

アイクルシグ錠15mgに係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大塚製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

**アイクルシグ錠 15 mg に係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要**

販売名	アイクルシグ錠15 mg	有効成分	ポナチニブ塩酸塩
製造販売業者	大塚製薬株式会社	薬効分類	87 4291
提出年月		平成29年3月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁		頁	【重要な潜在的リスク】	頁
血管閉塞性事象	3	体液貯留	9	肺高血圧症	16
膵炎	4	心不全	10	急性腎不全	17
骨髄抑制	5	高血圧	11	CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	18
感染症	6	出血	12		
重度の皮膚障害（剥脱性皮膚炎、多形紅斑等）	7	ニューロパチー	12		
肝機能障害	8	腫瘍崩壊症候群	13	【重要な不足情報】	頁
		不整脈	14	該当せず	19
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性					20頁

↓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		頁
通常の医薬品安全性監視活動		21
追加の医薬品安全性監視活動		
市販直後調査		21
使用成績調査		21
ダサチニブ又はニロチニブが無効な慢性骨髄性白血病（CML）又はチロシンキナーゼ阻害薬による前治療が無効な Ph+急性リンパ性白血病（ALL）を有する日本人患者を対象とした製造販売後臨床試験		23
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
使用成績調査		24
ダサチニブ又はニロチニブが無効な慢性骨髄性白血病（CML）又はチロシンキナーゼ阻害薬による前治療が無効な Ph+急性リンパ性白血病（ALL）を有する日本人患者を対象とした製造販売後臨床試験		24

↓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		頁
通常のリスク最小化活動		25
追加のリスク最小化活動		
市販直後調査による情報提供		25
医療従事者向け資材：適正使用ガイド		25
患者向け資材：アイクルシグ錠を服用される方へ		25

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 3 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所： 東京都千代田区神田司町 2-9

氏名： 大塚製薬株式会社

代表取締役社長 樋口 達夫 印

標記について次の通り提出します。

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

変更の履歴
<p>前回提出日：</p> <p><u>2017 年 11 月 2 日</u></p>
<p>変更内容の概要：</p> <p>① <u>通常のリスク最小化活動へ「患者向医薬品ガイド」を追加</u></p> <p>② <u>「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」の実施状況の改訂</u></p>
<p>変更理由：</p> <p>① <u>「患者向医薬品ガイド」の公布に伴う改訂</u></p> <p>② <u>「市販直後調査」及び「使用成績調査」開始による改訂</u></p>

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	
血管閉塞性事象	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第 II 相試験（AP24534-10-201）及び国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）において、血管閉塞性事象と本剤との関連性が認められている。血管閉塞性事象は患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>血管閉塞性事象に関する有害事象の発現率は、海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第 II 相試験（AP24534-10-201）及び国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）（以下、全 3 試験）においてそれぞれ、36.9%（n=24/65）、22.5%（n=101/449）、14.3%（n=5/35）であり、グレード 3 以上の有害事象の発現率はそれぞれ 30.8%（n=20/65）、14.0%（n=63/449）、8.6%（n=3/35）であった。全 3 試験とも血管閉塞性事象は主に動脈閉塞性事象であり、その発現率は、海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第 II 相試験（AP24534-10-201）及び国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）においてそれぞれ、33.8%（n=22/65）、19.2%（n=86/449）、14.3%（n=5/35）であった。静脈閉塞性事象の発現率はそれぞれ 4.6%（n=3/65）、5.1%（n=23/449）0%（n=0/35）であり、国内第 I/II 相試験では末梢血管閉塞性事象又は静脈閉塞性事象は認められなかった。</p> <p>全 3 試験において動脈閉塞性事象の結果から、心血管閉塞性事象の発現率が脳血管閉塞性事象や末梢血管閉塞性事象よりも高かった。全 3 試験で最も多く認められた血管閉塞性事象は、狭心症、急性心筋梗塞又は心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患、冠動脈疾患、脳血管発作、深部静脈血栓症であり、グレード 5 の血管閉塞性事象は海外第 I 相用量漸増試験、海外第 II 相試験において合計 5 件報告され、国内第 I/II 相試験において発現は認められなかった。内訳は急性心筋梗塞/心筋梗塞、出血性脳梗塞、脳虚血、腸管虚血、末梢性虚血が各 1 件で、いずれも転帰死亡であった。閉塞性事象による死亡は CP-CML 患者及び進行期患者で認められ、心血管、脳血管、末梢血管及び腸間膜血管の事象であった。</p> <p>全 3 試験において、末梢血管閉塞性事象の一つとして、重篤な網膜血管事象（網膜動脈閉塞及び網膜静脈閉塞）が確認されており、海外第 I 相用量漸増試験では 1.5%（n=1/65）、海外第 II 相試験では 1.8%（n=8/449）であり、海外製造販売後においては、本剤に起因する血管閉塞性事象による失明に至る視野喪失が確認されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定）2. 市販直後調査 <p>【選択理由】</p>

