

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] スプリセル錠 20mg 及び同錠 50mg

[一 般 名] ダサチニブ水和物

[申 請 者] ブリストル・マイヤーズ株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 8 月 30 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。

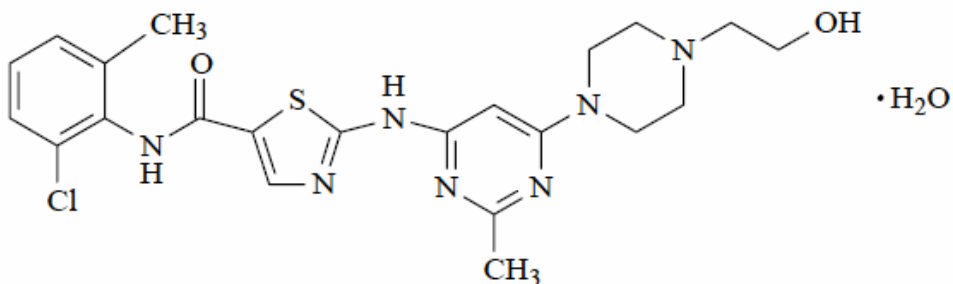
審査報告書

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] スプリセル錠20mg、同50mg
- [一 般 名] ダサチニブ水和物
- [申 請 者] ブリストル・マイヤーズ株式会社
- [申請年月日] 平成19年8月30日
- [剤型・含量] 1錠中にダサチニブ水和物を20.7mg又は51.8mg（ダサチニブとして20mg又は50mg）含有する錠剤
- [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：C₂₂H₂₆ClN₇O₂S · H₂O

分子量：506.02

化学名：N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-({6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methyl-pyrimidin-4-yl}amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide 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199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] スプリセル錠 20mg、同 50mg
[一般名] ダサチニブ水和物
[申請者] プリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 8 月 30 日

審査結果

提出された資料から、「1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病、2. 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」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]

1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病
2. 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

[用法・用量]

1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病
 - (1) 慢性期
通常、成人にはダサチニブとして1日1回100mgを経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。
 - (2) 移行期又は急性期
通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。
2. 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
通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。

[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 23 日作成

・品目の概要

- [販売名] スプリセル錠 20mg、同 50mg
[一般名] ダサチニブ水和物
[申請者] ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 8 月 30 日
[剤型・含量] 1 錠中にダサチニブ水和物を 20.7mg 又は 51.8mg(ダサチニブとして 20mg 又は 50mg) 含有する錠剤
- [申請時の効能・効果]
- 慢性骨髄性白血病
 - フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
- [申請時の用法・用量]
- 慢性骨髄性白血病の場合
 - 慢性期
通常、成人にはダサチニブとして1回50mgを1日2回経口投与する。
なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。
 - 移行期又は急性期
通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。
なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。
 - フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合
通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。
なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。
- [特記事項] 希少疾病用医薬品(平成 19 年 3 月 23 日、指定番号(19 薬)第 199 号)

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 本薬の概要

ダサチニブ水和物(以下、本薬)は、米国 Bristol-Myers Squibb 社により免疫抑制作用を有する化合物の探索研究から見出されたアミノチアゾール誘導体の経口腫瘍用剤であり、Bcr-Abl チロシンキナーゼ等のチロシンキナーゼ/キナーゼファミリー活性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)及び Philadelphia 染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ ALL)は、いずれも 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 及び同種造血幹細胞移植の適応とならない Ph+ ALL に対する薬物療法としては、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。)が用いられているが、Bcr-Abl のキナーゼ領域内における点突然変異によりイマチニブの結合親和性

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、Abl キナーゼの立体構造への結合様式がイマチニブと一部異なることから、イマチニブ抵抗性 CML 及び Ph+ ALL 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、2003年11月よりイマチニブの治療に抵抗性又は不耐容のCML及びPh+ ALL患者を対象に本薬の第 相試験 (CA180-002試験) が開始された。また、翌年12月よりイマチニブの治療に抵抗性又は不耐容のCML及びPh+ ALL患者を対象に、5つの第 相試験 (CA180-005、CA180-006、CA180-013、CA180-015、CA180-017試験) が実施された。これらの第 相試験は、観察期間が8カ月以上となった時点等においてデータカットオフされ、有効性及び安全性に関する中間成績に基づき、米国及びEU (中央審査方式) では各々2005年12月及び2006年1月に本薬の承認申請が行われた。米国では2006年6月に「SPRYCEL® (dasatinib) is indicated for the treatment of adults with chronic, accelerated, or myeloid or lymphoid blast phase chronic myeloid leukemia (CML) with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib. The effectiveness of SPRYCEL is based on hematologic and cytogenetic response rates. There are no controlled trials demonstrating a clinical benefit, such as improvement in disease-related symptoms or increased survival. SPRYCEL is also indicated for the treatment of adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) with resistance or intolerance to prior therapy.」の効能・効果にて承認されている。また、欧州では同年11月に「SPRYCEL is indicated for the treatment of adults with chronic, accelerated or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML) with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib mesilate. SPRYCEL is also indicated for the treatment of adults with Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and lymphoid blast CML with resistance or intolerance to prior therapy.」の効能・効果にて承認されている。本薬は、2008年9月22日時点で海外50カ国にて承認されている。

また、米国及びEUでは、ともに2007年5月に慢性期CML (CML-CP) に対する用法・用量を1回50mg、1日2回投与 (50mg BID) から1日1回100mg投与 (100mg QD) に変更する申請が行われ、EUでは2007年8月、米国では2007年11月に新用法・用量が承認されている。更に、米国では2007年11月に移行期CML (CML-AP) 及び急性期CML (CML-BC) 並びにPh+ ALLに対する用法・用量を1回70mg、1日2回投与 (70mg BID) から1日1回140mg投与 (140mg QD) に変更する承認申請がなされている。

国内では、海外第 相試験が開始された翌年の2005年7月より第 / 相試験 (CA180-031試験) が開始され、第 相期ではイマチニブの治療に抵抗性又は不耐容のCMLを対象に1回90mg、1日2回投与 (90mg BID) までの日本人患者での忍容性が確認され、第 相期ではイマチニブの治療に抵抗性又は不耐容のCML及びPh+ ALLを対象に有効性及び安全性が検討された。

今般、海外臨床試験及び国内CA180-031試験の結果を主な根拠資料として、「慢性骨髄性白血病」及び「フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」を効能・効果として本薬の承認申請がなされた。

なお、本薬は予定される効能又は効果を「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」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199号)。

また、2006年10月27日開催の第10回未承認薬使用問題検討会議において、本薬は、海外臨床試験成績及び国内第 / 相試験成績を基に、早期の承認申請が行われるべきである旨が報告されている (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/10/txt/s1027-2.txt>)。

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脱水物のダサチニ

ブ量として表示する。

2. 品質に関する資料

2.1 原薬

1) 製造方法

原薬であるダサチニブ水和物は、
(BMS-598228-01) (BMS-435736-01) 及び
(BMS-598430-01) を出発物質として、下記の 2 段階の反応を経て合成される。

Step 1 : 不活性ガス雰囲気下で に BMS-598228-01 及び BMS-435736-01 を加え、温度を 15 以下に維持しながら の 溶液を加える。水を加え反応終了後、有機層に 溶液を加えて結晶を単離、洗浄後、乾燥させる。

Step 2 : に Step1 で単離した結晶、BMS-540268-01、及び を加え、加熱攪拌後、反応混合物を冷却して結晶を単離する。得られた結晶をエタノール及び水に懸濁させ、熱時ろ過後、ろ液に水を加え結晶を析出させる。得られた結晶を単離、洗浄後、乾燥させ、ケーキ状生成物を粉碎してダサチニブ水和物原薬を得る。

Step 3 : 原薬を二重ポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムに詰める。

Step 4 : 表示・試験を行い、保管する。

製造工程の開発の経緯

本薬の合成には 3 種類の出発物質を使用し、2 段階の反応に続き結晶化させることにより一水和物である原薬を得る。この反応様式は、開発初期から市販予定製剤に用いられる原薬の製造まで一貫しており、変更はない。

2) 特性

(1) 一般特性

本薬の物理的・化学的特性として、性状（外観、粉末 X 線回折）、融点、熱分析、溶解性、吸湿性、溶液の pH、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。

本薬は白色の結晶形の粉末であり、約 125 で結晶水が脱離し無水物となり、無水物は約 285 で融解する。アセトン及びアセトニトリルに極めて溶けにくく、エタノール、メタノール、ポリエチレングリコール 400 及びプロピレングリコールに溶けにくく、トウモロコシ油及び水に殆ど溶けない。本薬は pH 4 未満では分子がイオン化することにより、溶解度が高くなる。吸湿性はなく、飽和水溶液の pH は約 6、解離定数は 3.1 (pKa₁) 6.8 (pKa₂) 及び 10.9 (pKa₃) であり、1-オクタノール/緩衝液における分配係数は各々 pH1.2 で 5.41×10^{-5} 、pH6.0 で 215、pH9.0 で 1698、実生産での製造方法を含め、結晶多形は認められていない。

(2) 構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、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)、質量スペクトル及び単結晶 X 線構造解析により支持されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル測定、液体クロマトグラフィー）、純度試験（重金属 < 10 ロット毎に実施 >、類縁物質、残留溶媒）、水分及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性は、パイロットスケールで製造されたロットを用いて評価された。安定性試験における試験条件は以下の通りである。

試験		温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験		5	-	二重ポリエチレン袋+ファイバードラム	25.9 カ月
長期保存試験		25	60%RH	二重ポリエチレン袋+ファイバードラム	25.9 カ月
長期保存試験		30	65%RH	二重ポリエチレン袋+ファイバードラム	25.9 カ月
加速試験		40	75%RH	二重ポリエチレン袋+ファイバードラム	6 カ月
冷凍試験		-20	-	二重ポリエチレン袋+ファイバードラム	3 カ月
苛酷試験	温度	50	-	二重ポリエチレン袋+ファイバードラム	3 カ月
	湿度	40	75%RH	ポリエチレン袋(開放)	6 カ月
	光	25	-	シャーレ(無色透明のラップで覆う)	4日 総照度: 120万 lx・h、総近紫外放射エネルギー: 200W・h/m ²

長期保存試験 から、加速試験及び冷凍試験の結果、いずれも経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験(温度)の結果、試験開始時に比べ含量の低下(■%)が認められた。苛酷試験(湿度)の結果、経時的な変化は認められなかった。苛酷試験(光)の結果、いずれの試験項目においても変化は認められず、光に対しても安定であり、遮光包装する必要はないとされた。

以上の結果から、原薬を二重のポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムで室温保存した場合、「安定性データの評価に関するガイドライン(平成15年6月3日付医薬審発第0603004号)に基づき、リテスト期間は36カ月と設定された。

2.2 標準物質

1) 規格及び試験方法

ダサチニブ水和物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、¹H-NMR)、純度試験(重金属、類縁物質、残留溶媒)、水分及び純度(マスバランス法)が設定されている。

2.3 製剤

1) 製剤及び処方

市販予定製剤は1錠中にダサチニブ水和物として20.7mg又は51.8mg(ダサチニブ20mg又は50mg)を含有するフィルムコート錠である。処方以下の通りである。

配合目的	規格	成分名	配合量 (mg)	
			20mg 錠	50mg 錠
有効成分 ¹⁾	別紙規格	ダサチニブ水和物	20.0	50.0
賦形剤	日局	乳糖水和物	■	■
賦形剤	日局	結晶セルロース	■	■
結合剤	日局	ヒドロキシプロピルセルロース	■	■
崩壊剤	日局	クロスカルメロースナトリウム	■	■
滑沢剤	日局	ステアリン酸マグネシウム	■	■
コーティング剤 (プレミックス)	日局	ヒプロメロース	■	■
	日局	酸化チタン	■	■
	日局	マクロゴール 400	■	■

1): ダサチニブ水和物の配合量は脱水物としての量を表す。

2) 製剤開発

ダサチニブ遊離塩基及び薬剤学的に使用可能な塩について、製剤化に最適なものを選択するための検討が行われた。その結果、吸湿性が低く、安定な結晶性物質として安定生産が可能な一水和物が選択された。

なお、海外第 相試験で使用された錠剤は、その後、安定性試験で分解物 (BMS-707525-01) が観察され、当該分解物はコーティング剤中に含まれる [] との反応により生じたことが判明したことから、以降の臨床試験用及び市販予定の錠剤は、当該分解物が生成しないようにするために、コーティング剤中の可塑剤としてポリエチレングリコール(マクロゴール 400) を含有したオパドライが、コーティング剤 (プレミックス) として使用されている。

3) 製造方法

市販予定錠剤は以下の 11 工程により製造される。

第 1 工程：ダサチニブ水和物、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロースを [] で混合する。

第 2 工程：攪拌しながら、精製水を混合機に加え、混合する。

第 3 工程：減圧乾燥する。

第 4 工程： [] を通して [] する。

第 5 工程：乾燥後の顆粒に [] を加えて、混合する。

第 6 工程：顆粒に [] を加え、混合する。

第 7 工程：混合顆粒を [] にて打錠し、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、ドライファイバー製、プラスチック製又はステンレス製の容器に詰める。

第 8 工程：別途調製したコーティング剤プレミックスを精製水に懸濁後、素錠にスプレーする。

第 9 工程：フィルムコート錠を 10 錠ずつ、片面二層フィルム (ポリ塩化ビニル + ポリ塩化ビニリデン) 片面アルミニウム箔で PTP 包装する。

第 10 工程：PTP 包装された本品を紙箱で包装する。

第 11 工程：表示、試験を行い、保管する。

第 2 工程、第 3 工程、第 6 工程及び第 7 工程の計 4 工程が重要工程として位置付けられている。

第 2 工程では顆粒の製造における [] の温度、 [] 及び [] 並びに [] 及び時間を管理し、第 3 工程では工程管理として [] を測定している。第 6 工程では混合機の [] 及び [] 時間を規定し、第 7 工程では工程管理としてフィルムコーティング前の錠剤の [] 及び [] を管理している。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (赤外吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー)、純度試験 (類縁物質)、製剤均一性 (含量均一性試験)、溶出性及び定量法 (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

パイロットスケールで製造された 20mg 製剤及び 50mg 製剤の各々 3 ロットの安定性試験成績が提出された。安定性試験における試験条件は以下の通りである。

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	25	60%RH	ブリスター包装	24 カ月
長期保存試験	30	65%RH	ブリスター包装	24 カ月
冷蔵保存試験	5	-	ブリスター包装	24 カ月

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	
加速試験	40	75%RH	ブリスター包装	6 カ月	
苛酷試験	温度	50	-	ブリスター包装	3 カ月
	湿度	25	60%RH	シャーレ（開放）	12 カ月
	温湿度	40	75%RH	シャーレ（開放）	6 カ月
	光	25	-	シャーレ（開放）	4 日 (総照度：120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ²)
製剤バルクの安定性試験	■	■%RH	ポリエチレン袋（厚さ■mm）	■カ月	

長期保存試験の結果、20mg 製剤及び 50mg 製剤では、いずれも水分の増加（各々試験開始時に比べ最大■%及び最大■%）及び硬度の低下（各々試験開始時に比べ最大■SCU及び最大■SCU）が認められたが、他の試験項目については経時的な変化は認められなかった。

長期保存試験の結果、20mg 製剤及び 50mg 製剤では、いずれも水分の増加（各々試験開始時に比べ最大■%及び最大■%）及び硬度の低下（各々試験開始時に比べ最大■SCU及び最大■SCU）が認められたが、他の試験項目で経時的な変化は認められなかった。

冷蔵保存試験の結果、20mg 及び 50mg 製剤共に経時的な変化は認められなかった。

加速試験の結果、20mg 製剤及び 50mg 製剤では、いずれも水分の増加（各々試験開始時に比べ最大■%及び最大■%）及び硬度の低下（各々試験開始時に比べ最大■SCU及び最大■SCU）が認められたが、他の試験項目で経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）の結果、20mg 及び 50mg 製剤共に経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（湿度）の結果、20mg 製剤及び 50mg 製剤では、いずれも水分の増加（各々試験開始時に比べ最大■%及び最大■%）及び硬度の低下（試験開始時に比べ最大■SCU及び■SCU）が認められたが、他の試験項目で経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（温湿度）の結果、20mg 製剤及び 50mg 製剤では、いずれも水分の増加（各々試験開始時に比べ最大■%及び最大■%）及び硬度の低下（各々試験開始時に比べ最大■SCU及び最大■SCU）が認められたものの、他の試験項目については経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（光）の結果、20mg 及び 50mg 製剤共に変化は認められなかった。

製剤バルクの安定性試験の結果、20mg 製剤及び 50mg 製剤では、ともに水分の増加（各々試験開始時に比べ最大■%及び最大■%）、硬度の低下（各々試験開始時に比べ最大■SCU及び■SCU）及び含量の増加（各々試験開始時に比べ最大■%及び最大■%）が認められた。

以上の結果から、製剤をポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンの二層フィルム及びアルミニウム箔を用いたブリスター包装で室温保存した場合、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号）に基づき、有効期間は 36 カ月と設定された。

< 機構における審査の概略 >

提出された資料及び以下の検討より、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) 微生物限度試験

機構は、製剤の微生物限度試験について、米国及び EU とともに承認規格として設定されているにもかかわらず、本邦において規格として設定していない理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

