

タシグナカプセル 50mg, 150mg, 200mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及び
マスキング箇所の責任は、ノバルティスファーマ株式会社に
あります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を
利用することはできません。

ノバルティスファーマ株式会社

目 次

目 次	2
表一覧	3
1 資料概要	5
1.1 再審査申請品目の概要	5
1.2 承認時の状況	6
1.2.1 作用機序及び薬効薬理	6
1.2.2 薬物動態	6
1.2.3 臨床試験成績の概要	8
1.2.4 承認条件	13
1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯	13
1.3.1 承認事項の一部変更，剤形追加の経緯	13
1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯	13
1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯	14
1.3.4 国内における使用状況	16
1.3.5 外国における承認，販売状況	17
1.3.6 再審査申請資料の構成	21
1.4 安全性に関する検討	22
1.4.1 副作用・感染症発現状況	22
1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果	27
1.4.3 安全性に関する措置	29
1.4.4 安全性に関する研究報告	31
1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報	31
1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果	32
1.4.7 その他の安全性に関する事項	32
1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察	32
1.5 有効性に関する検討	34
1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果	34
1.5.2 有効性に関する措置	35
1.5.3 有効性に関する研究報告	36
1.5.4 その他の有効性に関する事項	36
1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察	36
1.6 総合評価	37
1.6.1 用法及び用量，効能又は効果の変更の要否	37
1.6.2 承認条件の見直しの要否	37
1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否	37

1.6.4	医薬品リスク管理計画の変更，追加又は終了の要否.....	37
1.7	引用文献の一覧.....	38
2	別紙様式.....	39

表一覧

Table 1-1	承認時の臨床試験一覧.....	8
Table 1-2	医薬品リスク管理計画の変更の経緯.....	14
Table 1-3	再審査申請に用いた製造販売後調査等の概略.....	15
Table 1-4	出荷数量の推移.....	16
Table 1-5	海外主要国での効能・効果，用法・用量.....	18
Table 1-6	海外主要国での承認・販売状況.....	20
Table 1-7	再審査資料の各資料の集計元となったデータベース.....	21
Table 1-8	重要な特定されたリスクの発現状況.....	25

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALT（GPT）	alanine aminotransferase (glutamic pyruvate transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AP	accelerated phase	移行期
AST（GOT）	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	area under the drug serum concentration-time curve	血清中薬物濃度 - 時間曲線下面積
BCR-ABL	breakpoint cluster region gene-abelson proto-oncogene	-
b.i.d.	bis in die	1 日 2 回
BSA	body surface area	体表面積
CCyR	complete cytogenetic response	細胞遺伝学的完全奏効
CDS	Core Data Sheet	中核データシート
CHR	complete hematologic response	血液学的完全奏効
Cmax	maximal drug serum concentration	最高血清中薬物濃度
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
CML-AP	chronic myelogenous leukemia in accelerated phase	慢性骨髄性白血病 - 移行期
CML-CP	chronic myelogenous leukemia in chronic phase	慢性骨髄性白血病 - 慢性期
CP	chronic phase	慢性期
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
MCyR	major cytogenetic response	細胞遺伝学的大奏効
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MMR	major molecular response	分子遺伝学的大奏効
PBRER	periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
Ph+	philadelphia chromosome positive	フィラデルフィア染色体陽性
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee	ファーマコビジランスリスク評価委員会
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
SmPC	Summary of Product Characteristics	欧州製品概要
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤

1 資料概要

1.1 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要を別紙様式 1 に示す。

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1 作用機序

ニロチニブ塩酸塩水和物（以下、ニロチニブ）を有効成分とするカプセル剤（以下、本剤）は、慢性期（CP）又は移行期（AP）の慢性骨髄性白血病（CML）の治療薬である。

CML 患者においては、造血幹細胞内の BCR - ABL チロシンキナーゼが恒常的に活性化されており、基質となる蛋白質を過剰にリン酸化することによって細胞内シグナル伝達系が活性化され、細胞増殖経路及び抗アポトーシス経路が亢進されている。ニロチニブは、ATP と競合的に拮抗し、BCR - ABL チロシンキナーゼを阻害することによって、BCR - ABL 発現細胞の細胞死を誘導する。CML の病態は成人と小児に差はないと考えられる。

ニロチニブは、野生型 BCR - ABL にはイマチニブと比較して約 30 倍強力な阻害作用を有し、BCR - ABL 選択的に抗腫瘍作用を発揮する。またニロチニブは、BCR - ABL だけでなく、幹細胞因子受容体の KIT 及び血小板由来成長因子受容体のチロシンキナーゼを阻害し、その阻害作用はイマチニブと同程度である。

1.2.2 薬物動態

1.2.2.1 吸収

1.2.2.1.1 単回投与

2106 試験で、外国人健康成人（男女）44 例にニロチニブ 400 mg を空腹時単回投与したときの T_{max} , C_{max} , AUC_{0-t} , 及び $T_{1/2}$ はそれぞれ 4.0 (2.0 ~ 10.0) h, 508 ± 175 ng/mL, 13662 ± 4248 ng · h/mL, 及び 24.4 ± 21.2 h であった。

1.2.2.1.2 反復投与

2303 試験で、初発の CML-CP 日本人患者（成人）8 例にニロチニブ 300 mg b.i.d.（1 日用量として 600 mg）反復経口投与したときの定常状態（投与開始 8 日目以降）での T_{max} , C_{max} , C_{min} , 及び AUC_{0-12} はそれぞれ 2.04 (0.0 ~ 7.95) h, 1292 ± 853 ng/mL, 1056 ± 837 ng/mL, 及び 11032 ± 7173 ng · h/mL であった。

1.2.2.2 分布

In vitro 試験（R0300252 試験）におけるニロチニブのヒト血漿蛋白結合率を 3H - 標準ニロチニブを用いて超遠心法により測定した。ニロチニブの血漿中蛋白結合率は 0.02 ~ 100 µg/mL の濃度範囲で約 98% と高く、また濃度に依存しなかった。 3H - 標準ニロチニブを用いて測定したヒト血液液中でのニロチニブの血球移行率は 0.02 ~ 100 µg/mL の濃度範囲で平均 18% であり、濃度に依存

しなかった。ニロチニブは血清アルブミン及び $\alpha 1$ - 酸性糖蛋白質に結合し、ニロチニブ濃度が 0.05 ~ 10 $\mu\text{g/mL}$ の範囲での範囲結合率の比較から、ニロチニブの主結合蛋白は $\alpha 1$ - 酸性糖蛋白質であると考えられた。

1.2.2.3 代謝

In vitro 試験 (R0300237 試験) での検討から、ニロチニブの主代謝酵素は CYP3A4 であり、CYP2C8 も代謝に寄与する (CYP3A4 活性の約 24%) と推定された。ヒトにおけるニロチニブの主要代謝経路は、メチルイミダゾール環のメチル基の水酸化 (P41.6) 及び水酸基のカルボン酸へのさらなる酸化 (P36.5) であった。 ^{14}C - 標識ニロチニブを健康被験者に経口投与したとき、P36.5 及び P41.6 はヒト血清中ニロチニブ由来放射能の総曝露量 (AUC) の 6.1% 及び 4.7% を占めた。ニロチニブの未変化体はニロチニブ由来放射能の総曝露量の 87.5% を占め、未変化体及びこれら 2 種の代謝物でヒト ADME 試験における放射能の AUC の 98% に該当した。

1.2.2.4 排泄

2104 試験で ^{14}C - 標識ニロチニブを健康被験者に経口投与したとき、投与 168 時間後までに投与放射能の 90% 以上が糞中に排泄され、尿中にはニロチニブ及びその代謝物由来の放射能は検出されなかった。したがって、ニロチニブの主排泄経路は糞中であると考えられた。糞中放射能は主に未変化体由来のものであった (投与量の 68.5%)。

1.2.2.5 薬物間相互作用

In vitro でニロチニブの代謝酵素の同定を行った結果、ニロチニブの酸化的代謝に主に関与する酵素は CYP3A4 であり、一部 CYP2C8 も寄与することが示唆された。さらに、臨床における薬物間相互作用試験では、ニロチニブの代謝が CYP3A4 阻害剤ケトコナゾールの併用投与により抑制されることが示された。Caco-2 細胞単層膜におけるニロチニブの透過性を、トランスポーター特異的阻害剤の存在下及び非存在下で検討した結果、ニロチニブは P-gp の基質であることが示された。本剤の吸収と消失は CYP3A4 又は P-gp に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

1.2.2.6 特別な集団での薬物動態

1.2.2.6.1 肝機能障害

2303 試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を行った結果、総ビリルビン及び {アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ) (aspartate aminotransferase [glutamic oxaloacetic transaminase], AST (GOT))} はニロチニブのクリアランスに対する有意な共変量であった。総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍、2 倍及び 2.5 倍に増加するとクリアランスはそれぞれ 14%、26% 及び 37% 低下し、総ビリルビンが高値の場合にはニロチニブの曝露量が増加すると推定された。一方、AST (GOT) の影響はわずかであり、

AST が基準値上限の 1.5 倍及び 2 倍に増加してもニロチニブのクリアランスの低下は 2%及び 4% のみと推定された。

1.2.2.7 小児における薬物動態

小児患者を対象とした A2120 試験及び A2203 試験，成人患者を対象とした A2101 試験及び A2303 試験で得られた血清中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施し，BSA，体重，FDA が定める年齢区分（2 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上），性別，治療歴（抵抗性／不耐容患者，初発患者），人種，ALT，AST，及び総ビリルビンがニロチニブの薬物動態に及ぼす影響について評価した。いずれの治療歴，いずれの年齢区分においても，230 mg/m²を 1 日 2 回投与した場合，ニロチニブの血漿中濃度はサイクル 1 の 8 日目に定常状態に達していると推定され，ニロチニブの定常状態における曝露量に対して性別，人種及び治療歴の影響は認められなかった。小児患者に対してニロチニブ 230 mg/m²を 1 日 2 回投与した場合の定常状態時の曝露量及び BSA で標準化したクリアランスは，成人患者にニロチニブ 400 mg を 1 日 2 回投与した場合と同程度であった。

1.2.3 臨床試験成績の概要

当該審査対象の効能又は効果（小児における慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病）に対する承認時に本剤の有効性及び安全性を主として評価した臨床試験の一覧表を以下に示す。

本項では，本剤の承認申請時に用いた国際共同試験（A2203 試験）及び外国臨床試験（A2120 試験）の概要を試験ごとに詳述し，併せて承認時までの日本人の副作用・感染症発現状況を別紙様式 2 に示す。

