

# ボシュリフ錠 100 mg 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ファイザー株式会社にあります。  
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ファイザー株式会社

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

販売名	ボシュリフ錠 100mg	有効成分	ボスチニブ水和物
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	87429
提出年月		平成 29 年 7 月	

1. 1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">肝毒性</a>	3	<a href="#">腫瘍崩壊症候群</a>	14	なし	-
<a href="#">胃腸毒性</a>	4	<a href="#">骨代謝異常</a>	14		
<a href="#">アナフィラキシーを含む過敏症</a>	4	<a href="#">肺高血圧症</a>	15		
<a href="#">体液貯留</a>	5	<a href="#">腎機能障害患者での使用</a>	16		
<a href="#">骨髄抑制</a>	6	<a href="#">肝機能障害患者での使用</a>	16		
<a href="#">心臓障害</a>	7				
<a href="#">感染症</a>	8				
<a href="#">出血</a>	9				
<a href="#">発疹</a>	9				
<a href="#">膵炎／リパーゼ増加</a>	10				
<a href="#">腎障害</a>	11				
<a href="#">間質性肺疾患</a>	12				
<a href="#">中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) ／皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) ／多形紅斑</a>	13				
1. 2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">使用実態下における有効性</a>	19				

↓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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		20
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>		
<a href="#">使用成績調査</a>		20
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
<a href="#">使用成績調査</a>		22

↓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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		23
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>		
<a href="#">医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供</a>		23

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 7 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 近藤 達也 殿

住 所：東京都渋谷区代々木三丁目 22 番 7 号  
氏 名：ファイザー株式会社

代表取締役社長 梅田 一郎 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2014年9月26日	薬効分類	87429
再審査期間	10年	承認番号	22600AMX01314000
国際誕生日	2012年9月4日		
販売名	ボシュリフ錠 100 mg		
有効成分	ボスチニブ水和物		
含量及び剤型	ボシュリフ錠 100 mg : ボスチニブ水和物 103.40 mg (ボスチニブとして 100 mg)		
用法及び用量	通常、成人にはボスチニブとして 1 日 1 回 500 mg を食後経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 600 mg まで増量できる。		
効能又は効果	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病		
承認条件	なし		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

平成 28 年 8 月 10 日

変更内容の概要：

- ① 「1. 医薬品リスク管理計画」中の「1.1.安全性検討事項」に重要な特定されたリスクとして、「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）／皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）／多形紅斑」を追加
- ② 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」中の「使用成績調査」の安全性検討事項および重点調査項目として「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）／皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）／多形紅斑」を追加。それに伴い、使用成績調査の実施計画書に当該内容を追加の上改訂。
- ③ 「4. リスク最小化計画の概要」中の安全性検討事項として「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）／皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）／多形紅斑」を追加。それに伴い、適正使用ガイドに当該内容を追加の上改訂。

変更理由：

- ①～③ 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）および多形紅斑の重篤な症例が報告されているため。

