

審査報告書

平成 19 年 1 月 17 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

[販売名] グリベック錠 100mg

[一般名] メシル酸イマチニブ

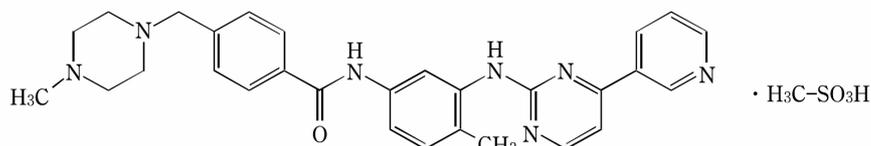
[申請者] ノバルティス ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 12 月 22 日

[剤型・含量] 錠剤・1 錠中メシル酸イマチニブ 119.5mg (イマチニブとして 100mg) を含有する

[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品

[化学構造]



分子式：C₂₉H₃₁N₇O · CH₄O₃S

分子量：589.71

化学名：4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ベンズアミド ーメタンスルホン酸塩

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成12年12月20日 指定番号144号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 19 年 1 月 17 日作成

[販 売 名] グリベック錠 100mg
[一 般 名] メシル酸イマチニブ
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 12 月 22 日
[剤型・含量] 錠剤・1 錠中メシル酸イマチニブ 119.5mg (イマチニブとして 100mg)
を含有する

審査結果

提出された資料から、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果](下線部今回追加)

1. 慢性骨髄性白血病
2. KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍
3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

[用法・用量](下線部今回追加)

1. 慢性骨髄性白血病の場合
 - (1) 慢性期 :
通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 1 回 600mg まで増量できる。
 - (2) 移行期又は急性期 :
通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 800mg (400mg を 1 日 2 回) まで増量できる。
2. KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍の場合
通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。
3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合
通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。

[指示事項]

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化（本薬により得られた血液学的寛解持続期間の臨床的意義を明確とするための検討や、本薬を含むがん化学療法の適切なレジメンの検討等）を目的として、製造販売後に臨床試験を実施すること。

審査報告(1)

平成 18 年 12 月 20 日作成

・品目の概要

- [販売名] グリベック錠 100mg
[一般名] メシル酸イマチニブ
[申請者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 12 月 22 日
[剤型・含量] 錠剤・1 錠中メシル酸イマチニブ 119.5mg (イマチニブとして 100mg) を含有する

[申請時の効能・効果](下線部今回追加)

1. 慢性骨髄性白血病
2. KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍
3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

[申請時の用法・用量](下線部今回追加)

1. 慢性骨髄性白血病の場合
 - (1) 慢性期：
通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 1 回 600mg まで増量できる。
 - (2) 移行期又は急性期：
通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 800mg (400mg を 1 日 2 回) まで増量できる。
2. KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍の場合
通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。
3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合
通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 800mg (400mg を 1 日 2 回) まで増量できる。

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 12 年 12 月 20 日 指定番号 144 号)

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

メシル酸イマチニブ(以下、本薬)は、スイス Novartis Pharma AG により開発された抗悪性腫瘍剤であり、フィラデルフィア(Ph)染色体上に形成された bcr-abl 融合遺伝子が産生する Bcr-Abl のチロシンキナーゼ活性阻害等により、細胞増殖を抑制すると考えられ

ている。国内において、本薬を有効成分とするカプセル剤は慢性骨髄性白血病を効能・効果として2001年11月に承認され、KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍の効能・効果は2003年7月に追加承認されている。申請品目である錠剤は2005年3月に剤型追加に係る医薬品として承認がなされた。

海外においては、Novartis 社が実施する臨床試験への Ph 染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）患者の組入れは19[]年より開始され、欧州では2006年9月に「初発の Ph+ALL に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法及び再発又は難治性の Ph+ALL に対する単独療法」を適応として、米国では2006年10月に「再発又は難治性の Ph+ALL」の適応にて承認されている。

国内においては、Novartis 社の Ph+ALL 患者を対象とした海外臨床試験の開始から5年後の20[]年より、申請者は本薬の Ph+ALL に対する第Ⅱ相試験を開始したが、患者の組入れが試験開始当初の予定より大幅に遅れ、目標症例数に達する前に試験を終了した。今般、当該国内臨床試験成績、海外の承認申請で用いられた試験成績等に基づいて、Ph+ALL の効能追加に関する一部変更承認申請がなされた。

なお、本薬は、予定される効能又は効果を「フィラデルフィア染色体陽性白血病」として希少疾病用医薬品として指定されている（平成12年12月20日 指定番号144号）。

機構は、申請品目と同一有効成分を含有するカプセル剤（販売名：グリベックカプセル100mg）の承認申請がなされなかった理由について説明を求めた結果、申請者は、国内ではグリベックカプセル100mgの出荷は既に停止しており、今後、当該カプセル剤は薬価削除する方向であるためであると回答した。

機構は、回答を概ね了承し、グリベックカプセル100mgの承認整理までのスケジュールについて申請者に確認中である。

2. 品質に関する資料

新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床試験に関する資料

新たな資料は提出されていない。

Ph+ALL に対する本薬の効力については、初回承認申請時に提出された薬理試験成績（Bcr-Abl チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用、bcr-abl 遺伝子発現細胞に対する増殖抑制等、平成13年10月3日付衛研発第3315号 審査報告書グリベックカプセル100mg 参照）及び公表論文（Leukemia 15: 380-94, 2001、Cancer 104: 1230-6, 2005）を基に、ALL に発現がみられる p185 bcr-abl や p210 bcr-abl 遺伝子を導入した細胞及びこれらの遺伝子を発現している細胞の増殖、コロニー形成及び腫瘍増大を抑制する作用を本薬は有し、アポトーシスを誘導することが示唆されていると考察されている。

なお、ALL 細胞における本薬に対する耐性発現機序について、申請者は以下のように説明している。

本薬に耐性を示す ALL 細胞株が樹立されておらず、ALL の耐性出現機序の解明は現在検討中の課題であるが、慢性骨髄性白血病細胞における本薬に対する耐性獲得の機序に関する検討結果より、ALL で推定される耐性発現の機序としては、①Bcr-Abl の過剰発現、② Bcr-Abl の突然変異、③Bcr-Abl 以外の細胞シグナル異常、④血漿中α1-酸性糖タンパク質の上昇、⑤トランスポーターの発現変化が考えられる。

<機構における審査の概略>

機構は、初回承認申請時に提出された資料及び今回提出された参考文献より、本薬の Ph+ALL に対する効力は期待し得るものと考えます。

4. 臨床試験の試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学的試験、臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験に関する資料

新たな資料は提出されていない。

4.2 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内第Ⅱ相試験、海外第Ⅰ相試験、海外第Ⅱ相試験の計 3 試験（試験番号 1203、03001Amendment9、及び 0109）の成績が提出された。また、参考資料として、国内外で実施された 9 つの臨床試験成績が提出された。各臨床試験の概略は以下のとおりである。

地域	試験の種類	本薬単独の投与期間	試験番号	対 象	例数	本薬の 1 日用量	文献
国内	第Ⅱ相	あり	1203	再発・難治、初発 Ph+ALL	8	600mg（増量時は 800mg）での寛解導入療法施行。寛解後は化学療法等との併用あり。	未公表
海外	第Ⅰ相	あり	03001 Amendment 9	再発・難治 Ph+ALL、慢性期 Ph+CML 等	62	400mg、600mg、1000mg	未公表
	第Ⅱ相	あり	0109	再発・難治 Ph+ALL、CML-LBC 等	56	400 又は 600mg（増量時は 800mg）での寛解導入療法施行。寛解後にも本薬の単独投与あり。	未公表
国内	第Ⅱ相	なし	AJP01	初発 Ph+ALL	80	寛解導入療法及び寛解後療法時に、本薬と化学療法を併用。本薬は 600mg を投与。	公表 ¹⁾
海外	第Ⅰ相	あり	03001	再発・難治 Ph+ALL 等	58	400mg、1000mg	公表 ²⁾
	第Ⅱ相	なし	ADE04	初発 Ph+ALL、CML-LBC	92	寛解導入療法以降に本薬と化学療法を併用又は交代で投与。本薬は、交代投与では 400mg 又は 600mg、併用投与では 600 mg を投与。	公表 ³⁾
	第Ⅱ相	なし	AUS01	初発、再発・難治等の Ph+ALL	20	寛解導入療法及び寛解後療法時に、本薬と化学療法（hyper-CVAD 療法等）、を併用。本薬は 400mg 又は 600mg を投与。	公表 ⁴⁾
	第Ⅱ相	なし	AIT04	60 歳以上の初発 Ph+ALL	19	「前療法」施行後の寛解導入療法として、本薬 800mg とステロイドを併用する。	未公表
	第Ⅱ相	あり	AAU02	初発・再発 Ph+ALL 等	24	寛解導入の前療法として本薬 600mg を投与。	未公表
	第Ⅱ相	あり（単独群）	ADE10	55 歳以上の初発 Ph+ALL、CML-LBC 等	55	「前療法（DEX/CY/MTX）」施行後の寛解導入療法において、本薬単独 600mg と化学療法（G-CSF 併用 DEX/VCR/IDA/CY/Ara-C 及び MTX/Ara-C/DEX 髄注）にランダム化割付。寛解導入後に化学療法と併用で本薬を使用。	未公表