Table 1-1 承認時の臨床試験一覧

試験番号/ 実施地域/ 開発相	目的	試験デザイン/ 対象の種類	治験薬/投与 量/投与経路	対象：登録者数	投与期間	資料 区分
A2203 国際共同 第 II 相	PK 安全性 有効性	多施設共同 非盲検 非対照	ニロチニブ 230 mg/m ² 1 日 2 回（最大 単回用量 400 mg）	小児のイマチニブ又はダサチ ニブに抵抗性あるいは不耐容 の CML-CP 患者：34/8 ^{a)} 小児のイマチニブ又はダサチ ニブに抵抗性あるいは不耐容 の CML-AP 患者：0 小児の初発の CML-CP 患者： 25/1 ^{a)}	66 サイクル （1 サイクル =28 日）	評価
A2120 外国 第 I 相	PK 安全性 有効性	多施設共同 非盲検 非対照	ニロチニブ 230 mg/m ² 1 日 2 回（最大 単回用量 400 mg）	小児の初発の CML-CP 患者： 0 小児のイマチニブ又はダサチ ニブに抵抗性あるいは不耐容 の CML-CP 患者：11 小児のイマチニブ又はダサチ ニブに抵抗性あるいは不耐容	最短 12 サイ クル ^{b)} （1 サ イクル=28 日）	評価

試験番号/ 実施地域/ 開発相	目的	試験デザイン/ 対象の種類	治験薬/投与 量/投与経路	対象：登録者数	投与期間	資料 区分
				の CML-AP 患者：0 小児の再発又は難治性の Ph+ALL 患者：4		

a) 全被験者数/日本人被験者数

b) 当初、12 サイクルと設定していたが、治験実施計画書改訂により 24 サイクルに延長した

1.2.3.1 第 II 相国際共同試験（A2203 試験）

本試験は、以下の小児患者（1 歳以上 18 歳未満）に対するニロチニブ 230 mg/m² 1 日 2 回投与時の有効性、安全性、薬物動態（PK）パラメータを評価するための多施設共同、非盲検、非対照、第 II 相国際共同試験である。

- ・ イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-CP 患者
- ・ イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-AP 患者
- ・ 初発の CML-CP 患者

本試験では CML-CP 患者 59 例が組み入れられ、CML-AP 患者はいなかった。CML-CP 患者 59 例のうち、58 例が治験薬を投与された。イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-CP 患者（以下、抵抗性／不耐容患者）は 33 例、初発の CML-CP 患者（以下、初発患者）は 25 例であった。そのうち、日本人は 9 例登録され、抵抗性／不耐容患者は 8 例、初発患者は 1 例であった。

抵抗性／不耐容患者の CML-CP 患者の治験薬投与期間の中央値（範囲）は 15.6（0.7～30.9）ヵ月であり、ニロチニブを 12 ヶ月以上投与された被験者の割合は 60.6%であった。初発患者の治験薬投与期間の中央値（範囲）は 14.6（1.4～27.6）ヵ月であり、ニロチニブを 12 ヶ月以上投与された被験者の割合は 60.0%であった。日本人の抵抗性／不耐容患者 8 例の投与期間の中央値（範囲）は、14.41（7.4～27.7）ヵ月であり、初発患者 1 例の投与期間は 27.63 ヶ月であった。

1.2.3.1.1 安全性

全被験者

副作用の発現割合は、58 例中 50 例（86.2%）であった。主な副作用（発現割合が 10%以上）は、血中ビリルビン増加 18 例（31.0%）、ALT（GPT）増加 17 例（29.3%）、頭痛 16 例（27.6%）、AST（GOT）増加 14 例（24.1%）、高ビリルビン血症、発疹各 12 例（20.7%）、悪心 9 例（15.5%）、斑状丘疹状皮疹 8 例（13.8%）、嘔吐 7 例（12.1%）、脱毛症 6 例（10.3%）であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は発熱及び胃腸炎（各 2 例）であった。死亡した症例は認められなかった。

抵抗性／不耐容患者

副作用の発現割合は、33 例中 28 例（84.8%）であった。主な副作用（発現割合が 10%以上）は、血中ビリルビン増加 11 例（33.3%）、ALT（GPT）増加及び頭痛各 8 例（24.2%）、AST（GOT）増加 7 例（21.2%）、発疹 6 例（18.2%）、高ビリルビン血症及び斑状丘疹状皮疹各 5 例（15.2%）、悪心、脱毛症、及び四肢痛各 4 例（12.1%）であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は発熱及び胃腸炎（各 2 例）であった。死亡した症例は認められなかった。

日本人の副作用の発現割合は、8 例中 6 例（75.0%）であった。重篤な有害事象は 2 例（25.0%）で 3 件認められたが、いずれの事象も各 1 件であった。

初発患者

副作用の発現割合は、25 例中 22 例（88.0%）であった。主な副作用（発現割合が 10%以上）は、ALT（GPT）増加 9 例（36.0%）、頭痛 8 例（32.0%）、血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加及び高ビリルビン血症各 7 例（28.0%）、発疹 6 例（24.0%）、悪心、嘔吐、及び疲労各 5 例（20.0%）、斑状丘疹状皮疹、好中球数減少、血小板減少症、腹痛、胸痛、及び血小板数減少各 3 例（12.0%）であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。死亡した症例は認められなかった。

日本人の副作用の発現割合は、1 例中 1 例（100%）であった。重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.3.1.2 有効性

抵抗性／不耐容患者

抵抗性／不耐容患者 33 例のうち、サイクル 6 時点で分子遺伝学的大奏効（MMR）を達成した患者は 13 例であり、主要評価項目であるサイクル 6 時点の MMR 率（95%CI）は 39.4%（22.9～57.9%）であった。データカットオフ時点までに少なくとも 1 回 MMR を達成した被験者は 19 例（57.6%）であった。これらの被験者における MMR 達成までの期間の中央値（95%CI）は、2.79（0.0～5.7）ヵ月であった。なお、日本人の抵抗性／不耐容患者 8 例では、MMR 率（95%CI）は 75.0%（34.9%～96.8%）であった。

サイクル 6 時点で 25 例（75.8%）が細胞遺伝学的大奏効（MCyR）を達成し、そのうち細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）を達成した被験者は 24 例（72.7%）であった。サイクル 12 時点では 23 例（69.7%）が CCyR/MCyR を達成していた。なお、日本人の抵抗性／不耐容患者 8 例では、サイクル 6 時点で 6 例（75.0%）に CCyR/MCyR が認められた。

初発患者

初発患者 25 例のうち、サイクル 12 時点までに少なくとも 1 回、MMR を達成した患者は 16 例であり、主要評価項目であるサイクル 12 時点までの Best MMR 率（95%CI）は 64.0%（42.5～

82.0%) であった。データカットオフ時点までに少なくとも 1 回 MMR を達成した被験者は 17 例 (68.0%) であった。これらの被験者における MMR 達成までの期間の中央値 (95%CI) は、5.55 (5.5~5.7) ヲ月であった。なお、日本人の初発患者 1 例では、サイクル 6 時点で MMR が認められた。

サイクル 6 時点で CCyR を達成した被験者は 21 例 (84.0%) で、サイクル 12 時点で CCyR を達成した被験者は 16 例 (64.0%) であり、主要評価項目であるサイクル 12 時点の CCyR 率 (95% CI) は 64.0% (42.5%~82.0%) であった。データカットオフ時点までに少なくとも 1 回 CCyR を達成した被験者は 21 例 (84.0%) であった。これらの被験者における CCyR 達成までの期間の中央値 (95%CI) は、5.55 (5.5~5.6) ヲ月であった。なお、日本人の初発患者 1 例では、サイクル 6 時点及び 12 時点で CCyR/MCyR が認められた。

1.2.3.2 第 I 相外国臨床試験 (A2120 試験)

本試験は、以下の小児患者 (1 歳以上 18 歳未満) に対するニロチニブ 230 mg/m² 1 日 2 回投与時の PK を評価するための多施設共同、非盲検、非対照、外国第 I 相臨床試験である。

- 初発の CML-CP 患者
- イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-CP 患者
- イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-AP 患者
- 再発又は難治性の Ph+ALL 患者

本試験に組み入れられた 15 例の被験者のうち、Group 1 (1 歳以上 10 歳未満) はイマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-CP 患者 (以下、抵抗性/不耐容患者) 5 例及び再発又は難治性の Ph+ALL 患者 (以下、Ph+ALL 患者) 3 例の計 8 例が組み入れられ、Group 2 (10 歳以上 18 歳未満) は抵抗性/不耐容患者 6 例及び Ph+ALL 患者 1 例の計 7 例が組み入れられた。初発の CML-CP 患者及び CML-AP 患者はいなかった。年齢中央値 (範囲) は 9 (5~17) 歳であった。本試験の安全性解析対象集団での治験薬投与期間の中央値 (範囲) は、Group 1 (8 例) で 10.96 (2.4~22.2) ヲ月及び Group 2 (7 例) で 10.78 (1.8~22.1) ヲ月であった。

1.2.3.2.1 安全性

副作用の発現割合は、15 例中 12 例 (80.0%) [Group 1 で 6/8 例 (75.0%) , Group 2 で 6/7 例 (85.7%)] であった。主な副作用 (発現割合が 10%以上) は、ALT (GPT) 増加及び発疹各 4 例 (26.7%) , AST (GOT) 増加, 血中ビリルビン増加, 及び高ビリルビン血症各 3 例 (20.0%) , 関節痛, 皮膚乾燥, 疲労, 毛包炎, 頭痛, 及び好中球減少症各 2 例 (13.3%) であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は Group 2 の好中球減少症 (2 例) であり、因果関係は否定されなかった。死亡した症例は認められなかった。

1.2.3.2.2 有効性

抵抗性／不耐容患者 11 例のうち、10 例 [90.9%, Group 1 : 5/5 例 (100%) , Group 2 : 5/6 例 (83.3%)] が血液学的完全奏効 (CHR) を達成した。Group 2 の残りの 1 例では、CHR 基準を満たしたものの 4 週間以内の別の来院で確認されず、CHR 達成とはならなかった。

抵抗性／不耐容患者 11 例のうち 4 例 [36.4%, Group 1 : 2/5 例 (40.0%) , Group 2 : 2/6 例 (33.3%)] が CCyR を達成した。CCyR を達成した 4 例のうち、Group 1 及び Group 2 の各 1 例は、投与開始後約 1 ヶ月にて CCyR を達成した。残りの 2 例のうち Group 1 の 1 例は約 6 ヶ月、Group 2 の 1 例は約 11 ヶ月にて CCyR を達成した。

抵抗性／不耐容患者 11 例のうち 2 例 (Group 1, Group 2 で各 1 例) でベースラインにて MMR が認められ、この 2 例を含む計 3 例 [27.3%, Group 1 : 1/5 例 (20.0%) , Group 2 : 2/6 例 (33.3%)] で、ニロチニブの治療 (治療期間中央値 10.87 ヶ月, 範囲 1.8~22.2 ヶ月) により MMR が認められた。

Ph+ALL 患者 4 例のうち、Complete remission with platelet recovery を達成した被験者は 3 例 (75.0%) であり、残る 1 例 (33.3%) は stable disease であった。

1.2.4 承認条件

本剤の小児適応承認時に、承認条件として「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」が付されている。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1 承認事項の一部変更，剤形追加の経緯

当該再審査対象は、2017年12月25日に追加となった小児における慢性期又は移行期の慢性白血病である。小児適応承認以降、本剤の承認事項の一部変更及び剤形追加はなかった。

1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯

再審査期間中に行った使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式3に示す。

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式 4 に示す。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯は Table 1-2 のとおりである。

