

**セムブリックス錠 20 mg / 40 mg に係る  
医薬品リスク管理計画書**

**ノバルティスファーマ株式会社**

## セムブリックス錠 20 mg / 40 mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①セムブリックス錠 20 mg ②セムブリックス錠 40 mg	有効成分	アシミニブ塩酸塩 (JAN)
製造販売業者	ノバルティス ファーマ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和5年12月13日	

1.1. 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】
<a href="#">腭炎</a>	<a href="#">光線過敏症</a>	<a href="#">なし</a>
<a href="#">骨髄抑制</a>	<a href="#">胚・胎児毒性</a>	
<a href="#">QT 間隔延長</a>		
<a href="#">血管閉塞性事象</a>		
<a href="#">感染症</a>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">なし</a>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">特定使用成績調査 (CABL001A1401調査)</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">なし</a>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：ノバルティスファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年3月28日	薬効分類	874291
再審査期間	10年	承認番号	セムブリックス錠 20 mg 30400AMX00190000 セムブリックス錠 40 mg 30400AMX00189000
国際誕生日	2021年10月29日		
販売名	セムブリックス錠 20 mg, 同 40 mg		
有効成分	アシミニブ塩酸塩 (JAN)		
含量及び剤形	1錠中アシミニブ塩酸塩 21.620 mg (アシミニブとして 20 mg) 又は 43.240 mg (アシミニブとして 40 mg) を含有する錠剤		
用法及び用量	通常、成人にはアシミニブとして1回 40 mg を1日2回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</li> <li>2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること</li> </ol>		
備考			

変更の履歴
前回提出日：令和5年11月27日
変更内容の概要：
1. 特定使用成績調査の調査票入力画面へのインストラクション追記（軽微な変更）
変更理由：
1. 入力内容を明確化するための記載整備

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
膵炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示す非臨床試験及び臨床試験での発現状況，並びに急性膵炎が発現した場合，患者に重大な影響を及ぼす可能性があることから，膵炎を重要な特定されたリスクに設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>イヌを用いた本剤の毒性試験において膵腺房細胞障害が認められ，その曝露量（以下，AUC）は患者に本剤 40 mg を 1 日 2 回投与したときの AUC より低かった。</li><li>「2 剤以上のチロシンキナーゼ阻害剤の前治療に抵抗性又は不耐容な慢性期の慢性骨髄性白血病患者（以下，CML-CP 患者）を対象とした本剤とボスチニブを比較する国際共同第 III 相試験（以下，A2301 試験）」での膵炎に関連する有害事象の発現率は，本剤投与群で 8.3%（13/156 名），ボスチニブ群で 9.2%（7/76 名）であった。本剤投与群で認められた膵炎の有害事象はいずれも膵酵素増加で，アミラーゼ増加（本剤群：5.8%，9 名，ボスチニブ群：5.3%，4 名，以下同順），リパーゼ増加（5.1% 8 名，6.6% 5 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は，それぞれ 3.8%（6 名），5.3%（4 名）であった。</li><li>「前治療で再発，難治性，又は不耐容の慢性期/移行期/急性期の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患者を対象とした国際共同第 I 相試験で本剤 40 mg を 1 日 2 回投与された CML-CP 患者（以下，X2101 試験）」での膵炎に関連する有害事象の発現率は 54.8%（17/31 名）で，主な事象はリパーゼ増加 48.4%（15 名），アミラーゼ増加 22.6%（7 名）であった。重篤な有害事象は 2 名（6.5%）に認められ，アミラーゼ増加及び急性膵炎各 1 名であった。</li></ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。</p> <p>特定使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における膵炎の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成・提供する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>骨髄抑制</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示す臨床試験での発現状況を踏まえ、骨髄抑制を重要な特定されたリスクに設定した。なお、血小板減少症、貧血及び好中球減少症を含む骨髄抑制は、本剤の抗腫瘍効果に関連している可能性がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A2301 試験での骨髄抑制に関連する有害事象の発現率は、本剤投与群で 37.8% (59/156 名)、ボスチニブ群で 36.8% (28/76 名) であった。主な事象は血小板減少症（本剤群：23.1%、36 名、ボスチニブ群：14.5%、11 名、以下同順）、好中球減少症（19.2% 30 名、17.1% 13 名）、貧血（9.6% 15 名、7.9% 6 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は、それぞれ 26.9% (42 名)、23.7% (18 名) であった。重篤な有害事象は、それぞれ 2 名 (1.3%)、1 名 (1.3%) で認められ、本剤投与群で血小板減少症、発熱性好中球減少症及び血小板数減少が各 1 名、ボスチニブ群で汎血球減少症 1 名であった。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常 医薬品安全性監視活動</p> <p>追加 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <p>特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における骨髄抑制の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、 「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成・提供する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p>