海外	第Ⅱ相	なし	AFR09	55歳以上の初発 Ph+ALL	30	化学療法による寛解導入療法後に、寛解導入の有無にかかわらず地固め/サルベージ療法として本薬 600mg とステロイドを併用する。地固め/サルベージ療法終了時点において血液学的完全寛解の場合には、本薬 600mg、抗悪性腫瘍剤、ステロイドによる維持療法を施行する。	公表 ⁵⁾
	Expanded access program	あり	0114	再発・難治 Ph+ALL 等	353	600mg (増量時は 800mg)	未公表

Ph+ALL：フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病、CML：慢性骨髄性白血病、CML-LBC：慢性骨髄性白血病リンパ芽球性急性転化

文献¹⁾ J Clin Oncol 2006; 24: 460-66、²⁾ N Engl J Med 2001; 344: 1038-42、³⁾ Blood 2006; 108: 1469-77、

⁴⁾ Blood 2004; 103: 4396-407、⁵⁾ Leukemia 2006; 20: 1526-32

また、臨床試験における有効性の評価項目とその判定基準が各試験で異なる部分があるため、以下にまとめて示す。

各臨床試験における有効性の評価項目とその判定基準

地域	試験の種類	試験番号	評価項目	評価基準の定義
国内	第Ⅱ相	1203	血液学的効果	血液学的完全寛解 (CHR)：以下のすべての項目を満たすこと <ul style="list-style-type: none"> ・骨髄中の芽球 5%未満 ・末梢血中の芽球 0% ・末梢血中の好中球数 1500/μL 以上 ・末梢血中の血小板数 10 万/μL 以上 骨髄内完全寛解 (Marrow-CR)：以下のすべての項目を満たすこと <ul style="list-style-type: none"> ・骨髄中の芽球 5%未満 ・末梢血中の芽球 0% 血液学的部分寛解 (PR)： <ul style="list-style-type: none"> ・骨髄中の芽球 5～10% 無効 (NR)：以下のいずれかの項目を満たすこと <ul style="list-style-type: none"> ・上記以外 ・試験開始時で骨髄中の芽球が 10%以下で、効果評価時点で 5～10%の範囲にある場合
			細胞遺伝学的効果	細胞遺伝学的効果は骨髄・Ph 染色体検査を行い、染色体 20 個を分析し、Ph 染色体の消失度を以下の基準に従い評価した。なお、染色体が 20 個分析できない時は FISH 法の%により評価した。 <ul style="list-style-type: none"> ・Complete CGR：Ph 染色体の消失が 1 回確認されたもの ・Major CGR：Ph 染色体の出現が抑制されて 1～35%になった場合が少なくとも 1 回確認されたもの ・Minor CGR：Ph 染色体の出現が抑制されて 36～65%になった場合が少なくとも 1 回確認されたもの ・Minimal CGR：Ph 染色体の出現が抑制されて 66～95%になった場合が少なくとも 1 回確認されたもの ・No response：Ph 染色体比率が常に 96～100%であったもの
			微小残存病変	bcr-abl キメラ mRNA 解析 (RT-PCR 法、定性) 骨髄液を用いて major bcr-abl キメラ mRNA あるいは minor bcr-abl キメラ mRNA 解析を行う。
海外	第Ⅰ相	03001 Amendment 9 (急性期 Ph+CML/ALL)	血液学的効果	血液学的完全寛解 (CHR)：以下のすべての項目を満たすこと <ul style="list-style-type: none"> ・骨髄中芽球 5%未満 ・末梢血液中の芽球 0% ・好中球数 1000/μL 以上 ・血小板数 10 万/μL 以上 Bone marrow response：骨髄中芽球 15%以下
			細胞遺伝学的効果	Complete CGR：骨髄の染色体検査で細胞分裂中期の細胞 20 個中 Ph 染色体が消失 Major CGR：Ph 染色体が 1～35%

海外	第Ⅱ相	0109	血液学的効果	<p>血液学的完全寛解（CHR）：以下のすべての項目を4週間以上継続して満たすこと</p> <ul style="list-style-type: none"> ・骨髄中の芽球 5%未満 ・末梢血の芽球 0% ・好中球数 1500/μL 以上 ・血小板数 10 万/μL 以上 ・髄外白血病所見なし <p>白血病の兆候なし（NEL）</p> <p>CHRと同様であるが、末梢血が完全に回復していない場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・好中球数は 1000/μL 以上、1500/μL 未満 ・血小板数 2 万/μL 以上、10 万/μL 未満 <p>慢性期へ移行（RTC）：以下のすべての項目を4週間以上継続して満たすこと</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液/骨髄中の芽球 15%未満 ・末梢血/骨髄中の芽球+前骨髄球 30%未満 ・末梢血の好塩基球 20%未満 ・脾臓又は肝臓以外の髄外白血病所見なし <p>反応なし：上記の反応が見られなかった場合</p> <p>病態進行</p> <p>死亡</p> <p>評価不可能：上記の反応に該当しない場合、治験責任医師が評価不可能と判断した場合</p>
			細胞遺伝学的効果	<p>細胞遺伝学的効果は、試験期間中の最高評価と定義し、以下に分類した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Complete CGR：0% Ph+細胞 ・ Major CGR：>0~35% Ph+細胞 ・ Minor CGR：>35~65% Ph+細胞 ・ Minimal CGR：>65~95% Ph+細胞 ・ No response：>95 Ph+細胞 ・ Not done：評価細胞数が 20 未満、評価不能 ・ ベースライン時に Ph+細胞なし <p>細胞遺伝学的効果は、Complete CGR と Major CGR とした</p>
国内	第Ⅱ相	AJP01	血液学的完全寛解（CHR）	<p>CHR：骨髄中の芽球 5%未満、末梢血中の芽球 0%、末梢血中の好中球数 少なくとも 1500/μL、血小板数 少なくとも 10 万/μL に回復、髄外白血病の所見がない場合</p> <p>再発：以下のいずれかを満たす</p> <ul style="list-style-type: none"> ・骨髄中の白血病細胞が 10%以上 ・末梢血中、髄外に白血病細胞が出現
			PCR 陰性	<p>bcr-abl 転写産物レベルは、定量 RT-PCR 法を用いて評価した。bcr-abl 転写産物レベルは、グリセルアルデヒド・3-リン酸脱水素酵素（GAPDH）平均値で標準化した上で molecules/μg RNA に変換した。検出限界は 50 copies/μg RNA、感度 10⁻⁵。検出限界以下のレベルは、「not detected」と「detected but not quantifiable」に細分化し、PCR 陰性は「not detected」と定義した。</p>
海外	第Ⅰ相	03001 [Druker]	血液学的効果	<p>CHR：骨髄中の芽球 5%以下、末梢血からの芽球 消失、好中球数 1000/μL 以上、血小板数 10 万/μL 以上を達成した場合。</p> <p>Marrow response：骨髄中の芽球が a) 5%以下、b) >5%~15%で分類した。このとき、末梢血数は考慮しない。</p> <p>再発：病勢の進行又は死亡。</p> <p>病勢の進行とは骨髄中の芽球が 15%を超えて増加した場合、末梢血中の芽球が 5%を超えた場合、又は白血球数が 2 万/μL 以上を示した場合とした。</p>
			細胞遺伝学的効果	<p>細胞分裂中期の細胞 20 個を分析し、Ph+細胞の有無を以下の基準に従い評価した。</p> <p>Complete CGR (0% Ph+細胞)、Major CGR (>0~35% Ph+細胞)、Minor CGR (>35~65% Ph+細胞)、Minimal CGR (>65~95% Ph+細胞)、No Response (>95%~ Ph+細胞)</p>