Table 1-2 医薬品リスク管理計画の変更の経緯

変更年月日	活動項目	活動内容	変更の概要
2017 年 12 月 22 日	—	—	初版作成
2018 年 12 月 4 日	追加の医薬品安全性監視活動	小児 CML 患者を対象とした特定使用成績調査	実施計画書・実施要項改訂（登録期間延長）
2019 年 6 月 4 日	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）	第 II 相臨床試験（CAMN107A2408，及び CAMN107I2201）結果の反映
2020 年 7 月 31 日	—	—	「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病（成人）」の再審査結果通知受領
	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	再審査結果通知受領のため、追加の医薬品安全性監視活動から「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）」を削除
	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	新記載要領に伴い「通常のリスク最小化活動」の添付文書箇所変更
	追加の医薬品安全性監視活動	長期使用の成人患者を対象とした特定使用成績調査	再審査結果通知受領のため削除
	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）	新記載要領に伴う添付文書改訂内容の反映（「小児への投与」，「避妊期間」に関する項目の追記）
2020 年 12 月 16 日	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）	添付文書改訂に伴う DI 表差し替え，最新の各種ガイドラインに合わせ記載更新
2021 年 7 月 30 日	追加の医薬品安全性監視活動	小児患者を対象とした製造販売後臨床試験	試験終了に伴い削除

1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

再審査申請に用いた製造販売後調査等の概略を Table 1-3 に示す。

Table 1-3 再審査申請に用いた製造販売後調査等の概略

試験番号	製造販売後調査等の種類	試験目的	対象集団	登録症例数	対照薬デザイン	観察期間	備考
CAMN107A1402	特定使用成績調査（非全例）	CML の小児患者に使用実態下で本剤を投与したときの安全性及び有効性の確認	・ 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タシグナカプセルを初めて投与された 18 歳未満（投与開始時）の患者	10	なし 非介入/前向き	1 年	
CAMN107A2203	製造販売後臨床試験	イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-CP 及び CML-AP, 並びに初発の CML-CP の小児患者における本剤の有効性, 安全性及び薬物動態 (PK) プロファイルを評価する。	・ イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-CP 患者 ・ イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-AP 患者 ・ 初発の CML-CP 患者	59	なし 介入/前向き/非盲検	28 日間を 1 サイクルとし最大 66 サイクル	治験からの継続

1.3.3.1.1 使用成績調査の概要

小児の CML 患者を対象に、本剤を使用実態下で投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的とした特定使用成績調査（A1402 調査）を実施した。調査の概要を別紙様式 5 に示す。

1.3.3.1.2 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.3.3.1.3 製造販売後臨床試験

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 小児患者を対象に、本剤を投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的とした多施設共同、非盲検、非対照、第 II 相臨床試験を、承認日以降、製造販売後臨床試験（A2203 試験）として継続実施した。その概要を別紙様式 7 に示す。

1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化活動の概要を別紙様式 8 に示す。

1.3.4 国内における使用状況

1.3.4.1 出荷数量の推移

再審査期間（2017 年 12 月 25 日～2021 年 12 月 24 日）の出荷数量の推移を Table 1-4 に示す。

Table 1-4 出荷数量の推移

報告回数	調査期間	規格	出荷数量	
			出荷数量 (カプセル)	原末換算 (kg)
第 1 回	2017 年 12 月 25 日～ 2018 年 1 月 31 日	50 mg カプセル		
		150 mg カプセル		
		200 mg カプセル		
第 2 回	2018 年 2 月 1 日～ 2018 年 7 月 31 日	50 mg カプセル		
		150 mg カプセル		
		200 mg カプセル		
第 3 回	2018 年 8 月 1 日～ 2019 年 1 月 31 日	50 mg カプセル		
		150 mg カプセル		
		200 mg カプセル		
第 4 回	2019 年 2 月 1 日～ 2019 年 7 月 31 日	50 mg カプセル		
		150 mg カプセル		
		200 mg カプセル		
第 5 回	2019 年 8 月 1 日～ 2020 年 1 月 31 日	50 mg カプセル		
		150 mg カプセル		
		200 mg カプセル		
第 6 回	2020 年 2 月 1 日～ 2021 年 1 月 31 日	50 mg カプセル		
		150 mg カプセル		
		200 mg カプセル		
再審査期間終了まで	2021 年 2 月 1 日～ 2021 年 12 月 24 日	50 mg カプセル		
		150 mg カプセル		
		200 mg カプセル		

報告回数	調査期間	規格	出荷数量	
			出荷数量 (カプセル)	原末換算 (kg)
合計	2017 年 12 月 25 日～ 2021 年 12 月 24 日	50 mg カプセル	■	■
		150 mg カプセル	■	■
		200 mg カプセル	■	■

1.3.4.2 推定使用患者数

本剤の小児の再審査期間中の出荷数量は成人症例も含まれた数量である。成人症例に比べ小児症例は非常に少なく、小児症例のみの出荷数量を正確に把握することはできないことから、小児 CML の推定患者数を算出することはできない。

1.3.5 外国における承認、販売状況

本剤はスイスにおいて 2007 年 7 月に承認され、2022 年 2 月現在、世界 120 カ国以上で承認を得ている。海外主要国での本剤の効能・効果、用法・用量を [Table 1-5](#) に、承認、販売状況を [Table 1-6](#) に示す。

Table 1-5 海外主要国での効能・効果，用法・用量

国名	効能・効果	用法・用量
スイス*	成人及び2歳以上の小児の慢性期のフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病（Ph+ CML）の一次治療 イマチニブに抵抗性又は高毒性を示す慢性期又は移行期の Ph+ CML の成人患者の治療 イマチニブに抵抗性又は不耐容を示す慢性期又は移行期の Ph+ CML の2歳以上の小児患者の治療	推奨用法 タシグナは1日2回，約12時間間隔で服用すること。本剤の服用前2時間及び服用後1時間は食物を摂取しないこと。 カプセルはそのまま水とともに服用し，咀嚼したり舐めたりしないこと。脱カプセルを行わないこと。 カプセルを飲み込むことができない患者では，カプセルの内容物をティースプーン1杯のアップルソース（リンゴピューレ）に混ぜて服用させてもよい。アップルソースに混ぜたら直ちに服用させること。アップルソース以外の食物及びティースプーン1杯以上のアップルソースは使用しないこと。

<慢性期 Ph+CML の成人患者の一次治療>

成人患者におけるタシグナの推奨用量は，300 mg 1日2回投与である。

<イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期及び移行期 Ph+CML の成人患者>

成人患者におけるタシグナの推奨用量は，400 mg 1日2回投与である。

<初発，又は抵抗性又は不耐容の慢性期 Ph+CML の小児患者>

小児患者の用量は体表面積（mg/m²）をベースに個別に検討すること。推奨用量は230 mg/m²の1日2回50 mg単位での投与である（最大用量は1回400 mg，下表を参照）。

用量表

体表面積 (BSA)	投与量 (1回量、1日2回)
0.32m ² 以下	50mg
0.33～0.54m ²	100mg
0.55～0.76m ²	150mg
0.77～0.97m ²	200mg
0.98～1.19m ²	250mg
1.20～1.41m ²	300mg
1.42～1.63m ²	350mg
1.64m ² 以上	400mg

国名	効能・効果	用法・用量																											
米国	成人及び小児の初発の慢性期のフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病 (Ph+CML) イマチニブを含む前治療に抵抗性又は不耐容を示す慢性期又は移行期の Ph+CML の成人患者 イマチニブを含む前治療に抵抗性又は不耐容を示す慢性期又は移行期の Ph+CML の小児患者	推奨用量 タシグナは、1 日 2 回、約 12 時間間隔で空腹時に服用すること。本剤の服用前 2 時間及び服用後 1 時間は食物を摂取しないこと。カプセルはそのまま水とともに服用するよう患者に指導すること。 カプセルを飲み込むことが困難な患者においては、カプセルの内容物を小さじ 1 杯のアップルソース（リンゴピューレ）に混ぜることができる。混合物は直ち（15 分以内）に服用し、それ以降服用するために保管しないこと。 タシグナは、臨床的に必要があればエリスロポエチン、G-CSF 等の造血成長因子と併用することができる。 タシグナは、臨床的に必要があればハイドロキシウレア又はアナグレリドと併用することができる。 <初発の慢性期 Ph+CML の成人患者> 成人患者におけるタシグナの推奨用量は、300 mg 1 日 2 回の経口投与である。 <抵抗性又は不耐容の慢性期及び移行期 Ph+CML の成人患者> 成人患者におけるタシグナの推奨用量は、400 mg 1 日 2 回の経口投与である。 <抵抗性又は不耐容の慢性期及び移行期 Ph+CML の小児患者> 小児患者におけるタシグナの推奨用量は、230 mg/m ² 1 日 2 回 の 50 mg 単位での経口投与である（最大用量は 1 回 400 mg、下表を参照）。 用量表																											
<table><tr><th>体表面積(BSA)</th><th>単回投与</th><th>総投与量</th></tr><tr><td>最大 0.32 m²</td><td>50 mg</td><td>100 mg</td></tr><tr><td>0.33 – 0.54 m²</td><td>100 mg</td><td>200 mg</td></tr><tr><td>0.55 – 0.76 m²</td><td>150 mg</td><td>300 mg</td></tr><tr><td>0.77 – 0.97 m²</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>0.98 – 1.19 m²</td><td>250 mg</td><td>500 mg</td></tr><tr><td>1.20 – 1.41 m²</td><td>300 mg</td><td>600 mg</td></tr><tr><td>1.42 – 1.63 m²</td><td>350 mg</td><td>700 mg</td></tr><tr><td>≥ 1.64 m²</td><td>400 mg</td><td>800 mg</td></tr></table>			体表面積(BSA)	単回投与	総投与量	最大 0.32 m ²	50 mg	100 mg	0.33 – 0.54 m ²	100 mg	200 mg	0.55 – 0.76 m ²	150 mg	300 mg	0.77 – 0.97 m ²	200 mg	400 mg	0.98 – 1.19 m ²	250 mg	500 mg	1.20 – 1.41 m ²	300 mg	600 mg	1.42 – 1.63 m ²	350 mg	700 mg	≥ 1.64 m ²	400 mg	800 mg
体表面積(BSA)	単回投与	総投与量																											
最大 0.32 m ²	50 mg	100 mg																											
0.33 – 0.54 m ²	100 mg	200 mg																											
0.55 – 0.76 m ²	150 mg	300 mg																											
0.77 – 0.97 m ²	200 mg	400 mg																											
0.98 – 1.19 m ²	250 mg	500 mg																											
1.20 – 1.41 m ²	300 mg	600 mg																											
1.42 – 1.63 m ²	350 mg	700 mg																											
≥ 1.64 m ²	400 mg	800 mg																											

