

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼインヒビター

劇薬  
処方箋医薬品

**アイクルシグ®錠 15mg**

ポナチニブ塩酸塩錠  
ICLUSIG® tablets 15mg

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 剤形                              | フィルムコート錠  |
| 製剤の規制区分                         | 劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  |
| 規格・含量                           | 1錠中ポナチニブ塩酸塩 16.03 mg（ポナチニブとして 15 mg）  |
| 一般名                             | 和名：ポナチニブ塩酸塩<br>洋名：Ponatinib hydrochloride   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2016年 9月 28日<br>薬価基準収載年月日：2016年 11月 18日<br>販売開始年月日：2016年 11月 21日  |
| 製造販売（輸入）<br>・提携・販売会社名           | 製造販売元：大塚製薬株式会社  |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |   |
| 問い合わせ窓口                         | 大塚製薬株式会社 医薬情報センター<br>TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414<br>医療関係者向けホームページ <a href="https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/">https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/</a> |

本 I F は 2024 年 5 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

|                      |   |
|----------------------|---|
| 1. 開発の経緯             | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性         | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性         | 1 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性   | 1 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 |
| 6. RMPの概要            | 2 |

## II. 名称に関する項目

|                   |   |
|-------------------|---|
| 1. 販売名            | 3 |
| 2. 一般名            | 3 |
| 3. 構造式又は示性式       | 3 |
| 4. 分子式及び分子量       | 3 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質   | 3 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 |

## III. 有効成分に関する項目

|                      |   |
|----------------------|---|
| 1. 物理化学的性質           | 4 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法    | 4 |

## IV. 製剤に関する項目

|                      |   |
|----------------------|---|
| 1. 剤形                | 5 |
| 2. 製剤の組成             | 5 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量      | 5 |
| 4. 力価                | 5 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物     | 5 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性   | 6 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性      | 6 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 6 |
| 9. 溶出性               | 6 |
| 10. 容器・包装            | 6 |
| 11. 別途提供される資材類       | 6 |
| 12. その他              | 6 |

## V. 治療に関する項目

|                  |    |
|------------------|----|
| 1. 効能又は効果        | 7  |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 7  |
| 3. 用法及び用量        | 7  |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 7  |
| 5. 臨床成績          | 10 |

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………18
2. 薬理作用……………18

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………26
2. 薬物速度論的パラメータ……………27
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………27
4. 吸収……………28
5. 分布……………28
6. 代謝……………29
7. 排泄……………29
8. トランスポーターに関する情報……………30
9. 透析等による除去率……………30
10. 特定の背景を有する患者……………30
11. その他……………30

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由……………31
2. 禁忌内容とその理由……………32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………32
5. 重要な基本的注意とその理由……………32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………34
7. 相互作用……………35
8. 副作用……………36
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………50
10. 過量投与……………50
11. 適用上の注意……………51
12. その他の注意……………51

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………52
2. 毒性試験……………52

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………55
2. 有効期間……………55
3. 包装状態での貯法……………55
4. 取扱い上の注意……………55
5. 患者向け資材……………55
6. 同一成分・同効薬……………55
7. 国際誕生年月日……………55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………55

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 55 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容        | 55 |
| 11. 再審査期間                         | 55 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報                  | 56 |
| 13. 各種コード                         | 56 |
| 14. 保険給付上の注意                      | 56 |

## **XI. 文献**

|             |    |
|-------------|----|
| 1. 引用文献     | 57 |
| 2. その他の参考文献 | 58 |

## **XII. 参考資料**

|                 |    |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況   | 59 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 60 |

## **XIII. 備考**

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 62 |
| 2. その他の関連資料                     | 62 |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

アイクルシグ錠（一般名：ポナチニブ塩酸塩・以下ポナチニブ）は、最新のコンピューター技術を活用して米国 ARIAD 社が開発した、チロシンキナーゼ阻害薬（以下、TKI）です。

ポナチニブはその構造に炭素間三重結合を有する新規化合物であり、BCR-ABL にアミノ酸 1 残基の変異が存在しても、活性部位への結合阻害が生じにくいように設計された TKI です。

慢性骨髄性白血病（CML）及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）の治療には、TKI が広く使用されています。しかし、一部の患者では既存の TKI が無効であり、第二世代 TKI に抵抗性又は不耐容となった場合の治療選択肢は限られていました。

ポナチニブの海外第 II 相試験はダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容、もしくは T315I 変異を有する CML 患者及び Ph+ALL 患者を対象に行われ、これらの患者に対する有用性が確認されたことから、米国では 2012 年 12 月に、欧州では 2013 年 6 月に承認されました。米国において承認後、本剤投与による血管閉塞性事象の発現リスクが明らかになったことを踏まえ、一時的に本剤の販売が中止されました。当該事象に対する添付文書の改訂及びリスク評価、リスク緩和戦略（Risk Evaluation and Mitigation Strategies：REMS）の策定等の安全性確保の方策を実施することで、本剤の販売が再開されました。

一方、日本においては、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容である CML、もしくは TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である Ph+ALL 患者を対象に国内第 I / II 相試験が行われ、海外第 II 相試験と同様の有用性が確認されたことより、血管閉塞性事象等の有害事象の安全管理対策を徹底させることで、アイクルシグ錠 15mg は、2016 年 9 月に「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」並びに「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」を効能・効果として、製造販売承認を取得しました。なお、本適応症は 2015 年 9 月 14 日に希少疾病用医薬品に指定されています。

## 2. 製品の治療学的特性

- ① 前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML（CP、AP 及び BP）、ならびに再発又は難治性の Ph+ALL に対して有効性が認められました。（12～16 頁参照）
- ② T315I を含む 14 種類の変異型 BCR-ABL チロシンキナーゼに対する阻害活性を有する TKI です（*in vitro*）。（18～20 頁参照）
- ③ 1 日 1 回経口投与、食事の影響を受けにくい製剤です。（27 頁参照）
- ④ 副作用の概要  
重大な副作用として冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓塞栓症、骨髄抑制、高血圧、肝機能障害、膵炎、体液貯留、感染症、重度の皮膚障害、出血、心不全、不整脈、腫瘍崩壊症候群、ニューロパチー、肺高血圧症、動脈解離があらわれることがあります（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）。

## 3. 製品の製剤学的特性

特記事項なし

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有<br>無 | タイトル、参照先  |
|--------------------------|--------|---|
| RMP                      | 有      | 「I. 6. RMP の概要」の項参照   |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料  | 有      | ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド<br>（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）<br>・患者向け資料：アイクルシグ錠を服用される方へ<br>（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照） |
| 最適使用推進ガイドライン             | 無      | —   |

|              |   |   |
|--------------|---|---|
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | — |
|--------------|---|---|

本剤は「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」を予定効能又は効果として平成 27 年 9 月 14 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：(27 薬) 第 365 号）を受けている。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

なお、2016 年 9 月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査（全例調査）の実施により 807 症例のデータを集積したことから、2024 年 3 月承認条件が解除となった。（「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）

「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。」

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 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】 |
| 睨炎、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、血管閉塞性事象、高血圧、出血、ニューロパチー、腫瘍崩壊症候群、不整脈、動脈解離 | 肺高血圧症、急性腎不全、CYP3A 阻害剤との薬物相互作用 | 該当せず      |
| 有効性に関する検討事項  |                               |           |
| 使用成績調査（使用実態下における有効性）   |                               |           |

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

| 医薬品安全性監視計画            |
|-----------------------|
| 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<br>該当なし |
| 有効性に関する調査・試験の計画       |
| 該当なし                  |

↓ 上記に基づく最小化のための活動

| リスク最小化計画  |
|---|
| 通常のリスク最小化活動   |
| 追加のリスク最小化活動   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材：適正使用ガイド</li> <li>患者向け資材：アイクルシグ錠を服用される方へ</li> </ul> |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



## II. 名称に関する項目

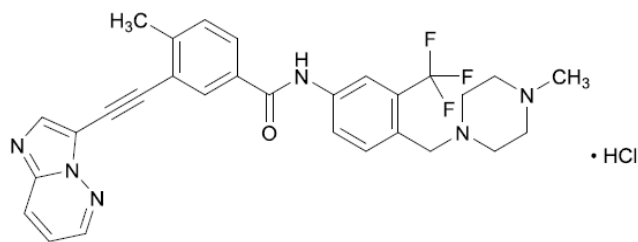
### 1. 販売名

- (1) 和名  
アイクルシグ錠 15 mg
- (2) 洋名  
ICLUSIG tablets 15 mg
- (3) 名称の由来  
inclusive (すべてを含んだ、包括的な) に由来する。

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)  
ポナチニブ塩酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法)  
Ponatinib Hydrochloride (JAN)  
ponatinib (INN)
- (3) ステム (stem)  
チロシンキナーゼインヒビター : -tinib

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{29}H_{27}F_3N_6O \cdot HCl$   
分子量 : 569.02

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

3-[2-(Imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl-*N*{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}benzamide monohydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

AP24534 HCl、FP0070

## III. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色～黄色の粉末で塊を含む。

#### (2) 溶解性

ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール及び水に溶けにくい。

| 溶媒         | 溶解度 (mg/mL) |
|------------|-------------|
| ジメチルスルホキシド | 71.7～93.1   |
| エタノール      | 4.58        |
| 水          | 1.66～1.85   |

#### (3) 吸湿性

吸湿性はない

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 262～264℃

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa：pH2.5～10.5 の範囲で 2.77 及び 7.8

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験         |    | 保存条件        | 保存形態                   | 保存期間            | 結果  |
|------------|----|-------------|------------------------|-----------------|---|
| 長期保存試験     |    | 25℃ 60%RH   | 二重ポリエチレン袋/<br>ポリエチレン容器 | 60 箇月           | 変化なし  |
| 加速試験       |    | 40℃ 75%RH   | 二重ポリエチレン袋/<br>ポリエチレン容器 | 6 箇月            | 変化なし  |
| 強制劣化<br>試験 | 温度 | 150℃        | ガラス容器                  | 7 日間            | 類縁物質の増加（規格外）を認めたが、<br>含量は変化なし <sup>a)</sup> |
|            | 光  | 白色・近紫外蛍光ランプ | ガラスシャーレ（開放）            | — <sup>b)</sup> | 変化なし  |

測定項目：性状、水分、類縁物質、含量等

a) 測定項目：類縁物質、含量

b) 総照度 120 万 lx・h 以上、総近紫外照射エネルギー 250 W・h/m<sup>2</sup> 以上

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 〔確認試験法〕

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

#### 〔定量法〕

液体クロマトグラフィー

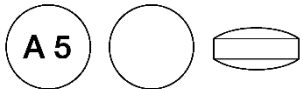
## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

錠剤

## (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名          | 性状             | 外形   | 直径<br>(mm) | 厚さ<br>(mm) | 重さ<br>(mg) |
|--------------|----------------|--|------------|------------|------------|
| アイクルシグ錠 15mg | 白色のフィルムコーティング錠 |  | 6.4        | 3.2        | 約 103      |

## (3) 識別コード

A5

## (4) 製剤の物性

「9. 溶出性」の項参照

## (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名          | 有効成分                                     | 添加剤   |
|--------------|--|---|
| アイクルシグ錠 15mg | 1錠中ポナチニブ塩酸塩<br>16.03 mg (ポナチニブとして 15 mg) | 乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン |

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分由来不純物である。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

## 〔アイクルシグ錠 15 mg の安定性〕

| 試験の種類  |    | 保存条件   | 保存形態                                | 保存期間               | 結果  |
|--------|----|--|-------------------------------------|--------------------|---|
| 長期保存試験 |    | 30°C 75%RH                                       | PTP+アルミピロー<br>(乾燥剤入り)               | 48 箇月              | 変化なし  |
| 加速試験   |    | 40°C 75%RH                                       | PTP+アルミピロー<br>(乾燥剤入り)               | 6 箇月               | 変化なし  |
| 苛酷試験   | 湿度 | 30°C 75%RH                                       | 無包装 <sup>a)</sup>                   | 1 箇月 <sup>b)</sup> | 水分増加 (規格外)、<br>溶出率低下 (規格内)                                  |
|        |    |  | PTP                                 | 6 箇月               | 水分増加及び溶出率低下<br>(規格内)  |
|        | 光  | 白色・近紫外蛍光ランプ<br>(3,000 lx・50 µW/cm <sup>2</sup> ) | ガラスシャーレ<br>(ポリ塩化ビニリデン<br>製フィルムで覆った) | 600 時間             | 外観：わずかに黄変 <sup>c)</sup><br>類縁物質の増加、水分<br>増加及び溶出率低下<br>(規格内) |

測定項目：性状、水分、類縁物質、溶出性、含量等

a) 無包装：開放した容器

b) 品質に影響が認められた時点を保存期間として示した。

c) 曝光面のみ 200 時間よりごくわずかな黄変が認められ、経時的に変色が濃くなる傾向が認められた。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

## 9. 溶出性

日局溶出試験法 (回転バスケット法)

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

PTP：20 錠 (10 錠×2)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

|               |       |              |
|---------------|-------|--------------|
| アイクルシグ錠 15 mg | PTP   | ポリプロピレン、アルミ箔 |
|               | ピロー包装 | アルミ箔、ポリエチレン  |

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用すること。

(解説)

本剤投与の対象となる患者が、慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病であると明確に診断されている必要があることを注意喚起するため設定しました。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

(解説)

本剤の臨床試験は、前治療薬に対して抵抗性又は不耐容を示す患者を対象としており、未治療の患者に対する有効性及び安全性は確立していないことから設定しました。

本剤の投与にあたっては臨床試験の内容を熟知し、有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行ってください。

本薬のみが効果を示す ABL 遺伝子変異を有する患者以外の患者など、他の BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤の効果が期待できる場合には、他剤の使用を十分に検討し、必要に応じて本薬より他剤による治療を優先してください。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはポナチニブとして 45mg 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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法及び用量は、国内第 I / II 相試験、海外第 I 相試験及び海外第 II 相試験の成績に基づき設定した。「V. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

本剤は国内外で実施された本剤単剤による臨床試験で得られた有効性、安全性の結果に基づき承認されました。本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用に関する有効性及び安全性は確立していないため設定しました。

7.2 血管閉塞性事象又は Grade 3 以上の心不全が発現した場合は、直ちに本剤を投与中止すること。なお、副作用が消失し、治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合は、本剤投与を再開できるが、再開する際には、本剤の減量を考慮すること。[8.2、8.4、9.1.2-9.1.5、11.1.1-11.1.4、11.1.13 参照]

(解説)

本剤の投与を受けた患者で、致命的症例を含む血管閉塞性事象及び心不全又は左室機能不全が報告され

ているため設定しました。本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮し、本剤投与の適否について慎重に判断してください。

7.3 血管閉塞性事象及び Grade 3 以上の心不全以外の副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は投与中止すること。

7.3.1 血液系の副作用と投与量調節基準

| 副作用                     | 好中球数/血小板数   | 投与量調節  |
|-------------------------|---|--|
| 骨髄抑制<br>(好中球減少症、血小板減少症) | 好中球絶対数(ANC) < 1.0 × 10 <sup>9</sup> /L 又は血小板数 < 50 × 10 <sup>9</sup> /L | 45mg 投与時の最初の発現：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>ANC ≥ 1.5 × 10<sup>9</sup>/L 及び血小板数 ≥ 75 × 10<sup>9</sup>/L に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 45mg で再開する。</li> </ul> 45mg 投与時の再発：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>ANC ≥ 1.5 × 10<sup>9</sup>/L 及び血小板数 ≥ 75 × 10<sup>9</sup>/L に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 30mg：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>ANC ≥ 1.5 × 10<sup>9</sup>/L 及び血小板数 ≥ 75 × 10<sup>9</sup>/L に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 15mg：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を投与中止する。</li> </ul> |

7.3.2 非血液系の副作用と投与量調節基準

| 副作用               | 重症度  | 投与量調節   |
|-------------------|--|---|
| 肝機能障害             | 肝トランスアミナーゼ値 > 3 × 基準値上限(ULN) (Grade 2 以上)  | 発現時の用量が 45mg：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下 (&lt; 3 × ULN) に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 30mg：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下 (&lt; 3 × ULN) に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 15mg：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を投与中止する。</li> </ul> |
|                   | 以下の 3 つを満たす場合<br><ul style="list-style-type: none"> <li>肝トランスアミナーゼ値 ≥ 3 × ULN</li> <li>ビリルビン値 &gt; 2 × ULN</li> <li>アルカリホスファターゼ値 &lt; 2 × ULN</li> </ul> | 本剤を投与中止する。  |
| 膵炎/リパーゼ及びアミラーゼの増加 | 無症候性の Grade 3 又は 4 のリパーゼ又はアミラーゼ増加 (> 2 × ULN) のみ   | 発現時の用量が 45mg：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下 (≤ 1.5 × ULN) に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 30mg：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下 (≤ 1.5 × ULN) に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 15mg：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を投与中止する。</li> </ul>   |
|                   | Grade 3 の膵炎  | 発現時の用量が 45mg：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 30mg：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 15mg：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を投与中止する。</li> </ul>                                 |
|                   | Grade 4 の膵炎  | 本剤を投与中止する   |

| 副作用 | 重症度     | 投与量調節  |
|-----|---------|--|
| 心不全 | Grade 2 | 45mg 投与時の最初の発現：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 45mg で再開する。</li> </ul> 45mg 投与時の再発：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。</li> </ul> |

|             |                      |   |
|-------------|----------------------|---|
|             |                      | 発現時の用量が 30 mg :<br>• Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。<br>発現時の用量が 15mg :<br>• 本剤を投与中止する。   |
| その他非血液系の副作用 | 7 日間を超えて持続する Grade 2 | 45mg 投与時の最初の発現 :<br>• Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 45mg で再開する。<br>45mg 投与時の再発 :<br>• Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。<br>発現時の用量が 30mg :<br>• Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。<br>発現時の用量が 15mg :<br>• 本剤を投与中止する。 |
|             | Grade 3 又は 4         | 発現時の用量が 45mg :<br>• Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。<br>発現時の用量が 30mg :<br>• Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。<br>発現時の用量が 15mg :<br>• 本剤を投与中止する。  |

Grade は NCI-CTCAE ver4.0 による。

(解説)

### 7.3.1 血液系の副作用と投与量調節基準

臨床試験において、設定した休薬、減量基準等を参考として、血液学的検査値から本剤の投与量の調節するように基準を設定しました。

### 7.3.2 非血液系の副作用と投与量調節基準

臨床試験において、設定した休薬、減量基準等を参考として、定期的に測定される検査値及び患者の症状に合わせて投与量を調整するように基準を設定しました。

## 5. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ

| 試験の種類<br>(実施地域)          | 対象 (症例数)   | 概要  | 評価資料◎<br>参考資料○ | 引用文献<br>番号 |
|--------------------------|--|---|----------------|------------|
| 第 I 相試験<br>(海外)          | 健康成人男性 (24 例)  | 食事の影響 (単回投与、45mg)                             | ◎              | 19         |
|                          | 健康成人男性 (6 例)   | 薬物動態 (単回投与、45mg)                              | ◎              | 2          |
| 臨床薬理試験：特殊集団<br>(海外)      | 肝機能障害患者 (24 例)   | 薬物動態 (単回投与、30mg)                              | ◎              | 30         |
| 臨床薬理試験：相互作用<br>(海外)      | 健康成人 (23 例)  | ケトコナゾールとの相互作用                                 | ◎              | 20         |
|                          | 健康成人 (20 例)  | リファンピシンの相互作用                                  | ◎              | 21         |
|                          | 健康成人 (20 例)  | ランソプラゾールとの相互作用                                | ◎              | 22         |
| 第 I 相試験<br>(海外)          | 難治性又は進行性 CML 患者及び他の血液悪性腫瘍を有する患者 (81 例)   | 用量探索、安全性、有効性、薬物動態、薬力学的作用<br>(1日1回投与、2mg~60mg) | ◎              | 2          |
| 第 I / II 相試験<br>(国内)     | ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容である慢性骨髄性白血病 (CML) 患者及びTKIによる前治療に抵抗性又は不耐容のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) 患者 (35例) | 用量設定、忍容性、安全性、薬物動態<br>(1日1回投与、30mg、45mg)       | ◎              | 1          |
| 第 II 相試験：PACE<br>(海外)    | ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容、若しくは T315I 変異を有する慢性骨髄性白血病 (CML) 患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) 患者 (449 例)   | 有効性、安全性、非盲検<br>(1日1回投与、45mg)                  | ◎              | 3          |
| 第 III 相試験：EPICAP<br>(海外) | 慢性期慢性骨髄性白血病 (CP-CML) 患者 (306 例)  | 有効性：イマチニブ (400mg) と比較、安全性 (1日1回投与、45mg)       | ○              | 4          |

## (2) 臨床薬理試験

①日本人<sup>1)</sup>

ダサチニブ又はニロチニブによる治療に抵抗性又は不耐容の CML 患者、若しくは TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の Ph+ALL 患者を対象に国内第 I / II 相試験を実施した。本剤 30mg から 45mg まで用量を漸増し、1日1回経口投与とした結果、30mg 及び 45mg 1日1回にて忍容性が確認された。用量制限毒性 (DLT) は 12 例中 2 例で発現した。内訳は、30mg 群で肝不全 1 例及び 45mg 群で血液生化学検査値に基づく膵炎 (リパーゼ増加及びアミラーゼ増加) 1 例であった。

②外国人<sup>2)</sup>

難治性若しくは進行性の CML 又はその他の血液悪性腫瘍を有する外国人患者を対象とした第 I 相を実施した。本剤 2mg から 60mg まで用量を漸増し、1日1回経口投与とした結果、2mg から 45mg 1日1回にて忍容性が確認された。DLT は 61 例中 7 例で発現した。内訳は、45mg 群で斑状丘疹状皮疹 1 例、60mg 群でリパーゼ増加及び/又はアミラーゼ増加 2 例、疲労 1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 1 例であった。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはボナチニブとして 45mg 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。」です。