	<p>製造販売後における血管閉塞性事象の発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、血管閉塞性事象に関する注意について、添付文書の〔警告、用法・用量に関連する使用上の注意、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用〕の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： <p>適正使用ガイドの作成、配布</p> 2. 患者向け資材： <p>アイクルシグ錠を服用される方への作成、配布</p> 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>血管閉塞性事象の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>脾炎</p>	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病患者（CP-CML、AP-CML 及び BP-CML）又は Ph+ALL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）において本剤との関連が否定できない脾炎及び脾炎に関連する検査値異常が認められている。脾炎が発現した場合、患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>脾炎の有害事象の発現率は、海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）及び海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）でそれぞれ 13.8%（n=9/65）、6.7%（n=30/449）であり、CTCAE でグレード 3 以上の脾炎の有害事象の発現率はそれぞれ 7.7%（n=5/65）、5.6%（n=25/449）であった。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）で脾炎の発現は認められなかったものの、リパーゼ増加の有害事象の発現率は 31.4%（n=11/35）、グレード 3 以上は 17.1%（n=6/35）であった。また、アミラーゼ増加の有害事象の発現率は 11.4%（n=4/35）、グレード 3 以上は 8.6%（n=3/35）であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の実薬品安全性監視活動 • 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） 2. 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における脾炎の発現状況を詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、脾炎に関する注意について、添付文書〔用法・用量に関連する使用上の注意、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用〕の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： <p>適正使用ガイドの作成、配布</p> 2. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>脾炎の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>骨髄抑制</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第I相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第II相試験（AP24534-10-201）及び国内第I/II相試験（AP24534-11-106）において本剤との関連が否定できない骨髄抑制が認められている。本剤の影響により、患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>骨髄抑制に関する有害事象の発現率は、海外第I相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第II相試験（AP24534-10-201）及び国内第I/II相試験（AP24534-11-106）（以下、全3試験）においてそれぞれ、58.5%（n=38/65）、58.4%（n=262/449）、74.3%（n=26/35）でありその大多数がグレード3以上で、発現率はそれぞれ41.5%（n=27/65）、50.1%（n=225/449）、71.4%（n=25/35）であった。全3試験で骨髄抑制のうち最も報告の多かった事象は、血小板数減少、好中球数減少、貧血、発熱性好中球減少症、白血球数減少、リンパ球減少、汎血球減少症であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の実薬品安全性監視活動 • 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） 2. 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における骨髄抑制の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、骨髄抑制に関する注意について、添付文書の〔用法・用量に関連する使用上の注意、重要な基本的注意、重大な副作用〕の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p>