国名	効能・効果	用法・用量
欧州	成人及び小児の初発の慢性期のフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病（Ph+CML） イマチニブを含む前治療に抵抗性又は不耐容を示す慢性期又は移行期の Ph+CML の成人患者 イマチニブを含む前治療に抵抗性又は不耐容を示す慢性期の Ph+CML の小児患者	推奨用法 タシグナは 1 日 2 回，12 時間間隔，空腹時に水で服用すること。 服用前 2 時間及び服用後 1 時間は食事をとらないこと。 カプセルを飲み込むことができない患者では，カプセルの内容物をティースプーン 1 杯のアップルソース（リンゴピューレ）に混ぜて服用させてもよい。 アップルソースに混ぜたら直ちに服用させること。 アップルソース以外の食物及びティースプーン 1 杯以上のアップルソースは使用しないこと。 <Ph+CML の成人患者> 初発の慢性期 Ph+CML 患者では，1 回 300 mg を 1 日 2 回服用する 前治療に抵抗性又は不耐容を示す慢性期又は移行期 Ph+CML 患者では，1 回 400 mg を 1 日 2 回服用する <Ph+CML の小児患者> 小児患者の用量は体表面積（mg/m ² ）をベースに個別に検討すること。推奨用量は 230 mg/m ² 1 日 2 回の 50 mg 単位での投与である（最大用量は 1 回 400 mg，下表を参照） 用量表

体表面積 (BSA)	投与量 (1 回量、1 日 2 回)
0.32m ² 以下	50mg
0.33～0.54m ²	100mg
0.55～0.76m ²	150mg
0.77～0.97m ²	200mg
0.98～1.19m ²	250mg
1.20～1.41m ²	300mg
1.42～1.63m ²	350mg
1.64m ² 以上	400mg

* 国際誕生日所持国 (2022 年 2 月現在)

Table 1-6 海外主要国での承認・販売状況

国名	承認年月日	発売年月日
スイス*	50 mg カプセル: 2018 年 1 月 31 日 150 mg カプセル: 2010 年 8 月 24 日 200 mg カプセル: 2007 年 7 月 24 日	50 mg カプセル: 2018 年 4 月 27 日 150 mg カプセル: 2010 年 9 月 27 日 200 mg カプセル: 2007 年 8 月 7 日
米国	50 mg カプセル: 2018 年 3 月 22 日 150 mg カプセル: 2010 年 6 月 17 日 200 mg カプセル: 2007 年 10 月 29 日	50 mg カプセル: 2018 年 4 月 4 日 150 mg カプセル: 2010 年 6 月 25 日 200 mg カプセル: 2007 年 11 月 5 日

国名	承認年月日	発売年月日
イギリス	50 mg カプセル：2017 年 11 月 15 日	50 mg カプセル：2019 年 5 月 13 日
	150 mg カプセル：2010 年 12 月 20 日	150 mg カプセル：2011 年 1 月 13 日
	200 mg カプセル：2007 年 11 月 19 日	200 mg カプセル：2008 年 5 月 15 日
ドイツ	50 mg カプセル：2017 年 11 月 15 日	50 mg カプセル：2018 年 1 月 2 日
	150 mg カプセル：2010 年 12 月 20 日	150 mg カプセル：2011 年 1 月 10 日
	200 mg カプセル：2007 年 11 月 19 日	200 mg カプセル：2008 年 1 月 1 日
フランス	50 mg カプセル：2017 年 11 月 15 日	50 mg カプセル：2019 年 2 月 12 日
	150 mg カプセル：2010 年 12 月 20 日	150 mg カプセル：2012 年 2 月 22 日
	200 mg カプセル：2007 年 11 月 19 日	200 mg カプセル：2008 年 2 月 21 日
欧州	50 mg カプセル：2017 年 11 月 15 日	50 mg カプセル：2018 年 1 月 2 日
	150 mg カプセル：2010 年 12 月 20 日	150 mg カプセル：2011 年 1 月 1 日
	200 mg カプセル：2007 年 11 月 19 日	200 mg カプセル：2008 年 1 月 1 日

* 国際誕生日所持国（2022 年 2 月現在）

1.3.6 再審査申請資料の構成

製造販売後に得られた情報に基づき作成された 1.4 項以降の本資料概要の各項と各再審査資料の集計元となったデータベースを Table 1-7 に示す。

再審査申請にあたっては、実施計画書に基づく評価を目的とした資料やすべての安全性情報の集積評価を目的とした資料等、資料ごとに適切なデータベースに集積された情報を集計し、製品の製造販売後安全性及び有効性プロファイルについて包括的に評価している。

Table 1-7 再審査資料の各資料の集計元となったデータベース

資料名	データベース
資料概要	
「1.4.1 副作用・感染症発現状況」	安全性データベース
「1.4.3 安全性に関する措置」	※ ¹ 自発・研究報告からの情報
「1.4.4 安全性に関する研究報告」	に基づく内容が該当
「1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」※ ¹	
「1.4.7 その他の安全性に関する事項」※ ¹	
「1.5.2 有効性に関する措置」	
「1.5.3 有効性に関する研究報告」	
「1.5.4 その他の有効性に関する事項」※ ¹	
「1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果」	調査票データベース
「1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」※ ²	（使用成績調査、製造販売後
「1.4.7 その他の安全性に関する事項」※ ²	臨床試験）
「1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果」	※ ² 製造販売後調査等からの情報
「1.5.4 その他の有効性に関する事項」※ ²	に基づく内容が該当
別紙様式 9 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況	安全性データベース
別紙様式 10 副作用・感染症症例報告における発現状況	安全性データベース
別紙様式 11 副作用・感染症症例報告の目次*	安全性データベース

資料名	データベース
別紙様式 12 追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況	調査票データベース
別紙様式 13 外国措置報告の状況	安全性データベース
別紙様式 14 研究報告の状況	安全性データベース
別紙様式 15 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況	調査票データベース
添付資料	
2.5 製造販売後調査等の報告書	調査票データベース
2.6 調査・試験における症例概要一覧（別紙様式 16）	調査票データベース

注）「新医療用医薬品の再審査申請に際し添付すべき資料について」（平成 29 年 11 月 28 日付薬生薬審発第 1128 号第 2 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知，令和 2 年 3 月 25 日改正）に従った構成で示す。

*本製品で該当なし。

調査票データベースと安全性データベース

- 調査票データベース

製造販売後調査等の実施計画書（実施要綱）に従い，試験又は調査担当医師が記入したデータが集積された個々の試験又は調査ごとに作成されるデータベースである。因果関係や重篤性に企業評価は含まれず，また当該試験又は調査のデータベースロック後にデータは更新されない。

- 安全性データベース

製造販売後調査，製造販売後臨床試験，及び自発報告等のすべての情報源から報告された安全性情報を管理するデータベースである。安全性データベースに入力された個々の安全性情報には，企業採択事象及び企業評価（因果関係，重篤度等）が反映されている。また，安全性データベースの情報は，追加情報や MedDRA/J のバージョンアップ等に基づき更新される。

なお，企業採択事象とは，情報源によらず医師から報告された経緯，コメント，臨床検査値等，有害事象名を特定して報告されていない情報から企業が有害事象と判断し採択した事象である。たとえば製造販売後調査の場合は，調査担当医師より提出された調査票の有害事象欄以外の調査票記入内容，あるいは調査症例ではあるが他の情報源（自発報告，文献・学会報告）から収集した安全性情報に基づき企業が有害事象として採択した事象である。

1.4 安全性に関する検討

1.4.1 副作用・感染症発現状況

本項では，当該再審査の対象となる慢性期又は移行期の CML（小児（18 歳未満，以下略）），適応症不明（小児かつ適応症不明）及び適応外使用（小児かつ慢性期又は移行期の CML 以外の適応症）の症例について述べる。

1.4.1.1 使用上の注意から予測できない副作用・感染症の発現状況

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副作用・感染症の発現状況を別紙様式 9 に示す。

再審査期間中に収集した使用上の注意から予測できない副作用は、5 例 6 件〔慢性期又は移行期の CML（小児）患者が 4 例 4 件、適応外使用患者が 1 例 2 件〕で、重篤は 1 例 2 件、非重篤は 4 例 4 件であった。副作用（PT）は、重篤が軟部組織感染、β 溶血性レンサ球菌感染各 1 例 1 件、非重篤が斜視、精巣腫脹、小結節、皮膚症状 各 1 例 1 件であった。

軟部組織感染、β 溶血性レンサ球菌感染は同一症例からの報告で、13 歳の Ph+ALL（三度目の再発）患者に対し本剤を投与し、投与約 2 ヶ月後、鼠径部痛を初発症状として軟部組織感染が発現し、劇症型 β 溶血性レンサ球菌感染（G 群レンサ球菌）と診断された。本剤投与前より原疾患の非寛解の影響による好中球減少があり、原疾患の影響も考えられた。その他の症例は、本剤継続中に軽快、または情報が不足しており評価困難な症例であった。

いずれも、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、追加の安全対策は不要と判断している。今後も類似の報告に留意し、慎重に対処していきたい。

1.4.1.2 副作用・感染症症例報告における発現状況

再審査期間中に収集した副作用のうち、PMDA へ報告した副作用・感染症症例報告の状況等を別紙様式 10 に示す。

PMDA へ報告した副作用は 10 例 20 件〔慢性期又は移行期の CML（小児）患者が 9 例 16 件、適応外使用患者が 1 例 4 件〕であった。そのうち、使用上の注意から予測できない副作用は 1 例 2 件、使用上の注意から予測できる副作用は 10 例 18 件であった。

なお、医薬品副作用・感染症症例報告書にて報告を行った感染症はなかった。

副作用・感染症報告をすべて電子的に行っており、別紙様式 11 は添付しない。

1.4.1.2.1 使用上の注意から予測できる副作用

使用上の注意から予測できる副作用は 10 例 18 件であった。

同系統の副作用も含め、主な副作用（PT）は、肝機能異常（高ビリルビン血症、黄疸、肝障害を含む）が 4 例 6 件、骨髄抑制（血小板減少症を含む）及び発疹が各 2 例 2 件、敗血症（敗血症性ショックを含む）及び心電図 QT 延長が 1 例 2 件であった。

肝機能異常、骨髄抑制、敗血症、心電図 QT 延長については、「1.4.1.3 医薬品リスク管理計画書に設定したリスク」の項で後述した。発疹は添付文書の「その他の副作用」に記載している。

小児特有の事象として、発育不全が 1 例 1 件あった。本症例は 9 歳時に CML と診断されイマチニブを開始したが、20 ヶ月後にイマチニブ不耐容のため本剤へ切り替え、31 ヶ月後にダサチニブへ切り替えており、本剤を含む TKI 開始後に発育不全（身長標準偏差スコア -0.9SD/3 年）を認めた。思春期に入り、1 年間の身長の伸びを表す成長率の回復を認めると TKI 内服中でも骨代謝マーカーの上昇がみられた。TKI の骨形成や骨吸収への影響が成長障害に関与することが示唆されているものの、複数の TKI を投与しており本剤以外の要因も考えられること、また詳細な経過が得られていないことから評価困難と考えられた。また、非重篤症例で成長障害が 2 例 2 件あったが、いずれも複数の TKI の投与を受けており、TKI 中止後の転帰等の詳細情報が得られず、