	医療従事者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
<b>QT 間隔延長</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示す臨床試験での発現状況，並びに QT 間隔延長が発現した場合，患者に重大な影響を及ぼす可能性があることから，QT 間隔延長を重要な特定されたリスクに設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A2301 試験での QT 間隔延長に関連する有害事象の発現率は，本剤投与群で 3.8%（6／156 名），ボスチニブ群で 1.3%（1／76 名）であり，Grade 3 以上の有害事象の発現率は本剤投与群で 1.9%（3 名），ボスチニブ群では認められなかった。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。</p> <p>特定使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における QT 間隔延長の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「相互作用」及び「重大な副作用」の項，並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として，医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成・提供する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>血管閉塞性事象</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示す臨床試験での発現状況から，血管閉塞性事象を重要な特定されたリスクに設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A2301 試験での血管閉塞性事象に関連する有害事象の発現率は，本剤投与群で 5.8%（9／156 名），ボスチニブ群で 2.6%（2／76 名）であり，主な事象は，心筋虚血（本剤群：1.3%，2 名，ボスチニブ群：0% 0 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は，本剤投与群で 2.6%（4 名），ボスチニブ群で 2.6%（2 名）であった。重篤な有害事象は，本剤投与群で 5 名（3.2%），ボスチニブ群で 2 名（2.6%）に認められ，本剤投与群で脳梗塞，深部静脈血栓症，虚血性脳卒中，腸間膜動脈塞栓，</li> </ul>

	<p>腸間膜動脈血栓症，及び心筋虚血が各1名，ボスチニブ群で急性冠動脈症候群，不全片麻痺が各1名であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b>  通常のみ薬品安全性監視活動  追加のみ薬品安全性監視活動として，以下を実施する。  特定使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b>  製造販売後における血管閉塞性事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のみリスク最小化活動として，電子添文の「重大な副作用」の項，並びに患者向のみ薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のみリスク最小化活動として，医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成・提供する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b>  医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>感染症</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示す臨床試験での発現状況及び類薬でB型肝炎ウイルスの再活性化を含む感染症の報告があることから，感染症を重要な特定されたリスクに設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A2301試験での感染症に関連する有害事象の発現率は，本剤投与群で43.6%（68／156名），ボスチニブ群で27.6%（21／76名）であり，主な事象は上咽頭炎（本剤群：10.9%，17名，ボスチニブ群：3.9%，3名，以下同順），上気道感染（7.1% 11名，5.3% 4名），鼻炎（4.5% 7名，0% 0名）であった。Grade 3以上の有害事象の発現率は本剤投与群で3.8%（6名），ボスチニブ群で3.9%（3名）であった。</li> <li>• 臨床試験において，B型肝炎ウイルスキャリアまたは感染の既往を有する患者への影響は確認されていない。</li> </ul> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b>  通常のみ薬品安全性監視活動  追加のみ薬品安全性監視活動として，以下を実施する。  特定使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b>  製造販売後における感染症の発現状況をより詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成・提供する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p><b>光線過敏症</b></p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>臨床試験での発現頻度は低かったものの、非臨床試験で光毒性を有する可能性が示唆されており、臨床試験において紫外線曝露に対する予防措置が推奨されていたことから、光線過敏症を重要な潜在的リスクに設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• マウスを用いた皮膚光感作性試験（UV-LLNA）より、200 mg/kg/日以上の群でアシミニブの光感作性を示唆する反応が認められ、無毒性量は 60 mg/kg/日と考えられた。UV-LLNA 試験の無毒性量 60 mg/kg/日での Cmax（12000 ng/mL）は、患者に本剤を 40 mg BID で反復投与したときの Cmax（793 ng/mL）の約 15 倍であった。</li> <li>• A2301 試験において、光線過敏症に関連する有害事象は認められなかった。</li> <li>• X2101 試験において、光線過敏症に関連する有害事象は 6.5%（2/31 名）で認められ、事象名は光線過敏性反応、サンバーンであった。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <p>特定使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における光線過敏症の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成・提供する。</li> </ul>



