

審議結果報告書

平成 20 年 12 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] タシグナカプセル 200mg
[一 般 名] ニロチニブ塩酸塩水和物
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 6 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 11 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

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ため、全例調査を行うことを承認条件とした。

審査報告書

平成20年11月18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] タシグナカプセル200mg

[一般名] ニロチニブ塩酸塩水和物

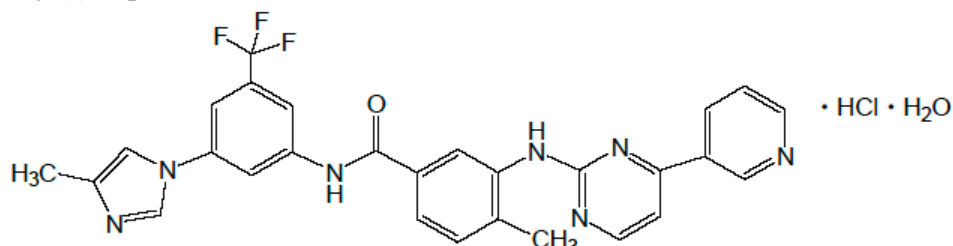
[申請者] ノバルティス ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成19年6月26日

[剤型・含量] 1カプセル中にニロチニブ塩酸塩水和物を220.60mg（ニロチニブとして200mg）含有するカプセル剤

[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式：C₂₈H₂₂F₃N₇O · HCl · H₂O

分子量：583.99

化学名：4-Methyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-{[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}benzamide monohydrochloride monohydrate

[特記事項] 希少疾病用医薬品（平成19年3月23日、指定番号（19薬）第198号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成20年11月18日作成

[販売名] タシグナカプセル 200mg
[一般名] ニロチニブ塩酸塩水和物
[申請者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成19年6月26日

審査結果

提出された資料から、「イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」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、本品は以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・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]

イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

[用法・用量]

通常、成人にはニロチニブとして1回400mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

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。

審査報告 (1)

平成 20 年 10 月 22 日作成

I. 品目の概要

- [販売名] タシグナカプセル 200mg
[一般名] ニロチニブ塩酸塩水和物
[申請者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 6 月 26 日
[剤型・含量] 1 カプセル中にニロチニブ塩酸塩水和物を 220.60mg (ニロチニブとして 200mg) 含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果] イマチニブメシル酸塩抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病
[申請時の用法・用量] 通常、成人にはニロチニブとして 400mg を 1 日 2 回、朝及び就寝前の空腹時に経口投与する。なお、血液所見、症状により適宜減量する。
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 19 年 3 月 23 日、指定番号 (19 薬) 第 198 号)

II. 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

1.1 本薬の概要

ニロチニブ塩酸塩水和物 (以下、本薬) は、スイス Novartis Pharma 社により Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害作用を有する化合物の探索研究から 20 年に見出されたフェニルアミノピリミジン誘導体の経口腫瘍用剤であり、Bcr-Abl チロシンキナーゼ活性等を阻害することにより Philadelphia 染色体を有する白血病細胞の増殖を抑制すると考えられている。

Philadelphia 染色体は染色体相互転座の結果生じる異常で、9 番染色体の bcr (break point cluster region) 遺伝子と 22 番染色体の abl (Abelson kinase) 遺伝子のキメラ遺伝子 *bcr-abl* が形成される。慢性骨髄性白血病 (CML) は、Philadelphia 染色体上に形成された *bcr-abl* キメラ遺伝子が産生する Bcr-Abl 融合タンパクが発症と白血病細胞の増殖に関与している疾患である。現在、CML には Bcr-Abl チロシンキナーゼ活性を阻害するイマチニブメシル酸塩 (以下、イマチニブと略す。) が第一選択薬として用いられているが、Bcr-Abl のキナーゼ領域の点突然変異によりイマチニブの結合性が低下することが報告されており、当該変異がイマチニブへの治療抵抗性の要因の一つであると考えられている。

本薬は、イマチニブの結合性の低い変異を有する Bcr-Abl チロシンキナーゼに対しても一部の変異型を除いて阻害活性の著しい低下は認められないことから、イマチニブ抵抗性 CML への有効性が期待されている。

1.2 開発の経緯等

海外において、2004 年 5 月より本薬の第 I/II 相試験 (2101 試験) が開始され、第 I 相部分はイマチニブ治療に抵抗性の CML 及び再発又は難治性の Philadelphia 染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) を対象とし、翌年 4 月からはイマチニブ治療に抵抗性又は不耐容の CML 等を対象とした第 II 相部分が実施された。当該第 II 相部分では、慢性期及び移行期の CML (CML-CP 及び CML-AP) の被験者登録が他疾患より早期に終了し、20 年 月に当該対象集団のデータ解析が行われた。

欧米では、20 年 月までに集積された CML-CP 及び CML-AP の海外臨床試験結果に基づ

き、米国及びEU（中央審査方式）で、各々2006年9月及び同年10月に本薬の承認申請が行われ、米国では2007年10月、EUでは2007年11月にそれぞれ「Tasigna is a kinase inhibitor indicated for the treatment of chronic phase and accelerated phase Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia (CML) in adult patients resistant to or intolerant to prior therapy that included imatinib.」及び「Tasigna is indicated for the treatment of adults with chronic phase and accelerated phase Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia (CML) with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib. Efficacy data in patients with CML in blast crisis are not available.」の効能・効果で承認されている。本薬は2007年7月にスイスで初めて承認され、2008年7月時点で欧米を含む海外45カ国以上で承認されている。

国内では、海外2101試験の第II相部分開始後の20■年■月より、イマチニブ治療に抵抗性又は不耐容のCML（CML-CP、CML-AP、急性期〔CML-BC〕）及び再発又は難治性のPh+ ALLを対象として第I/II相試験（1101試験）が開始され、当該試験の第II相部分は■年5月から実施された。

今般、国内外の第I/II相試験（2101試験及び1101試験）の結果に基づき、「イマチニブメシル酸塩抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」を効能・効果として本薬の承認申請がなされた。

なお、本薬は「メシル酸イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及び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」を予定される効能又は効果として、2007年3月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（19薬）第198号）。

以下の記載においては、特に断りのない限り、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基のニコチン量として表示する。

2. 品質に関する資料

2.1 原薬

1) 特性

一般特性

本薬の物理的・化学的特性として、性状（外観）、溶解性、pH、吸湿性、融点、■、■、■、旋光度、解離定数、分配係数、及び結晶多形について検討されている。

本薬は、白色～帯黄白色又は帯緑黄白色の粉末であり、メタノール又はエタノールにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。また、■±■°Cにおける1-オクタノール/0.1mol/L塩酸の分配係数（D）は、0.08（logD=-1.1）である。

構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）、及びX線結晶構造解析により支持されている。

結晶多型

本薬の結晶形として、水和物（結晶形A、B、C及びD）、溶媒和物（結晶形S_B、S_C及びS_E）、及び非晶質が確認されている。

固体状態では、結晶形■、■及び■を室温で保存するとき、いずれも他の結晶形への転移は生じないとされている。溶媒中では、メタノール/水混液で溶媒の■及び■に依存した転移が確認されている。結晶形■はメタノール/水混液（■：■）中で形成し、結晶形■は■°Cで■の比率が■%の場合、又は■°Cで■の比率が■%以下の場合に形成するとされている。結晶形■は■の比率と■の上昇で形成したとされている。なお、結晶形■、■及び■は、粉末X線回折により識別可能である。

2) 製造方法

原薬のニコチン塩酸塩水和物は、以下の5工程により合成される。製造所は、第1~3工程（[REDACTED]の合成、[REDACTED]の合成、[REDACTED]の合成）はNovartis Pharma AG（スイス）、第4~5工程（[REDACTED]及び[REDACTED]、[REDACTED]）はNovartis Pharma Stein AG（スイス）が予定されている。

製造工程の開発の経緯

開発中に2種類（合成法AZ及びB）の製造プロセスが使用されている。合成法AZは、海外第I相試験用製剤の原薬製造に使用され、その後は、合成経路及び使用溶媒を変更した合成法Bにより製造されている。

容器及び施栓系

原薬の容器及び施栓系は、以下の二とおりである。

- ・ [REDACTED]袋又は [REDACTED]袋に充填し、ドラムに入れる。
- ・ [REDACTED]袋に充填した後、[REDACTED]袋又は [REDACTED]袋に入れて、ドラムに入れる。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル、粉末X線回折測定法）、純度試験（重金属、類縁物質、残留溶媒）、水分、[REDACTED]、強熱残分、[REDACTED]、含量（定量法）が設定されている。

純度試験（類縁物質）

類縁物質のうちA*、B*、及びC*は、いずれも [REDACTED]化合物であるため、その変異原性が懸念されたことから、これらの類縁物質では復帰突然変異試験が実施された。その結果、これらの類縁物質の変異原性はすべて「陽性」と判定され（「3.3 毒性試験に関する資料7）不純物の毒性」の項参照）、原薬不純物ガイドライン（平成7年9月25日付薬審第877号、平成14年12月16日付医薬審発第1216001号、平成18年12月4日付薬食審査発第1204001号）の規定によらず、実測値に基づき限度値が設定されている。

標準品

標準品の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル、[REDACTED]）、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分、含量（[REDACTED]）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の長期保存試験及び加速試験は、パイロットスケールで製造された3ロットを用いて実施されている。安定性試験における主な保存条件、保存期間を以下に示す。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃	60%RH		[REDACTED]	3、6、9、12、18（申請時）、24、36、48、60カ月
加速試験	40℃	75%RH			3、6カ月

(*：新薬承認情報提供時に置き換えた)

長期保存試験及び加速試験並びに苛酷試験（温度）及び苛酷試験（光）では、いずれの試験項目についても開始時と比較して明確な品質の変化は認められなかった。なお、長期保存試験は、承認申請後に24カ月までの試験成績が追加提出されており、現在、60カ月までの検討が継続実施中である。

以上の結果から、遮光して気密容器で包装し、室温で保存するとき、24カ月安定であったことから、本品のリテスト期間は24カ月（室温保存）と設定された。

2.2 製剤

1) 製剤及び処方

申請品目のタシグナカプセル 200mg は、以下の処方からなる顆粒を充填したカプセル剤である。

成分	配合目的	配合量 (mg/カプセル)
ニロチニブ塩酸塩水和物	有効成分	220.60
乳糖水和物	賦形剤	■
クロスポピドン	■	■
ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール	■	■
軽質無水ケイ酸	■	■
ステアリン酸マグネシウム	■	■
合計		400

2) 製剤開発

製剤は、経口固形製剤として一般的なカプセル剤とし、充填用顆粒の製造には■造粒法が選択されている。

製剤は、1カプセル中の主薬成分の含有量が高く、顆粒充填量も多いことから、カプセルサイズは開発初期の臨床試験用製剤（CSF1）では■号が採用された。その後、■は■、カプセル■を小型化（■号に変更）した臨床試験用製剤（CSF2）が開発された。さらに、CSF2の■工程の■を改善するため、■に添加する■が■量され、市販予定製剤（FMI）とされた。

それぞれの製剤の同等性については、CSF1とCSF2の充填用顆粒の処方及び分量が同じであることから、CSF1とFMIとの溶出挙動の比較が行われた。その結果、CSF1とFMIは、いずれも■分間で■%以上溶出し、溶出挙動の同等性が確認されたことから、いずれの製剤も生物学的に同等であると判断されている。

3) 製造方法

製剤は、以下の10工程により製造される。工程1～8（■工程、■工程、■工程、■工程、■工程、■工程、■工程、■工程）は、Novartis Pharma Stein AG（スイス）にて、工程9～10（■工程、■工程）は日本チバガイギー株式会社篠山工場（兵庫県篠山市）にて行われる予定である。

重要工程及び重要中間体の管理

製剤の製造における重要工程は、第■工程（■工程）及び第■工程（■工程）とされている。

容器及び施栓系

製剤の容器及び施栓系として、PTP包装（ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム箔）が採用されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、純度試験（A*）、製剤均一性（XXXXXXXXXX）、溶出性（溶出試験法）、含量（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

5) 製剤の安定性

申請時に提出された製剤の主な安定性試験は、パイロットスケール及び実生産スケールで製造された各3ロット（計6ロット）を用いて実施されている。安定性試験における主な保存条件、保存期間を以下に示す。

安定性試験における保存方法、保存期間（パイロットスケール）

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃	60%RH		PTP 包装	3、6、9、12、15、18 カ月 (申請時)、24、36 カ月
中間的試験	30℃	75%RH			
加速試験	40℃	75%RH			1、3、6 カ月

安定性試験における保存方法、保存期間（実生産スケール）

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃	60%RH		PTP 包装	3、6、9、12 カ月（申請時）、 18、24、36 カ月
中間的試験	30℃	75%RH			
加速試験	40℃	75%RH			1、3、6 カ月

長期保存試験では、パイロットスケールの全ロット及び実生産スケールの1ロットにおいて、カプセル剤皮のゼラチン架橋による被膜形成が原因と考えられる溶出遅延が認められたが、試験液へのXXXXXXXXXXのXXXXにより、規格に適合することが確認された。また、すべてのロットについて、その他の測定項目に明確な品質の変化は認められなかった。なお、長期保存試験は、承認申請後にパイロットスケールで24カ月まで、実生産スケールで18カ月までの試験成績が追加提出されており、現在、36カ月までの検討が継続実施中である。

加速試験では、全ロットでカプセルの皮剤に含まれているゼラチンの架橋による被膜の形成が原因と考えられる溶出遅延が認められ、また試験液へのXXXXXXXXXXのXXXXによっても溶出遅延の改善は認められなかった。また、実生産スケールの全ロットでカプセルの変形も認められた。その他の試験項目に明確な品質の変化は認められなかった。

中間的試験及び苛酷試験ではパイロットスケール及び実生産スケールの全ロット、光安定性試験ではパイロットスケールのロットで、カプセル剤皮のゼラチン架橋による被膜形成が原因と考えられる溶出遅延が認められたが、いずれのロットでも試験液へのXXXXXXXXXXのXXXXにより、規格に適合することが確認された。また、すべてのロットについて、その他の測定項目に明確な品質の変化は認められなかった。

以上を踏まえて、製剤の有効期間は、PTP包装で室温保存するとき、パイロットスケールの3ロットについて実保存期間として確認された2年間とされた。

<機構における審査の概略>

機構は、以下の検討を行った結果、提出された資料より申請品目の品質は適切に管理されているものと判断した。

1) 原薬の管理

機構は、原薬の規格及び試験方法のうち純度試験では、申請時に設定された限度値（XXXX%以下）が実生産スケールで製造されたロットの実測値（XXXX%未満～XXXX%）から乖離して

（*：新薬承認情報提供時に置き換えた）

いるため、申請者にこれらの実測値を踏まえて規格値を再設定するように求めたところ、申請者は、当該規格値を■%以下から■%以下に適切に改めた。

2) 製剤の安定性

製剤の安定性試験では、カプセル剤皮のゼラチン架橋による被膜の形成が原因と考えられる溶出遅延が認められ、加速試験以外の保存条件では溶出試験液への■の■により規格に適合することが確認されたとされている。

機構は、溶出率低下の原因が、ゼラチン架橋による被膜形成であると判断した根拠、及び保存条件とゼラチン架橋による皮膜形成の関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。

製剤の安定性試験におけるカプセル剤のゼラチン架橋による溶出率低下に関しては、現在、以下の手順で判断している。まず、0.1mol/L 塩酸試液を試験液に用いた溶出試験を実施し、日局に従った判定基準（適用する判定基準の水準は■まで）に対する適合性を評価する。溶出試験では、ゼラチン架橋による溶出率低下とそれ以外の要因による溶出率低下とを区別するため、試験終了後に試験器よりバスケットを取り出し、試料の■の様子を■することを規定している。カプセル■を含んだゼラチン皮膜は■により容易に判断可能であり、溶出試験において、溶出率が上記の判定基準に適合せず、かつ、バスケット内にカプセル■を含んだゼラチン皮膜が認められる場合には、「ゼラチンカプセルの架橋が原因で溶出率の低下が認められた」と判定している。ゼラチンカプセルの架橋形成の有無の判断基準を明確にするため、申請書の試験方法欄にその基準を記載することとする。なお、製剤の有効期間を通じた品質を保証するために■と有効期間を考慮した溶出試験条件は別に規定し■の試験で用いる試験液には有効期間を考慮して設定した■ではなく、0.1mol/L 塩酸溶液を用いる試験を適用し、この条件で判定基準を満たさない場合は、規格不適とする。

また、36カ月の中間的試験（30°C/75%RH）で長期間にわたり高温・高湿の保存条件下で保存された場合には高度に不溶化したゼラチン架橋が認められたことから、室温以上の高温、高湿度下での長期保存を避けるために、添付文書中の取扱い上の注意の項に「高温・多湿を避けて保存すること」の旨を追記し、注意喚起を行う。

機構は、上記回答より、製剤は適切な品質管理が行われているものと判断した。

3. 非臨床試験に関する資料

3.1 薬理試験に関する資料

<提出された資料の概略>

今般の承認申請では、効力を裏付ける試験として6報、副次的薬理試験として3報、安全性薬理試験として11報の試験報告書が評価資料として提出された。なお、薬力学的薬物相互作用に関する報告書は提出されていない。

1) 効力を裏付ける試験

(1) 各種キナーゼ活性に対する阻害作用

i) 種々のプロテインキナーゼ活性に対する阻害作用

無細胞系（報告書RD-20■-00117）

38種のチロシンキナーゼ及び10種のセリン/スレオニンキナーゼのリン酸基転移に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬のリン酸化阻害活性は、c-Ablでは野生型及びT315I変異体を除く各変異体で認められ、また複数のプロテインキナーゼに対してもc-Ablより弱い阻害作用が認められた（下表）。なお、下表以外に検討されたキナーゼ34種に対する本薬のIC₅₀値は10µmol/L以上であった。

酵素	IC ₅₀ (μmol/L) 平均値*	酵素	IC ₅₀ (μmol/L) 平均値*
c-Abl (野生型: wt)	0.94	c-Src	4.8
c-Abl-M351T	0.20	c-Raf-1	1.1
c-Abl-F317L	0.49	B-Raf-V599E	3.6
c-Abl-E255V	1.2	p38	2.2
c-Abl-T315I	>10	Hck	7.7
TEK/Tie2	2.9	Lck	6.0
KDR (VEGFR-2)	3.9	HER-2	7.7

*平均値は複数回 (3~21回) の試験より算出された。

細胞系 (報告書RD-20-00907)

種々のキナーゼを発現している腫瘍細胞株及びキナーゼを発現させた細胞株 (40種) を用いて、各キナーゼの自己リン酸化に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は、Bcr-Abl (IC₅₀値: 20~60nmol/L) の自己リン酸化を阻害し、PDGFR及びc-Kitに対しても3000nmol/L未満のIC₅₀値を示し、阻害活性を示した (下表)。また、本試験における本薬のBcr-Ablに対する阻害活性は、報告されているイマチニブの阻害活性 (IC₅₀値は221nmol/L: Biochim Biophys Acta 2005: 1754; 3-13) よりも10倍程度強力であったが、本薬のPDGFR及びc-Kitに対する阻害活性はイマチニブ (IC₅₀値は各々74及び96nmol/L: Cancer Cell 2005: 7; 129-141) と同程度であった。以上から、本薬はイマチニブよりも強力かつ選択性に優れたBcr-Abl阻害薬である、と申請者は説明している。なお、下表以外に検討されたプロテインキナーゼに対して、本薬は阻害活性を示さなかった (IC₅₀値は3000nmol/L以上)。

酵素	細胞株	IC ₅₀ (nmol/L) 平均値*3
p210 Bcr-Abl	32D (マウス骨髄細胞) *2	20
p210 Bcr-Abl	K562 (ヒト白血病細胞株) *1	43
p210 Bcr-Abl	KU812F (ヒト白血病細胞株) *1	60
p210 Bcr-Abl	Ba/F3	20
p190 Bcr-Abl	(IL-3依存性マウス造血前駆体細胞) *2	31
c-Kit exon 13 mutant	GIST882 (ヒト消化管間質腫瘍細胞株) *1	210
c-Kit D816V	Ba/F3*2	2491、2043
c-Kit D816Y		480
c-Kit delVV		27
c-Kit R634W		365
PDGFRα及びβ	A31 (マウス胚線維芽細胞株) *1	69

*1: キナーゼ発現細胞株、*2: 遺伝子導入細胞株

*3: 平均値は複数回 (3~96回) の試験より算出された。

ii) キナーゼ領域変異を有するBcr-Ablキナーゼ活性に対する阻害作用 (報告書RD-20-00702)

野生型p210 Bcr-Abl、Bcr-Ablキナーゼ領域変異体 (イマチニブに耐性を有するヒトp210 Bcr-Ablの点突然変異体7種、及びヒトBcrとマウスAblのp185 Bcr-Abl hybridsの点突然変異体27種) を発現させたBa/F3細胞、並びに野生型p210 Bcr-Ablを発現している32D細胞を用いて、Bcr-Ablチロシンキナーゼの自己リン酸化に対する本薬の阻害作用が検討された (下表)。

本薬は、野生型Bcr-Abl及び検討に用いたほとんどのBcr-Abl変異体の自己リン酸化を阻害した (IC₅₀値: 20~400nmol/L) が、イマチニブ耐性を示すヒトp210 Bcr-AblのT315I変異体の自己リン酸化の阻害作用は8000nmol/Lでも認められなかった。当該結果より、本薬はイマチニブ耐性を誘導する多くのBcr-Abl変異体のチロシンキナーゼ活性を阻害する可能性が示された、と申請者は説明している。

変異体	IC ₅₀ (nmol/L) 平均値*2
P210 Bcr-Abl (wt) *1	20
P210 Bcr-Abl (wt)	20
P185 (hybrid) Bcr-Abl (wt)	48.5、48.6
P210 E255K	170
P210 E255V	252
P210 E292K	31
P210 T315I	>8000
P210 F317L	38
P210 M351T	29
P210 F486	41
P185 (hybrid) M237I	39.7、27.4
P185 (hybrid) M244V	101
P185 (hybrid) L248V	83
P185 (hybrid) G250A	47.3、45.2
P185 (hybrid) G250E	92
P185 (hybrid) G250V	56.3、51.7
P185 (hybrid) Q252H	117
P185 (hybrid) Y253H	260
P185 (hybrid) E255D	42.4、59.1

変異体	IC ₅₀ (nmol/L) 平均値*2
P185 (hybrid) E255K	392
P185 (hybrid) E255R	227.6、241.9
P185 (hybrid) E275K	133.9、116.6
P185 (hybrid) D276G	91.6、123.3
P185 (hybrid) E281K	29.2、49.3
P185 (hybrid) K285N	200.8、174.2
P185 (hybrid) F311V	84
P185 (hybrid) F317C	50.0、63.4
P185 (hybrid) F317V	95
P185 (hybrid) D325N	53.3、84.3
P185 (hybrid) S348L	51.9、55.5
P185 (hybrid) E355A	61.2、121.3
P185 (hybrid) E355G	67
P185 (hybrid) F359C	190.2、211.1
P185 (hybrid) F359V	313
P185 (hybrid) A380S	120.2、129.5
P185 (hybrid) L387F	165.1、179.8
P185 (hybrid) M388L	42.9、93.2

*1: 32D細胞、その他はBa/F3細胞

*2: 平均値は複数回 (3~85回) の試験より算出された。

(2) 腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響 (報告書RD-20-00907、RD-20-00702、RD-20-01550)

in vitro:

Bcr-Ablを発現しているK562及びKU812F細胞において、本薬は細胞増殖を阻害した。

Bcr-Ablを発現させた32D及びBa/F3細胞において、本薬は細胞増殖を阻害した。一方、Bcr-Ablを発現していない親細胞株では、本薬は2000nmol/Lまで細胞増殖阻害作用を示さなかった。これらの結果から、本薬の細胞増殖阻害作用にはBcr-Ablの発現に非依存的な細胞毒性は関与しないことが示唆されている、と申請者は説明している。

また、c-Kit変異体を発現しているGIST882細胞及びc-Kit変異体又はPDGFRを発現させたBa/F3細胞において、本薬は細胞増殖を阻害し、GIST882細胞における増殖阻害活性は報告されているイマチニブ (IC₅₀値は120nmol/L: Cancer Cell 2005: 7; 129-141) と同程度であった。

なお、Arg (ABL-related gene kinase) に対してはBcr-Ablと同程度の増殖阻害活性を示しているが、ArgはABLとアミノ酸配列及び構造が類似しており、Ablと同種のキナーゼと見なせる、と申請者は説明している。

酵素	細胞株	IC ₅₀ (nmol/L) 平均値*2
p210 Bcr-Abl	K562	12
p210 Bcr-Abl	KU812F	8
p210 Bcr-Abl	32D	12
p210 Bcr-Abl	Ba/F3	24
c-Kit exon 13 mutant	GIST882	158
c-Kit D816V	Ba/F3	>2900
c-Kit D816Y	Ba/F3	774
c-Kit delVV	Ba/F3	26
c-Kit R634W	Ba/F3	293
PDGFR α	Ba/F3	2.5、4.5、11*1
PDGFR β	Ba/F3	53
Arg	Ba/F3-Tel-Arg	6、<20

*1: それぞれ異なる測定法での検討結果。

*2: 平均値は複数回 (3~75回) の試験より算出された。

Bcr-Ablキナーゼ領域変異体（イマチニブに耐性を有するヒトp210 Bcr-Ablの点突然変異体7種、及びヒトBcrとマウスAblのp185 Bcr-Abl hybrid型の点突然変異体27種）を発現させたBa/F3細胞では、検討した34種のうち30種の細胞で本薬は増殖阻害作用を示した（IC₅₀値: 400nmol/L未満）。また、p210 E255K、p210 E255V、及びp185 Y253Hを発現させたBa/F3細胞では中程度の増殖阻害作用を示した。一方、本薬は、T315Iを発現させたBa/F3細胞において、増殖阻害作用は示さなかった。

変異体	IC ₅₀ (nmol/L) 平均値*2	変異体	IC ₅₀ (nmol/L) 平均値*2
P210 Bcr-Abl (wt) *1	12	P185 (hybrid) E255K	308
P210 Bcr-Abl (wt)	25	P185 (hybrid) E255R	49.6、63.4
P210 E255K	548	P185 (hybrid) E275K	13.3、44.8
P210 E255V	791	P185 (hybrid) D276G	64.5、88.9
P210 E292K	81	P185 (hybrid) E281K	53.8、44.7
P210 T315I	> 10,000	P185 (hybrid) K285N	45.7、79.7
P210 F317L	91	P185 (hybrid) F311V	155
P210 M351T	38	P185 (hybrid) F317C	14.1、22.9
P210 F486	75	P185 (hybrid) F317V	28
P185 (hybrid) M237I	32.4、36.6	P185 (hybrid) D325N	20.7、30.1
P185 (hybrid) M244V	67	P185 (hybrid) S348L	18.1、34.4
P185 (hybrid) L248V	102	P185 (hybrid) E355A	48.2、27.9
P185 (hybrid) G250A	75.0、55.9	P185 (hybrid) E355G	47
P185 (hybrid) G250E	145	P185 (hybrid) F359C	379.0、202.5
P185 (hybrid) G250V	16.4、21.2	P185 (hybrid) F359V	161
P185 (hybrid) Q252H	67	P185 (hybrid) A380S	138.5、218.5
P185 (hybrid) Y253H	700	P185 (hybrid) L387F	34.0、43.7
P185 (hybrid) E255D	22.0、25.2	P185 (hybrid) M388L	21.0、19.2

*1: 32D細胞、その他はBa/F3細胞

*2: 平均値は複数回（3～75回）の試験より算出された。

in vivo:

p210 Bcr-Ablとルシフェラーゼを共発現させた32D細胞（32D/Bcr-Abl/luc）をマウスに静脈内移植し、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。本薬は移植7日後より、18、45、68mg/kg/回を1日1回、又は10、20、30mg/kg/回を1日2回、14日間連日経口投与された。腫瘍増殖抑制作用及び腫瘍退縮率は、移植細胞から放出された光量を基に下式より算出され、本薬45mg/kgの1日1回投与又は30mg/kgの1日2回投与では、腫瘍増殖はほぼ完全に抑制された。

腫瘍増殖抑制作用 [T/C (%)] = (Δ light emission^{treated} ÷ Δ light emission^{control}) × 100

腫瘍退縮率 (%) = ([試験開始前の発光量 - 測定時点の発光量] ÷ 試験開始前の発光量) × 100

投与方法	投与量 (mg/kg)	T/C (%)	腫瘍退縮率 (%)
1日1回*1	—	100	—
	18	91	—
	45	0.2	—
	68	—	97
1日2回*2	—	100, 100	—, —
	10	14, 35	—, —
	20	0.2, 10	—, —
	30	—, 0.03	54, —

*1: 投与後11日の測定結果に基づく

*2: 投与後13日の測定結果に基づく（1回目の検討結果, 2回目の検討結果）

なお、本試験ではいずれの投与群も体重減少はほとんど認められなかったことから、本薬

の忍容性は良好であった、と申請者は説明している。

(3) Ablキナーゼに対する本薬の結合様式 (報告書RD-20-00784)

本薬/Abl複合体の結晶構造解析が行われた結果、本薬は、AblのATP結合部位においてATPと競合的に拮抗すると考えられた。なお、本薬とイマチニブのAblキナーゼの結合は類似しているが、両者ではDFG-outポケットへの結合様式が異なっている (イマチニブは水素結合、本薬はファンデルワールス力により相互作用)。申請者は、当該結合様式の違いにより本薬はイマチニブよりもDFGポケットに適切にはまり込み、イマチニブ耐性のBcr-Abl変異体に対しても阻害作用を示すと考えられる、と説明している。

(4) PK/PDについて (報告書RD-20-00707、RD-20-00709)

マウスに本薬の遊離塩基20若しくは75mg/kg、又はニロチニブ塩酸塩20mg/kgを単回経口投与し、血漿中本薬濃度が測定された。遊離塩基20mg/kg投与後2時間の血漿中本薬濃度は9.08 μ mol/Lであり、p210 Bcr-Ablを発現させたBa/F3細胞を用いて*in vitro*で検討された細胞増殖抑制作用におけるIC₅₀値より約400倍高い濃度であった。また、75mg/kg投与後24時間 (検出限界の採血時点) の血漿中本薬濃度は25.4 μ mol/Lであり、投与後24時間においても細胞増殖阻害作用のIC₅₀値 (24nmol/L) を超えていた。塩酸塩20mg/kg投与後8時間の血漿中本薬濃度は9.928 μ mol/Lであり、p210 Bcr-Ablを発現させたBa/F3細胞を用いて*in vitro*で検討された細胞増殖抑制作用におけるIC₅₀値より200~400倍高い濃度であった。以上より、腫瘍を移植したマウスに、本薬を適切な用法・用量で経口投与することにより、本薬は腫瘍増殖抑制作用を示すことが推察された、と申請者は説明している。

ラットに本薬の遊離塩基10mg/kgを単回静脈内投与又は50mg/kgを単回経口投与し、血漿中本薬濃度が測定された。遊離塩基50mg/kgを単回経口投与後24時間の血漿中本薬濃度は4.8 μ mol/Lであり、p210 Bcr-Ablを発現させたBa/F3細胞を用いて*in vitro*で検討された細胞増殖抑制作用におけるIC₅₀値 (24nmol/L) より200倍以上高かった。以上より、腫瘍を移植したラットに本薬を経口投与することにより、本薬は腫瘍増殖抑制作用を示すことが推察された、と申請者は説明している。

2) 副次的薬理試験 (報告書RD-20-00095)

非受容体型チロシンキナーゼであるJak2のV617F変異は、真性多血症、本態性血小板血症、特発性骨髄線維症等の骨髄増殖性疾患の発症に関与すると考えられている。イマチニブは、直接的なJak2阻害作用は有さないが、Bcr-Ablを介したJak2のリン酸化阻害作用を有しており、本薬のJak2への直接的な影響が検討された。ヒト線維肉腫由来細胞株HT1080を用いたJak2依存性のSTAT1の核への移行、並びにJak1、2、3及びTyk2を導入したIL-3依存性マウス造血前駆体細胞由来株Ba/F3の増殖因子非依存性の細胞増殖に対する本薬 (0.03~10 μ mol/L) の影響が検討された結果、本薬はいずれの濃度においても作用を示さなかった。

3) 安全性薬理試験

(1) 中枢神経系 (報告書10047)

ラット (10匹) に本薬300mg/kgを単回経口投与し、中枢神経系 (一般状態・行動、自発運動、感覚運動機能、体温、筋弛緩、平衡機能) に及ぼす影響が検討された。誤投与が原因と考えられる死亡が一匹認められたが、当該動物を除き、各検討項目において本薬投与による変化は観察されなかった。

(2) 心血管系 (報告書80165、非GLP試験 [報告書80166、50152、18514、16144、18547])

イヌ (4匹) に本薬0、30、100及び300mg/kgをそれぞれ1、8、18及び23日目に順次単回経

口投与し、一般状態及び心血管系への影響（血圧、心拍数、心電図）への影響が検討された。いずれの用量においても、一般状態及び心血管系への影響は認められなかった。

また、非GLP試験として以下の成績が提出されている。

ヒト胎児腎細胞由来HEK293細胞株に発現させたhERGチャネルを介するI_{kr}に及ぼす本薬（30、100、300及び1000nmol/L）の影響がパッチクランプ法により検討され、本薬はI_{kr}を濃度依存的に抑制した（IC₅₀値: 130nmol/L）。なお、本薬の代謝物p36.5（30μmol/L）はI_{kr}を阻害しなかった。

ウサギ摘出心臓の活動電位に対する本薬（0.3、0.9、3、9及び18又は30μmol/L）の影響が検討された。本薬0.3μmol/Lまで活動電位に対する影響は認められなかったが、3μmol/L以上では、主な変化として活動電位波形の変化（三角形分割）を伴う活動電位持続時間延長が認められた。心筋の不応期の変化による活動電位持続時間の不安定性は18μmol/L及び30μmol/Lで観察されたが、当該変化は、本実験系における薬物の析出と関連している可能性が考えられる、と申請者は説明している。

また、同一の実験系で本薬（0.005、0.015、0.05、0.15及び0.5μmol/L）の影響が追加検討され、0.5μmol/Lまで本薬はTRIA_D現象（催不整脈作用の三主徴〔三角形分割、逆頻度依存性及び不安定性〕）を誘発しなかったが、0.5μmol/Lで冠動脈灌流量の減少が認められた。なお、本薬0.5μmol/Lで心室細動が1回発生したが、心電図波長の短縮及び三角形分割の兆候が認められなかったことから、観察された心室細動は、試験溶液中で生じた薬物の析出に起因した微小栓塞によって誘導された可能性が考えられた、と申請者は説明している。

本薬の代謝物p36.5（0.02、0.06、0.2、0.6及び2μmol/L）は活動電位に影響を示さなかった。

以上の結果より、本薬はQT/QTc間隔延長の兆候を示す、と申請者は説明している。

(3) 呼吸器系（報告書■10047）

ラット（10匹）に本薬（0、30、300mg/kg）を経口投与し、呼吸器系（呼吸数、一回換気量、分時換気量）に及ぼす影響が検討されたが、本薬投与による呼吸器系への影響は認められなかった。

(4) その他

i) 種々の受容体等に対する本薬及び代謝物の作用（非GLP試験〔報告書RD-20■-50404、RD-2(■-50406)〕）

Gタンパク質共役型受容体（57種）、イオンチャネル（8種）、核内受容体（5種）及びトランスポーター（4種）に対する本薬及び主な代謝物p36.5のリガンド結合阻害活性、並びに酵素（5種類（代謝物では4種））に対する阻害活性が検討された。本薬は、4.0μmol/L未満の濃度において、ヒトアデノシン3受容体（IC₅₀値: 2.44及び4.2μmol/L；機構注: 試験ごとの結果）及びヒトアデノシントランスポーター（hENT1; IC₅₀値: 3.5、0.88及び5.8μmol/L）のリガンド結合を阻害し、代謝物p36.5は、10μmol/L未満の濃度において、ヒトアデノシン3受容体（IC₅₀値: 6.8μmol/L）及びヒトアデノシントランスポーター（IC₅₀値: 0.83及び1.49μmol/L）に対するリガンド結合阻害が確認された。なお、他の受容体等に対してはリガンド結合阻害作用を示さず、酵素に対しても阻害活性を示さなかった。

ii) 摘出血管平滑筋に対する影響（非GLP試験〔報告書■80132〕）

ヒト摘出皮下抵抗血管又は冠動脈の収縮に及ぼす本薬（1、3及び10μmol/L）の影響が検討された。本薬3μmol/Lにおいて、冠動脈で溶媒と比較して28.9%の収縮反応が観察されたが、これ以外に本薬による影響は認められなかった。

iii) 血液凝固系に対する影響（非GLP試験 [報告書■80135]）

健康人の血液を用いて、血小板機能及び凝固線溶系マーカー（APTT、PT、フィブリノゲン等）に及ぼす本薬1、3及び10 μ g/mLの影響が検討された。本薬は、凝固線溶系バイオマーカーに影響を及ぼさなかったが、血小板系マーカー（ADP刺激、コラーゲン刺激、CD31、CD41、CD62p、CD107a、CD151+14、WEDE-15等）を軽度増加させた。当該作用については、軽度であり、臨床との関連性は不明であるが注意を要する作用ではないと申請者は説明している。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料及び以下の検討より、イマチニブ耐性を含むCMLに対する本薬の腫瘍増殖抑制は期待できるものと判断した。ただし、本薬のキナーゼ活性及び腫瘍増殖の阻害作用について提示されたIC₅₀値は、同時に行われた試験での検討結果ではなく、キナーゼ又は細胞ごとに複数の試験で得られた数値の平均値で示されており、またイマチニブとの同時比較は行われておらず、イマチニブとの比較を含め、キナーゼ間で阻害活性の比較を行う際には、当該平均値の解釈に注意が必要と考える。

非臨床試験では、本薬はBcr-AblのT315I変異体への阻害能が低いことが示されており、当該情報は医療現場へ提供する必要があると考える。また、本薬に対する耐性獲得機序については、今後更なる検討が必要と考える。

機構は、本薬にはQT/QTc間隔延長作用、及び冠動脈灌流量低下の可能性が認められていることから、本薬の臨床使用においては*torsade de pointes*等の心伝導系の変化を含め、心機能障害に十分注意する必要があると考える。また、本薬はイマチニブ同様PDGFRやc-Kitの阻害作用を有することから、当該阻害作用に伴い発現することが予想される体液貯留や血液毒性についても注意が必要であると考えられる。

1) 作用機序について

機構は、本薬による Bcr-Abl のチロシンリン酸化阻害を介した下流のシグナル伝達への影響について説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬による Bcr-Abl から下流のシグナル伝達への影響については、以下の内容が報告されている（Blood 2006; 108; 645-652）。

- Bcr-Ablを発現するヒトCML細胞株（K562又はLAMA-84細胞）において、本薬は濃度依存的にアポトーシスを誘導した。
- 本薬はBcr-Ablのチロシンリン酸化を濃度依存的に抑制し、加えてBcr-Ablの基質であるCrkLのリン酸化を阻害したことから、Bcr-Ablのチロシンキナーゼ活性の阻害が示唆された。
- 本薬はSTAT5によって転写活性化されるc-Myc及びBcl-xLの発現だけでなく、STAT5のリン酸化を抑制した。
- 本薬は、AKTの発現には影響を与えなかったが、AKTのリン酸化を用量依存的に阻害し、この作用にはp27（サイクリン依存性キナーゼの一つでG1期に細胞周期を停止させる。）の発現と逆相関が認められた。

また、マウスCMLモデルにおいて、抗腫瘍作用とCrkLのリン酸化阻害作用との関連性が示されている（社内報告書RD-20■-01441（20■年■月作成）、機構注：本報告書は申請後に作成されたことから、申請資料には含まれていない。）。

以上の結果から、本薬は細胞内Bcr-Ablのチロシンキナーゼ活性を阻害することによって、その下流に位置するCrkL、及びSTAT5のリン酸化を抑制し、直接的にBcr-Abl依存的な細胞にアポトーシスを誘導すると考えられる。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) 非臨床試験結果と臨床における有効性との関係

機構は、非臨床試験で得られた本薬の Bcr-Abl 阻害活性及び腫瘍増殖抑制作用のヒトへの外挿可能性について説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

野生型 Bcr-Abl を発現させた 32D 細胞並びに野生型 Bcr-Abl を発現している患者由来 KU-812F 及び K-562 細胞では、自己リン酸化に対する本薬の IC₅₀ 値は 20nmol/L (11.7ng/mL) ~ 60nmol/L (35.0ng/mL) (「1) 効力を裏付ける試験 (1) 各種キナーゼ活性に対する阻害作用」の項参照)、細胞増殖に対する本薬の IC₅₀ 値は 8nmol/L (4.7ng/mL) ~ 12nmol/L (7.0ng/mL) であった(「1) 効力を裏付ける試験 (2) 腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響 *in vitro*」の項参照)。

野生型 Bcr-Abl を発現させた 32D 細胞移植マウスに本薬 10、20、及び 30mg/kg を 1 日 2 回経口投与したとき、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用が認められ、投与後 12 時間の血中濃度 (平均値、C_{min}) はそれぞれ 777、1121 及び 2570ng/mL であったことから、*in vitro* 試験での IC₅₀ 値を上回る血中本薬濃度が維持されていたと考えられる。一方、白血病患者に本薬 400mg を 1 日 2 回反復投与後 12 時間の血中本薬濃度 (平均値、C_{min}) は 1170ng/mL (日本人)、1030ng/mL (外国人) であった(「4.2 臨床薬理に関する資料 2) がん患者」の項参照)。

