

海外	第Ⅱ相	AIT04	寛解導入の前治療として、プレドニゾン (PDN) を10~40 mg/m ² /日の範囲で漸増しながら7日間投与。その後、寛解導入療法として本薬800 mg/日 (400 mg b.i.d) とPDN 40mg/m ² /日を45日間投与。 寛解導入療法完了後は、担当医師の判断で本薬の治療を継続可能																																																				
	第Ⅱ相	AAU02	<p>Ph+CML-MBC 患者：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>投与量</th> <th>投与経路</th> <th>投与日^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDA</td> <td>12 mg/m²</td> <td>i.v.</td> <td>Day 1~3</td> </tr> <tr> <td>Ara-C</td> <td>200 mg/m²</td> <td>持続静注</td> <td>Day 1~7</td> </tr> <tr> <td>イマチニブ</td> <td>600 mg/日</td> <td>p.o.</td> <td>Day 1~7, 血液学的回復が認められるまで投与中止し, 回復後に投与再開</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 寛解導入化学療法開始日を Day 1 とした</p> <p>Ph+CML-LBC/再発 Ph+ALL 患者：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>投与量</th> <th>投与経路</th> <th>投与日^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">前療法:</td> </tr> <tr> <td>イマチニブ</td> <td>600 mg/日</td> <td>p.o.</td> <td>Day-6~0</td> </tr> <tr> <td colspan="4">寛解導入療法:</td> </tr> <tr> <td>IDA</td> <td>12 mg/m²</td> <td>i.v.</td> <td>Day 1~3</td> </tr> <tr> <td>イマチニブ</td> <td>600 mg/日</td> <td>p.o.</td> <td>Day 1~7 血液学的回復が認められるまで投与中止し, 回復後に投与再開</td> </tr> <tr> <td>Ara-C</td> <td>200 mg/m²</td> <td>持続静注</td> <td>Day 1~7</td> </tr> <tr> <td>VCR</td> <td>2 mg</td> <td>i.v.</td> <td>Day 1, 8, 15, 22,</td> </tr> <tr> <td>PDN</td> <td>40 mg/m²</td> <td>p.o.</td> <td>Day 1~28</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 寛解導入化学療法開始日を Day 1 とした</p> <p>初発 Ph+ALL：</p> <p>寛解導入療法の前療法として、本薬 600mg/日を1週間 (day -6~0) 投与。寛解導入療法及び地固め療法は、French cooperative group ALL が実施した LALA-94 試験のレジメンとし、前療法のみ本薬を投与</p>	薬剤	投与量	投与経路	投与日 ^{a)}	IDA	12 mg/m ²	i.v.	Day 1~3	Ara-C	200 mg/m ²	持続静注	Day 1~7	イマチニブ	600 mg/日	p.o.	Day 1~7, 血液学的回復が認められるまで投与中止し, 回復後に投与再開	薬剤	投与量	投与経路	投与日 ^{a)}	前療法:				イマチニブ	600 mg/日	p.o.	Day-6~0	寛解導入療法:				IDA	12 mg/m ²	i.v.	Day 1~3	イマチニブ	600 mg/日	p.o.	Day 1~7 血液学的回復が認められるまで投与中止し, 回復後に投与再開	Ara-C	200 mg/m ²	持続静注	Day 1~7	VCR	2 mg	i.v.	Day 1, 8, 15, 22,	PDN	40 mg/m ²	p.o.	Day 1~28
	薬剤	投与量	投与経路	投与日 ^{a)}																																																			
IDA	12 mg/m ²	i.v.	Day 1~3																																																				
Ara-C	200 mg/m ²	持続静注	Day 1~7																																																				
イマチニブ	600 mg/日	p.o.	Day 1~7, 血液学的回復が認められるまで投与中止し, 回復後に投与再開																																																				
薬剤	投与量	投与経路	投与日 ^{a)}																																																				
前療法:																																																							
イマチニブ	600 mg/日	p.o.	Day-6~0																																																				
寛解導入療法:																																																							
IDA	12 mg/m ²	i.v.	Day 1~3																																																				
イマチニブ	600 mg/日	p.o.	Day 1~7 血液学的回復が認められるまで投与中止し, 回復後に投与再開																																																				