	<p><b>【選択理由】</b> 医療従事者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>胚・胎児毒性</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 非臨床試験からは胎児への影響が認められているものの、臨床試験でのデータは限られていることから、胚・胎児毒性を重要な潜在的リスクに設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ラット及びウサギを用いた本剤の毒性試験では、胚・胎児致死作用及び催奇形性が認められた。</li> <li>A2301 試験での胚・胎児毒性に関連する有害事象の発現率は、本剤投与群で 1.9% (3/156 名)、ボスチニブ群で 1.3% (1/76 名) であった。そのうち、確認された胎児の異常は、本剤投与前に診断されていた先天性心血管異常（本剤群 0.6%、1 名、ボスチニブ群 1.3%、1 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は本剤投与群で 1.3% (2 名)、ボスチニブ群では認められなかった。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b> 通常 of 医薬品安全性監視活動 <b>【選択理由】</b> 通常 of 医薬品安全性監視活動で、収集された胚・胎児毒性の発現状況を評価し、必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b> 通常 of リスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し注意喚起する。 <b>【選択理由】</b> 医療従事者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

## 1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（CABL001A1401 調査）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 骨髄抑制，感染症，QT 間隔延長，膵炎，血管閉塞性事象，光線過敏症</p> <p><b>【目的】</b> 前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とし，本剤の安全性検討事項の発現状況，重症度，臨床経過，発現に影響する因子等を確認し，使用実態下での安全性を評価する。</p> <p><b>【実施計画】</b> 実施期間：販売日（2022 年 5 月）から 2024 年 6 月（データベースロック日まで） 登録期間：販売日（2022 年 5 月）から調査票回収対象症例の登録が終了した時点まで 登録のみへの移行：以下に該当するすべての症例を調査票回収対象症例と定義する。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 2023 年 2 月 28 日までに本剤を投与した全症例</li><li>● 登録のみへ移行した時点で，既に調査票を回収した症例</li></ul> <p>調査票回収対象外の症例については，全例調査の承認条件が解除されるまでの間，登録を継続する。</p> <p>実施方法：全例調査（中央登録方式） 目標症例数：400 例（安全性解析対象症例数として） なお，本調査は全例調査であるため，適応外使用患者も症例登録するが解析対象除外と扱う。約 10%の解析除外を考慮し目標登録症例数 440 例程度を症例登録する。</p> <p>観察期間：48 週</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> &lt;目標症例数&gt; 承認後の使用実態下での安全性検討事項（骨髄抑制，感染症，QT 間隔延長，膵炎，血管閉塞性事象，光線過敏症）の発現割合等の安全性プロファイルを明らかにし，本剤の処置等の情報を収集・検討するとともに，確認された有害事象情報から，探索的に発現に影響を及ぼす患者背景因子等の調査を行うことができる症例数として設定した。 国際共同第 III 相試験（A2301 試験）での有害事象の発現割合は本剤投与群で骨髄抑制 37.8%（59/156 例），感染症 43.6%（68/156 例），QT 間隔延長 3.8%（6/156 例），膵炎 8.3%（13/156 例），血管閉塞性事象 5.8%（9/156 例），光線過敏症 0%（0/156 例）であ</p>

り、これらの発現割合が本調査においても得られた場合に、発現割合の 95%信頼区間幅を 10%以下とすることができる症例数は骨髄抑制 379 例、感染症 396 例、QT 間隔延長 79 例、膵炎 135 例、血管閉塞性事象 104 例、光線過敏症 35 例である。本調査の目標症例数を 400 例と設定することで、本剤の安全性検討事項に関して一定の精度での評価が可能であると判断した。

<観察期間>

A2301 試験において、本調査の安全性検討事項（骨髄抑制、感染症、QT 間隔延長、膵炎、血管閉塞性事象、光線過敏症）に関する事象の多くは本剤投与開始後 48 週までに発現していたこと、本剤投与開始後 48 週以降に発現頻度が増加する傾向が認められなかったことから、観察期間を 48 週と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時、報告書作成時：安全性情報について包括的な検討を行うため

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

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討する。
- 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容の変更要否について検討する。

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

## 4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 骨髄抑制，膵炎，QT 間隔延長，感染症，血管閉塞性事象，光線過敏症</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性の包括的な情報，副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 本剤の納入時及び本資材の改訂時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</li><li>● 企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。</li></ul> <p><b>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 安全性定期報告時に副作用の発現状況と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また電子添文が改訂された場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，特定使用成績調査の中間報告書提出時，特定使用成績調査の最終報告書提出時</p>

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

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み (2022年12 月提出)
特定使用成績調査 (CABL001A1401 調査)	400 例	安全性定期報 告時，最終報 告書作成時	実施中	安全性定期 報告時，最 終報告書作 成時 (2024 年 10 月 予 定)

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし
------



### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始から6ヵ月後 評価の予定時期：調査終了から2ヵ月以内に報告の予定	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供	特定使用成績調査の中間報告書提出時及び最終報告書提出時 安全性定期報告書提出時 電子添文改訂時	実施中