以上、マウスにおいて有効性が確認された投与量 (20mg/kg を 1 日 2 回投与) における投与 12 時間後の血中本薬濃度は、臨床試験で有効性が確認された投与量 (400mg を 1 日 2 回投与) における投与 12 時間後の血中本薬濃度と同程度であったことから、*in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験成績はヒトへ外挿可能と考えられた。

機構は、以下のとおり考える。

申請者は、マウス (20mg/kg) とヒトでの投与 12 時間後の血中本薬濃度が同程度であったことを以て、非臨床での検討結果をヒトへ外挿可能と説明している。しかし、マウス (20mg/kg) の本薬投与後 1 時間の血中本薬濃度は 17181ng/mL である一方、ヒトでの C_{max} (0 ~ 8 時間) は 2260 ~ 2360ng/mL であり、血中最大本薬濃度には乖離がある等、他の薬物動態パラメータが考慮されず 12 時間のポイントのみで考察・推論することの適切性については不明と考える。したがって、本薬の *in vivo* 及び *in vitro* 非臨床試験での検討結果と臨床における有効性との関係について明確な結論を述べることは難しいと考える。

しかし、*in vivo* で得られた検討結果 (IC₅₀ 値) (「3.1 薬理試験に関する資料 1) 効力を裏付ける試験」の項参照) と比較して、少なくともヒトにおける C_{min} は高い濃度を示しており、検討された野生型及び変異を有する一部の Bcr-Abl に対する本薬の阻害活性や腫瘍増殖抑制作用はヒトにおいても期待できることが示唆されていると考える。

なお、本薬は、Bcr-Abl 以外のチロシンキナーゼ (c-Kit、PDGFR) 阻害活性も有していることから(「3.1 薬理試験に関する資料 1) 効力を裏付ける試験」の項参照)、これらのチロシンキナーゼに由来する副作用についても注意が必要と考える。

3) 心機能障害について

安全性薬理試験では、本薬の心伝導系への影響や冠動脈灌流量の低下の可能性が示されている。

機構は、本薬による心機能障害の原因・機序について説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

安全性薬理試験より、本薬による hERG 阻害作用、活動電位持続時間の延長作用及び冠動脈灌流量の低下が示唆されており、当該作用が本薬の QT/QTc 間隔延長作用の原因となる可能性を示唆していると考えられる。しかし、安全性薬理試験結果以外に、本薬の心機能障害の原因や機序については明らかにするデータは得られていない。Novartis Pharma 社は、さらに追加的な *in vitro* 及び *in vivo* 非臨床心血管系の試験を実施している。これらは 2009 年 3 月までに

報告書が作成される予定である。

機構は、本薬の臨床試験では心機能障害による死亡例も認められる等、心機能障害については十分な注意喚起を行うとともに、詳細な発現機序の検討が必要と考える。検討中の非臨床試験も含め、本薬投与による心機能障害の発現機序や危険因子に関する新たな知見が得られた場合には、適正使用の方策を含め医療現場への適切な情報提供が必要であると考えている。

なお、ウサギ摘出心臓の活動電位に対する本薬の影響を検討した試験において、本薬 0.5 μ mol/Lで心室細動が発生した理由について、試験溶液中に生じた薬物の析出に起因した微小栓塞によって誘導された可能性を申請者は説明しているが、詳細な原因は不明であり、本薬による直接的な影響の可能性も否定できないと機構は考える。

4) 耐性について

機構は、本薬に対する耐性獲得機序について説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬に対する耐性獲得機序は明らかにされていないが、イマチニブと同様、本薬投与中に本薬との結合親和性を低下させるBcr-Ablキナーゼ領域内の立体構造を変化させる点突然変異が誘発されることが推測されており、これまでに本薬のBcr-Ablの点突然変異誘発作用が*in vitro*にて検討されている。

- 野生型Bcr-Ablを発現させたマウス血液系細胞株では、イマチニブ (4000nmol/Lまで) については26種類の点突然変異が21カ所に見出されたとの報告がなされていたが、本薬 (400nmol/Lまで) については、9種類の点突然変異が7カ所に認められている (Q252H、Y253H、E255K/V、F311I、T315I、S349L、F359I/V) (Blood 2006: 108; 1328-1333)。
- N-ethyl-N-nitrosoureaによってBcr-Abl発現細胞に遺伝子不安定性を引き起こし、Bcr-Ablキナーゼ領域に変異を誘発する試験では、イマチニブ存在下では20種類の変異が誘導されたのに対し、本薬存在下では10種類の変異が誘導された (Blood 2006: 108; 2332-2338)。
- Bcr-Abl変異体ライブラリーを発現させた細胞において、本薬に耐性を示す点突然変異は17種類同定され、これらは野生型と比較して2.5~800倍の耐性を示した。これらのうち6種類の変異は既知のイマチニブ耐性変異であり、他の11種類の変異もイマチニブに耐性を示した (Blood 2007: 109; 5011-5015)。

以上より、本薬投与は耐性Bcr-Abl変異体発現を誘発する可能性を示唆したが、イマチニブと比較すると本薬によるBcr-Abl変異体の発現種類及び頻度は少ない可能性が示された。

なお、実施中の海外臨床試験 (CAMN107A2101試験) において、治療前後における本薬の有効性とBcr-Abl変異発現との関連性が評価されている。本試験期間中には、本薬に対する耐性の発現が調査されており、得られた試料を用いて耐性獲得機序を後向きに検討する予定である (2010年8月総括報告書作成予定)。

機構は、イマチニブに対する耐性獲得機序として、Bcr-Ablの点突然変異に加えて、Bcr-Abl遺伝子の増幅、薬物動態学的な機序 (P-糖タンパク、 α 1-酸性糖タンパク、ABCG2、BCRPタンパク)、Bcr-Abl遺伝子に非依存的な細胞遺伝学的異常等が知られているが、本薬に対する耐性獲得機序の解明は発展途上と考える。実施中の海外臨床試験での検討に留まらず、非臨床での検討を含めて、本薬に対する耐性獲得機序に関する情報は引き続き収集する必要があると考える。

3.2 薬物動態試験に関する資料

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態 (PK) プロファイルは、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおいて、また本薬の血漿タンパク結合及び血球移行、並びに薬物代謝酵素及びトランスporterに及ぼす影響はヒト及び動物試料を用いて各々検討されている。

1) 吸収

(1) 単回投与

本薬単回投与時のPKは、放射能標識体を用いてマウス、ラット、ウサギ及びサルにおいて検討されている。

雄マウスに¹⁴C標識した本薬を単回経口又は静脈内投与し、放射能及び本薬のPKが検討された。25mg/kg経口投与後、血漿中放射能は0.5時間でC_{max}に達した後、速やかに低下した。放射能の消失半減期 (t_{1/2}) は9.9時間、本薬のt_{1/2}は0.9時間であった。血漿中放射能に基づく吸収率は49%、バイオアベイラビリティ (BA) は43%であった。10mg/kg静脈内投与では、本薬のt_{1/2}は1.2時間、血漿クリアランス (CL) は0.30L/h/kg、定常状態分布容積 (V_{ss}) は0.52L/kgであった。

雄ラットに³H標識した本薬を単回経口又は静脈内投与し、放射能及び本薬のPKが検討された。20mg/kg経口投与後、血漿中放射能は5時間でC_{max}に達した。放射能のt_{1/2}は25時間、本薬のt_{1/2}は41時間であった。血漿中放射能に基づく吸収率は26%、BAは34%であった。また、5mg/kg静脈内投与では、血漿中本薬濃度は二相性に推移し、t_{1/2β}は116時間、CLは0.26L/h/kg、V_{ss}は7.9L/kgであった。

雌ウサギに¹⁴C標識した本薬を単回経口又は静脈内投与し、放射能及び本薬のPKが検討された。30mg/kg経口投与後、血漿中放射能は1.3時間でC_{max}に達した。放射能のt_{1/2}は73時間、本薬のt_{1/2}は10時間であった。血漿中放射能に基づく吸収率は49%、BAは20%であった。また、4mg/kg静脈内投与では、血漿中本薬濃度は二相性に推移し、t_{1/2}は2時間、CLは0.68L/h/kg、V_{ss}は0.90L/kgであった。

雄カニクイザルに¹⁴C標識した本薬を単回経口又は静脈内投与し、放射能及び本薬のPKが検討された。10mg/kg経口投与後、血漿中放射能は3.3時間でC_{max}に達した。放射能のt_{1/2}は32時間、本薬のt_{1/2}は24時間であった。血漿中放射能に基づく吸収率は11%、BAは24%であったが、糞中への未変化体排泄量は投与量の57.8%であったことから、吸収率は24%以上と推定された。また、3mg/kg静脈内投与では、血漿中本薬濃度は二相性に推移し、t_{1/2}は1.5時間、CLは0.66L/h/kg、V_{ss}は0.67L/kgであった。

(2) 反復投与

本薬反復投与時のPKは、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルで検討されている。

雌雄のマウスに本薬20、60又は180mg/日を4週間混餌投与し、本薬のPKが検討された。用量補正した血清中本薬の曝露量 (C_{avg}及びAUC₀₋₂₄) は、20mg/kg/日では60及び180mg/kg/日の約1/2であった。高用量の2群では、用量補正した曝露量は同程度であり、曝露量は用量に比例して上昇した。曝露量に顕著な性差は認められなかった。

雌雄のラットに本薬6、20又は60mg/日を26週間反復経口投与し、本薬のPKが検討された。血清中本薬濃度のAUC₀₋₂₄は概ね用量に比例して上昇した。反復投与による顕著な累積は認められなかった。雌の曝露量は雄より若干高値を示した。

妊娠ウサギに本薬30、100又は300mg/kg/日を妊娠7～20日に1日1回反復経口投与し、本薬のPKが検討された。母動物血清中本薬の曝露量は用量に比例して上昇した。

雌雄のイヌに本薬5、15又は45mg/日を4週間反復経口投与し、本薬のPKが検討された。血清中本薬濃度のAUC₀₋₂₄の上昇比は用量比を下回る傾向が認められた。曝露量に顕著な累積や性差は認められなかった。

雌雄のカニクイザルに本薬30、200又は600mg/日を39週間反復経口投与し、本薬のPKが検討された。血清中本薬濃度のAUC₀₋₂₄の上昇比は用量比を下回った。単回及び反復投与後のAUC₀₋₂₄から算出した累積率は投与量及び投与期間に依存せず、1.5～5.5であった。曝露量に顕著な性差は認められなかった。

サルでは曝露量の上昇が用量比を下回り、イヌでも同様の傾向が見られた。この原因は明らかではないが、高用量では本薬の吸収率が低下する可能性がある、と申請者は考察している。

(3) 膜透過性 (*in vitro*)

Caco-2細胞を用いて本薬の膜透過性が検討された。本薬 (6 μ mol/L) の排出比 (基底膜側から管腔側への透過性 ($P_{app\ B\rightarrow A}$) / 管腔側から基底膜側への透過性 ($P_{app\ A\rightarrow B}$)) は3.9～4.1 (二試験の平均値の範囲、以下同様) であったが、P-糖タンパク質 (P-gp) の阻害剤であるPSC833 1 μ mol/L存在下では0.80～1.2に低下した。また、本薬濃度が30 μ mol/Lの場合、PSC833非存在下の排出比は1.8～2.2であり、本薬6 μ mol/L添加時より低かった。以上より、本薬はP-gp基質であり、本薬のP-gp介在性排出は容易に飽和する、と申請者は考察している。

PSC833存在下の両方向の透過性の平均値から算出した本薬6 μ mol/Lの固有透過性は24～30 $\times 10^{-5}$ cm/minであり、低透過性化合物のマニトール4.1 μ mol/L及び高透過性化合物のプロプラノロール5.6 μ mol/Lの固有透過性はそれぞれ3.8～4.2 $\times 10^{-5}$ 及び95～103 $\times 10^{-5}$ cm/minであったことから、本薬は中透過性化合物に分類されている。また、本薬はイマチニブのCaco-2細胞単層膜での能動輸送を濃度依存的に阻害したことから、臨床において本薬とイマチニブの併用によりP-gpを介した薬物間相互作用が生じる可能性がある、と申請者は考察している。

また、本薬の排出比は、多剤耐性関連タンパク質 (MRP) の阻害剤であるMK571 200 μ mol/Lの影響を受けなかった。

なお、公表論文 (Blood 2006: 108; 697-704) において、本薬の血球への取り込みに及ぼす有機カチオントランスポーター (OCT-1) 阻害剤の影響が検討された結果、本薬の細胞内取り込みはプラゾシンの影響を受けなかったことから、本薬はOCT-1基質ではないことが示唆された、と報告されている。

2) 分布

(1) 組織分布

有色及びアルビノラットに¹⁴C標識した本薬20mg/kgを単回経口投与したとき、放射能濃度は、投与後2～6時間で血液及びほとんどの組織で最高値に達した。組織中放射能濃度は大部分の組織で血液中よりも高く、特に胆汁、副腎皮質、肝臓、眼球血管膜及び小腸の組織/血液中放射能濃度比は8以上であった。骨髄中放射能濃度は血液中よりも若干高く (1～1.7倍)、骨塩、脳、精巣上体、眼球、白色脂肪、筋肉、精囊、脊髄、精巣及び胸腺における放射能濃度は血液中濃度以下であった。組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与後48時間までに定量下限 (17.9ng Eq/g) 未満となり、投与後168時間でも放射能が定量可能であった組織は、大動脈壁、肝臓、肺、皮膚及び眼球血管膜のみであった。投与後168時間の眼球血管膜及び皮膚中の放射能濃度は、有色ラットではそれぞれ22000ng Eq/g及び1230ng Eq/g、アルビノラットではそれぞれ測定不可 (組織濃度が周辺組織又はバックグラウンドと区別不能) 及び108ng Eq/gであった。放射能はメラニン含有組織に集積したが、放射能濃度は経時的に低下したことから、その結合は可逆的である、と申請者は考察している。

また、³H標識した本薬を静脈内投与した際の放射能の分布は、消化管を除いて経口投与時と同様であった。

(2) 胎盤及び胎児移行性

妊娠10日目又は17日目のラットに¹⁴C標識した本薬20mg/kgを単回経口投与した際、白色脂肪（投与後6時間で最高値）を除き、胎児を含めた全組織の放射能濃度は投与後1～3時間に最高値に達した。最高組織中濃度を示した際の組織／母動物血液中濃度比が特に高かったのは、母動物の肝臓、腎臓、子宮、心臓及び羊膜であり、その比は2～10であった。他の組織中濃度は母動物血液中濃度と同程度又はそれ以下であった。妊娠10日目の胎児への放射能分布は中程度であり、胎児／母動物血液中濃度比は投与後1～24時間で1.5～2.3であった。妊娠17日目では、投与24時間後の胎児肝臓で母動物血液の1.6倍の放射能濃度が認められたものの、ほとんどの胎児組織中濃度は投与後1～24時間の全時点で母動物血液中濃度を下回った。

妊娠ウサギに本薬30、100又は300mg/kg/日を妊娠7～20日に1日1回反復経口投与した。最終投与24時間後の胎児組織中濃度は、30及び100mg/kg群では定量下限（3ng/g）未満であったが、300mg/kg群では29.8ng/gであった。300mg/kg群の母動物血清中濃度は372ng/mLであり、胎児組織中濃度は母動物血清中濃度の約8%であることから、本薬の胎児への移行は少ないことが示唆された、と申請者は説明している。

(3) 血漿タンパク結合性及び血球移行性

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血漿に³H標識した本薬0.02～100µg/mLを添加し、血液／血漿濃度比、血球移行率及び血漿タンパク結合率が検討された（下表）。本薬の血球移行率は濃度に依存しなかった。血漿タンパク結合率は、検討した全動物種で高値を示し、本薬濃度に依存せず、顕著な種差も認められなかった。

	マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト
血液／血漿濃度比	0.84±0.10	0.79±0.09	0.83±0.07	0.81±0.20	0.68±0.11
血球移行率 (%)	26±15	30±7	37±6	25±17	18±13
血漿蛋白結合率 (%)	97.4±2.0	99.1±0.8	98.2±1.2	99.0±0.6	98.4±1.0

検討した全濃度での平均値±標準偏差

ヒト血清アルブミン（HSA）10及び40mg/mL及びα1-酸性糖タンパク質（AAG）0.3～3.0mg/mLに対する本薬0.05～10µg/mLの結合率は、それぞれ約94%及び94～98%であり、血漿中で本薬と結合する主なタンパク質はAAGである、と申請者は説明している。また、本薬の血漿タンパク結合率はHSA濃度に依存しなかったが、AAG濃度の低下に伴って低下する傾向が認められた。しかし、*in vivo*では、AAG濃度が低下しても、HSAへの結合によって補われるため、血漿タンパク結合率自体に大きな影響はない、と申請者は考察している。

3) 代謝

(1) *in vivo*

本薬の代謝は、単回投与時のPKとともに、放射能標識体を用いてマウス、ラット、ウサギ及びサルにおいて検討されている。

マウスに¹⁴C標識した本薬を単回経口又は静脈内投与した際、血漿中には主に未変化体、P20（アミド加水分解により生じたカルボン酸代謝物）、P13A（P20のグルクロン酸抱合体）及びP42.1（アミノメチルベンズアミド部位のメチル基の水酸化体）が認められ、それぞれ血漿中放射能（AUC）の80～81%、1.8～4.2%、5.1～6.0%及び2.1～3.2%を占めた。

ラットに³H標識した本薬を単回経口又は静脈内投与した際、血漿中には主に未変化体、P13A及びP42.1が認められ、それぞれ血漿中放射能（AUC）の81～84%、3.2～4.2%及び3.3～3.8%を占めた。

ウサギに¹⁴C標識した本薬を単回経口又は静脈内投与した際、血漿中には主に未変化体、P20及びP42.1が認められ、それぞれ血漿中放射能（AUC）の20.7～50.2%、9～26%及び3～

6%を占めた。

サルに¹⁴C標識した本薬を単回経口又は静脈内投与した際、血漿中には主に未変化体、P51（アミド加水分解により生じたカルボン酸代謝物）及びP35.7（メチルイミダゾール環の開環により生じたカルボン酸代謝物）が認められ、それぞれ血漿中放射能（AUC）の39～54%、18%以下及び9%以下であった。

以上より、本薬の主な代謝経路について申請者は以下のように説明している。

マウス及びラットでは、メチルイミダゾール環の酸化、酸化されたイミダゾール環の開環、ピリジニル-ピリミジニルアミノメチルベンズアミド部位の酸化、アミド結合の加水分解、一次代謝物のグルクロン酸抱合、及びこれらの組合せであった。

ウサギでは、アミド結合の加水分解、ピリジニル-ピリミジニルアミノメチルベンズアミド部位の酸化、メチルイミダゾール環の酸化、本薬のグルクロン酸抱合であり、二次代謝経路は、イミダゾール環の開環、一次代謝物のグルクロン酸抱合ピリジニル-ピリミジニルアミノメチルベンズアミド部位の酸化、及びこれらの組合せであった。

また、サルでは、メチルイミダゾール環の酸化、ピリジニル-ピリミジニルアミノメチルベンズアミド部位の酸化及びアミド結合の加水分解であり、二次代謝経路は、酸化されたイミダゾール環の開環、一次代謝物のグルクロン酸抱合、及びこれらの組合せであった。

(2) *in vitro*

ラット、イヌ、サル及びヒト肝スライス並びにヒト肝細胞に³H標識した本薬6.9～9.4µmol/Lを添加し、本薬の代謝が検討された。肝スライスにおける本薬の代謝速度はラット、イヌ、サル及びヒトで同程度であり（8～21pmol/h/mg tissue）、ヒト肝細胞では13pmol/h/mg liver（11pmol/h/10⁵cells）であった。上記の各試料における本薬の代謝経路は、メチルイミダゾール環の酸化、酸化されたイミダゾールの分解、ピリジニル-ピリミジニル-アミノメチルベンズアミド部位の酸化、アミド加水分解、親化合物又は代謝物のグルクロン酸抱合及びこれらの組合せであった。本薬の代謝経路は複雑であり、種差が認められたが、ヒト肝スライスを用いた*in vitro*試験で認められた主代謝物はラット及びサル肝スライスでも認められた。

アロクロール誘導ラット肝S9における本薬の主代謝経路は、メチルベンズアミド部位の水酸化（P42.1）であり、さらにP42.1のカルボン酸への酸化（P33.1）及びP33.1のメチルイミダゾール環の酸化（P24.5）が認められた。P33.1及びP24.5は他の*in vitro*及び*in vivo*試験では検出されていないが、生成量が少なかったことが原因と考えられている。P42.1及びその二次代謝物であるP33.1が主に検出されたことは、アロクロールがCYP1Aファミリーを誘導すること及びP42.1の生成はCYP1A2によることと一致する、と申請者は説明している。

また、ヒト肝ミクロソーム及びCYP発現系を用いて本薬の代謝に関与するCYP分子種が検討された結果、主代謝経路はイミダゾール部位のメチル基の水酸化（P41.6）であった。ヒト肝ミクロソームにおけるK_m及びV_{max}はそれぞれ0.55µmol/L及び35.8nmol/h/mg proteinであり、固有代謝クリアランス（CL_{int}=V_{max}/K_m）は65.1mL/h/mg proteinであった。複数のCYP分子種（CYP2C8、2J2、1A2等）に本薬の代謝活性が認められたが、算出された速度論パラメータ及びヒト肝ミクロソームにおける各CYP分子種の発現量に加え、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝がケトコナゾール及びトクロレンドマイシンにより95%以上阻害（IC₅₀はそれぞれ0.012及び1.2µmol/L）されたことを考慮すると、本薬の主代謝酵素はCYP3A4であり、他のCYP分子種の寄与は小さい、と申請者は考察している。また、CL_{int}はCYP3A4の約24%であったが、CYP2C8も寄与すると推察している。

4) 排泄

(1) 尿中及び糞中排泄

本薬の排泄は、単回投与時のPKとともに、放射能標識体を用いてマウス、ラット、ウサ

ギ及びサルにおいて検討されている。

本薬の標識体を単回経口又は静脈内投与した際の、各動物種における投与後168時間までの尿又は糞中の放射能排泄量（投与放射能に対する割合）は下表のとおりであった。投与放射能の排泄は投与後168時間にほぼ完了し、糞中排泄が主であった。

	経口投与			静脈内投与		
	投与量	尿	糞	投与量	尿	糞
マウス	25mg/kg	5.89%	91.8%	10mg/kg	7.87%	76.8%
ラット	20mg/kg	1.67%	84.4%	5mg/kg	2.51%	93.1%
ウサギ	30mg/kg	28.8%	70.9%	4mg/kg	18.2%	87.4%
サル	10mg/kg	1.63%	92.8%	3mg/kg	0.814%	91.7%

平均値

ラットに静脈内投与した本薬の25%が未変化体として糞中排泄され、約70%が代謝されたことから、本薬の消失には肝機能及び肝臓内での薬物間相互作用が影響を及ぼす可能性が示唆された、と申請者は考察している。

(2) 胆汁中排泄

胆管カニューレ挿入ラットに³H標識した本薬を5mg/kg単回静脈内投与したところ、投与後72時間以内に投与放射能の大部分は胆汁中（72.4%）及び糞中（21.8%）に排泄され、尿中排泄は3.14%であった。

(3) 乳汁中排泄

授乳ラットに¹⁴C標識した本薬20mg/kgを単回経口投与したところ、放射能のAUC_{0-inf}の乳汁／血漿比は2.1であった。本薬のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、血漿より乳汁中で高かった。放射能のAUCに占める本薬の割合は、乳汁よりも血漿の方が高かった。乳汁中の主代謝物はP36、P41.6及びP42.1であり、乳汁中に特有の代謝物は検出されなかった。

以上より、申請者は、本薬投与中は授乳を避けることが推奨され、添付文書での注意喚起を予定している、と説明している。

5) 薬物動態学的相互作用

(1) 酵素及びトランスポーターの誘導

ヒト初代肝細胞に本薬0.1～10 μ mol/Lを添加し、各CYP450分子種、UGT1A1、ABCB1 (P-gp) 及びABCC2 (MRP2) のmRNA、並びにCYP酵素活性が検討された。

CYP2C19のmRNA及び活性に誘導はみられなかった。

CYP1A1及び1A2のmRNA及び酵素活性の僅かな誘導が認められたが、誘導の程度は陽性対照の β -ナフトフラボン10 μ mol/Lの40%未満であった。本薬はCYP1A1及び1A2誘導剤には該当しない、と申請者は考察している。

CYP2B6、2C8及び2C9活性の誘導が認められた。しかし、CYP2B6活性の誘導レベルは低く、3試料中1試料で、1 μ mol/L以上の本薬で処理した場合に2.47～2.85倍誘導された。CYP2C8及び2C9活性は、3試料中1試料においてのみ、1 μ mol/L以上の本薬で処理した場合にそれぞれ2.44倍及び4.22倍誘導された。

CYP3A4及び3A5のmRNAには、本薬濃度依存的な誘導が認められた。誘導の程度はCYP3A4のmRNAは陽性対照のリファンピシンの40%未満であった。また、CYP3A活性の誘導は、いずれの試料においても2倍未満であった。この原因として、本薬はCYP3Aを阻害するため、CYP3A誘導による活性の上昇が過小評価された、と申請者は考察している。

UGT1A1のmRNAは本薬により僅かに誘導されたが（陽性対照の約40%）、誘導レベルは低く、3試料中1試料で、本薬10 μ mol/Lにおいて2.66倍の誘導が認められた。

薬物トランスポーターであるABCB1及びABCC2のmRNAは誘導されなかった。

(2) 酵素阻害

ヒトCYP450分子種に対する本薬1~100 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用が検討された。CYP1A2及び2E1に対する阻害は認められなかった。一方、CYP2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4/5に対する本薬の IC_{50} 値はいずれも7.5 $\mu\text{mol/L}$ 以下、 K_i 値はそれぞれ0.236、0.132、3.82、1.46及び0.448 $\mu\text{mol/L}$ と算出された。阻害様式は、CYP2C8、2C9及び2D6に対しては混合型（部分的）、CYP2C19では競合型（完全）、CYP3A4/5では混合型（完全）であった。いずれのCYP分子種に対する阻害作用にも時間依存性は認められなかったことから、当該CYP分子種に対する本薬の阻害はmechanism-based inactivationではない、と申請者は説明している。また、ヒトに本薬を申請用法・用量で投与した時の定常状態における C_{max} （2320ng/mL、4.4 $\mu\text{mol/L}$ ）と比較すると、本薬は臨床においてCYP2C8、2C9、2D6及び3A4/5活性を阻害する可能性があるが、CYP2C19を阻害する可能性は低い、と申請者は考察している。

ヒト肝細胞、ヒト肝ミクロソーム及び組換え型ヒトUGT1A1を用いて、UGT1A1に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、UGT1A1活性に対する本薬の IC_{50} はいずれも1 $\mu\text{mol/L}$ 未満であり、阻害様式は競合（完全）阻害と考えられた。算出された K_i 値は0.19 $\mu\text{mol/L}$ であり、ヒトに本薬を申請用法・用量で投与した時の定常状態における C_{max} （2320ng/mL、4.4 $\mu\text{mol/L}$ ）よりも低く、本薬は臨床においてUGT1A1活性を阻害する可能性がある、と申請者は説明している。

(3) トランスポーター

Caco-2細胞単層膜における本薬の透過性を、P-gp特異的阻害剤の存在下及び非存在下で検討した結果、本薬はP-gp基質であると考えられた（「1」吸収」の項参照）。

また、フローサイトメトリー法にて、本薬のP-gp阻害活性が検討された。P-gp基質であるローダミン123のP-gpによる排出は本薬により阻害された。 IC_{50} 値は1.7 $\mu\text{mol/L}$ であり、陽性対照のシクロスポリン10 $\mu\text{mol/L}$ と同程度であったが、本薬の最大阻害はシクロスポリンの約1/3であった。本薬によるP-gp阻害の IC_{50} 値は、ヒトに本薬を申請用法・用量で投与した時の定常状態における C_{max} （2320ng/mL、4.4 $\mu\text{mol/L}$ ）よりも低く、本薬は臨床においてP-gp阻害剤として働く可能性がある、と申請者は説明している。

<機構における審査の概要>

機構は、臨床使用で本薬と併用される可能性の高い薬剤との薬物動態学的相互作用は非臨床を含めて継続的に情報収集していく必要があると考えるものの、提出された資料及び以下の検討から、適切な情報提供・注意喚起の実施を前提として、本薬のPKに関する申請者の考察は受け入れられるものと判断した。

1) 組織分布について

機構は、ラットのメラニン含有組織への分布の結果を詳細に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

有色及びアルビノラットに ^{14}C 標識した本薬20mg/kgを単回経口投与したときの、血液及びメラニン含有組織（眼球血管膜及び皮膚）中放射能濃度は下表のとおりである。

	有色ラット								アルビノラット
	1h	2h	4h	6h	8h	24h	48h	168h	168h
血液	804	1550	923	1290	422	痕跡量	<LOD	痕跡量	<LOD
皮膚	681	1480	2080	1430	1170	1750	2140	1230	108
眼球血管膜	2870	12300	16500	24900	34000	20900	32400	22000	測定不可

ng Eq/g、痕跡量：定量限界未満、<LOD：検出限界未満、測定不可：組織濃度が周辺組織又はバックグラウンドと区別不能

有色ラットの血液中放射能濃度が C_{max} (923~1550ng Eq/g) に達した投与後2~6時間の眼球血管膜中放射能濃度 (12300~24900ng Eq/g) は、血液中放射能濃度の8~19倍高値を示し、同時点の皮膚中放射能濃度 (1430~2080ng Eq/g) も血液中放射能濃度より高いか同程度であった。有色及びアルビノラットの投与後168時間の眼球血管膜及び皮膚中放射能濃度から、本薬はメラニン含有組織に高い親和性を有すると考えられた。一般的に塩基性化合物はメラニンに親和性を有することが知られていることから (Regul Toxicol Pharmacol 1998; 28: 124-132)、塩基性化合物である本薬のメラニン含有組織に対する親和性は塩基性化合物の一般的特性によるものと考えられる。

次に機構は、国内外の臨床試験において、メラニン含有組織での有害事象の発現割合について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

国内1101試験及び海外2101試験成績に基づき、SOC (器官別大分類) が「眼障害」及び「皮膚及び皮下組織障害」の事象をCML-CP及びCML-AP患者毎に検討した。

① 眼障害

CML-CP患者での眼障害の発現率は、国内50.0% (8/16例)、海外19.8% (63/318例) と国内で高かった。国内で2例以上に発現した事象は、結膜炎 (3例、18.8%)、アレルギー性結膜炎 (2例、12.5%、本薬との関連は否定) であった。結膜炎は、海外 (3.8%、12/318例) と比べて国内で発現率が高かったが、国内外ともに重篤例はなく、いずれもGrade 2以下であった。CML-CP以外の疾患や上位語 (MedDRA-HLT) での同様の事象を含めて、国内又は海外のいずれかでのみ発現した有害事象として、海外症例で眼刺激、眼乾燥、黄疸眼、眼充血、眼出血、眼痛が認められたが、重篤なものはなく、いずれもGrade 2以下であった。

CML-AP患者での眼障害の発現率は、国内14.3% (1/7例)、海外13.3% (16/120例) と同程度であった。CML-AP以外の疾患を含めて、国内又は海外のいずれかでのみ発現した事象として、海外症例で視力低下が認められたが、重篤なものはなく、いずれもGrade 2以下であった。

また、CML-CP及びCML-AP患者ともに、メラニンを多く含有している角膜、眼球血管膜及び網膜に関連する有害事象はすべて、本薬との関連が否定された。加えて、Grade 3以上の眼障害の有害事象及び重篤な眼障害は、国内では認められず、海外でも黒内障、視力低下又は網膜剥離が各1例のみの発現であり、国内外で大きな違いはなかった。

② 皮膚及び皮下組織障害

CML-CP患者での皮膚及び皮下組織障害の有害事象の発現率は、国内75.0% (12/16例)、海外66.0% (210/318例) であり、国内で高かった。国内で2例以上に発現した事象のうち、発疹 (9例、56.3%)、湿疹 (4例、25.0%)、皮膚剥脱 (3例、18.8%)、紅斑 (2例、12.5%) の多くは本薬との関連が疑われ、発現率は海外 (それぞれ33.3%、2.5%、1.6%及び7.9%) より国内で高かった。CML-CP以外の疾患を含め国内又は海外のいずれかでのみ発現した事象は、海外症例では寝汗、多汗症、皮膚疼痛、そう痒性皮疹、皮膚病変、眼窩周囲浮腫、乾皮症、紅斑性皮疹、点状出血が報告されたが、重篤なものはなく、Grade 3以上の事象は寝汗、皮膚疼痛の各1例のみであった。Grade 3以上の皮膚及び皮下組織障害の有害事象は、国内1例、海外17例に認められ、国内症例の発疹は重篤な有害事象とされた。重篤な皮膚及び皮下組織障害は、国内2例 (いずれも発疹)、海外3例 (発疹、全身性皮疹、顔面腫脹が各1例) に認められ、国内症例の発疹はいずれも本薬との関連が疑われた。

CML-AP患者では国内外ともに、Grade 3以上の皮膚及び皮下組織障害の有害事象、並びに重篤な有害事象は認められなかった。皮膚及び皮下組織障害の有害事象の発現率は、国内85.7% (6/7例)、海外50.0% (60/120例) であり、国内で高かった。国内で2例以上に認められた事象は発疹 (4例、57.1%)、そう痒症、蕁麻疹 (各2例、28.6%) であり、いずれも発現率は国内で高かった。また、発疹3/4例、そう痒症1/2例で本薬との関連が疑われた。他の

疾患を含めて、国内外いずれかの症例でのみ発現した事象として、海外症例で寝汗、多汗症、ざ瘡、そう痒性皮膚疹、皮膚異常臭、皮膚病変が認められたが、いずれも重篤なものではなく、Grade 2以下であった。

以上より、CML-CP及びCML-AP患者ともに、一部の有害事象（結膜炎、発疹、湿疹、皮膚剥脱等）の発現率は日本人で高かったものの、国内外で評価対象例数が異なることから厳密な比較はできない。しかしながら、発現した有害事象の内容に大きな違いはなく、またGrade 3以上の事象及び重篤な事象は日本人及び外国人ともに僅かであったことから、本薬のメラニン含有組織に対する有害事象の程度について明らかな民族差はないと考えられる。

機構は、本薬をヒトに反復投与した際、本薬又はその代謝物が眼及び皮膚組織中に長期間分布することに伴う有害事象の発現に留意する必要があると考える。また、申請者の説明のとおり、提示された臨床試験成績では国内症例数が極めて限られており厳密な比較は困難と考えるものの、眼及び皮膚組織における有害事象プロファイルに著明な民族差は認められていないと考え、申請者の回答を了承した。

2) 薬物動態学的相互作用

提示された非臨床試験成績から、本薬は複数の代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用が示唆されており、これらのいくつかの相互作用については、臨床試験においても確認されていることから（「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照）、薬物動態学的相互作用に関して医療現場への情報提供・注意喚起を適切に行う必要があると考える。また、特に本薬との併用療法に関する臨床開発を行う上では、ヒトにおけるPKの評価はもとより、想定される相互作用の機序に関する非臨床での検討を十分に実施する必要があると考える。

3.3 毒性試験に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 単回投与試験（報告書■10081）

単回投与毒性試験は臨床投与経路である経口投与では実施されていない。ラット単回静脈内投与（0、9mg/kg）では死亡例はなく、概略の致死量は9mg/kg超と判断されている。

2) 反復投与試験

反復投与毒性は、ラット、イヌ及びサルを用いていずれも経口投与で検討されている。

(1) ラット4週間投与（報告書■70146）

ラット4週間投与試験では、本薬0、6、20、60mg/kg/日（1群雌雄各10例）が4週間連日経口投与された。また、0及び60mg/kg群では4週間回復群（1群雌雄各6例）が設定された。本薬投与に関連した死亡（切迫屠殺）動物は認められなかった。

6mg/kg以上の投与群で腎臓の尿細管硝子滴形成（雄のみ）が認められた。また、60mg/kg群では体重増加抑制（雄のみ）、心臓、腎臓、肝臓重量の増加及び甲状腺重量減少が認められている。最終投与後4週間の休薬により、体重の増加抑制ではわずかに、他の臓器重量の変動は回復傾向がみられている（回復性における腎臓の項目なし）。

無毒性量は雄では6mg/kg/日未満、雌では20mg/kg/日と判断されている。

(2) ラット26週間投与（報告書■30158）

ラット26週間投与試験では、本薬0、6、20、60mg/kg/日（1群雌雄各20例）が26週間連日経口投与された。また、0及び60mg/kg群では4週間回復群（1群雌雄各10例）が設定された。0mg/kg群の雌1/30例が原因不明により、60mg/kg群の雌3/30例が投与過誤によ

り死亡・切迫屠殺された。

20mg/kg 群以上の（雌のみ）では摂餌量減少、20mg/kg の雄とそれ以上の投与群の雌雄で流涎、血液学的検査で赤血球パラメータ（ヘモグロビン）と白血球数の増加（60mg/kg 群の雌）、好中球数及びリンパ球増加（20mg/kg 以上の投与群の雌）、単球増加（20mg/kg 群の雌、60mg/kg 群の雌雄）、総コレステロール増加（20mg/kg 群の雌、60mg/kg 群の雌雄）が認められている。さらに、60mg/kg 群では体重増加抑制、摂餌量減少、流涎、白血球数増加、肝臓、卵巣及び心臓重量の増加が認められた。また、20mg/kg 以上の投与群（雌のみ）で子宮拡張が認められている。最終投与後 4 週間の休薬でも、体重増加抑制、摂餌量減少、肝臓、卵巣及び心臓重量の変化は完全には回復しなかった。

無毒性量は雌雄ともに 6mg/kg/日と判断されている。

(3) イヌ 4 週間投与（報告書 ■70147）

イヌ 4 週間投与試験では、本薬 0、5、15、45mg/kg/日（1 群雌雄各 3 例）が 4 週間連日経口投与された。また、0 及び 45mg/kg 群では 4 週間回復群（1 群雌雄各 2 例）が設定された。本薬投与に関連した死亡（切迫屠殺）動物は認められなかった。

5mg/kg 以上の投与群で体重及び摂餌量減少、糞量減少又は無排泄、削瘦、嘔吐及び暗色尿が散発され、45mg/kg 群（雌のみ）では上記所見が増強していた。また、ALT、ALP、ビリルビン又はコレステロールの増加傾向が 5mg/kg 以上の投与群で見られ、45mg/kg 群の雌で顕著だった。また、45mg/kg 群（雌のみ）ではビリルビン尿も認められた。45mg/kg 群の雌を除く全ての投与群で肝臓重量増加、15mg/kg 以上の投与群で胆嚢の粘膜の変色及び肝臓の斑状変色、病理組織学的検査で肝臓のクッパー細胞の肥大・過形成、胆管の増殖、小葉中心性の胆汁うっ滞、胆嚢の管腔内粘液の増加及び腎臓の尿細管上皮の空胞化が認められた。最終投与後 4 週間の休薬でも、雌の肝臓のクッパー細胞の肥大・過形成及び胆管の増殖は完全には回復しなかった。

無毒性量は雌雄ともに 5mg/kg/日と判断されている。

(4) サル 39 週間投与（報告書 ■80157）

サル 39 週間投与試験では、本薬 0、30、200、600mg/kg/日（1 群雌雄各 4 例）が 39 週間連日経口投与された。また、0 及び 600mg/kg 群では 4 週間回復群（1 群雌雄各 2 例）が設定された。本薬投与に関連した死亡（切迫屠殺）としては、600mg/kg 群の雄 1/6 例が一般状態の悪化により切迫屠殺された。当該例は、肺に被験物質を疑わせる物質や水腫等が認められたことから投与過誤の可能性が考えられたが、腎臓の変化や血液学的な変化も認められ、正確な死因については不明である。

30mg/kg 以上の投与群で体重増加抑制が認められ、特に 200mg/kg 以上の投与群で顕著であった。また、600mg/kg 群の雄では摂餌量減少が認められた。対照群を含む全群で異常便（軟・水様・血）が散見されたが、200mg/kg 以上の投与群で多発した。600mg/kg 群では ALT 増加、200mg/kg 以上の投与群で肝臓の小葉の明瞭化、600mg/kg 群では胆管拡張が認められた。30mg/kg 以上の投与群で胆管過形成及び門脈周囲の線維化、200mg/kg 以上では類洞細胞の過形成・肥大、及び細胞質の凝集が認められた。最終投与後 4 週間の休薬期間でも、雄の病理組織学的所見は完全には回復しなかった。

無毒性量は雌雄ともに 30mg/kg/日未満と判断されている。

3) 遺伝毒性（報告書 ■12001、■12101、■12401）

細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びげっ歯類を用いる小核試験が行われ、いずれの試験においても陰性結果が得られている。

4) がん原性

がん原性試験は、本薬が進行がんの治療を目的とした抗悪性腫瘍薬であることを理由とし

て、実施されていない。

5) 生殖発生

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び胚・胎児発生に関する試験が実施され、生殖発生毒性が認められた。なお、出生前及び出生後の発生に関する試験は実施されていない。

(1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（報告書 ■70152）

ラットに本薬 0、20、60、180mg/kg/日を雄には交配前 4 週間から剖検まで（2 週間の交配期間中を含む）、雌には交配前 2 週間から妊娠 6 日まで経口投与された。