評価困難であった。添付文書には、「特定の背景を有する患者に関する注意／小児等」の項に臨床試験において成長遅延の傾向が認められた旨記載し、注意喚起を行っている。

いずれも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いことから、追加の安全対策は不要と考える。

1.4.1.2.2 使用上の注意から予測できない副作用

使用上の注意から予測できない副作用は 1 例 2 件で、その内訳は、軟部組織感染、β 溶血性レンサ球菌感染であった。「1.4.1.1 使用上の注意から予測できない副作用・感染症の発現状況」で前述したとおり、本剤との関連性の合理的な可能性を認めないことから、追加の安全対策は不要と判断している。

1.4.1.3 医薬品リスク管理計画書に設定したリスク

1.4.1.3.1 重要な特定されたリスク

本剤の医薬品リスク管理計画書（2021 年 7 月 30 日付，以下同様）に設定している重要な特定されたリスクの発現状況を Table 1-8 に示す。

Table 1-8 重要な特定されたリスクの発現状況

重要な特定されたリスク	基本語	例数	件数
肝毒性	合計	4 例	6 件
	肝機能異常	2 例	2 件
	高ビリルビン血症	2 例	2 件
	黄疸	1 例	1 件
	肝障害	1 例	1 件
骨髄抑制	合計	2 例	2 件
	血小板減少症	1 例	1 件
	骨髄抑制	1 例	1 件
QT 間隔延長	合計	1 例	2 件
	心電図 QT 延長	1 例	2 件
感染症	合計	1 例	2 件
	敗血症	1 例	1 件
	敗血症性ショック	1 例	1 件

肺炎，動脈閉塞性事象，体液貯留，高血糖，出血（頭蓋内出血，消化管出血，後腹膜出血），心不全，間質性肺疾患，腫瘍崩壊症候群については，再審査期間中に報告はなかった。

肝毒性は添付文書の「用法及び用量に関連する注意」，「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」，「その他の副作用」，骨髄抑制は「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」，QT 間隔延長は「警告」，「用法及び用量に関連する注意」，「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」，感染症は「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」，「その他の副作用」の項にて注意喚起を行っている。QT 間隔延長は「警告」，「重要な基本的注意」の項にて死亡例が報告されている旨を記載している。なお，報告された症例で転帰死亡に至った報告はなかった。

再審査期間中に承認時と比べ発現傾向に著しい変化を認めておらず，また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集積はないことから，追加の安全対策は不要と考える。今後も類似の報告に留意し，慎重に対処していきたい。

1.4.1.3.2 重要な潜在的リスク

消化管穿孔，心膜炎，脳浮腫，皮膚悪性腫瘍については，再審査期間中に報告はなかった。

1.4.1.3.3 重要な不足情報

本剤の医薬品リスク管理計画書では、重要な不足情報は設定していない。

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

1.4.2.1 特定使用成績調査

小児の CML 患者を対象とした、特定使用成績調査（A1402 調査）の結果を以下に示す。

本調査は 2018 年 1 月 22 日に開始され、2021 年 11 月 30 日に終了した。10 例が登録され、全例を安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例とした。

1.4.2.1.1 副作用・感染症発現状況

副作用・感染症発現状況を別紙様式 15 に示す。

安全性解析対象症例 10 例中、副作用は 5 例（50.00%）に発現した。副作用の内訳は血中ビリルビン増加が 2 例、それ以外は各 1 例であった。Grade 3 以上の事象はなかった。

重篤な副作用は 1 例（10.00%）に認められ、高ビリルビン血症であった。本事象は同一患者で 2 件発現し、いずれも軽快した。

1.4.2.1.2 安全性検討事項

本調査で評価した医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項は、次の事象とした。

【本調査の安全性検討事項】

- 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
 - 肺炎
 - 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
 - 皮膚悪性腫瘍

各安全性検討事項の副作用・感染症発現状況を別紙様式 12 に示す。

安全性検討事項の副作用は 5 例（50.00%）に発現した。発現した安全性検討事項の副作用は、肝毒性が 4 例（40.00%）及び骨髄抑制が 1 例（10.00%）であった。

骨髄抑制

安全性検討事項の骨髄抑制の副作用は 1 例（10.00%）に発現し、事象名は骨髄抑制であった。本事象は非重篤、Grade は 1 で、本剤を休薬し軽快した。

肝毒性

安全性検討事項の肝毒性の副作用は 4 例（40.00%）に発現した。その内訳は血中ビリルビン増加が 1 例、血中非結合ビリルビン増加及び肝障害が 1 例、肝機能異常及び高ビリルビン血症が 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が 1 例であった。肝毒性の Grade は高ビリルビン血症の 1 例が Grade 2 であり、他の事象はいずれも Grade 1 であった。

安全性検討事項以外の重要な安全性

医薬品リスク管理計画で規定した安全性検討事項以外の重要な安全性として、成長障害についても情報収集した。

安全性解析対象症例 10 例のうち 7 例で Tanner 分類スコアの情報を入手した。

Tanner 分類スコアについて、投与開始前から、発育の段階及び陰毛発生の段階ともに変化なしは 5 例、陰毛発生の段階が 1 段階以上増加した症例は 2 例であった。

安全性解析対象症例 10 例の、個々の症例における身長 の 0 ヶ月時点及び 12 ヶ月後の測定値、並びに 12 ヶ月後の 0 ヶ月時点からの変化量を、暦年齢での平均値及び平均変化量と比較検討した。男性 2 例及び女性の 1 例は、暦年齢及び暦年齢から 1 年後のそれぞれの身長の平均値及び変化量に比べ、いずれも低かったが、そのうち男性の 1 例は合併症に低身長を有していた。他の 7 例では、暦年齢での平均値及び平均変化量と比較し基準値を逸脱した患者はいなかった。よって、本調査では成長障害に関する明確な懸念事項は確認されなかった。

1.4.2.1.3 安全性に影響を及ぼす背景因子

本調査では患者要因別安全性解析は計画していない。

1.4.2.2 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.4.2.3 製造販売後臨床試験

1.4.2.3.1 A2203 試験

本試験開始（2013 年 8 月 20 日）から製造販売後臨床試験終了（2020 年 8 月 28 日）までに、全体として 59 例が登録された。そのうち日本人症例は、9 例が治験に登録され、そのうち 7 例が製造販売後臨床試験に移行した。以下に、本試験全体の安全性の概略を示す。

- 小児患者で認められたニロチニブの安全性プロファイルは、過去に報告された安全性プロファイルと一致していた。
- 有害事象はすべての患者に発現した。主な有害事象は、頭痛（48.3%）、血中ビリルビン増加（37.9%）、発熱（37.9%）、ALT 増加（36.2%）、悪心（31.0%）及び発疹（31.0%）であった。
- 成長及び発育に関するデータを解析した結果、身長が発育遅延の減速傾向が確認され、医学的に重要と判断した。体重、骨年齢、骨バイオマーカー及び性成熟に関する発育遅延の傾向は認められなかった。
- 生存調査期間中に、初発慢性期 Ph+ CML 小児患者群の患者 3 名が死亡（うち 1 名は原疾患、1 名は呼吸不全、もう 1 名は移植後リンパ増殖性疾患）、イマチニブ又はダサチニブ抵抗性／不耐容の慢性期 Ph+ CML 小児患者群の患者 1 名がリンパ性急性転化により死亡した。

また、日本人症例で製造販売後臨床試験に移行した 7 例において、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が各 14.29%（1 例）であり、いずれも安全性検討事項「肝毒性」に分類された。「肝毒性」を除く安全性検討事項は認められなかった。

1.4.3 安全性に関する措置

1.4.3.1 国内における措置

再審査期間中に国内で、緊急安全性情報、安全性速報、回収、出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。

1.4.3.2 外国における措置

外国措置報告の状況を別紙様式 13 に示す。

再審査期間中に安全性に関する外国の措置報告は 3 報あった。これら措置報告に対する国内での検討結果及び実施した追加の安全対策について、以下に示す。

(1) 米国添付文書の改訂（識別番号：G- 17001055）

2017 年 1 月 22 日付で本剤の米国添付文書が改訂され、WARNING AND PRECAUTION の 5.12 項 Hemorrhage に「CML 治療目的で本剤を投与された患者において、死亡例を含む重篤な出血事象が報告されている」が追記された。

国内の対応：

出血については「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要とした。

(2) 米国添付文書の改訂（識別番号：AG-19100952）

2019年9月25日付で本剤の米国添付文書が改訂され、WARNING AND PRECAUTIONの項に小児の成長遅延に関する記載が追記された。主な改訂内容は以下のとおり。

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.14 小児患者への成長及び発達への影響に下記文言を追記。

成長遅延がタシグナで治療されている慢性期の Ph+ CML 小児患者で報告されている。追跡期間中央値 33 ヶ月後の慢性期の Ph+ CML 58 名を対象とした小児の治験において、患者の 12% (n=7) が 2 つの主要な身長パーセンタイルライン（パーセンタイルライン：5, 10, 25, 50, 75, 90, 95）で減少した。成長遅延に関連する副作用が 3 名（5%）の患者で報告された。

8 Use in Specific Populations

8.4 小児への使用の項に下記文言を追記。

小児の成長と発達に関して、成長遅延がタシグナで治療されている慢性期の Ph+ CML 小児患者で報告されている。

国内の対応：

本内容は、20██年██月██日付けの CDS 改訂で、Special Populations 項及び Adverse drug reactions 項に小児 CML を対象とした試験結果に基づく成長遅延に関する情報（注意）が追記されており、これに基づき国内添付文書への反映を検討し、PMDA 医薬品安全対策第二部と協議した。その結果、9.7 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、2020年6月付けで自主改訂を行った。

(3) PRAC の会合議事録（識別番号：AG-20001225）

EMA の PRAC 会合（2020年8月31日～9月3日開催）の議事録より、安全性及び有効性データのレビューに基づき、既承認の適応症における本剤のベネフィット・リスクバランスに変更はないが、スタチンとの薬物相互作用によって引き起こされる横紋筋融解症を含むミオパチーに関する記載を製品情報に含めるよう勧告された。

国内の対応：

本勧告を受け、SmPC の 4.5 項の Interaction with other medicinal products and other forms of interaction に、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注意を追記した。薬物相互作用の可能性以外でニロチニブとミオパチー、横紋筋融解症の因果関係を支持することはできない旨、PRAC と合意を得ており、CDS については、既に記載されている相互作用の内容で十分と考えられると結論づけている。国内添付文書においても、「相互作用」の項に CYP3A4 により代謝される薬剤に関する記載があることから、新たな対応は不要とした。なお、現時点では本剤とスタチンとの薬物相互作用による横紋筋融解症、ミオパチーの副作用症例は、国内では認められていない。