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

	<p>通常のリスク最小化活動として、感染症に関する注意について、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材： <p>適正使用ガイドの作成，配布</p> 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>感染症の発現状況等に関する確実な情報提供を行い，重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>重度の皮膚障害（剥脱性皮膚炎，多形紅斑等）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において，本剤との関連が否定できない皮膚障害（剥脱性皮膚炎，多形紅斑等）が認められている。重度の皮膚障害は患者に重大かつ重篤な影響を及ぼすおそれがあるため，重要な特定されたリスクとした。</p> <p>皮膚障害（剥脱性皮膚炎，多形紅斑等）に関する有害事象の発現率は，海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）においてそれぞれ 20.0%（n=13/65），15.4%（n=69/449），5.7%（n=2/35）であり，そのうちグレード 3 以上の有害事象の発現率はそれぞれ 9.2%（n=6/65），10.9%（n=49/449），2.9%（n=1/35）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常 of 医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 使用成績調査（全例調査） 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における重度の皮膚障害（剥脱性皮膚炎，多形紅斑等発疹等）の発現状況を詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、皮膚障害（剥脱性皮膚炎，多形紅斑等）に関する注意について、添付文書の「<u>重大な副作用</u>」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： <p>適正使用ガイドの作成，配布</p> 2. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>重度の皮膚障害（剥脱性皮膚炎，多形紅斑等）の発現状況等に関する確実な情報提供を行い，重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>肝機能障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第 II 相試験（AP24534-10-201）及び国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）において，本剤との関連が否定できない肝機能障害が認められている。肝機能障害が発現した場合，患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため，重要な特定されたリスクとした。</p> <p>肝機能障害に関する有害事象の発現率は，海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第 II 相試験（AP24534-10-201）及び国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）（以下，全 3 試験）において，それぞれ 35.4%（n=23/65），27.8%（n=125/449），54.3%（n=19/35）であり，そのうちグレード 3 以上の肝機能障害に関する有害事象の発現率はそれぞれ 7.7%（n=5/65），10.9%（n=49/449），17.1%（n=6/35）であった。国内第 I/II 相試験ではグレード 3 以上の有害事象の内訳として ALT 増加 5.7%（n=2/35），AST 増加 5.7%（n=2/35），γ-GTP 増加 5.7%（n=2/35），低アルブミン血症 2.9%（n=1/35），肝酵素上昇 2.9%（n=1/35），肝不全 2.9%（n=1/35）が認められた。グレード 5 の肝機能障害に関する有害事象として，国内第 I/II 相試験の 30 mg を 3 日間投与された Ph+ ALL の 1 例で肝不全が報告されており，因果関係が否定されなかった。</p> <p>全 3 試験で肝機能障害のうち最も報告の多かった事象は主に臨床検査値に関するもので，ALT 増加，AST 増加，血中アルカリホスファターゼ増加，γ-GTP 増加，血中ビリルビン増加，低アルブミン血症であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の実薬品安全性監視活動 • 追加の実薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） 2. 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における肝機能障害の発現状況を詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、肝機能障害に関する注意について、添付文書の〔警告、用法・用量に関連する使用上の注意、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用〕の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材： <p>適正使用ガイドの作成、配布</p> 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>体液貯留</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において、本剤との関連が否定できない体液貯留が認められているため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>体液貯留に関する有害事象の発現率は、海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）（以下、全3試験）において、それぞれ 46.2%（n=30/65）、28.1%（n=126/449）、42.9%（n=15/35）であり、グレード3以上の発現率はそれぞれ 7.7%（n=5/65）、4.2%（n=19/449）、8.6%（n=3/35）であった。全3試験での体液貯留のうち最も報告の多かった事象は、末梢性浮腫、胸水、心嚢液貯留、体液貯留であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の実薬品安全性監視活動 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 使用成績調査（全例調査） 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における体液貯留の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、浮腫及び体液貯留に関する注意について、添付文書の〔重要な基本的注意、重大な副作用〕の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材：