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肝毒性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験) において、因果関係を問わない「肝毒性」の発現率は 61.9% (39/63 例) であった。具体的には ALT 増加が 24 例 (38.1%) , AST 増加が 19 例 (30.2%) , GGT 増加が 10 例 (15.9%) , 肝機能異常が 9 例 (14.3%) , 血中ビリルビン増加, 肝障害及び肝機能検査異常が各 2 例 (3.2%) , 血中コリンエステラーゼ減少, 肝嚢胞, 肝毒性, ロイシンアミノペプチダーゼ上昇及び肝損傷が各 1 例 (1.6%) に認められた。グレード 3 以上については, ALT 増加が 11 例 (17.5%) , AST 増加及び GGT 増加が各 5 例 (7.9%) , 肝機能異常が 4 例 (6.3%) , 血中ビリルビン増加, 肝機能検査異常及び肝損傷が各 1 例 (1.6%) に認められた。外国第 I / II 相試験 (B1871006 試験) において, 「肝毒性」の発現率は 24.7% (グレード 3 または 4 : 9.8%) であった。また, 国際共同第 III 相試験 (B1871008 試験) において, 「肝毒性」の発現率はボスチニブ群 (46.0%, グレード 3 または 4 : 25.0%) に対してイマチニブ群 (13.9%, グレード 3 または 4 : 4.0%) であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>• 追加の医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"><li>➢ 使用成績調査</li></ul></li></ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 承認申請時の国内臨床データは限られているので, 使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li><li>• 類薬に比較して発現率が高い傾向であることから, 使用成績調査の重点調査事項に設定し, 発現の有無別に患者背景因子の関係を評価するため。</li></ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常のリスク最小化活動として, 添付文書の「重要な基本的注意」, 「重大な副作用 (肝炎, 肝機能障害)」, 「薬物動態」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li><li>• 追加のリスク最小化活動として, 以下を実施する。<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供</li></ul></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における肝毒性の発現状況に関する情報, 及び臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い, 適正な使用に関する理解を促すため。</p>

胃腸毒性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内第 I/II 相試験 (B1871007 試験) において、因果関係を問わない「胃腸毒性」の発現率は 96.8% (61/63 例) であった。具体的には下痢が 60 例 (95.2%)，悪心及び嘔吐が各 24 例 (38.1%) に認められた。グレード 3 以上については、下痢が 8 例 (12.7%)，嘔吐が 1 例 (1.6%) に認められた。外国第 I/II 相試験 (B1871006 試験) において、「胃腸毒性」の発現率は 88.4% (グレード 3 または 4 : 10.7%) であった。また、国際共同第 III 相試験 (B1871008 試験) において、「胃腸毒性」の発現率はボスチニブ群 (73.8%，グレード 3 または 4 : 12.1%) に対してイマチニブ群 (42.6%，グレード 3 または 4 : 0.8%) であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医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"> <li>➢ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 承認申請時の国内臨床データは限られているので、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> <li>• 類薬に比較して発現率が高い傾向であることから、使用成績調査の重点調査事項に設定し、発現の有無別に患者背景因子の関係を評価するため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用（重度の下痢）」，「その他の副作用（消化器）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における胃腸毒性の発現状況に関する情報、及び臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
アナフィラキシーを含む過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内第 I/II 相試験 (B1871007 試験) において、因果関係を問わない「アナフィラキシーを含む過敏症」の発現率は 6.3% (4/63 例) であった。具体的には蕁麻疹が 3 例 (4.8%)，薬物過敏症が 1 例 (1.6%) に認められた。グレード 3 以上の因果関係を問わない「アナフィラキシーを含む過敏症反応」は認められなかった。外国第 I/II 相試験 (B1871006 試験) において、「アナフィラキシーを含む過敏症」の発現率は 4.4% (グレード 3 または 4 : 1.2%) であった。また、国際共同第 III 相試験 (B1871008 試験) において、「アナフィラキシーを含む過敏症」の発現率はボスチニブ群 (5.2%，グレード 3 または 4 : 2.0%) に対してイマチニブ群 (1.6%，グレード 3 または 4 :</p>

