

機構は、再発又は難治性の Ph+ALL に対する本薬の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

再発又は難治性という極めて予後不良な患者において、本薬単独投与により完全寛解に導入することは可能であったが、海外 0109 試験の結果、単独投与では血液学的効果持続期間が十分ではなかった（機構注：CHR 持続期間に関する情報は不明である。血液学的効果が認められた 12 例の血液学的効果持続期間は 3.42 ヶ月であった。）。国内 1203 試験では、当該海外試験成績を考慮して、本薬による寛解導入後に化学療法の併用を可能とした結果、寛解持続期間の延長が認められた。AUS01 試験に組み入れられた再発患者についても、初発患者と同様に、化学療法との併用が寛解・地固め・維持療法期のすべてにおいて行われ、初発患者と同様に寛解の持続が認められた。以上の結果より、再発又は難治性の症例においても、化学療法との併用が可能な場合は、本薬との併用が推奨され则认为。

機構は以下のような検討を行った。

日本造血細胞移植学会平成 16 年度全国調査報告書によると、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%とされ、再発又は難治性の Ph+ALL 患者においても移植可能年齢であれば、CHR に導入することが臨床的利益に繋がると考える。

また、機構は個々の試験成績について次のような検討を行った。

1203 試験において、再発又は難治性の症例は 6 例であった。有効性の主要評価項目は血液学的効果（CHR 及び Marrow-CR）であり、血液学的効果は 6 例すべてに認められ、CHR は 3 例に認められた（各症例の CHR までの期間は 42 日、43 日及び 50 日）。また、各症例の CHR の持続期間は 128 日、290 日、720 日であった（2006 年 6 月時点、観察中）。一方、再発又は難治性で allo-SCT の適応を有する年齢と想定される 55 歳未満の患者に限定した場合には、該当する症例は 3 例であり、CHR は認められなかった。当該 3 例ではすべて「血液学的効果」は認められたが、効果が 4 週間持続した症例は認められなかった（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））。

海外 0109 試験では 4 週時点で効果持続を確認できた場合に「CHR」と判断されていた。0109 試験において CHR は本薬 600mg を使用した 46 例中 4 例（8.7%）であった。機構は、1203 試験と 0109 試験では評価基準や寛解後療法の内容に差異があるが、寛解後療法の内容以外に国内外で CHR 率に差異が生じる理由がないか、申請者に説明を求めた。

その結果、0109 試験では、理由は不明であるが、効果持続を確認するための骨髄検査が適切に実施されなかった症例の割合が高いという問題点があることが明らかとなった。

また、AAU02 試験では、Ph+CML-LBC 患者又は再発 Ph+ALL 患者 9 例中 7 例において CHR を得たが、Ph+ALL のみを抽出した結果は不明確であった。

以上より、機構は移植可能年齢での成績は極めて限られているものの、1203 試験の結果、

本薬単独による寛解導入療法によって移植可能年齢 3 例全例で血液学的効果が認められたこと、移植適応がない年齢とされる患者ではあるものの、3 例（66 歳 1 例、60 歳 2 例）において本薬単独による寛解導入療法により CHR が得られたこと、上記の当該 3 例においては、一定の CHR 持続期間が得られていることは重要であるとする。再発患者の第

二寛解期以後においても本薬による治療法は allo-SCT への「CHR を次の治療である allo-SCT 実施までの間維持することが可能な治療」として期待できると考える。

しかしながら、提出された試験成績で使用された寛解後療法のレジメンは様々であり、本薬により完全寛解を得た後に、allo-SCT 実施まで CHR を維持するための最適な寛解後療法についての情報は乏しい。0109 試験成績からは、完全寛解を得た後に寛解後療法を行うことが CHR 又は血液学的効果を維持する上で必要であることが示唆されていることから、本薬投与により CHR となった後の適切な寛解後療法として推奨するレジメンについては、希少疾病領域であるものの、今後の検討が必要であると考ええる。

また、寛解導入療法として本薬と他の抗悪性腫瘍剤の併用療法の成績は提出されておらず、当該内容についても今後の検討が必要であると考ええる。

### 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再発又は難治例を対象とした試験成績は提出されていない。機構は、allo-SCT の適応がないと想定される高齢の再発又は難治例が、提出された一部の試験に組み入れられていたことから、当該症例について確認を行った。

- ・国内 1203 試験：
 

高齢者(55歳以上)は3例である(注:他の55歳以上の1例は初発例である)。CHR、Sustained Response、細胞遺伝学的効果は3例全例に認められた。
- ・海外 0109 試験：
 

高齢者(55歳以上)は12例である。血液学的効果(CHR、NEL、RTC)は、7例(58.3%)、細胞遺伝学的効果は6例(50.0%)に認められた(機構注:ただし、当該試験の血液学的効果については、効果持続を判定するための骨髄検査が適切に実施されていなかった。)

以上のように、国内 1203 試験及び海外 0109 試験に組み入れられた高齢者において、一定の CHR 又は血液学的効果が認められていることから、allo-SCT の適応がないと想定される高齢の再発又は難治例に対して本薬の一定の有効性は期待され、これらの患者集団の Ph+ALL の予後を考慮した場合に、本薬単独治療の臨床的意義は認められると考える。なお、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用や、本薬投与により CHR が得られた後の適切な寛解後療法についての情報は乏しく、推奨するレジメンについては今後の検討が必要であると考ええる。

### (3) 細胞遺伝学的効果及び分子学的効果について

本薬による細胞遺伝学的効果及び分子学的効果を以下に示す(CML-LBC 患者を含む)

試験名	細胞遺伝学的効果	分子学的効果
1203	cCGR : 5/8 例 Major CGR : 2/8 例	8 例中 5 例で 1 回以上の陰性化
0109	cCGR : 7/56 例 Major CGR : 6/56 例	記載なし
AJP01	記載なし 記載なし	寛解導入療法 28 日後に 68 例中 18 例、 寛解導入療法 63 日後に 66 例中 33 例で陰性化

03001	cCGR : 5/58 例 Major CGR : 2/58 例	記載なし
ADE04*	記載なし	寛解導入療法終了後に交代投与群は 26%、同時投与群は 27%が陰性化
AUS01	記載なし	20 例中 12 例で陰性化
AIT04	記載なし	記載なし
AAU02	cCGR : 4/24 例 Major CGR : 7/24 例	記載なし
ADE10*	記載なし	分子学的効果評価例数 48 例中 17 例で陰性確認
AFR09	記載なし	記載なし