海外	第Ⅱ相	ADE04	血液学的効果	CHR: 骨髄中の芽球 5%未満、好中球数 1500/ μ L 以上、血小板数 10 万/ μ L 以上を達成した場合 血液学的部分寛解 (PR): 以下のいずれかを満たすこと 骨髄中の芽球 5%未満であるが、好中球数・血小板数の回復が不完全である。骨髄中の芽球 5~25%である。 治療抵抗性: 以下のいずれかを満たすこと 骨髄中の芽球が 5%未満に減少しない。末梢血中に芽球が存在する。髄外白血病症状が消失しない。 再発: CHR を達成した被験者で以下のいずれかを満たした場合 骨髄中の芽球 5%超出現。髄外白血病症状出現。
			分子学的完全寛解	分子学的完全寛解: 血液学的 CHR を達成し、かつ PCR 陰性。 PCR 陰性: 十分な感度の定量 RT-PCR で bcr:abl 転写産物レベルが検出限界以下。 末梢血中、骨髄中の bcr:abl 転写産物レベルは Frankfurt laboratory で、定量 RT-PCR 法を用いて評価した。
	第Ⅱ相	AUS01	血液学的完全寛解 (CHR)	CHR: 末梢血/骨髄中の芽球 5%以下、顆粒球数 $1.0 \times 10^9/L$ 以上、血小板数 10 万/ μ L 以上、髄外白血病症状がない場合 治療抵抗性: 寛解導入治療終了後も白血病が持続又は再発した場合
			分子学的完全寛解	分子学的完全寛解: CHR、かつ PCR 陰性となった場合 PCR 陰性: 十分な感度の RT-PCR 法で bcr:abl 転写産物レベルが検出限界以下となった場合
	第Ⅱ相	AIT04	血液学的完全寛解 (CHR)	CHR: 骨髄中の芽球 5%未満、末梢血中の芽球 0%、好中球数 500/ μ L 超、血小板数 5 万/ μ L 超を達成した場合。
			分子学的完全寛解	分子学的完全寛解: 定量 RT-PCR によって骨髄中の bcr:abl 転写産物の消失を確認した場合 PCR 陰性: 定量 RT-PCR 法で bcr:abl コピーと abl コピーの比が 0 と定義した。
	第Ⅱ相	AAU02	血液学的効果	CHR: 骨髄中の芽球 5%以下、好中球数 1000/ μ L 以上、血小板数 10 万/ μ L 以上を達成した場合 血液学的部分寛解: 血液学的回復をしているが、骨髄中の芽球が 15%以下の場合 治療抵抗性: 28 日目の評価で反応が認められない場合
			細胞遺伝学的効果	Complete CGR: Ph 染色体の消失 Major CGR: Ph 染色体が 35%以下
	第Ⅱ相	ADE10	血液学的効果	CHR: 骨髄中の芽球 5%未満、好中球数 1000/ μ L 以上、血小板数 10 万/ μ L 以上を達成した場合 CRi: 骨髄中の芽球が 5%未満であるが、血液学的回復していない場合 血液学的部分寛解 (PR): 骨髄中の芽球が 5~25%に低下。 治療抵抗性: 骨髄中の芽球が 25%未満に低下しない場合、末梢血中の芽球が消失しない場合、又は髄外白血病が消失しない場合。
			分子学的完全寛解	分子学的完全寛解: 血液学的 CHR を達成し、かつ PCR 陰性となった場合。 PCR 陰性: 十分な感度の定量 RT-PCR で bcr:abl 転写産物レベルが検出限界以下となった場合。 末梢血中、骨髄中の bcr:abl 転写産物レベルは Frankfurt laboratory で、定量 RT-PCR 法を用いて評価した。
第Ⅱ相	AFR09	血液学的完全寛解 (CHR)	CHR は、CALGB's criteria に従った。ただし、治療の影響で好中球数、血小板数が 30 日以上持続不可能な被験者は、好中球数と血小板数を考慮しない。 CHR: 以下の全項目を 30 日以上持続すること ・骨髄中の芽球 5%未満 ・好中球数 1000/ μ L 超 ・血小板数 10 万/ μ L 超	
Expanded access program	0114	-	-	

1) 国内第Ⅱ相試験 (試験番号: 1203 試験、未公表、実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月)

15 歳以上の再発例、初発の寛解導入療法不応例、又は初発の寛解導入療法不適応 (高齢等の理由により治療強度の高い化学療法が実施できず非寛解である場合) 例の 3 種類のう

ちいずれかの背景を有する Ph+ALL 患者を対象（目標症例数 20 例）として、本薬単独投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、国内 12 施設で非盲検非対照試験が実施された。

本薬の用法・用量は 1 日 1 回 600mg 経口投与することとされ、投与開始後 2 週目以降に骨髄中の芽球が 5%未満に低下しない、又は芽球が増加傾向を示した場合には 1 日 800mg への増量が可能とされた。本薬の投与期間は、本薬単独投与による寛解導入期間は最大で 12 週間（Core Phase）とされ、投与開始後 12 週時点で Marrow-CR 又は部分寛解の場合、又は Core Phase において 4 週間以上 Marrow-CR が持続し、かつ CHR が確認された場合、本薬の継続投与が可能とされ（Extension Phase）、他の抗悪性腫瘍剤による寛解後療法や骨髄移植も実施可能とされた。

総投与例数は 8 例であり、全例が有効性及び安全性評価対象とされた。

有効性について、血液学的効果を以下に示す。

	Core Phase (N=8)		全投与期間 [※] (N=8)	
	All Response n, (%)	Sustained Response n, (%)	All Response n, (%)	Sustained Response n, (%)
CHR	3 (37.5)	0 (0)	3 (37.5)	3 (37.5)
Marrow-CR	5 (62.5)	5 (62.5)	5 (62.5)	2 (25.0)
PR	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	1 (12.5)
No Response	0 (0)	2 (25.0)	0 (0)	2 (25.0)
Not Evaluable	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血液学的効果 95%信頼区間	8 (100) [63.1, 100]	5 (62.5) [24.5, 91.5]	8 (100) [63.1, 100]	5 (62.5) [24.5, 91.5]

※：Core Phase と Extension Phase を合わせた期間（8 例のうち Extension Phase に 6 例が移行）

All Response：効果の持続の有無に関係なく最も高い効果

Sustained Response：4 週間以上効果の持続が確認できた症例

Core Phase において、8 例すべて血液学的効果が得られ、5 例は血液学的効果を 4 週間以上継続した。全投与期間中における細胞遺伝学的効果は 7 例（87.5%）に認められ、細胞遺伝学的効果発現までの中央値は 32 日（範囲 13～99 日）であった。少なくとも 1 回以上 bcl-abl キメラ mRNA の陰性化が認められた症例は 5 例であった。

本試験において、治験期間中の死亡例は認められなかったが、効果不十分のため治験を終了した 1 例が治験中止翌日に脳出血が認められ、その 3 日後に死亡した。死因は原疾患の病態進行であり、本薬との関連性は「なし」と判定された。死亡以外の主な有害事象は「4.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

2) 海外第 I 相試験（試験番号：03001Amendment 9 試験、未公表、実施期間：20 年 月～20 年 月）

18 歳以上のインターフェロンα抵抗性又は不耐容の慢性期 Ph+CML 患者、本薬未投与の骨髄芽球性又はリンパ芽球性の急性期 Ph+CML 及び Ph+ALL（急性期 Ph+CML/ALL）患者、及び本薬投与中に再発した骨髄性又はリンパ芽球性の急性期 Ph+CML 患者（以下、再発・急性期 Ph+CML）を対象（目標症例数 56 例）として、本薬とシタラビン（Ara-C）との併用時の本薬の最大耐容量及び安全性を検討することを目的として、米国 3 施設で非盲検非対照試験が実施された。本薬の用量として 1 日量 400mg、600mg 及び 1000mg の 3

コホートが設定され、段階的に用量を増量するコホート割付とされた。本薬と Ara-C の用法・用量を以下に示す。Core Phase (サイクル 1、2) 及び Extension Phase (サイクル 3、4、5) 終了時点で有効性が認められた場合は、医師の判断で継続投与が可能とされた (Post-extension Phase)。

	慢性期 Ph+CML		急性期 Ph+CML/ALL		再発・急性期 Ph+CML	
	本薬 (mg)	Ara-C (mg/m ²) *	本薬 (mg)	Ara-C (mg/m ²) **	本薬 (mg)	Ara-C (mg/m ²)
1	400	5	400	20	再発時と 同一用量	20
2	400	10	600	20		
3	400	20	1000	20		
4	600	20	-	-		

* : Ara-C は各サイクルの 14~27 日目の 14 日間投与

** : Ara-C は各サイクルの 0~13 日目の 14 日間投与

総投与例数は 62 例 (慢性期 Ph+CML 患者 22 例、急性期 Ph+CML/ALL 患者 32 例、再発・急性期 Ph+CML 患者 8 例) であり、全例が有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性は血液学的効果及び細胞遺伝学的効果により判定された。細胞遺伝学的効果の有効例は、Complete CGR 及び Major CGR とされた。

急性期 Ph+CML/ALL 患者 32 例 (Ph+ALL 4 例を含む) での血液学的効果を以下に示す。また、細胞遺伝学的効果は 32 例中 7 例 (21.8%) に認められた。

投与量	本薬 (mg)	400	600	1000
	Ara-C (mg/m ²)	20	20	20
症例数 (N)		10	14	8
血液学的寛解 (n)		0	0	2
Marrow Response				
芽球 5%以下 (n)		5	8	1
芽球 5%超 15%以下 (n)		0	1	0
No Response (n)		2	3	2
No Assessable (n)		3	2	3

本薬投与中又は投与終了後 28 日以内の死亡は 9 例 (急性期 Ph+CML/ALL 7 例、再発・急性期 Ph+CML 2 例) に認められた。このうち汎血球減少症による敗血症で死亡した急性期 Ph+CML/ALL 1 例は、治験責任医師によって本薬との因果関係が否定できないと判断された。死亡以外の主な有害事象は「4.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

3) 海外第 II 相試験 (試験番号 : 0109 試験、未公表、実施期間 : 19 年 月 ~ 20 年 月)

18 歳以上の再発又は治療抵抗性 (難治性) Ph+ALL 患者、Ph 染色体陽性急性骨髄性白血病 (Ph+AML) 患者、リンパ芽球性急性期 Ph 染色体陽性慢性骨髄性白血病 (Ph+CML-LBC (Lymphoid Blast Crisis)) 患者、移行期 Ph 染色体陽性慢性骨髄性白血病 (Ph+CML-AP (Accerelated Phase)) 患者を対象 (目標症例数 145 例、機構注 : 試験計画変更後の目標症例数) として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、海外 6 カ国 18 施設で非盲検非対照試験が実施された (データカットオフ日 : 20 年 月 日)。