製剤の安定性試験結果から、総好気性細菌数及び総真菌数は共に 10CFU/g 未満であり、大腸菌は 1g 中に検出されなかった。製剤は乾燥した経口固形製剤であり、また微生物の繁殖が見られなかったこと、及び製造元で出荷試験として微生物限度試験が行われていることから（スキップ試験）本邦で試験を繰り返して行う必要はないと考えられるため、規格として設定する必要はないと考える。

機構は、承認申請書の製造方法欄に、スキップ試験として微生物限度試験を実施する旨を規定するよう求め、申請者は微生物限度試験の実施について規定したことから、申請者の回答を了承した。

2) 溶出試験

機構は、プラセボ溶液でみられる妨害ピークの由来について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

クロマトグラム中の妨害ピークの出現には再現性が確認されていないが、妨害ピークを認めた場合には、試験液を繰り返し注入しても妨害ピークは認められる。測定した試験液は同一ロットの試薬を用いて調製しているが、妨害ピークが認められない場合もあること、また、標準品の溶解液注入時にも同様のピークを認めたことから、試験液中には妨害ピークの要因はないと考えられる。妨害ピークの由来は明確ではないが、測定の直前に同じ測定装置を本薬の定量にも使用したため、わずかに装置内に残留した本薬が溶出している可能性が疑われる。この妨害ピークは■%以下程度であったが、より大きい妨害ピークが出る可能性もあるため、測定前に試験液を注入し、予め妨害ピークの影響が無視できる程度以下であることを確認した後、試験を行う予定である。

機構は、妨害ピークの由来は明確にされてはいないものの、測定前に妨害ピークの影響を確認した上で溶出試験を実施することにより、溶出試験の評価に影響を及ぼす可能性は低いと判断し、申請者の回答を了承した。

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 >

効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験に関して各々9つ及び5つの報告書が評価資料として提出された。また、効力を裏付ける試験に関して1つの報告書が参考資料として提出された。なお、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に関しては、効力を裏付ける試験の報告書中で報告されている。

1) 効力を裏付ける試験

(1) 各種キナーゼに対する阻害作用（報告書 930003300）

GST (Glutathione S-transferase) と融合して発現させた 23 種のチロシンキナーゼ及びセリン/スレオニンキナーゼに対する本薬の活性阻害能は、リン酸化された基質量を指標として検討された。その結果、Bcr-Abl、Src ファミリー、c-KIT、PDGFR β 受容体、EPHA2 受容体に対する本薬の IC₅₀ 値は 50nmol/L 未満であり、イマチニブと比較して強い阻害活性がみられた（下表）。なお、申請者は、検討された他のキナーゼに対する本薬の阻害作用は IC₅₀ 値が 100nmol/L 以上であったことから、「弱い」と考察している。

イマチニブと本薬の各キナーゼに対する阻害作用

チロシンキナーゼ		IC ₅₀ 値(nmol/L)	
		平均値	
		本薬	イマチニブ
Src ファミリーキナーゼ	c-Src	0.55	85,300
	LCK	1.1	920
	YES	0.41 ^{*1}	31,000
	FYN	0.2 ^{*1}	38,200

チロシンキナーゼ	IC ₅₀ 値(nmol/L) 平均値	
	本薬	イマチニブ
Bcr-Abl	3.0	790
c-KIT	22 ^{*1}	169
PDGFβ 受容体	28 ^{*1}	1,590
EPHA2 受容体	17 ^{*1}	ND

*1: 試験回数は1~2回

(2) 本薬と Abl キナーゼの結合の X 線構造解析 (報告書 930011745)

精製 Abl キナーゼと本薬又はイマチニブとの結合複合体の立体構造は、X 線立体構造解析により検討された。本薬はイマチニブと重複する Abl キナーゼ領域に結合するが、配位される方向がイマチニブの反対側であることが確認された。

イマチニブは Abl の活性化ループが不活性状態の時にのみ結合し、不活性状態から活性状態への変化を妨げることで Abl のキナーゼ活性を阻害すると考えられている。一部のイマチニブ耐性患者では Abl の活性化ループの変異により、不活性状態の構造を取ることが困難となり、リン酸化のシグナルが下流に伝達されると考えられている。X 線立体構造解析より、本薬は、イマチニブとは異なり、活性化ループが活性状態の時に結合することが確認され、さらに分子モデリングの結果から不活性状態の時に結合可能であることが示唆された。

以上の結果より、イマチニブに耐性を示す Abl キナーゼ突然変異を有する患者にも本薬の Abl キナーゼ活性阻害による有効性が期待されると申請者は考察している。

(3) 腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響

In vitro :

() Bcr-Abl 発現ヒト白血病細胞に対する細胞増殖阻害作用 (報告書 930003300)

Bcr-Abl を発現するヒト CML 由来細胞株 (K562、KU-812、MEG-01) 及びヒト ALL 由来細胞株 (SUP-B15) に本薬又はイマチニブを添加し、細胞増殖抑制作用が検討された。検討された細胞に対して、本薬はイマチニブと比較して低濃度で細胞増殖を阻害した (下表)。申請者は、本薬の c-Src 及び c-KIT に対するリン酸化を阻害する濃度と、細胞増殖阻害に必要な濃度が近接しており、c-Src 及び c-KIT のリン酸化阻害も本薬の腫瘍増殖抑制効果に関与していると説明している。

本薬による腫瘍細胞増殖阻害作用

細胞株	由来とする組織	増殖阻害の IC ₅₀ 値(nmol/L) 平均値		効力比 (本薬/イマチニブ)
		本薬	イマチニブ	
K562	CML (赤芽球様骨髓細胞)	0.77	231	300
KU-812	CML (骨髓細胞)	0.087	57	655
MEG-01	CML (巨核球)	0.28	120	429
SUP-B15	ALL (B 前駆細胞)	1.0	350 ^{*1}	350

*1: 試験回数は2回

また、野生型及びイマチニブ耐性を示す変異型 Bcr-Abl を各々発現させた Ba/F3 細胞における本薬のキナーゼ活性阻害及び細胞増殖抑制が参考資料として提出されている (Science 2004; 305: 399-401、Cancer Res 2005; 65: 4500-5)。当該論文ではイマチニブ耐性に関わる Bcr-Abl 変異のうち 19 種類について本薬のキナーゼ活性阻害及び細胞増殖阻害活性が検討され、T315I 変異以外の 18 種類の変異をもつ Bcr-Abl に対しても、本薬はキナーゼ活性阻害能及び細胞増殖阻害能を持つと報告されている。

() イマチニブ耐性ヒト白血病細胞に対する作用 (報告書 930003300、930012327)

K562、MEG-01 及び SUP-B15 細胞をイマチニブ含有培地で培養し、作製した各々のイマチニブ耐性細胞株 (K562/STI-571/R、MEG-01/IM 及び SUP-B15/IM) の増殖に対する本薬及

びイマチニブの阻害作用が検討された（下表）。

由来とする組織	細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L) 平均値	
		本薬	イマチニブ
CML (赤芽球様骨髓細胞)	K562	0.7	217
	K562/STI-571/R (イマチニブ耐性)	1.03	1,288
CML (巨核球)	MEG-01	0.9	290
	MEG-01/IM (イマチニブ耐性)	1.1	1,110
ALL (B 前駆細胞)	SUP-B15	1.8	830
	SUP-B15/IM (イマチニブ耐性)	2.1 ^{*1}	2,500 ^{*1}

*1: 試験回数は1~2回

イマチニブ耐性細胞株でも、本薬の増殖阻害活性は親細胞と同程度であることから、検討された細胞ではイマチニブと本薬が交叉耐性を示さない、と申請者は説明している。

イマチニブ耐性獲得機序（報告書 930003300、930012327）

イマチニブ耐性 CML 細胞株 (K562/STI-571/R) では、イマチニブの治療に抵抗性となった CML 患者で報告されている種々の *bcr-abl* 遺伝子変異は検出されなかったこと、及び親細胞株と比較して Bcr-Abl の発現量にも変化は見られなかったことより、K562/STI-571/R 細胞でのイマチニブ耐性獲得機序は Bcr-Abl に由来するものではないと推測されている。

K562/STI-571/R 細胞のイマチニブ耐性獲得機序を明らかにするため、本薬の標的分子の一つである Src ファミリーの mRNA 及びタンパクの発現量が検討された。K562/STI-571/R 細胞では親細胞 K562 に比べ、mRNA 及びタンパクともに FYN が 5~6 倍高発現していた。K562/STI-571/R 細胞における FYN のリン酸化は、イマチニブ 900nmol/L でも阻害されなかったが、本薬は 0.5nmol/L で阻害活性が認められた。

以上より、申請者は、K562/STI-571/R 細胞のイマチニブ耐性には FYN の過剰発現が関与し、これらの耐性細胞に対しても本薬の有効性が期待されると考察している。また、他のイマチニブ耐性細胞株 (MEG-01/IM 及び SUP-B15/IM) では、イマチニブ耐性獲得に関与することが知られている Abl キナーゼドメイン内の変異 (Q252H 及び F359V) が検出されたことから、これらの変異がイマチニブ耐性化に関与していると説明している。

交叉耐性（報告書 930012327）

CML 細胞におけるイマチニブ耐性化は、P-糖タンパク (P-gp) の阻害剤の添加で減弱すること、及び P-gp をコードする遺伝子 (MDR1) の発現量増加と関連するとされていることから、P-gp を過剰発現するドキソルピシン耐性 CML 細胞株 (K562/ADM) の増殖に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、親細胞 K562 に対して K562/ADM 細胞では、ドキソルピシンの増殖阻害活性は 1/60 に低下したが、本薬の増殖阻害活性の低下は 1/6 であった。以上の結果から、本薬が P-gp を過剰発現する CML 細胞にも増殖抑制作用が期待される、と申請者は考察している。

臨床由来イマチニブ耐性白血病細胞に対する増殖抑制作用（報告書 930003300）

イマチニブの治療抵抗性患者から樹立したイマチニブ耐性 CML 細胞株 (WDT-1、WDT-2、及び WDT-3) に対する本薬の増殖阻害作用が検討された（下表参照）。

薬剤	増殖阻害の IC ₅₀ (nmol/L)				
	K562	K562-R	WDT-1	WDT-2	WDT-3
本薬	0.04	0.01	5.0	0.02	0.04
イマチニブ	~200	>10,000	>10,000	~150	~500

上記の結果から、イマチニブ耐性 CML 細胞株に対して本薬は交叉耐性を示さず、これら

の細胞株に対しても腫瘍細胞増殖阻害作用を示すと申請者は説明している。

) 代謝物の腫瘍細胞増殖阻害作用 (報告書 9300012327)

本薬のヒト代謝物 (BMS-606181、BMS-582691、BMS-573188、BMS-748730 及び BMS-749426) の細胞増殖阻害活性が、Bcr-Abl 発現 CML 細胞株 K562 及び Src 発現腫瘍細胞株 mSRC-A4 を用いて検討された (下表)。本薬及び代謝物の細胞増殖阻害活性は、いずれの細胞においても IC₅₀ の比は概して類似した結果を示し、BMS-582691 では Abl 及び Src のキナーゼ活性に対する阻害作用が保持されていると申請者は説明している。

本薬及び代謝物による腫瘍細胞増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L) (代謝物の IC ₅₀ 値/本薬の IC ₅₀ 値)					
	本薬	BMS-606181	BMS-582691	BMS-573188	BMS-748730	BMS-749426
mSRC-A4	2.7(-)	25(9.2)	3.4(1.3)	> 341(> 131)	49.4(18.2)	> 313(> 122)
K562	0.7(-)	8.6(12.7)	0.63(0.9)	150(221)	7.8(11.5)	46.7(68.8)

なお、今回の承認申請において、*in vitro* での効力を裏付ける試験として、EOL-1 細胞 (FIP1L1-PDGFR α 遺伝子変異を有する慢性好酸球性白血病)、GRANTA-519 及び JEKO-1 細胞 (以上、マントル細胞リンパ腫)、P815 細胞 (肥満細胞腫)、PC3、PC3/M、MDA-PCa-2b 及び DU145 細胞 (以上、前立腺癌)、WiDr、LOVO、SW-480、2C8 及び GEO 細胞 (以上、結腸癌)、MDA-MB-231 細胞 (乳癌)、RD1 細胞 (横紋筋肉腫)、及び A549 細胞 (肺癌) に対する本薬の増殖阻害作用を検討した成績が併せて提出されたが、申請適応とは異なる癌腫での検討のため、これらの試験成績の記載は省略する。

In vivo :

) ヒト CML 細胞に対する腫瘍増殖抑制作用 (報告書 930003300、930012327、920036261)

ヒト CML 由来細胞 (K562) を SCID マウス (各群 8 匹) に皮下移植し、腫瘍重量が 200 ~ 500mg に達した時点より被験薬が投与された。本薬の用法・用量は、5 ~ 50mg/kg を 1 日 1 回 5 日間経口投与後、2 日間休薬を 1 サイクルとし、これを 2 サイクル繰り返すと設定された。また、実薬対照としてイマチニブ群 (75 及び 150mg/kg 投与) が設定された。腫瘍増殖抑制作用は、各群の腫瘍重量の中央値より腫瘍増殖曲線を作製し、Log cell kill (Lck) 及び治癒率 (投与終了から腫瘍重量倍化時間の 10 倍以上経過した時に腫瘍が触知不能の場合を「治癒」と判定) が算出された (下表)。なお、腫瘍重量倍化時間は「薬剤未投与の対照群の腫瘍が予め規定された大きさになるまでの日数 (中央値)」と「薬剤未投与の対照群の腫瘍が予め規定された大きさの 1/2 になるまでの日数 (中央値)」との差と定義された。

本薬による CML 細胞 (K562) に対する腫瘍増殖抑制作用

薬剤	投与法			効力		忍容性	
	用量 (mg/kg/回)	経路	スケジュール	Lck	治癒率 (%)	平均体重変化量 (g)	致死率 (%)
本薬	50	経口	QD×10 日, 5 days on-and 2 days off	> 4	100	-0.8	0
	35			> 4	100	1.4	0
	20			> 4	100	1.2	0
	12			> 4	100	0.5	0
	8			> 4	100	0.9	0
	5			> 4	71	-0.8	0
イマチニブ	150	経口	TID×10 日	2.4	12	0.3	0
	75			1.2	0	-0.9	0
対照	-	-	-	0	0	-2.8	0

同様の試験系を用いて、本薬を静脈内投与 (2.5 ~ 10mg/kg、5 日間投与後 2 日間休薬を 1 サイクルとし、これを 2 サイクル繰り返す、各群 8 匹) した成績では、本薬 5 及び 10mg/kg の各群で Lck は 4.6 超、治癒率は 100% を示した。また、ヒト由来 CML 細胞株 (KU-812)

を用いた同様の試験系で、本薬 50mg/kg、1 日 1 回 5 日間経口投与で 8 匹全例に治癒が認められた。

イマチニブ耐性 CML 細胞株 K562/STI-571/R 移植マウスにおいて、本薬の腫瘍増殖抑制効果が検討された（下表）。本薬の用法・用量は、5～50mg/kg を 1 日 1 回 5 日間経口投与後、2 日間休薬を 1 サイクルとし、これを 2 サイクル繰り返すと設定された。また、実薬対照としてイマチニブ群が設定された。

本薬によるイマチニブ耐性 CML 細胞(K562/STI-571/R)に対する腫瘍増殖抑制作用

薬剤	投与法			効力		忍容性	
	用量 (mg/kg/回)	経路	スケジュール	Lck	治癒率 (%)	平均体重 変化量 (g)	致死率 (%)
本薬	50	経口	QD×10 日, 5 days on-and 2 days off	> 3.4	100	0.6	0
	30			> 3.4	100	0.6	0
	15			> 3.4	100	0.2	0
	5			1.8	25	1.6	0
イマチニブ	150	TID×10 日		0.4	0	-2.5	0
	75			0.0	0	-2.3	0

MDR1 を発現するヒト CML 細胞株 K562/ADM を移植したマウスにおいても、本薬 30mg/kg 群では治癒が、15mg/kg 群では腫瘍増殖抑制がみられた。

CML 及び Ph+ ALL での危険要因として、中枢における髄外合併症が知られている。本薬は P-gp を過剰発現するイマチニブ耐性細胞株で増殖抑制作用を示したことから（「*In vitro* : 交叉耐性」の項参照）CML 及び Ph+ ALL において、本薬が P-gp を高発現する血液 - 脳関門を通過し、脳内で腫瘍増殖抑制効果を発現する可能性が期待されたことから、マウス脳内に移植した CML 細胞（K562）に対する本薬の有効性が検討された。2×10⁶ 個の K562 細胞を SCID マウス頭蓋内に移植し、移植 5 日後から本薬（5 及び 15mg/kg、1 日 2 回、5 日間投与後 2 日間休薬）若しくはイマチニブ（100mg/kg、1 日 2 回、10 日間継続投与）を投与し、各群（8～10 匹）の生存期間の中央値（MST）が算出可能となるまで投与が継続された。各群の %T/C [（投与群の MST ÷ 薬剤未投与群の MST）× 100] は、イマチニブ群では薬剤未投与群と同様の 100%であったのに対し、本薬 5mg/kg 群では 268%、15mg/kg 群では 450% の MST 延長が認められた。

以上の結果から、申請者は、本薬が CML 及びイマチニブ耐性 CML 細胞に対して *in vivo* においても腫瘍増殖抑制効果を発現することが示され、また、中枢神経系への浸潤を伴う CML 及び Ph+ ALL の治療にも、本薬の有効性が期待されると説明している。