## (3) 用量反応探索試験

〔海外第 I 相試験〕<sup>2)</sup>

|         |   |
|---------|---|
| 目的      | 難治性又は進行性CML及び他の血液悪性腫瘍を有する患者を対象として、ポナチニブ1日1回経口投与の最大耐量 (MTD) 又は推奨用量を決定する。   |
| 試験デザイン  | 多施設、用量漸増、非盲検試験  |
| 対象      | 再発性又は標準治療に対する難治性及び/又は利用又は認容可能な標準治療のない以下の進行性血液悪性腫瘍を有する患者。<br>CML、骨髄増殖性疾患、急性骨髄性白血病 (AML)、BCR-ABL変異を有する急性リンパ性白血病 (ALL)、骨髄異形成症候群 (MDS)、リンパ腫、多発性骨髄腫 (MM)、慢性リンパ性白血病 (CLL)   |
| 主な選択基準  | <ul style="list-style-type: none"> <li>再発性又は標準治療に対する難治性及び/又は利用又は認容可能な標準治療のない血液悪性腫瘍を有する年齢18歳以上の男性又は女性</li> <li>一般状態 [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS)] が2以下、3箇月以上の生存が可能であると判断された者</li> <li>腎機能、肝機能及び心機能に異常が認められない者</li> </ul> |
| 用法・用量   | ポナチニブは1日1回経口投与、28日間を1サイクルとした。用量漸増計画に従い個々の被験者の用量を決定した。開始用量は2mg、1日1回投与とした。減量を要する又は用量漸増を可とする十分な情報を得るまでは、組み入れられた用量コホートの用量での投与を継続した。忍容できない試験薬と関連のある有害事象又は病勢の進行が認められない限り、被験者は少なくとも1サイクルの試験薬の投与を受け、以降のサイクルはいずれかの中止基準に合致するまで投与を継続した。28日間のサイクル間に休薬期間は設定しなかった。          |
| 被験者数    | <ul style="list-style-type: none"> <li>計画時組み入れ被験者：約50例</li> <li>試験実施計画書Amendment 6.0 (2013年3月27日)：目標組み入れ被験者数約100例</li> <li>解析時組み入れ被験者 (データカットオフ日：2014年1月6日)：81例</li> </ul>  |
| 有効性評価項目 | CP-CML患者では細胞遺伝学的奏効 (MCyR)、AP-CML、BP-CML及びPh+ALL患者では血液学的大奏効 (MaHR)   |
| 安全性評価項目 | 有害事象 (NCI CTCAE ver.3.0に従いグレードを分類)、理学的検査、臨床検査、心機能検査及びinterim histories  |

## 【結果】

## ＜安全性評価項目＞

本剤 2mg から 60mg まで用量を漸増し、1日1回経口投与とした結果、2mg から 45mg 1日1回にて忍容性が確認された。最高用量は 60mg 1日1回であり、DLT が 6例に発現した。その内訳は、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加、膵炎、疼痛、発疹、疲労、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などであった。すべての DLT は可逆的であった。第II相推奨用量は 45mg 1日1回投与に決定した。解析時 (データカットオフ日：2014年1月6日)、試験期間中に全被験者に有害事象が発現した。その内、試験薬と関連のある有害事象は被験者の 85.2%、重篤な有害事象は 77.8%、試験薬と関連のある重篤な有害事象は 25.9%に発現した。最終試験薬投与から 30日以内に死亡した被験者は 24.7%であり、有害事象により投与中断、減量又は試験を中止した被験者は 22.2%であった。

試験薬投与下で発現した頻度が高い有害事象は、発疹 (39例、48.1%)、悪心 (37例、45.7%)、腹痛及び疲労 (各 36例、44.4%)、頭痛 (34例、42.0%)、便秘及び関節痛 (各 32例、39.5%)、嘔吐 (31例、38.3%)、高血圧 (30例、37.0%)、発熱、血小板数減少及び末梢性浮腫 (各 29例、35.8%) であった。

## ＜副次的評価項目＞

Ph+患者全体の追跡調査期間の中央値 (範囲) は 144.6 週 (2.1~257.1 週) であった。Ph+患者 65例全体の最良効果として、血液学的完全奏効 (CHR) 率は 64.6% (42例)、MCyR 率は 58.5% (38例)、分子遺伝学的大奏効 (MMR) 率は 36.9% (24例) であった。

社内資料：海外第 I 相試験

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはポナチニブとして 45mg 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。」です。

〔国内第 I / II 相試験〕<sup>1)</sup>

|         |  |
|---------|--|
| 目的      | <ul style="list-style-type: none"> <li>第 I 相部分：ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容である CML、若しくは TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である Ph+ALL を有する日本人患者にポナチニブの外国における推奨用量を経口投与したときの安全性を検討する。</li> <li>第 II 相部分：ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容である CML、若しくは TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である Ph+ALL を有する日本人患者を対象に、臨床的奏効、分子遺伝学的奏効及び臨床転帰をエビデンスとして、ポナチニブの抗白血病効果を確認する。</li> </ul>   |
| 治験デザイン  | 非盲検、多施設共同試験  |
| 対象      | ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容である CML、若しくは TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である Ph+ALL を有する日本人患者  |
| 主な選択基準  | <ul style="list-style-type: none"> <li>いずれかの病期（CP-CML、AP-CML、BP-CML）の CML 患者又は Ph+ ALL 患者</li> <li>ダサチニブ又はニロチニブのいずれかによる前治療に抵抗性又は不耐容である CML 患者、若しくは 1 種類以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である Ph+ ALL 患者（AP24534-11-106 試験 CSR Appendix 16.1.1、9.3.1 項）</li> <li>年齢 18 歳以上の者</li> <li>Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 2 以下である者</li> <li>腎機能、肝機能及び脾臓機能に異常が認められない者</li> <li>スクリーニング時の心電図検査において Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）が正常である者</li> </ul> |
| 用法・用量   | 第 I 相部分の用量漸増期では、30mg 又は 45mg 1 日 1 回投与。第 I 相部分で決定した推奨用量に基づき、第 II 相部分の継続期では 45 mg を投与した。PK 評価のため、第 II 相部分の 3 例に 15mg を 7 日間 1 日 1 回経口投与し、8 日目の PK 評価終了後にこれらの被験者のポナチニブの用量を 45 mg まで増量した。   |
| 被験者数    | 計画時組み入れ被験者数：34 例<br>解析時被験者数：35 例   |
| 有効性評価項目 | <u>主要評価項目</u><br>CP-CML 患者：MCyR、AP-CML、BP-CML 及び Ph+ ALL 患者：MaHR<br><u>副次評価項目</u><br>MCyR、分子遺伝学的大奏効（MMR）、奏効到達期間、奏効持続期間、PFS、OS  |
| 安全性評価項目 | DLT（第 I 相部分）、有害事象、バイタルサイン（脈拍数、血圧、呼吸数、口腔体温）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）、理学的検査、12 誘導心電図、心エコー  |

## 【結果】

## ＜安全性評価項目（第 I 相部分）＞

30mg 1 日 1 回群において、Ph+ALL 患者 1 例に DLT（グレード 5 の肝不全）が発現した。30mg 群では、その他の DLT の発現はなく、45mg へ用量漸増した。45mg 群では 6 例中 1 例に DLT（グレード 4 のリパーゼ増加及びグレード 3 のアミラーゼ増加）が発現した。45mg は MTD とは判断されなかった。第 II 相部分で検討する推奨用量として 45mg が選択された。

試験期間中、被験者全例に有害事象が発現し、治験薬と関連のある有害事象が 34 例（97.1%）に発現した。重篤な有害事象が 15 例（42.9%）に発現し、治験薬と関連のある重篤な有害事象が 11 例（31.4%）に発現した。死亡した被験者は 14 例（40.0%）で、全例が進行期患者であった。進行期患者における死亡した被験者の割合は 77.8%であった。投与中断、減量又は投与中止に至った有害事象は 22 例（62.9%）に発現し、このうち投与中止に至った有害事象は 4 例（11.4%）に発現した。

治療集団の発現率が 25%以上の有害事象は、血小板数減少及び発熱（各 65.7%）、高血圧（45.7%）及び好中球数減少（34.3%）、リパーゼ増加、皮膚乾燥及び発疹（各 31.4%）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数減少及び下痢（各 25.7%）であった。最もよくみられたグレード 3 又は 4 の有害事象（治療集団の発現率が 25%以上）は、血小板数減少（57.1%）、高血圧（37.1%）、好中球数減少（34.3%）及び白血球数減少（25.7%）であった。

## ＜有効性主要評価項目＞

CP-CML 患者で 12 箇月目までに MCyR に到達又は MCyR を維持した被験者の割合は 64.7%（6 箇月目まで 58.8%）であった。MCyR 率の片側 95%CI の下限は 42.0%であり、事前に規定した治療成功基準（MCyR 率 10%）を上回った。進行期患者（AP-CML、BP-CML 及び Ph+ALL 患

者)では、12箇月目までにMaHRに到達又はMaHRを維持した被験者の割合は61.1% (6箇月目まで61.1%)であった。MaHR率の片側95%信頼区間の下限は39.2%であり、事前に規定した治療成功基準 (MaHR率10%)を上回った。

<有効性副次的評価項目>

・確定MCyR、分子遺伝学的大奏効 (MMR)

CP-CML患者17例のうち、12箇月目までに確定MCyRに到達又は確定MCyRを維持した被験者は10例 (58.8%)、MMR、MR4又はMR4.5に到達した被験者はそれぞれ6例 (35.3%)、5例 (29.4%)、4例 (23.5%)であった。進行期患者18例のうち、MCyRに到達又は確定MCyRを維持した被験者は、AP-CML患者及びBP-CML患者で1例及び2例 (各50.0%)であり、Ph+ALL患者では2例 (16.7%)であった。AP-CML患者及びPh+ALL患者のうちMMRに到達した被験者はいなかった。BP-CML患者では、1例 (25.0%)がMMR (MR4)に到達した。

・奏効到達期間

CP-CML患者の奏効例におけるMCyR到達期間の中央値は85.0日、CHR到達期間の中央値は8日、MMR到達期間の中央値は85.0日であった。進行期患者全体のMaHR到達例11例におけるMaHR到達期間の中央値は15.0日であり、病期別では、BP-CML患者及びPh+ALL患者 (それぞれ16.0日及び15.0日)に比べてAP-CML患者 (39.0日)で長かった。MCyR到達例8例におけるMCyR到達期間の中央値は29.0日、MMR到達例1例 (BP-CML患者)のMMR到達期間は58.0日であった

・奏効持続期間

CP-CML患者におけるCHR、MCyR、MMR持続期間は、中央値に達しなかった。MaHRに到達した進行期患者11例におけるMaHR持続期間の中央値は110.0日であった。MCyRに到達した進行期患者8例 (開始用量は45mg)におけるMCyR持続期間の中央値は169.0日であった。

・無増悪生存期間

CP-CML患者では、無増悪生存期間 (PFS)は中央値に達しなかった。進行期患者のPFSの中央値は101.5日であった。

・全生存期間

CP-CML患者では、全生存期間 (OS)は中央値に達しなかった。進行期患者のOSの中央値は309.0日であった。

社内資料：国内第I/II相試験

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはポナチニブとして45mg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。」です。

〔海外第Ⅱ相試験〕<sup>3)</sup>

|         |   |
|---------|---|
| 目的      | ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容、若しくはT315I変異を有する慢性期（CP）、移行期（AP）又は急性転化期（BP）のCML患者、若しくはPh+ALL患者を対象にボナチニブの有効性を検討する  |
| 治験デザイン  | 非盲検、単一群、国際共同、多施設共同試験  |
| 対象      | いずれかのチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）治療後、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容、若しくはT315I変異を有するCP-CML、AP-CML、BP-CML又はPh+ALLの患者   |
| 主な選択基準  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢18歳以上のいずれかの病期（CP、AP又はBP）のCML患者又はPh+ALL患者</li> <li>・ダサチニブ又はニロチニブによる治療歴を有し、いずれかに抵抗性又は不耐容である、若しくはいずれかのTKIによる治療後にT315I変異を有する者（組み入れ時に変異が確認された者）</li> <li>・Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のperformance status（PS）が2以下であり、3箇月以上の生存が可能であると判断される者</li> <li>・腎機能、肝機能及び脾機能に異常が認められず（異常が認められない状態については、治験実施計画書で定義した）、スクリーニング時の心電図検査によりQTcFが正常範囲内であることが確認された者</li> </ul> |
| 用法・用量   | 45mg を1日1回投与  |
| 被験者数    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・計画時組み入れ被験者：350例（治験実施計画書第3版の改訂より、約450例）</li> <li>・解析時組み入れ被験者：449例（データカットオフ日：2014年1月6日）</li> </ul>  |
| 有効性評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・CP-CML患者（コホートA及びB）は、12箇月までのMCyR率</li> <li>・AP-CML患者又はBP-CML/Ph+ALL患者（コホートC～F）は、6箇月までのMaHR率</li> </ul>   |
| 安全性評価項目 | 有害事象の発現率、重症度及び種類、並びに理学的検査、バイタルサイン、臨床検査、心電図、心エコーの臨床的に重要な変化   |

## 【結果】

## &lt;主要評価項目&gt;

- ・CP-CML患者：細胞遺伝学的奏効

CP-CML患者における12箇月までのMCyR率は55.8%であった。コホート別のMCyR率は、コホートA（抵抗性/不耐容CP-CML）が51.2%、コホートB（T315I CP-CML）が70.3%であった。

- ・AP-CML患者及びBP-CML/Ph+ALL患者の主要評価項目：血液学的奏効

AP-CML患者における6箇月までのMaHR率は56.6%であった。コホート別のMaHR率は、コホートC（抵抗性/不耐容AP-CML）が56.9%、コホートD（T315I AP-CML）が55.6%であった。

BP-CML/Ph+ALL患者における6箇月までのMaHR率は34.0%であった。コホート別のMaHR率は、コホートE（抵抗性/不耐容BP-CML/Ph+ALL）が35.4%、コホートF（T315I BP-CML/Ph+ALL）が32.6%であった。

## &lt;副次的評価項目&gt;

- ・分子遺伝学的大奏効（MMR）

CP-CML患者（コホートA及びB）におけるMMR率は38.2%（102例）、MR4.5率は19.9%（53例）であった。AP-CML患者（コホートC及びD）のMMR率は20.5%（17例）、MR4.5率は6.0%（5例）であった。BP-CML/Ph+ALL患者（コホートE及びF）のMMR率は11.7%（11例）、MR4.5率は3.2%（3例）であった。

- ・奏効到達期間

解析時点（2014年1月6日）、CP-CML患者のMCyR到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は84日（49～343日）であり、MMR到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は168日（55～965日）であった。

解析時点（2014年1月6日）、AP-CML患者のMaHR到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は21日（12～176日）、MCyR到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は111.5日（25～295日）、MMR到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は336日（55～925日）であった。

解析時点（2014年1月6日）、BP-CML/Ph+ALL患者のMaHR到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は26.0日（11～168日）であり、MCyR到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）

は 55 日 (27~168 日)、MMR 到達期間 (奏効例のみ) の中央値 (範囲) は 56 日 (54~113 日) であった。

・奏効持続期間

CP-CML 患者の MCyR (149 例) 持続期間の範囲は 0.1~121.0 週であり、中央値には達していなかった。MCyR を維持している被験者の割合は 52 週目までで 90.2%、104 週目までで 86.9% であった。CP-CML 患者の MMR (102 例) 持続期間の範囲は 0.1~145.1 週であり、中央値には達していなかった。MMR を維持している被験者の割合は、52 週目までで 74.0%、104 週目までで 66.3% であった。

AP-CML 患者の MaHR (47 例) 持続期間の中央値 (範囲) は 56.0 週 (5.0~153.3 週) であった。MaHR を維持している被験者の割合は、52 週目までで 51.03%、104 週目までで 29.0% であった。BP-CML/Ph+ ALL 患者の MaHR (32 例) 持続期間の中央値 (範囲) は 18.0 週 (7.7~136.1 週) であった。MaHR を維持している被験者の割合は、52 週目までで 25.96%、104 週目までで 12.98% であった。

<安全性>

解析時点までの有害事象が 448 例 (99.8%) に発現し、治験薬と関連のある有害事象は 419 例 (93.3%) に発現した。重篤な有害事象は半数以上の 277 例 (61.7%) で発現し、治験薬と関連のある重篤な有害事象は 137 例 (30.5%) で発現した。死亡した被験者の割合は 143 例 (31.8%) であった。死亡した被験者の割合は進行期白血病患者で高く、特に BP-CML/Ph+ALL 患者で高かった。投与遅延、減量又は投与中止に至った有害事象は 361 例 (80.4%) 発現し、投与中止に至った有害事象は 68 例 (15.1%) で発現した。

治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) が 99.8% の被験者に発現し、TEAE の発現率は各病期で同程度であった。グレード 3 又は 4 の TEAE のうち、発現率が高かったのはいずれも血液学的事象である血小板数減少 (35.6%)、好中球数減少 (22%) 及び貧血 (14.9%) であった。その他の頻度が高かったグレード 3 又は 4 の TEAE は、リパーゼ増加 (11.8%)、高血圧 (9.6%)、新生物進行 (8.7%) 及び腹痛 (8.5%) であった。第 I 相用量漸増試験の DLT であった膵炎は 30 例 (6.7%) に発現し、グレード 3 又は 4 の膵炎は、25 例 (5.6%) に発現した。

社内資料：海外第 II 相試験

## (4) 検証的試験

## 1) 有効性検証試験

〔海外第Ⅲ相試験〕<sup>4)</sup>

|         |   |
|---------|---|
| 目的      | 12 箇月までの分子遺伝学的大奏効 (MMR) 率を指標としてポナチニブの有効性をイマチニブと比較する   |
| 治験デザイン  | 非盲検、二群、国際共同、多施設共同試験   |
| 対象      | CP-CML と新たに診断された患者  |
| 主な選択基準  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢 18 歳以上の男女</li> <li>・CP-CML の診断から 6 箇月以内の者 (Talpac et al, 2006)</li> <li>・細胞遺伝学的評価により、t (9 ; 22) フィラデルフィア染色体上にBCR-ABL融合腫瘍たん白質が確認された者</li> <li>・Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) が2以下の患者</li> <li>・肝機能、腎機能及び膵臓の状態に異常が認められない者</li> </ul> |
| 用法・用量   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ポナチニブ：開始用量は 45mg 1 日 1 回経口投与</li> <li>・イマチニブ：開始用量は 400mg 1 日 1 回経口投与</li> </ul>   |
| 被験者数    | 目標組み入れ被験者：528 例 (各群 264 例)  |
| 有効性評価項目 | <u>主要評価項目</u><br>12 箇月までの MMR 率<br><u>副次的評価項目</u><br>MR4 (BCR-ABL <sup>IS</sup> が 0.01%以下) 及び MR4.5 (BCR-ABL <sup>IS</sup> が 0.032%以下)  |
| 安全性評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象の発現率、重症度及び種類</li> <li>・理学的検査所見、バイタルサイン及び臨床検査値の臨床的に重要な変化</li> </ul>  |

## 【結果】

## &lt;主要評価項目&gt;

治験が早期中止したため、いずれの評価項目についても事前に規定した解析計画に従った評価が実施できなかった。試験中止時、主要評価項目である 12 箇月までの MMR 率を評価するための 12 箇月目の分子遺伝学的奏効評価を実施したのは 23 例のみであった。

本剤群 10 例及びイマチニブ群 13 例を対象に評価した 12 箇月までの MMR 率は、本剤群で 80%、イマチニブ群で 39%であり、本剤群の方がイマチニブ群に比べ著しく高かった ( $p=0.074$ )。主要評価項目より早期の評価時点における MMR 率は本剤群の方がイマチニブ群に比べ著しく高く、投与間の差は統計学的に有意であった (すべての評価時点で  $p<0.001$ )。3、6 及び 9 箇月までの MMR 率は、ポナチニブ群ではそれぞれ 31%、62%、86%であり、イマチニブ群ではそれぞれ 3%、22%、33%であった。

3、6、9 及び 12 箇月までの MR4 率及び MR4.5 率に関して、すべての評価時点において、本剤群ではイマチニブ群に比べ統計学的に有意に高い MR4 率及び MR4.5 率が得られた ( $p=0.023$  以下)。3、6、9 及び 12 箇月までの MR4 率は、本剤群で 7%、32%、64%及び 60%、イマチニブ群で 0%、1%、4%及び 0%であった。3、6、9 及び 12 箇月までの MR4.5 率は、本剤群で 5%、16%、32%及び 60%、イマチニブ群で 0%、0%、0%及び 0%であった。

ベースライン後の MMR が評価可能であったポナチニブ群 149 例及びイマチニブ群 142 例を対象とした最良効果としての MMR 率は本剤群で 41%、イマチニブ群で 18%、最良効果としての MR4 率は本剤群で 21%、イマチニブ群で 1%、最良効果としての MR4.5 率はポナチニブ群で 15%、イマチニブ群で 0%であり、いずれも本剤群で有意に高く (いずれも  $p < 0.001$ )、これらの最良効果は投与期間が長いほど高くなった。

## &lt;副次的評価項目&gt;

MMR、MR4 及び MR4.5 到達期間 (日) について、奏効到達期間はイマチニブ群に比べて本剤群で短かった。奏効例の MMR 到達期間の中央値は本剤群で 100 日、イマチニブ群で 169 日、MR4 到達期間の中央値は本剤群で 169 日、イマチニブ群で 216 日、MR4.5 到達期間の中央値は本剤群で 171 日であった (イマチニブ群では MR4.5 到達例はいなかった)。

## &lt;安全性&gt;

治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) の発現率は、本剤群で 95.5%、イマチニブ群で 95.4%であり、いずれも同程度であったが、重症度がグレード 3 以上の有害事象の発現率 (本剤群 59.1%、