有効性の主要評価項目は血液学的効果とされ、CHR、NEL 又は RTC のいずれかが 4 週

以上継続した症例が有効例とされた。副次評価項目は、血液学的効果持続期間、細胞遺伝学的効果等とされ、細胞遺伝学的効果については Complete CGR 及び Major CGR が有効例とされた。

本薬の用法・用量は 1 日 1 回 400mg 又は 600mg を経口投与することとされ、治療抵抗性の場合には 1 日 800mg への増量が可能とされた。本試験は寛解導入期と継続投与期の 2 期で構成され、本薬単独投与による寛解導入期間は最長 24 週間とされ、医師の判断により本薬の継続投与（制限なし）が可能とされた。

本試験には計 293 例が登録され、このうち再発又は治療抵抗性の Ph+ALL 患者 48 例と Ph+CML-LBC 患者 8 例の計 56 例の部分集団における成績が提出された。本薬が投与された 56 例が有効性及び安全性解析対象とされ、56 例のうち継続投与期に移行した症例は 16.1% (9/56 例) であった。

有効性について、血液学的効果及び細胞遺伝学的効果を以下に示す。

	開始用量		全被験者 (N=56) n, (%)
	400mg (N=10) n, (%)	600mg (N=46) n, (%)	
血液学的効果あり	0 (0)	12 (26.1)	12 (21.4)
CHR	0 (0)	4 (8.7)	4 (7.1)
NEL	0 (0)	1 (2.2)	1 (1.8)
RTC	0 (0)	7 (15.2)	7 (12.5)
血液学的効果なし			
反応なし	4 (40)	11 (23.9)	15 (26.8)
病勢進行	6 (60)	17 (37)	23 (41.1)
死亡	0 (0)	2 (4.3)	2 (3.6)
評価不能	0 (0)	4 (8.7)	4 (7.1)
Unconfirmed Response			
細胞遺伝学的効果あり	1 (10)	16 (34.8)	17 (30.4)
Complete CGR	1 (10)	10 (21.7)	11 (19.6)
Major CGR	0 (0)	6 (13.0)	6 (10.7)
Confirmed Response			
細胞遺伝学的効果あり	1 (10)	12 (26.1)	13 (23.2)
Complete CGR	1 (10)	7 (15.2)	7 (12.5)
Major CGR	0 (0)	5 (10.9)	6 (10.7)

*Confirmed Response : 4 週間以上の効果が確認された例

400mg 群では、4 週間以上血液学的効果が持続した患者は認められず、600mg 群では、46 例中 12 例 (26.1%) は血液学的効果が 4 週間以上持続し、うち 4 例 (8.7%) が CHR を達成した。600mg 群での血液学的効果発現 12 例における効果発現までの期間 (中央値) は 1.00 ヶ月、血液学的効果持続期間 (中央値) は 3.42 ヶ月であった。生存期間中央値は 400mg 群 4.8 ヶ月、600mg 群 4.99 ヶ月であった。

安全性について、本薬投与中又は最終投与後 28 日以内の死亡は 400mg 群では 3 例、600mg 群では 14 例に認められた。死因は、疾患進行 8 例、急性リンパ性白血病、呼吸不全各 2 例、多臓器不全、敗血症、白血病再発、悪性新生物、肺出血各 1 例であった。死亡以外の主な有害事象は「4.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

4) 国内第 II 相試験 (試験番号 AJPO1 試験、J Clin Oncol 2006; 24: 460-66、実施期間 2002

年 9 月～2005 年 1 月)

15～64 歳の初発 Ph+ALL 患者を対象（目標症例数 77 例）として、本薬と標準的化学療法の併用時の有効性及び安全性を検討することを目的として、日本成人白血病治療共同研究グループ（Japan Adult Leukemia Study Group : JALSG）により国内 14 施設で非盲検非対照試験が実施された。本試験は寛解導入期、地固め療法期及び維持療法期の 3 期で構成された。

本薬の用法・用量は、初回寛解導入療法として標準的化学療法を 7 日間実施後、他の抗がん剤との併用下、1 日 1 回 600mg を 8 週間経口投与することとされた（寛解導入期）。寛解導入後、高用量化学療法（MTX/Ara-C）及び本薬 4 週間経口投与を 1 コースとし、4 サイクル実施することとされた（地固め療法期）。地固め療法後、維持療法として月 1 回 VCR とプレドニゾロン（PSL）のパルス療法を併用し本薬を経口投与することとされた（維持療法期）。本薬及び他の抗悪性腫瘍剤による治療レジメンの詳細を以下に示す。

薬剤	投与方法	投与方法	投与日
寛解導入期: 8 週間			
CY	1200 mg/m ² ^{a)}	3 時間かけて静注	1
Daunorubicin (DNR)	60 mg/m ² ^{b)}	1 時間かけて静注	1～3
VCR	1.3 mg/m ² ^{c)}	静注	1, 8, 15, 22
PSL	60 mg/m ²	経口	1～21 ^{d)}
イマチニブ	600 mg/day	経口	8～63
MTX, Ara-C, DEX	15, 40, 4 mg / day	髄腔内注射	29
地固め療法期: (C1 と C2 を 1 サイクルとし 4 サイクル実施)			
地固め療法 1 (C1) :			
MTX	1 g/m ²	24 時間かけて静注	1
Ara-C	2 g/m ² ^{e)}	12 時間ごとに 3 時間でかけて静注	2, 3
MTX, Ara-C, DEX	15, 40, 4 mg/day	髄腔内注射	1
地固め療法 2 (C2) :			
イマチニブ	600 mg/day	経口	1～28
MTX, Ara-C, DEX	15, 40, 4 mg/day	髄腔内注射	1
維持療法期 ^{f)}			
VCR	1.3 mg/m ² ^{e)}	静注	1
PSL	60 mg/m ²	経口	1～5
イマチニブ	600 mg/day	経口	1～28

60 歳以上の被験者は下記のとおりとした。

a) 800 mg/m², b) 30 mg/m², d) Day 1～7, e) 1 g/m²,

c) max 2.0 mg,

f) 維持療法は、CHR から最高 2 年間 4 週ごと管理された。

総投与例数は 80 例であり、全例が有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、寛解導入期における主要評価項目の血液学的効果について、96.2% (77/80 例) が CHR を達成し、CHR 発現までの期間（中央値）は 28 日（範囲 19～69 日）であった。寛解導入期の有効性に関する成績を以下に示す。

	症例数	%
CHR	77/80	96.2
治療抵抗性	1/80	1.3
寛解導入期中の死亡	2/80	2.5

PCR 陰性であった被験者数		
寛解導入療法期 28 日目(n=68)	18/68	26.4
寛解導入療法期 63 日目(n=66)	33/66	50.0
血液学的回復までの日数*		
好中球数>1000/ μ L	17 (9~54) **	
血小板数>10 万/ μ L	22.5 (13~38) **	

*寛解導入期開始からの日数は CHR を達成した症例より算出

**中央値 (範囲)

また、1 年無イベント生存率及び 1 年生存率は、各々 60.0% \pm 6.1%及び 76.1% \pm 5.5% (Kaplan-Meier 法) であった (機構注：申請後に 20 年 月 日時点の最新のデータ (未公表) として、2 年無イベント生存率は % (95%信頼区間：[%, %]) との結果が追加提出された。)。49 例の患者において、造血幹細胞移植が実施され、うち 39 例の造血幹細胞移植実施時期は、初回 CHR 期間であった。

本試験において、寛解導入期間中に 2 例 (肺出血、肺炎各 1 例) が死亡し、治験期間全体ではこの 2 例以外に 23 例が死亡した (病勢進行 6 例、寛解導入期の合併症 2 例、移植時の合併症 13 例、外的要因 2 例)。死亡以外の主な有害事象は「4.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

5) 海外第 I 相試験 (試験番号 03001 [Druker 2001] 試験、N Engl J Med 2001; 344: 1038-42、実施期間 1999 年 4 月~2000 年 3 月)

18 歳以上の再発又は難治性の急性期 Ph+CML 患者及び Ph+ALL 患者を対象として、海外 3 施設で非盲検非対照試験が実施された。4 週間 (28 日) を 1 サイクルとし、Core Phase (サイクル 1、2)、Extension Phase (サイクル 3、4、5) 及び Post-Extension Phase で構成され、1 日投与量 300~1000mg の範囲で段階的に用量を増量するコホート割付とされた。

総投与例数は 58 例 (Ph+CML 患者 48 例、Ph+ALL 患者 10 例) であり、全例が有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、Ph+ALL 患者計 10 例における血液学的効果の有効例 (CHR 及び Marrow Response) の成績を以下に示す。細胞遺伝学的効果において有効例 (Major CGR 以上) は認められなかった。

血液学的効果 (Ph+ALL のみ) (申請者作成)

投与量 (mg)	症例数	血液学的完全寛解	Marrow response (芽球 5%以下)	Marrow response (芽球 5%超 15%以下)
300	2	0	1	0
400	2	0	1	0
500	4	1	0	1
1000	2	1	1	0
計	10	2(20%)	3(30%)	1(10%)

本試験において、16 例が病勢進行により死亡したが、本薬投与に関連した死亡は認められなかった。死亡以外の主な有害事象は「4.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

6) 海外第 II 相試験 (ADE04 試験、Blood 2006; 108: 1469-77、実施期間 2001 年 3 月~2004

年7月)