）本薬の投与スケジュール（報告書 9300012327）

K562 細胞移植マウスにおいて、本薬 2.5 及び 5mg/kg を 1 日 1 回 10 日間連日経口投与又は 1 日 1 回 5 日間連日経口投与後 2 日間休薬（計 10 回投与）し、薬剤未投与群を対照として、腫瘍増殖抑制効果（腫瘍重量及び治癒）に対する影響が比較検討された。その結果、休薬の有無にかかわらず、2.5mg/kg 群では治癒（腫瘍重量が 35mg 未満である期間が腫瘍重量倍化時間より 10 倍長い個体）が 2/8 例（休薬あり）及び 3/8 例（休薬なし）認められ、5mg/kg 群では 6/6 例（休薬あり）及び 8/8 例（休薬なし）で治癒例が認められた。

K562 細胞移植マウスにおいて、本薬 1.25mg/kg/回の 1 日 2 回 5 日間連日経口投与後 2 日間休薬を 1 サイクル、又は 2.5mg/kg の 1 日 1 回 5 日間連日経口投与後 2 日間休薬を 1 サイクルとし、各群で 2 サイクルの投与を繰り返した際の、腫瘍増殖抑制効果が比較検討された。その結果、1 日 2 回投与群で治癒例が 6/8 例に認められたが、1 日 1 回投与群では治癒例は

認められず(0/8例)薬剤未投与の対照群と比較して増殖抑制のみがみられた。

以上の結果から、臨床使用時において本薬の連日投与による忍容性が認められない患者に対して、投与スケジュールの調節を行える可能性があるとして申請者は考察している。

今回の承認申請では、ヒト膵癌等の18種類の各種固形腫瘍由来細胞について、移植マウスモデルによる本薬の腫瘍増殖抑制効果を検討した試験成績が評価資料として提出されているが、申請適応とは異なる癌腫のため、これらの試験成績の記載は省略する。

2) 副次的薬理試験

(1) HUVECの増殖及び遊走に及ぼす影響(報告書 930003300、910072849)

血管内皮細胞増殖因子(VEGF)又は塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)刺激によるヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)の増殖及び遊走に対する本薬及びイマチニブの影響が検討された。VEGF刺激によるHUVEC増殖に対する本薬及びイマチニブの IC_{50} 値は各々43及び28,000nmol/L、bFGF刺激による増殖に対しては各々248nmol/L及び50,000nmol/L超であった。また、本薬はHUVECの遊走を濃度依存的に阻害した(本薬0.5nmol/L及び5nmol/Lで各々8.5%及び73.5%の遊走を阻害)。

(2) 骨吸収に及ぼす影響(報告書 930003300、930003470)

Srcキナーゼは破骨細胞の機能に影響を及ぼすと考えられていることから、副甲状腺ホルモン(PTH)刺激による骨からのCaの放出に対する本薬の影響が検討された。PTH刺激によりCa放出(骨吸収)は4倍に上昇した、本薬は濃度依存的にPTH刺激による骨吸収を阻害した(IC_{50} 値: 2nmol/L)。

甲状腺及び副甲状腺摘出マウスにPTHを持続皮下投与し、溶媒、サケカルシトニン(陽性対照)、本薬3及び10mg/kgをそれぞれ腹腔内投与した。本薬3mg/kg及び10mg/kg群では、サケカルシトニンと同様、血清Ca濃度の低下が認められた。

申請者は、本薬で認められた骨吸収阻害活性は、破骨細胞におけるSrcキナーゼの阻害によるものと考えられ、悪性腫瘍に関連した高カルシウム血症、又は骨転移の発生と進展に対して本薬が阻害作用を有する可能性が示唆されると考察している。

(3) 本薬への感受性を予測する遺伝子プロファイリング(報告書 930003221)

本薬に対する感受性を予測するための遺伝子プロファイリングを行うため、ヒト乳癌細胞株23種、結腸癌細胞株31種及び肺癌細胞株23種に本薬を添加し、細胞増殖抑制の検討とともに、薬剤未処理細胞との遺伝子発現プロファイルの変化についてGenechipを用いて比較解析が行われた。

申請者は、多種類の固形癌細胞株で本薬の腫瘍増殖抑制効果と発現レベルとの相関が認められ、本薬に対する感受性予測を可能とするゲノム薬力学的バイオマーカーが同定されたと説明しているが、申請適応とは異なる癌腫での検討であるため、結果の記載は省略する。

(4) 本薬のPDバイオマーカーの同定(報告書 920035967、930003300、920036247)

本薬のPK/PDの相関性を示すバイオマーカーの同定を目的として、K562細胞移植マウスにおいてBcr-Ablとその基質であるCrk1のリン酸化の状態と血漿中本薬濃度との関係が検討された。本薬1.25及び2.5mg/kg投与0.5、1、3、7、17及び24時間後に摘出した腫瘍組織におけるリン酸化Bcr-Abl及びリン酸化Crk1がウエスタンブロット法にて検出された。同時に薬物動態測定用に血液を経時的に採取し、血漿中本薬濃度とBcr-Abl及びCrk1のリン酸化の状態との関係が検討された。その結果、経時的な血漿中本薬濃度の推移とBcr-Abl及びCrk1のリン酸化抑制の状態が関連していることが示された。

本薬がc-Srcキナーゼの活性阻害作用を示すことから、Bcr-Ablと同様にc-Srcとその基質

であるコートアクチンの末梢血単核球 (PBMC) におけるリン酸化の状態と血漿中本薬濃度との関係が検討された。ヒト前立腺癌細胞株 PC3 移植マウスでは、本薬 1、5、15 及び 50mg/kg 経口投与により、PBMC では血漿中本薬濃度に依存して c-Src 及びコートアクチンのリン酸化阻害が認められた。

In vitro でマウス及びヒトから分離した PBMC を本薬で処理した際の、リン酸化 c-Src が ELISA 法で測定され、本薬によるリン酸化阻害の IC₅₀ はそれぞれ 63nmol/L 及び 48nmol/L と算出された。本薬はマウス及びヒト PBMC において、用量依存的なリン酸化阻害作用を示したことから、リン酸化 c-Src の臨床的バイオマーカーとしての利用可能性が示唆されたと申請者は説明している。

マウスでの PK/PD 解析より、PC3 移植マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制効果の発現には、本薬が腫瘍組織の c-Src のリン酸化を 50%阻害する血漿中本薬濃度 (腫瘍組織 : 0.164 ± 0.101µmol/L 及び PBMC : 0.090 ± 0.054µmol/L) を持続することが重要であると申請者は説明している。

3) 安全性薬理試験

(1) 心血管系 (報告書 920018211 [非 GLP]、DS03098 [GLP]、DT05071 [非 GLP])

In vitro において、ヒト胎児腎細胞由来 HEK293 細胞株に発現させた hERG チャネルを介する電流 (IKr; 急速活性化遅延整流カリウムチャネル電流) に及ぼす影響がホールセルパッチクランプ法にて検討された。本薬 3、10 及び 30µmol/L は IKr をそれぞれ 6.1±1.2%、36.5±6.3%及び 76.8±4.5%阻害し、IC₅₀ は 14.3µmol/L と算出された (非 GLP 試験)。

ウサギの摘出プルキンエ線維を用いて、本薬 3、10、30µmol/L の活動電位に及ぼす影響が検討された。本薬 30µmol/L は 50%及び 90%再分極時の持続時間 (APD₅₀ 及び APD₉₀) を延長させた (各々 26±5%及び 11±0%)。他の活動電位パラメータ (静止膜電位、最大立ち上がり速度及びオーバーシュート) に対しては、いずれの濃度でも著明な影響は認められなかった (非 GLP 試験)。

カニクイザルに本薬 10mg/kg を単回経口投与し、投与 1~22 時間後の血圧、心拍数及び心電図パラメータ (RR、PR、P 幅、QRS、QT 間隔、QT₁₂₀) に及ぼす影響がテレメトリー法で検討された。投与後 2 時間では、溶媒群に比べて収縮期血圧が 5~15%、拡張期血圧が 8~21%上昇したが、上記以外はいずれの測定時点においても血圧、心拍数、心電図及び一般症状に本薬の影響と考えられる所見は認められなかった。申請者は、血圧の上昇は、軽微な一過性の変化であることから、特に問題となる変化ではないと説明している。(GLP 試験)。

また、本薬の主要代謝物である BMS-573188、BMS-582691 及び BMS-606181 について、hERG 電流 (IKr) 及びウサギ摘出プルキンエ線維の活動電位に及ぼす影響が *in vitro* で検討された (非 GLP 試験)。hERG 電流への阻害作用、及びプルキンエ線維の活動電位パラメータ (V_{max}、APD₅₀ 及び APD₉₀) への影響は下表のとおりである。なお、同時に計測されたプルキンエ線維の静止膜電位及びオーバーシュートには有意な影響は認められなかった。

本薬代謝物による hERG 阻害作用

hERG 電流阻害率 (%)				
	3µmol/L	10µmol/L	30µmol/L	IC ₅₀
BMS-573188	-	6.2±2.5%	10.6±2.8%	-
BMS-582691	23.5±3.7%	72.3±3.1%	94.7±0.5%	5.8µmol/L
BMS-606181	-	7.9±2.1%	11.5±2.7%	-

機構注) BMS-573188 及び BMS-606181 では 3µmol/L は未検討

本薬代謝物の活動電位パラメータに及ぼす影響

		$V_{max}:V/S(\% \Delta)$	$APD_{50}.ms(\% \Delta)$	$APD_{90}.ms(\% \Delta)$
BMS-573188	対照	551.6 ± 16.8 (-)	206.8 ± 26.2 (-)	275.3 ± 21.5 (-)
	3μmol/L	566.7 ± 16.7 (2.8 ± 2.7)	206.3 ± 24.2 (0.2 ± 3)	274.9 ± 23 (-0.2 ± -0.9)
	10μmol/L	557.4 ± 17 (1.4 ± 5.8)	210.7 ± 22.7 (2.5 ± 2.4)	274.2 ± 21.4 (-0.4 ± -0.3)
	30μmol/L	514.1 ± 3.2 (-6.5 ± 3.2)	207.6 ± 22.4 (0.9 ± 2.2)	270.5 ± 20.1 (-1.6 ± -0.4)
BMS-582691	対照	578.3 ± 18.3 (-)	209.8 ± 18.5 (-)	275.4 ± 15.4 (-)
	3μmol/L	586.3 ± 15.1 (1.4 ± 2.6)	213.4 ± 24.8 (1.2 ± 2.8)	279.5 ± 17.6 (1.4 ± 0.6)
	10μmol/L	559.2 ± 22.6 (-3.2 ± 3.2)	225.2 ± 19.5 (7.4 ± 2.3)	287.3 ± 14.3 (4.4 ± 1)
	30μmol/L	512.2 ± 5.7 (-11.3 ± 1.8)	230.1 ± 18.1 (9.9 ± 2.9)	300.8 ± 17.7 (9.1 ± 1.4)
BMS-606181	対照	615.7 ± 16 (-)	184.9 ± 14.8 (-)	245.7 ± 14.8 (-)
	3μmol/L	585.6 ± 19.3 (-4.6 ± 4.9)	185.4 ± 17.4 (0.1 ± 1.7)	246.1 ± 16.7 (0 ± 1)
	10μmol/L	559.1 ± 26.8 (-9.1 ± 3.6)	185.9 ± 17.5 (0.3 ± 1.3)	246.5 ± 18.1 (0.1 ± 1.3)
	30μmol/L	504.9 ± 19.2 (-17.7 ± 5)	183.6 ± 16.8 (-0.8 ± 1.4)	243.2 ± 16.4 (-1 ± -0.6)

%Δ：対照を100とした際の、代謝物添加時に変化した割合

本薬の主要代謝物は、hERG 電流及びウサギプルキンエ線維の活動電位に軽度～中等度の影響を示したが、本薬の臨床用量をヒトに投与した場合、当該代謝物の血漿中濃度は数 nmol/L レベルであることから、臨床使用において当該代謝物が毒性学的に重大な問題を引き起こすとは考え難い、と申請者は考察している。

(2) サル心血管系、中枢/末梢神経及び呼吸器系への影響 (報告書 DS02147 [GLP])

本薬 15 又は 25mg/kg を単回経口投与したカニクイザル (雌雄各 2 匹) において心血管系評価として、心音、心拍数、大腿動脈脈拍数、血圧及び ECG が、呼吸器系評価として肺音、呼吸数及び動脈血酸素飽和度が、神経系評価として体温、行動、自発運動量等が測定及び観察された。

検討された評価項目中に本薬投与に関連する変化は認められなかった、と申請者は説明している。

(3) 受容体、イオンチャネル及び酵素への阻害作用(報告書 930003305[非 GLP]、930011274 [非 GLP])

In vitro において、標的以外の各種受容体、イオンチャネル 42 種へのリガンド結合並びに酵素活性に及ぼす本薬の影響が検討された結果、本薬 10μmol/L (4.9μg/mL) の濃度でいずれの検討標本においても 50%を超えるリガンド結合阻害作用は認められなかった。また、本薬 10μmol/L のアセチルコリンエステラーゼ阻害能は 10%未満であった。

本薬の主要代謝物 (BMS-573188、BMS-582691 及び BMS-606181) の標的以外の各種受容体、イオンチャネル計 34 種へのリガンド結合阻害活性及び酵素反応の阻害活性が検討された。BMS-573188 及び BMS-606181 (各 10μmol/L) では検討した受容体、イオンチャネルに対するリガンド結合阻害作用は 50%未満であった。BMS-582691 (10μmol/L) はアドレナリン β₂、非選択的アドレナリン α₂、非選択的 5-HT₁ 及び 5-HT_{1A} 受容体、ノルアドレナリン輸送体、ドパミン輸送体、ナトリウムチャネルの各リガンド結合に対して 50～87%の阻害作用を示した。申請者はヒトに臨床用量を投与した場合に、当該代謝物の血漿中濃度は数 nmol/L レベルであることから、臨床においてこれらの代謝物が毒性学的に重大な作用を引き起こす可能性は低いと考察している。また、上記の主要代謝物では検討したコリンエステラーゼ、モノアミンオキシターゼ、フォスフォジエステラーゼの酵素活性に対し 50%以上の阻害作用を示さなかった。

以上の結果より、本薬とその主要代謝物が、標的以外の受容体、イオンチャネル及び酵素活性に対する作用により、臨床使用時の安全性に影響を及ぼす可能性は少ないと申請者は説明している。

4) 薬力学的相互作用試験 (報告書 930003300)

薬力学的相互作用試験として、本薬とパクリタキセルの併用を検討した報告書が提出されたが、申請適応と異なる癌腫細胞を使用した試験のため、当該試験の成績について記載は省略する。

< 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 及び Ph+ ALL に対する本薬の腫瘍増殖抑制効果は期待できるものと判断した。

また、本薬の耐性獲得機序等については、非臨床を含め今後更なる検討が必要と考える。

本薬とその代謝物が心室再分極時間 (QT/QTc 間隔) を延長させる可能性が *in vitro* で示唆されていることから、臨床使用においては *torsade de pointes* 等の心伝導系事象を含め心臓関連事象の発現に注意する必要があると考える。なお、本薬は Bcr-Abl に加え Src キナーゼファミリー、c-KIT、PDGF 受容体及び EPHA2 受容体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等についても注意が必要であると考え。

1) イマチニブ耐性獲得機序と本薬の有効性について

本薬と同様に Bcr-Abl を標的とするイマチニブでは、CML 細胞で耐性化が認められている。

機構は、イマチニブに耐性化した CML への本薬の有効性について、イマチニブ耐性獲得機序を含めて説明するように求め、申請者は以下の旨を回答した。

CML 細胞のイマチニブへの耐性化機序は、Bcr-Abl キナーゼの再活性化、細胞内薬物濃度の低下、他の発癌性 / 生存シグナルの活性化、アポトーシスシグナル抵抗性又は回避及び薬剤耐性白血病幹細胞の存在が考えられている。

(1) Bcr-Abl キナーゼの再活性化

bcr-abl キナーゼ遺伝子の増幅 / キナーゼ活性の亢進、キナーゼ領域の点突然変異によりイマチニブに対する感受性が低下することが知られている。現在まで約 90 のイマチニブ耐性変異が同定されているが、同定された変異は一部であると考えられる。本薬は Abl に対してイマチニブと異なる結合様式を有することから、ヒンジ領域の T315I 変異以外の大部分のイマチニブ耐性変異 Bcr-Abl キナーゼの活性を阻害すると考えられる。Bcr-Abl キナーゼ領域の点突然変異を有するイマチニブ耐性白血病細胞株 (MEG-01/IM 及び SUP-B15/IM) で本薬の細胞増殖阻害活性が示されていること (「< 提出された資料の概略 >」(3) *In vitro*:) イマチニブ耐性ヒト白血病細胞に対する作用、() イマチニブ耐性獲得機序」の項参照) から、少なくとも MEG-01/IM 及び SUP-B15/IM と同一のイマチニブ耐性変異を有する Bcr-Abl キナーゼに対しても本薬の有効性は期待される。また、各種イマチニブ耐性変異を有する Bcr-Abl を発現させた Ba/F3 細胞でも、T315I 変異を発現する細胞を除く 18 種に対し、本薬の細胞増殖阻害活性が報告されている (Science 2004; 305: 399-401、Cancer Res 2005; 65: 4500-5)。

(2) 細胞内薬物濃度の低下

イマチニブを細胞内に取り込むトランスポーター (hOCT1) が欠損又は発現低下した細胞はイマチニブ耐性となることが知られているが、脂溶性薬剤の本薬は受動拡散により細胞内に取り込まれるため、細胞内への輸送に hOCT1 発現低下の影響は少ない。