Ara-C	200 mg/m ²	持続静注	Day 1~7																																																				
VCR	2 mg	i.v.	Day 1, 8, 15, 22,																																																				
PDN	40 mg/m ²	p.o.	Day 1~28																																																				
第Ⅱ相	ADE10	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>投与量</th> <th>投与経路</th> <th>投与日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">前療法</td> </tr> <tr> <td>DEX</td> <td>10 mg/m²</td> <td>p.o.</td> <td>Day 1~5^{a)}</td> </tr> <tr> <td>CY</td> <td>200 mg/m²</td> <td>i.v.</td> <td>Day 3, 4, 5</td> </tr> <tr> <td>MTX</td> <td>12 mg</td> <td>i.th.</td> <td>Day 1</td> </tr> <tr> <td colspan="4">寛解導入療法^{b)}</td> </tr> <tr> <td>DEX</td> <td>10 mg/m²</td> <td>p.o.</td> <td>Day 6~7: 13~16^{a)}</td> </tr> <tr> <td>VCR</td> <td>1 mg</td> <td>i.v.</td> <td>Day 7, 14</td> </tr> <tr> <td>IDA</td> <td>8 mg/m²</td> <td>i.v.</td> <td>Day 7, 8, 14, 15 (0.5h)</td> </tr> <tr> <td>CY</td> <td>500 mg/m²</td> <td>i.v. (1h)</td> <td>Day 21, 35</td> </tr> <tr> <td>AraC</td> <td>60 mg/m²</td> <td>i.v.</td> <td>Day 22~25; 29~32</td> </tr> <tr> <td>MTX, AraC, DEX</td> <td>12 mg/40 mg/4 mg</td> <td>i.th.</td> <td>Day 28, 35, 42</td> </tr> <tr> <td>G-CSF</td> <td>5 µg/kg</td> <td>s.c.</td> <td>Day 6 から好中球数 >1×10⁹/L まで</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 芽球数が多い被験者は、投与期間を延長した。 b) 前療法開始日を起算日とした。</p>	薬剤	投与量	投与経路	投与日	前療法				DEX	10 mg/m ²	p.o.	Day 1~5 ^{a)}	CY	200 mg/m ²	i.v.	Day 3, 4, 5	MTX	12 mg	i.th.	Day 1	寛解導入療法 ^{b)}				DEX	10 mg/m ²	p.o.	Day 6~7: 13~16 ^{a)}	VCR	1 mg	i.v.	Day 7, 14	IDA	8 mg/m ²	i.v.	Day 7, 8, 14, 15 (0.5h)	CY	500 mg/m ²	i.v. (1h)	Day 21, 35	AraC	60 mg/m ²	i.v.	Day 22~25; 29~32	MTX, AraC, DEX	12 mg/40 mg/4 mg	i.th.	Day 28, 35, 42	G-CSF	5 µg/kg	s.c.	Day 6 から好中球数 >1×10 ⁹ /L まで	
薬剤	投与量	投与経路	投与日																																																				
前療法																																																							
DEX	10 mg/m ²	p.o.	Day 1~5 ^{a)}																																																				
CY	200 mg/m ²	i.v.	Day 3, 4, 5																																																				
MTX	12 mg	i.th.	Day 1																																																				
寛解導入療法 ^{b)}																																																							
DEX	10 mg/m ²	p.o.	Day 6~7: 13~16 ^{a)}																																																				
VCR	1 mg	i.v.	Day 7, 14																																																				
IDA	8 mg/m ²	i.v.	Day 7, 8, 14, 15 (0.5h)																																																				
CY	500 mg/m ²	i.v. (1h)	Day 21, 35																																																				
AraC	60 mg/m ²	i.v.	Day 22~25; 29~32																																																				
MTX, AraC, DEX	12 mg/40 mg/4 mg	i.th.	Day 28, 35, 42																																																				
G-CSF	5 µg/kg	s.c.	Day 6 から好中球数 >1×10 ⁹ /L まで																																																				