前療法及び寛解導入療法第I期(約3週間)を完了した18歳以上の初発Ph+ALL患者又はCML-LBC患者を対象として、化学療法(2回の寛解導入療法と地固め療法)と本薬の併用療法として、化学療法と本薬の交代投与方法と同時投与方法の有効性及び安全性を検討することを目的として、ドイツ26施設で非盲検試験が実施された。

本薬の用法・用量は、交代投与方法では、開始用量として1日1回400mg又は600mg投与、同時投与方法では、開始用量として1日1回600mg投与することとされた。また、交代投与方法においては、地固め療法終了後、造血幹細胞移植(SCT)実施まで本薬を最大8週間投与可能とされ、同時投与方法においては、地固め療法終了後、8週まで本薬の継続投与は可とされた。

総投与例数は92例(交代投与方法群47例、同時投与方法群45例)であり、全例が有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、1回目の寛解導入療法終了時の分子学的効果におけるbcr-abl転写産物レベル(bcr-abl/GAPDH比の中央値)は交代投与方法群 4.5×10^{-4} 、同時投与方法群 4.9×10^{-4} であった。2回目の寛解導入療法終了時にPCR陰性であった患者の割合は、交代投与方法群26%、同時投与方法群27%であった。地固め療法前にPCR陰性であった患者の割合は、同時投与方法群52%、交代投与方法群19%であった。

本試験において、4例(交代投与方法群1例、同時投与方法群3例)の死亡が認められた。死因はいずれも敗血症であった。死亡以外の主な有害事象は「4.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7) 海外第II相試験(試験番号AUS01試験、Blood 2004; 103: 4396-407、実施期間2001年4月~2003年3月)

15歳以上の初発又は最小限の化学療法のみ施行したPh+ALL患者を対象として、本薬と化学療法(シクロホスファミド/硫酸ビンクリスチン/塩酸ドキシソルビシン/デキサメタゾンの併用療法(hyper-CVAD療法)/高用量メトトレキサート(MTX)/Ara-C交代療法)併用時の有効性及び安全性を検討することを目的として、米国1施設で非盲検非対照試験が実施された。

本薬の用法・用量は、hyper-CVAD療法時及び高用量MTX/Ara-C療法時ともに、day1~14の14日間は1日1回400mg、また維持療法時には硫酸ビンクリスチン2mg(day1)及びプレドニゾン200mg(day1~5)の併用下、1日1回600mg投与することとされた。1コースを21日間とし、寛解導入・地固め療法としてhyper-CVAD+本薬治療期(コース1、3、5、7)と高用量MTX/Ara-C+本薬治療期(コース2、4、6、8)を交互に計8コース実施することとされ、8コース終了後(投与期間168日間)、維持療法を実施することとされた。

総投与例数は20例(初発例11例、治療抵抗例4例、標準化学療法によるCHRの達成例5例)であり、全例が有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、血液学的効果について、試験開始時に進行性であった15例全例(初発例11例、治療抵抗例4例)がCHRを達成した。CHR到達までの期間(中央値)は19日(範囲15~22日)であった。この内、PCR陰性となった症例は、1コース目のhyper-CVAD+本薬治療後に20例中5例、全治療期間では12例であった。

安全性について、5例(病勢進行2例、移植合併症、骨髄炎、副鼻腔炎各1例)の死亡が

認められた。死亡以外の主な有害事象は「4.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

8) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 AIT04 試験、未公表、実施期間 2002 年 2 月～2005 年 3 月)

60 歳以上の初発 Ph+ALL 患者 (目標症例数 53 例) として、寛解導入期に本薬とプレドニゾン (国内未承認) 併用時の有効性の検討を目的として、イタリア 52 施設で非盲検非対照試験が実施された。

本薬の用法・用量は、寛解導入の前治療としてプレドニゾンを 10～40mg/m²/日の範囲で漸増しながら 7 日間静脈内投与後、寛解導入療法として本薬 1 回 400mg、1 日 2 回投与、プレドニゾンは 40mg/m² を 45 日間投与することとされた。寛解導入療法後は、担当医師の判断で本薬の継続投与が可能とされた。投与期間は寛解導入前治療期として 7 日間、寛解導入期として 45 日とされた。

総投与例数は 19 例であり、全例が安全性解析対象、18 例が有効性解析対象とされた。

有効性について、18 例すべてが CHR を達成し、診断時に定量 RT-PCR で bcr-abl 転写産物レベル (bcr-abl の mRNA と abl の mRNA との比 (bcr-abl/abl)) が 15 例で検討された結果、診断時と比して、p190 の mRNA は 11 例で 2.8log (中央値)、p210 の mRNA は 4 例で 1.8 log (中央値) 低下した。

本試験において、完全寛解した 5 ヶ月後に胃出血により 1 例が死亡した。死亡以外の主な有害事象は「4.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

9) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 AAU02 試験、未公表、実施期間 2002 年 3 月～2005 年 2 月)

16 歳以上の Ph+CML-MBC 患者、Ph+CML-LBC 又は再発 Ph+ALL 患者及び初発 Ph+ALL 患者を対象として、本薬と化学療法併用時の安全性及び忍容性を検討することを目的として、オーストラリア 8 施設で非盲検非対照試験が実施された。

寛解導入の前療法として本薬 1 日 1 回 600 mg を 1 週間 (day-6～day 1) 投与し、その後、寛解導入療法として、再発 Ph+ALL には塩酸イダルビシン (IDA) /Ara-C/硫酸ビンクリスチン (VCR) /プレドニゾン併用療法を、初発 Ph+ALL 患者には LALA-94 試験レジメンを施行することとされた。なお、Ph+CML-LBC 又は再発 Ph+ALL 患者に対しては寛解導入療法施行後に本薬単独投与が実施された。

総投与例数は 24 例 (Ph+CML-MBC 患者 3 例、Ph+CML-LBC 患者 2 例、再発 Ph+ALL 患者 7 例及び初発 Ph+ALL 患者 12 例) であり、全例が安全性解析対象、評価可能例として 19 例が血液学的効果評価対象、18 例が細胞遺伝学的効果評価対象とされた。

有効性について、CHR は Ph+CML-LBC 又は再発 Ph+ALL 患者では 7/9 例、初発 Ph+ALL 患者では 7/12 例に認められた。細胞遺伝学的完全寛解 (Ph 染色体の消失) は、Ph+CML-LBC 又は再発 Ph+ALL 患者では 5/9 例、初発 Ph+ALL 患者では 4/12 例に認められた。

本試験において、4 例 (疾患タイプは CML-MBC、CML-LBC/再発 Ph+ALL、初発 Ph+ALL、不明各 1 例) の死亡が認められた。死因は、CML-MBC 患者は敗血症 (day 18)、CML-LBC/再発 Ph+ALL 患者は未特定 (大量咯血 (day 37)、真菌性肺炎と診断)、初発 Ph+ALL 患者は肺線維症 (day 31)、3 ヶ月後に急性心筋梗塞で入院し、4 ヶ月後に呼吸不全となった。死亡以外の主な有害事象は「4.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

10) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 ADE10 試験、未公表、実施期間 2002 年 5 月～2005 年 9 月データカットオフ)

55 歳以上の初発 Ph+ALL、CML-LBC 及び bilineage blastic phase の Ph+CML の 3 種類のうちいずれかの背景を有する患者を対象として、本薬単独と化学療法との比較を目的としてドイツ 10 施設においてランダム化非盲検比較試験が実施された。なお、寛解導入療法の「前療法」として、すべての被験者にデキサメタゾン (DEX) /シクロホスファミド (CY) /MTX を投与後に選択基準を満たす症例がランダム化された。

本薬の用法・用量は 1 日 1 回 600mg を 4 週間投与することとされ、血液学的効果が認められた患者には地固め療法及び再寛解導入療法の併用下で、本薬を継続投与することとされた。

なお、割り付けられた寛解導入療法を 2 週間実施後、骨髄中の芽球又は細胞密度の減少が認められない場合には、他の治療群へのクロスオーバーが許容された。

総投与例数は 55 例 (本薬群 28 例、化学療法群 27 例) であり、全例が安全性解析対象、53 例 (本薬群 27 例、化学療法群 26 例) が寛解導入療法期終了後の有効性解析対象とされた。

有効性について、寛解導入療法期終了後の血液学的効果 (CHR+CRi) は、本薬群 96.3% (26/27 例)、化学療法群 50% (13/26 例) であり、化学療法群と比較して本薬群が有意に高かった ($p < 0.0001$ 、 χ^2 検定)。CHR の割合は、本薬群 85.2% (23/27 例)、化学療法群 23.1% (6/26 例) であった。血液学的効果持続期間 (中央値) は、本薬群 15.0 ヶ月、化学療法群 19.9 ヶ月であり、12 ヶ月無再発率は本薬群 67.5%、化学療法群 70.8% (Kaplan-Meier 法) であった。18 ヶ月無病生存率は、本薬群 19.8%、化学療法群 38.3% (Kaplan-Meier 法)、18 ヶ月生存率は本薬群 54.2%、化学療法群 37.2% (Kaplan-Meier 法) であった。

試験開始時の bcr-abl 転写産物レベル (bcr-abl/GAPDG) の中央値は、本薬群 1.1×10^{-2} 、化学療法群 1.0×10^{-2} であり、寛解導入期の bcr-abl 転写産物レベルは、2 週間後では本薬群 2.6×10^{-4} 、化学療法群 2.2×10^{-3} 、4 週間後では本薬群 5.6×10^{-5} 、化学療法群 3.2×10^{-3} であった。