イマチニブを細胞外へ排出する薬物排出トランスポーターである P-gp が過剰発現した細胞では、イマチニブ耐性となることが報告されている。P-gp を過剰発現するドキシソルピシン耐性 CML 細胞株 (K562/ADM) における検討結果から、P-gp による影響はイマチニブより本薬の方が受けにくいことが示されている。また、CML-AP 及び Ph+ ALL 患者では、イマチニブ投与により全身及び骨髄で完全寛解が得られているにもかかわらず、白血病細胞の中樞神経系への浸潤が認められる症例が報告されている。これは血液 - 脳関門で P-gp が高発現しているため、イマチニブの中樞神経系への移行が妨げられることに起因すると考えら

れる。マウスでは、本薬の脳内移行性や頭蓋内移植モデルでの延命効果が確認され、ヒトにおいてイマチニブ投与中に中枢神経系を含む頭蓋内に浸潤した白血病に対しても本薬の抗腫瘍効果が報告されている (Blood 2008; 112: 1005-12)。これは血液 - 脳関門で P-gp が高発現しているため、イマチニブの中枢神経系への移行が妨げられることに起因すると考えられる。マウスでは、本薬の脳内移行性や頭蓋内移植モデルでの延命効果が確認され、本薬もイマチニブと同様に P-gp の基質となるが、血液 - 脳関門を通過すると考えられる。

(3) 他の発癌 / 生存シグナルの活性化

Bcr-Abl の活性化により細胞の増殖及び生存のシグナル伝達が活性化されるが、イマチニブ耐性細胞では、シグナル伝達の一部が Bcr-Abl 以外の Src キナーゼファミリー LYN、HCK 及び FYN により活性化されていることが報告されている。本薬は LYN 及び FYN の活性化した白血病細胞の増殖を阻害することが示されている (J Natl Cancer Inst 2008; 100:926-39 及び「< 提出された資料の概略 > 1」)(3) *In vitro* :) イマチニブ耐性獲得機序」の項参照)。

イマチニブ耐性 CML 細胞で認められるアポトーシスシグナル抵抗性及び回避に対しては、本薬の有効性は検討されていない。また、一部の CML 患者に認められる Ph + 白血病幹細胞は、イマチニブと本薬の治療に耐性を示した。

機構は、本薬がイマチニブ耐性獲得機序の一つである Bcr-Abl キナーゼ領域の点突然変異を有する複数の細胞で増殖阻害作用を示すこと、及び当該変異を有する Bcr-Abl キナーゼ活性も阻害することから、イマチニブ耐性 CML 及び Ph+ ALL への有効性は期待できると考える。しかし、Bcr-Abl キナーゼ領域の点突然変異以外のイマチニブ耐性白血病細胞への本薬の有効性については、知見が限られており、申請者の提示する上記(2)及び(3)の考察については、非臨床試験の実施を含めて更なる検討が必要と考える。

2) 本薬への耐性獲得機序

機構は、本薬への耐性化に関する最新の知見について説明を求め、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に関する知見は現時点では限られており、イマチニブ耐性獲得機序と関連した研究に留まっているため、本薬に特異的な耐性獲得機序は明らかになっていない。なお、本薬に対する耐性獲得機序について、現時点では、今後の検討予定はない。

現段階では、申請者は本薬に対する耐性獲得機序に関する今後の検討を予定していないとしているが、機構は、耐性獲得機序は臨床使用において重要な情報であると考え、本薬に対する耐性獲得機序について、今後も非臨床を含めて積極的に検討を行う必要があると考える。

3) 非臨床試験結果のヒトへの外挿性

機構は、効力を裏付ける試験で *in vitro* 及び *in vivo* で検討された本薬の濃度と、臨床使用時の本薬の血漿中の濃度について比較し、当該試験結果をもって臨床使用時の有効性を外挿出来ると考えた根拠について、説明するように求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬のヒト Bcr-Abl 依存性白血病細胞に対する *in vitro* 細胞障害作用 (機構注: 細胞増殖阻害作用) は、 IC_{50} 値で 0.087 ~ 1.0nmol/L であった (「< 提出された資料の概略 > 1」)(3) *In vitro* :) Bcr-Abl 発現ヒト白血病細胞に対する細胞増殖阻害作用」の項参照)。この細胞障害作用を示す濃度域は、本薬の治療用量を投与された患者の血漿中で容易に到達可能である (本薬 100mg を投与された患者の C_{max} は約 100nmol/L、トラフ濃度は約 2nmol/L)。

また、*in vivo* の CML 細胞移植マウスで、本薬の有効用量は 1.25mg/kg 以上であった。この投与量でのマウスの C_{max} は約 70nmol/L、トラフ濃度は約 2nmol/L であり、マウスの有効用量投与時の血漿中本薬濃度は、患者での本薬曝露量に類似しており、マウス移植モデルの試験結果からも、臨床使用時の有効性は裏付けられると考える。

機構は、本薬の有効性と関連する薬物動態パラメータは提示されていないため、申請者の C_{max} 及びトラフ濃度についての説明のみでは、ヒトへの外挿性の根拠として不足していると考えられる。しかし、細胞増殖阻害作用を示す本薬の濃度を、ヒト臨床使用時のトラフ濃度が上回ること、及びマウス移植モデルと、ヒト臨床使用時の本薬の C_{max} 及びトラフ濃度が類似していることから、効力を裏付ける試験の結果をもって、臨床使用時の本薬の有効性を概ね期待できると考える。

4) その他

機構は、薬理試験成績に関する下記の申請者の考察は推測の域にとどまっており、考察を裏付ける更なる検討が必要であると考えられる。

申請者は、白血病細胞のマウス頭蓋内移植モデルの薬理試験成績から、本薬が中枢神経系に浸潤した白血病の治療に有効である可能性を考察している（「<提出された資料の概略> 1)(3) *In vivo* : () ヒト CML 細胞に対する腫瘍増殖抑制作用」の項参照）。

機構は、中枢神経系への浸潤を伴う CML 及び Ph+ ALL に対する本薬の有効性については、本薬の血液 - 脳関門の通過機序を含めて今後も更に非臨床試験及び臨床において検討していく必要があると考えられる。

申請者は、本薬の連日投与による忍容性が認められない患者に対する投与スケジュールの調節（休薬期間の設定）を行える可能性を考察している（「<提出された資料の概略> 1)(3) *In vivo* : () 本薬の投与スケジュール」の項参照）。

機構は、本薬の有効性に及ぼす休薬期間の影響については、臨床における検討を含めて更なる検討が必要であると考えられる。

申請者は、本薬が Src キナーゼ阻害作用を有し、かつ骨吸収の強力な阻害作用を示したことから、悪性腫瘍に関係した高カルシウム血症や骨転移に対して本薬が有効である可能性を考察している。

機構は、Src キナーゼ活性と骨転移との関連は知られているが、本薬が悪性腫瘍の骨転移を抑制することを示す直接的な試験成績が示されていないことから、申請者の考察は推測の域に留まるものと考えられる。

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、薬物代謝酵素及びトランスポーターへの影響はヒト又は動物の生体試料を用いて各々検討されている。

1) 吸収

(1) 単回投与

雌ヌードマウス、雄ラット、雄ビーグル犬及び雄カニクイザルに本薬を単回投与した際の血清中本薬濃度が各々測定された（下表参照）。

雄ラットでは、 AUC_{0-24} は門脈内投与時と動脈内投与時で同程度であったことから、ラットでは本薬は肝臓の初回通過効果を殆ど受けない、と申請者は考察している。また、定常状態分布容積 (V_{ss}) は各動物種の全身水分量より大きく、本薬が血管外に広範に分布する、と申請者は考察している。

	用法・用量	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	BA (%)
マウス*	10mg/kg, iv	-	-	2.7	0.9	61.7	4.2	-
	5mg/kg, po	0.051	2.0	0.22	2.5	-	-	17
	15mg/kg, po	0.16	2.0	0.58	2.0	-	-	14
ラット	10mg/kg, ia	-	-	6.8	3.3	26.4	6.3	-
	10mg/kg, po	0.24	2.3	1.9	3.1	-	-	27
	10mg/kg, ipv	3.7	0.5	7.7	6.7	-	-	114
イヌ	1.2mg/kg, iv	-	-	0.82	4.2	25	4.7	-
	3mg/kg, po	0.14	0.75	0.68	5.0	-	-	34
サル	2mg/kg, iv	-	-	0.98	2.1	34	3.5	-
	5mg/kg, po	0.17	0.6	0.37	2.2	-	-	15

平均値、n=3、*：n=15 (n=3/each point)

雌雄カニクイザルに本薬15、25及び45mg/kgを単回経口投与した際の各個体(2例)のPKパラメータを下表に示す。血漿中本薬のAUCはほぼ投与量に比例して上昇し、本薬の全身曝露量は雌雄で類似していた、と申請者は説明している。

投与量 (mg/kg)	15		25		45	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/mL)	0.652, 0.861	1.203, 1.781	0.685, 1.473	0.526, 1.130	1.012, 2.514	1.014, 3.199
AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	1.796, 2.654	2.439, 3.081	4.274, 6.471	3.160, 4.441	7.046, 8.496	5.523, 11.967
t _{max} (h)	1, 1	1, 1	1, 2	1, 2	1, 1	2, 2

P-糖タンパク (P-gp) ノックアウト及び野生型の雄マウスに本薬10mg/kgを単回経口投与した際、投与後8時間の胃内容物中に含まれる本薬は、それぞれ投与量の14.2%及び15.0%であり、また、P-gp ノックアウトマウスのC_{max}及びAUCは、野生型マウスと比べて上昇は認められなかったことより、P-gpが経口投与した本薬の吸収を制限している可能性は低い、と申請者は考察している。

(2) 反復投与

雌雄ラットに本薬1、15又は30mg/kgを1日1回14日間経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。雌雄ともにAUCは投与量の増加と共に上昇した。投与初日のAUC₀₋₂₄及びC_{max}は1及び15mg/kg群では雌雄で類似していたが、30mg/kg群では雌の方が高かった。なお、30mg/kg群で認められた性差の原因は不明である、と申請者は説明している。また、反復投与により14日目のAUC₀₋₂₄及びC_{max}は、1及び15mg/kg群では投与初日より低下した(30mg/kg群では、14日目までに動物が死亡した。)。

雌雄ラットに本薬1.5、4又は15mg/kgを1日1回26週間経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。毒性発現のため、15mg/kg群の投与量は、8～16週目は10mg/kg、17週目以降は8mg/kgに減量された。PKパラメータを下表に示す。全身曝露量は雌雄で類似し、26週間反復投与後、本薬の全身曝露量の一貫した蓄積や減少は認められなかった、と申請者は説明している。

投与量 (mg/kg)	1.5		4		15 (10 8) *		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
C _{max} (ng/mL)	投与初日	11.9	11.2	39.8	34.7	116.1	92.3
	13週目	8.3	12.0	46.7	29.7	49.0	82.1
	26週目	15.8	24.6	29.8	52.9	120.3	109.6
AUC _{0-t} ** (ng·h/mL)	投与初日	72.6	62.9	250.9	244.3	1335.2	1077.0
	13週目	48.2	114.2	241.0	194.1	564.2	972.6
	26週目	87.7	104.1	322.7	461.3	551.4	777.3
t _{max} (h)	投与初日	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	13週目	4.0	2.0	2.0	4.0	8.0	2.0

	26週目	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
--	------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

平均値、n=9、*：本文参照、**：投与後から8～24時間後の定量可能時点までのAUC

妊娠ウサギに本薬0.5、2又は6mg/kgを妊娠7～19日目に1日1回経口投与した際、 AUC_{0-t} はほぼ投与量に比例して上昇した。

雌雄カニクイザルに本薬を1日1回41週間経口投与した。投与量は、試験開始時は1、3及び10mg/kgと設定されたが、毒性発現により10mg/kg群では7日目に、1及び3mg/kg群では8日目に投与を一時中断し、1日1回5日間経口投与後2日間休薬する投与スケジュールにて、15日目から投与を再開した。投与再開後、10mg/kg群は6mg/kgに減量され、83日目からは更に4.5mg/kgに減量されたが、毒性発現により当該群は181日目に試験を終了した。また、3mg/kg群は190日目から2mg/kgに減量された。

投与初日のAUCは10mg/kg群で投与量比以上に上昇したが、100、195及び282日目では各群の C_{max} 及び AUC_{0-t} はほぼ実投与量に比例して上昇した。 C_{max} 及び AUC_{0-t} は雌雄で類似していた。 C_{max} 及び AUC_{0-t} に反復投与による明らかな蓄積や低下は認められなかった。

(3) 膜透過性 (in vitro)

Caco-2細胞を用いて本薬(50 μ mol/L(24.4 μ g/mL))の膜透過性が検討された。本薬の頂端膜側から基底膜側への平均透過係数($P_{A\rightarrow B}$)は102nm/secであり、ヒトでの経口吸収が良好(50%超)な化合物と同程度であった。基底膜側から頂端膜側への平均透過係数($P_{B\rightarrow A}$)は222nm/secであり、 $P_{A\rightarrow B}$ の約2倍であったことから、腸管側に排出するトランスポーターの関与が示唆された。P-gp阻害剤であるGF-120918存在下では、本薬の $P_{A\rightarrow B}$ は161nm/secに上昇し、 $P_{B\rightarrow A}$ は126nm/secに低下したことから、本薬はP-gp基質である可能性がある、と申請者は説明している。

2) 分布

(1) 組織分布

雄有色ラットに ^{14}C 標識した本薬10mg/kgを単回経口投与した際、放射能濃度は消化管及び肝臓で高かった。組織中放射能濃度の C_{max} は、眼を除く各組織で投与後1又は4時間、血液中及び血漿中放射能濃度の C_{max} は投与後4時間(それぞれ457及び438ng eq/g)であった。血液/血漿中放射能濃度比は1.0であり、放射能は血球と血漿へ均等に分布することが示唆された。投与後1及び4時間での組織中/血漿中放射能濃度比は、大部分の組織で1.0以上であったが、脳、精巣及び骨は1.0未満であった。投与後168時間では、検討した22組織中副腎、眼、腎臓、肝臓のみで放射能が検出され、投与放射能の0.01%が残存した。放射能の $t_{1/2}$ は無色素皮膚(3.3時間)より有色素皮膚(18.1時間)で長かったことから、本薬はメラニン色素に対して比較的高い親和性を示す、と申請者は考察している。

雌雄アルビノラットに ^{14}C 標識した本薬10mg/kgを単回経口投与した際、組織中放射能濃度に明らかな性差はみられず、また殆ど全ての測定時点で定量下限未満であった眼を除き、放射能の分布プロファイルは有色ラットと類似していた。また、精巣に僅かに放射能が検出されたことから、放射能は血液-精巣関門を通過することが示唆された。

(2) 胎盤及び胎児移行性

妊娠18日目のラットに ^{14}C 標識した本薬10mg/kgを単回経口投与した際、放射能は母動物及び胎児の組織に広く分布し、採取した全組織で投与後24時間まで検出された。また、母動物の血液、大脳及び子宮並びに胎児の腎臓及び肝臓を除く各組織で、投与後72時間まで放射能が検出された。血液中放射能の C_{max} は、母動物では投与後8時間に102ng eq/gを示し、胎児では投与後12時間に39.5ng eq/gを示した。母動物組織中放射能の C_{max} は肺、腎臓、肝臓及び胎盤で高く、大脳及び羊水で低かった。胎児組織中放射能は肝臓、屠体及び脳で高く、血液で低かった。胎児組織中放射能濃度は脳(全測定時点)及び血液(投与後24～72時間)を除い

て、母動物よりも低かった。組織 / 母動物血漿中放射能濃度比は、一部の組織（母動物の羊水及び大脳、投与後4時間までの胎児の全組織、並びに投与後24時間での大脳）を除く定量可能であった全組織で1以上であった。申請者は、本薬由来の放射能は血液 - 胎盤関門及び血液 - 脳関門を通過することが示された、と説明している。

(3) タンパク結合性及び血球移行性

マウス、ラット、イヌ、サル、ヒトの血清における本薬（10 μ mol/L（4880ng/mL））のタンパク結合率が検討された。また、本薬と代謝物*N*-脱アルキル化体（M4）のヒト血清におけるタンパク結合率が検討された（下表）。その結果、タンパク結合率に顕著な種差は認められず、また本薬及びM4のヒト血清中のタンパク結合率に、濃度依存的な変化は認められなかった。

また、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血液に本薬（10 μ mol/L（4880ng/mL））を添加し、30分間インキュベートした際の本薬の血液 / 血漿中濃度比から、本薬の血球への分布が認められた（下表）。なお、2時間インキュベートした場合もほぼ同様の結果であった。

	濃度 (ng/mL)	マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト
タンパク結合率						
本薬	100	-	-	-	-	96.3 \pm 0.2
	500	-	-	-	-	96.4 \pm 0.3
	4880	91.8 \pm 4.6	97.4 \pm 0.6	95.8 \pm 1.1	96.9 \pm 0.6	93.9 \pm 5.4
M4	100	-	-	-	-	93.7 \pm 0.9
	500	-	-	-	-	93.1 \pm 0.3
血液 / 血漿中濃度比						
本薬	4880	1.2	1.1	1.3	1.5	1.8

3) 代謝

(1) *in vivo*

雄ラットに¹⁴C標識した本薬15mg/kgを単回経口投与した際、投与後1、4及び8時間の血漿中放射能は主に未変化体（34～55%）であり、血漿中代謝物は主にピペラジン環の*N*-オキシド体（M5）、グルクロン酸抱合体（M8及びM8c）及び硫酸抱合体（M13）であった。また、糞中放射能は主に未変化体、カルボン酸体（M6）及び水酸化体（M20）であり、それぞれ投与放射能の42%、13%及び8%であった。