一般毒性では、20mg/kg 群の雌を除く投与全群で流産、体重増加抑制傾向が見られ 180mg/kg 群で顕著であった。投与全群で妊娠初期（妊娠 3～6 日）に摂餌量減少、180mg/kg 群で精巣上体重量減少が認められた。受胎能及び初期胚発生では、全投与群で平均生存胚数の減少、60mg/kg 以上の投与群で平均吸収胚数の増加及び平均着床後死亡率の増加が認められた。なお、180mg/kg 群では精巣上体重量減少が認められたが、精子数及び授胎能には影響が認められなかった。

無毒性量は、雄の一般毒性 20mg/kg/日未満及び生殖能 180mg/kg/日、雌の一般毒性 20mg/kg/日、生殖能 180mg/kg/日及び F1 胚・胎児 20mg/kg/日未満と判断されている。

(2) ラット胚・胎児発生に関する試験（報告書 ■70057）

ラットに本薬 0、10、30、100mg/kg/日を妊娠後 6～17 日に経口投与された。

全投与群の F0 雌動物で流産又は全胚吸収母動物（10 及び 30mg/kg で各 1/21 例、1/24 例、100mg/kg で 5/25 例）、100mg/kg 群で体重増加抑制、摂餌量減少、平均生存胎児数の減少、平均吸収胚数の増加及び平均着床後死亡率の増加、F1 胎児で骨格異常（上顎骨・頬骨の融合）、外表変異（浮腫）及び骨格変異（胸骨分節の変形・融合・二分骨化、前肢及び後肢指骨の骨化不全、前頭骨及び頸椎の骨化不全）が認められた。10mg/kg/日では摂餌量減少、流産又は全胚吸収母動物、骨格異常が認められたが全て軽度で対照群と有意な差は認められず胚・胎児発生への影響もなかった。

無毒性量は、F0 雌の一般毒性、生殖能及び F1 胎児とも 10mg/kg/日と判断されている。

(3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（報告書 ■70058）

ウサギに本薬 0、30、100、300mg/kg/日を妊娠 7～20 日に経口投与された。

100mg/kg 群の F0 では 1/20 例が投与過誤により、300mg/kg 群の F0 では 1/20 例が本薬投与による一般状態悪化により各々切迫殺され、また 300mg/kg 群の 1 例が状態悪化により流産したことから切迫屠殺された。

全群の F0 雌動物で糞減少・排泄なし、軟便及びケージの赤色化が散発的に認められたが、これらの所見は 300mg/kg 群で顕著であった。300mg/kg 群で摂餌量減少及び全胚吸収母動物が認められたが、F1 胎児で内臓異常、骨格異常及び骨格変異は散発的で対照群と差は認められなかった。F0 の 30mg/kg 群で糞減少及び摂餌量減少等、F1 胎児の 100mg/kg 群で内臓異常、骨格異常及び骨格変異が認められているが、軽度で対照群と有意差が認められないことから毒性とは判断されていない。

無毒性量は、F0 雌の一般毒性 30mg/kg/日、生殖能 100mg/kg/日及び F1 胎児 100mg/kg/日と判断された。

6) 局所刺激性（報告書 ■20013）

ウサギに本薬 0.19mg/g 溶液 0.3mL を耳の静脈周囲及び動脈内に投与したところ、本薬投与で若干強い紅斑及び浮腫が認められた。

7) 不純物の毒性 (報告書 ■10076、■12004、■12105、■12011、■58098、■58099、■13508)

不純物D*、E*、F*について、各不純物含有本薬(不純物D*: ■%、不純物E*: ■%、不純物F*: ■%)と規格に適合した本薬(規格値:不純物D*: ■%以下、不純物E*: ■%以下、不純物F*: ■%以下)を用いたラット 4 週間経口投与試験では、毒性に明らかな違いは認められず、また各不純物含有本薬では細菌を用いる復帰突然変異試験及び細胞を用いる染色体異常試験で遺伝毒性は認められなかった。

一方、不純物A*、B*、C* (規格値: ■ppm 以下、■ppm 以下及び ■ppm 以下)について、細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、不純物A*は「弱い」変異原性、不純物B*、C*は変異原性を示すと判断された。

8) 光毒性 (報告書 ■17003、■20056、■17020)

本薬の紫外部/可視部吸収スペクトラムでは、UVB 及び UVA 領域で顕著な吸収を示したことから、太陽光線によって光化学的に本薬が活性化されることが推察された。また、Balb/c 3T3 clone31 細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験では、本薬は「陽性」と判定されたことから、マウス局所リンパ節を用いた光感作性試験が実施されたが、当該試験では光感作性を示さなかった。

<機構における審査の概略>

機構は、本薬における安全域は存在しないと判断したものの、適応疾患が致死的なものであり、提出された資料及び以下の検討から、本薬の臨床適用は差し支えないものと判断した。本薬の臨床使用にあたっては、血液毒性及び肝毒性の発現について、十分な注意が必要と考える。

1) 光毒性について

本薬は、眼球血管膜に特異的に高濃度分布し、長期間残存することが示されている。また、紫外部/可視部吸収スペクトラム測定により UVA 及び UVB 領域で顕著な吸収が認められており、細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験では光毒性は「有り」と判断されている。

機構は、本薬の臨床使用における視覚系及び皮膚に対する安全性について考察するよう求め、申請者は、以下の旨を回答した。

本薬の臨床使用時の光過敏に関連する有害事象については、現時点では国内外の臨床試験で光線過敏性反応 2 例、光視症 1 例が報告されているものの、いずれの症例も軽度であり、臨床使用で問題となる所見は認められていない。したがって、本薬の光毒性に伴う皮膚及び視覚障害に関する特別な注意喚起は現時点では不要と考える。

機構は、回答を了承したが、光毒性に関連する副作用については今後も情報収集を行う必要があると考える。

2) 無毒性量と臨床投与量の関係について

ラット、イヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験の無毒性量又は最小毒性量における曝露量とヒトでの 800mg/日投与時の曝露量を比較した結果、本薬の安全域は存在しないことから、機構は臨床使用における留意事項について説明を求め、申請者は、以下の旨を回答した。

反復投与毒性試験において、無毒性量を決定した根拠は血液学的及び血液生化学的な変動と肝臓への影響であり、これらの変化はいずれも臨床的にモニターが可能である。また毒性所見として認められた赤血球以外の造血細胞、腎臓及び消化管への影響についても以下の理由からヒトでの安全性確保は可能と考える。

国内外の臨床試験において赤血球以外の造血細胞に関する有害事象は多くの症例で認められ、特に好中球減少症及び血小板減少症の発現率が高かった。これらの事象のほとんどは本薬の休薬又は減量により対処可能であり、投与中止を要した被験者は少数であった。また、

(*: 新薬承認情報提供時に置き換えた)

添付文書（案）においても「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で好中球減少、血小板減少、白血球減少について十分に留意するよう明記している。

なお、本薬の毒性試験において腎臓で認められた病理組織学的変化は、雄ラットで誘発される $\alpha_2\mu$ グロブリン腎症症候群の初期徴候である硝子滴形成に一致しており、かつ当該変化は雄ラットのみ認められていることから、雄ラット特異的でありヒトへの外挿性は乏しいと判断した。

非臨床及び臨床試験において本薬投与による胃腸障害が認められているが、その原因として本薬の刺激性が関与する可能性が考えられた。しかし、臨床試験ではこれらの事象は比較的好くみられているが、本薬の投与中止を要する事象はほとんどなく、休業又は適切な対症療法により対処可能であった。また、穿孔性胃腸潰瘍等の重大な副作用が認められたが、その頻度は低かった。なお、添付文書（案）では「その他の副作用」として悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛を記載するとともに、「重大な副作用」の項に消化管穿孔を明記し、十分な観察を行うとともに、異常が認められた場合は投与を中止する等、適切な処置を行うよう注意喚起する予定である。

機構は回答を了承した。

3) 不純物の遺伝毒性について

申請者は、本薬に含まれる不純物が遺伝毒性を示したことについて、以下のとおり説明している。

Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities (CPMP/SWP/5199/02) では、食品添加物等で遺伝毒性を有する物質の許容限度値は、発がんの生涯リスクが $1/10^5$ を超えないと判断される TTC (Threshold of Toxicological Concern: 毒物学的閾値)、すなわち $1.5\mu\text{g}$ 以下/人/日にするよう勧告されている。本薬に含まれる不純物A*、B*の規格値は \blacksquare ppm 以下、不純物C*は \blacksquare ppm 以下と設定されており、規格に適合する不純物を最高濃度含む本薬を最高1日用量800mg 投与した場合の曝露量は、不純物A*及びB*は \blacksquare μg /日、不純物C*は \blacksquare μg /日に相当し、 $1.5\mu\text{g}$ /日を超える。しかし、当該ガイドラインでは余命5年以下の生命を脅かす疾患に対する処置については、 $1.5\mu\text{g}$ /日を超える TTC 値も受け入れられるとの記載もあることから、これらの規格値については毒性学的観点から許容できるものとする。

機構は、以下のように考える。

TTCとして設定された $1.5\mu\text{g}$ /日は健康成人が一生摂取した場合、遺伝毒性が原因でがんの発生が懸念されるリスクについて求めた推定値である。したがって、本薬に含まれる不純物が、既存療法に抵抗性又は不耐容の CML 患者に本薬を投与する場合のリスクとなる可能性は低いと考える。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 海外第 I 相試験（試験番号2106、公表論文なし、実施期間：20 \blacksquare 年 \blacksquare 月～ \blacksquare 月）

健康被験者48例に本薬400mg (FMI製剤) を空腹時、通常食摂取30分後若しくは2時間後、又は高脂肪食摂取30分後に単回経口投与し、本薬のバイオアベイラビリティ (BA) に及ぼす食事の影響がクロスオーバー試験法にて検討された。本薬のBAは食事により上昇し、高脂肪食ではその影響が顕著であった (下表参照) ことから、申請者は、食事によるBAの変動を最小限にするため、本薬は空腹時又は食後2時間以降に投与し、本薬投与後1時間は食事摂取を避ける必要がある、と説明している。

	空腹時 44例	通常食後30分 20例	通常食後2時間 24例	高脂肪食後30分 44例
T _{max} (h) *	4.0 (2.0, 10.0)	4.0 (4.0, 8.0)	4.0 (3.0, 5.0)	5.0 (0.5, 12.0)

(*：新薬承認情報提供時に置き換えた)

C _{max} (ng/mL)	508 ± 175	743 ± 242	716 ± 286	1068 ± 319
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	14656 ± 5066	17252 ± 8558	19023 ± 7054	25542 ± 7630
CL/F (L/h)	32.8 ± 18.9	30.2 ± 18.3	23.8 ± 8.4	17.0 ± 5.1
Vz/F (L)	720 ± 267	604 ± 302	603 ± 204	414 ± 115
t _{1/2} (h)	24.4 ± 21.2	19.7 ± 10.3	19.2 ± 6.4	21.1 ± 8.7
C _{max} の比**		1.55 (1.36, 1.77)	1.33 (1.18, 1.50)	2.12 (1.93, 2.33)
AUC _{0-∞} の比**		1.29 (1.14, 1.45)	1.15 (1.03, 1.28)	1.82 (1.67, 1.99)

平均値 ± 標準偏差、*：中央値（最小値、最大値）、**：空腹時に対する比〔幾何平均（90%信頼区間）〕

2) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 2101PhⅡ、公表論文なし、実施期間：20■年■月～実施中 〔試験期間約12ヵ月*〕

イマチニブ抵抗性又は不耐容のCML患者及び再発又は難治性のPh+ALL患者73例（PK解析対象は54例）に、本薬200mgを含有する臨床試験用製剤（CSF1製剤 44例）と市販予定製剤（FMI製剤 10例）のPKが並行群間比較された。用法・用量は本薬1回400mgを1日2回反復経口投与とされ、PKは定常状態（8日目以降）におけるC_{min}（投与前値）及びC_{max}が比較された。その結果、C_{max}及びC_{min}に関する両製剤の比（臨床試験用製剤／市販予定製剤）はそれぞれ1.05及び0.91であり、有意差は認められなかった（Student's *t*-検定、それぞれp=0.811及びp=0.664）。なお、PK検討用の採血はスパースサンプリングであったため、AUCは算出されていない。

3) 申請者による考察

臨床試験用製剤と市販予定製剤の違いは、賦形剤である乳糖水和物の量（それぞれ176.11mgと156.11mg）及びカプセルサイズのみであること、及び両製剤の*in vitro*溶出プロファイルは同様であり、かつPKにも差は認められなかったことから、臨床試験用製剤と市販予定製剤は「同等」とであると判断した。

また、食事摂取によりBAが上昇した理由は、腸管内に相当するpHでの本薬の溶解度は低い（pH 4.5以上では0.1mg/mL未満）、摂食により分泌された胆汁酸の界面活性作用により溶解性が高まり、本薬の吸収が促進された可能性が考えられる。

<機構における審査の概要>

1) 食事及び消化管内 pH の影響

機構は、本薬投与後1時間は食事摂取を避ける必要があるとの注意喚起について（「4.1 生物薬剤学に関する資料 1）海外第Ⅰ相試験」の項参照）、「1時間」と設定した根拠を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

当該注意喚起は、ヒトを対象とした以下の検討結果に基づいて設定した。

- ・ ヒトにおける薬剤の平均胃通過時間は78分である（Pharm Res 1993: 10; 1093-1095）。
- ・ 健康被験者に硫酸バリウム含有マーカーを空腹時投与したとき、マーカーの55%が投与後1時間、97%が投与後2時間で胃から排出された（Gastroenterology 1986: 91; 1452-1455）。
- ・ 健康被験者に^{99m}Tc及び¹¹¹Inで標識した薬剤（錠剤）を空腹時投与したとき、錠剤の胃からの排出時間は約60～80分であった（J Pharm Pharmacol 2007: 59; 23-27）。

本薬（カプセル剤）を空腹時投与したときの胃からの排出時間は明確ではないが、上記の他剤を使用した公表論文の成績から、投与後1時間で本薬の大半は胃から排泄されていると推察し、本薬投与後1時間は摂食しないことで、本薬のPKに及ぼす食事の影響を回避できると考える。

機構は、本薬投与後の食事摂取時期に関する記載は、本薬の検討結果に基づくものではなく、目安であると理解した。また、本薬は空腹時又は食後2時間以降に投与すべきであることを申請者は説明しているが、高脂肪食摂取2時間以降について検討はなされておらず、当該条件下での本薬PKの変動は不明であるため、医療現場には本薬のPKに及ぼす食事の影響

(*：新薬承認情報提供時に置き換えた)

において検討した食事内容を含めた情報提供及び注意喚起が必要と考える。

次に機構は、本薬の PK に影響を及ぼす食事以外の要因について、本薬の物理的・化学的性質を踏まえて考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

該当する要因として、pHが考えられる。本薬の溶解度は0.1mol/L塩酸では2.78mg/mL、pHが4.5以上では0.1mg/mL未満となるため、低胃酸状態の患者及びプロトンポンプ阻害剤(PPI)の投与等により胃内pHが高い患者では、本薬の吸収が低下する可能性を否定できない。したがって、本薬のPKに及ぼす胃内pHの影響を添付文書において注意喚起する予定である。なお、本薬のPKに及ぼす胃内pHの影響については、健康被験者を対象に、本薬単独又はPPIのesomeprazole(ラセミ体であるオメプラゾールのS体)併用下で本薬400mgを単回経口投与した際のPKを比較する試験(2121試験)が海外で実施中であり、20■年■月に得られる予定の当該試験成績を踏まえて添付文書の記載内容を検討する。

機構は、無酸症患者や低胃酸状態にある患者での PK データは現時点では得られていないものの、胃内 pH が本薬の PK に影響を及ぼす可能性が注意喚起され、2121 試験成績が得られ次第、本薬の適正使用に適切に活用されるものと理解し、回答を了承した。

2) 絶対 BA を評価するマイクロドーズ試験

申請資料では、本薬は水に対する溶解度が非常に低く、臨床用量に相当する用量の静脈内投与用製剤の調製が困難であったため、微量(100µg)の¹⁴C標識した本薬を静脈内投与して絶対 BA を評価するマイクロドーズ試験を海外で実施予定と説明されている。

機構は、マイクロドーズ試験の最新の状況について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

本薬を完全に溶解させ、かつ健康被験者に投与する上で安全性の懸念のない溶媒を検索中であるが、20■年■月時点では静脈内投与用製剤の調製及び試験実施時期の目処は立っていない。また、適当な溶媒が見出されず、健康被験者に静脈内投与可能な製剤が調製できない場合、試験の実施を断念する可能性がある。

機構は、当該試験成績が得られた際には、本薬の基礎情報として医療現場に提供すべきと考える。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

健康成人(海外試験)及び癌患者における本薬の PK は、単独投与時及び CYP3A4 基質、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤併用投与時について検討された。

1) 健康成人

(1) 海外第 I 相試験(試験番号2104、公表論文: Blood 2005: 106; 302b、実施期間: 2005年5月、評価資料)

外国人健康成人男性4例に¹⁴C標識した本薬400mgを単回経口投与し、マスバランスが検討された。血清中放射能の大部分は未変化体(本薬)であり、放射能のAUC₀₋₄₈の87.5%を占めた。本薬の血清中からの消失半減期は平均16.5時間であり、投与168時間後までに投与放射能の90%以上が糞中排泄(投与放射能の68.5%が未変化体として糞中排泄)された。尿中に放射能は検出されなかった。本薬が消化管では代謝されず、かつ吸収された本薬は未変化体としては消化管に排泄されないと仮定した場合、ヒトに本薬を経口投与したときの吸収率は約30%である、と申請者は推定している。

(2) 海外第 I 相試験(試験番号2119、公表論文なし、実施期間: 20■年■月~■月、評価資料)

外国人健康成人男性102例を対象に本薬の心電図に及ぼす影響が検討された。本薬の用法・用量は、申請用法・用量での血清中本薬濃度に相当する濃度が得られるように設定され

た。時間平均QTcF間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差 (Δ QTcF) は下表のとおりである。

用法・用量	Δ QTcF (msec) 推定値 (90%信頼区間)
400mg、空腹時に1日1回3日間投与	-1.14 (-5.29, 3.02)
400mg、空腹時に1日2回3日間投与 (計5回投与)	6.06 (1.84, 10.29)
400mg、空腹時に1日1回8日間投与	-5.06 (-9.22, -0.09)
800mg、高脂肪食後に単回投与	7.44 (3.18, 11.71)
400mg、高脂肪食後に1日1回3日間投与	6.37 (2.12, 10.61)

QTcF又はQTcB間隔が480msecを上回る被験者、及びQTcF間隔が投与前値より60msec以上延長した被験者はみられなかった。1例 (400mgを高脂肪食後に1日1回3日間投与) でQTcB間隔が投与前値から60msec以上延長した。

血清中本薬濃度及びQTcF間隔データを用いたrandom effects model解析の結果、高脂肪食後に本薬800mgを単回又は400mgを1日1回3日間投与したときの C_{max} に相当する濃度 (それぞれ1669又は1532ng/mL) では、 Δ QTcFはそれぞれ11.1又は9.8msecと予測された。

2) がん患者

(1) 国内第 I / II 相試験 (試験番号 1101、公表論文なし、実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月)、評価資料)

日本人のイマチニブ治療に抵抗性又は不耐容のCML患者及び再発又は難治性Ph+ALL患者42例に本薬200mg若しくは400mgを1日1回、又は400mgを1日2回反復経口投与した際のPKが検討された (下表参照)。1日1回投与時の投与初日及び定常状態 (15日目) の C_{max} 及びAUCは用量に比例して上昇した。投与初日と15日目のAUC比から算出した平均蓄積率は、200mg1日1回投与群、400mg1日1回投与群及び400mg1日2回投与群でそれぞれ2.1倍、2.0倍及び2.6倍であった。また、15日目における400mg1日2回投与群の1日あたりのAUC (AUC₀₋₁₂の2倍値) は400mg1日1回投与群のAUC₀₋₂₄の1.8倍であり、概ね1日用量に比例して上昇した。

投与量×1日投回数		t_{max} * (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} ** (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)
1日目	200mg×1 4例	3.1 (3.0, 4.0)	491±174	169±96.4	6410±2680	
	400mg×1 4例	3.5 (1.9, 7.0)	818±420	324±164	11600±5630	
	400mg×2 33例	3.0 (2.0, 23.0)	1070±458	未測定		7850±2790
15日目	200mg×1 3例	3.0 (3.0, 7.0)	727±170	322±73.6	11000±766	
	400mg×1 4例	3.0 (2.0, 7.1)	1600±512	575±301	21200±9340	
	400mg×2 28例	3.0 (1.8, 8.0)	2320±1070	1170±588		19000±9090***

平均値±標準偏差、*、中央値 (最小値、最大値)、**：1日1回投与では投与後24時間値、1日2回投与では投与後12時間値、***：26例

(2) 海外第 I / II 相試験 (試験番号 2101、公表論文: N Engl J Med 2006; 354: 2542-51、実施期間: 2004年5月～実施中 [試験期間約22ヵ月*]、評価資料)

第 I A 相部分に組み入れられた外国人のイマチニブ治療に抵抗性又は不耐容のCML患者及び再発又は難治性Ph+ALL患者119例に本薬50、100、200、400、600、800若しくは1200mgを1日1回、又は1回400若しくは600mgを1日2回反復経口投与した際のPKが検討された。1日1回投与時の C_{max} 及びAUCは、50～400mgでは概ね用量に比例して上昇したが、400～1200mgではほぼ一定であった (下表参照)。

1日1回投与時のPKパラメータ

	例	t_{max} (h) *	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL) **	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	
1日目	50mg	7	3.0 (1.9, 4.0)	278±94	65±32	2970±960
	100mg	6	2.9 (1.1, 3.0)	466±285	99±66	4530±2300
	200mg	9	3.0 (1.9, 7.0)	927±562	252±126	10300±5000

(*：新薬承認情報提供時に置き換えた)

	400mg	10	3.0 (1.1, 10)	968±469	275±149	11300±5800
	600mg	6	5.5 (3.0, 7.3)	1450±550	406±241	17800±8000
	800mg	19	3.3 (1.3, 24)	956±544	331±238	11800±6800
	1200mg	10	3.2 (2.1, 9.8)	1540±900	337±221	15600±8500
15日目	50mg	2	3.0 (3.0)	403	99	4480
	100mg	2	3.1 (3.0, 3.1)	588	123	5400
	200mg	1	4.0	1190	396	14600
	400mg	9	4.0 (1.9, 7.0)	1960±1070	686±490	24900±15700
	600mg	4	3.1 (2.0, 6.9)	1980±1020	476±173	22800±9800
	800mg	17	3.1 (1.8, 7.3)	2190±1060	607±398	26600±14000
	1200mg	7	3.0 (2.0, 7.6)	2490±1420	585±326	28000±15000
28日目	50mg	1	3.0	166	39	2230
	100mg	0	—	—	—	—
	200mg	2	3.0 (3.0, 3.1)	1620	278	12100
	400mg	6	3.0 (3.0, 5.2)	1380±970	608±431	20400±13100
	600mg	2	3.1 (3.0, 3.2)	1840	544	23400
	800mg	13	3.1 (3.0, 9.1)	1580±870	446±208	19900±9100
	1200mg	7	3.0 (0.8, 5.2)	1930±1400	547±338	23200±13700

平均値±標準偏差、*: 中央値（最小値、最大値）、**: 投与後 24 時間値

投与開始15日目では、1回400mg 1日2回投与群のAUC（AUC₀₋₁₂の2倍値）は、1回800mg 1日1回投与群のAUC₀₋₂₄より約35%高く、1日用量は同一でも1日2回投与により曝露量が上昇した。しかし、1日2回投与時のAUCは、1回用量を600mgに増加しても、1回400mg投与時以上には上昇しなかった（下表）。

1日2回投与時のPKパラメータ

	1回用量	N	t _{max} (h) *	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL) **	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)
1日目	400mg	30	3.0 (2.0, 12)	808±421	359±170	5330±2210
	600mg	16	2.6 (1.2, 8.0)	1020±600	441±263	7050±4060
8日目	400mg	25	2.1 (0.0, 5.3)	2040±1160	861±471	15700±8300
	600mg	16	2.2 (0.0, 8.0)	2610±1190	1130±580	20700±8000
15日目	400mg	17	3.0 (0.0, 8.0)	2260±800	1030±550	18000±5900
	600mg	12	2.2 (1.1, 12)	2210±780	925±581	16400±6900

平均値±標準偏差、*: 中央値（最小値、最大値）、**: 投与後 12 時間値

1回400mg投与における投与初日及び定常状態（15日目）のAUC比から算出した平均蓄積率は、1日1回投与では2.0倍、1日2回投与では3.8倍であった。1日2回投与時の投与開始後8日目と15日目のAUC₀₋₁₂比（平均値±標準偏差）は1.0±0.44であったことから、本薬のPKは投与8日後までには定常状態に到達する、と申請者は考察している。

また、本薬のPKと有効性及び安全性について、以下の検討がなされた。

① 白血球数

第 I A 相部分に組み入れられた被験者で、本薬投与前の白血球数が高値（ $13 \times 10^9 \sim 201 \times 10^9/L$ ）を示した60例を対象として、本薬の用量又は曝露量（AUC₀₋₂₄）と薬力学効果（白血球数の投与前値からの変化率）との関係が検討された。その結果、本薬のAUCと白血球数の変化との間には関連が認められ、AUCが高い患者では白血球数がより低下する傾向がみられた。なお、本薬の用量と白血球数の変化の関連については、高用量では投与量比に応じた本薬の曝露量の上昇が認められないことが原因となり、明確な関連性は認められていない。

申請者は、以下の点から、本薬に耐容可能な限り高い曝露量が得られる用法・用量での投与が適切である、と考察している。

- ・ 申請用法・用量（1回400mg、1日2回経口投与）での平均AUC（36000ng・h/mL：15日目のAUC₀₋₁₂の2倍値）では白血球数が投与前値に比べて85%低下すると推定されたこと。
- ・ AUCが20000ng・h/mL未満では、白血球数の低下率は大幅に小さくなること。
- ・ 本薬のAUCの個体間変動の程度を考慮すると、400mg以下の用量の1日1回投与時には、十分な効果が期待できない可能性が考えられたこと。

② 血液学的効果及び細胞遺伝学的効果

第Ⅱ相部分に組み入れられ、かつPKデータが得られたCML-AP患者32例（このうち、本薬投与開始3カ月以内に血液学的効果が得られた患者は18例）を対象に、有効性（CML-AP患者での主要評価項目：血液学的効果）に及ぼす共変量の影響がロジスティック回帰分析により評価された結果、AUCが有意な共変量であることが示された、と申請者は説明している。

また、第Ⅱ相部分に組み入れられ、かつPKデータが得られたCML-CP患者65例（このうち、本薬投与開始3カ月以内に細胞遺伝学的効果が得られた患者は34例）を対象に、有効性（CML-CP患者での主要評価項目：細胞遺伝学的効果）に及ぼす共変量の影響がロジスティック回帰分析により評価された。その結果、AUC₀₋₂₄及び投与前の白血球数が有意な共変量であることが示され、本薬のAUC₀₋₂₄が高い症例、また投与前の白血球数が低い症例では細胞遺伝学的効果が得られる確率が高いと推定された、と申請者は説明している。

③ QTcF間隔

2101Ph I A試験に登録された全119例を対象に本薬の用量又は血清中濃度とQTcF間隔の投与前値からの変化量との関係が検討された。QTcF間隔は、50～1200mgの1日1回投与では明らかな延長はみられなかったが、1回400mg又は600mgの1日2回投与では延長する傾向が認められた（それぞれ6.2msec[90%CI：3.3, 9.1msec]）又は7.6msec[同：3.4, 11.7msec]）。また、QTcF間隔は、血清中本薬濃度の上昇に従って延長する傾向がみられた。両者の関係を線形混合効果モデルで解析した結果、申請用法・用量でのC_{max}に相当する2500ng/mLでは、QTcF間隔が13.1msec[同：8.8, 17.4msec]延長すると推定された。

また、2101試験の101例（CML-AP 39例、CML-CP 62例）を対象にUGT1A1遺伝子型と高ビリルビン血症との関係が検討された試験成績が参考資料として提出されている。検討の結果、TA6/TA6及びTA6/TA7遺伝子型と比較して、TA7/TA7遺伝子型は高ビリルビン血症の発現リスクが高かった、と申請者は説明している。

3) 薬物相互作用試験

(1) ケトコナゾールとの相互作用（試験番号2110、公表論文なし、実施期間：20■■年■■月～■■月、評価資料）

健康被験者26例を対象に、本薬のPKに及ぼすCYP3A4阻害剤（ケトコナゾール）の影響が検討された。用法・用量は、day 1及び12に本薬200mgを投与し、ケトコナゾール400mgはday 9～14に1日1回投与とされた。本薬のC_{max}及びAUC_{0-∞}は単独投与時と比べてケトコナゾール併用時で上昇した（下表）。一方、ケトコナゾールのPKには本薬の明らかな影響はみられなかった。以上より、申請者は、強力なCYP3A4阻害剤との併用投与は避ける必要があると考察している。

	単独	ケトコナゾール併用	比（併用／単独）**
t _{max} (h) *	4.0 (2.0, 8.0)	4.0 (2.0, 8.0)	
C _{max} (ng/mL)	356 ± 142	673 ± 279	1.84 (1.53, 2.20)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	8590 ± 4753	26682 ± 13703	3.01 (2.31, 3.93)
CL/F (L/h)	31.0 ± 17.0	12.3 ± 13.9	

Vz/F (L)	587 ± 385	333 ± 219	
t _{1/2} (h)	15.2 ± 9.3	32.7 ± 17.9	

平均値+標準偏差、*: 中央値 (最小値、最大値)、**: 幾何平均 (90%信頼区間)

(2) リファンピシンの相互作用 (試験番号 2115、公表論文なし、実施期間: 20 年 月~ 月、評価資料)

健康被験者15例を対象に、本薬のPKに及ぼすCYP3A4誘導剤 (リファンピシン) の影響が検討された。用法・用量は、day 1及び16に本薬400mgを投与し、リファンピシン600mgはday 8~19まで1日1回投与とされた。本薬のC_{max}及びAUCは本薬単独投与時と比べてリファンピシン併用投与時で低下した (下表)。以上より、申請者は、強力なCYP3A4誘導剤との併用投与は避ける必要があると考察している。

	単独	リファンピシン併用	比 (併用/単独) **
t _{max} (h) *	3.0 (2.0, 8.0)	4.0 (2.0, 6.0)	
C _{max} (ng/mL)	426 ± 150	149 ± 30	0.36 (0.31, 0.43)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	11217 ± 5155	2010 ± 579	0.20 (0.16, 0.25)
CL/F (L/h)	45.2 ± 24.6	216 ± 69	
Vz/F (L)	888 ± 305	4157 ± 1950	
t _{1/2} (h)	18.8 ± 10.0	14.6 ± 6.5	

平均値+標準偏差、*: 中央値 (最小値、最大値)、**: 幾何平均 (90%信頼区間)

(3) ミダゾラムとの相互作用 (試験番号 2108、公表論文なし、実施期間: 20 年 月、評価資料)

健康被験者18例を対象に、CYP3A4基質 (ミダゾラム) と本薬との薬物動態学的相互作用を検討するクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は各投与期においてミダゾラム4mg単独、本薬600mg単独、又は両剤の併用で単回経口投与した。ミダゾラムのC_{max}及びAUC並びに1-水酸化ミダゾラム (活性代謝物) のAUCは、本薬の併用によりミダゾラム単独投与時より上昇した (下表)。一方、本薬のPKはミダゾラムの併用により変化しなかった。以上より、申請者は、CYP3A4基質、かつ治療域の狭い薬剤と本薬を併用投与する場合には注意が必要であると考察している。

	ミダゾラム			1-水酸化ミダゾラム	
	単独	本薬併用	比 (併用/単独) **	単独	本薬併用
t _{max} (h) *	1.0 (0.5, 1.5)	0.5 (0.5, 1.5)		1.0 (0.5, 1.5)	1.0 (0.5, 2.0)
C _{max} (ng/mL)	38.5 ± 16.1	45.0 ± 17.5	1.20 (1.03, 1.38)	12.7 ± 8.9	13.4 ± 4.9
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	121 ± 73	157 ± 71	1.31 (1.16, 1.47)	30.8 ± 10.4	37.5 ± 11.6
CL/F (L/h)	40.9 ± 15.7	29.8 ± 10.5		ND	ND
Vz/F (L)	303 ± 99	281 ± 184		ND	ND
t _{1/2} (h)	5.8 ± 2.5	6.8 ± 4.2		6.6 ± 2.9	6.2 ± 3.4

平均値+標準偏差、*: 中央値 (最小値、最大値)、**: 幾何平均 (90%信頼区間)、ND: 算出せず

4) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

(1) PPK解析 評価資料

2101試験の第I相及び第II相部分における本薬投与症例のうちPKデータが得られた253例のデータを基に、NONMEMを用いたPPK解析が実施された。血清中本薬濃度推移は2-コンパートメントモデルにて解析され、本薬のPKに影響を及ぼす共変量 [人口統計学的数値 (年齢、性別、体重、人種)、タンパクの遺伝子型 (UGT1A1、Breast cancer resistance protein (ABCG2))、臨床検査値 (アルブミン、血清クレアチニン、CLcr、Hb、ALT、AST、白血球数、直接及び間接ビリルビン、好中球数)、併用薬 (PPI、P-gpの阻害剤及び基質、CYP3A4/5

の基質、誘導剤及び阻害剤)] が検討された。その結果、性別はBAの有意な共変量であり、本薬のAUCは男性に比べて女性で約20%高値を示すと推定された。また、ASTが正常値上限の3倍を示す症例では、本薬のAUCは正常値範囲の症例に比して16%上昇すると推定された。

(2) PPK解析 参考資料

上記 (1) のPPK解析で構築したモデルを用いて、PPK解析 (1) 以降の2101試験 (第II相部分) から得られたデータを加えた計436例のデータを基に、本薬のPK及びPKと有効性及び安全性との関係が検討された結果、以下の知見が得られた。

- ・ 本薬のCLについて、血中総ビリルビンが有意な共変量であったが、総ビリルビンが2倍に上昇したときの本薬のCLの低下は7%と推定され、影響は小さいと考えられた。
- ・ 本薬400mgを1日2回投与した際の曝露量は、第I A相部分に比べて第II相部分では17%低かった。なお、この原因として、①第II相部分では第I A相部分に比べて t_{max} に相当する時点付近での採血数が少ないため、曝露量が適切に推定されていない可能性、②第II相部分では本薬の主代謝酵素であるCYP3A4の阻害剤を併用禁止としたことが考えられたが、原因を明らかにすることはできなかった。
- ・ 総ビリルビン上昇及びリパーゼ上昇と本薬のAUC₀₋₂₄に関連が認められた。本薬のAUC₀₋₂₄が10000ng·h/mL上昇した際、総ビリルビンは22%上昇すると推定されたが、リパーゼの上昇は4%と推定され、リパーゼ上昇への本薬AUC₀₋₂₄の影響は小さいと考えられた。
- ・ CML-AP患者では、本薬のAUC₀₋₂₄が血液学的効果の有意な共変量であることが示された。
- ・ CML-CP患者では、投与前の白血球数及び本薬のAUC₀₋₂₄が細胞遺伝学的効果の有意な共変量であることが示され、投与前白血球数が低い症例、また本薬のAUC₀₋₂₄が高い症例で細胞遺伝学的効果が得られる確率が高いと推定された。

(3) PPK解析 参考資料

上記 (1) のPPK解析で構築したモデルを用い、2101試験第I A相部分の外国人患者95例及び1101試験の日本人患者41例のデータを基に、人種 (日本人又は外国人) を共変量として本薬のPKパラメータに対する影響が検討された。その結果、日本人患者の末梢分布容積の推定値は外国人患者の67%であったが、モデルにより推定された日本人患者のC_{max}、C_{min}及びAUCの外国人患者に対する比は0.94~1.02であり、民族差は検出されなかったことから、末梢分布容積の差は本薬の曝露量に影響しないと考えられた。また、上記 (1) のPPK解析と同様に体重は本薬のPKに影響しなかった。以上より、本薬のPKには明らかな民族差はないと考えられた。

5) 日本人と外国人のPKに関する考察

日本人患者 (1101試験) と外国人患者 (2101試験第I A相部分) における本薬のPKパラメータを比較した (下表)。定常状態 (15日目) における本薬のPKパラメータは、200mg1日1回投与は例数が少ないために明確ではないものの、400mg1日1回投与及び400mg1日2回投与では日本人と外国人で類似しており、明らかな民族差はみられなかった。

			N	t_{max} (h) ^a	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL) ^b	AUC (ng·h/mL) ^c
200mg 1日1回	1日目	日本人	4	3.1 (3.0, 4.0)	491±174	169±96.4	6410±2680
		外国人	9	3.0 (1.9, 7.0)	927±562	252±126	10300±5000
	15日目	日本人	3	3.0 (3.0, 7.0)	727±170	322±73.6	11000±766
		外国人	1	4.0	1190	396	14600
400mg 1日1回	1日目	日本人	4	3.5 (1.9, 7.0)	818±420	324±164	11600±5630
		外国人	10	3.0 (1.1, 10)	968±469	275±149	11300±5800
	15日目	日本人	4	3.0 (2.0, 7.1)	1600±512	575±301	21200±9340
		外国人	9	4.0 (1.9, 7.0)	1960±1070	686±490	24900±15700

400mg	1 日目	日本人	33	3.0 (2.0, 23.0)	1070±458	not measured	7850±2790
		外国人	30	3.0 (2.0, 12)	808±421	359±170	5330±2210
1 日 2 回	15 日目	日本人	28	3.0 (1.8, 8.0)	2320±1070	1170±588	19000±9090 ^d
		外国人	17	3.0 (0.0, 8.0)	2260±800	1030±550	18000±5900

平均値±標準偏差、a: 中央値（最小値，最大値）、b: 1日1回投与では投与後24時間値、1日2回投与では投与後12時間値、c: 1日1回投与ではAUC₀₋₂₄、1日2回投与ではAUC₀₋₁₂、d: N=26

PPK 解析においても、本薬の PK に日本人と外国人で明らかな差はないと考えられた（「4 母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）。また、肝代謝型薬剤である本薬の主代謝酵素 CYP3A4 には複数の遺伝多型が知られているが、当該酵素活性に明らかな人種差は報告されていないため、本薬の代謝に明らかな人種差はないと考えられた。

以上より、本薬の PK には明らかな人種差はない、と申請者は考察している。

<機構における審査の概要>

1) 日本人と外国人の PK

機構は、日本人における PK の検討は 2 用量（3 用法・用量）のみであり、線形性等を含め日本人と外国人における本薬の PK の十分な比較は困難であるとする。提出された試験成績においては、日本人と外国人とで本薬の PK に明らかに異なる傾向は示されていないが、本薬の臨床使用においては、血清中本薬濃度に依存して有害事象の発現率が上昇することが示唆されていること、本薬の PK の個体間変動が大きいこと、日本人患者での本薬の投与経験は限られていること、及び PPK 解析から女性や肝機能障害を有する患者では高曝露となる傾向が示されていることを踏まえ、個々の患者における有害事象の発現に十分留意し、必要に応じて休薬、減量等の適切な措置を講じる必要があると考える。

2) 用法

申請用法・用量は、「通常、成人にはニロチニブとして400mgを1日2回、朝及び就寝前の空腹時に経口投与する。なお、血液所見、症状により適宜減量する。」と設定されている。

機構は、投与時間を就寝前と設定すること及び推奨する投与間隔の設定根拠について、臨床薬理学的観点から説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬のBAは食事の影響を受けること、及び夕食には脂肪分を多く含む食事を摂取する可能性が高いことから、夕食後2時間は服用を確実に避ける必要があると考える。通常、夕食摂取直後に就寝することは少なく、「就寝前」と設定することにより夕食摂取2時間以上経過後に服用することになると考えた。また、投与間隔は、等間隔（12時間毎）に投与することを意図しているが、12時間毎投与の用法は日本の慣習に馴染みにくく、飲み忘れ等のコンプライアンスの低下が懸念されたため、朝及び就寝前の投与とした。しかしながら、この表記では患者の生活習慣により投与間隔が大きく異なる可能性が考えられるため、用法・用量を「通常、成人にはニロチニブとして1回400mgを1日2回、12時間毎を目安に空腹時に経口投与する。」と変更する。また、空腹時投与をより徹底させるため、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、空腹時投与に関する記載を行い、併せて食事の影響のデータ（薬物動態の項）を参照するよう変更する。

機構は、申請用法における投与時期に関する内容は、12 時間毎投与を意図したものであることを理解した。国内外の臨床試験において得られた有効性及び安全性に関する試験成績を含め、用法・用量の設定に関する審査の概要は「4.3 臨床の有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概略> 5) 用法・用量について」の項に記載する。

PPK 解析の結果、申請用法・用量での C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ は、日本人及び外国人ともに朝投与時に比べて夜投与時で高値を示すと推定されている。

機構は、投与時間帯毎に PK パラメータに差異が示唆された理由、及び当該試験成績を踏まえた注意喚起の必要性について見解を求め、申請者は以下の旨を回答した。

投与時間帯毎のPKパラメータは、2101試験のデータに基づくPPK解析による推定値である。推定に用いた基本モデル構築時に、BAに対して投与時間帯を考慮した方がモデルのあてはまりが良好であったため、BAに対して投与時間帯を組み込んだモデルを使用した。使用可能であった夜投与後データは朝投与後に比べて少なく、またその大部分は投与12時間後の値（朝投与後24時間値）であった。したがって、服薬時刻及び採血時刻の誤差がモデルの推定値に大きく影響すると考えられ、推定値に十分な精度及び信頼性があるとは言えないため、数値の解釈には注意が必要であると考え。なお、夜投与後のBAの推定値が高くなった原因として、PK測定用採血前夜の服薬時刻、食事時刻、食事内容等が考えられたが、当該情報は収集されていないため、それらの影響は不明である。