分子学的完全寛解を達成した割合は、本薬群 34.6% (9/26 例)、化学療法群 36.4% (8/22 例) であり、分子学的完全寛解までの期間 (中央値) は本薬群 96 日 (範囲 30～205 日)、化学療法群 162 日 (範囲 22～248 日) であった。

安全性について、本薬群 6 例、化学療法群 8 例で死亡が認められた (本薬群: 敗血症 2 例、敗血症・腎不全 1 例、突然心臓死疑い 1 例、二次性の脳出血に伴う浮腫 1 例、造血幹細胞移植後の EV ウイルスによるリンパ増殖性疾患 1 例)。また、本薬群では、寛解導入期の死亡例は認められず、寛解中の死亡と本薬の因果関係はないとされた。死亡以外の主な有害事象は「4.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

11) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 AFR09 試験、Leukemia 2006; 20: 1526-32、実施期間 2003 年 1 月～2004 年 11 月)

55 歳以上の初発 Ph+ALL 患者を対象として、地固め/サルベージ療法、維持療法における本薬 600mg の有効性を検討する目的として、フランス及びベルギーの 20 施設で非盲検非対照試験が実施された (データカットオフ日 2006 年 2 月)。なお、本試験は前治療期、寛解導入療法期、地固め/サルベージ療法期及び維持療法期の 4 期で構成された。

総投与例数は 30 例であり、全例が有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である1年生存率は66%であった（Kaplan-Meier法）。

本試験では、15例の死亡が認められた。死因は、疾患進行13例、突然死、寛解導入療法による毒性各1例であった。死亡以外の主な有害事象は「4.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

12) 海外臨床試験（試験番号 0114 試験、未公表、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

移行期 Ph+CML 患者及び再発又は治療抵抗性の Ph+ALL 患者に本薬を提供することを目的として expanded access program が実施され、Ph+ALL 患者は 353 例であった。有効性評価項目は試験実施計画書では設定されていない。

本薬投与中又は最終投与から 28 日以内の死亡は 353 例中 78 例に認められた。死因は、疾患進行 NOS 32 例、肺炎 NOS 6 例、多臓器不全、敗血症性ショック各 4 例、感染 NOS、敗血症 NOS 各 3 例、急性リンパ性白血病、肺出血、出血 NOS、白血病再発各 2 例、心臓血管疾患 NOS、腹痛 NOS、大腸炎 NOS、疾患再発 NOS、突然死、ムコール症、結核 NOS、好中球減少性発熱、芽球発症、脳出血、脳血管発作、昏睡、硬膜下血腫、急性呼吸窮迫症候群、呼吸不全、ショック、骨髄移植合併症、不明各 1 例であった。死亡以外の主な有害事象は「4.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

<機構における審査の概略>

1) 審査方針について

申請者は「再発・治療抵抗性・寛解導入療法不適応の Ph+ALL 患者に対して、本薬単独療法により高い血液学的効果が認められ、さらに初発の Ph+ALL 患者に対しても、他の抗悪性腫瘍剤との併用により既存の成績を大きく上回る有効性が認められた。」として、申請効能・効果を「フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」と設定している。

機構は、申請者の当該主張については、今回の承認申請において評価資料とされた臨床試験に加えて、AJP01 試験等の参考資料の試験成績を用いて主張しているものと判断し、参考資料の信頼性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

参考資料として提出した 9 試験成績のうち、Novartis 社が実施した試験は 03001 試験及び 0114 試験のみであり、他の試験成績は研究者主導の臨床試験に基づいた報告書である。研究者主導の臨床試験については、ICH-GCP ガイドラインの遵守状況の確認のための Novartis 社の監査実施が受け入れられ、信頼性の確認が実施できたものを提出している。しかし、研究者主導の臨床試験成績を承認申請資料とすることに各研究グループの了解は得ているものの、原データ提供に関する契約は締結されておらず、申請時に提出した報告書に記載されている事項以外の入手は不可能である。なお、文献検索の結果、提出した参考資料以外に本薬の Ph+ALL 患者での使用に関する報告が 4 報が認められたが、Novartis 社の監査実施が受け入れられず、本申請には用いていない。

機構は、参考資料として提出された臨床試験成績については、詳細な情報が不明であるといった問題点があると考えるが（例えば、ADE04 試験成績及び ADE10 試験成績として、CML のリンパ芽球性急性転化（CML-LBC）と Ph+ALL の症例の成績が合わせて記載されており、Ph+ALL のみの成績は不明。）、対象疾患の希少性及び参考資料の信頼性についての申請者の説明を踏まえた上で、これらの臨床試験成績についても本薬の評価に利用するこ

とした。

2) 有効性について

機構は、以下のような検討を行った結果、同種造血幹細胞移植 (allo-SCT) の適応がある患者に本薬単独療法又は本薬を含む併用化学療法を施行した場合、allo-SCT 施行までの期間、血液学的完全寛解を維持することが可能な寛解導入療法としての有効性が認められると判断した。

また、allo-SCT の適応がないと考えられる高齢患者に、本薬単独療法又は本薬を含む併用化学療法を施行した場合、血液学的完全寛解の導入又は維持が得られた症例が認められたことから、適切な寛解後療法は不明であるものの、当該患者の予後が極めて不良であることを考慮し、allo-SCT の適応がないと考えられる患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

(1) 有効性の評価項目について

成人の ALL において、Ph 染色体陽性は絶対的予後不良因子として知られている (*In Cancer Principles & Practice of Oncology, 7th edition, vol2, p2110, Lippincott Williams & Wilkins*)。

機構は、Ph+ALL の治療を以下のように認識している。

初発 Ph+ALL 患者に対しては、「完全寛解」を得ることを目標に多剤併用化学療法による治療が行われるが、化学療法のみでは治癒困難であり、初発 Ph+ALL は第一寛解期に allo-SCT を施行するべき疾患として取り扱われている (*Blood 1992; 79: 3067*)。

再発又は難治性 (治療抵抗性) の Ph+ALL 患者に対しては、既存の化学療法により (再) 寛解導入療法が実施されるが、「完全寛解」が得られた場合でも、化学療法のみでは「完全寛解」の維持が困難であるため、日本造血細胞移植学会の「造血幹細胞移植の適応ガイドライン」においては再発又は難治性 (治療抵抗性) の Ph+ALL に対して allo-SCT が積極的に推奨されている。また、再寛解導入療法を実施しても (再) 寛解持続期間が初発時よりも著しく短い等の理由から、再寛解導入療法を行わずに allo-SCT の実施を考慮する場合もあるが (*In Hematology 1999, The American Society of Hematology Education Program Book, Washington, p.96-101*)、再発後に、「完全寛解」の状態としてから allo-SCT を実施する場合と、非寛解の状態から allo-SCT を実施する場合との比較臨床試験は実施されておらず、その優劣は不明である。しかしながら、日本造血移植学会平成 16 年度全国調査報告書によると、ALL 患者での血縁者間同種骨髄移植における 5 年生存率は、第一寛解期、第二寛解期、第三寛解期、非寛解期では各々 55.9%、28.8%、5.9%、14.4% と報告されており、一般には「完全寛解」での allo-SCT の施行が考えられているものと機構は認識している。

以上より、機構は、Ph+ALL の治療の中心は allo-SCT であり、allo-SCT の適応を有する患者に対する化学療法の施行目的は、初回、再発又は難治性の何れの場合においても、「完全寛解」での移植を可能とすることであると考える。したがって、allo-SCT の適応を有する患者においては、『allo-SCT 実施までの期間を「完全寛解」に維持できること』に臨時的な意義があると判断し、本薬の有効性を「完全寛解率」と「完全寛解持続期間」を中心に評価することが妥当であると判断した (「完全寛解」の定義については以後に記載した。)

一方、allo-SCT の適応がない患者の場合 (高齢患者等) の有効性評価項目については、

機構は以下のような検討を行った。

機構は、Ph+ALL に対する既存の化学療法（レジメン）の治療成績として、公表されている研究者主導の臨床試験成績を確認した。

- ・ CALGB8811 レジメン：CR 割合 68% (17/25 例)、3 年無再発生存率及び 3 年生存率は各々 14% (95%信頼区間：[5%, 34%]) 19% (95%信頼区間：[8%, 37%]) であった (Kaplan-Meier 法)。Ph 染色体陰性 ALL と比較して、CR 割合には有意差がないものの (Ph 染色体陰性 ALL 83%、 $p=0.15$ 、Fisher の直接確率法)、3 年無再発生存率 (Ph 染色体陰性 ALL 53%) 及び 3 年生存率 (Ph 染色体陰性 ALL 50%) 及び 3 年生存率 (Ph 染色体陰性 ALL 50%) では劣る傾向であった ($p=0.06$ 及び $p=0.08$ 、log-rank 検定) (Blood 1995; 85: 2025-37)。
- ・ CALGB9111 レジメン：CR 割合 85% (22/26 例)、3 年無再発生存率 18% (95%信頼区間：[8%, 36%])、3 年生存率 19% (95%信頼区間：[9%, 36%]) であった。Ph 染色体陰性 ALL と比較して、CR 割合、DFS、OS で有意差は認められていない (Blood 1998; 92: 1556-64)。
- ・ JALSG ALL90 レジメン：CR 割合 58% (21/36 例)、無再発生存期間 (中央値) 165 日、全生存期間 (中央値) 284 日 (Int J Hematol 1998; 68: 279-89)。
- ・ JALSG ALL93 レジメン：CR 割合 51% (26/51 例)、6 年 DFS 率 9.8%、6 年生存率 4.8% (Kaplan-Meier 法) (造血幹細胞移植の実施例も含む。ただし、移植を実施した時点で censored data として扱っている)、また CR に達した Ph+ALL 患者 22 例の 6 年 DFS 率は、造血幹細胞移植施行例 (8 例) で 44%、未施行例 (14 例) で 7% と推測された (Leukemia 2002; 16: 1259-66)。
- ・ hyper-CVAD 療法：CR 割合 91% (29/32 例)、5 年生存率 7% で、Ph 染色体陰性例と比較して、CR 割合では有意差は認められないものの、OS では有意に劣っている (J Clin Oncol 2000; 18: 547-61)。