胆管カニューレ挿入雄ラットに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口又は静脈内投与した際、主な胆汁中代謝物はM5、ヒドロキシ体の硫酸抱合体（M21）、M8、M6、M4であった。いずれの投与経路でもM5が尿中に最も多かったが、投与放射能の8%以下であった。

胆汁中で検出された抱合体及び*N*-オキシド体が糞中に検出されなかったことから、当該代謝物は腸内で加水分解又は還元されることが示唆された、と申請者は説明している。

雄カニクイザルに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与した際、血漿中放射能は未変化体が最も多く（投与後4時間で血漿中放射能の32%）、検出された19種の代謝物のうち主なものは、グルクロン酸抱合体（M8a）及びM6のモノヒドロキシ体の硫酸抱合体（M30）であった。また、経口投与後の糞中放射能は主に未変化体、M6及びM20であり、投与量のそれぞれ25%、14%及び12%であった。

胆管カニューレ挿入雄カニクイザルに¹⁴C標識した本薬2mg/kgを単回静脈内投与した際、主な胆汁中代謝物はM21、M6、M6のモノオキシド体（M7）及びM30であり、胆汁中排泄された未変化体は投与量の3%であった。主な尿中代謝物はM5であり、投与量の7%以下であった。

カニクイザルでは、ラットと同様に、胆汁中排泄された抱合体及び*N*-オキシド化に関連した代謝物の腸内での加水分解又は還元が示唆された、と申請者は説明している。

(2) *in vitro*

ラット、サル及びヒトの肝細胞と肝ミクロソームにおける、本薬(20 μ mol/L(9.8 μ g/mL))の代謝が検討された。肝細胞では、本薬の代謝はサル(3時間の変換率39%)、ヒト(同、22%)、ラット(同、11%)の順に速く、種差について同様の傾向が肝ミクロソームでも認められた。ヒト及びサル肝細胞では10種類(M4~M7、M20、M21、M23a、M23b、M24及びM30)、ラット肝細胞では6種類(M4~M6、M20、M21及びM24)の酸化代謝物及び抱合体が検出され、代謝プロファイルは各動物で類似した。また、肝ミクロソームでは、ヒト及びサルで13種類(M3a、M3b、M4~M6、M9、M20、M24、M28a、M28b、M29a、M29b及びM29c)、ラットでは7種類(M3a、M3b、M4~M6、M20及びM24)の代謝物が検出された。サル及びヒト肝ミクロソームではM20及びM24(水酸化体)が最も多く(放射能量のそれぞれ30%及び39%)、ラット肝ミクロソームではM5が最も多かった(同、37%)。

ヒト肝ミクロソーム及び酵素発現系(CYP1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5、4A11及びFMO3)を用いて、ヒトにおける本薬の主要代謝物(M4~M6、M20及びM24)の生成に関する酵素が検討され、以下の知見が得られた。

- ・ CYP1A1、1A2、1B1、3A5、3A4及びFMO3発現系では、M4、M5、M20及びM24が生成したが、他の分子種では当該代謝物は認められなかった。また、肝ミクロソームにおいて、M4、M5、M20及びM24の生成に濃度依存性が認められた。
- ・ ヒト肝臓中の各CYP分子種及びFMO3の相対量から、CYP3A4がM4、M20及びM24を、FMO3がM5を生成する主要な酵素と考えられた。
- ・ 肝ミクロソームにおけるM4、M20及びM24の生成は、各CYP分子種を非特異的に阻害する1-aminobenzotriazole及びCYP3A4特異的阻害剤のケトコナゾール、troleandomycin及び抗CYP3A4抗体により阻害された。
- ・ 肝ミクロソーム及びFMO3発現系を45 $^{\circ}$ のインキュベートによりFMO3を不活性化した際(CYP活性は維持されている)、M5生成が阻害された。
- ・ M6はいずれの発現系酵素でも検出されなかったが、肝ミクロソーム及びヒト肝S9で生成したことから、M6の生成には酸化還元酵素が関与している可能性が示唆される。
- ・ M4、M5、M20及びM24の触媒効率(V_{max}/K_m)はそれぞれ10.8、14.2、279及び10.0 μ L/mg protein/minであり、CYP3A4はM4やM24と比べてM20を効率よく生成すると考えられた。この結果は、ヒトにおいてM20が本薬投与量の31%を占めているのに対し、M4及びM24は、それぞれ投与量の4.2%以下であることと矛盾しなかった。

なお、ラット、サル及びヒトの試験(*in vivo*)において本薬のグルクロン酸抱合体が複数認められたが、本薬のグルクロン酸抱合に関するUGT分子種は同定されていない。

以上より、申請者は以下のように考察している。

本薬の酸化的代謝にはCYP3A4、FMO3及び未同定の酸化還元酵素が関与している。酸化代謝物であるM4、M20及びM24は、*in vitro*では殆どがCYP3A4により生成されており、ヒト(*in vivo*)では本薬の投与量の38%に相当したことから、CYP3A4は本薬の代謝クリアランスに大きく寄与する主要な代謝酵素であると考えられた。一方、他の酵素(FMO3、酸化還元酵素及びUGT)の本薬代謝への寄与の程度は不明である。

4) 排泄

(1) 尿中及び糞中排泄

雄ラットに 14 C標識した本薬15mg/kgを単回経口投与し、尿中及び糞中排泄が検討された。投与後168時間までに投与放射能の6.5%が尿中排泄され、76.4%は糞中排泄された。投与後168時間後の屠体からは投与放射能の0.31%が検出され、当該時点までに放射能は殆どが排泄された。

雄カニクイザルに 14 C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与した際、投与後168時間までに

投与放射能の3.0%が尿中に、76.8%は糞中に排泄され、残渣試料中の放射能を含む投与後168時間までの総放射能排泄率は88.7%であった。

(2) 胆汁中排泄

胆管カニューレ挿入雄ラットに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口又は静脈内投与した際、投与放射能のそれぞれ約3.2%及び12.0%が尿中排泄され、胆汁中にはそれぞれ35.8%及び67.4%が排泄された。また、経口投与後の消化管には投与総放射能の53%が残存していた。尿中及び胆汁中排泄された放射能のうち、未変化体はそれぞれ投与量の0.7%未満及び12%未満であった。申請者は、ラットにおいて胆汁中排泄は本薬及び代謝物の主要な排泄経路である、と考察している。

胆管カニューレ挿入雄カニクイザルに¹⁴C標識した本薬2mg/kgを単回静脈内投与した際、投与後72時間までの尿中、胆汁中及び糞中放射能排泄率はそれぞれ9.9%、67.2%及び13.7%であった。申請者は、サルにおいて胆汁中排泄は本薬及び代謝物の主要な排泄経路であり、また、本薬及び代謝物の腸管への分泌が示唆された、と説明している。

(3) 乳汁中排泄

授乳期(出産後8又は9日)のラットに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与した際、乳汁中放射能濃度は投与後8時間に C_{max} (2070ng eq/g)に達した後、徐々に低下し、投与後72時間には0.563ng eq/gとなった。 $t_{1/2}$ は5.53時間であった。乳汁及び血漿中放射能の AUC_0 はそれぞれ25500及び1150ng eq·h/gであり、各測定時点の乳汁/血漿中放射能濃度比は2.36~37.2であった。

5) 薬物動態学的相互作用

(1) 酵素誘導

HepG2/C3A細胞を用いて、本薬0.1、1、10及び25 μ mol/LのCYP3A4誘導能が検討された結果、検討濃度範囲ではCYP3A4の誘導作用が殆どないと考えられた。

ヒト肝細胞を用いて、本薬0.2、1、5及び25 μ mol/Lの肝CYP1A2、2B6、2C9及び3A4誘導能が検討された結果、酵素活性及びmRNA発現の明らかな上昇は認められなかった。したがって、25 μ mol/L(約12.2 μ g/mL、本薬70mgを1日2回、7日間反復投与したときのCML患者における C_{max} の100倍を超える値)までの濃度で、本薬はCYP1A2、2B6、2C9及び3A4活性を誘導せず、主に当該CYP分子種で代謝される併用薬剤の曝露量を低下させる可能性は低い、と申請者は説明している。

(2) 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬0.1~50 μ mol/L(0.05~24.4 μ g/mL)の各種CYP分子種(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4)に対する阻害能が検討された。検討された濃度範囲で本薬はCYP1A2、2B6、2C19、2D6又は2E1を阻害しなかったが、CYP2A6、2C8及び2C9を阻害し(IC_{50} はそれぞれ35、12及び50 μ mol/L)、CYP2C8の競合阻害の K_i 値(阻害定数)は3.6 μ mol/Lであった。CML患者に本薬70mgを1日2回反復経口投与したときの定常状態の平均 C_{max} は0.12 μ mol/L(57ng/mL、変動係数65%)であり、 C_{max}/K_i 比は0.1未満となることから、CYP2C8基質との併用により薬物間相互作用が発現する可能性は低い、と申請者は考察している。また、本薬はCYP3A4を阻害し、ミダゾラム及びテストステロンを基質とした場合の IC_{50} はそれぞれ18及び10 μ mol/Lであった。

プローブ基質としてミダゾラムを用いて本薬のCYP3A4に対する阻害特性が検討された。本薬は時間依存的阻害作用を示し、 K_i 値(不活性化の最大速度定数の1/2に達する濃度)及び k_{inact} 値(不活性化の最大速度定数)は、それぞれ1.9 μ mol/L及び0.022 min^{-1} であったことから、*in vitro*において本薬はジルチアゼム及びエリスロマイシンと類似した阻害特性を有する、と申請者は説明している。また、*in vitro*での阻害パラメータとヒトにおける定常状態の血漿

中本薬濃度から、本薬によるCYP3A4の阻害は弱いと考えられるが、時間依存型の阻害様式であるため、*in vivo*での阻害の強さを予測することは困難である、と申請者は説明している。

(3) トランスポーター

Caco-2細胞を用いて、³H標識したジゴキシン5 μ mol/Lをプローブ基質として、P-gp活性に対する本薬1及び10 μ mol/Lの影響が検討された結果、ジゴキシン透過に本薬による明らかな阻害はみられなかったことから、本薬はP-gpの阻害剤ではなく、P-gp基質との薬物間相互作用を発現する可能性は低い、と申請者は考察している。

<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から、ラットにおいて認められた本薬のPKの性差の要因は不明であるものの、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察を概ね受け入れられると判断した。

1) ラットにおける本薬のPK

機構は、ラットに本薬を反復投与した際、14日目の本薬のAUC₀₋₂₄及びC_{max}は投与初日より低下したことについて(「<提出された資料の概略>1)(2)反復投与」の項参照)、薬物動態学的観点から想定される機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

14日間投与した試験の14日目の本薬の曝露量は投与初日より低値を示したものの、26週間投与試験では、一貫した曝露量の推移が認められなかったことから、試験日間の曝露量の違いは個体間又は生物学的変動によるものと考えられる。

また、機構は、ラットに本薬を反復投与した際、全身曝露量は雌雄で類似したと申請者は考察しているが(「<提出された資料の概略>1)(2)反復投与」の項参照)、C_{max}及びAUC₀₋₂₄が雄に比べて雌で2倍以上高値を示した時点も認められていることから、本薬反復投与時のPKの性差について、投与量や測定時期毎のパラメータを加味して再度考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬反復投与時のC_{max}及びAUC₀₋₂₄には、雌雄間で類似していない時点も認められているが、本薬の代謝プロファイルの性差が雌雄ラットにおけるC_{max}及びAUC₀₋₂₄の違いの原因とは考え難い。また、他の非臨床及び臨床薬物動態試験において、定常状態の全身曝露量の性差が酵素誘導の性差により生じたと考えられる知見は得られていない。以上より、ラットにおけるC_{max}及びAUC₀₋₂₄の性差は、個体間変動又は生物学的変動によるものと考えられる。

機構は、ラットにおける本薬のPKパラメータの性差が本薬の代謝プロファイルの違いではないとする理由、及び他の動物種やヒトにおける試験成績を以ってラットの試験成績を解釈し得ると判断した理由は示されておらず、回答内容を裏付ける根拠は十分には説明されていないと考える。ラットで認められたC_{max}及びAUC₀₋₂₄の性差が、主に個体間変動又は生物学的変動によるものか否かは不明であると考えられる。

2) 組織分布について

申請者は、本薬のメラニン含有組織での蓄積性について以下のように説明している。

有色ラットでは眼組織全体の放射能を測定しているため、メラニンを含む網膜中の放射能測定データは得られていない。しかし、アルビノラットにおける全身オートラジオグラフィでは、眼球中の放射能は殆どの測定時点で定量下限未満であったことから、有色ラットにおける眼組織中放射能の残留は本薬とメラニンとの結合によるものと考えられた。しかしながら、サル毒性試験では、メラニン含有組織である眼組織及び皮膚組織への本薬の結合によると考えられる毒性所見は認められなかった。

機構は、国内外の臨床試験におけるメラニン含有組織における有害事象に、民族差が認められるか否か説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

海外臨床試験では、因果関係が否定できない有害事象として、皮膚組織では皮疹(20%)、そう痒症、脱毛症、ざ瘡、皮膚乾燥、蕁麻疹、多汗症(以上、1~10%)、皮膚炎(湿疹を含む)、急性熱性好中球性皮膚症、光線過敏性反応、色素沈着障害、脂肪織炎、皮膚潰瘍、水疱形成、爪の障害、手足症候群(以上、1%未満)が認められ、眼組織では視覚障害(1~10%)、結膜炎、眼乾燥(以上、1%未満)が認められている。一方、国内臨床試験では、皮膚組織では発疹(31%)、紅斑、ざ瘡、脱毛症、湿疹、そう痒症、紫斑、皮膚乾燥、多汗症、爪の障害、丘疹、皮膚剥脱、皮膚肥厚、全身性そう痒症(以上、10%未満)が認められ、眼組織では霧視、角膜炎、眼球乾燥、結膜充血、羞明(以上、10%未満)が認められている。

以上より、皮膚及び眼部位に関連した有害事象は国内外の臨床試験で散見されたものの、メラニン親和性に関連した日本人特有の有害事象が生じたとは考え難い。

機構は、国内臨床試験での検討症例は限られており、本薬やその代謝物がメラニン含有の眼及び皮膚組織中に長期間分布するという薬物動態特性に起因する有害事象の発現に留意する必要があるものの、提示された臨床試験成績からは、当該組織に関する有害事象に明らかな民族差は認められていないと考え、回答を了承した。

3) 薬物動態学的相互作用

機構は、P-gp 以外のトランスポーターとの相互作用の最新の検討状況、及び本薬の反復投与により P-gp 等のトランスポーターが誘導される可能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。

現在、本薬が Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) の基質であるか否かを検討するための *in vitro* 試験を実施中である。また、本薬の反復投与により P-gp を含めたトランスポーターが誘導される可能性に関する検討は行っていない。

機構は、当該試験成績を始め、本薬の薬物動態学的相互作用に関する新たな知見が得られ次第、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。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

< 提出された試験成績の概要 >

1) 単回投与毒性試験

単回経口投与毒性はラット(0、30、100、300mg/kg)及びカニクイザル(0、15、25、45mg/kg)で検討されている。概略の致死量はラットで 100mg/kg、サルでは 25mg/kg から 45mg/kg の間に存在するものと判断されている。ラット及びサルにおける主な毒性所見として消化管毒性、リンパ・骨髄毒性、腎毒性等が観察されている。また、サルでは斑状皮下出血も観察されている。

2) 反復投与毒性試験

反復経口投与毒性は、ラット及びサルを用いて検討されている。

ラットでは1カ月(0、0.9、15、25mg/kg/回、5日間連続投与後2日間休薬のサイクルを繰り返し、2週間回復群あり)及び6カ月連日(0、1.5、4、15/10/8*mg/kg/日、4週間回復群あり、*:8週目に10mg/kg/日に、17週目に8mg/kg/日に減量)投与試験が実施されており、本薬投与に関連した死亡(切迫屠殺)動物が1カ月投与では25mg/kg群で、6カ月投与では15/10/8mg/kg群で認められている。

ラット1カ月投与試験では、主として消化器毒性(15mg/kg/回以上の投与群で腸管障害、

25mg/kg/回投与群では液状便等の便性状の変化や胃の出血、リンパ・骨髄毒性（15mg/kg/回以上の投与群で胸腺のリンパ球枯渇、25mg/kg 群では骨髄の細胞数減少や脾臓のリンパ球枯渇）が認められている。また、25mg/kg 群では AST 及び ALT 上昇も認められているが、肝臓には問題となるような病理組織学的所見は認められていない。観察された所見は、基本的に回復性が認められている。無毒性量は 0.9mg/kg/回と考えられ、15mg/kg/回投与までは忍容性があるものと判断されている。

ラット 6 カ月投与試験では、上記の 1 カ月投与試験と同様に消化器毒性（全ての本薬投与群）や血液毒性（15/10/8mg/kg 群）が認められ、心臓重量の増加（全ての本薬投与群）や甲状腺のコロイド増加（4mg/kg/日以上以上の投与群）等も観察されている。これらの所見は基本的に回復性のものと考えられている。無毒性量は 1.5mg/kg/日未満と考えられ、4mg/kg/回投与までは忍容性があるものと判断されている。