	<p>適正使用ガイドの作成，配布</p> <p>2. 市販直後調査による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>体液貯留の発現状況等に関する確実な情報提供を行い，重篤に至る等のリスクを最小化するため。</p>
心不全	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において，本剤との関連が否定できない心不全が認められている。心不全が発現した場合，患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため，重要な特定されたリスクとした。</p> <p>心不全に関連する有害事象の発現率は，海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）（以下，全3試験）においてそれぞれ7.7%（n=5/65），8.2%（n=37/449），2.9%（n=1/35）であり，グレード3以上の有害事象の発現率はそれぞれ，4.6%（n=3/65），5.3%（n=24/449）であり，国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では認められなかった。グレード5の心不全関連の事象はいずれも海外第Ⅱ相試験で発現し，その内訳はうっ血性心不全1例，心肺不全1例であった。全3試験で，最も報告の多かった事象は，駆出率減少，うっ血性心不全，心不全であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） 2. 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における心不全の発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として，心不全に関する注意について，添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意，重要な基本的注意，重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： <p>適正使用ガイドの作成，配布</p> 2. 患者向け資材： <p>アイクルシング錠を服用される方への作成，配布</p> 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p>

	心不全の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。
高血圧	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第 II 相試験（AP24534-10-201）及び国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）において、本剤との関連が否定できない高血圧が認められているため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>高血圧に関する有害事象の発現率は、海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第 II 相試験（AP24534-10-201）及び国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）においてそれぞれ 41.5%（n=27/65）、26.7%（n=120/449）、45.7%（n=16/35）であり、グレード 3 以上の高血圧に関する有害事象の発現率はそれぞれ 7.7%（n=5/65）、10.0%（n=45/449）、37.1%（n=13/35）であった。</p> <p>2015 年 12 月 13 日時点での海外の製造販売後の使用経験において、重篤な有害事象は 130 例に認められ、発現数が 2 例以上の重篤な有害事象は高血圧 80 例、血圧上昇 37 例、高血圧クリーゼ 6 例、収縮期血圧上昇 5 例、高血圧緊急症 2 例であった。いずれの症例も、本剤との因果関係が否定されなかった。海外の臨床試験及び製造販売後の使用経験において、腎動脈狭窄を伴う高血圧の悪化、不安定高血圧又は治療抵抗性の高血圧も報告がある。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） 2. 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における高血圧の発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、高血圧に関する注意について、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： <p>適正使用ガイドの作成、配布</p> 2. 患者向け資材： <p>アイクルシグ錠を服用される方への作成、配布</p> 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>高血圧の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>

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

	<p>I/II 相試験（AP24534-11-106）において、本剤との関連が否定できない末梢神経障害として、多発ニューロパチーおよび末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチーが認められている。ニューロパチーが発現した場合、患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>ニューロパチーに関する有害事象の発現率は、海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第 II 相試験（AP24534-10-201）及び国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）において 29.2%（n=19/65）、19.4%（n=87/449）、17.1%（n=6/35）であり、グレード 3 以上の有害事象の発現率はそれぞれ 3.1%（n=2/65）、2.7%（n=12/449）、0%（n=0/35）であった。このうち海外第 II 相試験において、重篤な神経障害は 449 例中、第Ⅶ脳神経麻痺及び感覚鈍麻各 2 例、歩行障害、顔面不全麻痺、第Ⅲ脳神経麻痺、第Ⅳ脳神経麻痺、末梢性ニューロパチー及び錯感覚各 1 例であり、歩行障害及び錯感覚各 1 例以外は本剤との因果関係が否定されなかった。また、2015 年 12 月 13 日時点での海外製造販売後の使用経験において、ニューロパチーは 166 例に認められ末梢性ニューロパチーの 1 例で死亡が報告された。このうち重篤な有害事象は第 7 脳神経麻痺が 13 例、末梢性ニューロパチーが 6 例、筋力低下が 5 例、感覚鈍麻が 4 例、錯感覚が 2 例あり、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） 2. 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後におけるニューロパチーの発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、ニューロパチーに関する注意について、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： <p>適正使用ガイドの作成，配布</p> 2. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>ニューロパチーの発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
<p>腫瘍崩壊症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第 II 相試験（AP24534-10-201）及び国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）において、本剤との関連が否定できない腫瘍崩壊症候群が報告</p>