\*CML-LBC 患者を含む

以上、Ph+ALL に対して本薬投与により細胞学的効果及び分子学的効果が得られたことは、本薬の有効性を薬力学的に補完する成績であると機構は判断する。現時点において、細胞学的効果及び分子学的効果と全生存期間、無再発生存期間等との関係についての情報は乏しく、臨床的意義について結論することはできないため、今後検討されるべき事項であるものとする。

### 3) 安全性について

CML の移行期又は急性期における本薬の承認時の用量は 600mg/日であり、本薬の初回承認申請時に日本人における安全性に関して評価されている（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）。機構は、以下に示す検討の結果、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用時における肝毒性並びに長期投与時の心毒性が新たに注意喚起すべき留意事項と考える。

#### (1) 提出された臨床試験での安全性について

##### 本薬単独投与時の安全性について

提出された臨床試験成績より、Ph+ALL 患者においては、本薬単独投与時の安全性プロファイル及びその頻度については、特段、既承認時から新たな情報はなく、新たな安全性上の問題点は認められないと機構は判断した。高齢者(55 歳以上)の場合についても、ADE10 試験の本薬単独投与時の成績を確認した結果、特に新たな安全性上の問題はないと判断した。また、AIT04 試験においては本薬 800mg とステロイド剤が併用されているが、当該試験での併用による新たな安全性の問題はないと判断した。

##### 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用時の安全性について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用時の安全性について以下のように説明している。

ADE04 試験の交代投与法群においては、本薬投与中に Grade 3 以上の非血液毒性は認められず、また有害事象による本薬の投与中止は認められなかった。一方、同時投与法群では Grade 3 以上の血液毒性により 45 例中 39 例(87%)で本薬の休薬が行われ、また 36 例中 19 例(53%)が非血液毒性、主にトランスアミナーゼ及び血清ビリルビン値の上昇により休薬した。同時投与法群の肝機能障害は一過性であり、肝機能不全に至った症例は認められなかった。一方、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用した臨床試験である AJP01 試験及び AUS01 試験では肝毒性の増強傾向は認められていない。ADE04 試験では他の 2 試験と異

なり L-アスパラギナーゼを PEG 化した薬剤（国内未承認）が使用されていることから、この薬剤の肝毒性を本薬が増強した可能性、又は本薬と 6-メルカプトプリンとの併用により肝毒性が発現した可能性がある。なお、L-アスパラギナーゼとの併用については、同様の報告がなされており（Leukamia 2005; 19: 1509-16）、一部の抗悪性腫瘍剤と本薬の併用により肝毒性が増強する可能性が問題と考える。

機構は回答を了承した。本薬と他の抗悪性腫瘍剤の併用、特に ALL に対する治療に用いられる主な抗悪性腫瘍剤の一つである L-アスパラギナーゼとの併用については、肝毒性についての十分な注意喚起の必要があると考える。

## (2) 心毒性について

前回の承認申請時以降に明らかになった安全性情報として心毒性があり、本薬投与中の心不全発症例 10 例とマウスの心筋細胞に対する本薬の影響を検討した結果が公表論文として報告された（Nature Med 2006; 12: 908-16）。当該報告によると、本薬投与中に重症のうっ血性心不全を呈した 10 例（CML 8 例、Ph+ALL 1 例、骨髄線維症 1 例）における本薬の 1 日平均投与量は 620mg（400mg/日 3 例、600mg/日 3 例、800mg/日 4 例）であった。うっ血性心不全は投与開始後 7.15 ヶ月（平均値、範囲 1～14 ヶ月）で発症した。また、マウスでは、心不全の発症は Abl 受容体阻害に関連して心筋細胞死を誘導する可能性、及び非腫瘍性病変として心臓の肥大及び拡張の発現頻度の増加が認められたとされている。

当該報告を受け、米国食品医薬品局は、2006 年 10 月 19 日に心イベントが報告された多くの患者は他の併存疾患及びリスク因子（高齢、心疾患病歴等）があること、心疾患患者及び心機能障害リスク因子のある患者は注意深く監視すべきであること、心機能障害に一致する徴候又は症状のみられる患者は診察し、治療を行うべきであること等について、添付文書を改訂し使用上の注意に当該内容を記載するとともに、安全性の注意喚起を行っている（<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Gleevec>）。

国内においては、申請者が①2006 年 9 月 7 日に本薬の治験実施医療施設への心毒性に関する注意喚起、②2006 年 10 月 4 日付で過去 1 年間に本薬の納入実績のあるすべての医療機関に安全性情報を提供するとともに、申請者のホームページ上（医療関係者用製品情報）（<http://www.novartis.co.jp/product/menu.html>）においても安全性情報の公開を行ったことを機構は確認している。

機構は、本薬の心毒性に関して、国内外で今後検討する事項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。

国内で実施中の CML 患者及び KIT 陽性消化管間質腫瘍患者を対象とした長期使用の特定使用成績調査において、今後、新たに心血管系の有害事象の発現が認められた症例において詳細な調査を行う。Ph+ALL 患者について、承認後に予定している特定使用成績調査において、新たに心血管系の有害事象の発現が認められた症例の詳細な調査を実施する。また、これまでに Novartis 社が実施した主な臨床試験でみられた心不全又は左心室機能不全症例について、患者の背景、疾患の特徴、併用薬等を含めた既往歴について調査を現在行っており、2006 年中には、その調査結果も踏まえた上で企業中核データシート及び国内添付文書の改訂を検討する予定である。

更に、XXXXXXXXXX患者に対して、本薬とXXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX社が開発中）の第Ⅲ相比較臨床試験を 20XXXX年から開始することを計画しており、当該試験において左心室機能に及ぼ

す影響を検討する予定である（機構注：本試験の試験計画骨子は20〇〇年〇〇月に完成予定とされている。）。

その他、日本臨床血液学会で行っている本薬に関する調査（TARGET：グリベック症例登録システム <http://www.rinketsu.jp/>で登録症例数が公開）において、心不全を含む心関連事象の発現は報告されていなかった（2006年8月10日時点において、636例が登録され、有害事象発現例は337例であった。）。

機構は回答を了承し、以下のように判断した。

現時点において、本薬使用による心毒性については情報が限られており、患者の背景因子、本薬の投与量、投与期間等との関連は不明であり、更なる調査等から明らかにする必要があると考える。なお、これまでにNovartis社が実施した主な臨床試験での心不全又は左心室機能不全症例に関する調査については、調査を継続中であるが、現時点までに得られている情報では、当該症例は2327例中80例（3.4%）報告されており、80例中14例で本薬との因果関係ありと判定されている。

### (3) 長期投与について

本薬は、allo-SCTの適応の有無にかかわらず、Ph+ALL患者においても長期に使用される可能性があるため機構は考える。機構は、現在までに得られている長期投与症例での安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