イマチニブ群 28.9%) 及び重篤な有害事象の発現率 (本剤群 31.8%、イマチニブ群 8.6%) は本剤群の方がイマチニブ群に比べ高かった。

本剤群で発現率が 15%以上の TEAE は、発疹、腹痛、頭痛、リパーゼ増加、便秘、筋肉痛、血小板数減少、悪心、疲労、発熱、関節痛、皮膚乾燥及び高血圧であった。イマチニブ群で発現率が 15%以上の TEAE は、悪心、筋痙縮、下痢、眼窩周囲浮腫、疲労、嘔吐、発疹、筋肉痛及び関節痛であった。

イマチニブ群に比べ本剤群で発現率が 10%超高かった TEAE は、発疹、腹痛、頭痛、リパーゼ増加、便秘、血小板数減少、皮膚乾燥、高血圧、アラニンアミノトランスフェラーゼ、増加及び発熱であった。ポナチニブ群に比べイマチニブ群で発現率が 10%超高かった TEAE は、筋痙縮、眼窩周囲浮腫、下痢及び悪心であった。

社内資料：海外第Ⅲ相試験

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容)

該当資料なし

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件に基づき、全症例を対象とした使用成績調査を実施し、2024年3月に全例調査に関する承認条件を満たしたことが確認されたため、以下の承認条件が解除された。

「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。」

### 【調査の目的】

本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する以下の事項等を把握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。

- ①未知の副作用
- ②本剤の使用実態下における副作用の発生状況の把握
- ③安全性等に影響を与えると考えられる要因
- ④有効性等に影響を与えると考えられる要因

### 【調査の項目】

患者背景、本剤や他の治療薬の投与状況、有害事象や臨床検査値等の安全性情報、骨髄検査や血液学的効果等の有効性情報 等

- ・重点調査項目：血管閉塞性事象

## (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

イマチニブメシル酸塩、ダサチニブ水和物、ニロチニブ塩酸塩水和物等

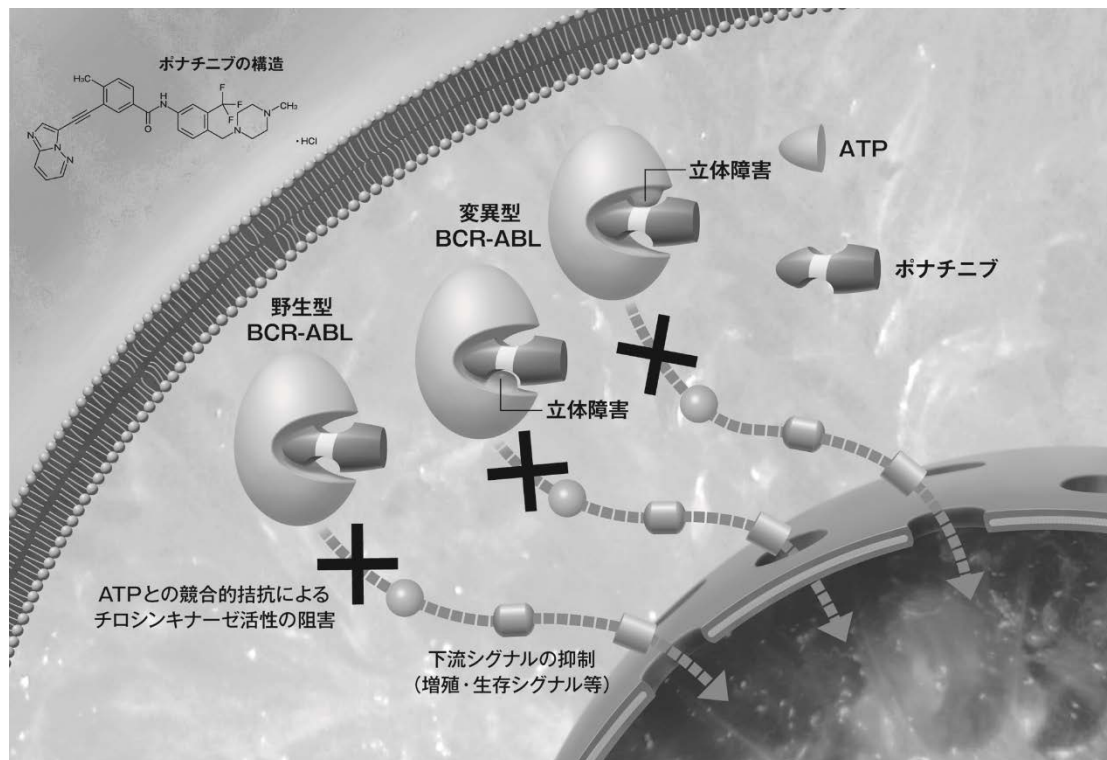
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>5)</sup>

ポナチニブは、コンピューターを活用したレセプタータンパク質とリガンドの相互作用解析に基づく分子設計創薬により ARIAD 社が開発した、経口 breakpoint cluster region-abelson (BCR-ABL) 阻害薬である。BCR-ABL は、慢性骨髄性白血病 (CML) 及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) の発症原因となる異常なチロシンキナーゼであり、ポナチニブは野生型 BCR-ABL 及び他の治療薬に対して抵抗性となる変異型 BCR-ABL を含む、あらゆる BCR-ABL に対し阻害作用を示す。

*In vitro* において、野生型 ABL 及び T315I 変異型 ABL の *in vitro* チロシンキナーゼ活性を阻害する (IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.4 及び 2.0 nM)。また、チロシンキナーゼである RET、FLT3、KIT 及び FGFR、PDGFR、VEGFR、EPH などの各増殖因子受容体ファミリー及び SRC ファミリーキナーゼのそれぞれ野生型及び各種変異体に対して *in vitro* キナーゼ活性阻害を示した (IC<sub>50</sub> 値は 20 nM 以下)。





〔ポナチニブの108種類のキナーゼに対する *in vitro* 阻害プロファイル〕

| IC <sub>50</sub> ≤ 2 nM |                       | IC <sub>50</sub> ≤ 20 nM |                       | IC <sub>50</sub> ≤ 200 nM |                       | IC <sub>50</sub> > 200 nM |                       |
|-------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
| Kinase                  | IC <sub>50</sub> (nM) | Kinase                   | IC <sub>50</sub> (nM) | Kinase                    | IC <sub>50</sub> (nM) | Kinase                    | IC <sub>50</sub> (nM) |
| ABL                     | 0.4                   | BLK                      | 6.1                   | BMX /ETK                  | 47                    | AKT2/PKBb                 | >1,000                |
| ABL (H396P)             | 0.3                   | CSK                      | 12.7                  | BRK                       | 51                    | ALK                       | >1,000                |
| ABL (M351T)             | 0.3                   | DDR2                     | 16.1                  | EPHA1                     | 143                   | Aurora A                  | >1,000                |
| ABL (Q252H)             | 0.4                   | EPHA2                    | 2.1                   | ERBB4 /HER4               | 176                   | Aurora B                  | 543                   |
| ABL (T315I)             | 2.0                   | EPHA3                    | 6.7                   | JAK1                      | 32                    | Aurora C                  | >1,000                |
| ABL (Y253F)             | 0.3                   | EPHA7                    | 8.5                   | JAK2                      | 169                   | AXL                       | >1,000                |
| ABL2/ARG                | 0.8                   | EPHA8                    | 2.5                   | JAK3                      | 91                    | BTK                       | 849                   |
| EPHA4                   | 1.1                   | EPHB4                    | 10.2                  | KIT (D816V)               | 152                   | BTK (E41K)                | >1,000                |
| EPHA5                   | 0.7                   | FGFR1                    | 2.2                   | KIT (V654A)               | 78                    | CDK2/cyclin E             | >1,000                |
| EPHB1                   | 1.2                   | FGFR1 (V561M)            | 7.3                   | P38b                      | 173                   | CTK/MATK/HYL              | >1,000                |
| EPHB2/HEK5              | 0.6                   | FGFR3                    | 18.2                  | P70S6K                    | 94                    | EGFR                      | >1,000                |
| EPHB3                   | 1.1                   | FGFR4                    | 7.7                   | PYK2/FAK2                 | 35                    | EGFR (L858R、T790M)        | >1,000                |
| FGFR2                   | 1.6                   | FLT1 /VEGFR1             | 3.7                   | TYK2                      | 177                   | EGFR (L858R)              | 211                   |
| FGFR2(N549H)            | 0.4                   | FLT3                     | 12.6                  |                           |                       | EGFR (L861Q)              | 536                   |
| FGR                     | 0.5                   | FLT4                     | 2.3                   |                           |                       | EGFR (T790M)              | >1,000                |
| FRK/PTK5                | 1.3                   | FMS                      | 8.6                   |                           |                       | ERBB2 /HER2               | >1,000                |
| FYN                     | 0.4                   | KDR/VEGFR2               | 2.9                   |                           |                       | FAK/PTK2                  | >1,000                |
| HCK                     | 0.1                   | KIT                      | 12.5                  |                           |                       | FER                       | 560                   |
| KIT (V560G)             | 0.4                   | KIT (D816H)              | 16.0                  |                           |                       | FES/ FPS                  | 768                   |
| LCK                     | 0.3                   | P38a                     | 9.8                   |                           |                       | FLT3 (D835Y)              | 948                   |
| LYN                     | 0.2                   | PDGFRα (D842V)           | 15.6                  |                           |                       | IGF1R                     | >1,000                |
| LYNB                    | 0.2                   | PDGFRα (T674D)           | 3.0                   |                           |                       | IR                        | >1,000                |
| PDGFRα                  | 1.1                   | PDGFRβ                   | 7.7                   |                           |                       | IRR/INSRR                 | >1,000                |
| PDGFRα(V561D)           | 0.8                   | RAF/RAF1                 | 13.7                  |                           |                       | ITK                       | >1,000                |
| RET                     | 0.2                   | RET (V804L)              | 3.7                   |                           |                       | MER                       | 406                   |
| RET (V804M)             | 1.4                   | SRC                      | 5.4                   |                           |                       | MET                       | >1,000                |
| YES                     | 0.9                   | TIE2                     | 14.3                  |                           |                       | mTOR                      | >1,000                |
|                         |                       | TRKA/NTRK1               | 11.4                  |                           |                       | MUSK                      | 694                   |
|                         |                       | TRKB/NTRK2               | 15.1                  |                           |                       | PKA                       | 613                   |
|                         |                       | TRKC/NTRK3               | 13.2                  |                           |                       | PKCtheta                  | >1,000                |
|                         |                       |                          |                       |                           |                       | RON/MST1R                 | >1,000                |
|                         |                       |                          |                       |                           |                       | ROS                       | >1,000                |
|                         |                       |                          |                       |                           |                       | SRC (T341M)               | >1,000                |
|                         |                       |                          |                       |                           |                       | SYK                       | >1,000                |
|                         |                       |                          |                       |                           |                       | TEC                       | >1,000                |
|                         |                       |                          |                       |                           |                       | TYK1/LTK                  | >1,000                |
|                         |                       |                          |                       |                           |                       | TYRO3/SKY                 | >1,000                |
|                         |                       |                          |                       |                           |                       | ZAP70                     | >1,000                |

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

## ①抗悪性腫瘍効果：in vitro 試験

i) 野生型 BCR-ABL 又は変異型 BCR-ABL 依存性の Ba/F3 細胞の増殖に対する作用<sup>6~9)</sup>

ポナチニブは野生型 BCR-ABL 及び検討した 14 種類全ての臨床的に意味のある変異型 BCR-ABL (T315I を含む) を発現する Ba/F3 細胞の増殖を阻害し、その IC<sub>50</sub> 値は 0.5~36nM であった。ポナチニブの野生型 BCR-ABL に対する阻害作用 (IC<sub>50</sub> 値：0.5~0.8nM) は、イマチニブ (IC<sub>50</sub> 値：260~482nM) 及びニロチニブ (IC<sub>50</sub> 値：13~21nM) に比べ強力であり、ダサチニブ (IC<sub>50</sub> 値：0.8~0.9nM) と同程度以上であった。また、T315I 変異型 BCR-ABL を発現する細胞の増殖に対しては、ポナチニブのみに阻害活性が認められ (IC<sub>50</sub> 値：8~11nM)、イマチニブ、ニロチニブ及びダサチニブでは、検討した最高濃度 (10,000 nM) でも阻害活性はみられなかった。ポナチニブによる阻害作用が最も弱かった変異体は E255V (IC<sub>50</sub> 値：36nM) であった。この変異体はダサチニブ並びに、ニロチニブ及びイマチニブに対しても高い抵抗性を示した (IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 11nM、430nM 及び> 6,400nM)。

[野生型 BCR-ABL 又は 14 種類の変異型 BCR-ABL 依存性の Ba/F3 細胞の増殖に対するポナチニブ、イマチニブ、ニロチニブ及びダサチニブの影響]

| Ba/F3 細胞増殖抑制活性        |       |         |         |       |
|-----------------------|-------|---------|---------|-------|
| IC <sub>50</sub> (nM) |       |         |         |       |
| BCR-ABL               | ポナチニブ | イマチニブ   | ニロチニブ   | ダサチニブ |
| 野生型                   | 0.5   | 260     | 13      | 0.8   |
| M244V                 | 2.2   | 2,000   | 38      | 1.3   |
| G250E                 | 4.1   | 1,350   | 48      | 1.8   |
| Q252H                 | 2.2   | 1,325   | 70      | 3.4   |
| Y253F                 | 2.8   | 3,475   | 125     | 1.4   |
| Y253H                 | 6.2   | > 6,400 | 450     | 1.3   |
| E255K                 | 14    | 5,200   | 200     | 5.6   |
| E255V                 | 36    | > 6,400 | 430     | 11    |
| T315A                 | 1.6   | 971     | 61      | 125   |
| T315I                 | 11    | > 6,400 | > 2,000 | > 200 |
| F317L                 | 1.1   | 1,050   | 50      | 7.4   |
| F317V                 | 10    | 350     | nd      | 53    |
| M351T                 | 1.5   | 880     | 15      | 1.1   |
| F359V                 | 10    | 1,825   | 175     | 2.2   |
| H396P                 | 1.1   | 850     | 41      | 0.6   |
| 親細胞                   | 1,713 | > 6,400 | > 2,000 | > 200 |

[野生型 BCR-ABL 又は 5 種類の変異型 BCR-ABL 依存性の Ba/F3 細胞の増殖に対するポナチニブ、イマチニブ、ニロチニブ及びダサチニブの影響に関する同時検討]

| Ba/F3 細胞増殖抑制活性        |       |          |          |          |
|-----------------------|-------|----------|----------|----------|
| IC <sub>50</sub> (nM) |       |          |          |          |
| BCR-ABL               | ポナチニブ | イマチニブ    | ニロチニブ    | ダサチニブ    |
| 野生型                   | 0.8   | 462      | 21       | 0.9      |
| Y253F                 | 0.9   | 3,111    | 66       | 0.6      |
| E255K                 | 3.2   | 3,731    | 106      | 1.5      |
| T315I                 | 8     | > 10,000 | > 10,000 | > 10,000 |
| M351T                 | 1.0   | 1429     | 13       | 0.9      |
| H396P                 | 0.6   | 996      | 20       | 0.4      |
| 親細胞                   | 1,126 | > 10,000 | > 10,000 | > 10,000 |

- ii) 野生型 BCR-ABL 又は T315I 変異型 BCR-ABL を発現する細胞に対するポナチニブ、ニロチニブ及びダサチニブによるアポトーシスの誘導作用及び ABL 及び CRKL のリン酸化に対する影響<sup>10, 11)</sup>

野生型 BCR-ABL 又は T315I 変異型 BCR-ABL を発現する Ba/F3 細胞では、ポナチニブは EC<sub>50</sub> (50%有効濃度) 値 2~57 nM でアポトーシスを誘導し、IC<sub>50</sub> 値 25~78nM で BCR-ABL のリン酸化を阻害した。BCR-ABL 陽性細胞株の 1 つである K562 細胞では、ポナチニブによる強力なアポトーシス誘導作用及び BCR-ABL リン酸化阻害作用も認められた。一方、ニロチニブ及びダサチニブは、野生型 BCR-ABL を発現する細胞では、アポトーシスを誘導し、BCR-ABL のリン酸化を阻害したが、T315I 変異型 BCR-ABL を発現する細胞では、このような作用を示さなかった。

〔野生型 BCR-ABL 又は T315I 変異型 BCR-ABL を発現する細胞に対するポナチニブ、ニロチニブ及びダサチニブによるアポトーシスの誘導〕

|       | 50%有効濃度 [EC <sub>50</sub> (nM) ] |                      |                            |
|-------|----------------------------------|----------------------|----------------------------|
|       | K562<br>野生型 BCR-ABL              | Ba/F3<br>野生型 BCR-ABL | Ba/F3<br>T315I 変異型 BCR-ABL |
| ポナチニブ | 2                                | 16                   | 57                         |
| ニロチニブ | 34                               | 332                  | > 5,000                    |
| ダサチニブ | 2                                | 17                   | > 5,000                    |

〔野生型 BCR-ABL 又は T315I 変異型 BCR-ABL を発現する細胞での ABL 及び CRKL のリン酸化に対するポナチニブ、ニロチニブ及びダサチニブの影響〕

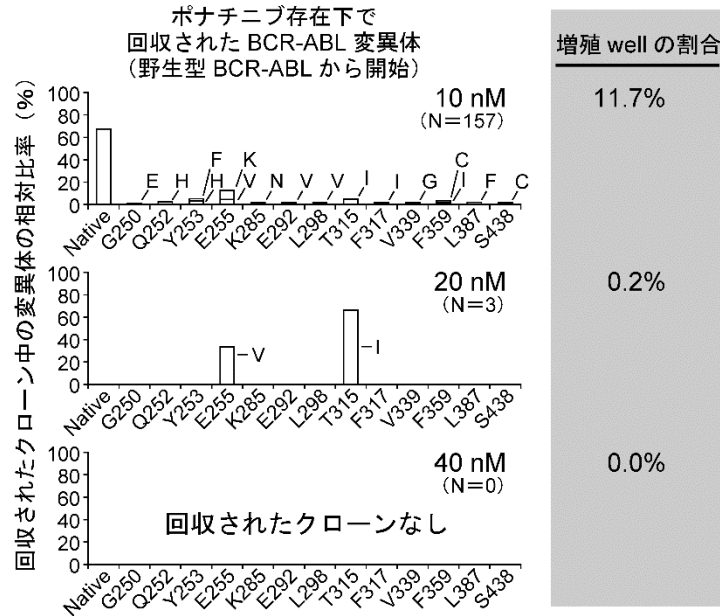
|       | 50%有効濃度 [EC <sub>50</sub> (nM) ] |        |                      |        |                            |         |
|-------|----------------------------------|--------|----------------------|--------|----------------------------|---------|
|       | K562<br>野生型 BCR-ABL              |        | Ba/F3<br>野生型 BCR-ABL |        | Ba/F3<br>T315I 変異型 BCR-ABL |         |
|       | p-BCR-ABL                        | p-CRKL | p-BCR-ABL            | p-CRKL | p-BCR-ABL                  | p-CRKL  |
| ポナチニブ | 7                                | 68     | 25                   | 83     | 78                         | 580     |
| ニロチニブ | 21                               | 607    | 53                   | 125    | > 1,000                    | > 1,000 |
| ダサチニブ | 0.6                              | 16     | 4                    | 19     | > 1,000                    | > 1,000 |

- ii) 細胞を用いる突然変異誘発スクリーニング試験における抵抗性 BCR-ABL 変異体の出現に対するポナチニブ単独の抑制作用<sup>12)</sup>

ポナチニブに対する抵抗性を示す BCR-ABL キナーゼドメインのその他の突然変異があるか否かを検討するため、加速突然変異誘発スクリーニング試験を実施した。

野生型 BCR-ABL を発現する Ba/F3 細胞を用いたスクリーニングを実施し (別々に 3 回)、変異原物質に曝露させた Ba/F3 細胞を、様々な濃度のポナチニブ (10、20、40nM) を添加した合計 1440 のウェルに播種した。

10nM のポナチニブに曝露させた細胞では、増殖が限定的に認められ、様々な突然変異が低頻度で検出された。20nM のポナチニブに曝露させた細胞では、増殖が顕著に抑制され、E255V 及び T315I の 2 種類の突然変異体のみが生存していた。40nM のポナチニブ存在下では、3 回全ての試験で *in vitro* 抵抗性変異体の出現が完全に抑制された。



〔細胞を用いる突然変異誘発スクリーニング試験における抵抗性 BCR-ABL 変異体の出現に対するポナチニブ単独の抑制作用〕

野生型 BCR-ABL を発現する Ba/F3 細胞を N-エチル-N-ニトロソウレア (ENU) で処理し、濃度 10、20、40nM のポナチニブ存在下で培養した後に回収した抵抗性クローン。  
各バーは、回収されたサブクローン中の BCR-ABL キナーゼドメイン変異体の相対的割合を示す。増殖が認められたウェルの割合を各グラフの右側に示す。  
棒グラフ下のアルファベットと数字は誘導された BCR-ABL 変異体の変異前の配列番号とそのアミノ酸を示し、棒グラフのアルファベットは変異後のアミノ酸を示す。

②抗悪性腫瘍効果：in vivo 試験

i) 野生型 BCR-ABL 依存性の Ba/F3 細胞移植生存性モデルの生存期間に対するポナチニブの影響<sup>13)</sup>

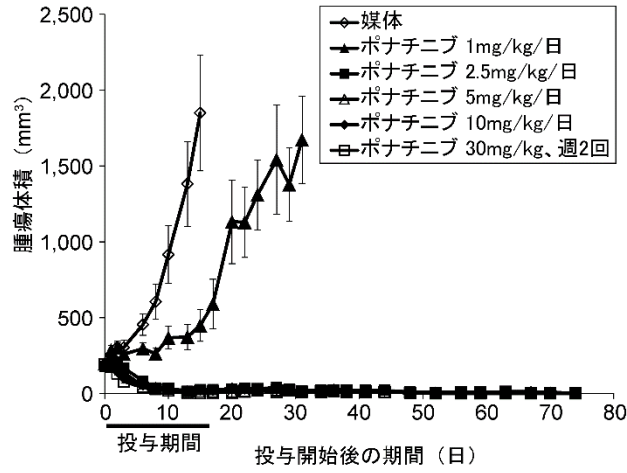
野生型 BCR-ABL を発現する Ba/F3 細胞を静脈内播種したマウス生存性モデルに、ポナチニブを投与したところ、対照群 (生存期間中央値 19 日) と比較して、用量依存的な生存期間の延長効果が認められた。ポナチニブを投与量 1、2.5、5 及び 10 mg/kg/日で 19 日間経口投与した結果、生存期間中央値はそれぞれ 32%、45%、63%及び 100%延長した (4 用量全てで  $p < 0.01$ )。

