物相互作用による横紋筋融解症を含むミオパチーに関する記載を製品概要に含めるよう、欧州医薬品庁のファーマコビジランス評価委員会により勧告されたとの情報（令和 2 年 12 月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① ニロチニブを投与されたマウスにおける急性及び長期生殖毒性のリスクに関する研究報告（令和 3 年 7 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上