	<p>0%)であった。ボスチニブ群において重篤な過敏反応として本薬との因果関係が否定できないアナフィラキシーショックが2例認められており、いずれも本薬の投与中止に至った。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医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"> <li>➢ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 承認申請時の国内臨床データは限られているので、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> <li>• 使用成績調査の重点調査事項に設定し、発現の有無別に患者背景因子の関係を評価するため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌（本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者）」、「重大な副作用（ショック、アナフィラキシー）」、「その他の副作用（皮膚）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験におけるアナフィラキシーを含む過敏症の発現状況に関する情報、及び臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>体液貯留</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007試験）において、因果関係を問わない「体液貯留」の発現率は15.9%（10/63例）であった。具体的には胸水が5例（7.9%）、心嚢液貯留が2例（3.2%）、眼瞼浮腫、浮腫、末梢性浮腫及び視神経乳頭浮腫が各1例（1.6%）に認められた。グレード3以上の因果関係を問わない「体液貯留」は認められなかった。外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006試験）において、「体液貯留」の発現率は22.8%（グレード3または4：3.2%）であった。また、国際共同第Ⅲ相試験（B1871008試験）において、「体液貯留」の発現率はボスチニブ群（11.3%、グレード3または4：1.6%）に対してイマチニブ群（34.7%、グレード3または4：0.4%）であり、全体の発現頻度はボスチニブ群で低いものの、グレード3以上についてはボスチニブ群で高い傾向にあった。また類薬（イマチニブ/ダサチニブ/ニロチニブ）においても体液貯留は注意すべき有害事象である。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul>

	<p>➤ 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>承認申請時の国内臨床データは限られているので、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> <li>使用成績調査の重点調査事項に設定し、発現の有無別に患者背景因子の関係を評価するため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用（体液貯留）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における体液貯留の発現状況に関する情報，及び臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>骨髄抑制</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験) において，因果関係を問わない「骨髄抑制」の発現率は 50.8% (32/63 例) であった。具体的には血小板減少症が 19 例 (30.2%)，好中球減少症が 14 例 (22.2%)，貧血が 13 例 (20.6%)，ヘモグロビン減少が 6 例 (9.5%)，好中球数減少及び血小板数減少が各 3 例 (4.8%) に認められた。グレード 3 以上については，血小板減少症及び好中球減少症が各 11 例 (17.5%)，貧血が 5 例 (7.9%)，ヘモグロビン減少が 3 例 (4.8%)，好中球数減少及び血小板数減少が各 2 例 (3.2%) に認められた。外国第 I / II 相試験 (B1871006 試験) において，「骨髄抑制」の発現率は 54.0% (グレード 3 または 4 : 39.1%) であった。また，国際共同第 III 相試験 (B1871008 試験) において，「骨髄抑制」の発現率はボスチニブ群 (44.4%，グレード 3 または 4 : 20.2%) に対してイマチニブ群 (51.0%，グレード 3 または 4 : 25.9%) であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医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"> <li>➤ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>承認申請時の国内臨床データは限られているので，使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> <li>使用成績調査の重点調査事項に設定し，発現の有無別に患者背景因子の関係を評価するため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用（骨髄抑制）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験における骨髄抑制の発現状況に関する情報、及び臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>心臓障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007試験）において、因果関係を問わない「QT延長」は1例（1.6%）に認められ、グレード3以上の因果関係を問わない「QT延長」は認められなかった。また因果関係を問わないQT延長を除く「心毒性」の発現率は1.6%（1/63例、急性心筋梗塞、グレード3以上）であった。外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006試験）において、「QT延長」は5例（0.9%）（グレード3または4：0.2%）に認められ、QT延長を除く「心毒性」の発現率は10.2%（グレード3または4：3.5%）であった。また、国際共同第Ⅲ相試験（B1871008試験）において、「QT延長」の発現率はボスチニブ群（2.4%、グレード3または4：0.4%）に対してイマチニブ群（3.2%、グレード3または4：0%）であり、QT延長を除く「心毒性」の発現率はボスチニブ群（3.6%、グレード3または4：0.8%）に対してイマチニブ群（1.6%、グレード3または4：0%）であった。類薬（ダサチニブ/ニロチニブ）においても、QT延長、心不全及び心筋梗塞は注意すべき有害事象とされている。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医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"> <li>➢ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 承認申請時の国内臨床データは限られているので、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> <li>• 使用成績調査の重点調査事項に設定し、発現の有無別に患者背景因子の関係を評価するため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常リスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」，「重大な副作用（心障害）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p>