また、①投与時間帯毎のPKパラメータは、PPK解析による推定値であること、②C_{max}、AUC₀₋₁₂及びC_{min}の投与時間帯による推定値の違いは0.95～1.16倍と僅かであったことから、朝夜の投与時間帯によるPKの違いに関する注意喚起は必要ないと考え。

機構は、朝又は夜投与時のPKパラメータの推定値の違いについては精度及び信頼性が十分ではないと説明する一方で、当該推定値の差が僅かであることを理由に注意喚起が必要ないとする申請者の主張には矛盾があると考え。しかし、利用可能な夜投与後の採血点は限られており、前夜の服薬時刻等の本薬のPKに影響する可能性のある要因に関する正確な情報も得られていないこと、朝又は夜投与時のPKパラメータの差異の有無及びその程度は明確ではないが、特に問題となる程の差異が認められていないことから、申請者の回答を了承した。

3) 曝露と安全性（心伝導系）との関係

安全性について、健康成人を対象に本薬の心電図への影響が検討された海外第I相試験（2119試験）では、申請用法・用量での血清中本薬濃度に相当する濃度が得られるように用法・用量を設定したと説明されている（「4.2 臨床薬理に関する資料 1）（2）海外第I相試験」の項参照）。

機構は、2119試験の各コホート及び申請用法・用量でのC_{max}を踏まえ、2119試験成績に基づいて申請用法・用量での本薬の心電図に及ぼす影響を考察する上で留意すべき事項について見解を求め、申請者は以下の旨を回答した。

2119試験の各コホートのC_{max}は、1101試験で日本人白血病患者に申請用法・用量で本薬を投与したときのC_{max}より低値を示した（下表参照）。

	用法・用量	例	C _{max} (ng/mL) 平均値±標準偏差
1101試験	400mg 1日2回、15日間投与（空腹時投与）	28	2,320±1070
2119試験	400mg 1日1回、3日間投与（空腹時投与）	15	505±217
	400mg 1日2回、3日間投与（空腹時投与）	14	890±281
	400mg 1日1回、8日間投与（空腹時投与）	15	542±265
	800mg 単回投与（高脂肪食後投与）	14	1,669±443
	400mg 1日1回、3日間投与（高脂肪食後投与）	14	1,532±416

2119試験で得られた血清中本薬濃度とQTcF間隔の投与前からの変化量（ Δ QTcF）との関係性を評価した結果、血清中本薬濃度の上昇に従ってQTcF間隔が延長する傾向が認められた（直線の傾き：0.008329ms/ng/mL）。しかし、2119試験における血清中本薬濃度の95パーセンタイルは1,310ng/mLであり、当該濃度を大きく上回る範囲での Δ QTcF推定値の信頼度は低下するため、日本人白血病患者に本薬を申請用法・用量で投与したときのC_{max}（2,320ng/mL）に相当する濃度域での Δ QTcFを正確には推定できなかった。したがって、2119試験成績に基づいて日本人白血病患者に本薬を申請用法・用量で投与したときの心電図（ Δ QTcF）に及ぼす影響は定量的には推定できないと考える。

機構は、2119 試験における各コホートの本薬の平均 C_{max} は日本人患者における申請用法・用量での平均 C_{max} を下回っているが、血清中本薬濃度に依存した QTcF 間隔の延長が示唆されていることから、2119 試験では申請用法・用量での本薬の心電図に及ぼす影響を過小評価している可能性は否定できないと考える。2119 試験成績に基づく注意喚起を行う際には、申請者の説明のとおり、申請用法・用量より低曝露での検討結果であり、申請用法・用量での本薬の心電図に及ぼす影響を定量的に評価することが困難であることについても、併せて的確に医療現場に周知すべきと考える。

4) 肝機能障害を有する被験者を対象とした試験

承認申請時において、肝機能障害を有する被験者を対象とした海外臨床試験（2116 試験）が2019年に終了予定とされていた。

機構は、2116 試験成績を提出するよう求め、また肝機能障害を有する患者における本薬の PK に関して、当該試験成績に基づく海外での注意喚起及び情報提供の内容を踏まえ、本邦での注意喚起等の内容を説明するよう求め、申請者は、以下の旨を回答した。

肝機能障害（軽度: Child-Pugh分類A、中等度: 同分類B、重度: 同分類C）を有する被験者及び正常肝機能被験者に本薬200mgを単回投与した際のPKパラメータを比較した（下表）。

		幾何平均	肝機能正常被験者に対する比（90%信頼区間）
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	軽度	13001.9	1.35 (0.91, 2.02)
	中等度	13017.9	1.35 (0.89, 2.07)
	重度	11439.5	1.19 (0.80, 1.78)
	正常	9610.7	
C_{max} (ng/mL)	軽度	448.1	1.15 (0.79, 1.66)
	中等度	296.8	0.76 (0.52, 1.10)
	重度	217.8	0.56 (0.38, 0.81)
	正常	391.3	
$t_{1/2}$ (hr)	軽度	15.1*	
	中等度	21.6*	
	重度	32.4*	
	正常	16.0*	

*: 算術平均

また、本薬単回投与時の試験成績より本薬200mgを1日2回反復経口投与時の血清中本薬濃度推移を算出した結果、軽度、中等度又は重度肝機能障害を有する被験者の定常状態での本薬の C_{max} は、肝機能正常者に比べてそれぞれ1.29倍、1.18倍又は1.22倍高くなると予測され、 $AUC_{0-\infty}$ は、肝機能正常者に比べてそれぞれ1.33倍、1.35倍又は1.34倍高くなると予測された。以上より、肝機能障害による本薬の曝露量の増加は僅かであり、白血病患者に本薬を申請用法・用量（1回400mg、1日2回反復経口投与）で投与したときの定常状態での C_{max} 及び AUC の個体間変動（変動係数: 30~60%）の範囲内であったことから、肝機能障害を有する患者に対して本薬の減量等の用量調節は必要ないと考えられる。

Novartis Pharma社の中核データシート（CDS: 2008年7月改訂）では、当該試験成績に基づいて肝機能障害がPKに及ぼす影響に関する記載を改訂し、情報提供していることを踏まえ、本邦においても当該試験成績に基づいて、添付文書に肝機能障害の AUC 及び C_{max} への影響の程度を記載する。

機構は、本薬の安全性やPKの個体間変動の程度も考慮すると、肝機能障害を有する患者に対して用法・用量を調節する必要性は必ずしも高くないと考え、回答を了承した。ただし、肝機能障害により本薬が高曝露となる傾向にあり、患者によっては肝機能正常者における個体間変動の範囲を上回る可能性も考えられることから、肝機能障害を有する患者に本薬を投与する際には、より慎重な観察が必要と考える。

5) 薬物動態学的相互作用

機構は、UGT1A1を介した相互作用に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬は*in vitro*でUGT1A1を競合的に阻害することが示されていることから、本薬のUGT1A1を介した相互作用に関する情報提供が必要と考え、添付文書の「使用上の注意」の項（相互作用）において、UGT1A1により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある旨を注意喚起する。

機構は、回答を了承した。参考資料では、一部のUGT1A1遺伝子型では高ビリルビン血症の発現リスクが高いとの結果も示されていることから（「4.2 臨床薬理に関する資料 2」

(2) 海外第 I/II 相試験」の項参照)、当該検討結果に加えUGT1A1遺伝子型と本薬の安全性に関する新たな知見が得られた場合にも、医療現場に適切に情報提供等を行う必要があると考える。

また、機構は、承認申請時点で本薬との薬物動態学的相互作用に関して検討中又は検討予定であった臨床試験について、①試験計画及び成績の概要、②試験成績を踏まえた新たな注意喚起等の必要性和その内容を説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

承認申請時点で本薬との薬物動態学的相互作用を検討予定であった被験物質は、esomeprazole（「4.1 生物薬剤学に関する資料 1」本薬のPKに及ぼす食事及び消化管内pHの影響」の項参照）、グレープフルーツジュース、ワルファリン及びイマチニブであった。

(1) グレープフルーツジュース

健康被験者を対象に、CYP3A4及びP-gpの阻害作用を有するグレープフルーツジュースが本薬（CYP3A4及びP-gpの基質）のPKに及ぼす影響を評価するクロスオーバー試験（2122試験）を海外で実施した。その結果、本薬の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、グレープフルーツジュース摂取により変化しなかったものの、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は非摂取時に比べてそれぞれ1.6倍及び1.3倍高値を示した。したがって、本薬投与時にはグレープフルーツジュースの摂取を避けることが望ましいと考え、添付文書で注意喚起を予定している。

(2) ワルファリン

本薬は*in vitro*試験でCYP2C9を阻害した（ K_i 値: $0.13\mu\text{mol/L}$ ）ことから、CYP2C9基質であり、治療域の狭い薬剤であるワルファリンとの相互作用（ワルファリンのPK及び薬力学効果）を検討するクロスオーバー試験（2123試験）を、健康成人を対象に海外で実施中である。当該試験成績は20██年██月には得られる予定であり、試験成績を踏まえて注意喚起の必要性を検討する。

(3) イマチニブ

消化管間質腫瘍患者を対象に本薬とイマチニブ併用時の安全性及び耐容性を検討する海外第 I 相試験（2103試験、実施中）において、両剤の薬物動態学的相互作用が評価された。コホート2～5では、治験開始時にイマチニブのPKを定常状態に到達させるよう、少なくとも治験開始2週間前から下表の用法・用量にてイマチニブを反復投与した。

コホート	本薬	イマチニブ
1	400mg 1日2回	
2	200mg 1日1回	400mg 1日2回
3	400mg 1日1回	400mg 1日2回
4	400mg 1日2回	400mg 1日2回
5	400mg 1日2回	400mg 1日1回

① 本薬のPK

本薬単独投与時に比べてイマチニブ併用時の AUC_{0-t} は1.2～1.4倍、 C_{max} は1.4～1.5倍高く、

CL/Fは本薬単独投与群の0.7～0.8倍であったことから、イマチニブは本薬のクリアランスを阻害し、血清中本薬濃度を上昇させる可能性が示唆された。

② イマチニブのPK

イマチニブのPKは、本薬併用前 (day -1) 及び本薬併用時 (day 8又は15) に評価された。イマチニブ単独投与時に比べて本薬併用時のAUC_{0-t}は1.2～1.4倍、C_{max}は1.1～1.3倍高かった。一方、本薬併用時の脱メチル体 (主代謝物) とイマチニブ未変化体のAUC_{0-t}比は、イマチニブ単独投与時の0.6～0.8倍であった。以上より、本薬はイマチニブのクリアランスを阻害し、血清中イマチニブ濃度を上昇させる可能性が示唆された。

以上の2103試験結果を踏まえ、Novartis Pharma社の中核データシート (2008年7月改訂) ではイマチニブとの相互作用について追記しており、本邦でも添付文書において当該試験成績に基づく注意喚起を追加する。

機構は、本薬との薬物動態学的相互作用については、今後試験成績が得られ次第、速やかに情報提供するとともに、非臨床試験を含めて更なる検討の必要性も十分議論する必要があると考える。

4.3 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>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第I相試験1試験、国内第II相試験1試験、海外第I相試験1試験、海外第II相試験2試験の計5試験が提出された。また、参考資料として、国内試験1試験、海外試験6試験の成績が提出された (「臨床成績一覧」参照)。

なお、本項において、略号は以下の内容を示す。

略号	英語	日本語
BID	bis in die	1日2回投与
CI	confidence interval	信頼区間
CEL	chronic eosinophilic leukemia	慢性好酸球性白血病
CHR	complete hematological response	血液学的完全寛解
CML-AP	chronic myelogenous leukemia in accelerated phase	慢性骨髄性白血病-移行期
CML-BC	chronic myelogenous leukemia in blast crisis	慢性骨髄性白血病-急性期
CML-CP	chronic myelogenous leukemia in chronic phase	慢性骨髄性白血病-慢性期
CyR	cytogenetic response	細胞遺伝学的寛解
CCyR	complete cytogenetic response	細胞遺伝学的完全寛解 (Ph+細胞 0%)
CR	complete response	完全寛解
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ELN	European Leukemia Net	欧州白血病ネット
HES	hypereosinophilic syndrome	好酸球増多症候群
HR	hematological response	血液学的効果
HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
IFN α	interferon alpha	インターフェロン アルファ
Major CyR	major cytogenetic response	— (Ph+ 細胞 0～35%)
Minor CyR	minor cytogenetic response	— (Ph+ 細胞 36～65%)
Minimal CyR	minimal cytogenetic response	— (Ph+ 細胞 66～95%)

MTD	maximum tolerated dose	最大耐容量
NEL	no evidence of leukemia	白血病の証拠なし
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PCyR	partial cytogenetic response	細胞遺伝学的部分寛解 (Ph+細胞 1~35%)
Ph+ ALL	Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia	フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
QD	quaque die	1日1回投与
RTC	return to chronic phase	慢性期への回復
SM	systemic mastocytosis	全身性肥満細胞症
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬

臨床成績一覧

区分	地域	試験名	相	対象	用法・用量	本薬投与症例数	主な評価項目、投与期間
評価	国内	1101Ph1 ^{*1}	I	CML-CP、CML-AP、CML-BC、Ph+ ALL	200mgQD 400mgQD 400mgBID	計 11 例 (CML-CP: 5 例、CML-AP: 2 例、CML-BC: 2 例、Ph+ ALL: 2 例)	安全性、PK 3 サイクル ^{#1}
		1101Ph2 ^{*1}	II	CML-CP、CML-AP、CML-BC、Ph+ ALL	400mgBID	計 34 例 (CML-CP: 16 例、CML-AP: 7 例、CML-BC: 4 例、Ph+ ALL: 7 例)	安全性、PK 3 サイクル ^{#1}
	海外	2101Ph1A ^{*2}	I	CML-CP、CML-AP、CML-BC、Ph+ ALL	50~1200mg QD 400mgBID 600mgBID	計 119 例 (CML-CP: 17 例、CML-AP: 56 例、CML-BC: 33 例、Ph+ ALL: 13 例) (120 日アップデート: 119 例)	安全性、PK 約 8 カ月 ^{#3}
		2101Ph2E1 ^{*2}	II	他の TKI の治療歴がない CML-AP	400mgBID (600mgBID に増量可)	89 例 (120 日アップデート: 120 例)	血液学的効果、安全性 4 カ月 ^{#4}
		2101Ph2E2 ^{*2}		他の TKI の治療歴がない CML-CP	400mgBID (600mgBID に増量可)	282 例 (120 日アップデート: 318 例)	細胞遺伝学的効果、安全性 6 カ月 ^{#5}
参考	国内	1101Ph1 継続 ^{*3}	継続	CML-CP、CML-AP、CML-BC、Ph+ ALL	200mgQD 400mgQD 400mgBID	計 11 例 (CML-CP: 5 例、CML-AP: 2 例、CML-BC: 2 例、Ph+ ALL: 2 例) (1101Ph1 + 1101Ph1 継続)	安全性 12 サイクル ^{#1、#6}
		1101Ph2 継続 ^{*4}		CML-CP、CML-AP、CML-BC、Ph+ ALL	400mgBID	計 34 例 (CML-CP: 16 例、CML-AP: 7 例、CML-BC: 4 例、Ph+ ALL: 7 例) (1101Ph2 + 1101Ph2 継続)	安全性 12 サイクル ^{#1、#2、#6}
	海外	2101Ph2E7	II	他の TKI の治療歴も有する CML-AP	400mgBID (600mgBID に増量可)	10 例	有効性、安全性 約 3 カ月 ^{#3}
		2101Ph2E8		他の TKI の治療歴も有する CML-CP	400mgBID (600mgBID に増量可)	26 例	有効性、安全性 約 4.5 カ月 ^{#3}
		2101Ph2E3		CML-BC (他の TKI 治療歴も有する患者も含む)	400mgBID (600mgBID に増量可)	110 例 (120 日アップデート: 159 例)	有効性、安全性 約 2.7 カ月 ^{#3}
		2101Ph2E4		Ph+ ALL	400mgBID (600mgBID に増量可)	34 例	有効性、安全性 約 4 カ月 ^{#3}
		2101Ph2E5		HES/CEL	400mgBID (600mgBID に増量可)	11 例	有効性、安全性 約 4 カ月 ^{#3}
2101Ph2E6	SM	400mgBID (600mgBID に増量可)	60 例	有効性、安全性 約 4 カ月 ^{#3}			

*1: 1101 試験は海外での推奨用量までの耐容性及び安全性評価を主たる目的とした第 I 相部分と、疾患別の

- 有効性及び安全性評価を目的とした第Ⅱ相部分から構成される。1101試験の第Ⅱ相部分での集計には、第Ⅰ相部分で400mg BIDが投与されたCML-CP患者2例、CML-BC患者1例の結果が含まれている。
- *2: 2101試験は耐容性及び安全性評価を主たる目的とした第ⅠA相部分と、疾患別の有効性及び安全性評価を目的とした第Ⅱ相部分から構成される。第Ⅱ相部分は、疾患別に集計されており、承認申請時点では、データが得られている2101E1試験（CML-AP）及び2101E2試験（CML-CP）の報告書が提出された。
 - *3: 1101継続投与試験のうち、第Ⅰ相部分に登録された被験者の継続投与試験成績が提示された。
 - *4: 1101継続投与試験のうち、第Ⅱ相部分に登録された被験者の継続投与試験成績が提示された。集計には、第Ⅰ相部分で400mgBIDが投与されたCML-CP患者2例、CML-BC患者1例の結果が含まれている。
- #1: 1サイクルは28日間である。
 - #2: 承認申請後（20■■年■■月■■日）に提出された。
 - #3: 承認申請時点では実施中であり、データカットオフ時点の曝露期間の平均値を示す。
 - #4: 承認申請時、本薬が投与された最初の64例（有効性評価対象）が4カ月以上の投与又は治験中止した時点でデータカットオフされた。
 - #5: 承認申請時、本薬が投与された最初の132例（有効性評価対象）が6カ月以上の投与又は治験中止した時点でデータカットオフされた。
 - #6: 治験中止例を除くすべての被験者が12サイクル以上投与された時点でデータカットオフされた。

各試験の概要は下記のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、またPKに関する試験成績は「4.1 生物薬剤学に関する資料」又は「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

1) 国内第Ⅰ相試験（試験番号1101Ph1、公表論文なし、実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料）

イマチニブ抵抗性又は不耐容のCML及び再発又は難治性のPh+ ALL成人患者を対象（目標症例数9～18例）に、本薬400mgBIDまでの忍容性、安全性、DLTを検討する目的の多施設共同非盲検試験が、第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅰ相部分として、国内16施設で実施された。

イマチニブ抵抗性及び不耐容は以下のように定義された。

イマチニブ抵抗性のCML-CPの定義は、イマチニブによる治療中に、①治療3カ月後にCHRが得られない又は消失、②治療6カ月後にMinimal CyRが得られない又は消失、③治療12カ月後にMajor CyR（CCyR+PCyR）が得られない又は消失、④CyRの再発（骨髄中Ph陽性細胞の30%以上の増加）、⑤クローン進化、のいずれかに該当し、かつ、600mg/日以上の本薬投与を3カ月以上実施していること（イマチニブ不耐容のCMLの基準を満たした場合又は血球増多、疾患関連症状の発現、若しくは特定のアミノ酸変異の検出によりPDとされた場合を除く。）、とされた。

イマチニブ抵抗性のCML-AP及びBCの定義は、600mg/日以上イマチニブによる治療中に、①CPからAP又はBC、若しくはAPからBCへのPD、②CML-BCで2週間以上病状が継続、③血球増多によるPD、④4週間以上の治療でもHRが得られない、のいずれかに該当すること（イマチニブ不耐容のCMLの基準を満たした場合を除く。）とされ、イマチニブの投与量が600mg/日未満の場合は特定のアミノ酸変異が検出されることとされた。さらに、イマチニブ抵抗性のCML-CPの定義を満たしCML-AP又はCML-BCとなった患者も適格とされた。

イマチニブ不耐容のCMLの定義はMajor CyRが得られなかった患者のうち、①適切な支持療法を実施しても持続するGrade3又は4の有害事象によりイマチニブ治療を中止した場合、又は②Grade2の有害事象が適切な支持療法にもかかわらず1カ月以上持続するか、減量又は投与中断を行っても3回を超えて再発した患者、とされた。

用法・用量は、本薬200mgQD（コホート1）、400mgQD（コホート2）、400mgBID（コホート3）を空腹時（朝食及び夕食後2時間以上絶食後に本薬を服薬し、本薬服薬後2時間は絶食する。）に投与することとされ、28日間を1サイクルとして、忍容できない毒性若しくはPDが認められるまで、又は患者にとってベネフィットがないと担当医師が判断するま

で、治療が継続された。また、本試験では第3サイクルまで本薬の投与が継続可能とされた。

本試験に登録された12例の被験者のうち、11例（200mgQD群4例、400mgQD群4例、400mgBID群3例）に本薬が投与され、intent-to-treat (ITT) 集団及び安全性解析集団とされた。また、本薬を14日以上投与されなかった1例と選択基準を満たさなかった1例を除く9例（各群3例）が、MTD評価集団とされた。

MTD評価集団では、いずれの投与群においてもDLT評価期間（1サイクル）中にDLTは認められなかった。当該結果より、海外第II相試験（2101Ph2試験）で用いられた400mgBIDまでの日本人の忍容性が確認され、国内第II相試験（1101Ph2試験）の推奨用量は400mgBIDに決定された。

有効性について、best responseでのHR及び細胞遺伝学的効果の評価結果（ITT集団）は下表のとおりであった。

疾患・病期	HR (best response)	細胞遺伝学的効果 (best response)
CML-CP (N=5)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1例（400mgQD群）がCHR ・ 1例（200mgQD群）がPD ・ 3例（400mgQD群1例、400mgBID群2例）はベースライン時にCHR 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1例（400mgQD群）がCCyR ・ 1例（400mgBID群）がPCyR ・ 1例（400mgBID群）がminor CyR ・ 2例（200mgQD群1例、400mgQD群1例）は評価不能
CML-AP (N=2)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2例（400mgQD群）全例がRTC 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1例（400mgQD群）はNone* ・ 1例は評価不能
CML-BC (N=2)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1例（200mgQD群）がPD ・ 1例（400mgBID群）がRTC 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1例（400mgBID群）がCCyR ・ 1例（200mgQD群）がMinimal CyR
Ph+ ALL (N=2)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1例（200mgQD群）がPR ・ 1例（200mgQD群）がPD 	評価せず

*: 細胞遺伝学的効果認められず（Ph+細胞>95%）

治験期間中に死亡例は認められなかったが、3例が治験中止後の追跡調査期間中に死亡（敗血症及びPD1例、PD2例）した。

なお、1101試験（第I相部分）を完了した患者11例のうち、200mgQD群の3例を除く8例が継続投与試験（1101Ph1継続試験、参考資料）に移行したが、試験期間約17ヵ月*時点で、死亡例は認められなかった。

2) 国内第II相試験（試験番号1101Ph2、公表論文なし、実施期間：2006年5月～20██年██月、評価資料）

イマチニブ抵抗性又は不耐容のCML-CP（第1群）、イマチニブ抵抗性又は不耐容のCML-AP/BC（第2群）及び再発又は難治性のPh+ ALL（第3群）を対象（目標症例数；各群6例、計18例）に本薬の安全性、忍容性及びPKを検討する目的の多施設共同非盲検非対照試験が、国内19施設で実施された。

用法・用量は、本薬400mgBIDを空腹時（朝食及び夕食後2時間以上絶食後に本薬を服薬し、本薬服薬後2時間は絶食する。）に投与することとされ、28日間を1サイクルとして3サイクルまで繰り返すこととされた。

本試験には32例が登録され、本試験の第II相部分で本薬が投与された31例（CML-CP14例、CML-AP7例、CML-BC3例、Ph+ ALL7例）に本試験の第I相部分で本薬400mgBIDが投与された3例（CML-CP2例、CML-BC1例）を加えた34例が、ITT集団及び安全性解析対象集団とされた。

（*：新薬承認情報提供時に置き換えた）

有効性について、best response での HR（治験担当医師判定）及び細胞遺伝学的効果の評価結果（ITT 集団）は下表のとおりであった。なお、HR の評価では、ベースラインで CHR が認められていた被験者は評価対象外（Not evaluable）とされた。また、本薬投与後に一度も HR が判定されなかった被験者、又は特定の理由により効果の判定が評価不能のみであった被験者は評価不能（Not assessable）とされ、無効例とされた。

疾患・病期	HR (best response)	細胞遺伝学的効果 (best response)
CML-CP (N=16)	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 6/6 例 (100%) (95%信頼区間 (95%CI) : [54.1%, 100%]) で HR が得られた。 ・ 6 例が CHR ➢ 10 例が Not evaluable 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 10/16 例 (62.5%) (95%CI [35.4%, 84.8%]) で Major CyR が得られた。 ・ 7 例が CCyR ・ 3 例が PCyR ➢ 2 例が minor CyR、4 例が minimal CyR
CML-AP (N=7)	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 5/7 例 (71.4%) で HR が得られた。 ・ 1 例が CHR ・ 3 例が marrow response (MR)/NEL ・ 1 例が RTC ➢ 1 例が SD、1 例が Not assessable 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 1/7 例 (14.3%) で Major CyR が得られた。 ・ 1 例が CCyR ➢ 3 例が minimal CyR、1 例が None
CML-BC (N=4)	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 2/4 例 (50%) で HR が得られた。 ・ 1 例が CHR ・ 1 例が RTC ➢ 2 例が SD 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 2/4 例 (50.0%) で Major CyR が得られた。 ・ 2 例が CCyR ➢ 1 例が minor CyR、1 例が Not assessable
再発・難治性 Ph+ ALL (N=5)	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 1/5 例 (20%) で HR が得られた。 ・ 1 例が CR ➢ 1 例が SD、3 例が PD 	評価せず
微小残存病変を 有する Ph+ ALL (N=2)	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 2/2 例 (100%) で HR が得られた。 ・ 2 例が CR 	評価せず

上記結果より、本薬400mgBID投与はイマチニブ抵抗性又は不耐容のCML（CP、AP及びBC）及び再発又は難治性Ph+ ALLに対して、有効性（HR又は細胞遺伝学的効果）を示した、と申請者は説明している。

治験期間中に死亡は1例（CML-BC）認められた。当該症例は64歳女性で、QTcF間隔延長、洞機能不全症候群等の伝導障害に関連する事象も認められ、同時期に発現した背部痛により本薬投与14日目に本薬の投与が中止され、投与中止2日目に重篤な有害事象（心タンポナーデ及び心嚢液貯留）による心不全にて死亡した。心タンポナーデ及び心嚢液貯留は、本薬との因果関係が否定されなかった。

なお、1101試験の第II相部分に登録され、かつ本薬が投与された31例、及び第I相部分に登録され、かつ本薬400mgBIDが投与された3例の計34例のうち、25例が継続投与試験（1101Ph2継続試験、参考資料）に移行したが、試験期間約20ヵ月*時点で、新たな死亡例は認められなかった（機構注：当該試験成績は、承認申請後の20■■年■■月■■日に提出されている。）。

3) 海外第I相試験（試験番号2101Ph1A、公表論文: N Engl J Med 2006; 354: 2542-51、実施期間: 2004年5月～実施中 [試験期間約22ヵ月*]、評価資料）
イマチニブ抵抗性のCML-CP、CML-AP及びCML-BC若しくは再発又は難治性のPh+ ALL

(*：新薬承認情報提供時に置き換えた)

を対象（目標症例数 24 例）に、本薬の MTD 及び DLT の決定並びに PK の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、第 I A/II 相の第 I A 相部分として、海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、50、100、200、400、600、800及び1200mgQD、400mgBID、600mgBIDの9つが設定され、空腹時（朝食及び夕食後2時間以上絶食後に本薬を服薬し、本薬服薬後2時間は絶食する。）に投与することとされた。1サイクルは28日間とされ、第1サイクル完了後は、忍容できない毒性若しくはPDが認められるまで、又は被験者にとってベネフィットがないと担当医師が判断するまで、本薬の投与は継続可能とされた。また、寛解が得られた被験者も、それを維持するために、治験担当医師の判断により、本薬の投与は継続可能とされた。効果不十分のために増量した被験者は、それまでにDLTを発現していなければ、PDになった時点で1回は増量可能とされた。

本試験では計画時の目標被験者数は 24 例と設定されたが、本薬の有用性が認められたことから、適格な患者はすべて登録可能とされた結果、最終的に 119 例（50～1200mgQD 計 69 例、400mgBID 32 例、600mgBID 18 例、以下の記載において、数値は QD 計、400mgBID、600mgBID の順序で記載する。）が登録され、全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。

DLT は 400mgBID (7/32 例)、600mgBID (5/18 例)、又は QD コホートでは 600mgQD 以上の用量 (6/69 例) で計 18 例に認められた。当該 DLT の発現状況より、modified continual reassessment method に基づき DLT を発現する確率が 33%未満と推定された 600mgBID が MTD と判断された。しかし、DLT の内容、安全性成績、PK 及び有効性成績に基づき、2101Ph2 試験の推奨用量は 400mgBID に決定された。なお、複数例以上に認められた DLT は血中ビリルビン増加 9 例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加、リパーゼ増加各 3 例であった。

有効性の主要評価項目は治験責任（分担）医師判定による best response での HR の評価であり、HR は下表のとおりである。なお、本試験では増量が可能とされたため、初回用量コホートは本薬の実投与量を反映していない。

初回用量		QD 合計 n (%)	400mgBID n (%)	600mgBID n (%)	合計 n (%)
CML-CP	症例数	3	5	4	12
	HR	3 (100)	5 (100)	3 (75.0)	11 (92)
CML-AP	症例数	26	11	9	46
	HR	19 (73)	9 (82)	7 (78)	35 (76)
CML-AP (クローン進化) *	症例数	3	1	1	5
	HR	3 (100)	1 (100)	1 (100)	5 (100)
CML-MBC	症例数	17	5	2	24
	HR	6 (35)	3 (60)	1 (50)	10 (42)
CML-LBC	症例数	8	1	0	9
	HR	3 (38)	0 (0)	0 (0)	3 (33)
再発又は難治性 Ph+ALL	症例数	6	4	0	10
	HR	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (10)
微小残存病変 Ph+ALL	症例数	3	0	0	3
	HR	1 (33)	0 (0)	0 (0)	1 (33)

*: ベースライン時にCHRが認められた被験者は除く

治験期間中に死亡は 21/119 例 (17.6%) (16/69 例 (23.2%)、4/32 例 (12.5%)、1/18 例 (5.6%)) に認められ、死因は PD 8 例 (6 例、1 例、1 例)、心肺不全、心筋梗塞、多臓器不全、シェードモナス性敗血症、敗血症、敗血症性塞栓、再発急性リンパ性白血病、CML、呼吸不全、くも膜下出血が各 1 例 (いずれも QD 群)、突然死 (心筋梗塞) 及び methadone の過量投与が各 1 例 (いずれも 400mgBID 群) に認められた。

4) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 2101Ph2E1、公表論文なし、実施期間: 2005 年 5 月～実施中
 [試験期間約 13 ヶ月*]、評価資料)

イマチニブ以外の TKI の治療歴がないイマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-AP 患者を対象（目標症例数 132 例）に、本薬の有効性及び安全性を評価する目的の国際共同非盲検非対照試験が、第ⅠA/Ⅱ相試験の第Ⅱ相部分（投与拡大コホート CML-AP）として、海外 42 施設で実施された。

用法・用量は、400mgBID を空腹時（朝食及び夕食後 2 時間以上絶食後に本薬を服薬し、本薬服薬後 1 時間は絶食する。）に投与することとされた。毒性による減量を行っていない場合、及び重度の副作用や白血病と関連のない血液毒性がない場合には、600mgBID への増量が可能とされた。また、1 サイクルは 28 日間とされ、忍容できない毒性若しくは PD が認められるまで、又は被験者にとってベネフィットがないと治験担当医師が判断するまで、投与が継続された。

本試験では、20 年 月 日までに本薬の投与を開始した 89 例の被験者を対象に、試験期間約 13 ヶ月* のデータを基に解析された。なお、本試験計画時は、最初の 132 例の被験者が 24 週間の治療を完了、試験中止した後解析を実施する予定であったが、下記の理由により、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州の規制当局と協議の上、64 例の被験者が 4 カ月の治療を完了時点又は本試験中止時点で、解析を実施するように治験実施計画書が改訂された。

- 第ⅠA相部分に登録された CML-AP 患者において、最初の HR が得られるまでの期間の中央値が 28 日（範囲 14～278 日）、best response での HR が得られるまでの期間の中央値が 84 日（範囲 14～463 日）であったこと。
- 第ⅠA相部分に登録された CML-AP 患者において、HR が得られた被験者の割合は 76%（35/46 例）であり、当初に仮定した期待寛解率 20% を上回ったこと。

また、登録完了後も追加登録は可能とされたが、追加された 25 例の被験者は安全性評価のみの解析対象とされた。

本薬が投与された 89 例が ITT 集団及び安全性解析対象集団、4 カ月間の投与が完了又は中止した患者のうち本薬を少なくとも 1 回投与された最初の 64 例が、ITT primary population (P-ITT) 集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた P-ITT 集団における HR (confirmed HR: CHR、MR/NEL 又は RTC のいずれかの効果が得られてから 4 週間隔以上の時点での評価で、同様の HR 又はより良好な HR が確認されたもの) は下表のとおりであり、Overall confirmed HR 率は、P-ITT 集団 64 例で 43.8% (95%CI [31.4%, 56.7%]) であった。

	n (%) (N=64)
Overall confirmed HR*1	28 (43.8) 、95%CI [31.4, 56.7]
CHR	11 (17.2)
MR/NEL	5 (7.8)
RTC	12 (18.8)
無効 (SD を含む)*2	7 (10.9)
PD*3	6 (9.4)
死亡*4	2 (3.1)
評価不能*5	21 (32.8)

*1: 4 週間隔以上の時点での効果の持続が確認された Confirmed HR が最初に得られてから、無効 (SD を含む) 又は PD と判定されるまでの期間内で、CHR、MR/NEL 又は RTC のいずれかが「最良の Confirmed HR」と判定された被験者の合計

*2: 投与後に、4 週間以上の間隔で評価が実施されたが、Confirmed response (CHR、MR/NEL、RTC) 又は PD に適合しなかった被験者が含まれる

*3: いずれの時点の評価でも PD の基準に適合し、PD 以上の効果が得られなかった被験者又は PD 以外の評価がなく、PD により中止した被験者が含まれる

*4: HR、無効 (SD を含む)、又は PD のいずれにも適合せずに死亡した被験者が含まれる

*5: ベースラインで CML-AP の基準を満たしていない被験者、4 週間以上の間隔で投与後の評価が少なく

(* : 新薬承認情報提供時に置き換えた)

とも2つ得られずに、PD又は死亡しなかった被験者、又は4週間以上の間隔で投与後の評価が少なくとも2つ得られずに、何らかの理由で投与中止した被験者が含まれる

本試験では死亡は7/89例(7.9%)に認められ、原疾患の悪化3例、敗血症、うっ血性心不全、血小板減少及び効果の消失、頭蓋内出血が各1例であった。このうち、うっ血性心不全、血小板減少及び効果の消失、頭蓋内出血は本薬との因果関係が否定されなかった。

5) 海外第II相試験(試験番号2101Ph2E2、公表論文なし、実施期間:2005年4月～実施中 [試験期間約13ヵ月*]、評価資料)

イマチニブ以外のTKIの治療歴がない、イマチニブ抵抗性又は不耐容のCML-CP患者を対象(目標症例数132例)に、本薬の有効性及び安全性を評価する目的の国際共同非盲検非対照試験が、第IA/II相試験の第II相部分(投与拡大コホートCML-CP)として、海外63施設で実施された。

用法・用量、増量基準及び投与期間は2101Ph2E1と同一設定とされた。

本試験では、2005年12月31日までに本薬の投与を開始した合計282例の被験者を対象に、試験期間約13ヵ月*のデータを基に解析された。なお、本試験計

画時は、最初の132例の被験者が12ヵ月間の投与を完了又は試験中止後に解析を実施する予定であったが、下記の理由から、FDA及び欧州の規制当局と協議の上、132例の被験者が6ヵ月間の投与を完了又は中止後に、解析を実施するように治験実施計画書が改訂された。

- 第IA相部分に登録されたCML-CP患者において、Major CyR(best response)が得られるまでの期間の中央値がベースラインでCHRが認められていた患者で56日(範囲30～56日)、ベースラインでCHRが認められなかった患者で112日(範囲56～281日)であったこと。

また、最初の132例の登録完了後も追加登録は可能とされており、追加された150例の被験者は安全性評価のみの解析対象とされた。

本薬が投与された282例がITT集団及び安全性解析対象集団、初めに計画された132例のうち6ヵ月間の投与を完了又は中止した被験者132例がP-ITT集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされたP-ITT集団におけるbest responseでのMajor CyRは下表のとおりであり、Major CyR率は41.7%(55/132例)(95%CI[33.2%, 50.6%])であった。

	Baseline CHR n (%)	Baseline not CHR n (%)	合計 n (%)
症例数	46	86	132
Major CyR [95%CI]	25 (54.3) [39.0, 69.1]	30 (34.9) [24.9, 45.9]	55 (41.7) [33.2, 50.6]
CCyR	14 (30.4)	19 (22.1)	33 (25.0)
PCyR	11 (23.9)	11 (12.8)	22 (16.7)
Minor CyR	1 (2.2)	9 (10.5)	10 (7.6)
Minimal CyR	2 (4.3)	13 (15.1)	15 (11.4)
None	6 (13.0)	15 (17.4)	21 (15.9)
無効	寛解せずPD	0 (0)	3 (2.3)
	寛解せず死亡	0 (0)	1 (0.8)
評価不能*	12 (26.1)	15 (17.4)	27 (20.5)

*: 以下の3つのいずれかに該当する被験者

- ベースラインでCML-CPの基準を満たさなかった被験者
- ベースラインで血液学的完全寛解が認められ、かつ、評価可能な細胞遺伝学的検査が実施できなかった被験者(すなわち、ベースラインで分裂中期細胞遺伝学的検査・D-FISH法いずれの検査も未実施、又は分裂中期細胞遺伝学的検査で分裂中期細胞数が20個未満のため評価不能かつD-FISH法による検査結果が欠測)、又はベースラインで血液学的完全寛解が認められ、評価可能な細胞遺伝学的検査によりPh染色体が陽性ではなかった被験者
- 投与後の細胞遺伝学的効果判定がない被験者のうち、PD又は死亡しなかった被験者

(*: 新薬承認情報提供時に置き換えた)

本治験では3例に死亡が認められ、死因は心筋梗塞、多臓器不全及び冠動脈硬化症が各1例であった。このうち、多臓器不全と冠動脈硬化症は本薬との因果関係が否定されなかった。

また、参考資料として、以下の国内外6試験の成績が提出されている。

6) 海外第II相試験（試験番号 2101Ph2E7、公表論文なし、実施期間: 20■■年■■月～実施中 [試験期間約25ヵ月*]、参考資料）

ダサチニブの前治療歴があり（ダサチニブ抵抗性又は不耐容）、かつイマチニブ抵抗性又は不耐容のCML-AP患者を対象（目標症例数93例）に、本薬の有効性及び安全性を評価する目的の国際共同非盲検非対照試験が、2101Ph I A/II試験の第II相部分（投与拡大コホートCML-AP）として、海外36施設で実施された。

用法・用量、増量基準及び投与期間は2101Ph2E1試験と同一設定とされた。

本薬が投与された18例が安全性解析対象集団、16例がITT集団及びP-ITT集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされたP-ITT集団でのHRは下表のとおりであった。

	n (%) (N=16)
Overall confirmed HR ^{a)}	3 (18.8) 、95%CI [4.0, 45.6]
CHR	0
MR/NEL	2 (12.5)
RTC	1 (6.3)
無効 (SDを含む) ^{b)}	1 (6.3)
PD ^{c)}	1 (6.3)
死亡 ^{d)}	1 (6.3)
評価不能 ^{e)}	10 (62.5)

- a: 4週間以上の間隔での効果の持続が確認されたConfirmed HRが最初に得られてから、無効 (SDを含む) 又はPDと判定されるまでの期間内でCHR、MR/NEL又はRTCのいずれかが「最良のConfirmed HR」と判定された被験者の合計
- b: 投与後に、4週間以上の間隔で評価が実施されたが、Confirmed response (CHR、MR/NEL、RTC) 又はPDに適合しなかった被験者が含まれる
- c: いずれの時点の評価でもPDの基準に適合し、PD以上の効果が得られなかった被験者又はPD以外の評価がなく、PDにより中止した被験者が含まれる
- d: HR、無効 (SDを含む)、又はPDのいずれにも適合せずに死亡した被験者が含まれる
- e: ベースラインでCML-APの基準を満たしていない被験者、4週間以上の間隔で投与後の評価が少なくとも2つ得られずに、PD又は死亡しなかった被験者、又は4週間以上の間隔で投与後の評価が少なくとも2つ得られずに、何らかの理由で投与中止した被験者が含まれる

本治験では死亡が2例（疾患進行及び脳出血が各1例）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7) 海外第II相試験（試験番号 2101Ph2E8、公表論文なし、実施期間: 20■■年■■月～実施中 [試験期間約24ヵ月*]、参考資料）

ダサチニブの前治療歴があり（ダサチニブ抵抗性又は不耐容）、かつイマチニブ抵抗性又は不耐容のCML-CP患者を対象（目標症例数93例）に、本薬の有効性及び安全性を評価する目的の国際共同非盲検非対照試験が、2101第I A/II相試験の第II相部分（投与拡大コホートCML-CP）として、海外36施設で実施された。