20〇〇年〇〇月～20〇〇年〇〇月末までに実施したCMLを対象とした特定使用成績調査において、20〇〇年〇〇月末までに収集された調査票の集計結果（総収集症例数291例、安全性解析対象症例286例）をもとに考察したところ、副作用発現割合は、投与開始後1年未満で88.8%（254/286例）、投与開始後1年～1.5年で27.3%（47/172例）、投与開始後1.5年以上で23.4%（22/94例）であり、投与開始1年以上では副作用の発現割合はほぼ一定であった。また、長期投与によると思われる副作用の発現はなかった。

機構は、申請者の解析結果における投与開始後1年及び1.5年時点の検討症例数は、1年未満の検討症例数から大幅に減少しており、当該調査結果から「副作用の発現割合がほぼ一定である」と結論することは困難と考える。心毒性も含め、長期投与時の安全性に関する情報は、申請者自らが実施する調査、臨床試験の結果のみならず、公表論文や研究者主導の臨床試験等の結果も含め情報収集を継続する必要があると考える。

なお、N Engl J Med 2006; 355: 2408-17では、CMLに対して本薬を5年間投与した結果（1～2年：551例、3～4年：456例、4年以上409例。観察期間中央値60ヵ月）、長期投与に伴い発現又は重症化に至った有害事象は稀であり、また好中球数減少、血小板数減少、貧血、肝機能検査値異常、その他の副作用について、いずれも長期投与に伴う明らかな発現率の上昇は認められていないことが記載されている。

### 4) 本薬の効能・効果について

機構は、Ph+ALLを含むALLの現在の治療体系について以下のように考えている。

成人におけるALLに対する治療は、小児ALLの治療をモデルとし、その治療成績を参考にしながら研究されてきた。しかし、小児ALLと比較すると極めて予後が不良で、最近30年間で小児ALLの治療成績が格段に改善された一方（N Engl J Med 1993; 329: 1289）、成人ALLでは大きな改善は見られていない（N Engl J Med 1993; 329: 1343）。また、成人における新規ALLの65～90%は完全寛解が得られるようになったが、その大半は再発し、治

癒は 20～30%に止まっている ( J Clin Oncol 2000; 18: 547、 *In Cancer Principles & Practice of Oncology*, 7th edition )。この予後不良因子の一つとして、Ph 染色体 ( t(9; 22) ) 等の染色体異常が挙げられており、特に Ph 染色体陽性症例は、第一寛解期に同種移植を施行した一部の患者以外は、既存の化学療法では治癒しないとされている ( Blood 1992; 79: 3067 )。他の染色体異常に関しては、評価できる症例数がなく、t(4; 11)以外は検討されていない。

ALL の標準治療に関しては、寛解導入療法では、硫酸ビンクリスチン、プレドニゾン ( 又はプレドニゾン )、アントラサイクリン系薬剤、シクロホスファミド、L-アスパラギナーゼの 4～5 剤を含む多剤併用療法が多用されているが ( *In Cancer Principles & Practice of Oncology*, 7th edition )、ランダム化比較試験が実施されていないため、治療レジメン間の優劣は不明である。同様に、地固め療法においても標準治療レジメンは存在せず、Ara-C を中心とした多剤併用療法が複数の非対照試験成績により支持されている ( Blood 1989; 73: 57、Blood 1991; 78: 2814、*Semin Oncol* 1987; 14: 64 )。維持療法に関しては、小児 ALL では経口 MTX とメルカプトプリンを中心としたレジメンが必要とされているものの、成人 ALL においてはその重要性は現時点で定まっていない。

成人の再発又は治療抵抗性 ( 難治性 ) の ALL に対しては、大量シタラピン単独又は他の抗悪性腫瘍剤 ( L-アスパラギナーゼ ( J Clin Oncol 1985; 3: 998 )、塩酸ドキシソルピシン ( *Med Pediatr Oncol* 1986; 14: 73 )、塩酸イダルビシン ( *Ann Oncol* 1990; 1: 51 )、塩酸ミトキサントロン ( J Clin Oncol 1993; 11: 2002 ) ) との併用により、約 70%の再寛解が得られているが、第二寛解期以降の寛解の維持は難しく、日本造血細胞移植学会による「造血細胞移植の適応ガイドライン」では allo-SCT の施行が積極的に勧められている。

allo-SCT に関しては、第一寛解期における標準化学療法を対照とした大規模比較試験において全生存期間の延長に対するエビデンスは確立していないが ( J Clin Oncol 1994; 12: 2580、*Ann Intern Med* 1995; 123: 428 )、高リスク集団のみの解析では 5 年無病生存率において有意差が認められており ( J Clin Oncol 1994; 12: 2580 )、Ph+ALL に対しては第一寛解期での allo-SCT が推奨されている ( *In Cancer Principles & Practice of Oncology*, 7th edition )。

以上、機構は ALL の治療方針の決定において Ph 染色体の有無は極めて重要視されており、医療現場において染色体検査は必ず実施されているものと理解している。また血液悪性腫瘍の治療において、微少残存病変 ( Minimal Residual Disease ) という概念があることから、遺伝子検査において当該遺伝子の定量測定 ( Ph+ALL の場合は major 及び minor bcr/abl キメラ遺伝子 ) を行うことも通常行われているものと理解している。効能・効果の使用上の注意の項において、「急性リンパ性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査によりフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者と診断された患者に使用する。」旨が記載されており、機構は当該記載は妥当であると判断した。

また、機構は、本薬は、bcr-abl 遺伝子発現細胞で亢進している Bcr-Abl チロシンキナーゼ活性を ATP と競合的に阻害することにより薬理作用を発現していること、「(2) 各対象集団における有効性について」の項で記載したとおり、allo-SCT の適応がある患者においては allo-SCT 施行までの期間において血液学的完全寛解を維持する治療法として、また、allo-SCT の適応がないと考えられる高齢者においては、血液学的完全寛解が得られる治療法として、本薬の有効性がそれぞれ期待できると判断しており、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」と設定することは可能と考える。

## 5) 用法・用量について

機構は、適切な減量基準を設定することにより、本薬の開始用量を1日1回600mgとして連日投与することは可能であると判断した。また、800mg/日への増量によって、増量効果が見られた症例は認められず、増量を可能とする根拠は示されていないものと機構は判断した。