	<p>臨床試験におけるQT延長、心毒性などの心臓障害の発現状況に関する情報、及び臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>感染症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007試験）において、因果関係を問わない「感染症」の発現率は65.1%（41/63例）であった。具体的には鼻咽頭炎が32例（50.8%）、胃腸炎が8例（12.7%）、歯肉炎が6例（9.5%）、インフルエンザが5例（7.9%）、気管支炎、膀胱炎及び咽頭炎が各4例（6.3%）、毛包炎及び歯周炎が各3例（4.8%）、感染性小腸結腸炎、帯状疱疹、歯髄炎及び尿路感染が各2例（3.2%）に認められた。グレード3以上の因果関係を問わない「感染症」は、癰、感染性小腸結腸炎、肺炎球菌性肺炎、扁桃炎及び尿路感染が各1例（1.6%）に認められた。外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006試験）において、「感染症」の発現率は49.3%（グレード3または4：11.4%）であった。また、国際共同第Ⅲ相試験（B1871008試験）において、「感染症」の発現率はボスチニブ群（40.7%、グレード3または4：6.5%）に対してイマチニブ群（31.1%、グレード3または4：1.2%）であった。</p> <p>また、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者または既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告された。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医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"> <li>➤ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 承認申請時の国内臨床データは限られているので、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> <li>• 使用成績調査の重点調査事項に設定し、発現の有無別に患者背景因子の関係を評価するため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項（B型肝炎ウイルス再活性化）、「重大な副作用（感染症）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における感染症の発現状況に関する情報、臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

出血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内第 I / II 相試験（B1871007 試験）において、因果関係を問わない「出血」の発現率は 11.1%（7/63 例）であった。具体的には結膜出血が 3 例（4.8%），尿生殖器出血が 2 例（3.2%），鼻出血，出血及び皮下出血が各 1 例（1.6%）に認められた。グレード 3 以上の因果関係を問わない「出血」は認められなかった。外国第 I / II 相試験（B1871006 試験）において、「出血」の発現率は 9.6%（グレード 3 または 4：1.9%）であった。また，国際共同第 III 相試験（B1871008 試験）において、「出血」の発現率はボスチニブ群（6.5%，グレード 3 または 4：1.2%）に対してイマチニブ群（7.6%，グレード 3 または 4：1.6%）であり，ボスチニブ群において重篤な事象として本薬との因果関係が否定できない脳出血が 1 例認められた。なお，上記データカットオフ後に国内第 I / II 相試験（B1871007 試験）において因果関係が否定できない脳出血による死亡例が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医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"> <li>➢ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 承認申請時の国内臨床データは限られているので，使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> <li>• 使用成績調査の重点調査事項に設定し，発現の有無別に患者背景因子の関係を評価するため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用（出血）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における出血の発現状況に関する情報，及び臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</p>
発疹	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内第 I / II 相試験（B1871007 試験）において，因果関係を問わない「発疹」の発現率は 65.1%（41/63 例）であった。具体的には発疹が 36 例（57.1%），脂漏性皮膚炎が 5 例（7.9%），ざ瘡が 4 例（6.3%），紅斑が 3 例（4.8%），皮膚炎，紅色汗疹及び全身紅斑が各 1 例（1.6%）に認められた。グレード 3 以上の因果関係を問わない「発疹」は，発疹が 7 例（11.1%）に認められた。</p>