用法・用量、増量基準及び投与期間は2101Ph2E1試験と同一設定とされた。

本薬が投与された34例が安全性解析対象集団、29例がITT集団及びP-ITT集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされたP-ITT集団での細胞遺伝学的効果は下表のとおりであった。

	Baseline CHR n (%)	Baseline not CHR n (%)	合計 n (%)
症例数	6	23	29

(*：新薬承認情報提供時に置き換えた)

Major CyR [95%CI]	2 (33.3) [4.3, 77.7]	5 (21.7) [7.5, 43.7]	7 (24.1) [10.3, 43.5]
CCyR	1 (16.7)	2 (8.7)	3 (10.3)
PCyR	1 (16.7)	3 (13.0)	4 (13.8)
Minor CyR	0 (0)	1 (4.3)	1 (3.4)
Minimal CyR	1 (16.7)	5 (21.7)	6 (20.7)
None	3 (50.0)	6 (26.1)	9 (31.0)
無効	寛解せず PD	1 (4.3)	1 (3.4)
	寛解せず死亡	0 (0)	0 (0)
評価不能*	0 (0)	5 (21.7)	5 (17.2)

*：以下の3つのいずれかに該当する被験者

- ・ ベースラインでCML-CPの基準を満たさなかった被験者
- ・ ベースラインでCHRが認められ、かつ、評価可能な細胞遺伝学的検査が実施できなかった被験者（すなわち、ベースラインで分裂中期細胞遺伝学的検査・D-FISH法いずれの検査も未実施、又は分裂中期細胞遺伝学的検査で分裂中期細胞数が20個未満のため評価不能かつD-FISH法による検査結果が欠測）、又はベースラインで血液学的完全寛解が認められ、評価可能な細胞遺伝学的検査によりPh染色体が陽性ではなかった被験者
- ・ 投与後の細胞遺伝学的効果判定がない被験者で、PD又は死亡しなかった被験者

本試験では、死亡は報告されなかった。

8) 海外第II相試験（試験番号 2101Ph2E3、公表論文なし、実施期間：20■■年■■月～実施中 [試験期間約17ヵ月*]、参考資料）

イマチニブ抵抗性又は不耐容のCML-BC患者を対象（目標症例数132例）に、本薬の有効性及び安全性を評価する目的の国際共同非盲検非対照試験が、2101第I A/II相試験の第II相部分（投与拡大コホートCML-BC）として、海外42施設で実施された。

用法・用量は、増量基準及び投与期間は2101Ph2E1試験と同一設定とされた。

本薬が投与された159例が安全性解析対象集団とされた。データカットオフ時点で、37例（23.3%）が投与を継続中であった。

有効性は、試験期間約17ヵ月時点*において評価されていない。

本薬投与中又は投与終了後28日以内の死亡は37/159例（23.3%）に認められ、このうち3例（敗血症、PD及び脳出血が各1例）は本薬との因果関係が否定されなかった（PD及び脳出血の各1例はいずれも因果関係は不明とされた。）。

9) 海外第II相試験（試験番号 2101Ph2E4、E5 及び E6、実施期間：20■■年■■月～実施中 [試験期間約13ヵ月*]、参考資料）

2101Ph2E4（Ph+ ALL）、E5（HES/CEL）及びE6（SM）試験の3試験については、海外での承認申請時にFDAと協議の上、申請効能・効果とは異なる疾患であることから、試験毎に有害事象及び臨床検査値異常の集計は行われず、3試験の結果を併合した集計のみが実施された。

Ph+ ALL患者を対象（目標症例数40例）に、本薬400mgBIDの有効性及び安全性を評価する目的の国際共同非盲検非対照試験が、第I A/II相試験の第II相部分として実施中であり、データカットオフ時点で、安全性解析対象34例中9例の死亡が報告された（下表）。

年齢/性別人種	主たる死因 (PT)	最終投与日 (日目)	死亡日 (日目)	因果関係
51/F	多臓器不全	116	117	なし
75/F	心停止	7	7	なし
68/M	疾患進行	46	63	なし
40/M	頭蓋内出血	65	67	なし
26/F	急性リンパ性白血病	11	38	なし
46/F	敗血症	8	24	なし
59/M	疾患進行	30	45	なし
53/M	脳出血	38	57	なし

(*：新薬承認情報提供時に置き換えた)

41/M	脳出血	65	67	なし
------	-----	----	----	----

HES/CEL を対象（目標症例数 32 例）に、本薬 400mgBID の有効性及び安全性を評価する目的の国際共同非盲検非対照試験が、第 I A/II 相試験の第 II 相部分として実施中であり、データカットオフ時点で、安全性解析対象 11 例中 2 例の死亡が報告された（下表）。

年齢/性別/人種	主たる死因 (PT)	最終投与日 (日目)	死亡日 (日目)	因果関係
66/M	敗血症	14	15	なし
63/M	疾患進行	71	83	なし

SM を対象（目標症例数 60 例）に、本薬 400mgBID の有効性及び安全性を評価する目的の国際共同非盲検非対照試験が、第 I A/II 相試験の第 II 相部分として実施中であり、データカットオフ時点で、安全性解析対象 60 例中 3 例の死亡が報告された（下表）。

年齢/性別/人種	主たる死因 (PT)	最終投与日 (日目)	死亡日 (日目)	因果関係
44/M	慢性骨髄性白血病	72	92	なし
75/F	呼吸困難増悪	33	35	なし
54/M	疾患進行	148	152	なし

10) 海外第 II 相試験（試験番号 120-Day Safety Update Report、公表論文なし、参考資料）

2101Ph1A 試験、2101Ph2E1 及び E2 試験は現在実施中であり、FDA への承認申請後に新たにデータをカットオフし、結果を集計した 120-Day Safety Update Report（以下、120DSUR）が得られている。

各試験のデータカットオフ日と安全性解析対象は下表のとおりであった。

試験名	試験期間*	安全性解析対象 (SAF 集団)
2101Ph1A	約 28 ヶ月*	119 例
2101Ph2E1	約 17 ヶ月*	120 例
2101Ph2E2	約 17 ヶ月*	318 例

本薬投与中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、2101Ph1A 試験で 1 例 (PD)、2101Ph2E1 試験で 2 例（肺感染、転移性悪性黒色腫が各 1 例）、2101Ph2E2 試験で 1 例（敗血症）認められた。

臨床薬理試験として、以下の 6 試験が提出されている（「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照）。健康成人を対象とした以下の 6 試験において、死亡例は認められなかった。

- 11) 海外臨床薬理試験（試験番号 2104 試験、公表論文: Blood 2005: 106; 302b、実施期間: 2005 年 5 月）
- 12) 海外臨床薬理試験（試験番号 2106 試験、公表論文なし、実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月）
- 13) 海外臨床薬理試験（試験番号 2108 試験、公表論文なし、実施期間: 20■■年■■月）
- 14) 海外臨床薬理試験（試験番号 2110 試験、公表論文なし、実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月）
- 15) 海外臨床薬理試験（試験番号 2115 試験、公表論文なし、実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月）
- 16) 海外臨床薬理試験（試験番号 2119 試験、公表論文なし、実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月）

（*：新薬承認情報提供時に置き換えた）

＜機構における審査の概略＞

機構は、提出された海外第Ⅱ相試験（2101Ph2E1 試験及び 2101Ph2E2 試験）及び国内第Ⅱ相試験（1101Ph2 試験）を、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験と位置付け、以下の評価を行った。

1) 有効性について

今回の申請資料として提出された臨床試験は、いずれも非盲検非対照試験である。

機構は、提出された臨床試験成績について以下に示す検討を行った結果、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP 及び CML-AP 患者において、本薬の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) 有効性の主要評価項目について

イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP を対象とした海外 2101Ph2E2 試験では CyR が、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-AP を対象とした海外 2101Ph2E1 試験では HR が、それぞれ主要評価項目として設定されている。機構は、当該評価指標の適切性について、以下の検討を行った。

機構は、CyR 及び HR の評価項目としての意義について以下のように考える。

機構は、CyR 及び HR について、①病勢コントロールの判断や目安として当該指標が実地臨床において広く受け入れられ利用されていること、②血液腫瘍医が利用する国際的な教科書（Wintrobe's Clinical Hematology 等）やガイドライン（NCCN Practice guidelines in Oncology -v.1.2009 等）中に有効性の重要な判断指標の一つとして記載されていること、を確認した。

また、機構は、③9 番染色体と 22 番染色体の相互転座（Ph 染色体）による *bcr-abl* 融合遺伝子からの *Bcr-Abl* 融合タンパクの発現による細胞増殖が CML の発症原因であること（Wintrobe's Clinical Hematology 11th ed. 2004 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA）から、CML 治療における有効性評価においては、CyR、さらには分子生物学的効果が得られること自体に、病態学的な意義があるものと判断した。加えて、④未治療 CML におけるイマチニブ治療では当該指標で有効性が得られた例で 5 年間に亘って効果が維持されることも近年報告されている（N Engl J Med 2006: 355; 2408-17）こと、⑤CML において自然経過で CyR、HR が得られることはないこと、⑥イマチニブ抵抗性及び不耐容の CML では治療体系は確立されていないことを踏まえて、機構は CyR が臨床的にも重要な指標の一つであると考えた。

以上より、機構は、CyR を CML の有効性評価の最も重要な指標と考え、また、HR や time-to-event の情報に関しては補完的に検討を行い、有効性評価を行うこととした。

(2) CML-CP に対する有効性について

イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP での有効性の主要評価項目は、CyR (best response) とされた。各試験での結果は、下表のとおりである。

	CML-CP				
	2101Ph2E2 試験 (P-ITT 集団) n (%)			1101Ph2 試験 (ITT 集団) n (%)	1101Ph1 継続試験 [12 サイクル] (400mgBID) (ITT 集団) n (%)
	Baseline CHR	Baseline not CHR	合計		
症例数	46	86	132	16	2
Major CyR [95%CI]	25 (54.3) [39.0, 69.1]	30 (34.9) [24.9, 45.9]	55 (41.7) [33.2, 50.6]	10 (62.5) [35.4, 84.8]	2 (100) —
CCyR	14 (30.4)	19 (22.1)	33 (25.0)	7 (43.8)	1 (50.0)
PCyR	11 (23.9)	11 (12.8)	22 (16.7)	3 (18.8)	1 (50.0)

機構は、以下の検討より、治療選択肢が極めて限られている当該疾患領域において、本薬による一定の CyR が得られたことが確認できたことから、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP における本薬の有効性は認められると判断した。

今回の臨床試験では、標準的な分裂中期細胞遺伝学的検査が不適切な場合には（分裂中期細胞が 20 個に満たない場合）、デュアルカラー蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（以下、D-FISH）法を用いて CyR が評価されている。機構は、D-FISH 法の定量バリデーションについて十分な情報が得られていないことから、分裂中期細胞が 20 個に満たない場合を判定不能とした集団で、G-Band 法に基づく CyR の結果を提示するよう求めた。

申請者は、ベースライン時に 20 個以上の分裂中期細胞により G-Band 法での細胞遺伝学的検査が実施された被験者のみを、G-Band 法のみに基づく評価対象集団と定義し、以下の成績を提出した。

CML-CP での G-Band 法のみに基づく CyR

	1101Ph2 継続試験 [12 サイクル] (ITT 集団, N = 16) n (%)	2101Ph2E2 試験 [120DSUR] (P-ITT 集団, N=280) n (%)
評価対象例数	13	232
Major CyR	11 (84.6)	89 (38.4)
CCyR	9 (69.2)	64 (27.6)
PCyR	2 (15.4)	25 (10.8)

機構は、CyR の評価において、D-FISH 法と G-Band 法の両測定法を合算した結果と G-Band 法のみに基づく結果で大きな差異はなく、両測定法で同様に一定の CyR が得られていることを確認した。

次に機構は、未治療 CML-CP に対するイマチニブの治療効果判定の時期とその臨床的意義との関係について複数報告がなされていることを踏まえて、本薬の評価時期の違いによる臨床試験結果について検討した。

未治療 CML-CP に対するイマチニブの治療効果判定の時期と臨床的意義については、①イマチニブ治療開始 6 カ月の時点で何らかの CyR が得られない場合は予後不良であり、HSCT 等の他の治療を検討すること（Cancer 2003: 97; 2225-2228）、②イマチニブ治療開始 6 カ月の時点での Major CyR の有無は予後因子の一つ（Blood 2004: 103; 451-455）であること、③イマチニブ治療開始 12 カ月の時点で CCyR、定量 PCR 法で 3log 以上の *bcr-abl* 転写産物の減少（NIH コンセンサス会議（Blood 2006: 108; 28-37）における International scale での 0.1%）は予後の推定に有用（N Engl J Med 2003: 349; 1423-1432、N Engl J Med 2006: 355; 2408-2417）であること、等の報告がなされている。当該報告を踏まえ、NCCN や CML の専門医で主に構成されている ELN によるコンセンサス会議では、治療に際しての達成目標を提示し、イマチニブ抵抗性の基準として以下が示されている（*In: Hematology 2007 American Society of Hematology Education Program Book*）。

- ・ 治療開始 3～6 カ月時点で HR が得られない（hematologic resistance）
- ・ 治療開始 6 カ月時点で全く CyR（Ph 染色体の減少）が得られない（cytogenetic resistance）
- ・ 治療開始 12 カ月時点で Major CyR が得られない
- ・ 18 カ月時点で CCyR が得られない

機構は、提出された臨床試験では best response での評価がなされているが、上記に準じた場合の、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP における本薬の治療開始後各時点での有効性の結果について、説明を求めた。

申請者は、2101Ph2E2 試験（120DSUR）に基づき、3 カ月時点での HR、並びに 6 カ月及び 12 カ月時点での CyR について、以下のように回答した。

治療開始3カ月時点でのHR (best response)

	2101Ph2E2 試験 [120DSUR] (P-ITT 集団、N=280) n (%)
	Baseline not CHR* (N = 185)
CHR	120 (64.9) 、95% CI [57.5, 71.7]

*: ベースラインでCHRが認められていなかった被験者

治療開始6カ月及び12カ月の時点でのCyR (best response)

	2101Ph2E2 試験[120DSUR] (P-ITT 集団、N=280) n (%)	
	6 カ月	12 カ月
Major CyR [95%CI]	120 (42.9) [37.0, 48.9]	127 (45.4) [39.4, 51.4]
CCyR	74 (26.4)	82 (29.3)
PCyR	46 (16.4)	45 (16.1)

なお、分子生物学的効果については、2101Ph2E2試験では有効性の副次的評価項目に設定されているが、現時点で測定結果が得られている症例数が少ないため、結果の集計は行われていない、として**bcr-abl**の減少（国際スケールに基づいた**bcr-abl**転写物量が0.1%以下）については示されなかった。

機構は、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP に対し、本薬により治療開始後の各評価時期においても CyR 及び HR が一定の割合で得られたことが示されたことから、本薬の二次治療としての有効性が期待できるものと判断した。

(3) CML-AP の有効性について

CML-AP での有効性の主要評価項目は、2101Ph2E1 試験では Overall confirmed HR、1101Ph2 試験では HR (best response) とされ、各試験での結果は、下表のとおりである。

試験名	2101Ph2E1 (P-ITT 集団) n (%)	試験名	1101Ph2 (ITT 集団) n (%)
症例数	64	症例数	7
Overall confirmed HR	28 (43.8) 95%CI [31.4, 56.7]	HR	5 (71.4)
CHR	11 (17.2)	CHR	1 (14.3)
MR/NEL	5 (7.8)	MR/NEL	3 (42.9)
RTC	12 (18.8)	RTC	1 (14.3)

また、副次評価項目とされた CyR (best response) は下表のとおりであった。

試験名	2101Ph2E1 (P-ITT 集団) n (%)	1101Ph2 (ITT 集団) n (%)
症例数	64	7
Major CyR	20 (31.3) 95%CI [20.2, 44.1]	1 (14.3)
CCyR	11 (17.2)	1 (14.3)
PCyR	9 (14.1)	0 (0)

機構は、治療選択肢が極めて限られている当該疾患領域で、本薬により一定の HR が得られ、副次的な評価では CyR が得られたことが確認できたことから、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-AP における本薬の有効性は認められると判断した。

なお、機構は、2101Ph2E1 試験 (120DSUR) に基づき、本薬での治療開始 3 カ月時点での HR、並びに 6 カ月及び 12 カ月時点での CyR の説明を求めたところ、申請者は下表を提出した。

治療開始3カ月時点でのCML-APでのHR

HR [95%CI]	2101Ph2E1 試験 [120DSUR] (P-ITT 集団、N=105) n (%)	
	best response	Overall confirmed HR
	54 (51.4) [41.5, 61.3]	32 (30.5) [21.9, 40.2]
CHR	22 (21.0)	9 (8.6)
MR/NEL	13 (12.4)	11 (10.5)
RTC	19 (18.1)	12 (11.4)

治療開始6カ月及び12カ月の時点でのCML-APのCyR (best response)

	2101Ph2E1 試験 (P-ITT 集団、N=105) n (%)	
	6 カ月	12 カ月
	Major CyR [95%CI]	26 (24.8) [16.9, 34.1]
CCyR	13 (12.4)	13 (12.4)
PCyR	13 (12.4)	14 (13.3)

なお、分子生物学的効果については、2101Ph2E1試験では有効性の副次的評価項目に設定されているが、現時点で測定結果が得られている症例数が少ないため、結果の集計は行われていない、として*bcr-abl*の減少（国際スケールに基づいた*bcr-abl*転写物量が0.1%以下）については示されなかった。

機構は、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-AP に対し、本薬により治療開始後の各評価時期においても CyR 及び HR が一定の割合で得られたことが示されたことから、本薬の二次治療としての有効性が期待できるものと判断した。

(4) 日本人における本薬の有効性について

国内外での有効性の比較は、下表のとおりであった。

国内外のCML-CP患者でのCyR (best response)

	1101Ph2 試験 (ITT 集団、N = 16) n (%)	2101Ph2E2 試験 (P-ITT 集団、N = 132) n (%)
Major CyR [95%CI]	10 (62.5) [35.4, 84.8]	55 (41.7) [33.2, 50.6]
CCyR	7 (43.8)	33 (25.0)
PCyR	3 (18.8)	22 (16.7)

国内外のCML-AP患者でのHR (best response)

	1101Ph2 試験 (ITT 集団、N = 7) n (%)	2101Ph2E1 試験 (P-ITT 集団、N = 64) n (%)
HR	5 (71.4)	42 (65.6)、95%CI [52.7, 77.1]
CHR	1 (14.3)	20 (31.3)
MR/NEL	3 (42.9)	8 (12.5)
RTC	1 (14.3)	14 (21.9)

国内外のCML-AP患者でのCyR (best response)

	1101Ph2 試験 (ITT 集団、N = 7) n (%)	2101Ph2E1 試験 (P-ITT 集団、N = 64) n (%)
Major CyR	1 (14.3)	20 (31.3) 、95%CI [20.2, 44.1]
CCyR	1 (14.3)	11 (17.2)
PCyR	0 (0)	9 (14.1)

申請者は、上記結果を踏まえ、CML-AP患者でのCyRを除き、国内外とも同程度に本薬によるHR及びCyRが認められた、と説明している。CML-AP患者でのCyRに関しては、CML-AP

患者7例中1例が有害事象により早期（投与期間28日間）に本薬の投与を中止したこと、及び他の2例が骨髄ドライタップのため試験期間中に骨髄サンプルが採取できず、CyRの評価が実施できなかったこと、がCyRの結果に影響を及ぼした可能性がある、と説明している。

機構は、国内症例での情報は限定的であり、海外試験結果との比較は困難ではあるものの、国内症例の結果から一定の CyR 又は HR が得られていること、及び Ph 染色体 (*bcr-abl* 融合遺伝子) を病因とする CML に民族差はないと考えられることから、国内試験結果は海外試験の補完的な情報として受け入れられると考え、日本人での本薬の有効性は期待できると判断した。

(5) イマチニブ抵抗性 CML における有効性について

i) Bcr-Abl 変異別の有効性

イマチニブ抵抗性CMLでは、ABL変異で最初に報告されたAblキナーゼ領域の「gatekeeper」部位の変異T315I (Science 2001: 293; 876-880) が知られている。

2101Ph2試験では、イマチニブ抵抗性患者で比較的高頻度に認められる変異として試験開始時に報告されていた8種類 (L248、G250、Q252、Y253、E255、T315、F317及びH396) がイマチニブ抵抗性の基準とされた。また、国内1101Ph2試験では、試験開始時に更なるイマチニブ抵抗性の原因となるBcr-Ablアミノ酸変異が明らかとなっていたことを理由に、M237、M244、D325、S348、M351、E355、A380、L387、M388、F486及びF359が追加された。

機構は、当該試験におけるBcr-Ablアミノ酸変異別の有効性について説明を求め、申請者は下表を提出した。なお、下表の数値は、2101Ph2E1及びE2試験では、ベースライン時点でBcr-Abl変異が確認されていたCML-CP患者101例及びCML-AP患者46例合計147例を対象に、本薬投与開始後6カ月時点までに得られたHR及びCyRに基づき提示され、1101Ph2継続試験では、ベースライン時点でBcr-Abl変異が確認されていたCML-CP患者16例及びCML-AP患者7例合計23例のHR及びCyRに基づき提示された。なお、複数のBcr-Abl変異が認められた被験者は、それぞれの変異に1例として集計されている。

CML-CP患者でのベースライン時のBcr-Abl変異と有効性 (HR及びCyR) との関係

アミノ酸変異	CHR (Baseline not CHR)		Major CyR	
	2101Ph2E2 試験 [120DSUR] (N=64) n (%)	1101Ph2 継続試験 [12 サイクル] (N=6) n (%)	2101Ph2E2 試験 [120DSUR] (N=101) n (%)	1101Ph2 継続試験 [12 サイクル] (N=16) n (%)
No mutation	23/29 (79.3)	4/4 (100)	28/56 (50.0)	12/12 (100)
Any mutation*	21/35 (60.0)	2/2 (100)	13/45 (28.9)	3/4 (75.0)
L248	0/1 (0)	0/0 (-)	0/2 (0)	0/0 (-)
G250	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
Q252	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
Y253F	1/1 (100)	0/0 (-)	0/1 (0)	0/0 (-)
Y253H	0/4 (0)	0/0 (-)	0/5 (0)	0/0 (-)
E255K	2/4 (50.0)	0/0 (-)	1/4 (25.0)	0/0 (-)
E255V	0/1 (0)	0/0 (-)	0/1 (0)	0/0 (-)
T315	0/3 (0)	0/0 (-)	0/4 (0)	0/0 (-)
F317	1/1 (100)	0/0 (-)	0/1 (0)	0/0 (-)
H396	3/4 (75.0)	0/0 (-)	3/5 (60.0)	0/0 (-)
M237	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
M244	3/5 (60.0)	1/1 (100)	3/6 (50.0)	0/1 (0)
D325	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
S348	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
M351	4/5 (80.0)	0/0 (-)	2/6 (33.3)	0/0 (-)
E355A	0/0 (-)	0/0 (-)	1/1 (100)	0/0 (-)
E355G	1/1 (100)	0/0 (-)	1/2 (50.0)	0/0 (-)
A380	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)

アミノ酸変異	CHR (Baseline not CHR)		Major CyR	
	2101Ph2E2 試験 [120DSUR] (N=64)	1101Ph2 継続試験 [12 サイクル] (N=6)	2101Ph2E2 試験 [120DSUR] (N=101)	1101Ph2 継続試験 [12 サイクル] (N=16)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
L387	1/1 (100)	0/0 (-)	0/1 (0)	0/0 (-)
M388	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
F486	1/2 (50.0)	0/0 (-)	0/2 (0)	0/0 (-)
F359I	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	1/1 (100)
F359V	2/3 (66.7)	0/0 (-)	2/4 (50.0)	0/0 (-)

*: 何らかの Bcr-Abl 変異 (表中の変異部位以外も含む) を認めた被験者数の合計

CML-AP患者でのベースライン時のBcr-Abl変異と有効性 (HR及びCyR) との関係

アミノ酸変異	HR*		Major CyR	
	2101Ph2E1 試験 [120DSUR] (N=46)	1101Ph2 継続試験 [12 サイクル] (N=7)	2101Ph2E1 試験 [120DSUR] (N=46)	1101Ph2 継続試験 [12 サイクル] (N=7)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
No mutation	8/20 (40.0)	1/1 (100)	4/20 (20.0)	0/1 (0)
Any mutation**	13/26 (50.0)	4/6 (66.7)	5/26 (19.2)	1/6 (16.7)
L248	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
G250	1/2 (50.0)	0/0 (-)	1/2 (50.0)	0/0 (-)
Q252	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
Y253	1/4 (25.0)	1/2 (50.0)	0/4 (0)	0/2 (0)
E255	0/1 (0)	0/0 (-)	0/1 (0)	0/0 (-)
T315	1/2 (50.0)	0/0 (-)	0/2 (0)	0/0 (-)
F317I	1/1 (100)	0/0 (-)	0/1 (0)	0/0 (-)
F317L	1/3 (33.3)	0/0 (-)	2/3 (66.7)	0/0 (-)
H396	1/1 (100)	0/0 (-)	0/1 (0)	0/0 (-)
M237	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
M244	3/5 (60.0)	1/1 (100)	1/5 (20.0)	0/1 (0)
D325	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
S348	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
M351	4/5 (80.0)	1/1 (100)	1/5 (20.0)	0/1 (0)
E355	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
A380	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
L387	0/0 (-)	1/1 (100)	0/0 (-)	0/1 (0)
M388	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
F486	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
F359I	0/0 (-)	1/1 (100)	0/0 (-)	1/1 (100)
F359V	1/1 (100)	0/0 (-)	0/1 (0)	0/0 (-)

*: 2101Ph2E1試験はConfirmed HR (4週以上の持続が確認されたHR)、1101Ph2試験はbest response

** : 何らかのBcr-Abl変異 (表中の変異部位以外も含む) を認めた被験者数の合計

加えて、予後不良因子とされているATP phosphate binding loop (P-loop) 変異 (Blood 2003: 102; 276-283) を含むBcr-Abl変異別の検討においても、本薬は一定の有効性が認められている (下表) ことを機構は確認した。

ベースライン時のBcr-Abl変異 (P-loop) と有効性 (HR及びCyR) の関係

疾患	Bcr-Abl 変異	2101Ph2E2 試験 (N=184)				1101Ph2 継続試験 [12 サイクル] (N=16)			
		n (%)				n (%)			
		N*	Major CyR	N**	CHR	N*	Major CyR	N**	CHR
CML-CP	No mutation	105	60 (57.1)	58	48 (82.8)	12	12 (100)	4	4 (100)
	Any mutation	78	33 (42.3)	62	38 (61.3)	4	3 (75.0)	2	2 (100)
	Multiple mutations	6	1 (16.7)	5	2 (40.0)	0	0 (0)	0	0 (0)
	P-loop mutations	20	5 (25.0)	17	6 (35.3)	0	0 (0)	0	0 (0)
	Non P-loop mutations	58	28 (48.3)	45	32 (71.1)	2	1 (50.0)	1	1 (100)

疾患	Bcr-Abl 変異	2101Ph2E1 試験 (N=51)				1101Ph2 継続試験 [12 サイクル] (N=7)			
		n (%)				n (%)			
		N*	Major CyR	N**	confirmed HR	N*	Major CyR	N**	HR
CML-AP	No mutation	22	8 (36.4)	22	10 (45.5)	1	0	1	1 (100)
	Any mutation	29	6 (20.7)	29	14 (48.3)	6	1 (16.7)	6	4 (66.7)
	Multiple mutations	5	1 (20.0)	5	4 (80.0)	2	1 (50.0)	2	2 (100)
	P-loop mutations	9	2 (22.2)	9	2 (22.2)	2	0 (0)	2	1 (50.0)
	Non P-loop mutations	20	4 (20.0)	20	12 (60.0)	5#	1# (20.0)	5#	4# (80.0)

*: 治験開始後に Bcr-Abl 変異解析が実施されており、CyR が評価可能な被験者数

***: 治験開始後に Bcr-Abl 変異解析が実施されており、HR が評価可能な被験者数

#: 1101Ph2継続 (12サイクル) 試験では、Protocol specified sub-group mutations (L248、G250、Q252、E255、T315、F317、H396、M237、D325、S348、M351、E355、A380、L387、M388、M244、F486、Y253、F359)

以上の結果から、機構は、各 Bcr-Abl 変異の症例数が少なく、すべてのイマチニブ抵抗性の原因となる変異に対して評価することは困難であるが、イマチニブ抵抗性の原因となる複数の Bcr-Abl アミノ酸変位に対しても一定の CyR が得られていることから、本薬は、イマチニブ抵抗性を有する CML に対して有効性が期待できると考える。

なお、非臨床における検討の結果、本薬の反応性が乏しいと考えられる T315I 変異を有する症例のうち、CML-AP 患者で 1/2 例と有効性が得られた症例が存在することに関し、機構は当該症例の詳細について申請者に確認中である。

ii) primary resistance と secondary resistance での有効性の差異について

イマチニブ抵抗性 CML には、イマチニブ治療により HR 又は CyR が得られない primary resistance と、一旦得られた反応が消失する secondary resistance が存在する (*In: Hematology 2007 American Society of Hematology Education Program Book*)。機構は、各々に対する本薬の有効性に差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

2101Ph2E2試験 (120DSUR) のイマチニブ抵抗性の CML-CP 患者 194 例のうち、primary resistance 及び secondary resistance に該当する症例は各々 43 例及び 151 例であった。primary resistance 及び secondary resistance に対する本薬の有効性は、HR 及び CyR ともに同様であった。

イマチニブ抵抗性 CML-CP 患者での Primary 又は Secondary resistance 別の有効性

	CHR (Baseline not CHR) 2101Ph2E2 試験 (P-ITT 集団*, N=135) n (%)	Major CyR 2101Ph2E2 試験 (P-ITT 集団*, N=194) n (%)
Primary resistance	16/25 (64.0)	19/43 (44.2)
Secondary resistance	69/110 (62.7)	67/151 (44.4)

*: カットオフ時点で、6ヵ月以上投与された又は治験中止となった CML-CP 患者

国内 1101Ph2 試験では CML-CP 患者のうち、イマチニブ抵抗性例の 4 例中、primary resistance は 1 例及び secondary resistance は 3 例であったが、いずれの被験者でも Major CyR が得られた。

以上より、機構は、primary resistance、secondary resistance ともに、本薬による有効性が期待できると考える。

(6) イマチニブ抵抗性 CML 例とイマチニブ不耐容 CML 例との有効性の差異について

機構は、イマチニブ抵抗性例と不耐容例との本薬の有効性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内 1101Ph2 試験では症例数が少なく、また、国内外ともにイマチニブ抵抗性例と不耐容例の症例数に偏りがあるため、イマチニブ抵抗性例と不耐容例に分けて効果 (HR 及び CyR) を比較するのは困難であるが、CML-CP 及び CML-AP のいずれにおいてもそれぞれ有効例が認められた。

イマチニブ抵抗性又は不耐容のCML-CPに対する有効性

	CHR (Baseline not CHR)		Major CyR	
	2101Ph2E2 試験 [120DSUR] (P-ITT 集団、N=185*) n (%)	1101Ph2 継続試験 [12 サイクル] (ITT 集団、N=6) n (%)	2101Ph2E2 試験 [120DSUR] (P-ITT 集団、N=280*) n (%)	1101Ph2 継続試験 [12 サイクル] (ITT 集団、N=16) n (%)
抵抗性	85/135 (63.0)	1/1 (100)	86/194 (44.3)	4/4 (100)
不耐容	43/50 (86.0)	5/5 (100)	41/86 (47.7)	11/12 (91.7)

*: カットオフ時点で、6カ月以上投与された又は治験中止となった被験者

イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-AP に対する有効性

	HR*		Major CyR	
	2101Ph2E1 試験 [120DSUR] (P-ITT 集団、N=96**) n (%)	1101Ph2 継続試験 [12 サイクル] (ITT 集団、N=7) n (%)	2101Ph2E1 試験 [120DSUR] (P-ITT 集団、N=96**) n (%)	1101Ph2 継続試験 [12 サイクル] (ITT 集団、N=7) n (%)
抵抗性	31/79 (39.2)	2/4 (50.0)	23/79 (29.1)	0/4 (0)
不耐容	5/17 (29.4)	3/3 (100)	3/17 (17.6)	1/3 (33.3)

*: 2101Ph2E1試験はConfirmed HR、1101Ph2試験はBest response

** : カットオフ時点で、6ヶ月以上投与された又は治験中止となった被験者

機構は、イマチニブ抵抗性 CML と不耐容 CML との有効性の差異は明確ではないが、いずれの症例においても CyR 又は HR が得られていることから、イマチニブ抵抗性例及び不耐容例ともに本薬の有効性は期待できると判断した。

(7) CML における Time-to-event の評価項目について

機構は、本薬の有効性評価について、OS 等の time-to-event の評価も参考になると考えるが、提出された資料においては、主要評価項目である CyR や HR との関係について考察することは困難と考える。CyR や HR と OS 等の time-to-event に関する情報は、製造販売後に引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には速やかに臨床現場へ情報提供がなされるべきと考える。

2) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本薬に特徴的な有害事象としての安全性について、心臓関連有害事象、肝胆道系有害事象、皮膚障害、体液貯留、間質性肺疾患 (ILD) があり、使用にあたってはこれらに十分に注意する必要があると考える。特に、イマチニブ不耐容の CML 患者については、イマチニブの治療継続が困難となる場合と同様の副作用が本薬投与時にも発現する可能性があることから、極めて慎重に患者観察を行う必要があると考える。また、臨床試験で行われた検査項目やタイミングについては適切な資材等を用いて医療現場へ情報提供する必要があると考える。なお、臨床試験における国内症例数が限られていることから、製造販売後には全例登録方式の調査により本薬の安全性について情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

以下、各有害事象について検討内容を記載する。

(1) 血液学的検査値異常について

病期別の血液学的検査値異常は下表のとおりであった。

血液学的検査値異常

血液学的検査	CTC Grade*	CML-CP		CML-AP		CML-BC	
		2101Ph2E2** (N=318) 例 (%)	1101Ph2 継続 *** (N=16) n (%)	2101Ph2E1** (N=120) n (%)	1101Ph2 継続 *** (N=7) n (%)	2101Ph2E3** (N=159) n (%)	1101Ph2 継続 *** (N=4) n (%)

ヘモグロビン減少	3	21/314 (6.7)	2/15 (13.3)	21/107 (19.6)	3/6 (50.0)	46/147 (31.3)	3/4 (75.0)
	4	4/315 (1.3)	1/16 (6.3)	6/118 (5.1)	1/7 (14.3)	17/156 (10.9)	1/4 (25.0)
	全事象	153/315 (48.6)	12/16 (75.0)	69/118 (58.5)	4/7 (57.1)	110/156 (70.5)	4/4 (100)
白血球数減少	3	42/313 (13.4)	5/16 (31.3)	27/114 (23.7)	1/7 (14.3)	37/140 (26.4)	0/4 (0)
	4	12/315 (3.8)	0/16 (0)	9/118 (7.6)	2/7 (28.6)	36/151 (23.8)	3/4 (75.0)
	全事象	165/315 (52.4)	11/16 (68.8)	70/118 (59.3)	5/7 (71.4)	105/151 (69.5)	3/4 (75.0)
血小板数減少	3	33/312 (10.6)	3/16 (18.8)	8/93 (8.6)	1/5 (20.0)	12/81 (14.8)	0/1 (0)
	4	57/316 (18.0)	0/16 (0)	32/107 (29.9)	1/6 (16.7)	58/115 (50.4)	2/4 (50.0)
	全事象	181/316 (57.3)	14/16 (87.5)	66/107 (61.7)	2/6 (33.3)	84/115 (73.0)	2/4 (50.0)
好中球絶対数 (分葉核好中球+桿状核好中球)減少	3	44/307 (14.3)	4/16 (25.0)	15/110 (13.6)	0/7 (0)	21/112 (18.8)	0/2 (0)
	4	45/314 (14.3)	2/16 (12.5)	28/116 (24.1)	5/7 (71.4)	66/129 (51.2)	2/3 (66.7)
	全事象	156/314 (49.7)	9/16 (56.3)	66/116 (56.9)	6/7 (85.7)	96/129 (74.4)	2/3 (66.7)
リンパ球絶対数減少	3	50/288 (17.4)	5/16 (31.3)	32/112 (28.6)	1/7 (14.3)	43/131 (32.8)	1/4 (25.0)
	4	23/304 (7.6)	1/16 (6.3)	8/114 (7.0)	0/7 (0)	26/151 (17.2)	1/4 (25.0)
	全事象	162/304 (53.3)	10/16 (62.5)	75/114 (65.8)	5/7 (71.4)	103/151 (68.2)	4/4 (100)

*: ベースラインからの悪化

** : 120DSUR

***: 12 サイクルまでのデータ

血液学的検査値異常が認められた症例の割合は、外国人に比較して日本人で高い傾向が認められる。また、特に、国内外ともに、血小板数減少及び好中球絶対数減少については、Grade 3 よりも Grade 4 が多く発現する傾向があり、注意を要すると考える。

(2) 心突然死について

国内 1101Ph2 継続試験 (12 サイクル) (34 例) の重篤な有害事象のうち、虚血性心疾患として、急性心筋梗塞及び狭心症が各 1 例に認められ、治験担当医師により本薬との関連は否定できないと判断されている。

急性心筋梗塞が認められた症例 (CML-AP) は冠動脈血行再建術及び薬物治療により状態は安定化したが、CML-BC へ進展し死亡した。狭心症の症例 (CML-CP) は、冠動脈血行再建術により経過良好となり、データのカットオフ時点で、本薬の投与を継続していた。また、心電図 QT 補正間隔延長の重篤な有害事象が 1 例 2 件報告された。1 件は Grade 3、他の 1 件は Grade 2 であり、Grade 3 の事象はベースラインと比較して 60msec を超え、かつ絶対値で 500msec を超える QTc 間隔延長であった。いずれも本薬の休薬又は減量により消失した。

また、安全性プロファイルの検討及び対象患者への本薬の供給を目的とした治療機会拡大 (Expand Access) プログラムとして実施された海外 2109 試験において、突然死が報告されたことから、FDA より突然死及び関連する事象について更なる検討を行うよう要請されている。

機構は、本薬による突然死及び関連する事象の検討に関して、その詳細について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

海外2109試験を含め本薬のすべての臨床試験に参加した患者の安全性データベース(試験期間約18ヵ月*)を用いて本薬投与に伴う死亡症例を検索し、心突然死、その他の心臓

(* : 新薬承認情報提供時に置き換えた)

死、その他の原因不明の死亡、肺水腫の報告症例の詳細の検討を行った。WHOの定義を満たす心突然死は、計10例（全治験登録患者2,828例の0.35%に相当）に報告された。このうち6例は、心臓性の原因が特定された突然死として報告され、残る4例は原因不明の突然死として報告された。治験責任医師により、本薬との因果関係が疑われる（Suspected）と報告されたのは6例、疑われない（Not suspected）と報告されたのは4例であった。

本薬投与に伴う心突然死（試験期間約18ヵ月＊）

	年齢/性別	発症までの期間（日）	疾患分類	致死的な事象	報告者による因果関係評価	専門家による因果関係評価
心臓性の原因が特定された突然死	75/M	7	Ph+ALL	心突然死	Suspected	おそらく関連あり (probable)
	52/M	194	CML-CP	心停止、心室細動	Not suspected	関連なし (not related)
	66/M	14	HES/CEL	心停止、敗血症、レフラー心内膜炎（無菌性）	Not suspected	関連があるかもしれない (possible)
	74/M	264	CML-CP	心停止、急性心筋梗塞、心筋断裂	Not suspected	関連なし (not related)
	46/F	投与中止から3日後	CML-BC	心肺停止、急性心筋梗塞（疑い）、胸痛	Suspected	関連なし (not related)
	74/M	431	CML-CP	急性心筋梗塞、バイパス手術、突然の心停止	Not suspected	関連なし (not related)
不明の突然死	65/F	5	CML-AP	突然死、不整脈	Suspected	おそらく関連あり (probable)
	69/M	20	CML-CP	目撃者のいない突然死、冠動脈硬化症	Suspected	おそらく関連なし (unlikely)
	49/M	93	CML-CP	突然死	Suspected	関連があるかもしれない (possible)
	78/F	140	CML-CP	突然死	Suspected	おそらく関連なし (unlikely) *

*: 治験依頼者により関連があるかもしれないと判定された。

本薬投与による心突然死症例について、治験依頼者から委託された外部の心臓専門医が検討した結果、「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」とされた症例は4例、「おそらく関連なし」とされたが治験依頼者が「関連があるかもしれない」と判定した1例を加えると、因果関係が否定されなかった症例は5/10例であり、本薬との関連が疑われる心突然死のリスクは0.18%（5/2,828例）と推定された。これは一般母集団で報告されている心突然死のリスクと大きな差はないと考えられた。