サルでは 1 カ月（0、1、5、15mg/kg/回、2 週間回復群あり）及び 9 カ月（0、1、3/2*、10/6/4.5**mg/kg/回、4 週間回復群あり、*：28 週目に 2mg/kg/回に減量、**：3 週目に 6mg/kg/回に、12 週目に 4.5mg/kg/回に減量）投与試験が実施されており、いずれも 5 日間連続投与後 2 日間休薬のサイクルで投与が繰り返されている。本薬投与に関連した死亡（切迫屠殺）動物は 9 カ月投与試験の 3/2mg/kg/回以上の投与群で認められている。

サル 1 カ月投与試験では、5mg/kg/回以上の投与群で便性状の変化等の消化器系への影響が認められ、15mg/kg 群では脾臓や胸腺におけるリンパ球枯渇が認められている。観察された所見は回復性であり、無毒性量は 5mg/kg/回と判断されている。

サル 9 カ月投与試験では、本薬群で最低用量から消化器毒性（嘔吐、便性状の変化、消化器粘膜への影響等）及び腎臓の鉍質沈着、3/2mg/kg/回以上の投与群で胸腺や脾臓でのリンパ球枯渇所見や骨髄における赤血球系細胞数の減少が認められている。認められた所見はいずれも回復性があるものと考えられている。本試験での無毒性量は 1mg/kg/回未満と判断されている。

以上の結果より、機構は、本薬を長期投与した場合、安全域は存在しないと考える。また、動物において死亡が発現する用量（曝露量）と臨床用量（曝露量）は近似している。しかしながら、反復投与で死因と考えられる所見は消化器毒性やリンパ/骨髄毒性であり、これらについては臨床で適切なモニタリングを行うことにより危険を回避できるものと、機構は考える。

3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、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、並びにラットを用いる小核試験（経口投与）が実施されている。ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験において、S9 mix を用いた代謝活性化系の存在の有無に関わらず、染色体異常の発生頻度の増加が認められたが、染色体異常誘発性を示さなかった最低用量である 2.5µg/mL は臨床推奨用量における C_{max} の約 50 倍に相当する。他の二試験ではいずれも陰性結果が得られている。

4) がん原性試験

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から実施されていない。

5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて胚・胎児発生に関する試験のみが実施されている。

ラット胚・胎児発生に関する試験（0、2.5、5、10、20mg/kg/日）では、10mg/kg 群の母動物で摂餌量の減少を伴う体重の増加抑制が認められ、20mg/kg 群において体重減少も認められている。また、20mg/kg 群の母動物では死亡（切迫屠殺）動物も認められている。胚・胎児については、全ての本薬投与群で吸収胚が認められ、平均着床後胚損失率は2.5mg/kg 群で17.4%、5mg/kg 群で76.6%、10及び20mg/kg 群でいずれも100%であった。生存胎児においても肩甲骨や上腕骨の弯曲等の骨格異常や骨化遅延が認められており、本薬の胎児毒性が示唆されている。無毒性量は母動物の一般毒性に対して5mg/kg/日、母動物の生殖毒性及び胚・胎児に対していずれも2.5mg/kg/日未満と判断されている。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（0、0.5、2、6mg/kg/日）では、いずれの投与量でも母動物に対する毒性は認められなかった。胚・胎児については、全ての本薬投与群で骨化遅延が認められたほか、6mg/kg 群では頸肋の発現頻度の増加も認められており、本薬の胎児毒性が示唆されている。無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖毒性に対して6mg/kg/日、胚・胎児に対して0.5mg/kg/日未満と判断されている。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験と出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験に関しては実施されていない。

ラット及びウサギで胚・胎児毒性が認められた投与量における薬物曝露量（AUC）はヒトにおける予想臨床投与量条件下（70mg、1日2回投与）のAUC値を下回っていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与は禁忌とされ、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性については投与中及び投与期間終了後最低3カ月間は適切な避妊を行うことが添付文書等に記載され、注意喚起が行われる予定である。

6) その他の毒性試験

(1) 免疫毒性試験

マウスでは混合リンパ球反応及びマウス非血行再建心移植モデルの移植片拒絶反応を実施し、ラットでは2週間投与探索試験においてT細胞依存性抗体反応及び脾臓のリンパ球フェノタイピングを行い、本薬の免疫毒性について検討が行われている。その結果、本薬は免疫抑制作用を示すものの、その作用には閾値が存在し、投与量の減量又は投与スケジュールの変更により管理可能であることが示されている、と申請者は説明している。

(2) 皮下出血の機序検討試験

サル単回投与試験で認められた皮下出血所見の機序解明のために、*in vitro* 血小板機能試験、ラット *in vivo* 出血時間及び *ex vivo* 血小板機能に関する試験が実施されている。その結果、*in vitro* 試験ではヒトにおける臨床推奨用量下の C_{max} の数倍で血小板凝集抑制性作用（ IC_{50} 値は0.13～0.24 μ g/mL）を示し、ラット試験ではヒトにおける臨床推奨用量下の C_{max} とほぼ同等（61ng/mL）の濃度から血小板凝集を抑制することが示され、更に高濃度では出血時間を延長させることが示されている。

(3) 不純物の毒性試験

本薬の不純物であるBMS-582691は代謝物でもあり、当該不純物の曝露量は代謝物としての曝露量と比較して低いものであることから、安全性に関する確認試験の実施は必要ないものと判断されている。

(4) 光毒性試験

本薬は波長290～700nmに吸収が見られ、328nmに極大吸収を持つことから、BALB/c 3T3マウス線維芽細胞のニュートラルレッドの取り込みを指標とする光毒性試験が実施され、その結果、本薬の光毒性が示唆されている。なお、追加提出された *in vivo* 光毒性試験の結果からは、本薬の光毒性誘発能は低いものと推察されている。

<機構における審査の概略>

1) 血小板機能に及ぼす影響

機構は、血小板機能に関する試験において、本薬の血小板凝集抑制作用がヒトの臨床曝露量と同程度の濃度から認められていることから、ヒトで比較的高頻度で認められる副作用である出血の所見に本薬の血小板凝集抑制作用が寄与している可能性について申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の投与対象患者においては、疾患自体や本薬投与に起因する血小板数減少が高頻度に認められることから、本薬の血小板凝集抑制作用が出血に寄与しているか否かの判断は困難と考える。ただし、本薬の投与患者で出血が認められた患者の30%は血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ を超えており、本来であれば、十分な凝固能を有していると考えられることから、これらの患者については、本薬の血小板凝集抑制作用が影響を及ぼした可能性は否定できない。

機構は、本薬の血小板凝集抑制作用が出血の発現に寄与している可能性も否定できないことから、製造販売後に十分な調査を実施し、可能な限りその影響の有無について明らかにするよう申請者を指導した。

2) 腎機能に及ぼす影響

機構は、サルの9カ月反復投与試験において、本薬投与により腎臓の鉍質沈着の発現頻度及び程度の上昇が認められている点に着目した。当該所見は9カ月投与時点では腎機能に影響を与えておらず、このような腎所見がヒトに生じていても見落とされている可能性があるものと考えられることから、同様の所見がヒトにおいて生じている可能性について考察するとともに、長期投与時に当該所見が進行して腎機能に影響を与える可能性の有無についても申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

サルで認められた腎臓の鉍質沈着所見は対照群の動物でも観察されることから、自然発症病変と考えられる。また、1カ月の休薬期間終了時にはその発現頻度と程度は対照群と差がなくなっていることから、回復性のある変化であると考えている。現在までの臨床試験から得られたデータによると、1年間までの投与において投与期間の長さや腎障害の発生率に相関はないものと考えているが、今後2年間まで継続して調査を行う予定である。この調査により投与期間と腎障害についての関連性が認められた場合は、適切な追跡調査の実施について検討する。

機構は、申請者の回答を了承した。

3) 初期胚発生に及ぼす影響

機構は、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が実施されておらず、本薬を投与された患者の雌性生殖器機能に不可逆性の障害が生じる可能性が否定できないものと考えられたことから、当該試験を実施しなかった理由と妥当性について申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

今回の申請に際しては、対象患者集団のリスク/ベネフィットを考慮して、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験を実施しなかった。

機構は、申請者の回答を了承した。

なお、機構は本件に関するリスクについて、添付文書等で注意喚起を行う必要性についても検討したが、申請者が、現在、より軽度の疾患を対象として開発を進めている中で、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験を実施しており、当該試験の結果からは本薬が受胎能に影響を及ぼさないことが示唆されていることから、現状で注意喚起の必要性はないものと判断した。

4) がん原性試験

機構は、本薬と類似した作用機序を持つイマチニブにおいて、がん原性が示唆されている（グリベック錠 100mg 添付文書）ことに加え、本薬の臨床使用では6カ月を超える長期投与も行われていることから、本薬のがん原性を検討する必要性について申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

類薬の情報を考慮すると、本薬のがん原性を有する可能性は否定できないものと考えられ、現在、がん原性試験を実施中である。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、がん原性試験の結果については得られ次第公表し、必要に応じて添付文書等でも適切に医療現場に情報提供するよう申請者に指示した。

以上の審査の結果、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、適応疾患が致命的なものであることから、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、非臨床毒性試験から予測される消化器毒性、骨髄毒性、血小板凝集抑制作用、腎毒性、胚・胎児毒性、免疫毒性（免疫抑制）の発現について、十分な注意が必要と考える。

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) 海外臨床薬理試験（試験番号CA180-009、実施期間：20■■年■■月～■■月）

外国人健康成人48例を対象に、本薬のバイオアベイラビリティ（BA）に及ぼす食事の影響を検討するクロスオーバー試験が実施された。空腹時（一晚絶食）、低脂肪食（319kcal、脂肪20%、炭水化物68%、タンパク12%）又は高脂肪食（985kcal、脂肪52%、炭水化物34%、タンパク14%）摂取後に、本薬（第 相試験用50mgフィルムコート錠）100mgが単回投与された。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比の90%信頼区間は、0.80～1.25の範囲を超えていた（下表）。低脂肪食は本薬の吸収率及び吸収速度も上昇させた一方、高脂肪食は本薬の吸収速度を低下させ、吸収率を上昇させた。しかし、申請用量（70mgの1日2回投与）より約70%高用量（120mg BID）とした場合にも重篤な毒性の増加はみられなかったことから、食事によるPKの変動は臨床的に意義のある差ではなく、本薬は食事摂取状況に関係なく投与できる、と申請者は考察している。

	空腹時(A)	低脂肪食後(B)	高脂肪食後(C)	比(B/A)*	比(C/A)*
C_{max} (ng/mL)	92.39	112.36	69.99	1.216 (1.047, 1.413)	0.758 (0.651, 0.882)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	304.99	369.71	347.65	1.212 (1.100, 1.336)	1.140 (1.034, 1.257)

幾何平均値、*：幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）

2) 海外臨床薬理試験（試験番号 CA180-016、実施期間：20■■年■■月～■■月）

健康成人75例を対象に、第 相試験用50mg錠（標準製剤）2錠、同5mg錠20錠、第 相試験用20mg錠5錠又は同50mg錠2錠（以上、試験製剤）を用いて本薬100mgを順次単回経口投与し（順に処置A、B、C又はD）、本薬のBAを検討する並行群間試験が実施された。処置AとBの本薬曝露量は類似し、処置C及びDの本薬曝露量は処置Aに比べて低かった（下表）。標準製剤に対する各試験製剤の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-T} の比の90%信頼区間はいずれも広がった。

	製剤	幾何平均値	処置Aに対する比(90%信頼区間)
C_{max} (ng/mL)	第 相試験用50mg (処置A)	90.93	-
	第 相試験用5mg (処置B)	97.20	1.069 (0.627, 1.824)
	第 相試験用20mg (処置C)	57.32	0.630 (0.372, 1.068)
	第 相試験用50mg (処置D)	63.21	0.695 (0.410, 1.178)

	製剤	幾何平均値	処置Aに対する比(90%信頼区間)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	第 相試験用50mg (処置A)	309.39	-
	第 相試験用5mg (処置B)	336.29	1.087 (0.811, 1.457)
	第 相試験用20mg (処置C)	308.52	0.997 (0.744, 1.336)
	第 相試験用50mg (処置D)	280.15	0.905 (0.679, 1.208)
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	第 相試験用50mg (処置A)	295.15	-
	第 相試験用5mg (処置B)	283.56	0.961 (0.588, 1.569)
	第 相試験用20mg (処置C)	200.95	0.681 (0.420, 1.105)
	第 相試験用50mg (処置D)	234.36	0.794 (0.489, 1.288)

申請者は、本試験成績の解釈には限界があるものの、曝露量の分布範囲は製剤間で類似し、T_{max}中央値は製剤間でほぼ同じで、t_{1/2}は製剤間で類似している、と説明している。

3) 海外臨床薬理試験 (試験番号CA180-037、実施期間：20■年■月～■月)

外国人健康成人 61 例を対象に、第 相試験用 20mg 錠と同 50mg 錠を各 1 錠、又は第相試験用 70mg 錠 1 錠 (機構注：70mg 錠は申請製剤ではない。) を用いて本薬 70mg を単回経口投与し (順に処置 A 又は B)、生物学的同等性を検討するクロスオーバー試験が実施された。その結果、本薬の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 (処置 B / 処置 A) の 90%信頼区間は、0.80 ~ 1.25 の範囲内であった。

なお、市販予定の20及び50mg錠は、白血病患者を対象とした第 相試験で使用した製剤と処方が質的及び量的に同一であるため、第 相試験用錠剤と市販予定錠剤との間でBA、BE試験は行わなかった、と申請者は説明している。

<機構における審査の概要>

本薬の PK における個体間変動の要因

機構は、本薬の PK における個体間変動の要因について、生物薬剤学的観点から説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

1) 胃酸度

本薬の溶解度は pH の上昇により低下することが示されている。健康成人を対象に、胃内 pH を調整する薬剤と本薬を併用した際、本薬の吸収量は胃内 pH の上昇に伴って低下し、胃内 pH が本薬の PK における個体間変動の要因であることが示唆された(「4.2 臨床薬理に関する資料<提出された資料の概略>3) (1) 本薬と制酸剤の薬物相互作用試験」の項参照)。

2) 食事

本薬の BA への食事の影響は小さく、臨床的に意義のあるものではないと考えられたが(「<提出された資料の概略>1) 海外臨床薬理試験」の項参照) 食事により曝露量が僅かに変動することにより、本薬の PK における個体間変動は相加的な影響を受けることが示唆された。

3) 他の要因

本薬代謝の主要酵素と考えられる CYP3A4 は、酵素活性に個体間変動が大きいことから (Annu Rev Pharmacol Toxicol 1989; 29: 241-64, Gastroenterol Clin North Am 1992; 21: 511-26) 当該酵素活性が本薬の PK における個体間変動の要因の一つとなっている可能性がある。また、CYP3A4 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に影響を及ぼすため(「4.2 臨床薬理に関する資料<提出された資料の概略>3) 薬物相互作用試験」の項参照) 当該薬剤の併用が本薬の PK の個体間変動の重要な要因となり得る。

機構は、低胃酸状態にある患者に対する注意喚起の必要性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

無酸症等の著しい低胃酸状態が持続する状態では本薬の血中濃度が低下し、作用が減弱す

る可能性が示唆されたこと、及び日本人、特に高齢者には無酸症が多いと報告されていることから (Biol Pharm Bull 2001; 24: 313-5) 当該患者に対し本薬の使用に関する注意喚起を十分に行う必要があると考える。添付文書の使用上の注意の「2. 重要な基本的注意」の項に、「無酸症等、著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある」旨を記載する。

機構は、本薬の PK への影響が検討された各試験成績についての的確に情報提供し、本薬の適正使用に供する必要があると考える。

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、単独投与時及び制酸剤、H₂ 受容体拮抗剤、CYP3A4 基質、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

海外第 相試験 (試験番号 CA180-019、実施期間: 20 年 月 ~ 月)

外国人健康成人男性 8 例に ¹⁴C 標識した本薬 100mg (溶液) を単回経口投与し、マスバランズが検討された。血漿中では未変化体 (本薬) が主化合物であり (総放射能に対する AUC 比は 29%)、代謝物 BMS-606181 は僅かであった (同、約 1%)。投与後 9 日間の尿中及び糞中総放射能排泄率はそれぞれ約 4% 及び 85% であった。本薬及び BMS-606181 の尿中排泄率は投与放射能の約 1% であった。また、本薬の糞中排泄率は投与放射能の約 19% であった。

2) 癌患者

(1) 国内第 / 相試験、第 相期 (試験番号 CA180-031、実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月)

イマチニブに抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者 18 例を対象に、本薬 50、70 又は 90mg を 1 日 2 回 4 週間経口投与し、本薬及び代謝物 BMS-582691 の PK が検討された。血漿中本薬濃度は、投与初日及び 28 日目のいずれも投与後約 0.5 ~ 1 時間で C_{max} に到達した後、速やかに低下し、投与後 12 時間には C_{max} の 6% 以下であった。累積係数は 0.61 ~ 1.36 であり、反復投与による著しい蓄積は観察されなかった。CL_o、V_z/F 及び t_{1/2} は 50mg 群と 70mg 群で同程度であった。28 日目の 90mg 群を除き、C_{max} 及び AUC_{0-τ} は投与量の増加と共に上昇し、中程度から大きな個体間変動 (機構注: 経験的に、個体間変動が約 30% 以上の場合「中程度」、50% 以上の場合「大きな」と表現している旨が説明された。) が認められた。90mg 群の 28 日目の C_{max}、AUC_{0-τ} 及び累積係数は投与初日や他の投与群と比較して低く、CL_o、V_z/F 及び t_{1/2} は他の投与群より高値を示した。これは当該投与群の 28 日目の 2 例中 1 例の血漿中本薬濃度が低かったことによるが、当該症例で血漿中本薬濃度が低値を示した理由は不明とされている。