〔野生型 BCR-ABL 依存性 Ba/F3 移植マウスモデルでの生存期間に対するポナチニブの影響〕

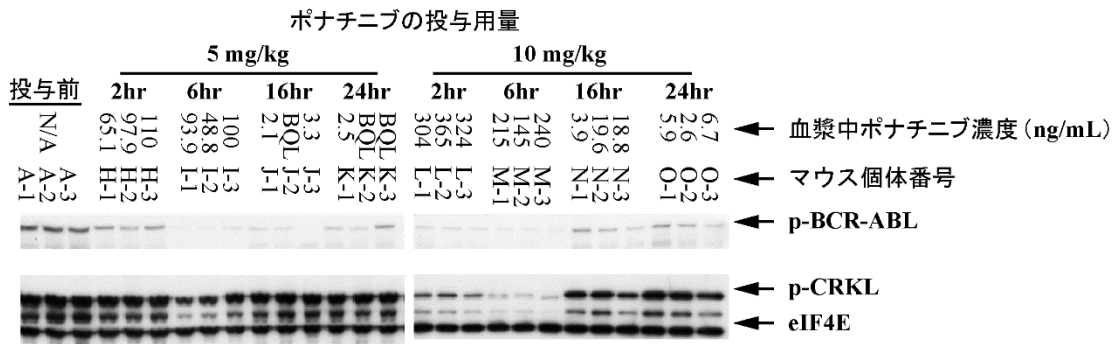
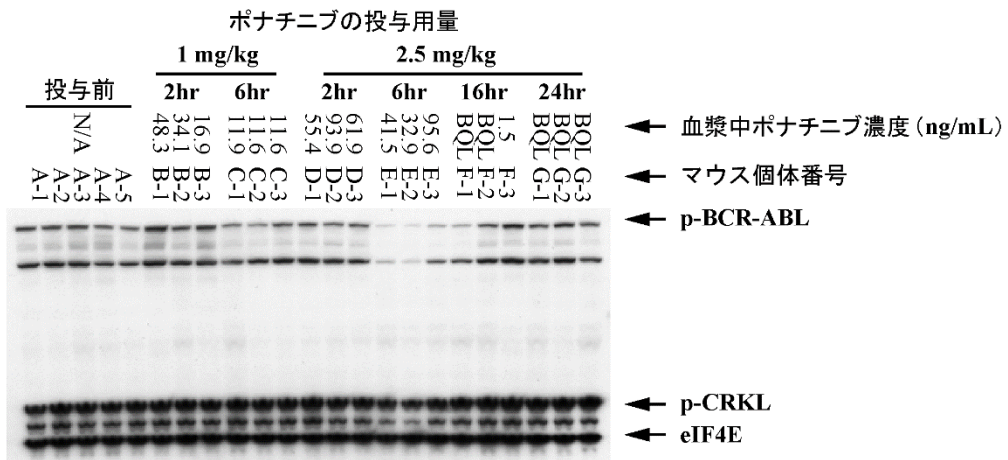
| 群 | 被験物質  | 投与量 (mg/kg) | 投与方法          | 生存期間中央値 (日) | 生存期間延長率 (%) | p 値    |
|---|-------|-------------|---------------|-------------|-------------|--------|
| 1 | 溶媒    | 0           | 1 日 1 回 19 日間 | 19.0        | 該当せず        | 該当せず   |
| 2 | ポナチニブ | 0.5         | 1 日 1 回 19 日間 | 24.0        | 26          | < 0.05 |
| 3 | ポナチニブ | 1           | 1 日 1 回 19 日間 | 25.0        | 32          | < 0.01 |
| 4 | ポナチニブ | 2.5         | 1 日 1 回 19 日間 | 27.5        | 45          | < 0.01 |
| 5 | ポナチニブ | 5           | 1 日 1 回 19 日間 | 31.0        | 63          | < 0.01 |
| 6 | ポナチニブ | 10          | 1 日 1 回 19 日間 | 38.0        | 100         | < 0.01 |

ii) 野生型 BCR-ABL 依存性 K562 細胞を皮下移植したマウス腫瘍モデルにおけるポナチニブの効力試験<sup>14, 15)</sup>

野生型 BCR-ABL を発現する K562 細胞を皮下移植したマウス異種移植モデルに、ポナチニブを投与したところ、腫瘍増殖が用量依存的に抑制された。ポナチニブを投与量 1mg/kg/日で 18 日間反復経口投与した結果、対照群と比較して腫瘍増殖が有意に抑制された ( $p < 0.01$ )。投与量 2.5、5 又は 10mg/kg/日で反復経口投与した場合には、全てのマウスで腫瘍退縮が認められた (1 群あたり 10 例)。最終投与後 8 週間の観察期間中、全てのマウスで腫瘍退縮が維持された。ポナチニブを投与したマウスの腫瘍では、BCR-ABL のリン酸化阻害が認められた。



〔野生型 BCR-ABL 依存性 K562 移植マウスモデルの腫瘍増殖に対するポナチニブの影響〕



〔野生型 BCR-ABL 依存性 K562 移植マウスモデル腫瘍でのシグナル伝達に対するポナチニブの影響〕

- iii) T315I 変異型 BCR-ABL 依存性の Ba/F3 細胞移植生存性モデルの生存期間に対するポナチニブの影響<sup>16)</sup>

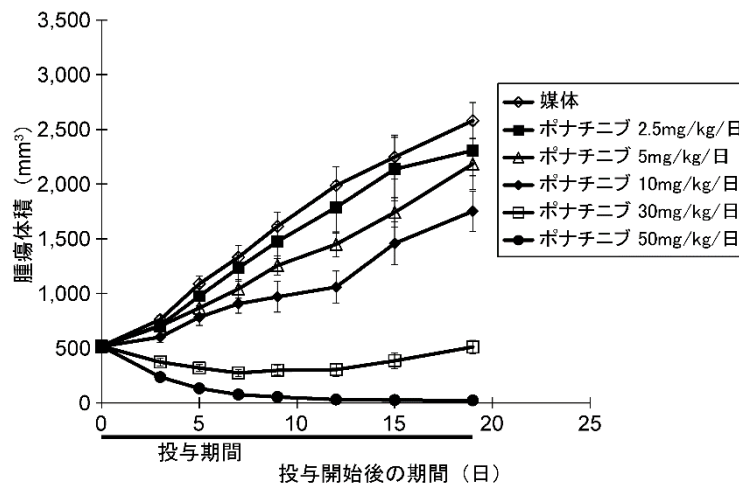
T315I 変異型 BCR-ABL を発現する Ba/F3 細胞を静脈内播種したマウス生存性モデルに、ポナチニブを投与したところ、対照群（生存期間中央値 16 日）に比べて、用量依存的な生存期間延長が認められた。ポナチニブを投与量 5、15 及び 25 mg/kg/日で 19 日間経口投与した結果、生存期間中央値は 22%、63%及び 88%延長した（3 投与量全てで  $p < 0.01$ ）。

〔T315I 変異型 BCR-ABL 依存性 Ba/F3 移植マウスモデルでの生存期間に対するポナチニブの影響〕

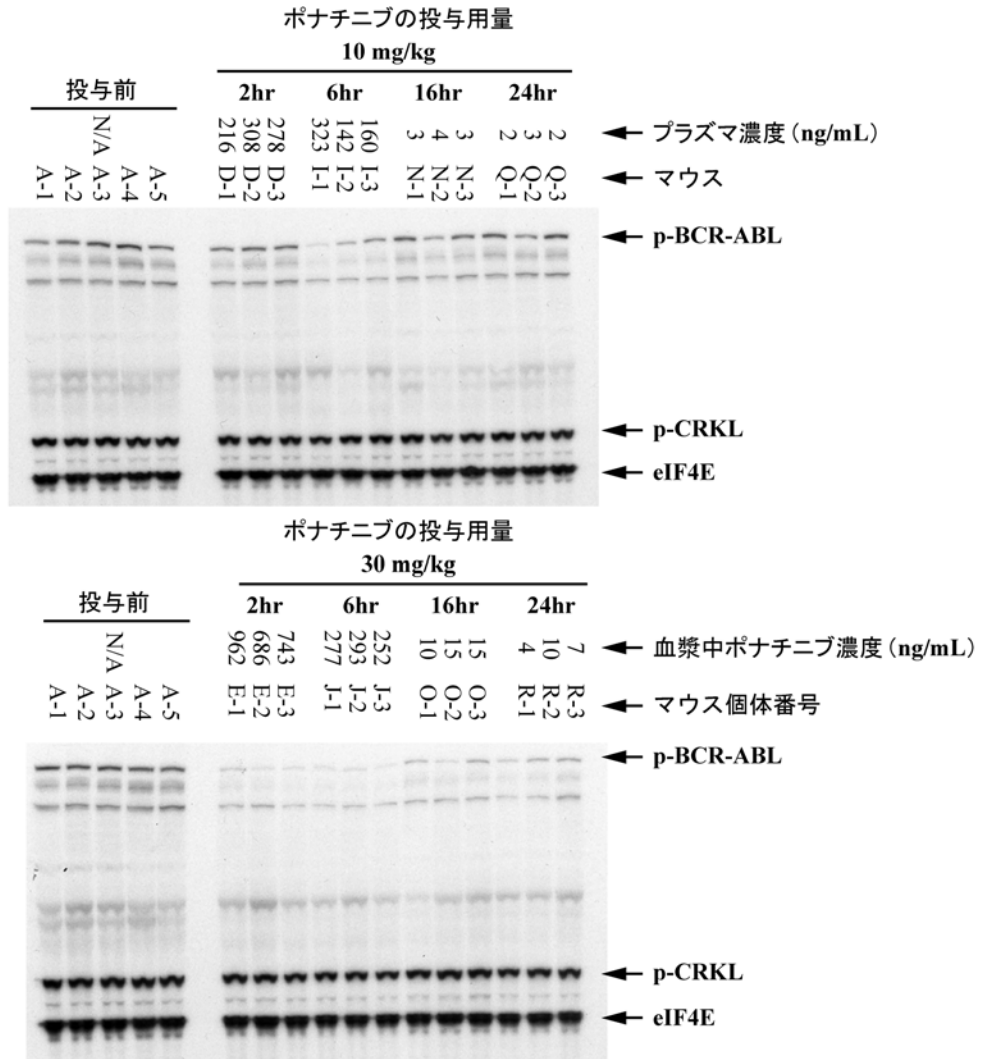
| 群 | 被験物質  | 投与量 (mg/kg) | 投与法           | 生存期間中央値 (日) | 生存期間延長率 (%) | p 値    |
|---|-------|-------------|---------------|-------------|-------------|--------|
| 1 | 溶媒    | 0           | 1 日 1 回 19 日間 | 16.0        | 該当せず        | 該当せず   |
| 2 | ポナチニブ | 1.25        | 1 日 1 回 19 日間 | 16.5        | 3           | > 0.05 |
| 3 | ポナチニブ | 2.5         | 1 日 1 回 19 日間 | 16.5        | 3           | > 0.05 |
| 4 | ポナチニブ | 5           | 1 日 1 回 19 日間 | 19.5        | 22          | < 0.01 |
| 5 | ポナチニブ | 15          | 1 日 1 回 19 日間 | 26.0        | 63          | < 0.01 |
| 6 | ポナチニブ | 25          | 1 日 1 回 19 日間 | 30.0        | 88          | < 0.01 |

- iv) T315I 変異型 BCR-ABL 依存性腫瘍を皮下移植したマウスモデルにおけるポナチニブの経口投与効力試験<sup>17, 18)</sup>

T315I 変異型 BCR-ABL を発現する Ba/F3 細胞を皮下移植したマウス異種移植モデルに、ポナチニブを投与したところ、腫瘍増殖が用量依存的に抑制された。ポナチニブを投与量 2.5 及び 5mg/kg/日で 19 日間反復経口投与した結果、対照群と比較して腫瘍増殖が抑制されたが、統計学的な有意差は認められなかった。投与量 10 及び 30mg/kg/日で反復経口投与した場合には、それぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖の阻害又は静止状態が認められた ( $p < 0.01$ )。また、投与量 50mg/kg/日で経口投与した場合には、統計学的に有意な腫瘍退縮が観察された ( $p < 0.01$ )。ポナチニブ投与群のマウスの腫瘍では、T315I 変異型 BCR-ABL のリン酸化阻害が認められた。



〔T315I 変異型 BCR-ABL 依存性 Ba/F3 移植マウスモデルでの腫瘍増殖に対するポナチニブの影響〕



[T315I 変異型 BCR-ABL 依存性 Ba/F3 移植マウスモデル腫瘍でのシグナル伝達に対するポナチニブの影響]

- (3) 作用発現時間・持続時間  
該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度

- 日本人慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者単回及び反復<sup>1)</sup>

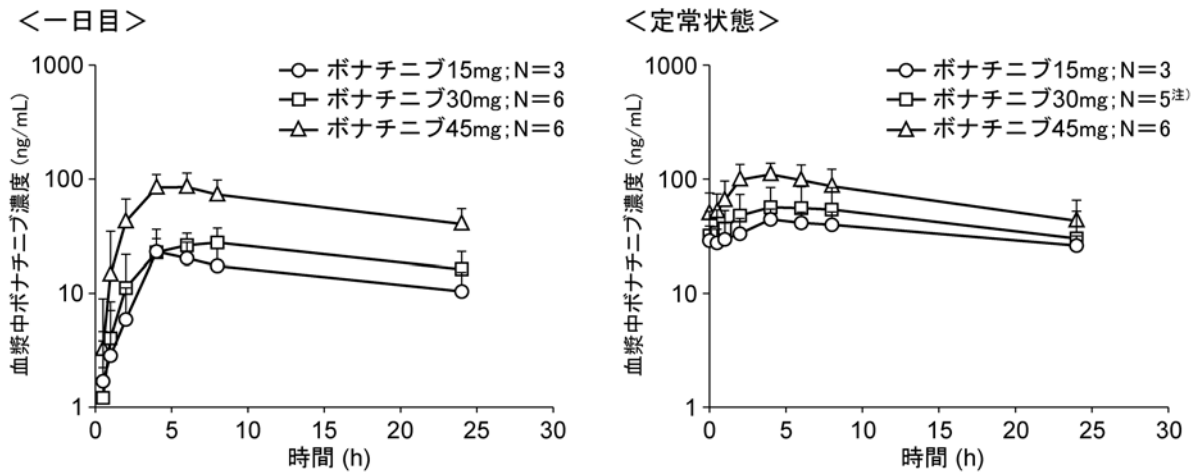
日本人慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者を対象に、本剤 15mg、30mg 又は 45mg を単回及び反復経口投与した結果を以下に示す。1 日目及び定常状態における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は、用量依存的に増加した。

〔単回及び反復投与後の薬物動態パラメータ〕

| 投与量   | 投与日   | 例数 | $C_{max}^a$<br>(ng/mL) | $T_{max}^b$<br>(h) | $AUC_{0-24}^a$<br>(ng·h/mL) | $R^c$      |
|-------|-------|----|------------------------|--------------------|-----------------------------|------------|
| 15 mg | 1 日目  | 3  | 22.84(30.2)            | 4.0(4.0-6.2)       | 316.29(38.6)                | —          |
|       | 8 日目  | 3  | 44.18(22.1)            | 4.0(4.0-7.8)       | 805.82(26.2)                | 2.55(21.2) |
| 30 mg | 1 日目  | 6  | 30.42(28.8)            | 6.8(3.9-8.1)       | 477.07(31.1)                | —          |
|       | 29 日目 | 5  | 53.42(50.1)            | 4.2(4.1-6.3)       | 963.42(58.8)                | 2.17(26.3) |
| 45 mg | 1 日目  | 6  | 86.43(27.6)            | 5.0(4.0-6.0)       | 1,333(32.9)                 | —          |
|       | 29 日目 | 6  | 110.7(24.2)            | 4.1(2.0-5.9)       | 1,675.8(39.1)               | 1.26(42.0) |

a : 幾何平均値 (CV %)、b : 中央値 (最小値-最大値)

c :  $AUC_{0-24}$  に基づく累積係数、幾何平均値 (CV %)



〔日本人慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者に本剤を 1 日 1 回 15mg、30mg、45mg で投与したときの 1 日目及び定常状態時 (15mg : 8 日目、30mg 及び 45mg : 29 日目) における血漿中濃度〕

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはボナチニブとして 45mg 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。」です。

## (3) 中毒域

該当資料なし



## (4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響<sup>19)</sup>

健康被験者に本剤 45mg を単回経口投与したとき、空腹時に比べて標準高脂肪食（約 900～1,000kcal、脂肪 500～600kcal）摂取後では、 $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 0.94 倍及び 1.1 倍であった。また、健康被験者に本剤 45mg を単回経口投与したとき、空腹時に比べて標準低脂肪食（約 547kcal、脂肪 63kcal）摂取後では、 $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 0.94 倍及び 0.98 倍であった。

## ② 併用薬の影響

・健康被験者において、本剤 15mg と CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾール 400mg を併用したとき、単独投与に比べて本剤の  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 47% 及び 78% 増加した<sup>20)</sup>。

注意：強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と本剤との併用にはご注意ください。

・健康被験者において、本剤 45mg と CYP3A4 の強力な誘導剤であるリファンピシン 600mg を併用したとき、単独投与に比べて本剤の  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 42% 及び 63% 減少した<sup>21)</sup>。

注意：CYP3A4 誘導作用を有する薬剤と本剤との併用にはご注意ください。

・健康被験者において、本剤 45mg とランソプラゾール 60mg を併用したとき、単独投与に比べて本剤の  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 25% 及び 6% 減少した<sup>22)</sup>。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

## (2) 吸収速度定数

該当資料なし

## (3) 消失速度定数

該当資料なし

## (4) クリアランス

ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容である慢性骨髄性白血病（CML）患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）患者を対象に、本剤 45mg を 1 日 1 回経口投与したとき、定常状態における血漿全身クリアランスは、 $28.07 \pm 8.369 \text{L/h}$ （平均値±標準偏差、N=6）であった<sup>1)</sup>。

## (5) 分布容積

難治性又は進行性の CML 及びその他の血液悪性疾患を有する患者を対象に、本剤 45mg を 1 日 1 回経口投与したとき、定常状態における最終相の分布容積は、 $1,481 \pm 1,395 \text{L}$ （平均値±標準偏差、N=20）であった<sup>2)</sup>。

## (6) その他

該当資料なし

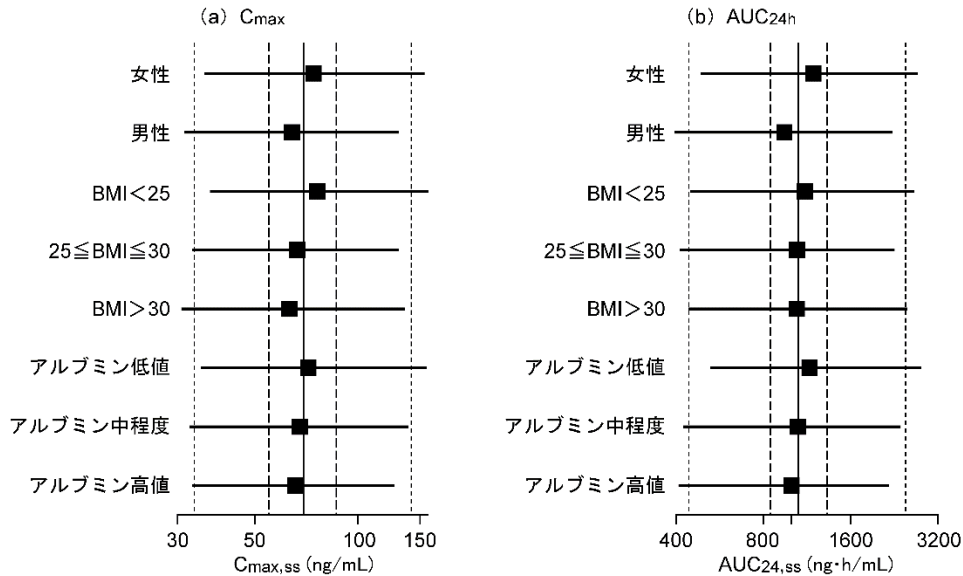
## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

## (1) 解析方法

血液悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験 2 試験（海外第 I 相試験、海外第 III 相試験）、及び健康被験者を対象とした臨床薬理試験 4 試験（食事の影響、併用薬の影響 3 試験）の 6 試験（計 244 例）から得られたデータを併合し、非線形混合効果モデルを用いて、ポナチニブの母集団パラメータ及び薬物動態に及ぼす変動因子を検討した。また、得られたモデルからポナチニブ 45 mg の定常状態での  $C_{max}$  及び AUC<sub>24h</sub> をシミュレートし、変動因子が及ぼす影響を予測した。

(2) パラメータ変動要因<sup>23)</sup>

体格指数 (BMI)、人種、性別、年齢、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、クレアチニンクリアランス、血清アルブミン、剤形、及び対象集団 (癌患者又は健康被験者) が PK に及ぼす影響を検討した。その結果、経口クリアランスに対して性別及び血清アルブミンが、分布容積に対して BMI が統計的に有意な共変量であったものの、本剤の曝露に対するこれらの影響は小さく、臨床的に意義のある変化はないことが示された。



〔定常状態のポナチニブの曝露に対する影響要因 (シミュレーション結果) 〕

■：変動要因ごとの中央値と90パーセンタイル      実線：仮想患者集団全体の幾何平均値  
破線：仮想患者集団全体の幾何平均値の80-125%区間      点線：仮想患者集団全体での90パーセンタイル