また、他の抗悪性腫瘍剤との併用に関しては、提出された資料からは、本薬単独又は併用投与のいずれが推奨されるか、比較臨床試験が実施されていないことから、明確な評価は困難ではあるが、単独投与及び併用療法ともに公表されている既存対照の成績に対して著しく劣るものではないと判断した。また、併用される抗悪性腫瘍剤や本薬を投与する時期(寛解導入療法、維持療法等)に関しては、現段階で推奨できる情報はないと考える。国内で実施された1203試験及びAJP01試験で用いられたレジメン内容及び臨床試験結果等を個別症例の治療において応用可能となるように情報提供することが必要であると判断した。

### (1) 本薬の投与開始時期について

機構は、日常の医療現場でのALLの診断手順を想定して、本薬の投与開始時期について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

国内においては、ALLの診断後にPh染色体(bcr-ablキメラ遺伝子)の有無が確認できるまでに数日～数週間を要するため(機構注:所要日数は、約2～3週間とされている。)、染色体の検査結果を確認した後より治療を開始することは現実的な方法ではない。初発Ph+ALL患者の治療は、ALLと診断された直後に抗悪性腫瘍剤による治療を開始し、染色体検査又は遺伝子検査の結果が判明した時点より本薬の投与を開始するものとする。実際、AJP01試験においても、寛解導入療法開始後8日目より本薬の投与を開始しており、医療現場での手順を反映した治療レジメンであると考えられる。

機構は、施設内において速やかにbcr-ablキメラ遺伝子の検査を実施することが可能な医療機関を除き、抗悪性腫瘍剤による治療を本薬の投与に先立ち行い、検査結果判明後に本薬の投与を考慮することは妥当と判断し、回答を了承した。

### (2) 本薬の使用方法について

機構は、申請者の推奨する本薬の使用方法(用法・用量、併用する他の悪性腫瘍剤の有無等)について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

AJP01及びAUS01の両試験で使用された抗悪性腫瘍剤の種類に大きな違いがないこと、既存治療レジメンの成績を上回る完全寛解率が得られ、さらに短期間ではあるが無病生存率及び生存率も既存治療レジメンの成績を上回っていたことから、本薬と抗悪性腫瘍剤との併用が推奨される患者集団は初発患者であると考え、本薬と抗悪性腫瘍剤の併用治療レジメンについては、今後の国内外の臨床研究によりさらに有望な治療レジメンが開発されていく。しかし、現時点では、有効性及び安全性が検討されたAJP01試験で用いられた治療レジメンを推奨することが妥当と考える。また、本薬の治療歴のない再発患者及び寛解導入療法が施行できない高齢患者に対しては、1203試験等の再発又は難治例を対象とした成績及びADE10試験の成績より、本薬単独投与(600mg/日)でも完全寛解の導入は可能と考えるが、その後の地固め療法及び維持療法については、臨床的に適切と思われる抗悪性腫瘍剤を選択し、併用又は交互療法による治療を推奨する。

機構は、申請者の回答は概ね妥当であると考え。ただし、AJP01試験の結果を既存対

照と比較して全生存期間、無病生存期間について有効性が優れていると確定することは適切でないと考える。

更に機構は、本薬以外の抗悪性腫瘍剤の使用が困難と判断される高齢 Ph+ALL 患者に対して、本薬単独あるいはステロイドとの併用のいずれを推奨するのか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

化学療法の施行が困難な高齢 Ph+ALL 患者を対象とした試験成績はない。しかしながら、高齢 Ph+ALL 患者を対象としたステロイドとの併用又は本薬単独投与における臨床成績（AIT04 試験及び ADE10 試験）では、いずれも良好な成績が報告されており、現時点において本薬単独とステロイドとの併用療法のいずれを推奨すべきか選択することは困難であると考えます。

機構は、併用する化学療法や本薬の投与時期、用量等の情報が限られている中、本薬を使用する場合の Ph+ALL に対する現時点での適切なレジメンは明確ではなく、国内外ともに一定のコンセンサスは得られていないと判断している。抗悪性腫瘍剤の併用を行う場合や本薬単独投与を行う場合のいずれについても、現時点ではエビデンスを基に推奨し得る用法・用量を記載することは困難であると判断した。

しかしながら、allo-SCT の適応のある未治療例については本薬単独で寛解導入療法を施行した臨床試験は実施されていないこと（注：AAU02 試験では前療法として本薬が使用されているが、その後多剤併用療法による寛解導入療法が実施されている。）、本薬単独投与期間が認められる臨床試験においても、0109 試験以外のすべての臨床試験で、いずれかの時期に他の抗悪性腫瘍剤が使用されていることには留意が必要と考える。

以上のことを踏まえ、現時点で判断し得る適切な治療レジメンとしては、国内で実施された 1203 試験及び AJP01 試験で用いられた治療レジメンを基本として用いること及び他の抗悪性腫瘍剤との併用を考慮することが望ましいと考える。

### （3）本薬の 1 日最大投与量について

提出された一部の臨床試験では、本薬の 800mg/日の投与、又は当該用量への増量が行われている。機構は、本薬 800mg/日の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

Ph+ALL 患者の予後は極めて不良で、かつ代替療法がない現状を考慮し、寛解導入療法で本薬 600mg を用いても完全寛解が得られなかった患者、地固め・維持療法中に完全寛解が消失した患者（末梢血中に白血病細胞の出現、骨髓中の白血病細胞が 5%を超える）に対しては、Ph+ALL についても移行期又は急性期 CML と同様に 800mg/日への増量を設定した。

今回の Ph+ALL 患者を対象とした臨床成績では 800mg/日への増量を可能とした試験は国内 1203 試験及び 0109 試験であった。しかしながら、1203 試験では 800mg/日への増量が行われたのは 3 例のみで、1 例（症例 1203-01\*）は部分寛解を 55 日間持続していたが、完全寛解に導入することはできず、他の 2 例（症例 1203-02\* 及び 1203-03\*）は効果を裏付ける成績は認められていない。また、0109 試験で 800mg/日への増量が行われた症例は 400mg 群で 1 例、600mg 群で 9 例であり、1 例で増量後に細胞遺伝学的効果を認めた経過が確認されたものの、その他の症例においては増量による効果を裏付ける症例は認められなかった。

以上より、機構は、最大投与量を 800mg とする根拠は十分ではなく、800mg への増量の設定は適切ではないと判断した。

#### (4) 本薬の減量及び休薬について

申請者は、Ph+ALL 患者における減量・休薬の基準について、移行期及び急性期 CML に対する減量・休薬基準と同一の基準を用いることを添付文書に記載し、推奨すると説明している。

機構は、CML に対する減量・休薬基準と Ph+ALL 患者を対象とした 1203 試験及び AJP01 試験での減量・休薬基準の違い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。