機構は、頻度は低いものの本薬との関連があるとされる心突然死が報告されていることから、当該有害事象は着目すべき重篤な有害事象の一つであると考え。本薬は用量依存的に心室再分極の遅延（QT/QTc間隔延長）作用を有しており（「4.2 臨床薬理に関する資料 <機構における審査の概要> 3）曝露と安全性（心伝導系）との関係」の項参照）、国内1101Ph2試験においても、心電図QT補正間隔延長が重篤な有害事象1例（2件）を含む4/34例（11.8%、CML-CP 3例、CML-BC 1例）に7件発現している。したがって、特に、本薬の曝露量が高くなる可能性が示唆されているCYP3A4阻害薬との併用や食事とともに服用した場合、又はQT/QTc間隔延長作用が知られている薬剤との併用において、顕著なQT/QTc間隔延長を来す可能性があり、当該事項に関しては注意喚起が必要と考える。また、高齢者や心筋梗塞の既往等の心血管系の危険因子を有する症例に使用する場合には注意が必要と考える。加えて、海外2101Ph2E1及びE2試験での発現率と比較すると（CML-CP 0.7%（2/282例）、CML-AP 2.2%（2/89例））、日本人でQT/QTc間隔延長の発現率が高い可能性は否定できないため、本薬に伴う心臓関連有害事象には添付文書等で適切な注意喚起を行い、心突然死を含む心臓関連有害事象は、製造販売後に重点的に情報を収集する必要があると考える。

(3) 肝胆道系障害について

国内1101Ph2試験における重篤な有害事象は以下のとおりである。

（*：新薬承認情報提供時に置き換えた）

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）増加が1/34例（2.9%）に発現している。当該症例は28歳男性のPh+ ALL患者で、投与開始74日目に発現し、データカットオフ時点で本薬投与を継続していた。これらの事象について、本薬との因果関係は否定されていない。また、Grade 3以上の有害事象として、高ビリルビン血症及び肝障害が各1例に発現している。

海外2101Ph2E2試験の282例及び2101Ph2E1試験の89例における重篤な有害事象は以下のとおりである。

いずれの試験でも肝臓関連の重篤な有害事象は認められなかったものの、E2試験では2例以上に認められたGrade 3以上の肝胆道系の有害事象として、高ビリルビン血症（5/282例、1.8%）、血中ビリルビン増加（5/282例、1.8%）、ALT増加（5/282例、1.8%）、胆石症（2/282例、0.7%）が報告されている。E1試験ではGrade 3以上の肝胆道系の有害事象で2例以上に認められた事象はなかった。

イヌ及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験では、本薬の主要な毒性標的臓器の一つは肝臓であることが確認されていること（「3.3 毒性試験に関する資料」の項参照）を踏まえると、本薬による肝胆道系障害には注意が必要であり、また、国内 1101Ph2 試験と海外 2101Ph2 試験との安全性比較結果（下表）からは、外国人に比して日本人で当該事象が高発現する可能性もあるため、製造販売後に重点調査項目として引き続き情報を収集する必要があると考える。

肝胆道系有害事象発現頻度

	1101Ph2 試験 (N=34) n (%)	2101Ph2E2 試験 (N=282) n (%)	2101Ph2E1 試験 (N=89) n (%)
高ビリルビン血症	8 (23.5)	17 (6.0)	6 (6.7)
血中ビリルビン増加	9 (26.5)	19 (6.7)	6 (6.7)
ALT 増加	6 (17.6)	24 (8.5)	5 (5.6)
AST 増加	5 (14.7)	12 (4.3)	4 (4.5)

(4) 皮膚及び皮下組織障害について

国内1101Ph2試験34例において、5%以上に認められた皮膚及び皮下組織障害の事象は、発疹58.8%（20例）、そう痒症20.6%（7例）、湿疹、紅斑各14.7%（5例）、皮膚剥脱11.8%（4例）であった。また、重篤な有害事象として発疹5.9%（2例）が発現している。当該症例は、ともにCML-CP患者で、6歳女性は投与開始12日目に発現し、70日目に消失した。4歳男性は、投与開始16日目に発現し、データカットオフ時点で未回復であった。いずれも、本薬との因果関係は否定されていない。

また、海外 2101Ph2E1 試験 89 例のうち 2.2%（2 例）、2101Ph2E2 試験 282 例のうち 0.4%（1 例）が発疹により投与中止に至っている。

国内1101Ph2継続試験（12サイクル）並びに海外2101Ph2E2及びE1試験（120DSUR）における皮膚及び皮下組織障害の有害事象の詳細は下表のとおりであった。

国内外の皮膚及び皮下組織障害の有害事象

	1101Ph2 継続試験 [12 サイクル] (SAF 集団) (N=34) n (%)		2101Ph2E1 及び E2 試験 [120DSUR] (N=438) n (%)	
	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象
皮膚および皮下組織障害	28 (82.4)	2 (5.9)	270 (61.6)	3 (0.7)
発疹	21 (61.8)	2 (5.9)	140 (32.0)	1 (0.2)
そう痒症	7 (20.6)	0 (0)	115 (26.3)	0 (0)
湿疹	5 (14.7)	0 (0)	8 (1.8)	0 (0)
紅斑	5 (14.7)	0 (0)	29 (6.6)	0 (0)
皮膚剥脱	4 (11.8)	0 (0)	6 (1.4)	0 (0)
脱毛症	1 (2.9)	0 (0)	39 (8.9)	0 (0)
皮膚炎	1 (2.9)	0 (0)	2 (0.5)	0 (0)
皮膚乾燥	1 (2.9)	0 (0)	29 (6.6)	0 (0)

色素沈着障害	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
全身性そう痒症	1 (2.9)	0 (0)	2 (0.5)	0 (0)
全身性皮疹	1 (2.9)	0 (0)	7 (1.6)	1 (0.2)
薬疹	1 (2.9)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)
過角化	1 (2.9)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)
全身紅斑	1 (2.9)	0 (0)	2 (0.5)	0 (0)
蕁麻疹	2 (5.9)	0 (0)	8 (1.8)	0 (0)
脂漏性皮膚炎	1 (2.9)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)
褥瘡性潰瘍	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
爪甲脱落症	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
紫斑	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
丘疹	1 (2.9)	0 (0)	10 (2.3)	0 (0)
寝汗	0 (0)	0 (0)	35 (8.0)	0 (0)
多汗症	0 (0)	0 (0)	22 (5.0)	0 (0)
皮膚疼痛	0 (0)	0 (0)	9 (2.1)	0 (0)
そう痒性皮疹	0 (0)	0 (0)	9 (2.1)	0 (0)
皮膚病変	0 (0)	0 (0)	9 (2.1)	0 (0)
眼窩周囲浮腫	0 (0)	0 (0)	7 (1.6)	0 (0)
紅斑性皮疹	0 (0)	0 (0)	5 (1.1)	0 (0)

国内 1101Ph2 継続試験（12 サイクル）では、皮膚および皮下組織障害の有害事象の多くがサイクル 1 から 3 までに発現した。また、海外 2101Ph2E1 及び E2 試験（120DSUR）でも、多くが投与初期に発現した。

サイクル別皮膚および皮下組織障害発現状況（国内 1101Ph2 継続試験、12 サイクル）

サイクル数	1~3	4~6	7~9	10~12	13 以降
皮膚および皮下組織障害 n (%)	28/34 (82.4)	7/27 (25.9)	3/21 (14.3)	4/18 (22.2)	5/17 (29.4)

サイクル別皮膚および皮下組織障害発現状況（海外 2101Ph2E1 及び E2 試験、120DSUR）

サイクル数	1	2	3	4	5	6	7 以降
皮膚および皮下組織障害 n (%)	174/438 (39.7)	100/407 (24.6)	57/379 (15.0)	40/359 (11.1)	38/335 (11.3)	21/310 (6.8)	71/271 (26.2)

機構は、皮膚および皮下組織障害の国内外の発現率の違いについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内外とも発疹、そう痒症、紅斑等の有害事象が比較的良好にみられ、これらの事象は比較的投与初期（投与開始3カ月以内）にみられた。特に、発疹及びそう痒症は第1サイクル（投与開始1カ月以内）での発現率が高かった。しかしながら、重篤な皮膚および皮下組織障害の発現率は低く、重篤な事象でも本薬の休薬・減量又は対処治療にて対処可能であった。また、遅発性の重大なものはなく、本薬の投与継続の支障となる事象はないと考えられた。

また、機構は、イマチニブによる発疹との違いについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外で初発未治療のCML-CP患者を対象に実施されたIFNαとイマチニブとの第Ⅲ相比較試験（IRIS試験：International Randomized Interferon vs. STI571、STI571A0106）のカットオフデータ（曝露期間中央値：約5年）、及び国内で実施された初発未治療のCML-CP患者を対象に実施された製造販売後臨床試験（GLI-3-03）の最終試験成績（曝露期間中央値：約3年）に基づき検討した。IRIS試験は今回の承認申請内容と対象患者のCML病期、被験者数や曝露期間が異なるため、本薬との厳密な比較は困難であるが、イマチニブの海外試験511例では眼窩周囲浮腫の発現率が29.9%（165例）と高かったことを除き、比較的良好にみられた皮膚および皮下組織障害の内容は、発疹27.9%（154例）、そう痒症9.8%（54例）、湿疹2.5%（14例）、紅斑7.3%（40例）等であり、本薬と同様であった。重篤な皮膚および皮下組織

障害は本薬及びイマチニブともに発現率は低く、本薬のみで認められた重度又は重大な事象はなかった。さらに、本薬及びイマチニブともに比較的良好にみられた皮膚および皮下組織障害は、投与初期に認められており、発現する皮膚および皮下組織障害について、本薬とイマチニブに差異はないと考えられた。

機構は、現時点では本薬の皮膚および皮下組織障害に関する情報は限定的であり、また、日本人での発現率は比較的高いことから、製造販売後も重点調査項目として、情報を収集する必要があると考える。

(5) 体液貯留

海外 2101Ph2 試験 (CML-CP 282 例、CML-AP 89 例) では、浮腫は CML-CP 患者で 2.8% (8 例)、CML-AP 患者で 3.4% (3 例) に、末梢性浮腫が各 9.9% (28 例)、7.9% (7 例) に、顔面浮腫が CML-CP 患者のみで 0.4% (1 例) に、脳浮腫が CML-AP 患者のみで 1.1% (1 例) に認められた。このうち、脳浮腫の 1 例 (CML-AP)、末梢性浮腫の 1 例 (CML-CP) は重篤な有害事象として報告され、脳浮腫を発現した 1 例は同時期に発現した脳出血により死亡した。また、体液貯留に関連する有害事象として、心嚢液貯留が CML-CP 患者で 0.7% (2 例) に、胸水が CML-CP 患者で 1.1% (3 例)、CML-AP 患者で 2.2% (2 例) に、体液貯留が各 0.4% (1 例) 及び 1.1% (1 例) に、肺水腫が各 0.7% (2 例) 及び 1.1% (1 例) に認められた。心嚢液貯留の 2 例 3 件、胸水の 1 例、肺水腫の 2 例は重篤な有害事象として報告された。肺水腫の 1 例は、投与開始 117 日目に Grade 4 の肺炎、呼吸困難、肺水腫を発現し、入院した。被験者はうっ血性心不全と診断され、治療を受けたが、122 日目に心不全により死亡した。肺炎、肺水腫及び心不全は本薬との因果関係は否定されなかった。

国内 1101Ph1 試験 11 例では、浮腫は 18.2% (2 例)、眼瞼浮腫は 9.1% (1 例) に認められた。

国内 1101Ph2 試験 34 例では、浮腫は 8.8% (3 例)、眼瞼浮腫は 5.9% (2 例)、末梢性浮腫及び顔面浮腫は各 2.9% (1 例) に認められた。体液貯留に関連する有害事象として、同一被験者 (CML-BC) で、同時期に Grade 1 の心嚢液貯留及び体液貯留が発現し、心嚢液貯留は Grade 4 に悪化し、重篤な有害事象として報告された。

当該症例は心疾患の既往はなく、本薬投与 5 日目より徐脈が認められ、6 日目より右胸壁から前腕にかけて浮腫が認められた。7 日目に血管造影により右鎖骨下より末梢に深部静脈血栓を認め、右上肢血栓性静脈炎と診断され、ヘパリンの投与が開始された。10 日目に肺血流シンチにより胸膜炎と診断され、胸水増量のため、11 日目に胸腔穿刺が実施されたが、細胞診の結果、腫瘍細胞は検出されなかった。12 日目には胸水増量、顔面、両下肢及び右上肢の浮腫が認められた。14 日目に胸水に消失傾向がみられたものの、呼吸苦を伴う背部痛が発現したため、胸膜炎の悪化と診断され、本薬が休薬された。同日の深夜より胸痛を訴え、急激な血圧低下、頻脈が出現し、15 日目の経胸壁心エコー図検査の結果、心嚢液貯留及び拡張障害がみられ、心タンポナーデと診断された。また、洞機能不全症候群も認められ、循環器専門病院に転院した。同日、当該症例は試験中止とされ、16 日目に心不全により死亡した。担当医師及び循環器専門家により、本薬との関連性は否定できないと判断された。

機構は、本薬による体液貯留は、死亡を含む重篤例も認められていることから、イマチニブ同様、留意すべき事象であり、製造販売後も重点調査項目として、情報を収集する必要があると考える。

(6) ILD について

海外では、本薬と同様に、Bcr-Abl を標的とする TKI であるダサチニブで、体液貯留以外の機序による肺障害が起こりうる事が報告されている (Am J Respir Crit Care Med 2007: 176; 814-818)。機構は、国内外の臨床試験での本薬による ILD の発現状況について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ILD は、国内 1101 試験では発現していないが、海外 2101Ph2E1 及び E2 試験 (120DSUR) では、以下のように 3/438 例に発現し、うち 2 例に本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が発現している。

ILD 発現例 (2101Ph2E1 及び E2 試験、120DSUR)

病期	年齢	性別	発現時期 (日)	消失時期 (日)	持続期間 (日)	Grade	重篤性	因果関係
CML-CP	70	F	111	211	101	3	重篤	あり
CML-CP	70	M	11	-	継続	3	重篤	あり
CML-AP	62	F	4	16	13	1	非重篤	なし

機構は、国内試験では発現が認められていないものの、日本人の検討例数は極めて限られており、かつ海外では発現例が認められていることから、本薬投与に伴う ILD には注意が必要と考える。製造販売後には重点調査項目として情報収集を行うと同時に、70 歳女性の症例は、前治療薬のイマチニブ投与による ILD を合併していたことを踏まえると、後述するように、イマチニブとの交差不耐容には十分に注意し、リスク・ベネフィットを慎重に比較考量した上で本薬を使用する必要があると考える (「(8) イマチニブ不耐容例での安全性について」の参照)。

(7) 国内外の安全性の差異について

海外 2101Ph2E1 及び E2 試験の併合解析 371 例において、有害事象は 96.5% (358 例) に発現した。発現率 20% 以上の事象は、血小板減少症 28.3% (105 例)、発疹 27.0% (100 例)、悪心 26.1% (97 例)、頭痛 25.6% (95 例)、及びそう痒症 25.1% (93 例) であった。

国内 1101Ph2 試験 34 例では、有害事象は 97.1% (33 例) に発現し、このうち発現率 20% 以上の事象は、発疹 58.8% (20 例)、好中球減少症 44.1% (15 例)、頭痛 38.2% (13 例)、血小板減少症 35.3% (12 例)、悪心及び発熱各 32.4% (11 例)、白血球減少症、嘔吐及び鼻咽頭炎各 29.4% (10 例)、貧血、倦怠感及び血中ビリルビン増加各 26.5% (9 例)、高ビリルビン血症及び便秘各 23.5% (8 例)、そう痒症 20.6% (7 例) であった。

機構は、本薬の安全性の国内外での差異の有無について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内 1101Ph2 試験並びに海外 2101Ph2E2 試験 (CML-CP) 及び 2101Ph2E1 試験 (CML-AP) での安全性データ (有害事象、副作用、Grade 3 以上の有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬・減量を要した有害事象) に基づき、国内外の安全性の差異を比較検討した。その結果、国内外の試験で評価期間 (国内 CML-CP/AP 3 カ月、海外 CML-CP 6 カ月、海外 CML-AP 4 カ月)、及び評価対象例数 (国内 CML-CP 16 例、国内 CML-AP 7 例、海外 CML-CP 282 例、海外 CML-AP 89 例) が異なるが、比較的好くみられた有害事象、副作用、有害事象の程度 (Grade 3 以上)、休薬又は減量を要した有害事象の内容、関連する臨床検査値異常の発現率に国内外で大きな違いは認められず、本薬の安全性に国内外で大きな差異はないものと考えられた。

機構は、日本人症例が少なく、国内外の比較を厳密に行うことはできないが、限られた情報からも慎重な安全性の考察は必要と考える。上記の (1) 血液学的検査値異常について、(2) 心突然死について、(3) 肝胆道系障害について、(4) 皮膚及び皮下組織障害について、(5) 体液貯留について、の項で検討したように、海外に比較して日本人では有害事象発現率が高い可能性もあると機構は考える。日本人における本薬の投与経験は限定的であるため、製造販売後には情報を収集・評価し、安全性に関する情報を適切に医療現場へ提供する必要があると考える。

(8) イマチニブ不耐容例での安全性について

本薬は、イマチニブと同様、Bcr-Abl に対する TKI であることから、イマチニブの治療に対して有害事象等で不耐容の症例では、本薬に対しても同様の有害事象の発現により、不耐容となる（交差不耐容）ことが懸念される。下表は、イマチニブに不耐容の症例での本薬の同様の有害事象（交差不耐容）の発現状況である。

イマチニブと本薬の血液毒性の交差不耐容

不耐容の理由	イマチニブ不耐容 CML-CP 2101Ph2E1 及び E2 試験 [120DSUR] (N=99) n (%)		イマチニブ不耐容 CML-AP 2101Ph2E1 及び E2 試験 [120DSUR] (N=24) n (%)	
	イマチニブ不耐容	本薬の投与中止*	イマチニブ不耐容	本薬の投与中止*
血小板減少症	24 (24.0)	7 (7.1)	6 (25.0)	0 (0)
好中球減少症	10 (10.0)	0 (0)	2 (8.3)	0 (0)
顆粒球減少症	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
白血球減少症	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
汎血球減少症	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*: 不耐容の理由と同じ有害事象により本薬の投与を中止した被験者

イマチニブと本薬の非血液毒性の交差不耐容
(2例以上に認められた非血液毒性)

不耐容の理由		イマチニブ不耐容 CML-CP 2101Ph2E1 及び E2 試験 [120DSUR] (N=99) n (%)		イマチニブ不耐容 CML-AP 2101Ph2E1 及び E2 試験 [120DSUR] (N=24) n (%)	
		全 Grade	本薬投与中の Grade 3 以上の事象	全 Grade	本薬投与中の Grade 3 以上の事象
発疹／皮膚毒性	薬疹	19 (19.2)	0 (0)	4 (17.0)	0 (0)
	発疹	2 (2.0)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
	皮膚病変	2 (2.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
体液貯留	体液貯留	6 (6.1)	0 (0)	2 (8.3)	0 (0)
	眼瞼浮腫	3 (3.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	全身性浮腫	3 (3.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	末梢性浮腫	3 (3.0)	0 (0)	2 (8.3)	0 (0)
	眼窩周囲浮腫	2 (2.0)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
消化管障害	下痢	10 (10.0)	1 (1.0)	1 (4.2)	0 (0)
	悪心	3 (3.0)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
	嘔吐	2 (2.0)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
肝毒性	ALT 増加	4 (4.0)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
	AST 増加	4 (4.0)	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)
	トランスアミナーゼ 上昇	3 (3.0)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
筋痛／関節痛	関節痛	3 (3.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	筋痙縮	3 (3.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	筋骨格痛	2 (2.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	薬物不耐性	4 (4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	結膜炎	3 (3.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	貧血	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (4.2)	0 (0)

※イマチニブ不耐容の理由が複数ある被験者は、各理由にカウントされた。

機構は、国内 1101 試験でのイマチニブ不耐容症例での本薬の安全性について、説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内 1101Ph2 試験に登録された患者のうち CML-CP 12/16 例及び CML-AP 3/7 例がイマチニブ不耐容症例であったが、本試験ではイマチニブ不耐容の原因となった事象を症例報告書データとして収集しなかったため、交差不耐容の評価は実施していない。理由は、プロトコール作成段階において、交差不耐容を評価する計画はなく、また、治験実施計画書にて、イマチニブ不耐容の選択基準を明確に規定していたため、イマチニブ不耐容となった理由の詳細を症例報告書にて収集する必要はないと考えたためである。国内 1101Ph2 試験に登録されたすべてのイマチニブ不耐容の CML-CP 及び CML-AP 患者を対象に、治験依頼者である

申請者のモニタリング担当者が適格性確認を目的とした直接閲覧時に確認したイマチニブ不耐容の原因に関する情報に基づく交差不耐容の結果は下表のとおりである。日本人患者においても、イマチニブ不耐容の原因となった血液毒性としては血小板減少症が、非血液毒性としては皮膚障害が比較的好くみられた。しかし、海外 2101 試験でのイマチニブとの交差不耐容の基準に該当する症例、すなわちイマチニブと同様の血液毒性によって本薬の投与を中止した症例、又はイマチニブと同様の Grade 3 以上の非血液毒性を発現した症例はなかった。したがって、イマチニブ不耐容症例でも、本薬の投与は可能であると考えられる。

1101Ph2試験の交差不耐容の一覧

病期	年齢/ 性別	イマチニブ不耐容の原因 (CTC Grade) (モニタリングに基づく情報)	本薬投与後の有害事象の発現 (CTC Grade) (CRF 医師記載)	本薬の投与中止/ 休薬・減量*
CML-CP	4■/F	皮疹 (Grade 3)	なし	なし
	4■/F	白血球減少 (Grade 3)	なし	なし
	4■/M	血小板減少 (Grade 3)	血小板減少症 (Grade 3)	休薬及び減量
	7■/M	スティーブンスジョンソン症候群 (Grade 3)	皮疹 (Grade 2) / 皮膚剥離 (Grade 1)	休薬/なし
	6■/F	皮疹 (Grade 3)	全身皮疹 (Grade 2)	なし
	5■/F	皮疹 (Grade 3)、顔面浮腫 (Grade 3)、リンパ球減少 (Grade 4)、好中球減少 (Grade 4) 白血球減少 (Grade 4)	皮疹 (頬部、下顎部) (Grade 1)、白血球減少 (Grade 2)	なし
	6■/M	アルカリホスファターゼ (ALP) 上昇 (Grade 3)	なし	なし
	8■/F	嘔吐 (Grade 3)	なし	なし
	6■/F	皮疹 (Grade 3)	皮疹 (Grade 2)	なし
	4■/M	血小板減少症 (Grade 3)	血小板減少症 (Grade 2)	休薬
	6■/F	全身性紅斑 (Grade 3)、口内炎 (Grade 2)	なし	なし
	3■/M	血小板減少症 (Grade 4)	なし	なし
CML-AP	6■/M	好中球減少症 (Grade 3)	白血球減少 (Grade 4)	なし
	3■/F	血小板減少症 (Grade 3)	なし	なし
	7■/F	顔面浮腫 (Grade 2)	なし	なし

*: イマチニブ不耐容の原因となった有害事象の発現による、本薬の投与中止又は休薬・減量

機構は以下のように考える。

申請者は、国内 1101Ph2 試験でイマチニブ不耐容の原因となった安全性イベントを症例報告書データとして収集しなかった理由として、プロトコール作成段階において、交差不耐容を評価する計画はなかった旨を説明している。しかしながら、先行していた海外試験ではイマチニブ不耐容についての情報が収集・考察されており、またイマチニブ不耐容例では、イマチニブと同様の作用機序である本薬に対して交差不耐容となることが懸念される点から当該情報は重要と考えられ、申請者の対応について、開発者として本薬の安全性に関する視点が欠如していたと考える。一方、モニタリング結果ではあるものの、申請者から示された結果からは、中止・減量に至らないまでも、本薬投与後にイマチニブ不耐容の原因と同様の事象が発現している症例が 6/15 例に認められていることから、本薬が製造販売後に多数の患者に使用された場合には、交差不耐容の事象が重篤化する可能性もあり、慎重な観察等、注意が必要である。本薬の投与対象はイマチニブによる治療歴のある患者であることから、医療現場においては、イマチニブ不耐容の原因と同様の事象が発現しても、治療選択肢の観点から、本薬が継続投与され続けることも想定し得る。製造販売後においては、確実な情報収集かつ迅速な解析及び評価を行い、適切な対応策を講じることが必要と考える。

(9) 病期別の安全性について

国内 1101Ph2 試験並びに海外 2101Ph2E1、E2 及び E3 試験より得られた病期別 (CML-CP、CML-AP 及び CML-BC) の有害事象発現頻度の概要は下表のとおりであった。

病期別有害事象発現頻度

病期	CML-CP		CML-AP		CML-BC	
	2101Ph2E2*	1101Ph2	2101Ph2E1*	1101Ph2	2101Ph2E3*	1101Ph2
試験名	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

有害事象	315/318 (99.1)	15/16 (93.8)	116/120 (96.7)	7/7 (100)	158/159 (99.4)	4/4 (100)
重篤な有害事象	72/318 (22.6)	5/16 (31.3)	37/120 (30.8)	1/7 (14.3)	90/159 (56.6)	4/4 (100)
中止に至った有害事象	51/318 (16.0)	0/16 (0)	17/120 (14.2)	1/7 (14.3)	23/159 (14.5)	1/4 (25.0)

*: 120DSUR

機構は、病期別の有害事象プロファイルの差異について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

血液毒性や発熱等の原疾患に起因すると考えられる事象については、CML-CP患者に比べ、疾患が進行したCML-AP及びCML-BC患者で発現率が高い傾向が認められたが、これらの有害事象以外では、事象の内容、発現率及び重症度について病期別の安全性の差異はほとんどないと考えられる。

機構は、回答を了承した。

3) 臨床的位置付けについて

現在のCMLの治療ではイマチニブが第一選択薬として広く用いられるが、イマチニブ抵抗性のCML-CPとして、イマチニブ投与開始6～18カ月後に、MCyRやCCyRが得られない症例が15～25%、また一旦寛解が得られた後に寛解の消失又は進行する症例が年率4%で発生するとされている (*In: Hematology 2007 American Society of Hematology Education Program Book*)。さらに、イマチニブに対して忍容できない副作用が発現するイマチニブ不耐容例が存在することも問題となっている。ELNによるコンセンサス会議では、イマチニブ抵抗性又は不耐容のCMLに対してはHSCT若しくはIFN α が単独又は低用量シタラビンとの併用療法が推奨されており、新薬の臨床試験への参加が可能な場合には、比較考量すべきとされている (*Blood 2006: 108; 1809-1820*) ことを機構は確認した。

申請者は、イマチニブ抵抗性又は不耐容のCMLと診断された場合の現時点の治療方法について、以下のように説明している。

イマチニブ抵抗性のCML患者ではイマチニブの増量、IFN α 等の他の薬物治療又はHSCT等が治療選択肢として考えられる。

イマチニブ不耐容のCML患者に対しては、副作用に対する適切な対症療法を実施し、低用量のイマチニブ投与を継続する、又はイマチニブ抵抗性のCMLと同様の治療選択肢が考えられる。

ただし、イマチニブによる治療が寛解しなかった11例にIFN α /シタラビン併用療法を行っても、CHRが得られたのは3例 (27.3%) のみであり、CyRは得られなかったとの報告がある (*N Engl J Med 2003: 348; 994-1004*)。実際、国内1101Ph2試験に登録されたCML-CP患者13/16例、CML-AP患者6/7例に、IFN α 又はヒドロキシカルバミドを主とした化学療法の前治療歴があったことは、IFN α やヒドロキシカルバミド等の既存の薬物療法では、イマチニブ抵抗性又は不耐容のCMLにおいて十分な有効性は得られないことを示唆していると考えられる。また、HSCTは、患者年齢やドナーの問題よりその適応自体が限られ、また移植関連死のリスクも少なくない。したがって、本邦における現在の医療では、イマチニブ抵抗性又は不耐容のCML患者に対する有効な治療の選択肢は限られている。

機構は、イマチニブ不耐容のCML患者における二次治療では、イマチニブの減量・休薬等、本薬への切り替え以外の治療選択肢も存在することから、その判断基準について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

イマチニブによる安全性上の問題から、イマチニブを承認用法・用量 (CML-CP: 400～600mg/日、CML-AP/BC: 600～800mg/日) で投与することができないイマチニブ不耐容のCML患者 (*J Clin Oncol 2003: 21; 1637-1647, J Clin Oncol 2006: 24 (18S); abst 6506*) に対して、

現状では効果や副作用の状態に応じてイマチニブの用量を適宜減量しつつ、併せて適切な対症療法により治療を行っている。イマチニブの減量により副作用が軽減又は消失し、早期にCyRが得られる場合には、同用量にてイマチニブ治療が継続されるが、減量後の早期にCyRが得られない患者も存在する。国内1101試験及び海外2101試験におけるイマチニブ不耐容例の基準（以下のイマチニブの有害事象により、減量又は中断を余儀なくされた患者。①Grade 3以上の有害事象、②1カ月以上持続又は3回以上再発したGrade 2の有害事象）に即して減量しても、結果的に効果が得られない又は効果消失のリスクがある患者に対しては、早期のCyRを目指して本薬へ切り替えることが推奨されると考える。

機構は以下のように考える。

イマチニブ抵抗性例（CML 9例、Ph+ ALL 1例）に対するHSCTでは、complete molecular response (polymerase chain reaction (PCR) 陰性) が7/10例、major molecular response (Bcr-Abl/Abl比 0.05%未満) が2/10例に認められ、3例が死亡、7例（うちCML6例）は生存（中央値19カ月）が確認されたとの報告（Blood 2006: 108; 1421-1423）がある。また、ELNコンセンサス会議では、イマチニブ抵抗性例にはHSCT又はイマチニブの600mgから800mgQDへの増量、イマチニブ不耐容例にはHSCT又はIFN α 単独若しくは低用量シタラピン併用療法が推奨されている（Blood 2006: 108; 1809-1820）。以上を踏まえると、イマチニブ抵抗性又は不耐容のCMLで適切なドナーを有する移植適応患者では、HSCTが選択肢の一つとして挙げられるものとする。しかしながら、①イマチニブ抵抗性又は不耐容のCMLに対するHSCTの長期成績は不明であること、②適切なドナーを有する移植適応患者は限られること、より、本薬もまたイマチニブ抵抗性又は不耐容のCMLに対して有用な治療法と考えられる。加えて、③既存の抗悪性腫瘍薬やイマチニブ減量・休薬では十分な治療効果が期待できないこと、④本薬の臨床試験成績で一定の有効性及び安全性の結果が得られていること、を踏まえると、本薬はイマチニブ抵抗性又は不耐容のCMLに対する二次治療として期待でき、イマチニブ治療後の二次治療における選択肢の一つとして位置付けられると考える。

4) 効能・効果について

機構は、「3) 臨床的位置付け」の項の検討を踏まえ、本薬はイマチニブ抵抗性又は不耐容のCML患者に使用され、有効性が期待できると判断している。

したがって、以下の検討も踏まえ、効能・効果を「イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意として、「①未治療のCMLに対する本薬の有効性及び安全性は確立していない、②イマチニブに不耐容のCML患者に本薬を使用する際には、慎重に経過観察を行い、有害事象の発現に注意する必要がある、③染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用する」旨を注意喚起することが妥当であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) CML-CP 及び CML-AP について

機構は、提出された資料から、イマチニブ抵抗性又は不耐容のCML-CP 及び CML-AP に対する本薬の有効性は期待でき、安全性についても忍容は可能と判断した。

(2) CML-BC について

CML-BC 患者を対象とした試験成績について、他の TKI 治療歴も有する患者も含むCML-BC を対象とした海外 2101Ph2E3 試験成績は、申請時には提出されていなかったため、機構は、現時点における当該試験の進捗状況並びに有効性及び安全性の情報について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

20■年■月■日時点で、2101Ph2E3 試験の登録は終了（170例）し、20■年■月までに総括報告書を作成する予定である。なお、試験期間約 17 カ月*の結果を提出する（「4.3 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> 8）海外第

(*：新薬承認情報提供時に置き換えた)

II相試験」の項参照)。現時点では有効性の評価は行われておらず、本薬が少なくとも1回投与された159例が安全性解析対象集団とされ、重篤な有害事象が90/159例(56.6%)、投与中止に至った有害事象が23/159例(14.5%)、本薬投与中又は投与終了後28日以内の死亡例が37/159例(23.3%)に認められている。

一方、国内1101Ph1試験で2例、1101Ph2試験で4例、海外2101Ph1試験で33例のCML-BC患者での使用成績が得られており、国内1101Ph2試験において、400mgBIDが投与されたCML-BC患者2/4例にHR(CHR1例、RTC1例)及びCyR(CCyR2例)が得られている(ITT集団)。海外2101Ph1試験では400mgBIDが投与されたCML-BC患者3/6例にHR(CHR1例、MR/NEL2例)、2例にCyR(CCyR1例、PCyR1例)が得られている(ITT集団)。

機構は、本薬のCML-BC患者における使用について、日本人では少数例の使用経験しか得られておらず、また、当該患者を対象とした海外2101Ph2E3試験における有効性の結果が得られていないため、安全性も含めたリスク・ベネフィットの評価を行うことは困難であり、現時点ではイマチニブ抵抗性又は不耐容のCML-BCに対する本薬の使用を推奨するだけのデータは得られていないと考える。したがって、CML-BCについては、今回の効能・効果に含めることは妥当でないと判断せざるを得ないと考える。

(3) Ph染色体陰性CMLに対する本薬の効能・効果について

機構は、Ph染色体陰性CMLに対する本薬の有効性について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

染色体検査により、Ph染色体が陰性であった場合でも、遺伝子レベルで*bcr-abl*が検出され、CMLと確定診断された患者であれば、Bcr-Ablに対するTKIである本薬は有効であると考えられる。

機構は以下のように考える。

CMLの90～95%はPh染色体陽性となる(*In: Pathology & Genetics Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2000 IARC press, USA, Wintrobe's Clinical Hematology 11th ed. 2004 Lippincott Williams & Wilkins, USA*)ため、CMLのうちPh染色体陰性例は多くは存在しない。また、本薬の開発コンセプトを考慮すると、申請者の回答のように、Ph染色体陰性CMLでも、遺伝子レベルで*bcr-abl*が検出され、CMLと確定診断された場合には有効性は期待できるため、効能・効果において、本薬の対象を「Ph染色体陽性例」に限定する必要はなく、効能・効果に関連する使用上の注意の項で「染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用する」旨を記載することが適切であると考えられる。

(4) イマチニブ不耐容について

本薬の臨床試験では、イマチニブ不耐容のCMLが定義されていたが(「4.3 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>」の項参照)、当該定義は必ずしも臨床現場で一般的に広く受け入れられているものではなく、実地臨床現場では個別の患者背景で、個々の血液内科医により不耐容の判断が通常なされているものと考えられる。しかしながら、今般提出された臨床試験には上記定義に合致するイマチニブ不耐容CML患者が比較的多く含まれており、当該患者における有効性及び安全性が確認されていることから、効能・効果において「イマチニブ不耐容」を明記することが妥当であると判断した。なお、臨床試験で用いられたイマチニブ不耐容の定義については資材等を用いて、臨床現場へ適切に情報提供がなされるべきと考える。

5) 用法・用量について

機構は、以下の検討の結果、用法・用量を「通常、成人にはニロチニブとして1回400mg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」の内容で設定

し、用法・用量に関連する注意事項において、「他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない」旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上の機構の判断に関しては、専門協議において議論したい。

(1) 本薬の用法・用量について

海外第Ⅱ相試験（2101Ph2 試験）における用法・用量の設定経緯について、申請者は以下のように説明している。

海外 2101Ph2 試験での用量は、2101Ph1A 試験に登録された 119 例の中で最も被験者数が多かった CML-AP 患者 46 例での投与量と血中濃度反応性及び安全性成績に基づき決定された。主要な設定根拠として、①曝露量の増大に伴い早期かつ高い HR が得られたが、400mgBID 及び 600mgBID の両群間では反応性に大きな違いは認められなかったこと、② DLT は 600mg 以上の QD コホート、400mgBID 及び 600mgBID コホートで認められたが、いずれの用量群においても MTD の定義に規定された 33.3%以下の発現率であったことから MTD は 600 mgBID と推定されたこと、及び③高ビリルビン血症の DLT が、400mgBID では MTD 評価集団で 4/29 例（13.8%）、600mgBID では 3/18 例（16.7%）に認められたこと、等から総合的に勘案し、海外 2101Ph2 試験での用法・用量として 400mgBID が選択された。

機構は、日本人症例では、1101Ph1 試験の 400mgBID までの投与群において DLT が認められておらず、1101Ph2 試験での日本人のサイクル毎の投与量について症例毎の経過表を確認した結果、400mgBID での忍容性が得られていること、また、「1) 有効性について」及び「2) 安全性について」の項での検討を踏まえ、日本人においても当該用法・用量を設定することに問題はないと判断した。

また、機構は、イマチニブが QD である一方で、本薬は BID となるため、患者の服薬コンプライアンスの低下を懸念し、必要な管理について説明を求めた。申請者は、この点について、服薬コンプライアンスの低下を防止し、服薬遵守を徹底するために、患者、医師、薬剤師向けに本薬の用法・用量及び服用に関する注意を記載した資材配布を計画し、準備を開始している、と説明し、機構は了承した。

なお、申請者は、審査中に用法・用量を「通常、成人にはニロチニブとして 1回 400mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に空腹時に経口投与する。」とし、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、空腹時投与に関する記載を行い、併せて食事の影響のデータ（薬物動態の項）を参照するよう変更する旨を説明している（「4.2 臨床薬理に関する資料 <機構における審査の概略> 2) 用法」の項参照）。機構は、投与間隔については、国内臨床試験でも 12 時間が目安とされており、厳密な規定ではないが、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項等において臨床試験では投与間隔は 12 時間毎を目安とされていたことや食事に関する注意内容等について必要な注意喚起を行うことが妥当と考えた。

(2) 増量について

各試験における増量基準は以下のとおりであった。

海外 2101Ph2 試験では、初回用量を 400mgBID とし、治験実施計画書の増量基準に合致し、治験担当医師が本薬の増量が必要であると判断した場合には、600mgBID への増量が許容された。

なお、海外 2101Ph2E2 及び E1 試験での増量基準は、本薬の投与開始後に有害事象により本薬が減量されておらず、かつ重度の副作用又は白血病に関連しない血液毒性の発現が認められなかった患者において、効果不十分の基準に合致する場合（下表）、担当医師の判断により本薬の 400mgBID から 600mgBID までの増量が可能と規定された。

2101 Ph2E1 及び E2 試験における増量基準

2101Ph2E2 試験 (CML-CP)	3 カ月までに CHR が得られず 6 カ月までに Minimal CyR が得られず 12 カ月までに Major CyR が得られず HR 又は CyR の消失 PD
2101Ph2E1 試験 (CML-AP)	1 カ月までに RTC 見られず HR 又は CyR の消失 PD

海外2101Ph2E2試験でCML-CP患者の15/132例（11.4%）が、海外2101Ph2E1試験ではCML-AP患者の9/64例（14.1%）が、400mgBIDから600mgBIDに増量した。

2101 Ph2E1 及び E2 試験における増量状況（安全性解析対象集団）

2101Ph2E2 試験 (CML-CP)

	合計 (N=132) n (%)
3 カ月までに CHR が得られず	7 (5.3)
6 カ月までに Minimal CyR が得られず	1 (0.8)
12 カ月までに Major CyR が得られず	1 (0.8)
HR の消失	1 (0.8)
CyR の喪失	0 (0)
PD	3 (2.3)
不明	2 (1.5)
増量例 合計	15 (11.4)

2101Ph2E1 試験 (CML-AP)

	合計 (N=64) n (%)
1 カ月までに慢性期へ回復せず	2 (3.1)
HR の消失	4 (6.3)
CyR の喪失	0 (0)
PD	1 (1.6)
不明	2 (3.1)
増量例 合計	9 (14.1)

機構は、臨床試験での増量時の試験成績を踏まえ、本薬の増量の必要性について説明するよう求め、申請者は、以下の内容を説明した。

いずれの試験においても、増量された患者の割合は低く、600mgBIDでの投与期間も比較的短いことより、600mgBID増量時の有効性については十分なデータは得られていないこと、国内1101Ph1及び1101Ph2試験では、400mgBIDを上回る用量での有効性及び安全性については評価していないことを理由に、現時点では本薬600mgBIDへの増量時の有効性を結論づける十分なデータは得られていない。したがって、申請用法・用量に増量に関する基準は設定していない。

また、機構は、400mgBIDを超える用法・用量の開発予定について説明を求め、申請者は現時点での開発予定はない、と説明した。

機構は、400mgBIDを上回る増量時の有効性については、十分なデータが得られていないこと、また国内で400mgBIDを超える用量での使用経験がなく、増量時の日本人における有効性及び安全性は不明であることから、海外臨床試験で設定された増量規定は用法・用量として設定しないことが妥当であると判断した。

(3) 休薬・減量について

1101Ph2継続試験（12サイクル）では、休薬又は減量を要した有害事象は19/34例（55.9%）に認められた。内訳はCML-CP 13/16例（81.3%）、CML-AP 3/7例（42.9%）、CML-BC 1/4例（25.0%）、Ph+ ALL 2/7例（28.6%）で計51件であった（下表）。

5%以上の症例に発現した休薬又は減量を要した有害事象（SAF集団）

	CML-CP (N=16) n (%)	CML-AP (N=7) n (%)	CML-BC (N=4) n (%)	Ph-ALL (N=7) n (%)	合計 (N=34) n (%)
有害事象により休薬又は減量を要した症例	13 (81.3)	3 (42.9)	1 (25.0)	2 (28.6)	19 (55.9)
血液およびリンパ系障害	6 (37.5)	2 (28.6)	1 (25.0)	0 (0)	9 (26.5)
好中球減少症	2 (12.5)	2 (28.6)	1 (25.0)	0 (0)	5 (14.7)