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 分布

## (1) 血液-脳関門通過性

有色雄ラットに <sup>14</sup>C-ポナチニブを約 10mg/kg の用量で単回経口投与したとき、脳髄膜を除く中枢神経系 (大脳、小脳及び延髄) における放射能濃度の C<sub>max</sub> は血液中及び他の主要臓器に比べて低かった<sup>24)</sup>。

## (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

有色ならびに白色雄ラットに <sup>14</sup>C-ポナチニブを約 10mg/kg の用量で単回経口投与したとき、薬物由来放射能は組織に広く分布した。有色ラットの色素含有組織における組織中放射能濃度は、白色ラットの同じ組織で認められた濃度に比べて著しく高かった<sup>24)</sup>。

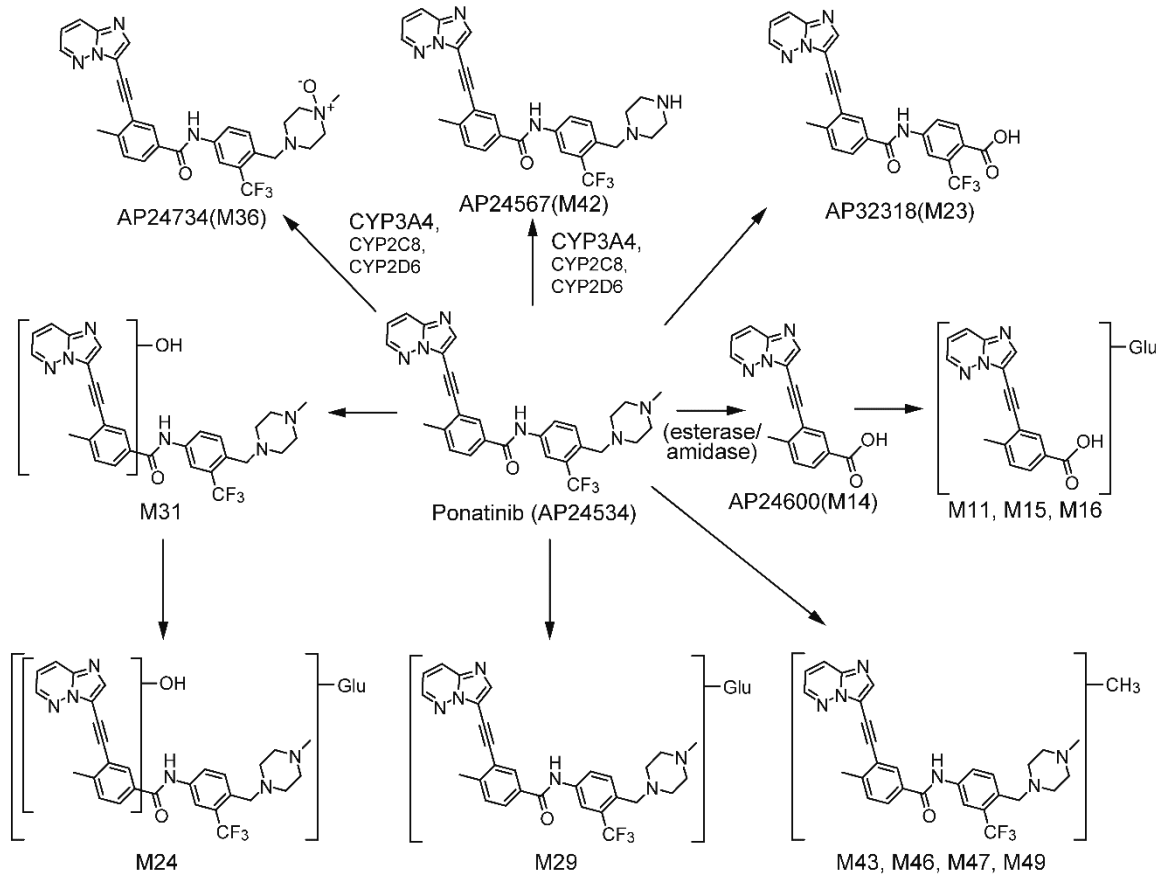
## (6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は 99.9%以上であった (*in vitro*、平衡透析)<sup>25)</sup>。

## 6. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

ポナチニブは主に肝臓及び消化管において代謝される。健康成人男性 6 例に  $^{14}\text{C}$  で標識した本剤を単回経口投与したときの血漿中主要代謝物である AP24600（加水分解物；血漿中の総放射能に対する割合は 14.9%）は主に消化管において生成されると考えられる。ヒトにおけるポナチニブの推定代謝経路を示す<sup>26, 27)</sup>。



## (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ポナチニブは、主に CYP3A4 により代謝され、CYP2D6、CYP2C8 及び CYP3A5 によっても一部代謝される (*in vitro*)<sup>27)</sup>。また、主に消化管のエステラーゼ/アミダーゼにより加水分解を受け、血漿中主要代謝物である AP24600 が生成されるものと考えられる。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

血漿中微量代謝物である AP24567 は、野生型 ABL 及び T315I 変異型 ABL キナーゼ活性に対してポナチニブの約 3 倍の阻害活性を示す。健康被験者（外国人）に  $^{14}\text{C}$ -ポナチニブを 45mg の用量で経口投与したとき、AP24567 の曝露は、ポナチニブの曝露量の 5%未満であった<sup>28)</sup>。

7. 排泄<sup>28)</sup>

主な排泄経路は糞中であつた。

健康男性被験者 6 例に  $^{14}\text{C}$  で標識した本剤 45mg を単回経口投与したとき、336 時間後までに投与された放射能の 92.0%が回収され、投与放射能の 86.6%が糞便中に、5.4%が尿中に排泄された。

## 8. トランスポーターに関する情報

ポナチニブは P 糖蛋白及び BCRP の基質ではないが、P 糖蛋白及び BCRP への阻害作用を有する。また、ポナチニブは OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではなく、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、OAT3 及び OCT2 を阻害しない<sup>29)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

- 肝機能障害（外国人による成績）<sup>30)</sup>

肝機能障害（軽度：Child-Pugh 分類 A、中等度：Child-Pugh 分類 B、重度：Child-Pugh 分類 C）を有する患者 16 例及び健康成人 8 例に本剤 30mg を単回経口投与した結果を以下に示す。健康成人と比べ、本剤の  $C_{max}$  は軽度肝機能障害患者で 107%に上昇し、中等度及び重度肝機能障害患者ではそれぞれ 61%、63%に減少した。また、AUC は、軽度肝機能障害患者で 123%に上昇し、中等度及び重度肝機能障害患者ではそれぞれ 91%、79%に減少した。

|            | 例数 | $C_{max}^a$<br>(ng/mL) | $T_{max}^b$<br>(h) | $t_{1/2}^a$<br>(h) | $AUC_{0-inf}^a$<br>(ng·h/mL) | $CL/F^a$<br>(L/h) |
|------------|----|------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|
| 健康成人（対照）   | 8  | 41.1 (40.0)            | 5.0 (5.0-6.0)      | 35.6 (22.8)        | 1,140 (35.3)                 | 26.3 (42.8)       |
| 軽度肝機能障害患者  | 6  | 43.8 (31.7)            | 6.0 (5.0-6.0)      | 42.8 (18.3)        | 1,400 (40.4)                 | 21.4 (66.4)       |
| 中等度肝機能障害患者 | 6  | 25.2 (46.8)            | 5.0 (2.0-8.0)      | 46.1 (21.9)        | 1,033 (30.0)                 | 29.1 (28.4)       |
| 重度肝機能障害患者  | 4  | 25.8 (52.2)            | 3.0 (1.0-5.0)      | 43.9 (13.3)        | 905.6 (33.0)                 | 33.1 (37.5)       |

a：幾何平均値（CV %）、b：中央値（最小値－最大値）

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはポナチニブとして 45mg 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。」です。

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

(解説)

患者の安全確保及び適正使用の観点から、抗悪性腫瘍剤を使用する際の一般的な注意喚起として記載しました。

本剤の投与においては、血管閉塞性事象等の重篤な副作用発現時等の緊急時に十分な対応ができる医療施設である必要があり、本剤投与の対象となる患者は、慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病であると明確に診断され、前治療薬に対して抵抗性又は不耐容を示す患者を対象としております。

本剤の投与にあたっては臨床試験の内容を熟知し、有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行ってください。

本薬のみが効果を示す ABL 遺伝子変異を有する患者以外の患者など、他の BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤の効果が期待できる場合には、他剤の使用を十分に検討し、必要に応じて本薬より他剤による治療を優先してください。

1.2 心筋梗塞、脳梗塞、網膜動脈閉塞症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓塞栓症等の重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。本剤の投与開始前に、虚血性疾患（心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患等）、静脈血栓塞栓症等の既往歴の有無、心血管系疾患の危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症等）の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、胸痛、腹痛、四肢痛、片麻痺、視力低下、息切れ、しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。[8.2、11.1.1－11.1.4 参照]

(解説)

血管閉塞性事象はボナチニブに関連する臨床的に最も重要な副作用です。

承認時までの臨床試験において、心筋梗塞、脳梗塞、網膜動脈閉塞症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓塞栓症等の重篤な血管閉塞性事象が報告されており、死亡に至った例も報告されています。

本剤の投与開始前には、虚血性疾患（心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患等）、静脈血栓塞栓症等の既往歴の有無、心血管系疾患の危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症等）の有無を確認した上で投与の可否を慎重に判断し十分な観察及び定期的なモニタリングを行い、本剤の投与のリスクとベネフィットを考慮して、本剤投与の適否について慎重に判断してください。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、胸痛、腹痛、四肢痛、片麻痺、視力低下、息切れ、しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意してください。

1.3 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、9.3、11.1.7 参照]

(解説)

本剤は肝不全を含む、肝機能障害を引き起こす可能性があり、死亡に至った例も報告されています。

臨床試験において、本剤と肝酵素値変動及び肝機能障害との関連性が認められており、患者に重大な影響を及ぼす可能性があります。本剤投与開始前及び投与中は定期的に、肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。

## 2. 禁忌内容とその理由

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

## 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤成分に対し過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の投与を避けてください。

本剤の有効成分は1錠中ポナチニブ塩酸塩として16.03mg（ポナチニブとして15mg）、添加剤として乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタンを含有しています。

## 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

本剤は妊婦における使用経験はありません。

動物実験（ラット及びサル）において、催奇形性、子宮内膜萎縮を伴う卵胞への影響、精巣への影響（生殖細胞の変性）等の生殖毒性が認められたことから設定しました。

詳細は「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項をご参照ください。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

## 5. 重要な基本的注意とその理由

## 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を漫然と投与しないよう、定期的に血液検査、骨髄検査、染色体検査等を行い、本剤の投与継続の要否を検討すること。

(解説)

患者の選択及び投与継続の要否にあたっては、臨床成績や定期的な検査（心血管系疾患の危険因子の評価等）や患者のモニタリング及び十分な観察が必要である旨を注意喚起するため設定しました。

8.2 重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあるので、本剤投与中は心血管系疾患の危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症等）を管理するとともに、患者の状態を十分に観察し、胸痛、腹痛、四肢痛、片麻痺、視力低下、息切れ、しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。また、血管閉塞性事象が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[1.2、7.2、9.1.3-9.1.5、11.1.1-11.1.4 参照]

(解説)

承認時までの臨床試験及び海外製造販売後において、心筋梗塞、脳梗塞、網膜動脈閉塞症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓塞栓症等の重篤な血管閉塞性事象が報告されていることや、海外臨床試験において、重篤な網膜血管事象（網膜動脈閉塞及び網膜静脈閉塞）が認められており、血管閉塞性事象に起因する失明に至る視野喪失が報告されていることから設定しました。

8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に（投与開始後3箇月間は2週間ごと、その後は1箇月ごと）、また、患者の状態に応じて肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.3、11.1.7 参照]

(解説)

承認時までの臨床試験及び海外製造販売後において、肝不全、AST (GOT)、ALT (GPT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることが報告されていることから設定しました。

**8.4** 心不全があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。[7.2、9.1.2、11.1.13 参照]

（解説）

承認時までの海外臨床試験、国内臨床試験及び海外製造販売後において、致死的な転帰をたどる症例を含む心不全又は左室機能不全が報告されていることから設定しました。

**8.5** 血圧の上昇があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行うこと。[11.1.6 参照]

（解説）

承認時までの海外臨床試験、国内臨床試験及び海外の製造販売後において、血圧上昇（高血圧クリーゼを含む）が報告されていることから設定しました。

本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行う等の適切な処置を行ってください。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、本剤を減量、休薬又は投与を中止してください。また、海外臨床試験において、高血圧が随伴症状としてあらわれるとの報告もあるので、腎動脈狭窄の評価も考慮してください。

**8.6** 膵炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に（投与開始後 3 箇月間は 2 週間ごと、その後は 1 箇月ごと）、また、患者の状態に応じて膵酵素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1、11.1.8 参照]

（解説）

承認時までの海外臨床試験及び海外製造販売後において、膵炎が報告されています。また、国内臨床試験において膵酵素増加が報告されていることから設定しました。

**8.7** 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に（投与開始後 3 箇月間は 2 週間ごと、その後は 1 箇月ごと）、また、患者の状態に応じて血液検査（血球数算定等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]

（解説）

承認時までの海外臨床試験、国内臨床試験、海外製造販売後において、好中球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制関連事象が報告されていることから設定しました。

**8.8** 体液貯留があらわれることがあるので、本剤投与中は体重を定期的に測定する等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9 参照]

（解説）

承認時までの海外臨床試験、国内臨床試験及び海外製造販売後において、体液貯留（心嚢液貯留、胸水、肺水腫、末梢性浮腫等）が報告されていることから設定しました。

本剤投与中は体重を定期的に測定する等、患者の状態を十分に観察し、急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与する等、適切な処置を行ってください。

**8.9** 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15 参照]

（解説）

本剤投与中は、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

**8.10** 眼乾燥、霧視、眼痛、結膜出血等の眼障害があらわれることがあり、網膜動脈閉塞により失明に至った例も報告されているので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

（解説）

承認時までの海外臨床試験、国内臨床試験及び海外製造販売後において、眼乾燥、霧視、眼痛、結膜出血等の眼障害が報告されており、網膜動脈閉塞により失明に至った例も報告されていることから設定しました。

8.11 Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.6 参照]

(解説)

他の 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患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎や、致死的な転帰に至る急性肝不全等が報告されていることから設定しました。承認時までには、本剤における同様の報告はありませんが、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）に本剤を投与する場合は、B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれる可能性があります。

本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行ってください。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 膵炎又はその既往歴のある患者

膵炎が悪化又は再発するおそれがある。[8.6、11.1.8 参照]

##### 9.1.2 心疾患又はその既往歴のある患者

心疾患が悪化又は再発するおそれがある。[7.2、8.4、11.1.13 参照]

##### 9.1.3 虚血性疾患（心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患等）の既往歴のある患者

血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。[7.2、8.2、11.1.1、11.1.3 参照]

##### 9.1.4 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症等）の既往歴のある患者

血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。[7.2、8.2、11.1.4 参照]

##### 9.1.5 心血管系疾患の危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症等）のある患者

血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。[7.2、8.2 参照]

##### 9.1.6 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.11 参照]

##### 9.1.7 他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者

前治療薬の副作用の内容を確認してから投与すること。本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。前治療薬の投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがある。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。[1.3、8.3、11.1.7 参照]

(解説)

本剤の主要な排泄経路は肝排泄であります。また、本剤は肝不全を含む、肝機能障害を引き起こす可能性があり、死亡に至った例も報告されています。肝機能障害のある患者に投与することで、より重篤な肝機能障害の発現リスクが高くなるおそれがあることから設定しました。

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対して、本剤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。動物実験（サル）において、子宮内膜萎縮を伴う卵胞への影響等が認められた<sup>31)</sup>。

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対して、本剤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。動物実験（サル）において、精巣への影響（生殖細胞の変性）等が認められた<sup>31)</sup>。



(解説)

動物実験（ラット及びサル）において、子宮内膜萎縮を伴う卵胞への影響、精巣への影響（生殖細胞の変性）等の生殖毒性が認められたことから設定しました。妊娠する可能性のある女性には、本剤服用中は妊娠しないように、適切な避妊を行うように指導してください。

#### (5) 妊婦

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）において、催奇形性等が認められた<sup>31)</sup>。[2.2、9.4.1 参照]

(解説)

本剤は妊婦における本剤の使用経験はありません。

動物実験（ラット及びサル）において、催奇形性等の生殖毒性が認められたことから設定しました。

#### (6) 授乳婦

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行については不明である。

(解説)

本剤は授乳中の女性における本剤の使用経験はありません。

本剤のヒト乳汁中への移行については不明であり、母乳移行による乳児への曝露の可能性は否定できないため、本剤服用中は授乳を中止するよう指導してください。

#### (7) 小児等

##### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児に対する安全性は確立していません。

#### (8) 高齢者

##### 9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。高齢者では血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。一般に生理機能が低下していることが多い。

(解説)

承認時までの臨床試験において、年齢が血管閉塞性事象の副作用発現のリスク因子となる可能性が示唆されており、年齢層が高いほど血管閉塞性事象の発現リスクが高くなる恐れがあることから設定しました。

### 7. 相互作用

#### 10. 相互作用

本剤は、主として CYP3A で代謝される。[16.4 参照]

#### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

#### (2) 併用注意とその理由

##### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子  |
|---|--|--|
| CYP3A 阻害剤<br>ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマ | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に | これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 |

|  |           |  |
|--|-----------|--|
| イシン、エリスロマイシン、リトナビル、ジルチアゼム、ベラパミル等<br>グレープフルーツジュース<br>[16.7.1参照] | 十分注意すること。 |  |
|--|-----------|--|

## (解説)

ポナチニブの代謝は主として CYP3A を介することから、本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝されると考えられています。CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール(経口剤:国内未発売)、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性が考えられますので、これらの薬剤との併用は避けることが望まれます。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に注意してください。

| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子  |
|--|--|--|
| CYP3A誘導剤<br>リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等<br>セイヨウオトギリソウ含有食品<br>[16.7.2参照] | 本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。 | これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。 |

## (解説)

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝されると考えられています。肝代謝酵素(特に CYP3A4)誘導作用を有するリファンピシン、セイヨウオトギリソウ (St.John' s Wort : セントジョーンズワート) 含有食品等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が促進され、本剤の血漿中濃度が低下する可能性が考えられますので、併用に当たっては注意してください。

## 8. 副作用

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## (1) 重大な副作用と初期症状

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 冠動脈疾患 (3.8%)

心筋梗塞 (2.1%)、狭心症 (0.8%)、急性冠症候群 (0.4%)、心筋虚血 (0.4%)、不安定狭心症 (0.2%) 等の冠動脈疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、徴候や症状が認められた場合には速やかに検査を行い、本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.2、9.1.3 参照]

## 11.1.2 脳血管障害 (2.9%)

脳梗塞 (1.1%)、脳血管発作 (0.8%)、脳動脈狭窄 (0.4%)、一過性脳虚血発作 (0.2%)、大脳動脈狭窄 (0.2%)、脳虚血 (0.2%)、脳幹梗塞 (0.2%) 等の脳血管障害があらわれることがある。[1.2、7.2、8.2 参照]

## 11.1.3 末梢動脈閉塞性疾患 (2.7%)

間欠性跛行 (1.3%)、末梢動脈狭窄 (0.4%)、四肢壊死 (0.2%)、網膜動脈閉塞症 (0.2%)、腎動脈狭窄 (頻度不明) 等の末梢動脈閉塞性疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、疼痛、冷感、しびれ等が認められた場合には、本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.2、9.1.3 参照]

## 11.1.4 静脈血栓塞栓症 (1.7%)

網膜静脈血栓症 (0.6%)、深部静脈血栓症 (0.4%)、肺塞栓症 (0.4%)、静脈塞栓症 (0.2%)

等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[1.2、7.2、8.2、9.1.4 参照]

#### 11.1.5 骨髄抑制（48.8%）

血小板数減少（38.3%）、好中球数減少（20.6%）、貧血（13.9%）、白血球数減少（5.1%）、発熱性好中球減少症（2.1%）、汎血球減少症（1.9%）、リンパ球数減少（1.9%）、骨髄機能不全（0.2%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.7 参照]

#### 11.1.6 高血圧（14.1%）

高血圧クリーゼ（頻度不明）を含む高血圧があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与を行う等の適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には本剤を休薬、減量又は投与中止すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.5 参照]

#### 11.1.7 肝機能障害（17.5%）

ALT、AST、ビリルビン、 $\gamma$ -GTP 等の上昇を伴う肝機能障害（17.5%）、黄疸（0.4%）、肝不全（頻度不明）があらわれることがある。[1.3、8.3、9.3 参照]

#### 11.1.8 膵炎（6.1%）

[8.6、9.1.1 参照]

#### 11.1.9 体液貯留（11.6%）

末梢性浮腫（6.3%）、胸水（4.0%）心嚢液貯留（2.3%）、肺うっ血（0.2%）、肺水腫（0.2%）等の体液貯留があらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与する等、適切な処置を行うこと。[8.8 参照]

#### 11.1.10 感染症（12.4%）

肺炎（1.7%）、敗血症（1.1%）等の感染症があらわれることがある。

#### 11.1.11 重度の皮膚障害（1.7%）

剥脱性皮膚炎（1.1%）、多形紅斑（0.8%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

#### 11.1.12 出血（2.3%）

鼻出血（2.1%）、胃腸出血（0.2%）、咽頭出血（0.2%）、出血性胃炎（0.2%）、性器出血（0.2%）、硬膜下血腫（頻度不明）等の出血があらわれることがある。

#### 11.1.13 心不全（1.9%）、うっ血性心不全（0.8%）

[7.2、8.4、9.1.2 参照]

#### 11.1.14 不整脈（4.6%）

心房細動（2.3%）、徐脈（1.1%）、QT 間隔延長（0.8%）、頻脈（0.4%）、心室性不整脈（0.2%）、心停止（0.2%）、房室ブロック（0.2%）等の不整脈があらわれることがある。