##### ・肝機能異常に関する減量基準

添付文書（案）では回復後に本薬を減量して治療を再開することを規定している。

1203 試験では回復後に休薬前の用量で再投与し肝機能異常が再発した場合に減量を規定している。

AJP01 試験については、Grade 3 以上では休薬・減量を行うことが規定されている。

##### ・白血病に関連しない血液毒性に関する減量基準

添付文書（案）では 400mg/日へ減量し、血球減少が 2 週間持続する場合は 300mg/日へ減量するという二段階にわたる減量の後、未回復の場合に休薬を規定している。

1203 試験では対症療法（輸血、G-GSF 製剤等）の実施の後、2 週間以上 Grade 4 の血球減少が持続する場合に 400 mg/日へ減量し、未回復の場合休薬を規定している。

AJP01 試験では対症療法（輸血、G-GSF 製剤等）を実施した後、Grade 4 の血球減少が 3 週間以上持続する場合には医師の判断で休薬し回復後 400mg/日へ減量して投与を再開し、再度発現した場合は本薬の投与中止を規定している。

以上より、肝機能異常及び血液毒性に対するいずれの減量基準においても、添付文書（案）の基準は 1203 試験及び AJP01 試験の規定よりも安全性を重視して早期に減量処置を講じる手順としている。また、本薬が医療現場において使用されるにあたり、海外と同様の減量基準とすることが妥当であると考え。なお、現在、CML 及び消化管質腫瘍の治療においては、添付文書（案）に記載された減量基準が適応されており、国内外で同一である。

また、機構は 1203 試験及び AJP01 試験で減量・休薬を行った症例について説明を求めた結果、AJP01 試験では当該情報が不明であり、1203 試験では 8 例中 5 例で減量・休薬が行われていた。このうち、有害事象による休薬は皮疹による 1 件、減量は胸水による 2 件、白血球減少及び血小板減少、血小板減少、皮疹各 1 件ずつの計 5 件であった。

機構は、Ph+ALL 患者の治療では本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用が想定されること、また、本薬の適切な減量手順の方法が限られていることから、現時点では安全性を重要視した添付文書案の減量基準を記載することは妥当と判断した。

#### 6) 小児への適用について

小児 Ph+ALL 患者の予後は不良とされており、標準的な治療のない状況である。Arico らは、1986～1996 年までに欧米で化学療法が施行された小児 Ph+ALL 患者 326 例を対象に後ろ向き解析を行い、HLA 一致血縁者間同種移植は化学療法群と比して全生存期間（相対リスク 0.4（95%信頼区間：[0.2, 0.7]））及び DFS（相対リスク 0.3（95%信頼区間：[0.2, 0.5]））で有意差があると報告されている（N Engl J Med 2000; 342: 998-1006）。

機構は、小児の Ph+ALL に対する本薬の使用について説明を求めた。申請者は以下のよ

うに回答した。

小児 ALL の治療体系は、成人の治療体系と同様、寛解導入療法によって CHR に導入し、その後造血幹細胞移植を施行して根治を目指す。小児 ALL 患者のうち Ph+症例の割合は約 4～5%と非常に希少な疾患であり、小児用量を設定するための試験を新たに実施することは、疾患の希少性から困難である。

海外では、小児の CML 患者及び Ph+ALL 患者を対象とした海外第 相試験(0103 試験)及びインターフェロン抵抗性の CML 患者を対象とした海外第 相試験(03001 試験)の小児患者の成績を基に、小児 CML 患者での用法・用量が承認されている。薬物動態を、0103 試験の 27 例及び 03001 試験に組み入れられた小児患者 6 例において検討した結果、小児に本薬 260mg/m<sup>2</sup> 及び 340mg/m<sup>2</sup> を投与した場合、それぞれ成人患者での 400mg 及び 600mg 投与に相当する血中濃度が得られた。

0103 試験及び 03001 試験での小児 Ph+ALL 患者に対する有効性を以下に示す。

0103 試験：本薬の用量別の血液学的効果（申請者作成）

Bone marrow response	260mg/m <sup>2</sup> n=1	340mg/m <sup>2</sup> n=3	440mg/m <sup>2</sup> n=3	570mg/m <sup>2</sup> n=2	合計 n=9
M1	1 (100%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (100%)	6 (66.7%)
M2	0	0	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
M3	0	2 (66.7%)	0	0	2 (22.2%)

M1：評価骨髄細胞が最低 200 個以上で芽球が 0～5%、M2：評価骨髄細胞が最低 200 個以上で芽球が 5～25%、M3：評価骨髄細胞が最低 200 個以上で芽球が 25%超

03 001 試験：本薬の用量別の血液学的効果（申請者作成）

血液学的効果	125mg (174mg/m <sup>2</sup> ) n=1	200mg (253mg/m <sup>2</sup> ) n=1	225mg (186mg/m <sup>2</sup> ) n=1	250mg (362mg/m <sup>2</sup> ) n=1	425mg (256mg/m <sup>2</sup> ) n=1	計 n=5
CHR	1	0	0	1	0	2 (40%)
無効	0	1	1	0	1	3 (60%)

CHR：骨髄中芽球 5%未満、末梢血中で芽球消失、好中球数 1500/μL 超、血小板数 10 万/μL 以上、髄外浸潤所見なし

安全性については、0103 試験での主な副作用は血液毒性で、非血液毒性として高頻度に見られた副作用は嘔吐 33% (3/9 例)であった。例数が少ないこともあり、用量と副作用の発現頻度の相関は認められなかった。03001 試験での主な副作用は血液毒性及び感染であり、また Grade 3 以上の副作用は、総副作用発現件数 19 件中 18 件を占めた。また、国内外の製造販売後安全性データから、15 歳未満の集積例数は限られているものの、15 歳以上の安全性データと比べて有害事象の内容、発現の割合に関して年齢間で差異はない。

また、申請者は、Ph+ALL の小児用量の開発について現時点国内外ともに予定はないと説明している。

機構は、小児 Ph+ALL 患者においても本薬による CHR が得られた症例が認められることから、開発の必要性は高いと考える。機構は、本薬の Ph+ALL の小児用量の開発に向けて国内外ともに検討していく必要があると考え、申請者に検討を指導した。

## 7) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査として、承認後 3 年間に本薬が使用開始された成人 Ph+ALL

患者を対象に、日常診療での使用下で 3 年間の長期使用の特定使用成績調査の実施を行うことを計画している。

機構は、製造販売後の調査における症例登録例数の見込みについて説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

成人 ALL の発生率は 10 万人中 1 人と推定されていることから（2004 年版 患者数の動向と疫学）、国内での年間の発症患者数は約 1000 人程度と考えられる。このうち Ph+ALL 患者の割合は約 1/3～1/4 と推定されていることから、Ph+ALL の年間発症患者数は約 250～350 人であると考えられる。