血小板減少症	3 (18.8)	1 (14.3)	1 (25.0)	0 (0)	5 (14.7)
白血球減少症	1 (6.3)	1 (14.3)	1 (25.0)	0 (0)	3 (8.8)
胃腸障害	5 (31.3)	1 (14.3)	0 (0)	1 (14.3)	7 (20.6)
嘔吐	2 (12.5)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	3 (8.8)
肝胆道系障害	2 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	3 (8.8)
高ビリルビン血症	1 (6.3)	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	2 (5.9)
感染症および寄生虫症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (28.6)	2 (5.9)
臨床検査	3 (18.8)	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	4 (11.8)
心電図 QT 補正間隔延長	2 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5.9)
代謝および栄養障害	1 (6.3)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	2 (5.9)
低カリウム血症	1 (6.3)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	2 (5.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (12.5)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	3 (8.8)
発疹	2 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5.9)

※同一被験者に同一の事象が複数回にわたって発現した場合、1例としてカウントされた。

機構は、減量・休薬が必要になる頻度が高いことから、本薬を安全に用いるための対応策について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

①肝機能検査値（ビリルビン、AST及びALT）及び膵機能検査（リパーゼ）に関し、Grade 3以上の異常があらわれた場合には、休薬又は減量する旨の規定、②QT/QTc間隔延長が生じた場合における本薬の中止の検討、③カリウム値及びマグネシウム値が施設基準値の下限値未満であった場合の補正及び定期的検査の実施の規定、④皮疹に関して、中等度から重度の非血液毒性が発現した場合に休薬又は減量すること、を添付文書の重要な基本的注意の項に記載しており、安全性は確保可能である。

機構は、減量後の有効性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

国内1101Ph2試験のCML-CP患者では、減量・休薬の有無にかかわらずMajor CyRが消失した症例はカットオフ時点までに認められず、CML-AP患者でも減量・休薬の有無にかかわらずHRが消失する割合は同程度であった。海外2101Ph2試験においても、同様に、減量・休薬の有無にかかわらず、有効性の消失は同程度であった。

CML-CPにおける休薬・減量の有無別のCyR

	1101Ph2 試験			2101Ph2E2 試験		
	休薬/減量あり (N=13) n (%)	休薬/減量なし (N=3) n (%)	合計 (N=16) n (%)	休薬/減量あり (N=143) n (%)	休薬/減量なし (N=137) n (%)	合計 (N=280) n (%)
Major CyR	12 (92.3)	3 (100)	15 (93.8)	60 (42.0)	67 (48.9)	127 (45.4)
CCyR	9 (69.2)	2 (66.7)	11 (68.8)	32 (22.4)	50 (36.5)	82 (29.3)
PCyR	3 (23.1)	1 (33.3)	4 (25.0)	28 (19.6)	17 (12.4)	45 (16.1)
Major CyR の消失	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (10.5)	15 (10.9)	30 (10.7)

CML-APにおける休薬・減量の有無別のHR

	1101Ph2 試験			2101Ph2E1 試験		
	休薬/減量あり (N=3) n (%)	休薬/減量なし (N=4) n (%)	合計 (N=7) n (%)	休薬/減量あり (N=57) n (%)	休薬/減量なし (N=48) n (%)	合計 (N=105) n (%)
HR	2 (66.7)	3 (75.0)	5 (71.4)	25 (43.9)	15 (31.3)	40 (38.1)
CHR	1 (33.3)	0 (0)	1 (14.3)	9 (15.8)	8 (16.7)	17 (16.2)
MR/NEL	1 (33.3)	2 (50.0)	3 (42.9)	5 (8.8)	3 (6.3)	8 (7.6)
RTC	0 (0)	1 (25.0)	1 (14.3)	11 (19.3)	4 (8.3)	15 (14.3)
HR の消失	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (28.6)	3 (5.3)	3 (6.3)	6 (5.7)

機構は、申請者の回答は概ね受け入れ可能と考えるが、現時点で得られている日本人における安全性情報は限定的であり、さらに国内臨床試験において、休薬又は減量を要した有害事象は多く認められているため、臨床試験で用いられた本薬の休薬・減量の基準、及び休薬後の投与再開時には患者の安全性に十分な注意が必要な旨を、添付文書や資材等を用いて医

療現場へ適切に情報提供がなされるべきと考える。

(4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

機構は、本薬が他の抗悪性腫瘍剤と併用される場合も想定されることから、海外における併用療法の実施状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外では、CMLに対するイマチニブやIFNによる治療開始後早期に、原疾患に伴う白血球数や血小板数の異常高値が認められた場合には、一般的にヒドロキシカルバミドやanagrelide（国内未承認）が一時的に使用されている。CDSには、海外の医療実態を踏まえて、本薬投与時においても臨床的に必要と判断される場合に、ヒドロキシカルバミドやanagrelide（国内未承認）を併用することが可能である旨が記載されている。

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤が併用された日本人での経験例について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の国内臨床試験では、他の抗悪性腫瘍薬は併用禁止とされていたため、併用投与例はなかったが、ヒドロキシカルバミドについては、本薬投与開始後 28 日間は、必要に応じ 7 日間を限度とした使用が許容されたため、国内 1101Ph2 試験の 3 例で、本薬と併用で用いられた。このうち 1 例に Grade 3 の高ビリルビン血症が発現したが、高ビリルビン血症発現後、3 日間本薬が休薬された結果、高ビリルビン血症は消失した。その後、本薬とヒドロキシカルバミドが再度併用されたが、高ビリルビン血症の再発は認められなかった。

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤併用時の情報は極めて限定的であり、現在得られている知見からは他の抗悪性腫瘍剤との併用療法は必ずしも推奨できないと考える。したがって、用法・用量に関連する使用上の注意の項等において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが妥当であると判断した。なお、製造販売後調査では、本薬と抗悪性腫瘍剤との併用療法の実施例があった場合には、当該情報も収集し、新たな知見が得られた際には、医療現場に適切に情報を提供する必要があると考える。

6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査等の計画について、以下のように説明している。

本薬は、国内臨床試験における日本人での安全性と有効性に関する情報が限られていること、また、比較的長期の使用が想定されることから、製造販売後の使用実態下において、長期使用に関する特定使用成績調査を、本薬が納入又は採用されたすべての施設を対象とし、登録期間 1 年間の本薬使用症例に対する全例調査（登録期間：製造販売後 1 年間、観察期間：3 年間）として実施する計画である。また、症例数については、国内における CML の総患者数（8000 例）のうち、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML は 800 例程度であり、そのうち製造販売後に本薬の投与が見込まれる症例数は半数の 400 例程度と想定している。1 年間の登録期間を考慮した場合、200 例の症例集積が可能と考える。なお、重点調査項目としては、①心疾患の有害事象、②体液貯留、③発疹、④臨床検査（血清リパーゼ、血清無機リン、血糖、AST、ALT、総ビリルビン、ビリルビン分画（直接、間接））とする。また、国内外の臨床試験においては、肝障害又は腎障害を有する患者は治験対象から除外しているため、合併症として肝機能障害又は腎機能障害がある患者が対象となった場合は、肝機能又は腎機能の推移を重点調査項目に加える。

機構は、現時点で得られている日本人の本薬投与時の情報については極めて限定的であるため、製造販売開始後の一定期間・一定例数を全例調査として情報を収集する必要があると考える。また、上記に加え、イマチニブ不耐容例に対する本薬の安全性の情報、ILD の発現状況、投与後の各時期における CyR や分子生物学的検査結果に関し、追加調査項目として情報収集が必要と考える。上記①から④の重点調査項目の他、当該追加調査項目を調査・検討することを含め、調査項目、調査期間、症例数等については、専門協議の議論を踏まえて

最終的に判断したい。

また、機構は、本薬が経口剤であり、院外処方が予想されることから、製造販売後の本薬の流通管理体制について説明するよう求め、申請者は以下の内容を回答した。

院外処方方も含め、全例登録にて特定使用調査を実施するに際し、以下の対応を予定している。

本薬の納入を希望する施設及び各診療科の調査責任医師に対し、全例調査の協力依頼を行い、当該医師からの調査実施への同意文書が入手されている施設にのみ本薬を納入する。卸業者に対しては、医療機関又は院外調剤薬局から発注を受けた場合は、申請者に納入の可否を確認させ、申請者が該当する施設の調査責任医師又は処方元施設の調査責任医師からの同意文書を入手した場合に本薬の納入が許可されることとなっている。また、院外調剤薬局に対しては、本薬発売時に過去1年間にイマチニブ納入歴のある薬局に全例調査への協力依頼を行い、薬局からの納入希望があった場合は、処方元施設の調査責任医師からの同意文書を入手した場合に本薬の納入が許可されることとなっている。なお、全例調査の登録期間中は、申請者が施設を定期的に訪問し、未登録の症例及び未契約の施設が確認された場合には速やかに当該施設との契約を締結し、該当症例の登録を依頼する予定である。

機構は、申請者の回答について、基本的には了承可能と考える。しかし、製造販売後の本薬の使用状況については未知な部分もあり、流通管理体制については、適宜見直しが必要になる点については留意すべきと考える。

7) 本薬投与中のモニタリング頻度について

本薬において、イマチニブと同様に secondary resistance となる症例が確認されているため（下表）、機構は、製造販売後には、定期的に細胞遺伝学的検査（染色体検査）や分子生物学的検査（PCR等）を行い、治療効果の持続を確認する必要があると考える。

CML-CP 患者での CHR の消失 [120DSUR] (conventional ITT 集団)

	合計 (N=132) n (%)
ベースラインで CHR が認められていた被験者数	95
CHR が消失した被験者数 (%)	3 (3.2)
ベースラインで CHR が認められず、投与後に CHR が得られた被験者数	137
CHR が消失した被験者数 (%)	3 (2.2)

*:重大な治験実施計画書の違反に関係なく有効性が評価されている ITT 集団

CML-CP 患者での CCyR の消失 [120DSUR] (conventional ITT 集団)

	Baseline CHR (N=95) n (%)	Baseline not CHR (N=185) n (%)	合計 (N=280) n (%)
Major CyR が得られた被験者数	62	83	145
Major CyR が得られた被験者における Major CyR の消失	10 (16.1)	21 (25.3)	31 (21.4)

Baseline CHR: ベースラインでCHRが認められていた被験者

Baseline not CHR: ベースラインでCHRが認められていなかった被験者

CML-AP 患者での CCyR の消失 [120DSUR] (conventional ITT 集団)

	合計 (N=96) n (%)
Major CyR が得られた被験者数	29
Major CyR が得られた被験者における Major CyR の消失	4 (13.8)

機構は以下のように考える。

有効性のモニタリングについて、ELN コンセンサスでは、公表論文 (Blood 2006: 108; 28-37) を基に、イマチニブによる治療中は、末梢血検査は CHR に達するまでは2週間毎、

CHR 到達後は特段の問題がなければ3カ月毎、骨髄血による染色体検査はCCyRに達するまでは少なくとも6カ月毎、CCyR到達後は特段の問題がなければ12カ月毎、末梢血によるBcr-Abl mRNA測定検査は3カ月毎にモニタリングを提案している(Blood 2006: 108; 1809-1820)。また、治療効果が見られない(failure)場合や、転写レベルの上昇が見られる場合には、abl変異の解析を行うことも提案されている。当該内容は、NCCNガイドライン(v.1.2009版、http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf)でも、同様にTKI投与中のモニタリング頻度として、提示されている。

したがって、機構は、現在コンセンサスが得られているモニタリング方法に関する情報、さらに今後得られる情報も継続的に収集し、当該情報については情報提供用資材等を用いて適切に医療現場へ提供すべきと考える。

8) 小児に対する開発について

機構は、症例数は少ないものの小児CML患者もいることから、当該患者における開発計画について説明するよう求め、申請者は、海外Novartis Pharma社では小児CML患者を対象とした開発計画を検討中であるが、本邦では、現時点で小児CML患者を対象とした具体的な開発計画は策定してないと回答した。

機構は、本邦においても小児使用の有無を情報収集し、得られた情報の分析を行った上で、開発計画を検討する必要があると考える。

9) 実施中の臨床試験について

申請者は、現在実施中の臨床試験について、以下のように説明した。

イマチニブでsuboptimal CyR(イマチニブ400mgQDによる初回治療6カ月以上12カ月未満の間に分裂期細胞のPh陽性率が36~95%の患者、又は12カ月以上18カ月未満の間に分裂期細胞のPh陽性率が1~35%の患者)を示すCML-CP患者(目標症例数586例、うち日本人15例)を対象に、本薬400mgBIDとイマチニブ400mgBIDの有効性及び安全性を比較する目的の国際共同ランダム化非盲検第Ⅲ相試験(2302試験)が2007年9月より開始された。しかしながら、試験開始後、対象患者の定義に合致する症例の集積が世界的に予想を大幅に下回った(総目標被験者数586例に対し6例、うち、日本人1例)ため、2008年5月に本試験は中止された。なお、試験中止時点の組入れ総症例数は6例であった。

また、初発未治療のCML-CP患者を対象として、本薬400mgBID又は300mgBIDとイマチニブ400mgQDの有効性及び安全性を比較する目的の国際共同ランダム化非盲検第Ⅲ相試験(2303試験)が2007年7月より開始されている。本試験へは本邦からも参加しており、総被験者数771例中■例の登録を予定している。なお、本試験の期間は2013年6月までと予定されている。

機構は、2303試験の結果は入手でき次第、適切に情報提供がなされるべきであると考え

4.4 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する試験成績」の項に記載したが、評価資料及び参考資料として提出された臨床試験における死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

1) 国内第Ⅰ相試験(試験番号1101Ph1)

(1) 3サイクル

本薬が投与された11例(CML-CP、CML-AP、CML-BC又はPh+ ALL)が安全性解析対象集団とされ、11例全例に有害事象が、10例に本薬との因果関係が否定されない有害事象(副作用)が認められた。合計で2例以上に発現が認められた有害事象及び副作用は以下のとお

りであった。

有害事象 (2例以上)

事象名	200mgQD (N=4) 例数 (%)			400mgQD (N=4) 例数 (%)			400mgBID (N=3) 例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	4(100)	1(25.0)	3(75.0)	4(100)	2(50.0)	0(0)	3(100)	0(0)	1(33.3)
好中球減少症	4(100)	1(25.0)	3(75.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)
発熱	3(75.0)	1(25.0)	1(25.0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
頭痛	1(25.0)	0(0)	0(0)	3(75.0)	0(0)	0(0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0)
貧血	2(50.0)	0(0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)
白血球減少症	3(75.0)	0(0)	3(75.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)
血小板減少症	3(75.0)	0(0)	3(75.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)
発疹	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(66.7)	0(0)	0(0)
リンパ球減少症	2(50.0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)
悪心	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
嘔吐	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
血中クレアチニン増加	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(66.7)	0(0)	0(0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血中リン減少	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)
食欲不振	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
低カリウム血症	2(50.0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
筋痛	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
播種性血管内凝固	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胸部不快感	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胸痛	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
倦怠感	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
浮腫	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肝機能異常	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
鼻咽頭炎	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
敗血症	1(25.0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)
ALT 増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
AST 増加	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血中 ALP 増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
血中尿酸増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
リパーゼ増加	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
低アルブミン血症	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
骨痛	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
上気道の炎症	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
紅斑	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)

副作用 (2例以上)

事象名	200mgQD (N=4) 例数 (%)			400mgQD (N=4) 例数 (%)			400mgBID (N=3) 例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	3(75.0)	1(25.0)	2(50.0)	4(100)	1(25.0)	0(0)	3(100)	0(0)	1(33.3)
好中球減少症	3(75.0)	1(25.0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)

貧血	2(50.0)	0(0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)
発疹	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(66.7)	0(0)	0(0)
白血球減少症	2(50.0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)
リンパ球減少症	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)
発熱	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
頭痛	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)
血小板減少症	1(25.0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)
嘔吐	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
胸部不快感	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血中リン減少	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)
食欲不振	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
筋痛	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
紅斑	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)

重篤な有害事象は、3/11例に4件(200mgQD群2例(心不全/高カルシウム血症、敗血症)、400mgBID群1例(血小板減少症))、休薬・減量に至った有害事象は、5例(200mgQD群2例好中球減少症1例、好中球減少症/白血球減少症1例)、400mgQD群2例(血中アミラーゼ増加1例、リパーゼ増加1例)、400mgBID群1例(好中球減少症/白血球減少症/リンパ球減少症/血小板減少症1例)であった。

200mgQDコホートの3/4例が病勢進行のため、投与が中止されたが、400mgQD及び400mgBIDコホートの被験者7例は治験を完了し、投与中止に至った有害事象は認めなかった。

(2) 12サイクル

本薬が投与された11例(CML-CP、CML-AP、CML-BC又はPh+ ALL)が安全性解析対象集団とされ、11例全例に有害事象が、10例に副作用が認められた。合計で2例以上に発現が認められた有害事象及び副作用は以下のとおりであった。

有害事象 (2例以上)

事象名	200mg QD(N=4)			400mg QD (N=4)			400mg BID (N=3)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	4(100)	1(25.0)	3(75.0)	4(100)	2(50.0)	0(0)	3(100)	0(0)	1(33.3)
頭痛	1(25.0)	0(0)	0(0)	4(100)	0(0)	0(0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0)
好中球減少症	4(100)	1(25.0)	3(75.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)
発熱	3(75.0)	1(25.0)	1(25.0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
悪心	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
鼻咽頭炎	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(66.7)	0(0)	0(0)
発疹	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(66.7)	0(0)	0(0)
貧血	2(50.0)	0(0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)
白血球減少症	3(75.0)	0(0)	3(75.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)
血小板減少症	3(75.0)	0(0)	3(75.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)
ALT 増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
血中リン減少	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)
リンパ球減少症	2(50.0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)
便秘	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
嘔吐	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
倦怠感	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)

浮腫	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肝機能異常	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
AST 増加	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
血中クレアチニン増加	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(66.7)	0(0)	0(0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
リパーゼ増加	0(0)	0(0)	0(0)	3(75.0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
食欲不振	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
高尿酸血症	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
低カリウム血症	2(50.0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
筋痛	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
播種性血管内凝固	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
動悸	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
胃不快感	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胸部不快感	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胸痛	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
高ビリルビン血症	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(66.7)	0(0)	0(0)
咽頭炎	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
敗血症	1(25.0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)
血中 ALP 増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
血中尿酸増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GT) 増加	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
低アルブミン血症	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
骨痛	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)
咽喉頭疼痛	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
上気道の炎症	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
紅斑	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)

副作用 (2 例以上)

事象名	200mg QD (N=4)			400mg QD (N=4)			400mg BID (N=3)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	3(75.0)	1(25.0)	2(50.0)	4(100)	1(25.0)	0(0)	3(100)	0(0)	1(33.3)
好中球減少症	3(75.0)	1(25.0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)
発疹	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(66.7)	0(0)	0(0)
貧血	2(50.0)	0(0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)
頭痛	0(0)	0(0)	0(0)	3(75.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)
白血球減少症	2(50.0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)
リンパ球減少症	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)
悪心	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
発熱	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
血中リン減少	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)
血小板減少症	1(25.0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	1(33.3)
動悸	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
便秘	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

嘔吐	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
胸部不快感	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肝機能異常	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
高ビリルビン血症	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(66.7)	0(0)	0(0)
ALT 増加	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
γ-GT 増加	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
リパーゼ増加	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
食欲不振	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)
筋痛	0(0)	0(0)	0(0)	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
紅斑	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)

重篤な有害事象は、継続投与試験に移行した8例中2例（400mgQD群帯状疱疹、400mgBID群疾患進行）に発現した。

本薬の投与中止に至った有害事象は、400mgBID群1例（PD）に認められた。

2) 国内第Ⅱ相試験（試験番号 1101Ph2）

(1) 3サイクル

本薬400mgBIDが投与された34例が安全性解析対象集団とされ、33例に有害事象及び副作用が認められた。いずれかの疾患（CML-CP、CML-AP、CML-BC又はPh+ ALL）で2例以上に発現が認められた有害事象及び副作用は以下のとおりであった。

有害事象（2例以上）

事象名	CML-CP (N=16) 例数 (%)			CML-AP (N=7) 例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	15(93.8)	10(62.5)	2(12.5)	7(100)	1(14.3)	4(57.1)
発疹	8(50.0)	1(6.3)	0(0)	4(57.1)	0(0)	0(0)
好中球減少症	6(37.5)	3(18.8)	2(12.5)	3(42.9)	0(0)	3(42.9)
頭痛	6(37.5)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
血小板減少症	6(37.5)	2(12.5)	0(0)	2(28.6)	0(0)	2(28.6)
悪心	5(31.3)	0(0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
発熱	3(18.8)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
白血球減少症	5(31.3)	3(18.8)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	1(14.3)
嘔吐	5(31.3)	0(0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
鼻咽頭炎	6(37.5)	0(0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
貧血	4(25.0)	1(6.3)	1(6.3)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
倦怠感	7(43.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血中ビリルビン増加	5(31.3)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
便秘	5(31.3)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
高ビリルビン血症	3(18.8)	1(6.3)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
リパーゼ増加	5(31.3)	2(12.5)	1(6.3)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
そう痒症	2(12.5)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
ALT 増加	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
AST 増加	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血中リン減少	3(18.8)	2(12.5)	0(0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
ヘモグロビン減少	3(18.8)	0(0)	0(0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
食欲不振	3(18.8)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
高血糖	3(18.8)	0(0)	0(0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
湿疹	4(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

紅斑	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胃不快感	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
疼痛	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肝機能異常	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
心電図 QT 補正間隔延長	3(18.8)	1(6.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
関節痛	3(18.8)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
筋痛	2(12.5)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
不眠症	1(6.3)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
皮膚剥脱	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胸痛	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
浮動性めまい	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
結膜炎	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血中ブドウ糖増加	2(12.5)	1(6.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
呼吸困難	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血腫	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

事象名	CML-BC (N=4) 例数 (%)			Ph+ ALL (N=7) 例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	4(100)	0(0)	4(100)	7(100)	2(28.6)	4(57.1)
発疹	3(75.0)	0(0)	0(0)	5(71.4)	0(0)	0(0)
好中球減少症	2(50.0)	0(0)	2(50.0)	4(57.1)	0(0)	4(57.1)
頭痛	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	4(57.1)	0(0)	0(0)
血小板減少症	1(25.0)	0(0)	1(25.0)	3(42.9)	0(0)	2(28.6)
悪心	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
発熱	4(100)	0(0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
白血球減少症	1(25.0)	0(0)	1(25.0)	2(28.6)	0(0)	2(28.6)
貧血	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	2(28.6)	2(28.6)	0(0)
倦怠感	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
血中ビリルビン増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
そう痒症	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
ALT 増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	0(0)
血中 ALP 増加	2(50.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
低カリウム血症	2(50.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	0(0)
AST 増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	0(0)
感覚鈍麻	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
紅斑	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
下痢	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
リンパ球減少症	1(25.0)	0(0)	1(25.0)	2(28.6)	1(14.3)	1(14.3)
上腹部痛	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
口内炎	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
感染	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	0(0)
血中クレアチニン増加	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
γ-GT 増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
背部痛	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
白血病	0(0)	0(0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	3(42.9)
痔核	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)

C-反応性蛋白増加	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
-----------	---------	------	------	------	------	------

副作用 (2例以上)

事象名	CML-CP (N=16) 例数 (%)			CML-AP (N=7) 例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	15(93.8)	10(62.5)	2(12.5)	7(100)	0(0)	4(57.1)
発疹	7(43.8)	1(6.3)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
好中球減少症	6(37.5)	3(18.8)	2(12.5)	3(42.9)	0(0)	3(42.9)
頭痛	5(31.3)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
血小板減少症	6(37.5)	2(12.5)	0(0)	2(28.6)	0(0)	2(28.6)
悪心	5(31.3)	0(0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
白血球減少症	5(31.3)	3(18.8)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	1(14.3)
嘔吐	5(31.3)	0(0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
血中ビリルビン増加	5(31.3)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
貧血	4(25.0)	1(6.3)	1(6.3)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
発熱	2(12.5)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
高ビリルビン血症	3(18.8)	1(6.3)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
リバーゼ増加	5(31.3)	2(12.5)	1(6.3)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
倦怠感	4(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
ALT 増加	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血中リン減少	3(18.8)	2(12.5)	0(0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
食欲不振	3(18.8)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
高血糖	3(18.8)	0(0)	0(0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
湿疹	4(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胃不快感	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肝機能異常	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
AST 増加	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
心電図 QT 補正間隔延長	3(18.8)	1(6.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
紅斑	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
そう痒症	2(12.5)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
便秘	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胸痛	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
疼痛	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
ヘモグロビン減少	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血中ブドウ糖増加	2(12.5)	1(6.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
関節痛	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

事象名	CML-BC (N=4) 例数 (%)			Ph+ ALL (N=7) 例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	4(100)	0(0)	4(100)	7(100)	2(28.6)	1(14.3)
発疹	2(50.0)	0(0)	0(0)	5(71.4)	0(0)	0(0)
好中球減少症	2(50.0)	0(0)	2(50.0)	1(14.3)	0(0)	1(14.3)
頭痛	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
悪心	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血中ビリルビン増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
貧血	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)

発熱	4(100)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
低カリウム血症	2(50.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	0(0)
上腹部痛	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
γ-GT 増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
背部痛	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
C-反応性蛋白増加	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

重篤な有害事象は15/34例（44.1%）に20件発現した（下表）。

疾患	年齢/性別	事象 (PT)	持続期間 (日)	因果関係
CML-CP	7■/M	交通事故	持続	なし
	6■/F	心電図 QT 補正間隔延長	2	疑われる
		心電図 QT 補正間隔延長	2	疑われる
	5■/F	急性膵炎	8	疑われる
	6■/F	発疹	59	疑われる
4■/M	発疹	持続	疑われる	
CML-AP	6■/M	硬膜下血腫	持続	なし
CML-BC	6■/F	心タンポナーデ	2	疑われる
		心嚢液貯留	2	疑われる
	4■/M	血小板減少症	29	疑われる
	2■/F	好中球減少症	21	疑われる
7■/M	無顆粒球症	持続	疑われる	
Ph+ALL	6■/M	白血病	持続	なし
	6■/M	白血病	持続	なし
	8■/M	白血病	42	なし
	2■/M	口腔内潰瘍形成	持続	疑われる
		AST 増加	持続	疑われる
		ALT 増加	持続	疑われる
	2■/M	単純ヘルペス	持続	疑われる
2■/M	感染	17	疑われる	

本薬の投与中止に至った有害事象は5例（14.7%）（白血病3例、背部痛及び血小板減少症各1例）に認められ、うち2例（背部痛及び血小板減少症）は本薬との因果関係が否定されなかった。

休薬又は減量に至った有害事象は14例（41.2%）35件に認められ、うち、9件（心電図QT補正間隔延長2件、急性膵炎1件、発疹1件、硬膜下血腫1件、血小板減少症1件、口腔内潰瘍形成1件、単純ヘルペス1件、感染1件）は重篤な有害事象として報告された。

(2) 12サイクル

本薬400mgBIDが投与された34例が安全性解析対象集団とされ、34例全例に有害事象が、33例に副作用が認められた。いずれかの疾患（CML-CP、CML-AP、CML-BC又はPh+ALL）で2例以上に発現が認められた有害事象及び副作用は以下のとおりであった。

有害事象（2例以上）

事象名	CML-CP (N=16)			CML-AP (N=7)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	16(100)	11(68.8)	2(12.5)	7(100)	1(14.3)	4(57.1)
発疹	9(56.3)	1(6.3)	0(0)	4(57.1)	0(0)	0(0)
鼻咽頭炎	12(75.0)	0(0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
血小板減少症	7(43.8)	2(12.5)	1(6.3)	3(42.9)	1(14.3)	2(28.6)
頭痛	7(43.8)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
好中球減少症	6(37.5)	3(18.8)	2(12.5)	3(42.9)	0(0)	3(42.9)

悪心	6(37.5)	0(0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
白血球減少症	6(37.5)	3(18.8)	1(6.3)	3(42.9)	0(0)	3(42.9)
嘔吐	6(37.5)	0(0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
貧血	4(25.0)	1(6.3)	1(6.3)	2(28.6)	2(28.6)	0(0)
発熱	3(18.8)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
便秘	7(43.8)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
倦怠感	7(43.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
高ビリルビン血症	4(25.0)	1(6.3)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
血中ビリルビン増加	5(31.3)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
肝機能異常	5(31.3)	1(6.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
ALT 増加	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
リパーゼ増加	5(31.3)	2(12.5)	1(6.3)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
高血糖	6(37.5)	0(0)	0(0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
下痢	2(12.5)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
食欲不振	5(31.3)	1(6.3)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
低カリウム血症	1(6.3)	0(0)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	0(0)
そう痒症	2(12.5)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
咽頭炎	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
AST 増加	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血中リン減少	4(25.0)	3(18.8)	0(0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
感覚鈍麻	2(12.5)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
不眠症	2(12.5)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
齲歯	2(12.5)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
口内炎	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
ヘモグロビン減少	3(18.8)	0(0)	0(0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
低カルシウム血症	2(12.5)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
低ナトリウム血症	2(12.5)	2(12.5)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	0(0)
関節痛	4(25.0)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
背部痛	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
湿疹	4(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
紅斑	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胃不快感	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胸痛	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
疾患進行	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	2(28.6)
疼痛	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肺炎	1(6.3)	1(6.3)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	0(0)
心電図QT 補正間隔延長	3(18.8)	1(6.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
筋痙縮	2(12.5)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
筋痛	2(12.5)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
皮膚剥脱	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
上室性期外収縮	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
結膜炎	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胃炎	2(12.5)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
胸部不快感	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
毛包炎	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
挫傷	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血中ブドウ糖増加	3(18.8)	1(6.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
浮動性めまい	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)

味覚異常	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
末梢性ニューロパチー	2(12.5)	0(0)	0(0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
動悸	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
アレルギー性結膜炎	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胃腸炎	2(12.5)	1(6.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
節足動物刺傷	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血中アルブミン減少	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
高コレステロール血症	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
四肢痛	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
咳嗽	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
呼吸困難	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
蕁麻疹	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
血腫	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
高血圧	2(12.5)	1(6.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

事象名	CML-BC (N=4) 例数 (%)			Ph+ ALL (N=7) 例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	4(100)	0(0)	4(100)	7(100)	2(28.6)	5(71.4)
発疹	3(75.0)	1(25.0)	0(0)	5(71.4)	0(0)	0(0)
鼻咽頭炎	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血小板減少症	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	4(57.1)	0(0)	3(42.9)
頭痛	3(75.0)	1(25.0)	0(0)	4(57.1)	1(14.3)	0(0)
好中球減少症	2(50.0)	0(0)	2(50.0)	4(57.1)	0(0)	4(57.1)
悪心	4(100)	1(25.0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
白血球減少症	2(50.0)	0(0)	2(50.0)	3(42.9)	0(0)	3(42.9)
嘔吐	2(50.0)	0(0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
貧血	3(75.0)	1(25.0)	1(25.0)	3(42.9)	3(42.9)	0(0)
発熱	4(100)	0(0)	0(0)	4(57.1)	0(0)	0(0)
倦怠感	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
血中ビリルビン増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
肝機能異常	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	0(0)
ALT 増加	2(50.0)	0(0)	0(0)	3(42.9)	1(14.3)	0(0)
下痢	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
低カリウム血症	2(50.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	0(0)
そう痒症	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
咽頭炎	0(0)	0(0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
AST 増加	2(50.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	0(0)
血中 ALP 増加	2(50.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
感覚鈍麻	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
黴菌	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
口内炎	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
γ-GT 増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	4(57.1)	0(0)	0(0)
背部痛	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
紅斑	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
痔核	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
感染	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	0(0)
リンパ球減少症	1(25.0)	0(0)	1(25.0)	2(28.6)	1(14.3)	1(14.3)

上腹部痛	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
血中クレアチニン増加	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
C-反応性蛋白増加	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
白血病	0(0)	0(0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	3(42.9)

副作用 (2例以上)

事象名	CML-CP (N=16)			CML-AP (N=7)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	15(93.8)	10(62.5)	2(12.5)	7(100)	0(0)	4(57.1)
発疹	7(43.8)	1(6.3)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
好中球減少症	6(37.5)	3(18.8)	2(12.5)	3(42.9)	0(0)	3(42.9)
悪心	5(31.3)	0(0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
頭痛	5(31.3)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
血小板減少症	6(37.5)	2(12.5)	0(0)	2(28.6)	0(0)	2(28.6)
嘔吐	5(31.3)	0(0)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
白血球減少症	5(31.3)	3(18.8)	0(0)	2(28.6)	0(0)	2(28.6)
高ビリルビン血症	4(25.0)	1(6.3)	0(0)	3(42.9)	0(0)	0(0)
血中ビリルビン増加	5(31.3)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
貧血	4(25.0)	1(6.3)	1(6.3)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
発熱	2(12.5)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
リパーゼ増加	5(31.3)	2(12.5)	1(6.3)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
ALT 増加	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血中リン減少	4(25.0)	3(18.8)	0(0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
高血糖	4(25.0)	0(0)	0(0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
倦怠感	4(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肝機能異常	4(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
食欲不振	3(18.8)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
湿疹	4(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
便秘	4(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胃不快感	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胸痛	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
AST 増加	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
心電図 QT 補正間隔延長	3(18.8)	1(6.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
背部痛	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
筋痙縮	2(12.5)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
紅斑	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
そう痒症	2(12.5)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
胸部不快感	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
疼痛	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
ヘモグロビン減少	3(18.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
動悸	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
上室性期外収縮	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
結膜炎	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
毛包炎	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血中ブドウ糖増加	2(12.5)	1(6.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
高コレステロール血症	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

関節痛	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
咳嗽	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

事象名	CML-BC (N=4)			Ph+ ALL (N=7)		
	例数 (%)			例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	4(100)	0(0)	4(100)	7(100)	2(28.6)	1(14.3)
発疹	2(50.0)	0(0)	0(0)	5(71.4)	0(0)	0(0)
好中球減少症	2(50.0)	0(0)	2(50.0)	1(14.3)	0(0)	1(14.3)
悪心	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
頭痛	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	3(42.9)	1(14.3)	0(0)
血中ビリルビン増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
貧血	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
発熱	4(100)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
ALT 増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	0(0)
γ-GT 増加	1(25.0)	0(0)	0(0)	4(57.1)	0(0)	0(0)
低カリウム血症	2(50.0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	0(0)
背部痛	2(50.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
上腹部痛	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	0(0)	0(0)
C-反応性蛋白増加	2(50.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

重篤な有害事象は、19例（55.9%）に計32件、重篤な副作用は12例（35.3%）に21件認められた。2例以上に認められた事象はPD（白血病を含む）が7例、肺炎及び発疹が各2例であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、9例（26.5%）に認められ、そのうち血小板減少症、背部痛及び脳炎（各1例）はいずれも本薬との因果関係は否定されなかった。その他、PD（白血病を含む）が6例に認められた。

休薬又は減量に至った有害事象は、19例（55.9%）に51件認められ、うち、2例以上に認められた事象は、好中球減少症及び血小板減少症が各5例、白血球減少症及び嘔吐各3例、高ビリルビン血症、心電図QT補正間隔延長、低カリウム血症及び発疹が各2例であった。

3) 海外第 I 相試験（試験番号2101Ph1A）

本薬が投与された119例（CML-CP、CML-AP、CML-BC又はPh+ ALL）が安全性解析対象集団とされ、119例全例に有害事象が、79例（66.4%）に副作用認められた。発現率が全体で20%以上であった有害事象及び10%以上であった副作用は以下のとおりであった。

有害事象（20%以上）

事象名	All(N=119)	QD (N=69)			400mgBID (N=32)			600mgBID (N=18)		
	例数 (%)	例数 (%)			例数 (%)			例数 (%)		
	全 Grade	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	119(100)	69(100)	20(29.0)	43(62.3)	32(100)	16(50.0)	14(43.8)	18(100)	8(44.4)	9(50.0)
悪心	68(57.1)	41(59.4)	1(1.4)	0(0)	17(53.1)	0(0)	0(0)	10(55.6)	0(0)	0(0)
発熱	65(54.6)	39(56.5)	9(13.0)	0(0)	17(53.1)	2(6.3)	0(0)	9(50.0)	0(0)	0(0)
貧血	61(51.3)	40(58.0)	22(31.9)	6(8.7)	12(37.5)	9(28.1)	0(0)	9(50.0)	8(44.4)	0(0)
血小板減少症	57(47.9)	32(46.4)	4(5.8)	28(40.6)	14(43.8)	6(18.8)	7(21.9)	11(61.1)	4(22.2)	7(38.9)
嘔吐	53(44.5)	32(46.4)	1(1.4)	0(0)	14(43.8)	1(3.1)	0(0)	7(38.9)	0(0)	0(0)
下痢	48(40.3)	27(39.1)	3(4.3)	0(0)	13(40.6)	1(3.1)	0(0)	8(44.4)	0(0)	0(0)
発疹	47(39.5)	27(39.1)	1(1.4)	0(0)	16(50.0)	1(3.1)	0(0)	4(22.2)	1(5.6)	0(0)

疲労	45(37.8)	26 (37.7)	6 (8.7)	0 (0)	13 (40.6)	0 (0)	0 (0)	6 (33.3)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	44(37.0)	29 (42.0)	1 (1.4)	0 (0)	7 (21.9)	0 (0)	0 (0)	8 (44.4)	0 (0)	0 (0)
頭痛	43(36.1)	29 (42.0)	2 (2.9)	0 (0)	5 (15.6)	0 (0)	0 (0)	9 (50.0)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	43(36.1)	21 (30.4)	0 (0)	0 (0)	10 (31.3)	1 (3.1)	0 (0)	12 (66.7)	1 (5.6)	0 (0)
便秘	36(30.3)	19 (27.5)	0 (0)	0 (0)	8 (25.0)	0 (0)	0 (0)	9 (50.0)	0 (0)	0 (0)
呼吸困難	36(30.3)	26 (37.7)	3 (4.3)	2 (2.9)	6 (18.8)	0 (0)	0 (0)	4 (22.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
食欲不振	30(25.2)	19 (27.5)	1 (1.4)	0 (0)	5 (15.6)	0 (0)	0 (0)	6 (33.3)	1 (5.6)	0 (0)
末梢性浮腫	30(25.2)	20 (29.0)	0 (0)	0 (0)	4 (12.5)	0 (0)	0 (0)	6 (33.3)	1 (5.6)	0 (0)
腹痛	29(24.4)	20 (29.0)	5 (7.2)	0 (0)	3 (9.4)	0 (0)	0 (0)	6 (33.3)	1 (5.6)	0 (0)
好中球減少症	28(23.5)	17 (24.6)	2 (2.9)	14 (20.3)	4 (12.5)	2 (6.3)	2 (6.3)	7 (38.9)	2 (11.1)	5 (27.8)
四肢痛	27(22.7)	16 (23.2)	0 (0)	0 (0)	6 (18.8)	2 (6.3)	0 (0)	5 (27.8)	0 (0)	0 (0)
皮膚乾燥	26(21.8)	17 (24.6)	0 (0)	0 (0)	6 (18.8)	0 (0)	0 (0)	3 (16.7)	0 (0)	0 (0)
高尿酸血症	25(21.0)	16 (23.2)	0 (0)	1 (1.4)	4 (12.5)	1 (3.1)	1 (3.1)	5 (27.8)	1 (5.6)	0 (0)
浮動性めまい	24(20.2)	18 (26.1)	0 (0)	0 (0)	3 (9.4)	0 (0)	0 (0)	3 (16.7)	0 (0)	0 (0)
筋痙縮	24(20.2)	16 (23.2)	1 (1.4)	0 (0)	7 (21.9)	1 (3.1)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)	0 (0)

副作用 (10%以上)

事象名	All(N=119)	QD (N=69)			400mgBID (N=32)			600mgBID (N=18)		
	例数 (%)	例数 (%)			例数 (%)			例数 (%)		
	全 Grade	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	79(66.4)	38(55.1)	14(20.3)	11(15.9)	26(81.3)	12(37.5)	4(12.5)	15(83.3)	8(44.4)	5(27.8)
血小板減少症	27(22.7)	12(17.4)	4(5.8)	8(11.6)	9(28.1)	5(15.6)	3(9.4)	6(33.3)	3(16.7)	3(16.7)
発疹	24(20.2)	12(17.4)	1(1.4)	0(0)	9(28.1)	0(0)	0(0)	3(16.7)	1(5.6)	0(0)
そう痒症	19(16.0)	11(15.9)	0(0)	0(0)	3(9.4)	1(3.1)	0(0)	5(27.8)	1(5.6)	0(0)
好中球減少症	16(13.4)	9(13.0)	1(1.4)	7(10.1)	3(9.4)	2(6.3)	1(3.1)	4(22.2)	1(5.6)	3(16.7)
皮膚乾燥	15(12.6)	11(15.9)	0(0)	0(0)	2(6.3)	0(0)	0(0)	2(11.1)	0(0)	0(0)
貧血	12(10.1)	8(11.6)	4(5.8)	0(0)	2(6.3)	2(6.3)	0(0)	2(11.1)	1(5.6)	0(0)

重篤な有害事象は 94/119 例 (79.0%) (QD: 55/69 例 (79.7%)、400mgBID: 26/32 例 (81.3%)、600mgBID: 13/18 例 (72.2%))、重篤な副作用は 38/119 例 (31.9%) に認められた。全体で 5%以上に認められた重篤な有害事象は血小板減少症 (26 例、21.8%)、発熱 (21 例、17.6%)、発熱性好中球減少症 (19 例、16.0%)、好中球減少症 (14 例、11.8%)、肺炎 (12 例、10.1%)、腹痛 (8 例、6.7%)、下痢 (7 例、5.9%)、ALT (6 例、5.0%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 18/119 例 (15.1%) (12/69 例 (17.4%)、5/32 例 (15.6%)、1/18 例 (5.6%)) に認められ、内訳は肺炎が 2 例 (1.7%) で、その他の白血球増加症、好中球減少症、うっ血性心不全、全身健康状態低下、リパーゼ増加等は、いずれも 1 例 (0.8%) であった。