海外	第II相	ADE10	<p>(続き)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与量</th> <th>投与経路</th> <th>投与日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">地固め療法 I, III, V</td> </tr> <tr> <td>MTX</td> <td>500 mg/m²</td> <td>i.v. (24h)</td> <td>Day 1, 15</td> </tr> <tr> <td>6-MP</td> <td>25 mg/m²</td> <td>p.o.</td> <td>Day 1~20</td> </tr> <tr> <td colspan="4">地固め療法 II, IV</td> </tr> <tr> <td>Ara-C</td> <td>75 mg/m²</td> <td>i.v. (1h)</td> <td>Day 1~5</td> </tr> <tr> <td>Teniposide</td> <td>60 mg/m²</td> <td>i.v. (1h)</td> <td>Day 1~5</td> </tr> <tr> <td colspan="4">再寛解導入療法</td> </tr> <tr> <td>DEXA</td> <td>10 mg/m²</td> <td>p.o.</td> <td>Day 1~8</td> </tr> <tr> <td>VCR</td> <td>1 mg</td> <td>i.v.</td> <td>Day 1</td> </tr> <tr> <td>IDA</td> <td>10 mg/m²</td> <td>i.v. (0.5h)</td> <td>Day 1, 4, 8</td> </tr> <tr> <td>CY</td> <td>500 mg/m²</td> <td>i.v.</td> <td>Day 10</td> </tr> <tr> <td>Ara-C</td> <td>60 mg/m²</td> <td>i.v. (1h)</td> <td>Day 12~15</td> </tr> <tr> <td>6-MP</td> <td>60 mg/m²</td> <td>p.o.</td> <td>Day 26~46</td> </tr> <tr> <td>MTX, Ara-C, DEX</td> <td>12 mg</td> <td>i.th.</td> <td>Day 28, 35, 42</td> </tr> <tr> <td>G-CSF (optional)</td> <td>5 µg/kg</td> <td>s.c.</td> <td>Day 6 から 好中球数 >1 × 10⁹/L まで</td> </tr> </tbody> </table> <p>Reind: 寛解導入療法、C1~C5: 地固め療法 (I~V)、↑MTX/Ara-C/DEX 髄注、◆骨髄検査</p>		投与量	投与経路	投与日	地固め療法 I, III, V				MTX	500 mg/m ²	i.v. (24h)	Day 1, 15	6-MP	25 mg/m ²	p.o.	Day 1~20	地固め療法 II, IV				Ara-C	75 mg/m ²	i.v. (1h)	Day 1~5	Teniposide	60 mg/m ²	i.v. (1h)	Day 1~5	再寛解導入療法				DEXA	10 mg/m ²	p.o.	Day 1~8	VCR	1 mg	i.v.	Day 1	IDA	10 mg/m ²	i.v. (0.5h)	Day 1, 4, 8	CY	500 mg/m ²	i.v.	Day 10	Ara-C	60 mg/m ²	i.v. (1h)	Day 12~15	6-MP	60 mg/m ²	p.o.	Day 26~46	MTX, Ara-C, DEX	12 mg	i.th.	Day 28, 35, 42	G-CSF (optional)	5 µg/kg	s.c.	Day 6 から 好中球数 >1 × 10 ⁹ /L まで
		投与量	投与経路	投与日																																																															
地固め療法 I, III, V																																																																			
MTX	500 mg/m ²	i.v. (24h)	Day 1, 15																																																																
6-MP	25 mg/m ²	p.o.	Day 1~20																																																																
地固め療法 II, IV																																																																			
Ara-C	75 mg/m ²	i.v. (1h)	Day 1~5																																																																
Teniposide	60 mg/m ²	i.v. (1h)	Day 1~5																																																																
再寛解導入療法																																																																			
DEXA	10 mg/m ²	p.o.	Day 1~8																																																																
VCR	1 mg	i.v.	Day 1																																																																
IDA	10 mg/m ²	i.v. (0.5h)	Day 1, 4, 8																																																																
CY	500 mg/m ²	i.v.	Day 10																																																																
Ara-C	60 mg/m ²	i.v. (1h)	Day 12~15																																																																
6-MP	60 mg/m ²	p.o.	Day 26~46																																																																
MTX, Ara-C, DEX	12 mg	i.th.	Day 28, 35, 42																																																																
G-CSF (optional)	5 µg/kg	s.c.	Day 6 から 好中球数 >1 × 10 ⁹ /L まで																																																																
第II相	AFR09	<p>前治療: 7日間methylprednisolone (m-PSL) (40 mg/m²/日) 投与する。</p> <p>寛解導入療法: VCR (1 mg/m²)、CY (400 mg/m²) 及びDNR (40 mg/m²) をday 1、8、15及び22に投与 (day 15の骨髄検査で芽球が21%未満の場合は、day 15及び22のDNR 投与は行わない。)。m-PSL (30 mg/m² b.i.d) をday 1~22まで連続投与。</p> <p>地固め/サルベージ療法: 寛解導入療法の反応にかかわらず、地固め/サルベージ療法として2ヵ月間本薬 (600mg/日) を連続投与する。また、m-PSL (96mg/日) をday 49~52、79~82に投与する。</p> <p>維持療法: 地固め/サルベージ療法後、血液学的完全寛解 (CHR) を達成した患者は以下の10 blockからなる維持療法を行う。</p> <p>block 1: 6-MP (60 mg/m²) をday 1~30に投与する。DNR (40 mg/m² i.v.) をday 31に、Ara-C (1日60 mg/m²s.c.) 及びasparaginase (1日500 U/Kg i.v. or s.c.) をday 31から5日間投与する。</p> <p>block 2: 地固め/サルベージ療法 (本薬、m-PSL)</p> <p>block 3: Ara-C (1g/m²) をday 1~5まで1日2回、mitoxantrone (10mg/m² i.v.) をday 1、2に投与する。血液学的回復後、6-MP (1日60 mg/m²) を60日まで投与。</p> <p>block 4: 地固め/サルベージ療法 (本薬、m-PSL)</p> <p>block 5: VCR (0.4 mg total dose) とDOX (9 mg/m²/日) を4日間24時間持続静注し、m-PSL (96 mg/日) を4日間投与する。</p> <p>block 6: 6-MP (60mg/m²/日)、及び MTX (20mg/m²/週) を8週間投与する。</p>																																																																	