JALSG で実施された初発 Ph+ALL 患者を対象とした AJP01 試験では約 200 施設において 2 年間で 80 例が登録されており、本薬の製造販売後調査の対象となる成人 ALL 患者は 1 年間で 5 施設に 1 例程度と推定される。

現在、本薬が採用されている医療機関のうち、血液内科専門医が勤務し、これまでに ALL に対する診療実績のある JALSG に参加している医師が勤務する施設を中心とし、かつ、製造販売後調査への協力が可能な施設は全国で約 300 施設程度を見込んでいる。特定使用成績調査では、3 年間の登録期間中に登録された症例を 3 年間観察する計画であり、成人 ALL 患者が 1 年間に 5 施設に 1 例程度と見込まれることから、3 年間で多くても約 150 例が妥当な登録例数であると考ええる。

機構は、製造販売後においては、国内での使用実態下での本薬の使用方法及び安全性について、調査する必要があると考える。すなわち、本薬と併用された他の抗悪性腫瘍剤の用法・用量（レジメンの内容）についての情報収集、本薬の使用目的（寛解導入療法、寛解後療法等）、及び抗悪性腫瘍剤と本薬を併用時の肝機能障害についての情報収集を中心に調査を実施する必要があると考える。また、心毒性については現在実施中又は実施を予定している調査・臨床試験の結果が得られた場合には、速やかに情報公開を行う必要があると考える。また、長期投与時の安全性に関する情報についても、申請者自らが実施する調査、臨床試験の結果に加え、公表論文や研究グループによる臨床研究等の結果も含め情報収集を継続する必要があると考える。

以上、製造販売後の調査内容については、専門協議での議論も踏まえて決定する。

#### 4.3 臨床試験において認められた有害事象等

##### 1) 国内 1203 試験

安全性解析対象 8 例のうち 2 例以上に認められた有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）を以下に示す。

事象名 (MeDRA/J Version 7.0)		Core Phase		全治療期間	
SOC	PT	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全 SOC	合計例数	8	8	8	8
胃腸障害	悪心	7	7	8	7
	上腹部痛	5	3	5	3
	嘔吐	5	5	5	5
	腹痛	3	2	3	2
	下痢	3	2	5	2
	便秘	2	2	2	2
	口内炎	2	2	2	2
	痔核	1	0	2	0
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	5	4	5	4
	浮腫	3	3	4	4
	発熱	3	3	5	3

全身障害及び投与局所様態	末梢性浮腫	2	2	3	2
代謝及び栄養障害	食欲不振	4	3	5	3
	低カリウム血症	4	2	5	2
	低カルシウム血症	3	2	3	2
	低アルブミン血症	2	2	2	2
	体液貯留	1	1	2	2
神経系障害	感覚減退	3	2	3	2
	頭痛	2	1	4	1
	味覚異常	1	1	2	2
皮膚及び皮下組織障害	発疹	6	5	7	5
	顔面浮腫	4	4	4	4
臨床検査	血中 ALP 増加	4	4	4	4
	血中ビリルビン増加	3	3	3	3
	ALT 増加	2	2	2	2
	血中 LDH 増加	2	2	3	2
	血中クレアチニン増加	1	1	2	1
	尿潜血陽性	1	1	2	1
血液及びリンパ系障害	貧血	3	3	4	3
	好中球減少症	3	3	5	4
	血小板減少症	3	3	5	4
	白血球減少症	2	2	3	3
	鼻咽頭炎	2	1	3	1
感染症及び寄生虫症	敗血症	0	0	4	0
	眼障害	2	2	4	2
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	合計例数	3	3	3	3
傷害、中毒及び処置合併症	合計例数	2	1	3	1
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛	1	1	4	1
	筋痛	1	1	2	1
血管障害	合計例数	2	2	2	2
肝胆道系障害	肝機能異常	0	0	2	0

Core Phase で認められた Grade 3 以上の副作用は 6 例( 4 例は Grade 4 )に認められた。この内訳は、血小板減少症 4 例、好中球減少症 3 例(すべて Grade 4)、貧血 3 例( 2 例は Grade 4)、白血球減少症 3 例( 2 例は Grade 4)、悪心、発疹各 2 例、下痢、血中ビリルビン増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、肝酵素上昇、食欲不振、低リン酸血症、感染、好中球減少性感染、点状出血、腫瘍崩壊症候群各 1 例であった。

## 2) 海外 03001Aendment9 試験

急性期 Ph+CML/ALL 32 例( 400mg 群 10 例、600mg 群 14 例 1000mg 群 8 例)のうちのうち 20%以上の割合で認められた有害事象を以下に示す。

有害事象	n, (%)	有害事象	n, (%)
悪心	27 ( 84.4 )	食欲不振	9 ( 28.1 )
嘔吐	23 ( 71.9 )	関節痛	9 ( 28.1 )
疲労	18 ( 56.3 )	咳嗽	9 ( 28.1 )
紫斑	17 ( 53.1 )	腹痛	9 ( 28.1 )
末梢性浮腫	14 ( 43.8 )	背部痛	9 ( 28.1 )
下痢	13 ( 40.6 )	不眠症	8 ( 25.0 )
発熱	13 ( 40.6 )	下肢浮腫	7 ( 21.9 )
眼窩周囲浮腫	13 ( 40.6 )	発熱性好中球減少症	7 ( 21.9 )
頭痛	11 ( 34.4 )	発疹	7 ( 21.9 )
低カリウム血症	11 ( 34.4 )	悪寒	7 ( 21.9 )

Grade 3 以上の副作用(非血液毒性)は、本薬 400mg 群では下痢(Grade 3)1 例、600mg 群では敗血症(Grade 4)1 例、紅斑・斑状丘疹状皮疹(Grade 3)1 例、一時的疲労(Grade 3)1 例、1000mg 群では硬膜下血腫(Grade 4)1 例、下痢・悪心・嘔吐(Grade 3)1 例、発疹の悪化(Grade 3)1 例に認められた。