	<p>外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006 試験）において、「発疹」の発現率は40.5%（グレード3または4：7.4%）であった。また、国際共同第Ⅲ相試験（B1871008 試験）において、「発疹」の発現率はボスチニブ群（31.9%，グレード3または4：2.8%）に対してイマチニブ群（22.3%，グレード3または4：2.0%）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医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"> <li>➤ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 承認申請時の国内臨床データは限られているので、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> <li>• 使用成績調査の重点調査事項に設定し、発現の有無別に患者背景因子の関係を評価するため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用（皮膚）」の項に記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における発疹の発現状況に関する情報、及び臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>腭炎／リパーゼ増加</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007 試験）において、因果関係を問わない「腭炎／リパーゼ増加」の発現率は23.8%（15/63例）であった。具体的にはリパーゼ増加が14例（22.2%），腭炎及び慢性腭炎が各1例（1.6%）に認められた。グレード3以上の因果関係を問わない「腭炎／リパーゼ増加」は、リパーゼ増加が12例（19.0%）に認められた。外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006 試験）において、「腭炎／リパーゼ増加」の発現率はそれぞれ0.9%，6.0%（グレード3または4：0.7%，3.3%）であった。また、国際共同第Ⅲ相試験（B1871008 試験）において、「腭炎／リパーゼ増加」の発現率はボスチニブ群（それぞれ1.2%/13.3%，グレード3または4：0.8%/7.7%）に対してイマチニブ群（それぞれ1.2%/9.6%，グレード3または4：0.8%/4.8%）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul>

	<p>➤ 使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>承認申請時の国内臨床データは限られているので、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> <li>使用成績調査の重点調査事項に設定し、発現の有無別に患者背景因子の関係を評価するため。</li> </ul> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用（膵炎）」、「その他の副作用（膵臓）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験における膵炎及びリパーゼ増加の発現状況に関する情報、及び臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
腎障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>臨床試験においてCML患者へ長期投与した際に、推算糸球体濾過量（eGFR）の減少に基づく「腎障害」が認められており、加えて「腎障害」に関連する有害事象が発現している。</p> <p>外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（B1871008試験）における投与3ヵ月時点のeGFR（mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）がベースラインよりそれぞれ5.3及び5.1減少し、36ヵ月間の追跡調査データでは10.9及び13.4減少した。また、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007試験）において、因果関係を問わない「腎障害」の発現率は15.9%（10/63例）であった。具体的には血中クレアチニン増加が7例（11.1%）、腎機能障害が3例（4.8%）、腎機能検査異常が1例（1.6%）に認められた。グレード3以上の因果関係を問わない「腎障害」は認められなかった。外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006試験）において、「腎障害」の発現率は11.9%（グレード3または4：2.5%）であり、腎不全が11例（1.9%）、急性腎不全が5例（0.9%）、慢性腎不全が2例（0.4%）に認められた。また、国際共同第Ⅲ相試験（B1871008試験）において、「腎障害」の発現率はボスチニブ群において5.2%（グレード3または4：1.6%）であり、急性腎不全が3例（1.2%）、腎不全が2例（0.8%）、慢性腎不全が1例（0.4%）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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>追加 of 医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"> <li>➤ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>承認申請時の国内臨床データは限られているので、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況を確認するため。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査の重点調査事項に設定し、発現の有無別に患者背景因子の関係を評価するため。</li> </ul> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用（腎不全）」，「その他の副作用（腎臓）」，「薬物動態」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における腎障害の発現状況に関する情報，及び臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>間質性肺疾患</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007試験）において，因果関係を問わない「間質性肺疾患」は認められなかった。外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006試験）において，「間質性肺疾患」は6例（1.1%）（グレード3または4：0.5%）に認められ，そのうち，4例で因果関係が否定されなかった。また，国際共同第Ⅲ相試験（B1871008試験）において，「間質性肺疾患」はボスチニブ群で2例（0.8%，グレード3または4：0.4%）に認められ（2例のうち1例で因果関係が否定されなかった），イマチニブ群では認められなかった。</p> <p>類薬（イマチニブ/ダサチニブ/ニロチニブ）においても，間質性肺疾患（間質性肺炎）は注意すべき有害事象とされている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医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"> <li>使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>承認申請時の国内臨床データは限られているので，使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> <li>使用成績調査の重点調査事項に設定し，該当症例の詳細情報を入手して検討を行うため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用（間質性肺疾患）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul>