	<p>されている。本事象は、本剤の薬理作用の観点から、患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>腫瘍崩壊症候群に関する有害事象の発現率は、海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において、それぞれ 0%（n=0/65）、0.7%（n=3/449）、5.7%（n=2/35）であり、グレード 3 以上の有害事象の発現率はそれぞれ 0%（n=0/65）、0.7%（n=3/449）、5.7%（n=2/35）であった。また、2015 年 12 月 13 日時点での海外製造販売後の使用経験において、腫瘍崩壊症候群は 9 例に認められ、このうち重篤な症例は 7 例あり、そのうちの 6 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） 2. 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における腫瘍崩壊症候群の発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、腫瘍崩壊症候群に関する注意について、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： <p>適正使用ガイドの作成，配布</p> 2. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>腫瘍崩壊症候群の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
不整脈	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において、本剤との関連が否定できない不整脈が認められている。不整脈が発現した場合、患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>不整脈に関する有害事象の発現率は、海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）（以下、全 3 試験）において、それぞれ 38.5%（n=25/65）、16.9%（n=76/449）、14.3%（n=5/35）であり、グレード 3 以上の有害事象の発現率はそれぞれ 15.4%（n=10/65）、6.2%（n=28/449）、5.7%（n=2/35）であった。グレード 5 の不整脈関連の事象は、いずれも海外第Ⅱ相試験で心停止が 3 件報告された。全 3 試験で、不整脈のうち最も報告の多かった事象は心房細動、頻脈、動悸及び心電図</p>

	<p>QT 延長であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） 2. 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における不整脈の発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、不整脈に関する注意について、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： <p>適正使用ガイドの作成，配布</p> 2. 患者向け資材： <p>アイクルシグ錠を服用される方への作成，配布</p> 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>不整脈の発現状況等に関する確実な情報提供を行い，重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

重要な潜在的リスク	
肺高血圧症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）において認められていないが、海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101）及び海外第 II 相試験（AP24534-10-201）において、本剤との関連が否定できない肺高血圧が認められている。肺高血圧が発現した場合、患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため重要な潜在リスクとした。なお、他の BCR-ABL TKI においても、肺高血圧症（肺動脈性肺高血圧症）は注意すべき事象とされている。</p> <p>肺高血圧症に関する有害事象の発現率は、海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101）及び海外第 II 相試験（AP24534-10-201）において、それぞれ、4.6%（n=3/65）、2.0%（n=9/449）であり、グレード 3 以上の有害事象の発現率は海外第 II 相試験（AP24534-10-201）の 0.9%（n=4/449）であり因果関係が否定できず、そのうち 2 例が重篤例であった。また、2015 年 12 月 13 日時点での海外製造販売後の使用経験において、重篤な有害事象は 5 例に認められ、肺動脈性肺高血圧症が 3 例、肺高血圧症が 2 例であった。この 5 例は、本剤との因果関係が否定できなかった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） 2. 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における肺高血圧症の発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、肺高血圧症に関する注意について、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材： <p>適正使用ガイドの作成，配布</p> 2. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>肺高血圧症の発現状況等に関する確実な情報提供を行い、重篤化に至る等のリスクを最小化するため。</p>

急性腎不全

重要な潜在リスクとした理由：

海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第 II 相試験（AP24534-10-201）及び国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）において，本剤との関連が否定できない急性腎不全が認められている。急性腎不全が発現した場合，患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため，重要な潜在リスクとした。