### 3) 海外 0109 試験

安全性解析対象 56 例で認められた血液毒性及び発現割合 10%以上の非血液毒性を以下に示す。

	全有害事象 n, (%)	Grade 3 以上 n, (%)		全有害事象 n, (%)	Grade 3 以上 n, (%)
血液及びリンパ系障害	30 (53.6)	24 (42.9)	非血液毒性		
好中球減少症	10 (17.9)	8 (14.3)	下痢	12 (21.4)	1 (1.8)
発熱性好中球減少症	2 (4.3)	2 (4.3)	便秘	11 (19.6)	0 (0)
血小板減少症	17 (30.4)	14 (25.0)	悪性新生物	11 (19.6)	7 (12.5)
貧血	24 (42.9)	9 (16.1)	四肢痛	11 (19.6)	1 (1.8)
白血球減少症	3 (5.4)	3 (5.4)	無力症	10 (17.9)	0 (0)
非血液毒性合計	56 (100)	41 (73.2)	骨痛	10 (17.9)	1 (1.8)
悪心	45 (80.4)	2 (3.6)	呼吸困難	8 (14.3)	4 (7.1)
嘔吐	37 (66.1)	3 (5.4)	低カリウム血症	8 (14.3)	0 (0)
発熱	22 (39.3)	4 (7.1)	寝汗	8 (14.3)	1 (1.8)
末梢性浮腫	21 (37.5)	2 (3.6)	腹痛	7 (12.5)	0 (0)
頭痛	18 (32.1)	2 (3.6)	食欲不振	7 (12.5)	1 (1.8)
疲労	17 (30.4)	0 (0)	浮動性めまい	7 (12.5)	0 (0)
眼窩周囲浮腫	15 (26.8)	1 (1.8)	鼻咽頭炎	7 (12.5)	0 (0)
筋痙攣	14 (25.0)	1 (1.8)	腹部不快感	6 (10.7)	0 (0)
関節痛	13 (23.2)	0 (0)	背部痛	6 (10.7)	1 (1.8)
咳嗽	13 (23.2)	0 (0)	血腫	6 (10.7)	0 (0)
上腹部痛	12 (21.4)	0 (0)	不眠症	6 (10.7)	0 (0)
			筋痛	6 (10.7)	1 (1.8)

副作用は、血液毒性としては貧血 10/56 例(17.9%)、好中球減少 6/56 例(10.7%)、血小板減少症 5/56 例(8.9%)、白血球減少症 2/56 例(3.6%)で、10%以上に発現した非血液毒性は、悪心 43/56 例(76.8%)、嘔吐 35/56 例(62.5%)、末梢性浮腫 19/56 例(33.9%)、眼窩周囲浮腫 15/56 例(26.8%)、筋痙攣 11/56 例(19.6%)、上腹部痛 9/56 例(16.1%)、下痢 6/56 例(10.7%)であった。Grade 3 以上の副作用は、好中球減少症 5 例(8.9%)、血小板減少症、貧血各 3 例(5.4%)、発熱性好中球減少症、白血球減少症各 2 例(3.6%)、悪心、嘔吐、全身性皮疹、眼窩周囲浮腫、食欲不振、悪液質、白血病、呼吸困難、頭痛、脳浮腫、視力低下、末梢性浮腫各 1 例(1.8%)であった。

#### 器官大分類別副作用(機構作成)

SOC	PT	全 Grade			Grade3 以上		
		400mg N=10	600mg N=46	全例 N=56	400mg N=10	600mg N=46	全例 N=56
全 SOC	合計例数	9(90.0)	46(100)	55(98.2)	2(20.0)	12(26.1)	14(25.0)
	血液及びリンパ系障害	3(30.0)	14(30.4)	17(30.4)	2(20.0)	9(19.6)	11(19.6)
	貧血 NEC	2(20.0)	8(17.4)	10(17.9)	0(0)	3(6.5)	3(5.4)
	好中球減少症	0(0)	8(17.4)	8(14.3)	0(0)	7(15.2)	7(12.5)
	血小板減少症	2(20.0)	3(6.5)	5(8.9)	1(10.0)	2(4.3)	3(5.4)

	白血球減少 NEC	1 (10.0)	1 (2.2)	2 (3.6)	1 (10.0)	1 (2.2)	2 (3.6)
	内分泌障害	0 (0)	1 (2.2)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	眼障害	2 (20.0)	3 (6.5)	5 (8.9)	0 (0)	1 (2.2)	1 (1.8)
	胃腸障害	8 (80.0)	41 (89.1)	49 (87.5)	0 (0)	1 (2.2)	1 (1.8)
	全身障害及び投与局所様態	3 (30.0)	23 (50)	26 (46.4)	0 (0)	1 (2.2)	1 (1.8)
	肝胆道系障害	1 (10.0)	1 (2.2)	2 (3.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	感染症及び寄生虫症	0 (0)	1 (2.2)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	臨床検査	0 (0)	2 (4.3)	2 (3.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	代謝及び栄養障害	2 (20.0)	4 (8.7)	6 (10.7)	0 (0)	1 (2.2)	1 (1.8)
	筋骨格系及び結合組織障害	2 (20.0)	13 (28.3)	15 (26.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	良性、悪性及び詳細不明の 新生物（嚢胞及びポリープ を含む）	0 (0)	1 (2.2)	1 (1.8)	0 (0)	1 (2.2)	1 (1.8)
	神経系障害	1 (10.0)	9 (19.6)	10 (17.9)	0 (0)	1 (2.2)	1 (1.8)
	精神障害	0 (0)	1 (2.2)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腎及び尿路障害	0 (0)	1 (2.2)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0 (0)	2 (4.3)	2 (3.6)	0 (0)	1 (2.2)	1 (1.8)
	皮膚及び皮下組織障害	4 (40.0)	18 (39.1)	22 (39.3)	0 (0)	2 (4.3)	2 (3.6)

#### 4) 国内 AJP01 試験

安全性解析対象 80 例のうち寛解導入期に発現した Grade 3 以上の非血液毒性の有害事象は以下のとおりであった。また、寛解導入期の死亡 2 例を含む 21 例が有害事象（肝機能障害 6 例、悪心 4 例、致命的感染による多臓器不全 3 例、持続的な好中球減少症 2 例、イレウス 2 例、肺出血 1 例、膵炎 1 例、体液貯留 1 例、皮疹 1 例）により本薬の投与を中断した。

有害事象	n (%)		有害事象	n (%)	
	Grade 3	Grade 4		Grade 3	Grade 4
発熱性抗中球減少症	16 (20)		体液貯留	2 (3)	
肝機能障害	12 (15)		皮疹	2 (3)	
敗血症	11 (14)		サイトメガロウイルス 感染	2 (3)	
イレウス	6 (8)	1 (1)	肺出血		1 (1)
高血糖	6 (8)	1 (1)	肝膿瘍	1 (1)	
悪心	5 (6)		下痢	1 (1)	
肺炎		3 (4)	食道炎	1 (1)	
膵炎	2 (3)		筋力低下	1 (1)	