	<p><b>【選択理由】</b> 臨床試験において日本人における間質性肺疾患の発現は報告されていないが、外国症例に関する情報、及び類薬での発現状況等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）／皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） ／多形紅斑</p>	
<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u> 製造販売後（2017年4月6日時点）において、本剤との関連が疑われる「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）」1例、「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」4例および「多形紅斑」4例の重篤な症例が報告されている。 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007試験）および国際共同第Ⅲ相試験（B1871008試験）において、因果関係を問わない「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）」、「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」および「多形紅斑」は認められなかった。外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006試験）において、因果関係を問わない「多形紅斑」が0.2%（グレード3または4：0.2%）に認められた。</p>	
<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u> <b>【内容】</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医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"> <li>➢ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <b>【選択理由】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> <li>• 使用成績調査の重点調査事項に設定し、該当症例の詳細情報を入手して検討を行うため。</li> </ul> </p>	
<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u> <b>【内容】</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用（中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <b>【選択理由】</b> 製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>	

重要な潜在的リスク

腫瘍崩壊症候群

重要な潜在的リスクとした理由：  
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007 試験）において、因果関係を問わない「腫瘍崩壊症候群」は認められなかった。外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006 試験）において、「腫瘍崩壊症候群」は4例（0.7%）（グレード3または4：0.4%）に認められた。なお、国際共同第Ⅲ相試験（B1871008 試験）において、ボスチニブ群及びイマチニブ群の両群で「腫瘍崩壊症候群」は認められなかった。類薬（イマチニブ/ダサチニブ/ニロチニブ）においても、腫瘍崩壊症候群は注意すべき有害事象とされている。

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。
  - 使用成績調査

【選択理由】

- 承認申請時の国内臨床データは限られているので、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。
- 使用成績調査の重点調査事項に設定し、該当症例の詳細情報を入手して検討を行うため。

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として、添付文書の「重大な副作用（腫瘍崩壊症候群）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

【選択理由】

臨床試験において日本人における腫瘍崩壊症候群の発現は報告されていないが、外国症例に関する情報、及び類薬での発現状況等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

骨代謝異常

重要な潜在的リスクとした理由：  
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007 試験）において、因果関係を問わない「骨代謝異常」は2例（3.2%）に認められた。具体的には1例（1.6%）に足骨折、肋骨骨折及び脊椎圧迫骨折が、別の1例（1.6%）に骨壊死が認められた。グレード3以上の因果関係を問わない「骨代謝異常」は認められなかった。外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006 試験）において、「骨代謝異常」は10例（1.8%）（グレード3または4：0.4%）に認められた。また、国際共同第Ⅲ相試験（B1871008 試験）において、「骨代謝異常」の発現率はボスチニブ群（1.2%、グレード3または4：0%）に対してイマチニブ群（0.4%、グレード3または4：0%）であった。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医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"> <li>➤ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 承認申請時の国内臨床データは限られているので、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用（筋骨格系）」の項に記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における骨代謝異常の発現状況に関する情報、及び臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>肺高血圧症</p>	
	<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（B1871007 試験）において、因果関係を問わない「肺高血圧症」は認められなかった。外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006 試験）において、「肺高血圧症」は3例（0.5%）（グレード3または4：0.2%）に認められた。また、国際共同第Ⅲ相試験（B1871008 試験）において、「肺高血圧症」の発現率はボスチニブ群で1例（0.4%、グレード3または4：0.4%）に認められ、イマチニブ群では認められなかった。</p> <p>類薬（イマチニブ/ダサチニブ）においても、肺高血圧症（肺動脈性肺高血圧症）は注意すべき有害事象とされている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医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"> <li>➤ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 承認申請時の国内臨床データは限られているので、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</li> <li>• 使用成績調査の重点調査事項に設定し、該当症例の詳細情報を入手して検討を行うため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用（肺高血圧症）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験において日本人における肺高血圧症の発現は報告されていないが、外国症例に関する情報、及び類薬での発現状況等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
腎機能障害患者での使用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外第 I 相試験（B1871020 試験）において、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者の曝露量（AUC）が健康被験者に比較してそれぞれ、35%及び 60%増加し、曝露量が増加することにより有害事象の頻度が上がる懸念がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加 of 医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"> <li>➢ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 承認申請時の国内臨床データは限られているため。</li> <li>• 使用成績調査において腎機能障害を有する患者への投与が認められた場合には、別途集計し検討を行うため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意（中等度以上）」、「慎重投与（中等度または重度）」、「薬物動態」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>外国データにおいて、重度の腎機能障害を有する被験者において本剤の AUC の増大が認められたことから、これらの情報を医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い、患者選択に際し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
肝機能障害患者での使用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外第 I 相試験（B1871003 試験）において、肝機能障害（軽度：Child-Pugh 分類 A，中等度：Child-Pugh 分類 B，及び重度：Child-Pugh 分類 C）を有する被験者の曝露量は健康被験者に比較</p>