#### 11.1.15 腫瘍崩壊症候群（0.2%）

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.9 参照]

#### 11.1.16 ニューロパチー（3.2%）

末梢性ニューロパチー（1.9%）、末梢性感覚ニューロパチー（0.8%）、多発ニューロパチー（0.2%）、末梢性運動ニューロパチー（0.2%）、末梢性感覚運動ニューロパチー（0.2%）等のニューロパチーがあらわれることがある。

#### 11.1.17 肺高血圧症（1.3%）

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を投与中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.18 動脈解離（頻度不明）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある<sup>32)</sup>。

## (2) その他の副作用

## 11.2 その他の副作用

| 種類/頻度 | 10%以上                             | 10%未満   | 頻度不明         |
|-------|-----------------------------------|---|--------------|
| 血液    |                                   | 赤血球増加症、白血球増加症、好塩基球増加症、好酸球増加症、リンパ節症、慢性骨髄単球性白血病、活性化部分トロンボプラスチン時間延長  |              |
| 精神神経系 | 頭痛                                | うつ病、抑うつ気分、運動失調、感覚鈍麻、顔面不全麻痺、筋緊張低下、傾眠、激越、健忘、坐骨神経痛、錯感覚、錯乱状態、失見当識、失神、灼熱感、振戦、神経根痛、神経痛、睡眠障害、知覚過敏、注意力障害、脳神経麻痺、脳震盪、反射消失、不安、不器用、不眠症、浮動性めまい、平衡障害、片頭痛、味覚異常、嗜眠、異常な夢   |              |
| 眼     |                                   | 黄斑浮腫、黄斑変性、角膜びらん、眼そう痒症、眼の異常感、眼の異物感、眼圧上昇、眼乾燥、眼刺激、眼脂、眼充血、眼痛、眼部腫脹、眼瞼炎、眼瞼浮腫、眼瞼痙攣、眼窩周囲浮腫、結膜炎、結膜充血、結膜出血、視力障害、視力低下、硝子体浮遊物、潰瘍性角膜炎、角膜障害、虹彩毛様体炎、白内障、複視、霧視、網膜出血、流涙増加、緑内障  |              |
| 感覚器   |                                   | 回転性めまい、耳鳴、耳痛  |              |
| 心臓    |                                   | 左室肥大、駆出率減少、上室性期外収縮、心不快感、僧帽弁閉鎖不全症、動悸   |              |
| 血管    |                                   | ほてり、レイノー現象、起立性低血圧、低血圧、血管炎、血管障害、大動脈狭窄、動脈炎、血腫、脾臓梗塞、内出血、末梢血管障害、末梢循環不良、末梢性虚血、末梢冷感、冷感、耳出血  |              |
| 呼吸器   |                                   | 呼吸困難、肺浸潤、無気肺、咽喉乾燥、咽喉絞扼感、咽頭潰瘍、口腔咽頭痛、咳嗽、発声障害、鼻部不快感、鼻閉、鼻漏、副鼻腔うっ血、副鼻腔分泌過多、しゃっくり   |              |
| 消化器   | 腹痛<br>(22.3%)、<br>便秘、悪<br>心       | 胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、食道痙攣、げっぷ、大腸炎、腹部膨満、腹水、嘔吐、下痢、血便、口の感覚鈍麻、口腔内出血、口腔内痛、口腔内潰瘍、口腔粘膜水疱、口唇痛、口内炎、口内乾燥、舌血腫、歯痛、歯肉出血、痔出血、消化管運動障害、消化器痛、消化不良、心窩部不快感、腹部不快感、麻痺性イレウス、嚥下障害、嚥下痛、肛門周囲痛   |              |
| 肝臓    |                                   | ALP 上昇、肝臓痛、胆道仙痛   |              |
| 腎臓    |                                   | 腎不全、多尿、尿失禁、頻尿、夜間頻尿、排尿困難、尿閉、尿検査異常、クレアチニン上昇、腎機能障害   | 尿細管間質性腎炎、蛋白尿 |
| 皮膚    | 発疹<br>(39.8%)、<br>皮膚乾燥<br>(31.8%) | ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、アレルギー性皮膚炎、紅斑、紫斑、斑状出血、点状出血、皮膚出血、メラノサイト性母斑、過角化、乾癬、乾癬様皮膚炎、汗腺障害、間擦疹、間質性肉芽腫性皮膚炎、顔面腫脹、基底細胞癌、魚鱗癬、光線過敏性反応、脂漏性角化症、脂漏性皮膚炎、色素沈着障害、寝汗、多汗症、苔癬様角化症、脱毛症、爪ジストロフィー、爪の障害、爪変色、日光性角化症、剥脱性皮膚疹、皮膚炎、皮膚局面、皮膚刺激、皮膚腫脹、皮膚腫瘤、皮膚障害、皮膚色素過剰、皮膚色素脱失、皮膚潰瘍、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚肥厚、皮膚病変、皮膚変色、皮膚疼痛、毛孔性角化症、毛質異常、枇糠疹、丘疹 | 皮脂欠乏症        |
| 筋・骨格系 | 筋肉痛、<br>関節痛                       | 横紋筋融解症、関節炎、関節可動域低下、関節硬直、関節腫脹、筋骨格系胸痛、筋骨格硬直、筋骨格痛、筋力低下、握力低下、筋痙攣、頸部痛、背部痛、骨痛、骨溶解、四肢痛、脂肪腫、上肢腫瘤、線維筋痛、側腹部痛、軟骨石灰化症、腱炎、腱障害、兎径部痛、重感  |              |
| 生殖器   |                                   | 月経過多、月経困難症、頻発月経、無月経、骨盤痛、女性化乳房、精巣腫脹、精巣痛、乳頭痛、乳房炎症、乳房痛、不正子宮出血、膣出血、勃起不全   |              |
| 内分泌   |                                   | 甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、甲状腺炎、甲状腺腫、血中甲状腺刺激ホルモン増加   |              |

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 種類/頻度 | 10%以上                 | 10%未満  | 頻度不明 |
|-------|-----------------------|--|------|
| 代謝    | リパーゼ<br>増加<br>(20.2%) | 1型糖尿病、糖尿病、高血糖、アミラーゼ上昇、インスリン必要量増加、LDH 上昇、コレステロール上昇、高脂血症、尿酸上昇、高尿酸血症、痛風、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高トリグリセリド血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症、低血糖症、食欲減退、過小食、多飲症、脱水、低アルブミン血症、低リン酸血症、リン上昇、BNP 増加 | 尿素上昇 |
| その他   | 疲労、発熱                 | CRP 上昇、インフルエンザ様疾患、ヘルニア、悪寒、異常感、医療機器関連の血栓症、炎症、温度変化不耐症、過敏症、顔面浮腫、胸痛、胸部不快感、CK 上昇、CK 低下、倦怠感、挫傷、腫瘤、小結節、全身健康状態低下、全身性炎症反応症候群、体重増加、体重減少、転倒、捻挫、粘膜乾燥、浮腫、無力症、疼痛、膝周囲液貯留  |      |

## ◆副作用頻度一覧表等

承認時までの海外第Ⅱ相試験 449 例及び国内Ⅰ/Ⅱ相試験 35 例（承認用量以外を含む）の副作用報告に基づき記載した。

| 調査症例数<br>副作用発現症例数（発現率） | 海外第Ⅱ相試験<br>449 例 |            | 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験<br>35 例 |           |
|------------------------|------------------|------------|-------------------|-----------|
|                        | 419(93.3)        |            | 34(97.1)          |           |
|                        | 全 Grades         | Grade3 以上  | 全 Grades          | Grade3 以上 |
| 副作用発現症例数（%）            |                  |            |                   |           |
| 副作用の種類                 | 419 (93.3)       | 314 (69.9) | 34 (97.1)         | 27 (77.1) |
| <b>血液およびリンパ系障害</b>     |                  |            |                   |           |
| 貧血                     | 63 (14.0)        | 42 (9.4)   | 1 (2.9)           | 1 (2.9)   |
| 汎血球減少症                 | 8 (1.8)          | 7 (1.6)    | 1 (2.9)           | 1 (2.9)   |
| 発熱性好中球減少症              | 7 (1.6)          | 7 (1.6)    | 4 (11.4)          | 4 (11.4)  |
| 低色素血                   | 2 (0.4)          | 1 (0.2)    | -                 | -         |
| 好塩基球増加症                | 1 (0.2)          | 0 (0.0)    | -                 | -         |
| 骨髄機能不全                 | 1 (0.2)          | 1 (0.2)    | -                 | -         |
| 好酸球増加症                 | 1 (0.2)          | 0 (0.0)    | 2 (5.7)           | 0 (0.0)   |
| 内出血発生の増加傾向             | 1 (0.2)          | 0 (0.0)    | -                 | -         |
| 白血球増加症                 | 1 (0.2)          | 1 (0.2)    | -                 | -         |
| リンパ節症                  | 1 (0.2)          | 0 (0.0)    | -                 | -         |
| 赤血球増加症                 | 1 (0.2)          | 0 (0.0)    | -                 | -         |
| 脾臓梗塞                   | 1 (0.2)          | 0 (0.0)    | -                 | -         |
| <b>心臓障害</b>            |                  |            |                   |           |
| 心嚢液貯留                  | 11 (2.4)         | 3 (0.7)    | -                 | -         |
| 心房細動                   | 8 (1.8)          | 4 (0.9)    | 3 (8.6)           | 0 (0.0)   |
| 心不全                    | 8 (1.8)          | 7 (1.6)    | 1 (2.9)           | 0 (0.0)   |
| 急性心筋梗塞/心筋梗塞            | 7 (1.6)          | 7 (1.6)    | 3 (8.6)           | 3 (8.6)   |
| 動悸                     | 5 (1.1)          | 0 (0.0)    | 1 (2.9)           | 0 (0.0)   |
| 狭心症                    | 4 (0.9)          | 2 (0.4)    | -                 | -         |
| うっ血性心不全                | 4 (0.9)          | 3 (0.7)    | -                 | -         |
| 冠動脈疾患                  | 4 (0.9)          | 4 (0.9)    | -                 | -         |
| 徐脈                     | 3 (0.7)          | 2 (0.4)    | 1 (2.9)           | 0 (0.0)   |
| 急性冠動脈症候群               | 2 (0.4)          | 2 (0.4)    | -                 | -         |
| 洞性徐脈                   | 2 (0.4)          | 1 (0.2)    | -                 | -         |
| 頻脈                     | 2 (0.4)          | 0 (0.0)    | -                 | -         |
| 冠動脈攣縮                  | 1 (0.2)          | 0 (0.0)    | -                 | -         |
| 心房頻脈                   | 1 (0.2)          | 1 (0.2)    | -                 | -         |
| 心停止                    | 1 (0.2)          | 1 (0.2)    | -                 | -         |
| 心不快感                   | 1 (0.2)          | 1 (0.2)    | -                 | -         |
| 虚血性心筋症                 | 1 (0.2)          | 1 (0.2)    | -                 | -         |
| 左室機能不全                 | 1 (0.2)          | 1 (0.2)    | -                 | -         |
| 左室肥大                   | 1 (0.2)          | 0 (0.0)    | -                 | -         |
| 僧帽弁閉鎖不全症               | 1 (0.2)          | 0 (0.0)    | -                 | -         |
| 心筋虚血                   | 1 (0.2)          | 1 (0.2)    | -                 | -         |
| 上室性期外収縮                | 1 (0.2)          | 0 (0.0)    | -                 | -         |
| 心室性不整脈                 | 1 (0.2)          | 0 (0.0)    | -                 | -         |
| 不安定狭心症                 | -                | -          | 1 (2.9)           | 1 (2.9)   |
| 完全房室ブロック               | -                | -          | 1 (2.9)           | 1 (2.9)   |

| 耳および迷路障害 |    |       |   |       |    |       |   |       |
|----------|----|-------|---|-------|----|-------|---|-------|
| 回転性めまい   | 4  | (0.9) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 耳鳴       | 3  | (0.7) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 耳痛       | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 耳出血      | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 内分泌障害    |    |       |   |       |    |       |   |       |
| 甲状腺機能低下症 | 4  | (0.9) | 0 | (0.0) | 1  | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 甲状腺腫     | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 甲状腺機能亢進症 | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | 2  | (5.7) | 0 | (0.0) |
| 甲状腺炎     | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 眼障害      |    |       |   |       |    |       |   |       |
| 眼乾燥      | 17 | (3.8) | 2 | (0.4) | 1  | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 霧視       | 8  | (1.8) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 結膜炎      | 5  | (1.1) | 0 | (0.0) | 1* | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 結膜出血     | 4  | (0.9) | 0 | (0.0) | 1  | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 眼痛       | 3  | (0.7) | 0 | (0.0) | 1  | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 眼窩周囲浮腫   | 3  | (0.7) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 眼瞼炎      | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 結膜充血     | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 眼部腫脹     | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 眼瞼浮腫     | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 眼充血      | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 網膜静脈血栓症  | 2  | (0.4) | 2 | (0.4) | -  | -     | - | -     |
| 視力障害     | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 眼の異常感    | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 眼瞼痙攣     | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 白内障      | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 角膜びらん    | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 嚢胞様黄斑浮腫  | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | -  | -     | - | -     |
| 複視       | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | -  | -     | - | -     |
| 眼脂       | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 眼刺激      | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 眼そう痒症    | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 眼の異物感    | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 緑内障      | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 虹彩毛様体炎   | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 流涙増加     | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 黄斑浮腫     | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 黄疸眼      | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 網膜動脈閉塞   | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | -  | -     | - | -     |
| 網膜出血     | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 網膜静脈閉塞   | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 潰瘍性角膜炎   | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 視力低下     | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 硝子体浮遊物   | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | -  | -     | - | -     |
| 角膜障害     | -  | -     | - | -     | 1  | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 黄斑変性     | -  | -     | - | -     | 1  | (2.9) | 0 | (0.0) |

| 胃腸障害              |     |        |    |       |    |        |   |       |
|-------------------|-----|--------|----|-------|----|--------|---|-------|
| 腹痛                | 105 | (23.4) | 27 | (6.0) | 1  | (2.9)  | 0 | (0.0) |
| 便秘                | 74  | (16.5) | 7  | (1.6) | 6  | (17.1) | 0 | (0.0) |
| 悪心                | 65  | (14.5) | 2  | (0.4) | -  | -      | - | -     |
| 嘔吐                | 38  | (8.5)  | 3  | (0.7) | 1  | (2.9)  | 0 | (0.0) |
| 下痢                | 35  | (7.8)  | 3  | (0.7) | 1  | (2.9)  | 0 | (0.0) |
| 膵炎                | 29  | (6.5)  | 24 | (5.3) | -  | -      | - | -     |
| 腹部膨満              | 21  | (4.7)  | 0  | (0.0) | 1  | (2.9)  | 0 | (0.0) |
| 口内乾燥              | 18  | (4.0)  | 0  | (0.0) | 1  | (2.9)  | 0 | (0.0) |
| 腹部不快感             | 10  | (2.2)  | 1  | (0.2) | -  | -      | - | -     |
| 消化不良              | 10  | (2.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 胃食道逆流性疾患          | 5   | (1.1)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 口内炎               | 5   | (1.1)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 鼓腸                | 4   | (0.9)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 歯肉出血              | 4   | (0.9)  | 1  | (0.2) | -  | -      | - | -     |
| 口腔内潰瘍形成           | 4   | (0.9)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 腹水                | 2   | (0.4)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 大腸炎               | 2   | (0.4)  | 2  | (0.4) | -  | -      | - | -     |
| 胃炎                | 2   | (0.4)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 痔出血               | 2   | (0.4)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| アフタ性口内炎           | 1   | (0.2)  | 1  | (0.2) | -  | -      | - | -     |
| 嚥下障害              | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 心窩部不快感            | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| おくび               | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 出血性胃炎             | 1   | (0.2)  | 1  | (0.2) | -  | -      | - | -     |
| 消化管運動障害           | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 消化器痛              | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 血便排泄              | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 口の感覚鈍麻            | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 麻痺性イレウス           | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 口唇痛               | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| メレナ               | 1   | (0.2)  | 1  | (0.2) | -  | -      | - | -     |
| 口腔内出血             | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 嚥下痛               | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 食道痙攣              | 1   | (0.2)  | 1  | (0.2) | -  | -      | - | -     |
| 口腔粘膜水疱形成          | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 口腔内痛              | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 肛門周囲痛             | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 舌血腫               | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| 歯痛                | 1   | (0.2)  | 1  | (0.2) | -  | -      | - | -     |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 |     |        |    |       |    |        |   |       |
| 疲労                | 79  | (17.6) | 7  | (1.6) | 2  | (5.7)  | 0 | (0.0) |
| 無力症               | 37  | (8.2)  | 4  | (0.9) | -  | -      | - | -     |
| 発熱                | 36  | (8.0)  | 1  | (0.2) | 17 | (48.6) | 3 | (8.6) |
| 末梢性浮腫             | 27  | (6.0)  | 0  | (0.0) | 4  | (11.4) | 0 | (0.0) |
| 疼痛                | 27  | (6.0)  | 2  | (0.4) | -  | -      | - | -     |
| 悪寒                | 14  | (3.1)  | 1  | (0.2) | -  | -      | - | -     |
| 非心臓性胸痛            | 7   | (1.6)  | 0  | (0.0) | -  | -      | - | -     |
| インフルエンザ様疾患        | 5   | (1.1)  | 1  | (0.2) | -  | -      | - | -     |



| 一般・全身障害および投与部位の状態（続き） |    |       |   |       |   |       |   |       |
|-----------------------|----|-------|---|-------|---|-------|---|-------|
| 倦怠感                   | 5  | (1.1) | 1 | (0.2) | 3 | (8.6) | 0 | (0.0) |
| 胸痛                    | 4  | (0.9) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 顔面浮腫                  | 3  | (0.7) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 限局性浮腫                 | 3  | (0.7) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 胸部不快感                 | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 腫瘍                    | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 浮腫                    | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 温度変化不耐症               | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 異常感                   | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 冷感                    | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 全身健康状態低下              | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| ヘルニア                  | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 高熱                    | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | 2 | (5.7) | 0 | (0.0) |
| 不明確な障害                | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 炎症                    | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 粘膜乾燥                  | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 小結節                   | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 全身性炎症反応症候群            | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 医療機器関連の血栓症            | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 肝胆道系障害                |    |       |   |       |   |       |   |       |
| 肝細胞損傷                 | 2  | (0.4) | 2 | (0.4) | - | -     | - | -     |
| 肝毒性                   | 2  | (0.4) | 2 | (0.4) | - | -     | - | -     |
| 胆道仙痛                  | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 肝臓痛                   | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 肝炎                    | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 黄疸                    | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 肝障害                   | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 肝不全                   | -  | -     | - | -     | 1 | (2.9) | 1 | (2.9) |
| 免疫系障害                 |    |       |   |       |   |       |   |       |
| 過敏症                   | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 感染症および寄生虫症            |    |       |   |       |   |       |   |       |
| 毛包炎                   | 15 | (3.3) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 肺炎                    | 6  | (1.3) | 4 | (0.9) | - | -     | - | -     |
| 上気道感染                 | 5  | (1.1) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 尿路感染                  | 4  | (0.9) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 蜂巣炎                   | 3  | (0.7) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 带状疱疹                  | 3  | (0.7) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 菌血症                   | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 口腔カンジダ症               | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 敗血症                   | 2  | (0.4) | 2 | (0.4) | 1 | (2.9) | 1 | (2.9) |
| 感染性皮膚炎                | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 皮膚皮下組織炎               | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 大腸菌性尿路感染              | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 真菌血症                  | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 皮膚真菌感染                | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| せつ                    | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 胃腸炎                   | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 陰部ヘルペス                | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |

| 感染症および寄生虫症（続き）        |     |        |     |        |    |        |    |        |
|-----------------------|-----|--------|-----|--------|----|--------|----|--------|
| 歯肉感染                  | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| 歯肉炎                   | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| ヘルペス性皮膚炎              | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| ヘルペスウイルス感染            | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| 感染                    | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | 1  | (2.9)  | 1  | (2.9)  |
| インフルエンザ               | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| クレブシエラ性菌血症            | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| 喉頭炎                   | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| 口唇感染                  | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| 限局性感染                 | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| 肺感染                   | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| 鼻咽頭炎                  | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | 1  | (2.9)  | 0  | (0.0)  |
| 好中球減少性敗血症             | 1   | (0.2)  | 1   | (0.2)  | -  | -      | -  | -      |
| 口腔ヘルペス                | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| 口腔感染                  | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| 精巣炎                   | 1   | (0.2)  | 1   | (0.2)  | -  | -      | -  | -      |
| 真菌性肺炎                 | 1   | (0.2)  | 1   | (0.2)  | -  | -      | -  | -      |
| ブドウ球菌性肺炎              | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| 副鼻腔炎                  | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| 尿路性敗血症                | 1   | (0.2)  | 1   | (0.2)  | -  | -      | -  | -      |
| 感染性腸炎                 | -   | -      | -   | -      | 1  | (2.9)  | 1  | (2.9)  |
| 膿痂疹                   | -   | -      | -   | -      | 1  | (2.9)  | 0  | (0.0)  |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎      | -   | -      | -   | -      | 1  | (2.9)  | 0  | (0.0)  |
| 傷害、中毒および処置合併症         |     |        |     |        |    |        |    |        |
| 挫傷                    | 3   | (0.7)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| 脳振盪                   | 1   | (0.2)  | 1   | (0.2)  | -  | -      | -  | -      |
| 転倒                    | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | 1  | (2.9)  | 0  | (0.0)  |
| 靭帯捻挫                  | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| 膝周囲液貯留                | 1   | (0.2)  | 1   | (0.2)  | -  | -      | -  | -      |
| 引っかき傷                 | 1   | (0.2)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| 臨床検査                  |     |        |     |        |    |        |    |        |
| 血小板数減少                | 169 | (37.6) | 134 | (29.8) | 16 | (45.7) | 12 | (34.3) |
| 好中球数減少                | 89  | (19.8) | 79  | (17.6) | 10 | (28.6) | 10 | (28.6) |
| リパーゼ増加                | 86  | (19.2) | 48  | (10.7) | 11 | (31.4) | 6  | (17.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 57  | (12.7) | 15  | (3.3)  | 8  | (22.9) | 2  | (5.7)  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 46  | (10.2) | 11  | (2.4)  | 8  | (22.9) | 2  | (5.7)  |
| アミラーゼ増加               | 27  | (6.0)  | 10  | (2.2)  | 2  | (5.7)  | 1  | (2.9)  |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | 25  | (5.6)  | 9   | (2.0)  | 6  | (17.1) | 1  | (2.9)  |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       | 24  | (5.3)  | 2   | (0.4)  | 5  | (14.3) | 0  | (0.0)  |
| 白血球数減少                | 19  | (4.2)  | 13  | (2.9)  | 6  | (17.1) | 6  | (17.1) |
| 体重減少                  | 17  | (3.8)  | 0   | (0.0)  | 1  | (2.9)  | 0  | (0.0)  |
| 駆出率減少                 | 10  | (2.2)  | 4   | (0.9)  | -  | -      | -  | -      |
| 血中ビリルビン増加             | 8   | (1.8)  | 3   | (0.7)  | 1  | (2.9)  | 0  | (0.0)  |
| 血中コレステロール増加           | 7   | (1.6)  | 0   | (0.0)  | -  | -      | -  | -      |
| リンパ球数減少               | 6   | (1.3)  | 1   | (0.2)  | 3  | (8.6)  | 2  | (5.7)  |
| 血中クレアチニン増加            | 4   | (0.9)  | 0   | (0.0)  | 1  | (2.9)  | 0  | (0.0)  |
| 心電図QT延長               | 4   | (0.9)  | 1   | (0.2)  | -  | -      | -  | -      |
| トランスアミンナーゼ上昇          | 3   | (0.7)  | 1   | (0.2)  | -  | -      | -  | -      |