#### 5) 海外 03001 試験 [ Druker 2001 ]

安全性解析対象 58 例のうち 10%以上に認められた副作用及び Grade 3 以上の血液毒性を以下に示す（括弧内は Grade 4 の症例数）。

有害事象	300mg N=8	400 及び 500mg N=17	600 ~ 1000mg N=33
悪心	2 例 (1 例)	6 例 (1 例)	18 例 (4 例)
嘔吐	3 例	6 例 (1 例)	11 例 (3 例)
浮腫	2 例 (1 例)	3 例 (1 例)	15 例 (2 例)
筋痛	2 例	3 例	7 例
下痢	0 例	2 例	8 例
発疹	0 例	3 例	5 例 (2 例)

疲労	1 例	4 例	1 例
食欲不振	1 例	3 例	2 例

有害事象	300mg N=8	400 及び 500mg N=17	600 ~ 1000mg N=33
好中球減少症	Grade 3 3 例	Grade 3 5 例	Grade 3 7 例
	Grade 4 3 例	Grade 4 8 例	Grade 4 12 例
血小板減少症	Grade 3 3 例	Grade 3 6 例	Grade 3 12 例
	Grade 4 2 例	Grade 4 5 例	Grade 4 12 例

## 6) 海外 ADE04 試験

交代投与法群の安全性解析対象47例のうち重篤な有害事象として、関節炎、急性腎不全各1例が認められた。1回目の本薬投与後の好中球数及び血小板数は、投与開始前に比して各々22.6%及び33.7%減少した。

同時投与群の安全性解析対象45例のうち重篤な有害事象として、敗血症・肺炎・敗血症性ショック5例、嘔吐・下痢・イレウス・十二指腸炎・憩室炎4例が認められた。また、Grade 3以上の血液毒性及び非血液毒性により治療を中断した患者は各々87% (39/45例) 及び53% (19/36例)であった。Grade 3以上の血小板減少症及び好中球減少症の持続期間中央値は、各々12 日 (範囲3 ~ 57日) 及び16日 (範囲3 ~ 47日)であった。また、主な非血液毒性は、一時的な肝障害 (トランスアミナーゼ上昇、高ビリルビン血症等) であった。

## 7) 海外 AUS01 試験

安全性解析対象 20 例のうち寛解導入期に発現した Grade 3 以上の有害事象を以下に示す (申請者作成)

有害事象	件, (%)	有害事象	n, (%)
感染症	23 (25)	体液貯留	1 (5)
不明熱	7 (8)	不整脈 (上室性)	2 (10)
肺炎	6 (7)	深部静脈血栓	2 (10)
細菌性	3 (3)	失神	2 (10)
異型性	2 (2)	疲労	2 (10)
真菌性/偽真菌性	1 (1)	末梢神経障害	1 (5)
敗血症	9 (10)	頭痛 (後腰椎穿刺性)	2 (10)
グラム陰性桿菌血症	5 (5)	骨折 (大腿/脊髄)	2 (10)
カテ-テルによる菌血症	4 (4)	便秘	1 (5)
その他	8 (9)	下痢	2 (10)
副鼻腔炎	3 (3)	悪心	1 (5)
骨髄炎	2 (2)	胃食道逆流	2 (10)
帯状疱疹	2 (2)	イレウス	1 (5)
上気道感染	1 (1)	低フィブリノゲン血症	1 (5)
		出血 (胃腸)	1 (5)
		低ナトリウム血症	1 (5)

## 8) 海外 AIT04 試験

安全性解析対象 19 例のうち重篤な有害事象は、末梢ニューロパシー2 例、出血性胃炎、スタフィロコカッス菌感染、丹毒各 1 例に認められた。寛解導入療法期中、末梢神経系障害、嘔吐 (各 1 例、いずれも Grade 3) により本薬の投与を一時中止した。

## 9) 海外 AAU02 試験

安全性解析対象 24 例のうち重度の有害事象として、好中球減少性発熱が 4 例、敗血症性ショック、盲腸炎、大量喀血、肺繊維症、急性心筋梗塞、肝酵素値異常が各 1 例に認められた。

## 10) 海外 ADE10 試験

本薬群の安全性解析対象 28 例のうち重度の有害事象は、好中球減少性発熱、敗血症、悪心・嘔吐各 2 例、肺炎、ウイルス性髄膜炎、出血、硬膜下血腫、トランスアミナイティス、下痢各 1 例であった。

## 11) 海外 AFR09 試験

安全性解析対象30例の寛解導入期におけるGrade 4の好中球減少症及びGrade 3の血小板減少症の期間は、各々17.5日（範囲1～32日）及び20日（範囲2～46日）であり、またGrade 3以上の非血液毒性は静脈血栓症、肺アスペルギルス症2例、サイトメガロウイルス肺炎、低フィブリノゲン血症、出血、重度の気分障害、急性腎不全各1例に認められた。地固め/サルベージ療法期に、肺血栓症、敗血症各1例、維持療法期には、敗血症4件、重度の多発ニューロパシー、皮膚癌、重度の胃出血、筋萎縮症、片側盲、脳虚血各1例が認められた。

## 12) 海外 0114 試験

安全性解析対象 353 例のうち発現割合が 1%以上の Grade 3 以上の有害事象は以下のとおりであった。また、投与中止に至った有害事象は 18 例（5.1%）に発現した。

55 歳未満 N=225		55 歳以上 128 例	
有害事象	n, (%)	有害事象	n, (%)
貧血 NOS	14 (6.2)	貧血 NOS	5 (3.9)
発熱性好中球減少症	4 (1.8)	白血球減少症 NOS	3 (2.3)
好中球減少症	22 (9.8)	発熱性好中球減少症	3 (2.3)
血小板減少症	16 (7.1)	好中球減少症	14 (10.9)
嘔吐 NOS	6 (2.7)	血小板減少症	7 (5.5)
発熱	4 (1.8)	発熱	3 (2.3)
疾患進行 NOS	6 (2.7)	疾患進行 NOS	5 (3.9)
全身健康状態低下	3 (1.3)	肺炎 NOS	3 (2.3)
敗血症 NOS	5 (2.2)	肝機能検査 NOS 異常	2 (1.6)
低カリウム血症	3 (1.3)	骨痛	2 (1.6)
白血病再発	3 (1.3)	肺浸潤 NOS	2 (1.6)

### ・ 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### ・総合評価

機構は、以上のような検討の結果から、提出された資料から希少疾病の Ph+ALL に対する本薬の有効性は期待できると考えるが、以下の点を中心に、専門協議で議論し、それを踏まえ承認の可否を含めて最終的に判断したいと考える。

- ・有効性の評価項目について
- ・有効性の評価結果について
- ・効能・効果について
- ・用法・用量について
- ・安全性と製造販売後の検討事項について