用量	Day	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	T _{max} * (h)	t _{1/2} ** (h)	CL/F** (L/h)	V/F** (L)	累積係数
50mg	1	7	94.10	283.17	0.97 (0.50, 1.05)	4.90	-	-	-
	28	5	117.83	342.87	0.93 (0.50, 1.07)	4.53	155.12	929.84	1.35
70mg	1	7	113.89	304.78	0.95 (0.50, 1.97)	3.85	-	-	-
	28	7	129.14	398.80	0.98 (0.50, 1.97)	3.99	195.49	1019.92	1.36***
90mg	1	4	150.55	384.75	0.75 (0.48, 1.00)	3.51	-	-	-
	28	2	65.90	285.95	0.52 (0.50, 0.53)	11.70	471.48	11623.55	0.61

幾何平均値、* : 中央値、** : 算術平均値、*** : n=6、- : 算出せず、

また、血漿中 BMS-582691 の T_{max} は約 1 ~ 1.5 時間であったことから、本薬から BMS-582691 への速やかな代謝が示唆された。血漿中 BMS-582691 濃度は血漿中本薬濃度より著しく低く、AUC_{0-T} 比 (BMS-582691/本薬) は 2.2 ~ 5.3% であった。

(2) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-002、実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月)

イマチニブに抵抗性又は不耐容のCML患者及びPh+ ALL患者91例を対象に、本薬のPKが検討された。用法・用量は、1サイクルを4週間とし、1日1回5日間投与後2日間休薬 (Q5D、15mg ~ 180mg)、12時間毎に1日2回 (BID) 5日間投与後2日間休薬 (B5D、1回25mg ~ 70mg) 又は1日2回連日投与 (B7D、1回35mg ~ 120mg) のスケジュールで経口投与することとされた。B5D又はQ5Dスケジュールの1、5及び26日目、B7Dスケジュールの1、8及び29日目の本薬及び代謝物BMS-606181の血漿中濃度が検討された。また、薬力学評価 (リン酸化Crkl、リン酸化Src及び総Srcの定量) も併せて実施された。

すべての投与方法、病態及び試験日を通した全体のT_{max}中央値は約1時間であり、本薬は経口投与後速やかに吸収された。t_{1/2}に投与スケジュール、病態及び試験日の影響はみられず、全体のt_{1/2}は約4~6時間であった。1日あたりの本薬の曝露量 (AUC) と投与量との関係を回帰分析により評価した結果、本薬のAUCは15~240mg/日の範囲でほぼ投与量に比例したが、90%信頼区間の範囲は広く、AUCの変動が大きいことが示された。50mg及び70mg BIDにおいて、5又は8日目のCL_o及びV_z/Fの範囲はそれぞれ507.67~560.98L/h及び2934.82~5853.63Lであった。

50mg及び120mg B7Dではサイクル1の8日目の累積係数はそれぞれ1.60及び1.73であり、サイクル2の1日目ではそれぞれ0.78及び1.53であった。Q5Dスケジュールでも同様の傾向が観察された。8日目以降に累積係数が低下する様子がみられたが、t_{1/2}の短縮を伴っていないことから、代謝酵素の誘導作用による可能性は低いと考えられた。

定常状態時のCL_oと体重又は体表面積との間に、臨床的に意義のある相関はみられなかった。また、CL_o、V_z/F及びt_{1/2}に病態、年齢、性別及び人種の明らかな影響はみられなかったことから、申請者は、病態、年齢、性別又は人種による用量調整は必要ないと考察している。

用法・用量	Day	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	T _{max} * (h)	t _{1/2} ** (h)	CL/F** (L/h)	V/F** (L)	累積係数
50mg Q5D	1	3	34.55	111.38	1.00 (0.92, 1.08)	3.65	-	-	-
	5	3	27.80	126.35	1.20 (0.55, 2.02)	2.40	403.41	1381.32	1.13
	26	3	30.83	112.65	0.45 (0.25, 1.08)	4.78	466.72	2923.23	1.01
50mg B7D	1	8	17.15	101.18 ^a	2.33 (1.00, 5.07)	3.87 ^a	-	-	-
	8	7	30.95	120.53	1.57 (0.50, 3.08)	3.72	523.99	2744.60	1.60 ^b
	29	7	18.74	83.41	3.18 (0.50, 4.58)	7.65	617.22	7873.01	0.78 ^b
70mg B7D	1	21	28.26	115.42 ^c	1.67 (0.50, 11.5)	3.78 ^c	-	-	-
	8	19	53.58	200.18	1.50 (0.17, 3.00)	4.55	602.67	6091.31	1.77 ^d
	29	19	43.68	145.10	1.00 (0.42, 10.6)	5.33	631.91	5380.00	0.98
90mg B7D	1	15	61.32	213.27 ^e	1.22 (0.50, 11.0)	3.65	-	-	-
	8	14	95.67	346.48	1.50 (0.47, 4.07)	5.01	412.20	2524.49	1.67 ^f
	29	10	81.24	267.59	0.72 (0.47, 4.00)	3.88	612.42	3441.70	1.07 ^g

幾何平均値、*：中央値、**：算術平均値、a：n=7、b：n=6、c：n=20、d：n=18、e：n=14、f：n=12、g：n=9、-：算出せず

なお、BMS-606181 と本薬の AUC_{0-τ} 比 (BMS-606181/本薬) は 4~9%であった。

また、本薬の薬力学的検討結果は以下のとおりであった。

全投与量を通したSrcリン酸化阻害率の中央値は、120mg BIDの投与初日を除き、投与後4時間及び24時間でそれぞれ62%及び55%を超えていた。120mg BIDの投与初日については、投与後24時間の阻害率が他の投与量と比較して低かったが、その原因は不明である。しかしながら、同投与群の26/29日目のSrcリン酸化阻害率は、投与後24時間で80%を超えていた。26/29日目におけるSrcリン酸化阻害率の中央値は、いずれの投与群及び投与後時間であっても20%を超えていた。

また、Crklリン酸化阻害率については、35mg BID群の投与初日における投与後24時間を

除き、全投与量を通して投与後4及び24時間時点の中央値はともに20%を超えていた。26/29日目では投与後4及び24時間時点で40%を超えていた。

申請者は、患者数が限られていることもあり、Src及びCrklリン酸化阻害率は、全投与量を通して大きな個体内及び個体間変動が観察されたものの、検討した用量範囲で本薬の薬力学的活性が示された、と説明している。

(3) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-005、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月)

イマチニブに抵抗性を示す CML-AP 患者 45 例 (標準的な PK 解析の対象は 29 例) を対象に、本薬の PK が検討された。用法・用量は、本薬 70mg を 1 日 2 回連日経口投与 (B7D) とした。8 日目の C_{max} 、 AUC_{0-T} 及び $t_{1/2}$ 値は、投与初日と比べて高値を示したが (下表)、中程度の個体間変動が認められた。なお、本薬と代謝物 BMS-582691 の AUC_{0-T} 比 (BMS-582691/本薬) は 4～6%であった。

Day	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-T} (ng·h/mL)	T_{max}^* (h)	$t_{1/2}^{**}$ (h)
1	29	54.33	170.59	1.00 (0.42, 5.00)	3.15 ^a
8	27	67.39	205.97	1.00 (0.50, 4.75)	5.18 ^b

幾何平均値、*：中央値、**：算術平均値、a：n=28、b：n=26

(4) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-006、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月)

イマチニブに抵抗性を示す CML-BC 患者 45 例 (標準的な PK 解析の対象は 24 例) を対象に、本薬 70mg を 1 日 2 回連日経口投与 (B7D) した。8 日目の C_{max} 、 AUC_{0-T} 及び $t_{1/2}$ 値は、投与初日と比べて高値を示したが (下表)、中程度の個体間変動が認められた。

Day	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-T} (ng·h/mL)	T_{max}^* (h)	$t_{1/2}^{**}$ (h)
1	24	35.60	108.16	1.38 (0.47, 6.00)	3.71 ^a
8	19	101.26	268.85	0.67 (0.25, 3.00)	4.26

幾何平均値、*：中央値、**：算術平均値、a：n=23

3) 薬物相互作用試験

(1) 制酸剤 (試験番号 CA180-020、実施期間：20■■年■■月)

外国人健康成人24例を対象に、胃内pHを調整する薬剤が本薬のBAに及ぼす影響を検討するクロスオーバー試験が実施された。被験者は、本薬投与前後2時間以上の間隔において標準的な食事を摂取することとし、以下の処置A、B及びCが6種類の処置順(ABC、ACB、BAC、BCA、CAB又はCBA)のいずれかで施行された。1日目、8日目及び15日目(各投与時期の1日目)に本薬が投与された。

処置A：本薬50mgを12時間間隔で2回経口投与した(1回目の投与は1日目夕方)。

処置B：本薬50mgを12時間間隔で2回経口投与し(処置A同様)、本薬1回目投与2時間後にファモチジン40mgを経口投与した。

処置C：本薬50mgを12時間間隔で2回経口投与し(処置A同様)、水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム配合剤30mLを本薬1回目投与2時間前及び本薬2回目投与と同時に経口投与した。

本薬の1日目夕方投与2時間後にファモチジンを投与したとき、ファモチジンは本薬のPKに影響しなかったが、ファモチジン投与10時間後である本薬2回目投与時(翌朝)の C_{max} 及び AUC_{0-12} は、本薬単独投与時(処置A)より低かった(下表)。

本薬の1日目夕方投与2時間前に水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム配合剤を投与したとき、本薬単独投与に比べて C_{max} は上昇したが、 AUC_{0-12} に影響は認められなかった。また、2日目朝に本薬及び水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム配合剤を同時投与した

とき、本薬単独投与時と比べて曝露量に著しい減少が認められた。

Day	PKパラメータ	処置	調整済み幾何平均値	処置Aに対する幾何平均値の比 (点推定値、90%信頼区間)
1 (夕方)	C_{max} (ng/mL)	A	37.57	-
		B	40.43	1.076 (0.872, 1.328)
		C	47.51	1.264 (1.025, 1.560)
	AUC_{0-12} (ng·h/mL)	A	140.41	-
		B	139.45	0.993 (0.895, 1.103)
		C	147.33	1.049 (0.945, 1.165)
2 (朝)	C_{max} (ng/mL)	A	40.86	-
		B	15.16	0.371 (0.239, 0.576)
		C	17.07	0.418 (0.269, 0.649)
	AUC_{0-12} (ng·h/mL)	A	99.51	-
		B	39.28	0.395 (0.255, 0.612)
		C	45.20	0.454 (0.293, 0.704)

処置内容は本文参照

本試験成績に基づき、申請者は以下のように説明している。

本薬と制酸剤を2時間以上の間隔で投与する場合には併用可能であるが、 H_2 受容体拮抗剤及びプロトンポンプ阻害剤 (PPI) 等の強力な制酸作用を有する薬剤と本薬を併用投与すべきでない。また、本薬の消失は速いため ($t_{1/2}$: 約4~5時間)、先行する夕方投与の影響は殆ど無いにも関わらず、朝投与時の曝露量が夕方投与時より低い傾向が認められ、かつ $t_{1/2}$ は変化していなかったことから、本薬のPKは日周の変動を示す可能性が示唆された。

(2) ケトコナゾール (試験番号CA180-021、実施期間: 20■年■月~20■年■月)

進行性固形癌患者18例 (PK解析対象は15例) を対象に、本薬の定常状態時のPKに対するCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール併用投与の影響が検討された。1~8日目に本薬20mgを1日1回投与し、3~8日目にケトコナゾール200mgを1日2回投与した。その結果、本薬単独投与時 (2日目) に比較して、ケトコナゾール併用投与時 (8日目) の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はともに高かった (下表)。ケトコナゾール併用投与時のBMS-606181及びBMS-582691の曝露量は、本薬単独投与時と比べて明らかに増加した。

PKパラメータ	処置	調整済み幾何平均値	本薬単独投与に対する幾何平均値の比 (点推定値、90%信頼区間)
C_{max} (ng/mL)	本薬単独	14	-
	ケトコナゾール併用	51	3.56 (2.86, 4.44)
AUC_{0-12} * (ng·h/mL)	本薬単独	71	-
	ケトコナゾール併用	345	4.84 (3.83, 6.13)

* : n=14

以上より、ケトコナゾールや他の強力なCYP3A4阻害剤と本薬の併用投与は避けるべきである、と申請者は考察している。

なお、BMS-606181及びBMS-582691の代謝酵素は不明であるものの、当該代謝物の曝露量の変化に関して申請者は、BMS-606181 (主にFMO3により生成) については、BMS-606181自身の代謝がケトコナゾールの影響を受けないと考えられ、本薬の曝露の上昇に伴って曝露量が上昇した可能性がある旨を考察している。一方、BMS-582691 (主にCYP3A4により生成) については、BMS-582691もCYP3A4により代謝されると仮定した場合、ケトコナゾールによりBMS-582691自身のクリアランスが低下した可能性、及びCYP3A4以外の代謝経路を介して生成された可能性があるかと考察している。

(3) リファンピシン (試験番号 CA180-032、実施期間: 20■年■月~■月)

外国人健康成人 20 例を対象に、本薬単回投与時の PK に対する CYP3A4 誘導剤であるリ

ファンピシンの影響が検討された。1 及び 9 日目に本薬 100mg を単回経口投与し、2~9 日目にリファンピシン 600mg を 1 日 1 回併用投与した。その結果、リファンピシンとの併用による本薬の曝露量の低下が認められた(下表)。また、本薬をリファンピシン併用投与時の BMS-606181 及び BMS-582691 の曝露量は、本薬単独投与時と比べて明らかに低下した。

PKパラメータ	処 置	調整済み 幾何平均値	本薬単独投与に対する幾何平均値の比 (点推定値、90%信頼区間)
C _{max} (ng/mL)	本薬単独	85.56	-
	リファンピシン併用	16.16	0.189 (0.163, 0.219)
AUC _{0-T} (ng・h/mL)	本薬単独	280.27	-
	リファンピシン併用	44.20	0.158 (0.132, 0.189)

以上より、リファンピシン及び他の強力な CYP3A4 誘導剤と本薬の併用投与は避けるべきである、と申請者は考察している。

なお、BMS-606181 及び BMS-582691 の曝露量の変化に関して申請者は、BMS-606181 (主に FMO3 により生成) については、リファンピシンが非特異的な誘導剤であることから、FMO3 以外の代謝経路が誘導された可能性があるかと考察している。一方、BMS-582691 (主に CYP3A4 により生成) については、リファンピシンにより CYP3A4 を含む BMS-582691 の消失に関与する代謝酵素が誘導され、クリアランスが上昇した可能性があるかと考察している。

(4) シンバスタチン (試験番号 CA180-022、実施期間：20 年 月)

外国人健康成人 48 例を対象に、本薬が CYP3A4 基質であるシンバスタチンの PK に及ぼす影響を検討するクロスオーバー試験が実施された。シンバスタチン 80mg を単独又は本薬 100mg 併用で単回経口投与した。本薬の併用により、シンバスタチン及び代謝物シンバスタチン酸の曝露量の増加が認められた(下表)。

シンバスタチンの PK パラメータ

PKパラメータ	処 置	調整済み 幾何平均値	本薬単独投与に対する幾何平均値の比 (点推定値、90%信頼区間)
C _{max} (ng/mL)	シンバスタチン単独	26.68	-
	本薬併用	36.53	1.369 (1.194, 1.569)
AUC _{0-T} (ng・h/mL)	シンバスタチン単独	108.05	-
	本薬併用	132.97	1.231 (1.102, 1.374)

シンバスタチン酸の PK パラメータ

PKパラメータ	処 置	調整済み 幾何平均値	本薬単独投与に対する幾何平均値の比 (点推定値、90%信頼区間)
C _{max} (ng/mL)	シンバスタチン単独	5.84	-
	本薬併用	8.22	1.409 (1.283, 1.546)
AUC _{0-T} (ng・h/mL)	シンバスタチン単独	52.26	-
	本薬併用	64.64	1.237 (1.134, 1.349)

以上より、本薬併用投与したときのシンバスタチンの血漿中濃度の上昇は著しいものではなかったが、本薬の併用薬として CYP3A4 基質となる治療域の狭い薬剤が投与される際には、当該併用薬の用量調整を考慮すべきである、と申請者は考察している。

なお、複数の臨床試験成績を用いてシンバスタチン併用又は非併用時の本薬の PK パラメータを比較した結果、シンバスタチン併用時の本薬の C_{max} 及び AUC は高値を示したが、t_{1/2} はシンバスタチン併用により変化しなかった(下表)。したがって、シンバスタチン併用時の C_{max} 及び AUC の上昇は、本薬が全身循環系に移行する過程で生じた可能性がある、と申請者は考察している。

本薬 100mg 投与時の PK パラメータ

処置	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	T _{max} * (h)	t _{1/2} ** (h)
本薬単独 ^a	88	83.49	275.13	1.00 (0.50, 4.00)	4.73
シンバスタチン併用	48	119.43	383.65	1.00 (0.50, 5.00)	4.81 ^b

幾何平均値、*：中央値、**：算術平均値、a：CA180-009 試験、CA180-016 試験及び CA180-032 試験の成績、b：n=47

4) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

イマチニブに抵抗性又は不耐容の CML 患者又は Ph+ ALL 患者を対象とした 6 つの海外第相及び第 相試験 (CA180-002、CA180-005、CA180-006、CA180-013、CA180-015、CA180-017 試験) の 399 例から得られた 4044 点の血漿中本薬濃度データを基に、NONMEM を用いて PPK 解析が実施された。血漿中本薬濃度推移は、一次吸収過程を組み込んだ線形の 2-コンパートメントモデルにより表現された。