1.4.4 安全性に関する研究報告

研究報告の状況を別紙様式 14 に示す。

再審査期間中に安全性に関する研究報告は 1 報あった。これら研究報告に対する国内での検討結果を以下に示す。

なお、国内で追加の安全対策を必要とする事案はなかった。

(1) ニロチニブを投与されたマウスでの急性及び長期生殖器毒性のリスク報告（識別番号：AF-21000207）

ニロチニブの急性及び長期の生殖器毒性及び催奇形性の影響を調査するため、マウスモデルを利用しさまざまな臨床計画をシミュレートした。雌雄マウスにニロチニブ（20 mg/kg/日）を 2 ヶ月間投与した群（各 n=4）、及び飲水のみを与えた対照群（各 n=4）の計 16 匹の生殖器を含む重要臓器を調査した。Johnsen のスコア解析の結果、ニロチニブを投与された雄マウスで重大な精巣の異常（精巣重量の減少、構造の破綻を伴う精細管障害）が認められ、雌マウスでは原始卵胞数が顕著に減少したことに伴い、卵胞数への影響がみられた。両生殖器において細胞増殖の低下、及びアポトーシスの増加による細胞数低下が認められた。また、ニロチニブを投与した雌及び雄のマウスで、薬剤非介入のコントロール群と比較して妊娠率が低く、妊娠した場合でも、胎盤の海綿状栄養芽細胞及び脱落膜層の厚さが顕著に減少した。

この研究結果は、ニロチニブには生殖器毒性があり、ニロチニブの生殖に対する有害な影響が、急性期及び長期の両方で生じることを示している。そのため、本研究では、ニロチニブ治療前に両性別の妊孕性温存と避妊の選択肢を患者と相談することが重要であると結論付けられた。

国内の対応：

本報告はマウスモデルにおける結果であり、ヒトでの発現と直接結びつくかは不明である。また、本剤の非臨床試験では高用量投与下でも精子数、運動性、及び出産性への影響は認められておらず、複数動物種を用いた高用量かつ長期投与下における非臨床安全性試験において本剤の毒性を評価済みであり、新たな対応は不要と判断した。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

特定使用成績調査（A1402 調査）で得られた情報を記載する。

1.4.5.1 小児（15 歳未満）

特定使用成績調査（A1402 調査）の安全性解析対象症例 10 例のうち、小児（15 歳未満）は 8 例であった。副作用は 4 例に発現し、発現した事象は骨髄抑制、肝機能異常、高ビリルビン血症、肝障害、湿疹、筋肉痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、及び血中非結合ビリルビン増加が各 1 例であった。重篤度は高ビリルビン血症が重篤、それ以外は非重篤であった。Grade 3 以上の事象はなかった。

1.4.5.2 高齢者（65 歳以上）

特定使用成績調査（A1402 調査）は 18 歳未満を対象としていたため、高齢者（65 歳以上）の安全性は検討していない。

1.4.5.3 妊婦

特定使用成績調査（A1402 調査）の安全性解析対象症例の女性 4 例で該当する症例はなかった。

1.4.5.4 腎機能障害を有する患者

特定使用成績調査（A1402 調査）の安全性解析対象症例 10 例のうち、腎機能障害を有する症例はなかった。

1.4.5.5 肝機能障害を有する患者

特定使用成績調査（A1402 調査）の安全性解析対象症例 10 例のうち、肝機能障害を有する症例はなかった。

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布：

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目的で、MR が提供、説明し、資材の活用を依頼するとともに、企業のホームページ及び PMDA ホームページに掲載した。その結果、特定使用成績調査及び自発報告を含むすべての情報源から集積した症例において、特記すべき傾向の変化はなく、また再審査期間中に発現傾向に著しい変化を認めておらず、現行の添付文書の注意喚起で予測される範囲内であった。

1.4.7 その他の安全性に関する事項

「1.4 安全性に関する検討」の前項までの情報以外、審査報告書にて承認審査時に指摘として製造販売後に求められた事項、過量投与及びその処置、薬物乱用、PBRER（又は PSUR）も含め、特記すべき安全性に関する情報はなかった。

1.4.7.1 過量投与及びその処置

再審査期間中に過量投与、及び薬物乱用に関する報告はなかった。

1.4.7.2 PBRER

最新の PSUR（2020 年 2 月 1 日～2021 年 1 月 31 日）によれば、当該調査単位期間中に本剤について新たに特定されたリスクはなかった。

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

安全性に関する検討結果ごとに以下に考察を記載する。

1.4.8.1 安全性検討事項に関する考察

1.4.8.1.1 重要な特定されたリスク

QT 間隔延長，骨髓抑制，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

特定使用成績調査，製造販売後臨床試験，自発報告を含むすべての情報源で検討した結果，再審査期間中に発現傾向に著しい変化を認めておらず，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いことから，追加の安全対策は不要と考える。なお，膵炎，動脈閉塞性事象，体液貯留，高血糖，出血（頭蓋内出血，消化管出血，後腹膜出血），心不全，間質性肺疾患，腫瘍崩壊症候群については，再審査期間中に報告はなかった。

1.4.8.1.2 重要な潜在的リスク

消化管穿孔，心膜炎，脳浮腫，皮膚悪性腫瘍

特定使用成績調査，製造販売後臨床試験，自発報告を含むすべての情報源で検討した結果，再審査期間中に該当する症例の報告はなかったことから，追加の安全対策は不要と考える。

1.4.8.1.3 重要な不足情報

本剤の医薬品リスク管理計画書では，重要な不足情報は設定していない。

1.4.8.2 その他の安全性に関する考察

1.4.8.2.1 副作用・感染症の発現状況

使用上の注意から予測できる副作用を検討した結果，いずれも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いことから，注意喚起している記載内容に変更はなく，追加の安全対策は不要と考える。

使用上の注意から予測できない副作用を検討した結果，本剤との関連性の合理的な可能性を認める症例の集積がないことから，追加の安全対策は不要と考える。

1.4.8.2.2 安全性に関する措置，研究報告

安全性に関する措置，研究報告を検討した結果，必要な追加の安全対策は実施済みであり，新たな対応が必要な事案はなかった。なお，国内における措置はなかった。

1.4.8.2.3 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

該当する症例はなく，検討は不要とした。

1.4.8.2.4 その他の安全性に関する事項

「1.4 安全性に関する検討」の情報以外，過量投与及びその処置，薬物乱用，PBRER も含め，特記すべき安全性に関する情報はなかった。

1.4.8.3 安全性に関する総合評価・考察

再審査期間中に集積した、医薬品安全性監視活動の特定使用成績調査、製造販売後臨床試験、文献学会情報及び自発報告からの副作用、安全性に関する措置報告、研究報告、その他の安全性に関する事項を検討した結果、再審査申請時点で追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が必要と考えられる事項はなかった。引き続き入手する情報に留意し、慎重に対処していきたい。

1.5 有効性に関する検討

1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

1.5.1.1 特定使用成績調査

1.5.1.1.1 有効性に関する検討事項

小児の CML 患者を対象とした、特定使用成績調査（A1402 調査）の有効性評価は、調査責任／分担医師が投与開始時（投与開始前 1 ヶ月以内）、本剤投与開始 3 ヶ月後、本剤投与開始 6 ヶ月後、投与開始 1 年後又は中止時に CHR, CCyR, 及び MMR の達成の有無を確認した。投与開始時点の状態にかかわらず、各調査単位期間の間に少なくとも 1 回 CHR, CCyR, 及び MMR の基準を満たした場合、各項目を達成した患者とした。

全患者

有効性解析対象症例 10 例のうち、投与開始時に CHR, CCyR, 及び MMR を達成していた患者は、それぞれ 4 例, 2 例, 2 例であった。

投与 3 ヶ月後、投与 6 ヶ月後、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。

初発患者

有効性解析対象症例 10 例のうち初発患者 5 例で投与開始時に CHR, CCyR, 及び MMR を達成していた患者は、いずれも 0 例であった。

投与 3 ヶ月後、投与 6 ヶ月後、及び投与 1 年後に CHR を達成した症例は、いずれも 5 例であった。CCyR を達成した症例は、それぞれ 1 例, 5 例, 及び 5 例であった。MMR を達成した症例は、それぞれ 1 例, 2 例, 及び 3 例であった。

抵抗性／不耐容患者

有効性解析対象症例 10 例のうち抵抗性又は不耐容の患者 5 例で投与開始時に CHR, CCyR, 及び MMR を達成していた患者は、それぞれ 4 例, 2 例, 2 例であった。

投与 3 ヶ月後、投与 6 ヶ月後、及び投与 1 年後に CHR を達成した症例は、いずれも 5 例であった。CCyR を達成した症例は、それぞれ 2 例、4 例、及び 4 例であった。MMR を達成した症例は、それぞれ 2 例、3 例、及び 4 例であった。

1.5.1.1.2 有効性に影響を及ぼす背景因子

本調査では患者要因別安全性解析は実施していない。

1.5.1.2 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.5.1.3 製造販売後臨床試験

1.5.1.3.1 A2203 試験

以下に、本試験全体の有効性の概略を示す。

- 初発慢性期 Ph+ 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+ CML 小児患者の両方において、ニロチニブの有効性が示された（イマチニブ又はダサチニブに抵抗性／不耐容の移行期 Ph+ CML 小児患者は登録されなかった）。
 - 最終解析までに 1 回以上 MMR を達成した患者の割合は、初発慢性期 Ph+ CML 小児患者で 76.0%、イマチニブ又はダサチニブ抵抗性／不耐容の慢性期 Ph+ CML 小児患者では 60.6%であった。
- その他の評価項目である CCyR 率、MCyR 率、EFS 率についても、初発慢性期 Ph+ 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+ CML 小児患者の両方において、持続的なベネフィットが示された。
 - 最良 CCyR 率：初発慢性期 Ph+ CML 小児患者で 84.0%、イマチニブ又はダサチニブ抵抗性／不耐容の慢性期 Ph+ CML 小児患者では 81.8%であった。
 - 最良 MCyR 率：初発慢性期 Ph+ CML 小児患者で 88.0%、イマチニブ又はダサチニブ抵抗性／不耐容の慢性期 Ph+ CML 小児患者では 84.8%であった。
 - EFS 率：初発慢性期 Ph+ CML 小児患者で 91.2%、イマチニブ又はダサチニブ抵抗性／不耐容の慢性期 Ph+ CML 小児患者では 96.3%であった（いずれの群も 12～60 ヶ月まで不変）。

1.5.2 有効性に関する措置

1.5.2.1 国内における措置

再審査期間中に国内で、回収、出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。

1.5.2.2 外国における措置

再審査期間中に外国における、有効性に関する措置報告はなかった。

1.5.3 有効性に関する研究報告

再審査期間中に有効性に関する研究報告はなかった。

1.5.4 その他の有効性に関する事項

「1.5 有効性に関する検討」の前項までの情報以外、特記すべき有効性に関する情報はなかった。

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

1.5.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果からの考察

- 特定使用成績調査（A1402 調査）の有効性解析対象症例 10 例のうち投与開始時に CHR, CCyR, 及び MMR を達成していた患者は、それぞれ 4 例, 2 例, 2 例で、本調査で有効性評価項目を達成した症例は、ベストレスポンスとして CHR : 10 例, CCyR : 10 例及び MMR : 7 例であった。2009 年 2 月 16 日～2019 年 1 月 18 日まで実施した本剤の成人使用成績調査（A1401 調査）では、7 例の小児（18 歳未満）CML-CP 症例が報告され、最長 3 年間と定めた観察期間でのベストレスポンスとして、CHR は 100%, Major CyR は 100.0% [Complete 85.71% (6/7 例), Partial 14.29% (1/7 例)] であった。
- A1402 調査では、有効性解析対象症例 10 例のうち初発患者 5 例で投与開始時に CHR, CCyR, 及び MMR を達成していた患者は、いずれも 0 例で、本調査で各有効性評価項目を達成した症例は、ベストレスポンスとして CHR : 5 例, CCyR : 5 例及び MMR : 3 例であった。A2203 試験では、初発及びイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の患者 58 例（日本人 9 例を含む）に、ニロチニブ 230 mg/m² を 1 日 2 回投与した。初発の小児慢性期 CML25 例のうち、主要評価項目である、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）であった。
- A1402 調査では、有効性解析対象症例 10 例のうち抵抗性又は不耐容の患者 5 例で投与開始時に CHR, CCyR, 及び MMR を達成していた患者は、それぞれ 4 例, 2 例, 2 例で、各有効性評価項目を達成した症例は、ベストレスポンスとして CHR : 5 例, CCyR : 5 例及び MMR : 4 例であった。A2203 試験では、イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の小児慢性期 CML33 例のうち、主要評価項目であるサイクル 6（24 週）までに MMR を達成した患者の割合は、39.4%（13/33 例）であった。