急性腎不全及び腎機能障害に関する有害事象の発現率は，海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101），海外第 II 相試験（AP24534-10-201）及び国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）（以下，全 3 試験）において，それぞれ 13.8%（n=9/65），4.7%（n=21/449），11.4%（n=4/35）であり，グレード 3 以上の有害事象の発現率はそれぞれ 7.7%（n=5/65），1.8%（n=8/449），2.9%（n=1/35）であった。重篤例としては，海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101）での急性腎不全 2 例，腎不全 1 例，海外第 II 相試験（AP24534-10-201）での急性腎不全 3 例，腎不全 2 例，国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）での急性腎不全 1 例であり，いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。しかし，全 3 試験で認められた有害事象については，本剤との因果関係が否定された症例が多かったため，重要な潜在リスクとした。

また，海外の製造販売後の使用経験において，急性腎不全及び腎機能障害が 58 例認められた。内訳は急性腎不全 18 例，腎機能障害 4 例，腎不全 28 例，腎障害 5 例，高窒素血症 2 例，血液透析 1 例が認められたそのうち，腎不全の 17 例，急性腎不全の 12 例，腎機能障害の 2 例は，本剤との因果関係が否定されなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 使用成績調査（全例調査）
 2. 市販直後調査

【選択理由】

製造販売後における急性腎不全の発現状況を詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動

通常のリスク最小化活動として，急性腎不全に関する注意について，添付文書の〔その他の副作用〕の項に記載して注意喚起する。

- 追加のリスク最小化活動
 1. 医療従事者向け資材：
適正使用ガイドの作成，配布
 2. 市販直後調査による情報提供

【選択理由】

急性腎不全の発現状況等に関する確実な情報提供を行い，重篤化に至る等のリスクを最小化するため。

CYP3A 阻害剤との薬物相互作用

重要な潜在的リスクとした理由：

ポナチニブの代謝は主として CYP3A を介すると考えられている。薬物相互作用試験において、ケトコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤）400mg との併用により、本剤の血中濃度が単独投与時と比べて上昇した。本剤と強力な CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用時にはポナチニブの曝露量増加に伴い、動脈の血管閉塞性事象、高血圧、血小板減少症、膵炎、発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リパーゼ増加等の発現のリスクが増大するおそれがあるため、本薬理作用の観点から重要な潜在リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 使用成績調査（全例調査）
 2. 市販直後調査

【選択理由】

製造販売後における CYP3A 阻害剤との併用状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動

通常のリスク最小化活動として、CYP3A に関する注意について、添付文書の「相互作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