	<p>してそれぞれ、<math>C_{max}</math> で 142%、99%及び 52%、AUC で 125%、100%及び 91%増加し、曝露量が増加することにより有害事象の頻度が上がる懸念がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医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"> <li>➤ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 承認申請時の国内臨床データは限られているため。</li> <li>• 使用成績調査において肝機能障害を有する患者への投与が認められた場合には、別途集計し検討を行うため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「薬物動態」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>外国データにおいて、肝機能障害を有する被験者において本剤の <math>C_{max}</math> 及び AUC の増大が認められたことから、これらの情報を医療関係者及び患者に対し確実な情報提供を行い、患者選択に際し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報

該当無し

## 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

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 肝毒性，胃腸毒性，アナフィラキシーを含む過敏症，体液貯留，骨髄抑制，心臓障害，感染症，出血，発疹，膝炎/リパーゼ増加，腎障害，間質性肺疾患，腫瘍崩壊症候群，骨代謝異常，肺高血圧症，腎機能障害患者での使用，肝機能障害患者での使用，<u>中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）</u>／<u>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）</u>／<u>多形紅斑</u></p> <p><b>【目的】</b> 本剤の製造販売後の使用実態下において，以下の事項について安全性及び有効性に関する情報を把握するとともに，特定使用成績調査，製造販売後臨床試験の実施の必要性を検討する。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>(1) 使用上の注意から予測できない副作用（未知の副作用）の発生状況</li><li>(2) 副作用の発生状況</li><li>(3) 安全性・有効性等に影響を与える要因</li></ol> <p><b>[重点調査事項]</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>(1) 肝毒性</li><li>(2) 胃腸毒性</li><li>(3) アナフィラキシーを含む過敏症</li><li>(4) 体液貯留</li><li>(5) 骨髄抑制</li><li>(6) 心臓障害</li><li>(7) 感染症</li><li>(8) 出血</li><li>(9) 発疹</li><li>(10) 膝炎／リパーゼ増加</li><li>(11) 間質性肺疾患</li><li>(12) 腎障害</li><li>(13) 肺高血圧症</li><li>(14) 腫瘍崩壊症候群</li><li>(15) <u>中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）</u>／<u>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）</u>／<u>多形紅斑</u></li></ol> <p><b>【実施計画】</b> 実施期間：調査期間 2015 年 3 月～2024 年 3 月，登録期間 2015 年 3 月～2023 年 3 月</p>