本薬の休薬又は減量に至った有害事象は、66/119 例 (55.5%) (32/69 例 (46.4%)、22/32 (68.8%)、12/18 例 (66.7%)) に認められ、内訳は血小板減少症 (24 例、20.2%)、好中球減少症 (11 例、9.2%)、ALT 増加 (5 例、4.2%)、嘔吐、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、リパーゼ増加、呼吸困難及び発疹 (各 4 例、3.4%) 等であった。

4) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号2101Ph2E1)

本薬が投与された CML-AP 患者 89 例が安全性解析対象集団とされ、88 例に有害事象が、72 例に副作用が認められた。発現率が 10% 以上であった有害事象及び 5% 以上であった副作用は以下のとおりであった。

有害事象 (10%以上)

事象名	例数 (%) (N=89)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	88 (98.9)	22 (24.7)	36 (40.4)
血小板減少症	34 (38.2)	5 (5.6)	22 (24.7)
貧血	26 (29.2)	10 (11.2)	2 (2.2)
発疹	26 (29.2)	0 (0)	0 (0)
好中球減少症	23 (25.8)	6 (6.7)	15 (16.9)
便秘	19 (21.3)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	18 (20.2)	0 (0)	0 (0)
発熱	17 (19.1)	1 (1.1)	0 (0)
頭痛	17 (19.1)	1 (1.1)	0 (0)
下痢	16 (18.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
咳嗽	16 (18.0)	0 (0)	0 (0)
筋痛	15 (16.9)	1 (1.1)	0 (0)
腹痛	14 (15.7)	3 (3.4)	0 (0)
悪心	14 (15.7)	0 (0)	0 (0)
疲労	14 (15.7)	1 (1.1)	0 (0)
関節痛	14 (15.7)	0 (0)	0 (0)
骨痛	13 (14.6)	0 (0)	1 (1.1)
筋痙縮	13 (14.6)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	12 (13.5)	1 (1.1)	0 (0)
食欲不振	11 (12.4)	1 (1.1)	0 (0)
背部痛	11 (12.4)	1 (1.1)	0 (0)
嘔吐	9 (10.1)	0 (0)	0 (0)
無力症	9 (10.1)	1 (1.1)	0 (0)
ヘモグロビン減少	9 (10.1)	5 (5.6)	0 (0)

副作用 (5%以上)

事象名	例数 (%) (N=89)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	72 (80.9)	16 (18.0)	31 (34.8)
血小板減少症	26 (29.2)	5 (5.6)	17 (19.1)
好中球減少症	20 (22.5)	8 (9.0)	10 (11.2)
発疹	17 (19.1)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	15 (16.9)	0 (0)	0 (0)
貧血	12 (13.5)	5 (5.6)	1 (1.1)
便秘	11 (12.4)	0 (0)	0 (0)
下痢	9 (10.1)	0 (0)	1 (1.1)
頭痛	9 (10.1)	1 (1.1)	0 (0)
腹痛	8 (9.0)	1 (1.1)	0 (0)
筋痛	8 (9.0)	1 (1.1)	0 (0)
疲労	7 (7.9)	1 (1.1)	0 (0)
リパーゼ増加	7 (7.9)	4 (4.5)	2 (2.2)
白血球減少症	6 (6.7)	2 (2.2)	1 (1.1)
悪心	6 (6.7)	0 (0)	0 (0)
ヘモグロビン減少	6 (6.7)	5 (5.6)	0 (0)
筋痙縮	6 (6.7)	0 (0)	0 (0)

事象名	例数 (%) (N=89)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発熱	5 (5.6)	1 (1.1)	0 (0)
血中ビリルビン増加	5 (5.6)	1 (1.1)	0 (0)
関節痛	5 (5.6)	0 (0)	0 (0)
脱毛症	5 (5.6)	0 (0)	0 (0)

重篤な有害事象は 28/89 例 (31.5%)、重篤な副作用は 21/89 例 (23.6%) に認められた。5%以上に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症 8 例 (9.0%)、好中球減少症 7 例 (7.9%)、肺炎 5 例 (5.6%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 12/89 例 (13.5%) に認められ、内訳は血小板減少症 (3 例、3.4%)、発疹 (2 例、2.2%)、血小板血症、心房細動、心筋梗塞、第 X III 因子欠乏症、腓炎、後腹膜出血、全身健康状態低下、肺炎、敗血症、脳浮腫、頭蓋内出血、皮膚灼熱感及び蕁麻疹 (各 1 例、1.1%) であった。

本薬の休薬又は減量に至った有害事象は 44 例 (49.4%) に認められ、内訳は血小板減少症 (18 例、20.2%)、好中球減少症 (15 例、16.9%)、リパーゼ増加 (5 例、5.6%)、白血球減少症、発熱、血小板数減少 (各 3 例、3.4%) 等であった。

5) 海外第 II 相試験 (試験番号 2101Ph2E2)

本薬が投与された CML-CP 患者 282 例が安全性解析対象集団とされ、270 例 (95.7%) に有害事象が、246 例 (87.2%) に副作用が認められた。発現率が 10% 以上であった有害事象及び 5% 以上であった副作用は以下のとおりであった。

有害事象 (10%以上)

事象名	例数 (%) (N=282)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
合計	270 (95.7)	108 (38.3)	60 (21.3)
悪心	83 (29.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
頭痛	78 (27.7)	3 (1.1)	1 (0.4)
そう痒症	75 (26.6)	3 (0.4)	0 (0)
発疹	74 (26.2)	5 (1.8)	0 (0)
血小板減少症	71 (25.2)	25 (8.9)	31 (11.0)
疲労	59 (20.9)	4 (1.4)	0 (0)
下痢	58 (20.6)	6 (2.1)	0 (0)
便秘	53 (18.8)	1 (0.4)	0 (0)
嘔吐	53 (18.8)	2 (0.7)	0 (0)
貧血	47 (16.7)	11 (3.9)	4 (1.4)
鼻咽頭炎	43 (15.2)	1 (0.4)	0 (0)
関節痛	43 (15.2)	6 (2.1)	1 (0.4)
好中球減少症	41 (14.5)	19 (6.7)	18 (6.4)
咳嗽	39 (13.8)	2 (0.7)	0 (0)
筋痛	37 (13.1)	5 (1.8)	0 (0)
四肢痛	34 (12.1)	3 (1.1)	0 (0)
無力症	33 (11.7)	1 (0.4)	0 (0)
発熱	32 (11.3)	2 (0.7)	0 (0)
リパーゼ増加	29 (10.3)	12 (4.3)	2 (0.7)
骨痛	29 (10.3)	2 (0.7)	0 (0)

副作用 (5%以上)

事象名	例数 (%) (N=282)					
	全 Grade		Grade 3		Grade 4	
合計	246	(87.2)	82	(29.1)	46	(16.3)
発疹	66	(23.4)	5	(1.8)	0	(0)
そう痒症	63	(22.3)	1	(0.4)	0	(0)
血小板減少症	62	(22.0)	23	(8.2)	25	(8.9)
悪心	60	(21.3)	1	(0.4)	1	(0.4)
頭痛	46	(16.3)	3	(1.1)	1	(0.4)
疲労	43	(15.2)	3	(1.1)	0	(0)
好中球減少症	33	(11.7)	14	(5.0)	15	(5.3)
下痢	30	(10.6)	5	(1.8)	0	(0)
便秘	29	(10.3)	0	(0)	0	(0)
嘔吐	29	(10.3)	2	(0.7)	0	(0)
貧血	26	(9.2)	6	(2.1)	2	(0.7)
リパーゼ増加	26	(9.2)	12	(4.3)	2	(0.7)
筋痛	24	(8.5)	3	(1.1)	0	(0)
ALT 増加	22	(7.8)	4	(1.4)	0	(0)
脱毛症	19	(6.7)	0	(0)	0	(0)
無力症	18	(6.4)	0	(0)	0	(0)
関節痛	18	(6.4)	2	(0.7)	1	(0.4)
紅斑	18	(6.4)	1	(0.4)	0	(0)
血中ビリルビン増加	16	(5.7)	4	(1.4)	0	(0)
食欲不振	16	(5.7)	0	(0)	0	(0)
骨痛	16	(5.7)	2	(0.7)	0	(0)
高ビリルビン血症	15	(5.3)	5	(1.8)	0	(0)
筋痙縮	15	(5.3)	0	(0)	0	(0)
皮膚乾燥	15	(5.3)	1	(0.4)	0	(0)
末梢性浮腫	14	(5.0)	0	(0)	0	(0)

重篤な有害事象は 53/282 例 (18.8%)、重篤な副作用は 28/282 例 (9.9%) に認められた。5%以上の症例に報告された重篤な有害事象はなく、最も多く認められた事象は、血小板減少症 7 例 (2.5%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、39/282 例 (13.8%) に認められ、多く認められた事象は好中球減少症 8 例 (2.8%) 及び血小板減少症 7 例 (2.5%) であった。

本薬の休薬又は減量に至った有害事象は 126 例 (44.7%) に認められ、内訳は血小板減少症 (48 例、17.0%)、好中球減少症 (23 例、8.2%)、発疹 (8 例、2.8%)、リパーゼ増加 (7 例、2.5%)、発熱、血中ビリルビン増加及び頭痛 (各 6 例、2.1%) 等であった。

6) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 2101Ph2E7)

本薬が投与されたCML-AP患者18例が安全性解析対象集団とされ、18例全例に有害事象が、13例 (72.2%) に副作用が認められた。発現率が20%以上であった有害事象は及び10%以上であった副作用は以下のとおりであった。

有害事象 (20%以上)

事象	例数 (%) (N=18)	
	全Grade	Grade 3以上
合計	18 (100)	16 (88.9)
好中球減少症	4 (22.2)	4 (22.2)
血小板減少症	4 (22.2)	4 (22.2)

発疹	7 (38.9)	0 (0)
貧血	6 (33.3)	3 (16.7)
発熱	6 (33.3)	1 (5.6)
頭痛	4 (22.2)	0 (0)
下痢	5 (27.8)	0 (0)
嘔吐	4 (22.2)	0 (0)
腹痛	4 (22.2)	1 (5.6)
ALT増加	4 (22.2)	1 (5.6)

副作用 (10%以上)

事象	例数 (%) (N=18)	
	全Grade	Grade 3以上
合計	13 (72.2)	11 (61.1)
好中球減少症	4 (22.2)	4 (22.2)
血小板減少症	3 (16.7)	3 (16.7)
発疹	4 (22.2)	0 (0)
貧血	4 (22.2)	2 (11.1)
悪心	2 (11.1)	0 (0)
そう痒症	2 (11.1)	0 (0)
疲労	2 (11.1)	0 (0)
紅斑	2 (11.1)	0 (0)
ALT増加	2 (11.1)	1 (5.6)
血中ビリルビン増加	2 (11.1)	1 (5.6)
筋痙攣	2 (11.1)	0 (0)
高ビリルビン血症	2 (11.1)	1 (5.6)
腹痛	2 (11.1)	0 (0)

重篤な有害事象は7/18例 (38.9%) に発現したが、2例以上に認められた事象は認めなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は8/18例 (44.4%) に報告され、2例以上に認められた事象は白血球数増加 (2例、11.1%) であった。

7) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 2101Ph2E8)

本薬が投与されたCML-CP患者34例が安全性解析対象集団とされ、30例 (88.2%) に有害事象が、27例 (79.4%) に副作用が認められた。発現率が20%以上であった有害事象は及び10%以上であった副作用は以下のとおりであった。

有害事象 (20%以上)

事象	例数 (%) (N=34)	
	全Grade	Grade 3以上
合計	30 (88.2)	16 (88.9)
好中球減少症	10 (29.4)	4 (22.2)
血小板減少症	10 (29.4)	4 (22.2)
発疹	7 (20.6)	0 (0)
貧血	7 (20.6)	3 (16.7)
悪心	8 (23.5)	0 (0)
頭痛	7 (20.6)	0 (0)

副作用 (10%以上)

事象	例数 (%) (N=34)	
	全Grade	Grade 3以上
合計	27 (79.4)	17 (50.0)
好中球減少症	8 (23.5)	8 (23.5)
血小板減少症	10 (29.4)	7 (20.6)
発疹	7 (20.6)	0 (0)
貧血	4 (11.8)	0 (0)
悪心	6 (17.6)	0 (0)
そう痒症	4 (11.8)	0 (0)

頭痛	4 (11.8)	1 (2.9)
リパーゼ増加	4 (11.8)	3 (8.8)
嘔吐	4 (11.8)	0 (0)
筋痛	4 (11.8)	1 (2.9)

重篤な有害事象は10/34例 (29.4%) に発現し、2例以上に認められた事象は、肺炎 (3例、8.8%) 及び発熱 (2例、5.9%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は4/34例 (11.8%) に認められ、2例以上に認められた事象は、好中球減少症 (3例、8.8%)、血小板減少症 (2例、5.9%) であった。

8) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 2101Ph2E3)

本薬が投与されたCML-BC患者159例が安全性解析対象集団とされ、158例 (99.4%) には有害事象が、118例 (74.2%) に副作用が認められた。発現率が20%以上であった有害事象は、血小板減少症及び貧血 (各66例、41.5%)、発熱 (59例、37.1%)、悪心 (51例、32.1%)、好中球減少症 (48例、30.2%)、発疹 (40例、25.2%)、下痢及び嘔吐 (各39例、24.5%)、便秘 (33例、20.8%)、このうち発現率が20%以上であったGrade 3以上の有害事象は、血小板減少症 (62例、39.0%)、好中球減少症 (47例、29.6%)、貧血 (40例、25.2%) であった。発現率が10%以上であった副作用は、血小板減少症 (36例、22.6%)、好中球減少症 (31例、19.5%)、貧血 (30例、18.9%)、発疹 (25例、15.7%)、悪心 (17例、10.7%) であった。

重篤な有害事象は90例 (56.6%)、重篤な副作用は32例 (20.1%) に認められた。5%以上に認められた重篤な有害事象は発熱性好中球減少症及び発熱 (各15例、9.4%)、肺炎 (13例、8.2%)、血小板減少症 (12例、7.5%)、好中球減少症 (10例、6.3%)、白血球増加症及び敗血症 (各9例、5.7%)、悪心 (8例、5.0%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は23例 (14.5%) に認められ、2例以上に認められた有害事象は白血球増加症及び発熱 (各4例、2.5%)、血小板減少症、好中球減少症及び肺炎 (各3例、1.9%)、敗血症 (2例、1.3%) であった。

9) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 2101Ph2E4)

データカットオフ時点でPh+ ALL患者34例が安全性評価対象とされた。

重篤な有害事象は24例 (70.6%) に認められ、2例以上に発現した事象は発熱性好中球減少症及び発熱 (各4例、11.8%)、好中球減少症、嘔吐、直腸出血、肺炎、敗血症、四肢痛、背部痛及び脳出血 (各2例、5.9%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は6例 (17.6%) に認められ、2例以上に発現した事象は嘔吐及び敗血症が各2例 (5.9%) であった。

10) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 2101Ph2E5)

データカットオフ時点でHES/CEL患者11例が安全性評価対象とされた。

重篤な有害事象は7例 (63.6%) に認められ、いずれの事象も1例のみに認められ、2例以上に認められた事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は3例 (27.3%) に認められ、内訳は、繊維性心内膜炎、全身健康状態低下、敗血症、喘息、そう痒症、発疹 (各1例、9.1%) であった。

11) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 2101Ph2E6)

データカットオフ時点でSM患者60例が安全性評価対象とされた。

重篤な有害事象は24例 (40.0%) に認められ、2例以上に発現した事象は、嘔吐及び下痢 (各3例、5.0%)、腹水、全身健康状態低下、四肢痛、呼吸困難及び低血圧 (各2例、3.3%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は14例 (23.3%) に認められ、2例以上に発現した事象

は腹水、下痢、悪心及び背部痛（各2例、3.3%）であった。

12) 海外第 I / II 相試験（試験番号 120DSUR）

2101Ph1A 試験の CML-CP 患者 27 例全例、CML-AP 患者 46 例全例に有害事象が認められた。重篤な有害事象は、CML-CP 患者 17/27 例（63.0%）、CML-AP 患者 42/46 例（91.3%）に認められ、本薬の投与中止に至った有害事象は、CML-CP 患者で 5/27 例（18.5%）、CML-AP 患者で 7/46 例（15.2%）に認められた。

2101Ph2E1 試験の 116/120 例（96.7%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は 37/120 例（30.8%）、本薬の投与中止に至った有害事象は 17/120 例（14.2%）に認められた。

2101Ph2E2 試験の 315/318（99.1%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は 72/318 例（22.6%）、本薬の投与中止に至った有害事象は 51/318 例（16.0%）に認められた。

13) 海外臨床薬理試験（試験番号 2104 試験）

本薬を投与された 4 例全例が安全性解析対象とされ、3/4 例に有害事象（頭痛）が認められたが、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

14) 海外臨床薬理試験（試験番号 2106 試験）

本薬を投与された 48 例全例（空腹時、通常食摂取 30 分後、通常食摂取 2 時間後、高脂肪食摂取 30 分後）が安全性解析対象とされ、高脂肪食摂取 30 分後投与時に 4/46（8.7%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

15) 海外臨床薬理試験（試験番号 2108 試験）

本試験に登録された 18 例全例（本薬投与期、ミダゾラム投与期、両薬剤併用投与期からなる試験である。）が安全性解析対象とされ、本試験では有害事象は認められなかった。

16) 海外臨床薬理試験（試験番号 2110 試験）

本試験に登録された 26 例全例（本薬投与期、ケトコナゾール投与期、両薬剤併用投与期からなる試験である。）が安全性解析対象とされ、本薬投与後及びケトコナゾール投与後 1/26 例（3.8%）、両薬剤併用投与後 7/25 例（28.0%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

17) 海外臨床薬理試験（試験番号 2115 試験）

本試験に登録された 15 例全例（本薬投与期、リファンピシン投与期、両薬剤併用投与期からなる試験である。）が安全性解析対象とされ、リファンピシン投与後 2/15 例（13.3%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

18) 海外臨床薬理試験（試験番号 2119 試験）

本試験に登録された 102 例（本薬群 72 例、プラセボ群 30 例）全例が安全性解析対象とされ、本薬群では 44/72 例（61.1%）、プラセボ群では 6/30 例（20.0%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

III. 資料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、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づいて審査を行うこ

とについて支障はないものと判断した。

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、一部の治験実施医療機関において、治験依頼者から通知された重篤で予測できない副作用等の報告に係る治験審査委員会の調査審議が手順書に従って行われていなかったが、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて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。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果の設定及び臨床的位置付けについて
- ・ 用法・用量の設定について
- ・ 製造販売後の検討課題について

審査報告 (2)

平成 20 年 11 月 18 日作成

I. 申請品目

[販売名] タシグナカプセル 200mg
[一般名] ニロチニブ塩酸塩水和物
[申請者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 6 月 26 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

機構は、本薬の有効性を示す主要な試験は、海外第 II 相試験（2101Ph2E1 試験及び 2101Ph2E2 試験）であると判断し、評価を行った。

イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期及び移行期の慢性骨髄性白血病（CML-CP 及び CML-AP）患者を各々対象とした 2101Ph2E2 試験及び 2101Ph2E1 試験では、細胞遺伝学的寛解（CyR）が一定の割合（2101Ph2E2 試験 41.7%（55/132 例）及び 2101Ph2E1 試験 31.3%（20/64 例））で認められた。また、国内 1101Ph2 試験においても CML-CP 及び CML-AP とともに CyR 症例が認められた。

機構は、CML に対する有効性評価の指標として CyR は臨床的に重要と考え、上記試験成績から、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP 及び CML-AP において本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

また、審査報告 (1) 作成時点で照会中であった、T315I 変異を有する症例のうち、CML-AP 患者で 1/2 例と有効性が示された症例の詳細について、申請者は以下の旨を説明した。

当該症例は投与開始後 29 日目より 141 日目まで有効性（慢性期への回復）が認められ、CyR（best response）は Minimal CyR であった。当該症例では、ベースライン時点で T315I の他、G250E の変異も認めており、T315I 変異体クローンではなく、G250E 変異を有する Bcr-Abl 又は変異を有さない Bcr-Abl に対して、本薬が薬効を示した可能性があると考え（Blood 2008; 111: 1834-1839）。

機構は、上記の例のように、薬理試験成績から本薬に対する反応性が乏しいと考えられる T315I 変異を有している症例でも、変異なし又は本薬感受性の変異を有するクローンが存在する場合には効果が得られる可能性もあること、及び Bcr-Abl 変異と本薬の有効性の関連についての情報は現時点において限定的であることから、本薬の適用対象の選択に際して T315I 変異のみを以て判断することは妥当ではなく、Bcr-Abl 変異に関する検査情報は参考に留まるものとする。ただし、治療開始から一定期間経過後に、有効性が得られない場合等には、Bcr-Abl 変異に関する検査情報は治療方針の選択において有用となる可能性もあると考える。

加えて、海外 2101 試験及び進行中の他の臨床試験では、約 3 カ月ごとにバイオマーカー検査のための血液又は骨髄サンプルが採取されており、今後、Bcr-Abl 変異、優位を占めるクローンの比率、及びそれらと有効性の関係について、評価予定である旨の回答が申請者か

らなされており、当該評価結果が得られ次第、医療現場に情報提供する必要があると考える。

なお、専門委員から、非臨床薬理試験から T315I 変異を有する Bcr-Abl に対する本薬の反応性が他の変異に対する反応性と比して乏しいとの情報が得られていることについては、資材等を用いて医療現場へ適切に情報提供すべきであるとの意見が出された。機構は申請者にその旨を指示し、申請者は対応する旨回答した。

2) 安全性について

機構は、本薬に特徴的な有害事象として、心臓関連有害事象、肝胆道系有害事象、皮膚障害、体液貯留、間質性肺疾患（ILD）があり、使用にあたってはこれらの有害事象に十分に注意する必要があると考える。特に、イマチニブ不耐容の CML 患者に本薬を投与する際には、イマチニブ不耐容の原因と同様の有害事象による交差不耐容が発現する可能性があることから、極めて慎重に患者観察を行う必要があると考える。

機構は、本薬の使用にあたり患者の診療上留意すべき具体的事項として特に以下の内容を考えており、添付文書や情報提供用資材等で医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

- ・ 本薬は QT/QTc 間隔延長作用を有し、臨床試験では突然死も認められていることから、突然死を含む心臓関連事象には注意が必要であり、特に心臓血管系事象の発現リスクを有する患者においては患者選択を慎重に実施する必要があること。
- ・ 本薬による体液貯留は、死亡を含む重篤例も認められていることから、イマチニブ同様、留意すべき事象であること。
- ・ イマチニブ不耐容例では、本薬に対して交差不耐容となる有害事象が発現する可能性があり、極めて慎重な患者観察が必要であること。
- ・ 血小板数減少及び好中球数減少については、Grade 3 よりも Grade 4 が多く発現する傾向があり、注意を要すること。
- ・ 肝臓は本薬の毒性標的臓器の一つであるため、肝胆道系の臨床検査は定期的に行い、肝胆道系障害に注意が必要であること。
- ・ 皮膚及び皮下組織障害の日本人での発現率は比較的高いこと。
- ・ ILD は国内試験では認められていないが、国内での検討例数は少なく、かつ海外試験では発現が認められていることから注意が必要であること。

専門協議において、以上の機構の判断については概ね支持されたが、専門委員から、①好中球数減少及び血小板数減少については、Grade 3 よりも Grade 4 の方が多いという傾向は、CML-CP では明らかではなく、病期に依存する可能性もあり、製造販売後に引き続き情報を収集する必要がある、②妊婦への投与に関する注意喚起が適切になされる必要がある、との意見が出された。

機構は、好中球数減少及び血小板数減少についての詳細な調査を実施すること、及び「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を添付文書の禁忌の項に設定することを申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

また、機構は、QT 延長は本薬投与時に心電図や電解質等の観察を必要とする特徴的な副作用の一つであり、本薬投与中の心突然死との関連の可能性もあること（「審査報告書（1）＜機構における審査の概略＞ 2) 安全性について」の項参照）、及び国内臨床試験で心タンポナーデによる死亡例が認められていることから、心臓関連副作用について十分な観察・検査等を実施して本薬を使用するように警告の項に当該内容を設定する必要があると考え、申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

3) 臨床的位置付けについて

2101Ph2E2 試験及び 2101Ph2E1 試験は非対照試験として実施されたが、機構は、現在の

CML 治療ではイマチニブが第一選択薬として広く用いられ、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML に対しては治療選択肢が限られていること、当該試験成績によって本薬の有効性が期待されることから、本薬は CML 治療における二次治療の一つとして位置付けられると判断した。一方、機構は、未治療の CML に対する一次治療としてイマチニブと本薬のランダム化比較臨床試験成績は審査時点において得られていないことから、本薬をイマチニブに先立ち使用するエビデンスは現時点では得られていないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

4) 効能・効果について

提出された本薬の国内試験（1101Ph1 試験及び 1101Ph2 試験）には、少数ではあるものの急性期の CML（CML-BC）患者が組み入れられており、CyR も確認されている。しかしながら、CML-BC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（2101Ph2E3 試験）が実施中であり（機構注：当該試験の総括報告書は 20 年 月までに作成予定と申請者は説明している。）、現時点で本薬の CML-BC に対する有効性及び安全性の評価は困難であるため、今回の承認申請における本薬の効能・効果は「CML-BC」を除き、「イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意として以下の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 未治療の CML に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ イマチニブに不耐容の CML 患者に本薬を使用する際には、慎重に経過観察を行い、有害事象の発現に注意する必要がある。
- ・ 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用する。

専門協議において、以上の機構の判断に対して、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ CML-BC 患者を対象とした国内臨床試験において一定の症例数を集積していくことは容易ではないことも想定されることから、今回の承認効能・効果から CML-BC を除外することによって、臨床上の不利益を被ることもあり得る。しかしながら、本邦と同様の臨床試験成績に基づき、米国では 2007 年 10 月、欧州では 2007 年 11 月にそれぞれ「Tasigna is a kinase inhibitor indicated for the treatment of chronic phase and accelerated phase Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia (CML) in adult patients resistant to or intolerant to prior therapy that included imatinib.」及び「Tasigna is indicated for the treatment of adults with chronic phase and accelerated phase Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia (CML) with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib. Efficacy data in patients with CML in blast crisis are not available.」の効能・効果で本薬は承認されており、本邦においてもイマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP 及び CML-AP のみを効能・効果に設定することはやむを得ないと考える。ただし、実施中の CML-BC 患者を対象とした 2101Ph2E3 試験において本薬の有効性及び安全性が示された場合には、開発者は遅滞なく承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）を行う必要がある。
- ・ 本薬は、CML に対する一次治療としても有効性が期待されることから、実施中のイマチニブと本薬との有効性及び安全性を比較する国際共同ランダム化非盲検第Ⅲ相比較試験（2303 試験）において本薬の有効性及び安全性が示された場合は、開発者は遅滞なく一変申請を行う必要がある。
- ・ 「イマチニブ抵抗性」及び「イマチニブ不耐容」に一般的な定義はなく、「イマチニブ抵抗性」及び「イマチニブ不耐容」は、通常、臨床現場では個別の患者背景に基づき個々の主治医により判断されているものであり、厳密な基準を設けることは困難である。し

かしながら、臨床試験で用いられた規定等も参考とし、専門知識を有する個々の医師により適正に判断される限り、「イマチニブ抵抗性又は不耐容」が効能・効果に設定されても臨床使用では問題は生じない。

- ・ イマチニブに不耐容の CML 患者に本薬を使用する際には、交差不耐容が生じうることから、イマチニブ使用時と同様の副作用発現に注意する必要がある旨を注意喚起することが望ましい。

また、専門委員より、①効能・効果で「イマチニブ抵抗性又は不耐容」の内容が設定されており、当該効能・効果から本薬は二次治療としての使用に限定されることは明らかである旨、及び②一次治療でのイマチニブ使用時に染色体検査又は遺伝子検査により CML と既に診断されており、本薬投与前に診断目的の新たな染色体検査や遺伝子検査を行う必要はないと考える旨の意見が出されたことから、機構は効能・効果に関連する使用上の注意の項において「未治療の慢性骨髄性白血病に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない」及び「染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用する」旨を敢えて注意喚起する必要はないと判断した。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、以下のように考える。

本薬が、イマチニブ治療中に Bcr-Abl の変異により十分な効果が得られなくなったフィラデルフィア染色体を有する白血病患者への治療薬を主な開発コンセプトとして開発された経緯があることに鑑み、効能・効果において、イマチニブ抵抗性となった CML 患者に対する薬剤であることを設定し、イマチニブ不耐容の（忍容性のない）CML 患者に対する薬剤であることを効能・効果に敢えて明示する必要はないと判断した。ただし、イマチニブの副作用等でイマチニブの投与が適切ではないと判断された症例の治療選択肢は限られること、及び臨床試験ではイマチニブに忍容性のない患者も組み入れられ、当該患者へも有効性が期待できると判断したことから、当該患者での使用を妨げるものではない旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項へ記載することが適切と考える。

また、イマチニブ抵抗性及びイマチニブ不耐容の定義の設定は困難であるものの、専門知識を有する個々の医師による適切な判断は可能と考え、参考として臨床試験で使用された基準を資料等で情報提供することが適切と考える。

以上より、機構は、以下の内容を申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

- ・ 効能・効果は「イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」と設定すること。
- ・ 効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「イマチニブに、効果不十分又は忍容性のない患者を選択すること。」及び「イマチニブに忍容性のない患者に本薬を使用する際には、慎重に経過観察を行い、有害事象の発現に注意すること。」の内容を設定すること。
- ・ CML-BC を対象とした 2101Ph2E3 試験及び未治療 CML を対象としたイマチニブとの比較試験である 2303 試験の結果が得られた際には、承認申請を含め本薬の適正使用の方策を速やかに講じること。
- ・ 本薬の臨床試験で用いられていた「イマチニブ抵抗性」及び「イマチニブ不耐容」の基準は資料等を用いて医療現場に情報提供すること。

5) 用法・用量について

本薬の PK は食事の影響を受けること（食事の影響は普通食又は高脂肪食摂取 30 分後投与で $AUC_{0-\infty}$ は各々 29%及び 82%増加）、海外第 II 相試験（2101Ph2E2 試験及び 2101Ph2E1 試験）では、投与間隔は 12 時間を目安とし、本薬の投与前後の一定時間は食事を控えるよ

う規定されていたことを踏まえ、海外の承認用法・用量では投与間隔の目安や食事時間について明記されている（米国添付文書（機構注：米国添付文書（2008年11月時点）では、「400 mg orally twice daily, approximately 12 hours apart and should not be taken with food.」「The capsules should be swallowed whole with water. No food should be consumed for at least 2 hours before the dose is taken and no food should be consumed for at least one hour after.」と記載されている。）。

機構は、海外第Ⅱ相試験及び国内臨床試験の設定を踏まえ、用法・用量は「通常、成人にはニロチニブとして1回400mg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。」の内容を設定し、また、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項等において臨床試験では投与間隔は12時間毎を目安とされていたことや食事に関する注意内容等について必要な注意喚起を行うことが妥当と判断した。加えて、他の抗悪性腫瘍剤との併用についてはエビデンスがないことから用法・用量に関連する使用上の注意の項で「他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。」旨を注意喚起することが適切と判断した。さらに、臨床試験で使用された減量・休薬・中止基準については情報提供する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断に対して、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ 少なくとも食事の1時間前から2時間後までは本薬の投与を避け、かつ12時間毎を目安に本薬を投与することは、煩雑ではあるものの、臨床使用においては概ね遵守可能な内容であり、薬物動態及び安全性を考慮し、注意喚起すべきと考える。なお、服薬コンプライアンスについては、製造販売後に情報収集する必要がある。
- ・ 本薬は水に難溶性を示すこともあり、消化管吸収が不完全で、血中濃度の個体差が大きい。用量を400mgから600mgに増量しても用量に比例した血中濃度の上昇は認められないこと等、本薬の吸収過程には、食事及びpH以外の未知の変動要因を含んでいる可能性も考えられる。一方、ロジスティック回帰分析では本薬のAUCが高いほど有効性が高いと推定され、AUCが20,000ng・h/mL未満では有効性が大きく低下している症例がある。また、QTcF間隔の延長についても血中本薬濃度との相関が示されている。本薬は血中濃度の個体差が大きく、有効治療濃度範囲が限られていることから、将来的には血中本薬濃度に基づく用法・用量の個別化を行うことが望ましい。

機構は、本薬はAUCが20,000ng・h/mL未満では、有効性（白血球数のベースラインからの変化率）が低下する症例が認められるものの、AUC値が同程度であっても当該変化率の個体間変動は大きいこと、増量によるAUCの上昇が明確ではないこと、またリスク・ベネフィットを踏まえた血中濃度の至適範囲が必ずしも明確とはなっていないと考えられることから、現時点ではTDMに基づく用法・用量の個別化を行うまでの根拠は十分に得られていないと考える。また、機構は以上の専門委員の意見も踏まえ、申請者に以下の内容を指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

- ・ 用法・用量は「通常、成人にはニロチニブとして1回400mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定すること。
- ・ 用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。」「食後に本薬を投与した場合、血漿中濃度が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。」の旨の注意喚起を行い、減量・休薬・中止基準について

は臨床試験で使用された基準を情報提供すること。

- ・ 服薬コンプライアンスについては製造販売後に情報収集をすること。

6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に全例調査を実施し、予定症例数を 200 例（登録期間 1 年間、観察期間 3 年間）として、本薬の使用実態下における安全性及び有効性についての情報収集を行うことを計画している。また、重点調査項目として、心疾患の有害事象、体液貯留、発疹、臨床検査（血清リパーゼ、血清無機リン、血糖、AST、ALT、総ビリルビン、ビリルビン分画）を設定しており、また臨床試験において除外された肝機能障害又は腎機能障害がある患者を対象として肝機能又は腎機能の推移を重点調査項目に加えている。

機構は、上記の項目に加えて、イマチニブ不耐容例に対する本薬の安全性の情報、ILD の発現状況、投与後の各時期における CyR や分子生物学的検査結果に関し、追加調査項目として情報収集が必要と判断した。

専門協議において、以上の判断に対し、専門委員から、以下の意見が出された。

- ・ 審査時点で日本人症例の情報は限定的であることから、製造販売後の一定期間は全例調査が必要である。
- ・ 本薬使用時のイマチニブ抵抗性の根拠や不耐容となった理由については情報収集する必要がある。
- ・ 本薬により得られる CCyR 率は 30～40%程度であり、長期コントロールが難しい場合には、適切なドナーが存在すれば同種造血幹細胞移植の適応を考慮することもあり得る。したがって、製造販売後には無増悪生存期間等の time to event に関する情報収集が必要と考える。
- ・ 調査結果については、企業のホームページや資料等を利用して、迅速かつ定期的に情報提供を行うことが望ましい。
- ・ イマチニブが適応を有する疾患等、CML 以外の疾患（消化管間質腫瘍等）に対しても本薬が使用される可能性があるため、適正使用についての情報提供を十分に実施するとともに、使用状況については製造販売後に情報収集する必要があると考える。

専門協議での議論等を踏まえ、機構は、以下の内容を申請者に指示した。

- ・ イマチニブ抵抗性の根拠又はイマチニブ不耐容となった理由、イマチニブ不耐容例に対する本薬の安全性情報、ILD の発現状況及び本薬投与後の各時期における細胞遺伝学的効果や分子生物学的検査結果、を調査項目に追加すること。
- ・ 投与開始後一定期間又は一定例数の症例集積があった時点で、解析を実施し、当該解析結果をもとに、その後の適正使用基準、本薬使用の納入施設制限、調査の実施方法について検討すること。
- ・ 調査結果については、ホームページ等を用いて、迅速かつ定期的に公表する必要があること。
- ・ 臨床現場において、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML 以外の疾患に対し、本薬が使用されないよう適正使用の方策を検討すること。

申請者は、以下のように回答した。

機構より追加するよう指示された調査項目について、ILD は重点調査項目とし、その他の項目についても情報収集できるよう調査票を作成する。

本薬発売後初期は、発現する有害事象及び使用実態の早期の把握が必要であると考えられるため、発売後 2～3 カ月又は 20～30 例の情報が集積された時点、及び 5～6 カ月時点で投与開始後 1 カ月目までの情報を収集・解析し、当該結果を基にその後の適正使用基準や調査

の実施方法の見直しの必要性等を検討することを予定している。さらに、中間解析として調査予定症例数である 200 例の投与開始後 3 カ月までの調査結果が集積された段階で、安全性及び有効性の集計及び解析を行い、その評価結果に基づき、その後の適正使用基準の見直しを含め適正使用情報提供内容、方法、症例登録期間の終了、本薬使用の納入制限の継続の可否、調査の実施方法及び調査項目、情報収集の改善等を検討し、必要に応じて対応・処置を行うことを予定している。

加えて、申請者のホームページを用いて、投与後 1 カ月間の解析結果及び 200 例における中間解析結果、並びに本調査の目的、調査の概略、症例登録状況及び調査票収集状況等を情報提供するとともに、安全性情報については副作用一覧や重篤な副作用ラインリスト等を随時公開する予定である。情報の更新は市販直後調査期間中は 2 週間毎を予定しており、安全性情報の収集状況及び中間集計による評価又は新たな情報により更新頻度の見直しを行う予定である。なお、予期しない重大な情報、又は早急な注意喚起が必要な情報等、迅速な情報公開が必要と判断される情報を入手した場合は、随時公開する。

機構は、概ね回答を了承するが、製造販売後の本薬の使用状況等を踏まえて随時調査計画の見直しを行う等、医療現場への情報公開が滞ることなく行われるよう、工夫する必要があると考える。

また、申請者から、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML に本薬が適正に使用されるための方策として、「適正使用ガイド」を作成し、医薬情報担当者より医療現場へ適正使用を促す旨が回答されており、機構は回答を了承した。

なお、小児を対象とした開発の必要性について、申請者は海外では具体的な試験等の計画段階にあり、本邦においては、全例調査での状況や国内外で試験成績等が得られた段階で開発計画を検討する旨を説明しているが、機構は、本邦においても、海外から大幅に遅れることなく小児を対象とした開発計画を検討することが望ましいと考える。

7) その他

本薬は、希少疾病用医薬品として指定され、優先審査品目として迅速に承認審査が進められた。しかしながら、承認申請後に国内臨床試験で報告された有害事象に対する MedDRA コーディングミス等が判明し、データベース入力データの修正や再解析が行われる等、効率的な審査の実施が遂行できなかった状況であった。今後、申請者は申請資料にかかる品質管理・品質保証の重要性を真摯に認識し、適切な体制整備を速やかに実現することを考慮に入れるべきであると考えます。

III. 総合評価

本薬は Bcr-Abl、PDGFR 及び c-Kit のチロシンキナーゼ阻害活性を有しており、慢性骨髄性白血病に対してはその原因である Bcr-Abl チロシンキナーゼを阻害することにより腫瘍増殖を抑制すると考えられている。本薬はイマチニブメシル酸塩の Bcr-Abl 結合能の向上を目的として創製された薬剤であり、有効性の発現機構はイマチニブと同様であることから、本薬の新規性は必ずしも高くはないと考える。

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間を 10 年とすることが適当であり、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断する。また、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

[用法・用量]

通常、成人にはニロチニブとして1回400mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

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。

[警告]

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。
2. 本剤投与後にQT間隔延長が認められており、心タンポナーデによる死亡も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること（「2. 重要な基本的注意」の項参照。）。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- (1) 本剤の投与は、イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない患者を対象とすること。
- (2) イマチニブに忍容性のない患者に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（「1. 慎重投与」の項参照）。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること（【薬物動態】の項参照）。
- (3) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

1) 血液系の副作用と投与量調節の基準

本剤の投与中に白血病に関連しない好中球減少、血小板減少が認められた場合は、下表を参考に投与量を調節すること。

	休薬・減量基準	投与量調節
400mg 1日2回投与中の慢性期慢性骨髄性白血病（CML）	好中球数 $<1,000/\text{mm}^3$ 又は 血小板数 $<50,000/\text{mm}^3$	1. 好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上又は血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400 mg 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg 1日1回に減量する。
400mg 1日2回投与中の移行期 CML	好中球数 $<500/\text{mm}^3$ 又は 血小板数 $<10,000/\text{mm}^3$	1. 好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上又は血小板数 $20,000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400 mg 1日2回の用量で再開する。

		再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg 1日1回に減量する。
--	--	--

2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準

本剤の投与中に肝機能検査値（ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT））又は腎機能検査値（リパーゼ）の上昇、QT間隔延長及びその他の非血液系の副作用が認められた場合は、下表を参考に投与量を調節すること。

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値 (ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT))	ビリルビン値>施設正常値上限の3倍 又は AST値、ALT値>施設正常値上限の5倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。
腎機能検査値 (リパーゼ)	リパーゼ値>施設正常値上限の2倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。
QT間隔延長	480msec以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2週間以内に、450msec未満かつベースライン値からの延長が20msec以内に回復した場合は、同一用量にて再開する。 2週間の休薬以降も、450msec以上480msec未満の場合は、400mg 1日1回に減量して再開する。 3. 400mg 1日1回に減量して再開した後に、再度、480msec以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
グレード3以上のその他の非血液毒性が発現した場合は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、400mg 1日1回に減量するなど注意すること（グレードはNCI-CTCに準じる。）。		