上記の公表論文より、機構は、allo-SCT の適応がない患者は多剤併用化学療法によって、高い「完全寛解率」は得られるものの、化学療法で得られる高い「完全寛解率」が必ずしも全生存期間の延長に寄与するものではないことから、allo-SCT の適応のない患者において薬剤の有効性を評価する場合には、全生存期間、無再発生存期間、寛解持続期間等を指標に他の化学療法を対照とした比較試験を実施し、被験薬剤の臨床的意義を検討する必要があると考える。しかし、これらの患者集団は希少疾病の Ph+ALL 患者の一部であることに加えて、極めて予後が不良であるために比較臨床試験を実施することは困難と考える。以上より、機構は、①急性白血病においては、治癒を目指す上での最低必要条件は「完全寛解」に至ることであり、治療方法の有効性の評価は、従来から完全寛解率が用いられていること、②Ph+ALL における「完全寛解」と生存期間の延長の関係については不明であるものの、完全寛解が得られることによる腫瘍細胞減少から症状緩和等が期待出来ることより、allo-SCT の適応がない症例においても、「完全寛解率」を評価指標とすることは受け入れられるものと判断した。

また、Ph+ALL においては、Ph 染色体陽性であることから「細胞遺伝学的寛解」を有効性の評価指標とする概念が存在する。従来、急性白血病の治療の有効性評価は、「血液学的完全寛解 (Complete Hematological Response:以下 CHR)」により評価されているため、機構は、本薬の有効性は主に CHR により評価を行ったが、特に本薬は bcr-abl 融合遺伝子が産生する Bcr-Abl のチロシンキナーゼ活性阻害等により、細胞増殖を特異的に抑制すると考えられていることから、「細胞遺伝学的寛解」についても評価を行った。

また、CHR の定義は国内外ではほぼ同様の基準が用いられるものの、国内外で統一されたコンセンサスの得られている定義は存在しておらず、各研究グループにより若干の差異があるものと機構は認識している。したがって、CHR については、各試験で設定された定義に基づいて評価を行う方針とした。

一方、CHR よりも広い範囲を有効例として取り扱う評価方法として血液学的効果が設定された臨床試験においては、CHR のみのデータが不明な臨床試験成績も一部存在した。当該臨床試験においては、CHR と血液学的効果には差異があり同列に扱うことは出来ないが、血液学的効果に関するデータを用いて考察を行う方針とした。

以上の有効性の評価項目に関する機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて、最終的に判断したい。

(2) 各対象集団における有効性について

①未治療例（初回治療例の場合）

未治療例を対象とした主な試験は、AJP01 試験、AUS01 試験、ADE10 試験（55 歳以上）、AFR09 試験（55 歳以上）、及び AIT04 試験（60 歳以上）であった。上記の 5 試験以外に検討対象例の中に未治療の Ph+ALL 患者が含まれていた試験は AAU02 試験及び ADE04 試験であった。

allo-SCT は治療強度の高い前治療レジメンが施行されること等から、一般に 55 歳以上では allo-SCT の適応がないと判断されている。近年、高齢者でも実施可能な移植方法として、前治療レジメンの治療強度を低くした移植方法（骨髄非破壊的移植（reduced-intensity stem cell transplantation）、ミニ移植等と呼ばれる）が実施されているものの、Ph+ALL における当該移植方法の有効性は現時点では不明であると考ええる。したがって、機構は、55 歳以上の患者を対象とした ADE10 試験、AFR09 試験及び AIT04 試験については、allo-SCT の適応がない患者での試験成績であると解釈し、以下のように allo-SCT の適応の有無に分けて検討を行った。

なお、ADE04 試験（全患者数 92 例のうち初発 Ph+ALL は 88 例）及び ADE10 試験（全患者数 55 例のうち Ph+ALL は 52 例）については、Ph+ALL の患者のみを抽出した結果は明確でなく、Ph+ALL と CML-LBC を合わせた結果を用いて考察を行った。

allo-SCT 適応のある場合

allo-SCT が適応のある成人未治療例に対する本薬の有効性については、参考資料として提出された 4 試験（AJP01 試験、AAU02 試験、AUS01 試験及び ADE04 試験）の成績を基に検討を行った。これらの試験での本薬の使用法：①治療全体のスケジュール、②本薬の使用目的（時期）と他の抗悪性腫瘍剤の併用の有無を以下に示す。

・ AJP01 試験：

- ①寛解導入療法施行後、寛解後療法（地固め療法、維持療法）を施行。
- ②寛解導入療法（併用）、寛解後療法（地固め療法（併用）、維持療法（併用））。

・ AAU02 試験（注：初発 Ph+ALL 患者の場合）

- ①前療法（本薬単独）後に、寛解導入療法、寛解後療法（地固め療法）を施行。
- ②前療法（本薬単独）

・AUS01 試験

- ①寛解導入療法及び地固め療法 (hyper-CVAD 療法と本薬の併用と、高用量 MTX/Ara-C と本薬の併用を交互に施行) 後、維持療法を施行。
 ②寛解導入療法 (併用)、寛解後療法 (地固め療法 (併用)、維持療法 (併用))。

・ADE04 試験：

- ①前療法施行後、寛解導入療法を 2 回施行する。1 回目の寛解導入療法施行後の同時投与法と交代投与法が設定。同時投与法は 2 回目の寛解導入療法を化学療法と本薬の併用で行い、交代投与法は 2 回目の寛解導入療法を化学療法のみで行う。2 回目の寛解導入療法終了後は、いずれの群も寛解後療法 (地固め療法) を実施する。
 ②同時投与法：2 回目の寛解導入療法 (併用)、寛解後療法 (地固め療法と同時併用)
 交代投与法：寛解後療法 (地固め療法と交代)

各試験の CHR の定義及び各臨床試験での CHR 率の結果を以下に示す。また、各臨床試験での CHR 率の結果解釈にあたり、既存対照として申請者が既存対照と比較を行った研究者主導の臨床試験成績 (公表論文) は下表の JALSG ALL93 レジメン (Leukemia 2002; 16: 1259-66) 及び hyper-CVAD 療法 (J Clin Oncol 2000; 18: 547-61) である。

CHR の定義

試験	骨髄中芽球数	末梢血中芽球数	顆粒球数	好中球数	血小板数	その他
AAU02	5%以下	規定なし	規定なし	1000/ μ L 以上	10 万/ μ L 以上	特に規定なし
ADE04	5%未満	規定なし	規定なし	1500/ μ L 以上	10 万/ μ L 以上	特に規定なし
AJP01	5%未満	0%	規定なし	1500/ μ L 以上	10 万/ μ L 以上	髄外白血病の所見なし
AUS01	5%以下	5%以下	1×10^9 /L 以上	規定なし	10 万/ μ L 以上	髄外白血病症状の消失

注：いずれも持続期間に関する規定はない。

各臨床試験及び申請者が比較を行った既存対照の成績

試験名	患者数	CHR 率
JALSG ALL 202 (AJP01)	80	96%
AAU02	12 (初発例)	58%
AUS01	11 (初発例)	100%
ADE04*	同時投与法	45
	交代投与法	47
JALSG ALL 93 (公表論文)	51	51%
Hyper CVAD (公表論文)	32	91%

*：該当なし 3 例及び CML-LBC 4 例含む

**：2 回目の寛解導入療法及び本薬併用療法後

***：2 回目の寛解導入療法終了後 CHR であった症例のみを組み入れたため、CHR 率の算出は不能

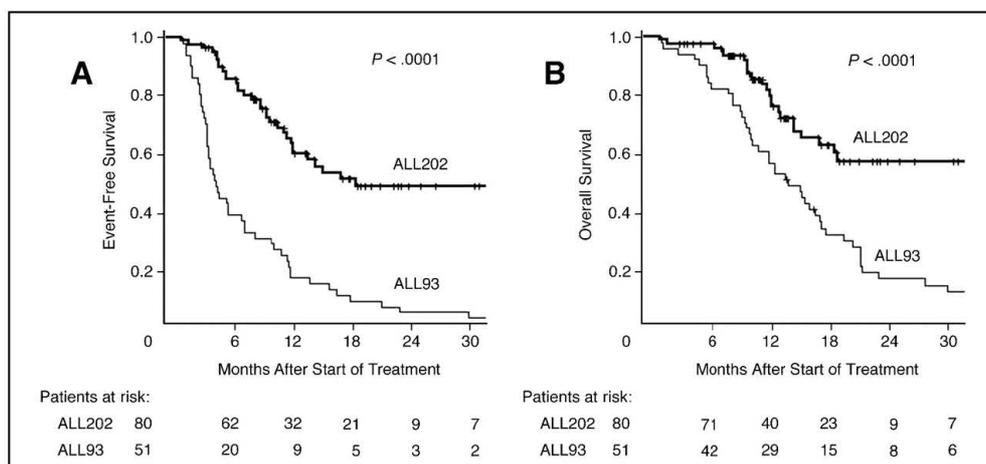
また申請者は、AJP01 試験及び AUS01 試験の成績を既存対照の成績を比較し、CHR 率は、本薬を含む抗悪性腫瘍剤併用群が高いと説明している。