| 臨床検査（続き）           |    |        |   |       |   |        |   |       |
|--------------------|----|--------|---|-------|---|--------|---|-------|
| 体重増加               | 3  | (0.7)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 血中乳酸脱水素酵素増加        | 2  | (0.4)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加   | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 収縮期血圧上昇            | 1  | (0.2)  | 1 | (0.2) | - | -      | - | -     |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加      | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 血中尿酸増加             | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| C-反応性蛋白増加          | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | 3 | (8.6)  | 0 | (0.0) |
| 握力低下               | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 眼圧上昇               | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 肝機能検査異常            | 1  | (0.2)  | 1 | (0.2) | - | -      | - | -     |
| 尿検査異常              | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加    | -  | -      | - | -     | 1 | (2.9)  | 1 | (2.9) |
| 血中尿素増加             | -  | -      | - | -     | 1 | (2.9)  | 0 | (0.0) |
| 肝酵素上昇              | -  | -      | - | -     | 1 | (2.9)  | 1 | (2.9) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ減少   | -  | -      | - | -     | 1 | (2.9)  | 0 | (0.0) |
| 血中リン増加             | -  | -      | - | -     | 1 | (2.9)  | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害          |    |        |   |       |   |        |   |       |
| 食欲減退               | 29 | (6.5)  | 2 | (0.4) | - | -      | - | -     |
| 低リン酸血症             | 13 | (2.9)  | 0 | (0.0) | 1 | (2.9)  | 1 | (2.9) |
| 高血糖                | 11 | (2.4)  | 3 | (0.7) | - | -      | - | -     |
| 脱水                 | 8  | (1.8)  | 3 | (0.7) | - | -      | - | -     |
| 高尿酸血症              | 8  | (1.8)  | 3 | (0.7) | 1 | (2.9)  | 1 | (2.9) |
| 低カルシウム血症           | 8  | (1.8)  | 2 | (0.4) | 1 | (2.9)  | 1 | (2.9) |
| 高トリグリセリド血症         | 6  | (1.3)  | 1 | (0.2) | 3 | (8.6)  | 1 | (2.9) |
| 低ナトリウム血症           | 6  | (1.3)  | 3 | (0.7) | - | -      | - | -     |
| 低カリウム血症            | 5  | (1.1)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 体液貯留               | 4  | (0.9)  | 1 | (0.2) | 2 | (5.7)  | 1 | (2.9) |
| 痛風                 | 3  | (0.7)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 低アルブミン血症           | 3  | (0.7)  | 0 | (0.0) | 1 | (2.9)  | 1 | (2.9) |
| 高カリウム血症            | 2  | (0.4)  | 1 | (0.2) | 1 | (2.9)  | 0 | (0.0) |
| 高ナトリウム血症           | 2  | (0.4)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 低マグネシウム血症          | 2  | (0.4)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 糖尿病                | 1  | (0.2)  | 1 | (0.2) | - | -      | - | -     |
| 高アマラーゼ血症           | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 高カルシウム血症           | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 高リパーゼ血症            | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 高脂血症               | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | 1 | (2.9)  | 0 | (0.0) |
| 高マグネシウム血症          | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 低血糖症               | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 過小食                | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| インスリン必要量の増加        | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 多飲症                | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 腫瘍崩壊症候群            | 1  | (0.2)  | 1 | (0.2) | 1 | (2.9)  | 1 | (2.9) |
| 1型糖尿病              | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 筋骨格系および結合組織障害      |    |        |   |       |   |        |   |       |
| 筋肉痛                | 74 | (16.5) | 3 | (0.7) | 5 | (14.3) | 0 | (0.0) |
| 関節痛                | 72 | (16.0) | 7 | (1.6) | 3 | (8.6)  | 0 | (0.0) |

| 筋骨格系および結合組織障害（続き）              |    |        |   |       |   |       |   |       |
|--------------------------------|----|--------|---|-------|---|-------|---|-------|
| 四肢痛                            | 37 | (8.2)  | 3 | (0.7) | - | -     | - | -     |
| 骨痛                             | 31 | (6.9)  | 1 | (0.2) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 筋痙縮                            | 31 | (6.9)  | 0 | (0.0) | 3 | (8.6) | 0 | (0.0) |
| 背部痛                            | 25 | (5.6)  | 2 | (0.4) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格痛                           | 19 | (4.2)  | 3 | (0.7) | - | -     | - | -     |
| 筋骨格系胸痛                         | 6  | (1.3)  | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 頸部痛                            | 6  | (1.3)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 側腹部痛                           | 3  | (0.7)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 筋骨格硬直                          | 3  | (0.7)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 上肢腫瘍                           | 3  | (0.7)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 筋力低下                           | 2  | (0.4)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 関節炎                            | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 軟骨石灰化症                         | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 線維筋痛                           | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 単径部痛                           | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 関節可動域低下                        | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 関節硬直                           | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 関節腫脹                           | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 骨溶解                            | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 横紋筋融解症                         | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 重感                             | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | 2 | (5.7) | 0 | (0.0) |
| 腱障害                            | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 腱炎                             | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） |    |        |   |       |   |       |   |       |
| メラノサイト性母斑                      | 2  | (0.4)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 基底細胞癌                          | 1  | (0.2)  | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 慢性骨髄単球性白血病                     | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 脂肪腫                            | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 脂漏性角化症                         | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 皮膚乳頭腫                          | 1  | (0.2)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 神経系障害                          |    |        |   |       |   |       |   |       |
| 頭痛                             | 88 | (19.6) | 7 | (1.6) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 浮動性めまい                         | 18 | (4.0)  | 1 | (0.2) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 嗜眠                             | 12 | (2.7)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 末梢性ニューロパチー                     | 9  | (2.0)  | 3 | (0.7) | - | -     | - | -     |
| 感覚鈍麻                           | 7  | (1.6)  | 2 | (0.4) | - | -     | - | -     |
| 片頭痛                            | 6  | (1.3)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 脳梗塞                            | 4  | (0.9)  | 3 | (0.7) | - | -     | - | -     |
| 脳血管発作                          | 4  | (0.9)  | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 味覚異常                           | 4  | (0.9)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 知覚過敏                           | 4  | (0.9)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 健忘                             | 3  | (0.7)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 錯感覚                            | 3  | (0.7)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 振戦                             | 3  | (0.7)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 灼熱感                            | 2  | (0.4)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 頸動脈狭窄                          | 2  | (0.4)  | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 末梢性感覚ニューロパチー                   | 2  | (0.4)  | 1 | (0.2) | 2 | (5.7) | 0 | (0.0) |
| 傾眠                             | 2  | (0.4)  | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 神経系障害（続き）      |    |       |   |       |   |       |   |       |
|----------------|----|-------|---|-------|---|-------|---|-------|
| 失神             | 2  | (0.4) | 2 | (0.4) | - | -     | - | -     |
| 第7脳神経麻痺        | 2  | (0.4) | 2 | (0.4) | - | -     | - | -     |
| 反射消失           | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 運動失調           | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 平衡障害           | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 大脳動脈狭窄         | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 脳虚血            | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 不器用            | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 注意力障害          | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 顔面不全麻痺         | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 筋緊張低下          | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 第3脳神経麻痺        | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 第4脳神経麻痺        | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| ラクナ梗塞          | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 神経痛            | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | 2 | (5.7) | 0 | (0.0) |
| 末梢性運動ニューロパチー   | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 多発ニューロパチー      | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 神経根痛           | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 坐骨神経痛          | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛      | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 一過性脳虚血発作       | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 脳幹梗塞           | -  | -     | - | -     | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 精神障害           |    |       |   |       |   |       |   |       |
| 不眠症            | 7  | (1.6) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 錯乱状態           | 5  | (1.1) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 不安             | 3  | (0.7) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 失見当識           | 3  | (0.7) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| うつ病            | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 異常な夢           | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 激越             | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 抑うつ気分          | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 睡眠障害           | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 腎および尿路障害       |    |       |   |       |   |       |   |       |
| 夜間頻尿           | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 急性腎不全          | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 尿閉             | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 急性腎前性腎不全       | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 排尿困難           | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 頻尿             | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 多尿             | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 腎不全            | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 尿失禁            | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 尿細管間質性腎炎       | -  | -     | - | -     | 2 | (5.7) | 1 | (2.9) |
| 蛋白尿            | -  | -     | - | -     | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 腎機能障害          | -  | -     | - | -     | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 生殖系および乳房障害     |    |       |   |       |   |       |   |       |
| 勃起不全           | 16 | (3.6) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |

| 生殖系および乳房障害（続き） |     |        |    |       |   |        |   |       |
|----------------|-----|--------|----|-------|---|--------|---|-------|
| 乳房痛            | 2   | (0.4)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 無月経            | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 乳房炎症           | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 乳房圧痛           | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 月経困難症          | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 女性化乳房          | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 月経過多           | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 不正子宮出血         | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | 1 | (2.9)  | 0 | (0.0) |
| 乳頭痛            | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 骨盤痛            | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 頻発月経           | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 精巣痛            | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 精巣腫脹           | 1   | (0.2)  | 1  | (0.2) | - | -      | - | -     |
| 膣出血            | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 性器出血           | -   | -      | -  | -     | 1 | (2.9)  | 1 | (2.9) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害  |     |        |    |       |   |        |   |       |
| 呼吸困難           | 30  | (6.7)  | 8  | (1.8) | 2 | (5.7)  | 0 | (0.0) |
| 胸水             | 18  | (4.0)  | 3  | (0.7) | 1 | (2.9)  | 0 | (0.0) |
| 咳嗽             | 10  | (2.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 鼻出血            | 10  | (2.2)  | 2  | (0.4) | - | -      | - | -     |
| 発声障害           | 8   | (1.8)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 肺高血圧症          | 6   | (1.3)  | 3  | (0.7) | - | -      | - | -     |
| 咽喉乾燥           | 3   | (0.7)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 労作性呼吸困難        | 2   | (0.4)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 肺塞栓症           | 2   | (0.4)  | 2  | (0.4) | - | -      | - | -     |
| 無気肺            | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| しゃっくり          | 1   | (0.2)  | 1  | (0.2) | - | -      | - | -     |
| 肺浸潤            | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 鼻閉             | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 鼻部不快感          | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 口腔咽頭痛          | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 副鼻腔分泌過多        | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 咽頭出血           | 1   | (0.2)  | 1  | (0.2) | - | -      | - | -     |
| 咽頭潰瘍           | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 湿性咳嗽           | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 肺うっ血           | 1   | (0.2)  | 1  | (0.2) | - | -      | - | -     |
| 鼻漏             | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 副鼻腔うっ血         | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 咽喉絞扼感          | 1   | (0.2)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 肺水腫            | -   | -      | -  | -     | 1 | (2.9)  | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害    |     |        |    |       |   |        |   |       |
| 発疹             | 159 | (35.4) | 16 | (3.6) | 9 | (25.7) | 0 | (0.0) |
| 皮膚乾燥           | 145 | (32.3) | 10 | (2.2) | 9 | (25.7) | 0 | (0.0) |
| 紅斑             | 35  | (7.8)  | 3  | (0.7) | 2 | (5.7)  | 0 | (0.0) |
| そう痒性皮疹         | 34  | (7.6)  | 1  | (0.2) | - | -      | - | -     |
| そう痒症           | 27  | (6.0)  | 1  | (0.2) | 2 | (5.7)  | 0 | (0.0) |
| 脱毛症            | 26  | (5.8)  | 0  | (0.0) | - | -      | - | -     |
| 皮膚剥脱           | 22  | (4.9)  | 0  | (0.0) | 1 | (2.9)  | 0 | (0.0) |

| 皮膚および皮下組織障害（続き） |    |       |   |       |   |       |   |       |
|-----------------|----|-------|---|-------|---|-------|---|-------|
| 剥脱性発疹           | 15 | (3.3) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 寝汗              | 14 | (3.1) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 多汗症             | 11 | (2.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 点状出血            | 7  | (1.6) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 斑状出血            | 6  | (1.3) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 皮膚疼痛            | 6  | (1.3) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 剥脱性皮膚炎          | 5  | (1.1) | 2 | (0.4) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 過角化             | 5  | (1.1) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 皮膚色素過剰          | 5  | (1.1) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| ざ瘡              | 4  | (0.9) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| ざ瘡様皮膚炎          | 4  | (0.9) | 0 | (0.0) | 3 | (8.6) | 1 | (2.9) |
| 多形紅斑            | 4  | (0.9) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 後天性魚鱗癬          | 4  | (0.9) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 皮膚変色            | 4  | (0.9) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 日光性角化症          | 3  | (0.7) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| アレルギー性皮膚炎       | 3  | (0.7) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 全身紅斑            | 3  | (0.7) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 毛孔性角化症          | 3  | (0.7) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 皮膚病変            | 3  | (0.7) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 中毒性皮疹           | 3  | (0.7) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 乾癬様皮膚炎          | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 湿疹              | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 乾癬              | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 毛孔性皮疹           | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 皮膚肥厚            | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 皮膚刺激            | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 皮膚腫瘤            | 2  | (0.4) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 皮膚炎             | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 皮脂欠乏性湿疹         | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 毛質異常            | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 間質性肉芽腫性皮膚炎      | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 間擦疹             | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 苔癬様角化症          | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 爪の障害            | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 爪ジストロフィー        | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 光線過敏性反応         | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 色素沈着障害          | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 毛孔性紅色粗糠疹        | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 紫斑              | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | 2 | (5.7) | 0 | (0.0) |
| 全身性皮疹           | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 麻疹様発疹           | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 小水疱性皮疹          | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 脂漏性皮膚炎          | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 皮膚色素脱失          | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 皮膚障害            | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 皮膚出血            | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 皮膚局面            | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |
| 皮膚腫脹            | 1  | (0.2) | 1 | (0.2) | - | -     | - | -     |
| 皮膚潰瘍            | 1  | (0.2) | 0 | (0.0) | - | -     | - | -     |

| 皮膚および皮下組織障害（続き） |    |        |    |       |    |        |    |        |
|-----------------|----|--------|----|-------|----|--------|----|--------|
| 汗腺障害            | 1  | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | -  | -      |
| 顔面腫脹            | 1  | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | -  | -      |
| 丘疹              | -  | -      | -  | -     | 1  | (2.9)  | 0  | (0.0)  |
| 皮脂欠乏症           | -  | -      | -  | -     | 1  | (2.9)  | 0  | (0.0)  |
| 爪変色             | -  | -      | -  | -     | 1  | (2.9)  | 0  | (0.0)  |
| 薬疹              | -  | -      | -  | -     | 6  | (17.1) | 0  | (0.0)  |
| 血管障害            |    |        |    |       |    |        |    |        |
| 高血圧             | 56 | (12.5) | 17 | (3.8) | 13 | (37.1) | 10 | (28.6) |
| ほてり             | 12 | (2.7)  | 0  | (0.0) | -  | -      | -  | -      |
| 潮紅              | 8  | (1.8)  | 0  | (0.0) | -  | -      | -  | -      |
| 末梢動脈閉塞性疾患       | 7  | (1.6)  | 5  | (1.1) | -  | -      | -  | -      |
| 間欠性跛行           | 6  | (1.3)  | 2  | (0.4) | -  | -      | -  | -      |
| 末梢動脈狭窄          | 2  | (0.4)  | 0  | (0.0) | -  | -      | -  | -      |
| 末梢冷感            | 2  | (0.4)  | 0  | (0.0) | -  | -      | -  | -      |
| 血管障害            | 2  | (0.4)  | 1  | (0.2) | -  | -      | -  | -      |
| 深部静脈血栓症         | 2  | (0.4)  | 0  | (0.0) | -  | -      | -  | -      |
| 血腫              | 2  | (0.4)  | 0  | (0.0) | -  | -      | -  | -      |
| 起立性低血圧          | 2  | (0.4)  | 0  | (0.0) | -  | -      | -  | -      |
| 低血圧             | 1  | (0.2)  | 0  | (0.0) | 1  | (2.9)  | 0  | (0.0)  |
| 末梢性虚血           | 1  | (0.2)  | 1  | (0.2) | -  | -      | -  | -      |
| 末梢血管障害          | 1  | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | -  | -      |
| 大動脈狭窄           | 1  | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | -  | -      |
| 動脈炎             | 1  | (0.2)  | 1  | (0.2) | -  | -      | -  | -      |
| 静脈塞栓症           | 1  | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | -  | -      |
| 四肢壊死            | 1  | (0.2)  | 1  | (0.2) | -  | -      | -  | -      |
| 末梢循環不良          | 1  | (0.2)  | 1  | (0.2) | -  | -      | -  | -      |
| レイノー現象          | 1  | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | -  | -      |
| 血管炎             | 1  | (0.2)  | 0  | (0.0) | -  | -      | -  | -      |

副作用発現症例数（%）は、（副作用発現症例数/調査症例数）×100

MedDRA 基本語による集計

海外第Ⅱ相試験（201 試験） MedDRA ver16.0

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（106 試験） MedDRA ver17.0

\* 器官別大分類(SOC)が異なる副作用については ver.16.0 に記載

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない



## 11. 適用上の注意

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

本剤の包装は PTP (Press Through Package) を使用しております。本剤を服用する際には、本剤を PTP シートから取り出して服用するよう指導してください。日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日付）に基づき、PTP 誤飲対策の一環として記載しました。

## 12. その他の注意

## (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

## (2) 非臨床試験に基づく情報

## 15.2 非臨床使用に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、臨床曝露量と同等以下の用量で、卵巢の性索間質性過形成及び混合型性索間質性良性腫瘍並びに陰核腺の扁平上皮癌が認められた<sup>31)</sup>。

(解説)

動物実験（ラット）において、卵巢での性索間質の過形成、混合型良性腫瘍の頻度増加、陰核腺の扁平上皮癌の発生頻度の増加が認められたため設定しました。

詳細は「IX. 2. (4)がん原性試験」の項を参照ください。

## 15.2 非臨床使用に基づく情報

15.2.2 ラットを用いた光毒性試験において、眼に対する光毒性が認められた<sup>31)</sup>。

(解説)

動物実験（ラット）において、びまん性の表在性角膜浮腫が観察され、一部の動物に角膜瘢痕が認められたことから、軽度の光毒性が示唆されたため設定しました。

詳細は「IX. 2. (7)その他の特殊毒性」の項を参照ください。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>33)</sup>

##### ① 中枢神経系に及ぼす影響

雌 CD-1 マウスにおいて、10～100mg/kg の単回経口投与後 72 時間まで、一般症状及び行動、体温、協調運動に対する影響はみられなかった。自発運動量に対しては、10 及び 30mg/kg の投与後 72 時間まで影響はみられなかったが、100mg/kg 投与では、投与 24 時間後のみで自発運動量の減少が認められた。

##### ② 呼吸系に及ぼす影響

雄 SD ラットにおいて、3～30mg/kg の単回経口投与後 6 時間まで、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対する影響はみられなかった。

##### ③ 心血管系に及ぼす影響

###### ・ *in vitro* 試験

1.0µmol/L 以上の濃度で用量依存的に、ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子 (hERG) 電流を阻害した (IC<sub>50</sub> 値は 2.3µmol/L)。

###### ・ *in vivo* 試験

雌雄ビーグル犬において、2～10mg/kg の単回経口投与後 24 時間まで心拍数、血圧及び心電図に対する影響はみられなかった。

##### ④ 腎/泌尿器系に及ぼす影響

雄 SD ラットにおいて、3～30mg/kg の単回経口投与後、すべての用量で尿量及び電解質排泄量は増加したが、尿 pH 及び電解質濃度 (Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及び Cl<sup>-</sup>) に影響はみられなかった。

##### ⑤ 胃腸管系に及ぼす影響

雄 SD ラットにおいて、3～30mg/kg の単回経口投与後、すべての用量で胃内容排出能の低下が認められたが、腸管運動に対する影響はみられなかった。

##### ⑥ その他

###### ・ *in vitro* 血小板凝集試験

健康志願者から採取した多血小板血漿又は全血において、0.7µg/mL までの適用濃度ではコラーゲン及びアデノシン二リン酸 (ADP) 惹起による血小板凝集能に影響はみられなかったが、7µg/mL では凝集阻害が認められた。ただし、女性から採取した多血小板血漿においては、ADP 凝集に対して阻害は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験<sup>31)</sup>