- 追加のリスク最小化活動

1. 医療従事者向け資材：
 - 適正使用ガイドの作成，配布
2. 市販直後調査による情報提供

【選択理由】

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

重要な不足情報
該当せず

1.2 有効性に関する検討事項

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

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験，医薬品市販後調査等 of 安全性情報 of 評価並びに当局へ of 届出	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価，報告 of 予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>血管閉塞性事象，肺炎，骨髓抑制，感染症，重度 of 皮膚障害（剥脱性皮膚炎，多形紅斑等），肝機能障害，体液貯留，心不全，高血圧，出血，ニューロパチー，腫瘍崩壊症候群，不整脈，肺高血圧症，急性腎不全，CYP3A 阻害剤と of 薬物相互作用</p> <p>【目的】</p> <p>本剤を使用した症例について，製造販売後 of 使用実態下における安全性，有効性に関する以下 of 事項を確認することを目的として，承認条件に基づき全例調査を行う。</p> <p>(1) 未知 of 副作用 of 把握</p> <p>(2) 副作用 of 発生状況</p> <p>(3) 安全性・有効性等に影響を与えると考えられる要因</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数：CML 患者及び Ph+ALL 患者 500 例 ・ 実施予定期間：販売開始から 2025 年 9 月（全例調査 of 承認条件解除まで調査を実施する。） ・ 登録予定期間：販売開始から 2025 年 9 月（全例調査 of 承認条件 of 解除まで登録を継続する。） ・ 実施方法：全例調査方式にて，本剤を使用された全例を調査対象とする。 ・ 観察期間：投与開始から 2 年間，投与終了・中止 of 場合はその時点までを観察期間とする。 ・ 調査項目：患者背景，本剤や他 of 治療薬 of 投与状況，有害事象や臨床検査値等 of 安全性情報，骨髓検査や血液学的効果等 of 有効性情報等。 ・ 解析項目：安全性に関する事項では患者背景別副作用・感染症発現状況，重篤な副作用等（特に血管閉塞性事象） of リスク要因，有効性に関する事項では患者背景別有効性評価項目 of 検討等。 ・ 重点調査項目：血管閉塞性事象 <p>【実施計画 of 根拠】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数：本剤の海外・国内の臨床試験〔海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）、海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）〕の安全性情報から、最も重要なリスクとして血管閉塞性事象の発現率を基に目標症例数を設定した。 血管閉塞性事象発現への影響を検討するリスク因子として、年齢、虚血性疾患の既往歴、糖尿病の合併、高血圧の合併及び脂質異常症の合併の計 5 項目を想定し、多変量ロジスティック回帰分析及び単変量ロジスティック回帰分析を実施する予定である。 上記 3 試験での CP-CML 患者、難治性の Ph+白血病患者（合計 549 例）において、2 年後の血管閉塞性事象の副作用発現率は 13.3%（95%信頼区間：10.0-17.7%）であった。上記 5 項目（年齢、虚血性疾患の既往歴、糖尿病の合併、高血圧の合併、脂質異常症の合併）のリスク因子を検討するためには少なくとも 50 以上のイベントの観察が必要と考え、血管閉塞性事象の副作用発現率 13.3%を期待発現率とし、発現例数が 50 例以上となるには 376 例が必要と算出した。そこで、脱落率を考慮して本調査の目標例数を 500 例とした。 ・ 実施方法：通常診療の使用実態下における安全性及び有効性を収集し評価することを目的として、全例調査とする。 ・ 観察期間：海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）及び海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）において、ほとんどの有害事象の初回発現までの期間の中央値は全て投与開始後 3 か月以内であった。一方、重要なリスクである血管閉塞性事象の初回発現時期の中央値は海外第Ⅰ相用量漸増試験（AP24534-07-101）で投与後 316 日及び海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）で 222 日、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）では 175 日であり、全て投与後 6 か月から 1 年までの期間内に発現していた。血管閉塞性事象は発現までの期間が比較的長く、投与期間が 1 年を超えた場合においても発現が認められたため、血管閉塞性事象及びその他主要な有害事象の発現を十分に把握できる期間を考慮し、観察期間を 2 年間とした。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・ 第 5 回安全性定期報告時に中間集計を実施し、安全性及び有効性を評価する。 ・ 目標症例数 500 例の全ての調査データの固定が完了した段階で最終報告書を作成する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の追加の要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・ 既存の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ダサチニブ又はニロチニブが無効な慢性骨髄性白血病（CML）又はチロシンキナーゼ阻害薬による前治療が無効な Ph+急性リンパ性白血病（ALL）を有する日本人患者を対象とした製造販売後臨床試験

国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106 ）を製造販売承認日の時点で製造販売後臨床試験と読み替え、継続する。

【目的】

本試験は実施中の国内第 I / II 相試験に参加中の被験者を対象とし、承認以降も本試験計画書に規定のとおり、有効性評価（血液学的寛解，細胞遺伝学的寛解及び分子遺伝学的寛解）と安全性評価（理学検査，臨床検査，バイタルサイン，心電図，有害事象）及び生存に関する評価を実施する。