	<p>目標症例数：659 例</p> <p><b>〔設定根拠〕</b></p> <p>本調査の症例数は、重点調査事項に該当する有害事象の発現頻度に基づいて決定した。海外第 I/II 相試験（B1871006 試験）、国内第 I/II 相試験（B1871007 試験）、及び国際共同第 III 相試験（B1871008 試験）を併合したところ、肺高血圧症や腫瘍崩壊症候群の発現頻度は 0.45%（各 4/881 例）であった。この発現頻度を真とした場合に、659 例の症例数は 95.0% の確率でこれら事象を少なくとも 1 例検出可能である。</p> <p>また、本調査では、比較的発現頻度が高い事象については、事象の発現に影響を与える因子について検討を行う。例えば、具体的な事象としてアナフィラキシーを含む過敏反応（3 試験を併合した発現頻度は 4.8%、42/881 例）、及び具体的な要因として本剤の前治療の中止理由（抵抗性／再発もしくは不耐容）に注目し、事象発現に関する真の相対リスクを 3.0（抵抗性／再発グループの発現割合と不耐容グループの発現割合をそれぞれ 2.0% と 6.0% と仮定することに相当）、症例数の比を 1:2 と仮定したとき、統計学的に有意な相対リスクを検出する確率を検出力とすると、659 例の症例数は有意水準 0.1 のカイ 2 乗検定で 77.9% の検出力を有する。なお、間質性肺炎患、肺高血圧症及び腫瘍崩壊症候群については本調査において予想される発現頻度が低いため、本検討には限界があることが予想される。</p> <p>調査方法：中央登録方式</p> <p>観察期間：本剤服薬開始日から 24 週間を観察期間とする。ただし、服薬終了または中止した症例については服薬終了・中止日までを観察期間とする。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>国内臨床データは限られており、臨床現場での使用経験に基づく本剤の薬物プロファイルを確認するため、追加の医薬品安全性監視活動を実施する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <p>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。</p> <p>中間解析時：分冊 01 が 200 例収集された時点の安全性定期報告時。安全性検討事項の変更の必要性及び想定患者数の実データに基づいた予定症例数の見直しの検討を行うため。</p> <p><b>【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】</b></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"> <li>・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 現状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。</li> </ul>
--	--

### 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

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書，患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>安全性検討事項：</p> <p>肝毒性，胃腸毒性，アナフィラキシーを含む過敏症，体液貯留，骨髄抑制，心臓障害，感染症，出血，発疹，膵炎／リパーゼ増加，間質性肺疾患，腎障害，肺高血圧症，腫瘍崩壊症候群，骨代謝異常，発疹，腎機能障害患者での使用，肝機能障害患者での使用，<u>中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）</u>／<u>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）</u>／<u>多形紅斑</u></p> <p>目的：</p> <p>本剤の安全性の包括的な情報及び上記の安全性検討事項に該当する事象の発現状況，早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>具体的な方法：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 納入時にMRが提供，説明し，資材の活用を依頼する。</li><li>• 企業ホームページに掲載する。</li></ul> <p>節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：</p> <p>使用成績調査結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

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

### 5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 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： 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 2, 4, 6 ヶ月後	終了	作成済（2015 年 7 月提出）
使用成績調査	安全性定期報告 of 時点で収集された症例数／最終目標症例数：659 例	安全性定期報告 of 時期 中間解析時：分冊 01 が 200 例収集された時点 of 安全性定期報告時	実施中	安全性定期報告時に毎回報告書を作成する
フィラデルフィア染色体陽性日本人白血病患者を対象とした製造販売後臨床試験	45 例（パート 2 部分）	安全性定期報告 of 時期 治験総括報告書 of 補遺作成時	終了	作成済（2016 年 6 月提出）

### 5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
フィラデルフィア染色体陽性日本人白血病患者を対象とした製造販売後臨床試験	45 例（パート 2 部分）	安全性定期報告 of 時期 治験総括報告書 of 補遺作成時	終了	作成済（2016 年 6 月提出）
使用成績調査	安全性定期報告 of 時点で収集された症例数／最終目標症例数：659 例	安全性定期報告 of 時期	実施中	安全性定期報告時に毎回報告書を作成する

### 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，患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間：発売開始後 6 ヶ月間 評価・報告の予定時期：調査期間 終了から 2 ヶ月以内	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	市販直後調査終了時 安全定期報告時	実施中