本調査で認められた有効性は、本剤の小児での国際共同第 II 相試験（A2203 試験）、及び成人使用成績調査（A1401 調査）での小児症例に認められた有効性と大きな違いは認められなかった。

以上より、これまで入手した有効性データから、本剤の小児使用での有効性に特筆すべき懸念は認められなかった。

1.5.5.2 有効性に関する措置，研究報告，その他有効性に関する事項からの考察

再審査期間中に国内で，回収，出荷停止等の措置，有効性に関する措置報告，研究報告，特記すべき事項はなかった。

1.5.5.3 有効性に関する総合的な考察

再審査期間中に集積した，特定使用成績調査，製造販売後臨床試験，有効性に関する措置報告，研究報告，その他の有効性に関する事項を検討した結果，承認時までの試験で得られた有効性と比べ特筆すべき違いは認められず，有効性に影響を及ぼす要因等は認めなかった。引き続き入手する情報に留意し，慎重に対処していきたい。

1.6 総合評価

1.6.1 用法及び用量，効能又は効果の変更の要否

再審査期間中に入手した情報を検討した結果，用法及び用量，効能又は効果の変更は不要と考える。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

再審査期間中に入手した情報を検討した結果，承認条件である「医薬品リスク管理計画を策定及び実施」については，対応終了が可能と考える。根拠については，1.6.4 項で後述する。

1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否

再審査期間中に入手した情報を検討した結果，添付文書記載事項の改訂は不要と考える。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更，追加又は終了の要否

再審査期間中に入手した情報を検討した結果，重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスクについて，追加の安全対策が必要なリスクは認められず，また新たな安全性の懸念事項は認められなかった。検討結果を踏まえ，本剤の追加の医薬品安全性監視活動である「特定使用成績調査（慢性期又は移行期の CML，小児）（A1402 調査）」，追加のリスク最小化活動である「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供」の継続，新たな追加は不要であることから，承認条件である「医薬品リスク管理計画を策定及び実施」については，対応終了で問題ないと考ええる。しかしながら，有害事象の発現や重篤化を回避するための活動は重要であると考え，引き続き適正使用ガイドにより情報提供し，資材の活用を依頼するとともに，企業ホームページに掲載する。

なお，「特定使用成績調査（慢性期又は移行期の CML，小児）（A1402 調査）」は，最終報告書を本再審査申請書とともに提出する。

1.7 引用文献の一覧

該当なし。

2 別紙様式

- 別紙様式 1 再審査申請品目の概要
- 別紙様式 2 承認時までの副作用・感染症の発現状況
- 別紙様式 3 使用上の注意の改訂の経緯
- 別紙様式 4 医薬品リスク管理計画の実施状況
- 別紙様式 5 使用成績調査の概要
- 別紙様式 6 製造販売後データベース調査の概要：該当なしのため作成せず
- 別紙様式 7 製造販売後臨床試験の概要
- 別紙様式 8 追加のリスク最小化活動の概要
- 別紙様式 9 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況
- 別紙様式 10 副作用・感染症症例報告における発現状況
- 別紙様式 11 副作用・感染症症例報告の目次：該当なしのため作成せず
- 別紙様式 12 追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況
- 別紙様式 13 外国措置報告の状況
- 別紙様式 14 研究報告の状況
- 別紙様式 15 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

再審査申請品目の概要

承認番号：	①50 mg: 22900AMX00950000 ②150 mg: 22200AMX01019000 ③200 mg: 22100AMX00394000																		
承認年月日：	①50 mg: 2017 年 9 月 4 日 ②150 mg: 2010 年 12 月 21 日 ③200 mg: 2009 年 1 月 21 日																		
薬効分類：	874291																		
再審査期間：	1.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：10 年間（2009 年 1 月 21 日～2019 年 1 月 20 日） 2.慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病：残余期間（2010 年 12 月 21 日～2019 年 1 月 20 日） 3.小児用法及び用量の追加：4 年間（2017 年 12 月 25 日～2021 年 12 月 24 日）																		
販売名：	①タシグナカプセル 50 mg ②タグシナカプセル 150 mg ③タグシナカプセル 200 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																		
含量及び剤形：	①1 カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 55.15 mg（ニロチニブとして 50 mg）を含有 ②1 カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 165.45 mg（ニロチニブとして 150 mg）を含有 ③1 カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 220.60 mg（ニロチニブとして 200 mg）を含有																		
用法及び用量：	通常，成人にはニロチニブとして 1 回 400 mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回，12 時間毎を目安に経口投与する。ただし，初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には，1 回投与量は 300 mg とする。なお，患者の状態により適宜減量する。 通常，小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして 1 回約 230 mg/m²）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																		

別紙様式 1

効能又は効果：	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病
薬価収載年月日：	①50 mg: 2017 年 11 月 29 日 ②150 mg: 2011 年 3 月 18 日 ③200 mg: 2009 年 3 月 13 日
発売年月日：	①50 mg: 2017 年 12 月 25 日 ②150 mg: 2011 年 3 月 18 日 ③200 mg: 2009 年 3 月 13 日
承認事項の一部変更承認年月日及びその事項：	2010 年 12 月 21 日：「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」の効能又は効果及びそれに係る用法及び用量 の承認事項一部変更承認を取得 2017 年 12 月 25 日：小児用法・用量の追加の承認事項一部変更承認を <u>取得</u>
備考：	再審査を受けた事項： 「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」：再審査結果通知日 2020 年 6 月 25 日（再審査期間の 1 及び 2） 連絡先 ノバルティスファーマ株式会社 東京都港区虎ノ門一丁目 23 番 1 号 薬事 担当者：■■■■ ■■■■ TEL: ■■■■■■■■ FAX: ■■■■■■■■

Table FORM2: 承認時までの副作用・感染症の発現状況一覧表（別紙様式2）（安全性解析対象症例）

タシグナ®カプセル特定使用成績調査（小児の慢性骨髄性白血病）

承認時までの状況	
安全性解析対象例数	9
副作用等の発現症例数	7
副作用等の発現割合	77.78
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
血液およびリンパ系障害	1 (11.11)
貧血	1 (11.11)
代謝および栄養障害	3 (33.33)
食欲減退	3 (33.33)
神経系障害	1 (11.11)
頭痛	1 (11.11)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11.11)
咳嗽	1 (11.11)
呼吸困難	1 (11.11)
胃腸障害	3 (33.33)
便秘	1 (11.11)
悪心	3 (33.33)
嘔吐	2 (22.22)
皮膚および皮下組織障害	6 (66.67)
脱毛症	3 (33.33)
皮膚乾燥	1 (11.11)
紫斑	1 (11.11)
発疹	4 (44.44)
斑状丘疹状皮疹	2 (22.22)
筋骨格系および結合組織障害	3 (33.33)
関節痛	1 (11.11)
筋骨格痛	1 (11.11)
四肢痛	1 (11.11)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.11)
倦怠感	1 (11.11)
臨床検査	7 (77.78)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (55.56)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (44.44)
血中ビリルビン増加	7 (77.78)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (22.22)
心電図Q T延長	1 (11.11)

器官別大分類（SOC），事象名（PT）： MedDRA/J version 21.1

[]：感染症として収集，報告された感染症発現症例数および発現割合

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合，1例としてカウント

SOCは国際合意順，PTはPTコード順に表示

承認時までのデータとして以下の試験のデータを用いた。

- CAMN107A2203（2016.06.01 data cut-off）

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由		
2020 年 6 月	医療用医薬品添付文書等の新記載要領に伴う改訂 (改訂箇所の記載は省略)	医療用医薬品添付文書等の新記載要領に伴い、添付文書全体を改訂した。		
	「9.4 生殖能を有する者」に避妊期間に関する文言を追記 9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性に対しては、 <u>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。</u> [9.5 参照]	自主改訂 生殖能を有する者において避妊を行うべき期間を追記した。		
	「9.7 小児等」に成長遅延に関する注意喚起を追記 9.7 小児等 <u>9.7.2 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。</u>	自主改訂 2 歳～18 歳未満の患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、身長の SD スコアが本剤投与開始前と比べ低値である傾向、及び成長遅延に関連する副作用が認められたことから追記した。		
2020 年 12 月	「11.2 その他の副作用」に「顔面神経麻痺」を追記 11.2 その他の副作用	自主改訂 国内外の臨床試験や市販後の本剤投与症例において顔面神経麻痺の報告があることから追記した。		
	<table><tr><td></td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>注意力障害、視神経炎、<u>顔面神経麻痺</u></td></tr></table>			頻度不明
	頻度不明			
神経系障害	注意力障害、視神経炎、 <u>顔面神経麻痺</u>			

(下線：追記)

医薬品リスク管理計画の実施状況

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
- 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	- 消化管穿孔 - 心膜炎 - 脳浮腫 - 皮膚悪性腫瘍	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

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
- 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（CML）小児患者又はイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期若しくは移行期 Ph 陽性 CML 小児患者に対するニロチニブ経口投与の有効性と安全性を	なし	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供

別紙様式 4

<u>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）</u>		
--	--	--

使用成績調査の概要

調査の名称：タシグナカプセル 特定使用成績調査（小児の慢性骨髄性白血病）	
目的	小児の CML 患者を対象にタシグナカプセル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
有効性に関する検討事項	使用実態下における，CML の小児患者に対するタシグナカプセル投与時の有効性に関する以下情報を収集し検討する。本剤投与開始の 3 ヶ月後，6 ヶ月後及び 1 年後での CHR，CCyR 及び MMR の達成の有無を収集する。各調査単位期間までの間に少なくとも 1 回 CHR，CCyR 及び MMR の基準を満たした場合，各項目を達成した患者とする。 ・血液学的完全寛解：Complete Hematologic Response（CHR） ・細胞遺伝学的完全寛解：Complete Cytogenetic Response（CCyR） ・分子遺伝学的寛解：Major Molecular Response（MMR）
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タシグナカプセル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：2018 年 1 月 22 日から 2021 年 11 月 30 日 登録期間：2018 年 1 月 22 日から 2019 年 10 月 31 日
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	調査の詳細な報告書：総括報告書参照。