【実施計画】

実施期間：2016 年 9 月（承認日）～2018 年 12 月

日本での製造販売承認日から初回投与後 60 ヶ月までの生存に関する追跡調査（本剤投与終了後の追跡来院を含む）が完了するまで

目標症例数：35 例

【実施計画の根拠】

国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）での目標症例数を対象とする。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・ 試験が完了した段階で最終報告書を作成する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項の追加の要否について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- ・ 既存の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の使用成績調査の項を参照。
ダサチニブ又はニロチニブが無効な慢性骨髄性白血病（CML）又はチロシンキナーゼ阻害薬による前治療が無効な Ph+急性リンパ性白血病（ALL）を有する日本人患者を対象とした製造販売後臨床試験	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の本製造販売後臨床試験の項を参照。

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材：適正使用ガイド	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>血管閉塞性事象，肺炎，骨髄抑制，感染症，重度の皮膚障害（剥脱性皮膚炎，多形紅斑等），肝機能障害，体液貯留，心不全，高血圧，出血，ニューロパチー，腫瘍崩壊症候群，不整脈，肺高血圧症，急性腎不全，CYP3A 阻害剤との薬物相互作用</p> <p>【目的】</p> <p>医療従事者に対する注意喚起と本剤の適正使用を促すための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>MR 等が医療機関訪問時に，医療従事者に本資料を提供及び説明し，本剤の適正使用を推進する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>情報入手時及び安全性定期報告の提出時に，本剤の副作用の発現状況等を確認する。本結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，添付文書の改訂を含め，資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。これらの必要性がないと判断される場合には，本情報提供の継続の要否について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，添付文書改訂時</p>
患者向け資材：アイクルシグ錠を服用される方へ	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>血管閉塞性事象，心不全，高血圧，不整脈</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の投与開始に際し，副作用及び危険因子に関する情報を患者に確実に提供し，危険因子のコントロールに心掛けるようにするとともに，副作用の早期発見につながる自覚症状に注意して，すみやかに医師へ連絡することを患者に促し，安全に服薬できることを推進するため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>MR 等が医療機関訪問時に，医療従事者に本資料を提供，説明し，患者への資材提供との活用を依頼する。</p>

	<p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>添付文書改訂時に，必要に応じて患者向け資材も改訂し，改訂版を MR が提供，説明し，改訂資材の活用を依頼する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時，添付文書改訂時</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用の自発報告，文献・学会抄録，外国の安全確保措置の評価及び当局への報告				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	販売開始時より 実施中	販売開始から8ヵ月以内
使用成績調査	500 例	・安全性定期報告時 ・中間集計時 （第5回安全性定期報告時） ・最終報告書作成時（目標症例数500例のデータが集積された時点）	販売開始時より 実施中	・中間報告書作成時 （2019年9月） ・最終報告書作成時 （2023年4月）
ダサチニブ又はニロチニブが無効な慢性骨髄性白血病（CML）又はチロシンキナーゼ阻害薬による前治療が無効な Ph+急性リンパ性白血病（ALL）を有する日本人患者を対象とした製造販売後臨床試験	35 例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	承認時より実施中	最終報告書作成時 （2019年12月）

5.2

有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査	500 例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・中間集計時（第 5 回安全性定期報告時） ・最終報告書作成時（目標例数 500 例のデータが集積された時点） 	販売開始時より実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・中間報告書作成時（2019 年 9 月） ・最終報告書作成時（2023 年 4 月）
ダサチニブ又はニロチニブが無効な慢性骨髄性白血病（CML）又はチロシンキナーゼ阻害薬による前治療が無効な Ph+急性リンパ性白血病（ALL）を有する日本人患者を対象とした製造販売後臨床試験	35 例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時 	承認時より実施中	最終報告書作成時（2019 年 12 月）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供，患者向医薬品ガイドの作成，配布		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 最終評価，報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内	販売開始時より実施中
医療従事者向け資材：適正使用ガイド	安全性定期報告時 添付文書改訂時	販売開始時より実施中
患者向け資材：アイクルシグ錠を服用される方へ	安全性定期報告時 添付文書改訂時	販売開始時より実施中