#### (1) 単回投与毒性試験

##### ① マウス

雌雄の CD-1 マウスに 0、50、150、450mg/kg で単回経口投与した。450mg/kg で体重増加量及び摂餌量の減少がみられ、概略の致死量は雌雄ともに 450mg/kg 以上と推定された。

##### ② ラット

雌雄の SD ラットに 0、10、30、100mg/kg で単回経口投与した。30mg/kg 以上で切迫屠殺/死亡、体重及び摂餌量の減少、皮膚紅斑及びフレーク状乾燥皮膚がみられ、概略の致死量は雌雄ともに

30mg/kg と推定された。

### ③サル

雌雄のカニクイザルに 0、5、15、45mg/kg で単回経口投与した。15mg/kg 以上で体重及び摂餌量の減少、皮膚紅斑及びフレーク状乾燥皮膚がみられ、概略の致死量は雌雄ともに 45mg/kg 以上と推定された。

## (2) 反復投与毒性試験

### ①ラット

雌雄の SD ラットに本薬の 0、1.5、3、6mg/kg/日を 28 日間経口投与した。1.5mg/kg/日以上で切迫屠殺又は死亡が認められ、3mg/kg/日以上では、体重増加量及び摂餌量の減少、粗毛、食欲不振、削瘦、嗜眠、円背位、冷感、眼／鼻／顔面／前肢周囲に赤色乾燥物質付着（ポルフィリン着色）、排便減少、尿による被毛の汚れ、暗黄色尿（通常よりも濃い尿）、眼瞼下垂、努力呼吸及び前肢のフレーク状乾燥皮膚が観察され、死亡例では消化管拡張が認められた。血液学的検査では好中球／単球／好酸球数の増加及びリンパ球数の減少が全用量でみられた。病理組織学的検査では、6mg/kg/日の早期切迫屠殺例で骨髄過形成、大腿骨骨端軟骨板の軟骨過形成及び前胃部の扁平上皮角化亢進及び粘膜下浮腫が、死亡例では副腎皮質壊死及び胸腺壊死が、投与期間終了時屠殺例では、散発的な腺胃部及び前胃部の粘膜壊死及び胸腺壊死が認められた。大腿骨骨端軟骨板の軟骨過形成は 3mg/kg/日の投与期間終了時屠殺例でも認められた。無毒性量は 1.5mg/kg/日未満と考えられた。また、雌雄の SD ラットに本薬の 0、0.25、0.75、2mg/kg/日を 6 箇月間経口投与した。0.75mg/kg/日以上で切迫屠殺及び死亡が認められ、体重及び摂餌量の減少、好中球数、単球数及び好酸球数の増加、フィブリノーゲン濃度の上昇、包皮腺及び陰核腺の炎症、大腿骨の骨端軟骨板に軟骨細胞数の減少、並びに増殖及び肥大領域での軟骨細胞数の減少が観察された。雄の一部では骨梁骨の減少が認められた。2mg/kg/日では、血中尿素窒素及びクレアチニンの上昇、アルブミン、グロブリン及び総タンパクの低下、尿タンパク濃度の上昇、胸腺、脾臓及びリンパ節のリンパ球枯渇、大腿骨の骨髄低形成、並びに慢性進行性腎症の出現率上昇が認められた。2 箇月間の休薬期間中の体重増加量及び摂餌量は対照群と同程度であり、2 箇月間の休薬期間終了時には、血中尿素窒素、クレアチニン及び尿タンパクの上昇、並びに大腿骨及び腎臓の組織変化は残存しており、フィブリノーゲン濃度の上昇も 2mg/kg/日の雄でみられていた。無毒性量は 0.25mg/kg/日と考えられた。

### ②サル

雌雄のカニクイザルに本薬の 0、1、2.5、5mg/kg/日を 28 日間経口投与した。1mg/kg/日以上では、体重減少、体重増加抑制及び収縮期心雑音がみられた。2.5mg/kg/日以上では、摂餌量減少、甲状腺の多巣性濾胞萎縮、脾臓の軽微の限局性線維化若しくは慢性炎症を伴う退縮した腺房細胞の孤在性再生巣、肺に肉芽腫性炎症がみられた。5mg/kg/日で切迫屠殺が認められ、軟便、フレーク状乾燥皮膚及び皮膚紅斑、眼漏、脱水、肺雑音及び腹部膨満若しくは腸管内ガス貯留、甲状腺ホルモン T3 濃度の減少、甲状腺刺激ホルモン（TSH）及び T4 濃度の上昇がみられた。さらに、脾臓のびまん性間質浮腫を伴うびまん性腺房細胞壊死、多巣性の線維素性急性炎症及びびまん性間質線維増殖、血清リパーゼの上昇、びまん性腺房細胞萎縮がみられ、胸腺、脾臓、下顎リンパ節若しくは腸管関連リンパ組織のリンパ球枯渇が認められた。精巣では生殖細胞上皮の軽度な変性が認められ、精細管の精子細胞数の減少に伴い多数の巨細胞が観察された。卵巣では閉鎖卵胞の増加とともに、二次卵胞が減少し、三次卵胞の欠如がみられた。28 日間の休薬による回復性がみられ、病理組織学的変化はいずれの組織にもみられなかった。無毒性量は 1mg/kg/日と考えられた。また、雌雄のカニクイザルに本薬の 0、0.25、0.75、2mg/kg/日を 6 箇月間経口投与した。死亡例はみられず、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、凝固系検査、心電図検査、尿検査、甲状腺ホルモン、器官重量、剖検及び病理組織学的検査に本薬投与と関連した変化は認められなかった。0.25mg/kg/日以上で ALT 及び AST の上昇が認められたが、肝臓に相関する所見は認められず、2 箇月間の休薬期間終了時までには回復した。無毒性量は、0.25mg/kg/日未満と考えられた。

## (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスを用いた小核試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験において、遺伝毒性を疑わせる所見は認められなかった。

## (4) がん原性試験

雄のSDラットに本薬の0、0.05、0.1及び0.2mg/kg/日を、雌ラットに0、0.2、0.4及び0.8mg/kg/日を101週間経口投与した。雌雄ともに摂餌量に影響を及ぼさなかったが、中間用量以上で体重の減少がみられた。病理組織学的には、雄では特記すべき所見はみられなかったが、雌では0.4及び0.8mg/kg/日投与で、卵巣での性索間質の過形成及び混合型良性腫瘍の頻度増加が、0.8mg/kg/日では陰核腺の扁平上皮癌の発生頻度が増加した。ポナチニブ投与に関連した非増殖性、非腫瘍性の所見として、雌の0.4及び0.8mg/kg/日投与において、腸における拡張、炎症、浮腫、平滑筋肥大、及び脾臓における線維化、全身性の萎縮、肝内胆管過形成の発現頻度が増加した。

## (5) 生殖発生毒性試験

## ①受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄のSDラットに本薬の0、0.25、0.75及び1.5mg/kg/日を、雄は交配前28日から8週間、雌は交配14日前から妊娠7日まで反復経口投与した。雌雄ともに一般状態に影響はみられなかったが、0.75mg/kg/日以上雄及び1.5mg/kg/日の妊娠期間の雌において、体重及び摂餌量の減少がみられた。1.5mg/kg/日投与群の雌では、着床数の減少、生存胚数の減少、吸収胚数の増加、着床前及び着床後死亡率の増加がみられた。1.5mg/kg/日までの雄生殖能に影響はみられなかった。以上のことから、雄生殖能の無毒性量は1.5mg/kg/日、雌生殖能及び初期胚発生の無毒性量は0.75mg/kg/日と考えられた。

## ②胚・胎児発生試験

妊娠SDラットに本薬の0、0.3、1及び3mg/kg/日を着床から硬口蓋閉鎖まで（妊娠7日から17日まで）経口投与した。3mg/kg/日では母動物に一般状態の変化が観察され、摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた。胚・胎児毒性として、3mg/kg/日で着床後死亡の増加（早期、後期及び総吸収胚）、体重減少、外表異常、内臓及び骨格異常、並びに骨化遅延が認められた。内臓及び骨格異常、並びに骨化遅延は、1mg/kg/日投与群の胎児でも認められた。以上のことから、母動物の一般状態に関する無毒性量は1mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は0.3mg/kg/日と考えられた。

## ③幼若動物を用いた毒性試験

雌雄の幼若SDラットに本薬の0、0.75、1.5及び3mg/kg/日を生後15日から35日まで経口投与した。生後21日に母動物から離乳させた。0.75及び1.5mg/kg/日では、離乳前及び離乳後早期の投与期間中に体重増加抑制が認められたが、休薬期間中に回復した。3mg/kg/日では、離乳前及び離乳後早期の投与期間中に体重増加抑制が認められ、6又は7日間投与後、炎症性変化に関連する死亡が認められた。3mg/kg/日では、雌雄ともに分娩後18～21日に活動性低下、衰弱、眼瞼下垂、脱水、削瘦、眼球陥没、努力呼吸、筋緊張低下、虚脱、黄色便、腹部膨満及び被毛の汚れ/湿りが観察され、消化管、膵臓又は複数の器官における炎症性変化が死因又は健康状態の悪化に関与していたと考えられた。全ての投与群で体重変化が認められたことから無毒性量は推定されなかったが、性成熟に関する無毒性量は1.5mg/kg/日と推定された。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

## 光毒性試験

雌の有色ラットに0、2.5、5及び10mg/kgを単回経口投与した後、擬似太陽光紫外線を一回照射しても皮膚の光毒性は認められなかった。しかし、10mg/kg投与群では、びまん性の表在性角膜浮腫が観察され、一部の動物に角膜瘢痕が認められたことから、軽度の光毒性が示唆された。更に、5又は10mg/kg投与群での水晶体上皮過形成の出現頻度は、通常認められる出現頻度と比較して高かった。水晶体変化の程度は軽微であり、肉眼的観察及び病理組織学的検査の結果から、これらの動物の細胞に、陽性対照の8-メトキシプソラレン投与群でみられたような形態学的変化は観察されないことが明らかになったが、5mg/kg以上の用量で軽度な眼の光毒性が発現する可能性は否定できなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：アイクルシグ錠 15mg  
 劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）  
 有効成分：ポナチニブ塩酸塩 毒薬

### 2. 有効期間

48 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は湿気を避けて遮光保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：アイクルシグ錠を服用される方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

「I. 4. 適正使用に際して周知すべき特性」、「XIII. 2. その他の関連資材」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：イマチニブメシル酸塩、ニロチニブ塩酸塩水和物、ダサニチブ水和物、ボスチニブ水和物

### 7. 国際誕生年月日

2012 年 12 月 14 日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名              | 製造販売承認<br>年月日 | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日 | 販売開始<br>年月日 |
|------------------|---------------|------------------|---------------|-------------|
| アイクルシグ錠<br>15 mg | 2016年9月28日    | 22800AMX00707000 | 2016年11月18日   | 2016年11月21日 |

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

10 年（2016 年 9 月 28 日～2026 年 9 月 27 日）：希少疾病用医薬品

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

| 販売名           | 厚生労働省<br>薬価基準収載<br>医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|---------------|---------------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| アイクルシグ錠 15 mg | 4291048F1020              | 4291048F1020        | 124834001   | 622483401            |

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.12）
- 2) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.11）
- 3) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.13）
- 4) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.10）
- 5) 社内資料：キナーゼ選択性プロファイル（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 6) 社内資料：変異型 BCR-ABL 依存性細胞株に対する細胞増殖抑制試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 7) O'Hare, T. et al. : Cancer Res. 2005; 65(11): 4500-4505. (PMID: 15930265)
- 8) O'Hare, T. et al. : Blood. 2007; 110(7): 2242-2249. (PMID: 17496200)
- 9) 社内資料：変異型 BCR-ABL 依存性細胞株に対する他剤との同時比較細胞増殖抑制試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 10) 社内資料：野生型又は T315I 変異型 BCR-ABL 依存性細胞に対するアポトーシス誘導作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 11) 社内資料：野生型又は T315I 変異型 BCR-ABL 依存性細胞のシグナル伝達阻害作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 12) 社内資料：BCR-ABL 変異体誘発抑制試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 13) 社内資料：野生型 BCR-ABL 依存性腫瘍静脈内移植モデルの生存期間延長試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 14) 社内資料：野生型 BCR-ABL 依存性腫瘍皮下移植モデルの腫瘍増殖抑制試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 15) 社内資料：野生型 BCR-ABL 依存性腫瘍皮下移植腫瘍のシグナル伝達抑制作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 16) 社内資料：変異型 BCR-ABL 依存性腫瘍静脈内移植モデルの生存期間延長試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 17) 社内資料：変異型 BCR-ABL 依存性腫瘍皮下移植モデルの腫瘍増殖抑制試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 18) 社内資料：変異型 BCR-ABL 依存性腫瘍皮下移植腫瘍のシグナル伝達抑制作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 19) 社内資料：食事による影響の検討（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.1）
- 20) 社内資料：ケトコナゾールとの相互作用（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.6）
- 21) 社内資料：リファンピシンとの相互作用（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.7）
- 22) 社内資料：ランソプラゾールとの相互作用（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.8）
- 23) 社内資料：母集団薬物動態解析（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.3）
- 24) 社内資料：ラットにおけるオートラジオグラフィ試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4）
- 25) 社内資料：血漿蛋白結合試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4）
- 26) 社内資料：*in vivo* 代謝試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.5）
- 27) 社内資料：*in vitro* 代謝試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.5）
- 28) 社内資料：ポナチニブの吸収、代謝及び排泄（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.5）
- 29) 社内資料：*in vitro* 膜透過試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4）
- 30) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.9）
- 31) 社内資料：毒性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6）
- 32) NDB を用いた調査結果の概要（VEGF/VEGFR 阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価）：<https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf>
- 33) 社内資料：安全性薬理試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.4）

2. その他の参考文献

該当資料なし



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ポナチニブは、米国、欧州、英国、スイス、オーストラリア、カナダ、イスラエル、韓国などの 60 カ国以上で承認されている（2024 年 3 月現在）。

なお、日本における効能又は効果は、以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認の範囲で本剤を使用すること。

#### 〔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

#### 〔米国における承認内容〕

|       |  |
|-------|--|
| 剤形・含量 | tablets : 10mg、15mg、30mg、45mg  |
| 効能・効果 | <p>ICLUSIG is indicated for the treatment of adult patients with:</p> <p><u>Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Newly diagnosed Ph+ ALL in combination with chemotherapy.</li> </ul> <p>This indication is approved under accelerated approval based on minimal residual disease (MRD)-negative complete remission (CR) at the end of induction. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in a confirmatory trial(s).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• As monotherapy in Ph+ ALL for whom no other kinase inhibitors are indicated or T315I-positive Ph+ ALL.</li> </ul> <p><u>Chronic Myeloid Leukemia (CML)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronic phase (CP) CML with resistance or intolerance to at least two prior kinase inhibitors.</li> <li>• Accelerated phase (AP) or blast phase (BP) CML for whom no other kinase inhibitors are indicated.</li> <li>• T315I-positive CML (chronic phase, accelerated phase, or blast phase).</li> </ul>   |
| 用法・用量 | <p><u>Newly Diagnosed Ph+ ALL</u></p> <p>The recommended starting dosage of ICLUSIG in combination with chemotherapy is 30 mg orally once daily with a reduction to 15 mg orally once daily upon achievement of MRD-negative (<math>\leq 0.01\%</math> BCR::ABL1/ABL1) CR at the end of induction. Continue ICLUSIG in combination with chemotherapy for up to 20 cycles until loss of response or unacceptable toxicity.</p> <p>For a description of dosing of agents administered in combination with ICLUSIG.</p> <p><u>Monotherapy for Ph+ ALL for Whom No Other Kinase Inhibitors Are Indicated or T315I-positive Ph+ ALL</u></p> <p>The optimal dose of ICLUSIG has not been identified.</p> <p>The recommended starting dosage of ICLUSIG is 45 mg orally once daily. Continue ICLUSIG until loss of response or unacceptable toxicity.</p> <p>Consider discontinuing ICLUSIG if response has not occurred by 3 months.</p> <p><u>CP-CML</u></p> <p>The recommended starting dosage of ICLUSIG is 45 mg orally once daily with a reduction to 15 mg orally once daily upon achievement of <math>\leq 1\%</math> BCR-ABL1<sup>IS</sup>. Patients with loss of response can re-escalate the dose of ICLUSIG to a previously tolerated dosage of 30 mg or 45 mg orally once daily. Continue ICLUSIG until loss of response at the re-escalated dose or unacceptable toxicity.</p> <p>Consider discontinuing ICLUSIG if hematologic response has not occurred by 3 months.</p> <p><u>AP-CML and BP-CML</u></p> <p>The optimal dose of ICLUSIG has not been identified.</p> <p>The recommended starting dosage of ICLUSIG is 45 mg orally once daily. Consider reducing the dose of ICLUSIG for patients with accelerated phase (AP) CML who have achieved a major cytogenetic response. Continue ICLUSIG until loss of response or unacceptable toxicity.</p> <p>Consider discontinuing ICLUSIG if response has not occurred by 3 months.</p> |
| 更新日   | 2024 年 3 月 19 日  |

## 〔欧州における承認内容〕

|       |   |
|-------|---|
| 剤形・含量 | tablets : 15mg、30mg、45mg  |
| 効能・効果 | Iclusig is indicated in adult patients with <ul style="list-style-type: none"> <li>• chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML) who are resistant to dasatinib or nilotinib; who are intolerant to dasatinib or nilotinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation</li> <li>• Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL) who are resistant to dasatinib; who are intolerant to dasatinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation.</li> </ul> |
| 用法・用量 | The recommended starting dose is 45 mg of ponatinib once daily. For the standard dose of 45 mg once daily, a 45 mg film-coated tablet is available. Treatment should be continued as long as the patient does not show evidence of disease progression or unacceptable toxicity.  |
| 更新日   | 2022年10月21日   |

## 2. 海外における臨床支援情報

|     |                         |   |
|-----|-------------------------|---|
| 妊産婦 | 米国の添付文書<br>(2024年3月19日) | <p><b>Risk Summary</b></p> <p>Based on findings in animals and its mechanism of action, ICLUSIG can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on ICLUSIG use in pregnant women. In animal reproduction studies, oral administration of ponatinib to pregnant rats during organogenesis caused adverse developmental effects at doses lower than human exposures at the recommended human dose of 45 mg/day. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><b>Data</b></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Ponatinib was studied for effects on embryo-fetal development in pregnant rats given oral doses of 0.3 mg/kg/day, 1 mg/kg/day, and 3 mg/kg/day during organogenesis (25 rats per group). At the maternally toxic dose of 3 mg/kg/day (equivalent to the AUC in patients receiving the maximum recommended dose of 45 mg/day), ponatinib caused embryo-fetal toxicity as shown by increased resorptions, reduced body weight, external alterations, multiple soft tissue and skeletal alterations, and reduced ossification. Embryo-fetal toxicities also were observed at 1 mg/kg/day (approximately 24% the AUC in patients receiving the maximum recommended dose of 45 mg/day) and involved multiple fetal soft tissue and skeletal alterations, including reduced ossification.</p> |
|-----|-------------------------|---|

|    |                                    |   |
|----|------------------------------------|---|
|    | <p>オーストラリアの分類<br/>(2023年1月17日)</p> | <p><b>Use In Pregnancy (Category D)</b><br/>         &lt;参考：分類の概要&gt;<br/>         There are no adequate data from the use of ICLUSIG in pregnant women. Based on studies in animals, ponatinib may cause fetal harm. A rat embryofetal development study showed that ponatinib causes embryofetal toxicity. Embryofetal lethality (increased post-implantation loss), embryofetal toxicity (reduced fetal weights and whole body edema) and teratogenicity (multiple soft tissue and skeletal abnormalities) were seen in rats that received oral doses of ponatinib (<math>\geq 1</math> mg/kg/day; approximately 25% of the AUC in patients) during the period of organogenesis.<br/>         Women of childbearing age being treated with ICLUSIG should be advised not to become pregnant and men being treated with ICLUSIG should be advised not to father a child during treatment. An effective method of contraception should be used during treatment. ICLUSIG should be used during pregnancy only when clearly necessary. If it is used during pregnancy, the patient must be informed of the potential risk to the fetus. It is unknown whether ICLUSIG affects the effectiveness of systemic hormonal contraceptives. An alternative or additional method of contraception should be used.</p> |
| 小児 | <p>米国の添付文書<br/>(2024年3月19日)</p>    | <p>Safety and effectiveness of ICLUSIG have not been established in pediatric patients.<br/> <b>Juvenile Animal Toxicity Data</b><br/>         A juvenile toxicity study in 15 day old rats was conducted with daily oral gavage administration of ponatinib at 0.75 mg/kg/day, 1.5 mg/kg/day, or 3 mg/kg/day for 21 days. There were no adverse effects of ponatinib on juvenile rat developmental parameters (vaginal opening, preputial separation or bone measurements) observed in this study. Once daily oral administration of 3 mg/kg/day ponatinib to juvenile rats beginning on Day 15 postpartum (pp) resulted in mortality related to inflammatory effects after 6 to 7 days following initiation of treatment. The dose of 3 mg/kg/day is approximately 0.32 times the maximum recommended human dose of 45 mg/day clinical dose on a mg/m<sup>2</sup> basis for a child.</p>  |
|    | <p>欧州の SPC<br/>(2022年10月21日)</p>   | <p><i>Paediatric population</i><br/>         The safety and efficacy of Iclusig in patients less than 18 years of age have not been established. No data are available.</p>   |

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

粉碎して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での薬物動態等のデータはない。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での薬物動態等のデータはない。

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

### 2. その他の関連資料

#### ・医療従事者向け資料

資料名：適正使用ガイド

#### ・患者向け資料

資料名：アィクルシグ錠を服用される方へ（服薬指導書）

URL：<https://www.otsuka-elibrary.jp/>