各試験結果の解釈について、機構は主に以下の検討を行った。

申請者は、AJP01 試験において、既存対照として JALSG の実施した ALL93 試験成績を

設定し、1年無イベント生存率及び1年生存率について統計学的考察を実施し、「有意に高い結果である」と考察している。

申請者の作成した AJP01 試験 (ALL202) と既存対照群 (ALL93) での生存の比較
(左: 無イベント生存、右: 生存)



JALSG が実施した寛解導入時治療レジメン			
ALL93 試験 (Leukemia 2002; 16: 1259-66)	硫酸ビンクリスチン	1.3mg/m ²	day 1, 8, 15, 22
	シクロホスファミド	600mg/m ²	day 29
	塩酸ドキソルビシン	30mg/m ²	day 1, 2, 3, 8, 9, 10
	プレドニゾン	40mg/m ²	day 1~10
	L-アスパラギナーゼ	6000 IU/m ²	day 29~35
ALL97 試験 (未公表)	硫酸ビンクリスチン	1.3mg/m ²	day 1, 8, 15, 22
	シクロホスファミド	1200mg/m ²	day 1
	塩酸ダウノルビシン	30mg/m ²	day 1, 2, 3
	プレドニゾン	60mg/m ²	day 1~14
	L-アスパラギナーゼ	3000 IU/m ²	day 9, 11, 13, 16, 18, 20
AJP01 試験	シクロホスファミド	1200mg/m ²	day 1
	塩酸ダウノルビシン	60mg/m ²	day 1, 2, 3
	硫酸ビンクリスチン	1.3mg/m ²	day 1, 8, 15, 22
	プレドニゾン	60mg/m ²	day 1~21
	本薬	600mg/day	day 8~63
	メトトレキサート、シタラ ビン、デキサメタゾン	15, 40, 4mg/day it	day 29

機構は、AJP01 試験は、計画立案時において ALL93 試験成績を外部対照として比較考察することが計画されておらず、既存対照と統計学的な比較を行い、その優劣についての結論を導くことは限界があると考え。また、AJP01 試験で用いられた抗悪性腫瘍剤の種類及び用量は、ALL93 試験や ALL97 試験とは異なっており (L-アスパラギナーゼの使用の有無、塩酸ダウノルビシンの用量等)、既存対照を利用して本薬の有効性について考察する上でも、本薬を併用することにより優れた結果が得られたと結論することは困難と考える。

しかしながら、機構は、提出された臨床試験成績のうち AAU02 試験以外の試験成績として約 9 割の症例で CHR が得られたことは重要と考え、allo-SCT の適応のある未治療患者

に対して、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を組み合わせた治療は、臨床的有効性が期待できるものと判断した。

また、国内 AJP01 試験において、CHR 達成までの期間（中央値）は 28 日（範囲 19～69 日）であった。CHR 維持期間については当該報告書作成時点で解析が実施されていないことを理由に不明であったが、無イベント生存期間（非寛解、初回再発、死亡をイベントとみなした生存期間）の中央値は 〇〇ヵ月（範囲 〇〇～〇〇ヵ月）であり、80 例中 〇〇例に allo-SCT が実施され、うち 〇〇例は第一寛解期に実施された（20〇〇年 〇〇月 〇〇日時点）。本薬の作用機序及び国内 AJP01 試験でのこれらの成績から、初発の Ph+ALL 患者における allo-SCT の施行までの期間において CHR を維持することが期待される（本邦における allo-SCT のコーディネート期間（患者登録から移植まで）の中央値は 164 日（<http://new2.jmdp.or.jp/index.html>）である（2004 年度実績））。

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用時の「CHR を次の治療である allo-SCT 実施までの期間、維持することが可能な治療」となることが示されており、臨床的意義があると判断した（AUS01 試験においても、CHR 例の 11 例中 8 例が造血幹細胞移植が施行されており、また ADE04 試験の交代投与群は 47 例中 40 例（85%）が移植（allo-SCT 36 例、自家造血幹細胞移植（auto-SCT）4 例）を実施し、同時投与群 45 例中 36 例（80%）が allo-SCT 又は auto-SCT を実施している。）。

しかしながら、機構は、既存の治療法と比較した場合の、本薬を含む併用化学療法の臨床的位置付け及び本薬と併用すべき化学療法のレジメンは現時点では不明であると考え。本薬を含む併用化学療法の確立には、希少疾病領域ではあるものの、今後の検討が必要と考える。

allo-SCT の適応がない場合

allo-SCT の適応がないと想定される高齢の未治療例に対する本薬の有効性については、参考資料として提出された 3 試験（ADE10 試験、AFR09 試験及び AIT04 試験）の成績を基に検討を行った。当該試験での本薬の使用法：①治療全体のスケジュール、②本薬の使用目的（時期）と他の抗悪性腫瘍剤の併用の有無を以下に示す。

・ ADE10 試験

- ①前療法施行後、寛解導入療法として本薬単独又は抗悪性腫瘍剤の併用療法のいずれかを行う。寛解導入後に寛解後療法（地固め療法）を施行。
- ②寛解導入療法（本薬単独）、寛解後療法（地固め療法（併用））

・ AFR09 試験

- ①前療法（ステロイド単独）を実施した後に寛解導入療法を実施する。完全寛解の患者は寛解後療法（地固め療法、維持療法）を実施する。完全寛解に至らなかった患者はサルベージ療法を実施し、サルベージ療法により完全寛解に至った場合は、寛解後療法（地固め療法、維持療法）を実施する。
- ②サルベージ療法（本薬単独）、寛解後療法（地固め療法（併用）及び維持療法（併用））。

・ AIT04 試験

- ①前療法（ステロイド単独）施行後に、寛解導入療法（本薬とステロイドの併用）を实

施する。寛解導入療法施行後は寛解後療法を施行することが可能とされた。
寛解導入療法（本薬とステロイドの併用）、寛解後療法（本薬単独）

申請者は、高齢者及び成人で allo-SCT の適応がない患者に対する本薬の位置付けについて、ADE10、AFR09 試験及び既存対照とした ALL87、ALL90 及び ALL93 試験成績との比較考察結果を以て、本薬は寛解導入療法、地固め療法、維持療法のいずれの治療時期においても用いられ、寛解率、寛解期間及び全生存期間の向上に寄与するものと期待できると説明している。

機構は、既存対照と比較を行い、その優劣についての結論を導くことは限界があると考えるが、ADE10 試験（本薬単独投与時）及び AIT04 試験では各々 27 例中 23 例及び 18 例全例が CHR を達成していることは重要であり、allo-SCT の適応がない初発患者において、一定の臨床的有効性が認められると判断した（AFR09 試験については、本薬を含まない寛解導入療法を実施しているため、本薬の有効性について、CHR を指標とした評価はできないと考える。）。

しかしながら、機構は、本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤（注：ALL の治療においてステロイド剤は抗悪性腫瘍剤として用いられている）や、本薬を使用する時期について推奨できる方法を判断することは困難と考える。なお、上記 3 つの臨床試験すべてにおいて、いずれかの時期に抗悪性腫瘍剤が使用されていることから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用することが適切と考える（「5）用法・用量について」の項参照）。

再発又は難治例について

allo-SCT が可能な場合

再発又は難治例を対象に有効性について検討された主な臨床試験は、1203 試験、0109 試験及び AAU02 試験である。これらの 3 試験での本薬の使用法：治療全体のスケジュール、本薬の使用目的（時期）と他の抗悪性腫瘍剤の併用の有無を以下に示す。

・ 1203 試験：

寛解導入療法を施行し、寛解後は何らかの寛解後療法（allo-SCT を含む。）が実施された。

寛解導入療法（本薬単独）、寛解後療法（本薬単独または併用）

・ 0109 試験

本薬単独により寛解導入療法を施行し、寛解導入療法施行後は特に規定が成されず、本薬単独投与も可能とされた。

寛解導入療法（本薬単独）、寛解後療法（本薬単独）

・ AAU02 試験（機構注：再発又は難治性の Ph+ALL 患者の場合）

前療法（本薬単独）を施行し、寛解導入療法が実施された。寛解導入療法実施後に寛解後療法として本薬単独投与が実施された。

前療法（本薬単独）寛解後療法（本薬単独）

また、他の抗悪性腫瘍剤（hyper-CVAD/高用量 MTX/Ara-C 交代療法）との併用について検討された AUS01 試験においても、難治例 4 例が組み入れられていた。