海外	第Ⅱ相	AFR09	(続き) block 7 : Etoposide (200mg/m ²) とCY (1 g/m ² i.v.) block 8 : 6-MP (60 mg/m ² /日)、及びMTX (20 mg/m ² /週)を8週間投与する。 block 9 : CY (650 mg/m ² i.v.)をday 1、Ara-C (75 mg/m ² ,s.c.)をday 1~4及びday 8~11、thioguanine (60 mg/m ²)をday 2~15に投与する。 block 10 : 6-MP (60 mg/m ² /日)及びMTX (20 mg/m ² /週)を寛解導入治療開始から起算して2年後まで投与する。
	Expanded access program	0114	開始用量 1日 600mg

VI. 審査報告 (1) の改訂

	改訂前	改訂後
p11,下2行	(データカットオフ日: 20■■年■■月■■日)	(データカットオフ日: 20■■年■■月■■日(有効性)、20■■年■■月■■日(安全性))
p16,下9	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	22例が血液学的効果評価対象、20例が細胞遺伝学的効果評価対象
p16,下8	再発 Ph+ALL 患者では 5/9 例	再発 Ph+ALL 患者では 7/8 例
p16,下6	再発 Ph+ALL 患者では 5/9 例、初発 Ph+ALL 患者では 4/12 例	再発 Ph+ALL 患者では 5/8 例、初発 Ph+ALL 患者では 4/10 例
p16,下2	4ヵ月後に呼吸不全となった。	4ヵ月後に呼吸不全、疾患タイプ不明患者は中枢神経系白血病による硬膜下出血 (day 7) であった。
p17,18行	(p<0.0001、 χ^2 検定)	(p=0.0001、 χ^2 検定)
p18,13行	好中球減少性発熱	好中球減少性敗血症
p24,6行	15.07ヵ月 (範囲 0.3~45.4ヵ月) であり、	15.07ヵ月 (範囲 0.3~45.4ヵ月) であり (2006年8月31日時点)、
p28,表中	AUS02 cCGR : 4/24 例、Major CGR : 7/24 例	AUS02 cCGR : 9/20 例、Major CGR : 10/20 例
p37,1行	Core Phase	全治療期間
p37,表中	眼窩周囲炎 13 (40.6)	眼窩周囲炎 11 (34.4)
p38,3	下痢・悪心・嘔吐 (Grade 3) 1例	悪心・嘔吐 (Grade 3) 1例
p38,表中	発熱性好中球減少症 2 (4.3)	発熱性好中球減少症 2 (3.6)
p41,11行	(範囲 2~46日)	(範囲 0~41日)
p41,表中		発疹 NOS 3 (1.3) (追記)

改訂前 (p6,表の一部)

海外	第Ⅰ相	あり	03001	再発・難治 Ph+ALL 等	58	400mg、1000mg	公表 ²⁾
----	-----	----	-------	----------------	----	--------------	------------------

改訂後

海外	第Ⅰ相	あり	03001	再発・難治 Ph+ALL 等	58	300mg、400mg、500mg、1000mg	公表 ²⁾
----	-----	----	-------	----------------	----	--------------------------	------------------

改訂前 (p7,表の一部)

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 ・骨髄中芽球 5%未満 ・末梢血液中の芽球 0% ・好中球数 1000/ μ L 以上 ・血小板数 10 万/ μ L 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%
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

改訂後

海外	第 I 相	03001 Amendm ent 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 ・骨髄中芽球 5%未満 ・末梢血液中の芽球 0% ・好中球数 1000/ μ L 以上 ・血小板数 10 万/ μ L 以上 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。
			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>0~35%
	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
			分子学的効果	MRD (bcr-abl転写産物レベル) は、定量RT-PCR法で評価した。分子学的反応例 : bcr-abl転写産物が検出限界以下になった場合、又は BCR-ABL残存細胞が $<10^{-4}$ となった場合。

改訂前 (p12,表の一部)

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)

改訂後

Confirmed Response			
細胞遺伝学的効果あり	1 (10)	12 (26.1)	13 (23.2)
Complete CGR	0 (0)	7 (15.2)	7 (12.5)
Major CGR	1 (10)	5 (10.9)	6 (10.7)

なお、本改訂後も、審査報告 (1) に記載した機構の判断について変更はない。