製造販売後臨床試験の概要

試験の名称： 初発慢性期 Ph 陽性慢性骨髄性白血病（CML）小児患者又はイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期若しくは移行期 Ph 陽性 CML 小児患者に対するニロチニブ経口投与の有効性と安全性を評価する多施設共同、非盲検、非対照、第 II 相臨床試験（AMN107A2203）	
目的	初発慢性期 Ph + 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 + CML 小児患者におけるニロチニブの安全性及び有効性を評価する。
安全性検討事項	有害事象、臨床検査値等
有効性に関する検討事項	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
試験デザイン	第 II 相、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	2013 年 8 月 20 日（最初の被験者の初回来院日）～2020 年 8 月 28 日（製造販売後臨床試験終了日） 製造販売後臨床試験は、2017 年 12 月 25 日（本適応の製造販売承認日）～2020 年 8 月 28 日（製造販売後臨床試験終了日）
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	ニロチニブ 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：安全性検討事項に同じ 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	本試験は承認日以降、製造販売後臨床試験として継続し、臨床試験に登録された日本人 9 名のうち 7 名が製造販売後臨床試験に移行した。 調査の詳細な報告書：総括報告書参照。

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：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	・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	・MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページ及び PMDA ホームページに掲載する。
実施期間	実施中
備考	添付資料 2.4.2

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
合計	5	6	1	2	4	4
感染症および寄生虫症	1	2	1	2	0	0
β溶血性レンサ球菌感染	1	1	1	1	0	0
軟部組織感染	1	1	1	1	0	0
眼障害	1	1	0	0	1	1
斜視	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	1	1	0	0	1	1
皮膚症状	1	1	0	0	1	1
生殖系および乳房障害	1	1	0	0	1	1
精巣腫脹	1	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0	0	1	1
小結節	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (24.1)

注1) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。

「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

注2) 同一症例において、基本語(PT)が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数							
	2017年12月25日 ～ 2018年01月31日	2018年02月01日 ～ 2018年07月31日	2018年08月01日 ～ 2019年01月31日	2019年02月01日 ～ 2019年07月31日	2019年08月01日 ～ 2020年01月31日	2020年02月01日 ～ 2021年01月31日	2021年02月01日 ～ 2021年12月24日	再審査期間中 の合計
感染症および寄生虫症	1	0	0	0	0	0	0	1
敗血症	1	0	0	0	0	0	0	1
敗血症性ショック	1	0	0	0	0	0	0	1
β溶血性レンサ球菌感染	1	0	0	0	0	0	0	1
軟部組織感染	1	0	0	0	0	0	0	1
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1	1	0	2
骨髄抑制	0	0	0	0	1	0	0	1
血小板減少症	0	0	0	0	0	1	0	1
代謝および栄養障害	0	0	1	0	0	0	0	1
発育不全	0	0	1	0	0	0	0	1
肝胆道系障害	0	0	1	1	1	1	0	4
肝機能異常	0	0	1	0	1	0	0	2
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1	1	0	2
黄疸	0	0	1	0	0	0	0	1
肝障害	0	0	0	1	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	1	0	0	0	0	1	0	2
発疹	1	0	0	0	0	1	0	2
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1	0	1
関節痛	0	0	0	0	0	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	0	0	0	0	1
胸痛	0	0	1	0	0	0	0	1
臨床検査	0	0	2	0	0	0	0	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1	0	0	0	0	1
心電図Q T 延長	0	0	1	0	0	0	0	1
出荷数量※ 200mgカプセル 150mgカプセル 50mgカプセル								

MedDRA/J version (24.1)

※再審査対象となる小児の適応症での出荷数量の算出が困難なため、成人の適応症での出荷数量を含めた全出荷数量を記載した

**Table FORM12: 追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況（別紙様式12）
（安全性解析対象症例）**

タシグナ®カプセル特定使用成績調査（小児の慢性骨髄性白血病）

安全性解析対象例数	10	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク	–	–
QT間隔延長	0 (0.00)	0 (0.00)
骨髄抑制	0 (0.00)	1 (10.00)
動脈閉塞性事象	0 (0.00)	0 (0.00)
出血（頭蓋内出血，消化管出血，後腹膜出血）	0 (0.00)	0 (0.00)
感染症	0 (0.00)	0 (0.00)
肝毒性	1 (10.00)	4 (40.00)
膵炎	0 (0.00)	0 (0.00)
体液貯留	0 (0.00)	0 (0.00)
高血糖	0 (0.00)	0 (0.00)
心不全	0 (0.00)	0 (0.00)
間質性肺疾患	0 (0.00)	0 (0.00)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.00)	0 (0.00)
重要な潜在的リスク	–	–
消化管穿孔	0 (0.00)	0 (0.00)
心膜炎	0 (0.00)	0 (0.00)
脳浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚悪性腫瘍	0 (0.00)	0 (0.00)

各リスクの定義は本表の別添を参照

**Table FORM12: 追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況（別紙様式12）
（安全性解析対象症例）**

タシグナ®カプセル製造販売後臨床試験（小児の慢性骨髄性白血病）

安全性解析対象例数	7	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク	–	–
QT間隔延長	0 (0.00)	0 (0.00)
骨髄抑制	0 (0.00)	0 (0.00)
動脈閉塞性事象	0 (0.00)	0 (0.00)
出血（頭蓋内出血，消化管出血，後腹膜出血）	0 (0.00)	0 (0.00)
感染症	0 (0.00)	0 (0.00)
肝毒性	0 (0.00)	2 (28.57)
膵炎	0 (0.00)	0 (0.00)
体液貯留	0 (0.00)	0 (0.00)
高血糖	0 (0.00)	0 (0.00)
心不全	0 (0.00)	0 (0.00)
間質性肺疾患	0 (0.00)	0 (0.00)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.00)	0 (0.00)
重要な潜在的リスク	–	–
消化管穿孔	0 (0.00)	0 (0.00)
心膜炎	0 (0.00)	0 (0.00)
脳浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚悪性腫瘍	0 (0.00)	0 (0.00)

各リスクの定義は本表の別添を参照

1 別紙様式 12（別添）

Table 1-1 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）Narrow，虚血性中枢神経系血管障害（SMQ）Narrow，大動脈バイパス（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），末梢動脈内膜剥離術（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），動脈内膜剥離術（PT），動脈不全（PT），動脈硬化症（PT），腹腔動脈血栓（PT）
	出血（頭蓋内出血，消化管出血，後腹膜出血）	中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態（SMQ）Narrow，出血性中枢神経系血管障害（SMQ）Narrow，消化管の出血（SMQ）Narrow，後腹膜出血（PT） *：以下の PT は集計対象外とした [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）]
	感染症	炭疽性敗血症（PT），シトロバクター性敗血症（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），エンテロバクター性敗血症（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），ヘリコバクター性敗血症（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

カテゴリー	安全性検討事項	定義
		(PT), アシネトバクター性菌血症 (PT), プ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), 敗血疹 (PT), 敗血症性ショック (PT), 化膿性血栓静脈炎 (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), バチルス性菌血症 (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), エンテロバクター性肺炎 (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)
	肝毒性	肝臓関連臨床検査, 徴候および症状 (SMQ) 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (SMQ) 肝不全, 肝線維症, 肝硬変およびその他の肝細胞障害 (SMQ) 非感染性肝炎 (SMQ)
	脾炎	急性脾炎 (SMQ) Narrow, 慢性脾炎 (PT)
	体液貯留	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), 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), ウエスト周囲径増加 (PT), 体重増加 (PT)

カテゴリー	安全性検討事項	定義
	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) Narrow, 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)

LLT : Lowest Level Term (下層語), PT : Preferred Term (基本語), SMQ : Standardised MedDRA Queries (MedDRA 標準検索式), MedDRA/J version 24.0

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
本剤の米国添付文書が改訂され、WARNING AND PRECAUTIONの5.12項Hemorrhageに、死亡例を含む重篤な出血事象が報告されている旨、追記された。	アメリカ	アメリカ FDA. Drug Safety Labeling Changes (SLC) : ACTOPLUS MET, ACTOPLUS MET XR, ACTOS, DUETACT, ICLUSIG, IMBRUVICA, TASIGNA. 2017	G-17001055	安全性
本剤の米国添付文書が改訂され、WARNING AND PRECAUTIONの項に、小児の成長遅延に関する記載が追記された。	アメリカ	アメリカ FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SLC): LAMICTAL, LAMICTAL CD, LAMICTAL ODT, LAMICTAL XR, MANNITOL 10% IN PLASTIC CONTAINER, MANNITOL 15% IN PLASTIC CONTAINER, MANNITOL 20% IN PLASTIC CONTAINER, MANNITOL 5% IN PLASTIC CONTAINER, SIMPONI ARIA, TALZENNA, TASIGNA. 2019	AG-19100952	安全性
EMA のPRAC 会合の議事録より、製品情報の警告に、スタチンとの薬物相互作用によって引き起こされる横紋筋融解症を含むミオパチーに関する記載を含めるよう勧告された。	オランダ	EMA. ファーマコビジランスリスク評価委員会 (PRAC) の会合 (2020年8月31日～9月3日開催) の議事録. 2020	AG-20001225	安全性

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA識別番号	種類
ニロチニブを投与されたマウスで急性及び長期の生殖器毒性のリスクが報告された。	Ozkavukcu S. Deleterious reproductive effects of nilotinib in mouse model.. Reproduction. 2021;161:295-306	AF-21000207	安全性

Table FORM15: 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況一覧表(別紙様式15) (安全性解析対象症例)

タシグナ®カプセル特定使用成績調査 (小児の慢性骨髄性白血病)

製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象例数	10
副作用等の発現症例数	5
副作用等の発現割合	50.00
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
血液およびリンパ系障害	1 (10.00)
骨髄抑制	1 (10.00)
肝胆道系障害	2 (20.00)
肝機能異常	1 (10.00)
高ビリルビン血症	1 (10.00)
肝障害	1 (10.00)
皮膚および皮下組織障害	1 (10.00)
湿疹	1 (10.00)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.00)
筋肉痛	1 (10.00)
臨床検査	3 (30.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.00)
血中ビリルビン増加	2 (20.00)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (10.00)

器官別大分類 (SOC), 事象名 (PT): MedDRA/J version 24.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1例としてカウント

SOCは国際合意順, PTはPTコード順に表示

**Table FORM15: 製造販売後臨床試験における副作用・感染症の発現状況一覧表（別紙様式15）
（安全性解析対象症例）**

タシグナ®カプセル製造販売後臨床試験（小児の慢性骨髄性白血病）

製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象例数	7
副作用等の発現症例数	2
副作用等の発現割合	28.57
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
臨床検査	2 (28.57)
血中ビリルビン増加	1 (14.29)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (14.29)

器官別大分類（SOC），事象名（PT）： MedDRA/J version 24.0

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合，1例としてカウント

SOCは国際合意順，PTはPTコード順に表示

製造販売後臨床試験のデータとして以下の試験のデータを用いた。

- CAMN107A2203 (NCC) (2020-08-28 data cut-off)