最終モデル

$CL/F = [314 - 12.4 \times (HB - 10)] \times EXP(\eta_1)$ 、 $V2/F = 1250 \times EXP(\eta_2)$ 、 $Q/F = 130$ 、 $V3/F = 1320$ 、 $KA = 314/1250 \times \{1 + 1/[0.167 \times EXP(\eta_3)]\}$ 、 $F = EXP(\eta_{iov})$

CL/F の個体間変動は 32% であり、F の時期間変動は 51% であったことから、CL/F の大きな変動は主に F の変動によるものであることが示唆された。クリアランスの有意な共変量としてヘモグロビン (Hb) のみを選択され、Hb が増加するとクリアランスが低下したが、用量調節を必要とするほどの臨床的意義のある共変量ではなかった。CL/F、V2/F 及び F の個体間変動に関して、Hb 以外に有意な又は臨床的意義のある影響を示す被験者背景データ及び臨床検査値 (体重、BMI、BSA、年齢、性別、人種、喫煙習慣、病態、肝機能、腎機能、白血球数) はなかった。以上より、申請用量である 50mg 及び 70mg BID で本薬を投与する際に患者背景や臨床検査値による用量調節は必要ない、と申請者は考察している。

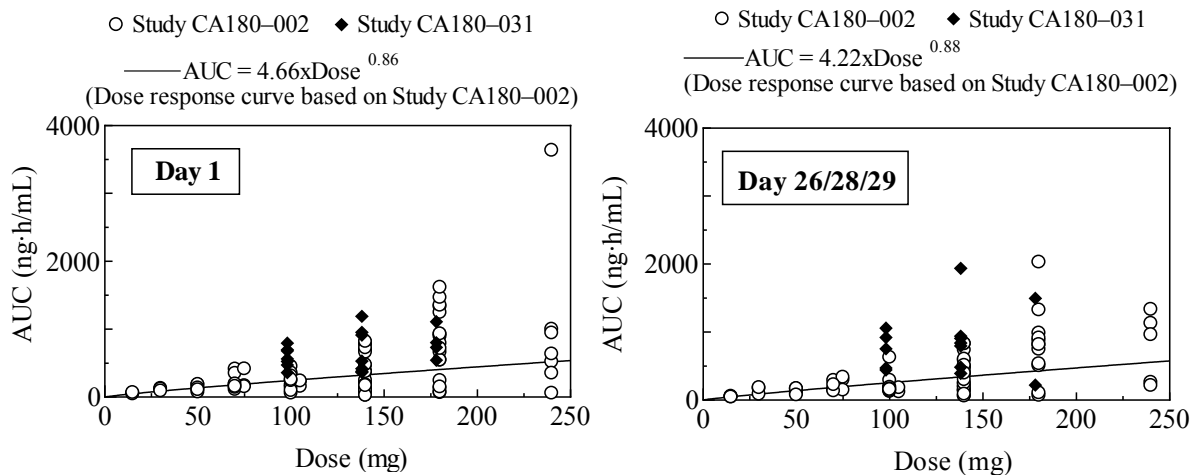
なお、PPI、CYP3A4 基質及び阻害剤併用時の本薬の BA への影響が検討されたが、申請者は、上記の各併用薬との薬物動態学的相互作用の可能性については、当該相互作用の検討を主目的とした臨床試験成績 (「3) 薬物相互作用試験」の項参照) をより重要な試験成績と考えるべきである、と説明している。

5) 日本人と外国人の PK に関する考察

外国人患者における 50 及び 70mg BID での T_{max} (中央値) は 0.67 ~ 3.18 時間、t_{1/2} は 3.15 ~ 6.83 時間であった。日本人患者では、50 及び 70mg BID の T_{max} (中央値) は 0.93 ~ 0.98 時間、t_{1/2} は 3.85 ~ 4.90 時間であった。外国人患者の T_{max} 及び t_{1/2} の個体間変動は日本人患者と比べて大きい。国内外の患者間で当該パラメータに明らかな差は認められなかった。また、海外 CA180-002 試験及び国内 CA180-031 試験の申請用量での累積係数は、日本人患者は 1.35 ~ 1.36、外国人患者は 0.95 ~ 1.64 であり、国内外で著しい差はみられなかった。

一方、日本人患者の C_{max} 及び AUC_{0-τ} は外国人患者と比べて高い傾向がみられた。投与量に対して 1 日あたりの AUC をプロットした結果、AUC の分布は日本人患者 (CA180-031 試験) と外国人患者 (CA180-002 試験) でほぼ重なっており、両患者集団に明らかな違いは認められず、外国人患者における曝露量の線形性から日本人患者の曝露量が外れる傾向はみられなかった (下図)。したがって、国内外の患者で臨床上問題となる PK の差は認められなかったと考える。PPK 解析において、BA に約 50% の時期間変動が認められ、クリアランスにも約 30% の個体間変動が認められたことから、このような比較的大きな変動のために、少数で実施された国内 CA080-031 試験の当該パラメータが相対的に高値を示した可能性がある。

なお、白血病患者及び外国人健康成人を対象に、本薬の PK パラメータを白人と非白人で比較した結果、PK パラメータの個体間変動は大きかったものの、両集団に著しい差はみられなかった。



< 機構における審査の概要 >

1) 日本人と外国人の PK

本薬 1 日 2 回投与時の C_{max} 及び AUC が海外試験に比べて国内試験で高値を示す傾向が認められた理由について、国内試験の症例数が少ないことによる可能性がある、と申請者は考察している(「< 提出された資料の概略 > 5)日本人と外国人の PK に関する考察」の項参照)。

機構は、日本人患者の殆どの症例の AUC 値は、海外 CA180-020 試験成績に基づいて求められた直線より高値を示していることから、 C_{max} 及び AUC の民族差について再度説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

少数例で実施された国内 CA080-031 試験(第 相期)のみの薬物動態成績によって、本薬の C_{max} 及び AUC の民族差を結論付けることは困難であるが、海外臨床試験による PK 解析において、人種差(白人、非白人)を示唆する結果は得られていない(白人が約 90% を占め、黒人、アジア人等の他の人種の比率がいずれも 10%未満であったことから、白人以外の人種を個別に共変量として検討するには不十分であると判断されている。)なお、今後、国内臨床試験(CA180-031 試験(第 相期)、CA180-138 試験)及び国際共同第 相試験(CA180-056 試験)において本薬の PK の評価を予定しており、より多くの症例数での PK の比較が可能になることから、民族差についてもより頑健で詳細な検討が可能と考えている。

機構は、以下のように考える。

国内外の各試験の PK パラメータの変動係数は、同程度か海外試験で高値を示す傾向が認められる。したがって、国内試験が少数例での検討結果であることによって個体間変動が大きくなり、(結果的に) C_{max} 及び AUC が見かけ上高値を示した可能性があるとする申請者の考察が、試験成績によって裏付けられているとは考え難い。国内症例の PK、有効性及び安全性は少数例での評価であるため、国内外の PK を厳密に比較すること及び認められた PK の差異の臨床的意義の有無について結論することは困難であるとするものの、現有の試験成績において、血漿中本薬濃度は外国人に比べて日本人では高値で推移する傾向が認められていることを的確に情報提供し、有害事象の発現に十分留意する必要があると考える。

2) 用法・用量

承認申請後に得られた、CML-CP 患者を対象とした国内臨床試験(CA180-138 試験)成績、及び欧米において CML-CP に対する本薬の承認用法・用量(開始用量)が 70mg BID から 100mg QD に変更されたことを踏まえ、承認申請後に申請者は、CML-CP 患者に対する用法・用量として 100mg QD が推奨される旨を説明した(「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」の項参照)。

機構は、本邦における承認申請後に海外で承認された用法・用量(100mg QD)について、

日本人患者における PK データを求めたが、当該用法・用量における標準的な薬物動態解析法に基づく結果は提示されなかった。

なお、申請者は、本薬の PK における人種間の潜在的な差を評価する目的で実施した、国内臨床試験（CA180-031、CA180-036、CA180-138 試験）の血漿中濃度データに基づいた予備的な PPK 解析結果を、海外 PPK 解析と比較して以下のように説明している。

- ・ 日本人における CL/F の母集団平均値（220L/h）は、海外 PPK 解析に基づく外国人の母集団平均値（290L/h）よりも約 26%低かった。
- ・ CL/F 及び 1 日投与量 100mg あたりに補正した定常状態時の平均血漿中濃度（ C_{ss} ）推定値の分布は、国内 PPK 解析から得られた日本人と海外 PPK 解析から得られた外国人（アジア人及びそれ以外）で大部分が重なっていたが、日本人の CL/F は外国人よりも僅かに低値側に、日本人の C_{ss} は外国人よりも僅かに高値側に分布していた。
- ・ 外国人に対する日本人の C_{max} 、AUC 及び C_{min} 推定値の幾何平均値比は、100mg QD ではそれぞれ 1.5、1.3 及び 1.3 であった。

以上より、日本人患者集団の本薬の曝露量は外国人と比較して僅かに高くなることが示唆された。

機構は、予備的な国内 PPK 解析結果により示唆された、外国人患者と比べて日本人患者における曝露量が上昇することの臨床的な意義について、現時点での確に判断することは困難であるものの、国内第 Ⅰ 相試験（CA180-031 試験）において検討された 50～90mg BID より 1 回用量として高用量となる 100mg QD の投与経験は極めて限られていることから、100mg QD における本薬の PK が外国人に比べて高値を示す可能性があることを情報提供するとともに、特に投与初期の有害事象の発現には十分留意するよう注意喚起する必要があると考える。

また、機構は、海外 CA180-020 試験において、本薬の曝露量は午前投与時に比べて午後投与時で高値を示す傾向が認められた点について（「<提出された資料の概略>3」（1）本薬と制酸剤の薬物相互作用試験」の項参照）、その機序を考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

当該試験で観察された投与時期の曝露量の差の原因について、詳細は不明であるが、本薬の PK に関する個体内変動の可能性が考えられる。なお、当該試験で観察された曝露量の差は、これまでに観察された本薬の PK の変動範囲内にあり、本薬の有効性及び安全性に殆ど影響しないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

申請者は、当該試験成績を踏まえ、本薬の PK は日周の変動を示す可能性がある旨を申請資料中で説明している一方（「<提出された資料の概略>3」（1）本薬と制酸剤の薬物相互作用試験」の項参照）、照会に対する回答では、個体内変動により観察された事象であることを主とした内容に考察を変更しており、機構は、当該試験成績の解釈については、申請者自身の見解が定まっていない状況と認識した。

3) 曝露と有効性及び安全性との関係

承認申請後に参考資料として、海外第 Ⅰ 相試験（CA180-034試験）の CML-CP患者を対象に、本薬の曝露量と有効性（細胞遺伝学的major寛解：MCyR）又は安全性（胸水の発現）との関係を検討した解析結果が提出されている。当該資料において、本薬曝露量とMCyRの関連性がロジスティック回帰モデルにより検討された結果、MCyR到達のオッズは C_{ss} の上昇とともに上昇し、治療期間中に投与を中断した期間の割合の上昇とともに低下した旨、安全性については、本薬を減量する前の曝露量とGrade 1以上の胸水発現時間との関係がKaplan-Meier及びCox比例ハザードモデルで評価された結果、定常状態時のトラフ濃度が有

意な胸水発現のリスクファクターとなる曝露指標であった旨が記載されている。

機構は、体液貯留が本薬の特徴的かつ重篤な有害事象の一つとして挙げられること、及び日本人患者では外国人患者より C_{min} が高値となる可能性があることから（「2）用法・用量」の項参照）、本薬投与時には胸水等の体液貯留について留意すべきと考える。なお、本薬の曝露と心伝導系への影響の関係は不明であるものの、外国人患者に比べて日本人患者では C_{max} も高値を示すことが示唆されていることから、特に投与初期の心伝導系への影響についても十分注意喚起すべきと考える。

4) 肝機能障害を有する被験者を対象とした試験

機構は、承認申請時に実施中とされていた、肝機能障害を有する被験者を対象とした海外臨床試験（CA180-051 試験）について、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た。

申請者は、以下のように回答した。

CA180-051 試験では、中等度肝機能障害者（8 例）、重度肝機能障害者（5 例）及び肝機能正常健康成人を対象に本薬を各々 50、20 及び 70mg を単回投与し、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響を評価した。投与量 70mg あたりに換算した C_{max} 及び AUC は、健康成人と比較して中等度肝機能障害者ではそれぞれ 47%及び 8%低下し、重度肝機能障害者ではそれぞれ 43%及び 28%低下した。また、 $t_{1/2}$ は肝機能正常健康成人に比べて中等度及び重度肝機能障害者で延長した。中等度及び重度の肝機能障害患者において本薬の曝露量に临床上重要な変化はみられず、肝機能障害患者に申請用法・用量に従って投与可能であることが示唆された。しかしながら、当該試験成績は単回投与時の結果であることから、肝機能障害患者に対しては観察を十分に行い慎重に投与すべきであると考ええる。

機構は、提示された試験成績では、消化管内 pH が肝機能正常健康成人に比べて肝機能障害患者で高値を示した点（それぞれ 2.99、3.91）に起因して、肝機能障害患者における本薬の BA が低下したことが考えられるため、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響は適切に評価されていない可能性があると考ええる。肝機能障害患者において $t_{1/2}$ が延長していることから、肝機能障害患者における本薬のクリアランスの低下が示唆されるため、肝機能障害患者に対しては特に慎重に投与すべきと考える。

なお、肝機能障害患者以外の特殊集団については、小児及び若年の白血病患者を対象に実施中の海外第 相用量漸増試験（CA180-018 試験）において、本薬 1 日 1 回投与時の PK が検討されている。当該 PK 成績は試験終了時に解析することが予定されており、総括報告書は 2012 年第 4 四半期までに作成予定である旨が回答されている。

5) 薬物動態学的相互作用

本薬の BA は、胃内 pH を調整する薬剤との併用により低下することが確認され、PPI との併用についても、同様の注意喚起が必要であると記載されているが（「< 提出された資料の概略 > 3）薬物相互作用試験」の項参照）、健康成人を対象に本薬の PK に及ぼすオメプラゾールの影響を検討する海外臨床試験（CA180-249 試験）を実施中であり、申請者は、2009 年第 2 四半期末までに総括報告書を作成予定である旨を回答している。

機構は、CA180-249 試験成績が得られ次第、本薬と PPI との薬物動態学的相互作用の影響の程度を含めて具体的かつ速やかに情報提供するとともに、注意喚起内容の追加の要否等について再度検討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

< 提出された試験成績の概略 >

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 / 相試験（1 試験）、海外第 相試験（1 試験）、海外第 相試験（5 試験）、海外第 相試験（1 試験）の計 8 試験が提出された。また、参考資料として、国内第 / 相継続投与試験（1 試験）及び海外第 相試験（1 試験）が提出された（「臨床成績一覧」参照）。

また、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
CHR	complete hematological response	血液学的完全寛解
CI	confidence interval	信頼区間
CCyR	complete cytogenetic response	細胞遺伝学的完全寛解（Ph+ 細胞 0%）
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
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ELN	European Leukemia Net	欧州白血病ネット
HR	hematological response	血液学的寛解
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
LBC	lymphoid blastic crisis	リンパ芽球性急性転化
Major CyR	major cytogenetic response	-（Ph+ 細胞 0 ~ 35%）
Major HR	major hematological response	血液学的メジャー寛解
MBC	myeloid blastic crisis	骨髄芽球性急性転化
Minimal CyR	minimal cytogenetic response	-（Ph+ 細胞 66 ~ 95%）
Minor CyR	minor cytogenetic response	-（Ph+ 細胞 36 ~ 65%）
Minor HR	minor hematological response	血液学的マイナー寛解
MTD	maximum tolerated dose	最大耐容量
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network	米国総合がん情報ネットワーク
OS	overall survival	全生存期間
PCyR	partial cytogenetic response	細胞遺伝学的部分寛解 （Ph+細胞 1 ~ 35%）
PD	progression disease	病態の悪化
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 in die	1 日 1 回投与
TDD	total daily dose	1 日総投与量
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	組み入れ症例数（投与例数）	主要評価項目 評価期間*
評価	国内	CA180-031	I /	CML-CP CML-AP CML-BC Ph+ ALL	第 I 相期：50、70 又は 90mg BID 第 相期：70mg BID	58 例 (第 相期：CML-CP 18 例、第 相期：CML-CP 12 例、CML-AP/BC 11 例、Ph+ ALL 13 例)	安全性、Major CyR、CHR、 CML-CP 5.6 カ月、 CML-AP/BC 2.8 カ月、 Ph+ ALL 2.6 カ月
	海外	CA180-002	I	CML-CP CML-AP CML-BC Ph+ ALL	15 ~ 180mg QD 25 ~ 70mg BID (5 日間連日投与後 2 日間休薬) 35 ~ 120mg BID (連日投与)	92 例 (CML-CP 45 例、CML-AP 12 例、 CML-BC/Ph+ ALL 34 例)	安全性 11.5 カ月
		CA180-005		CML-AP	70mg BID	197 例	Overall HR、Major HR 14.8 カ月
		CA180-006		CML-MBC	70mg BID	124 例	Overall HR、Major HR 3.6 カ月
		CA180-013		CML-CP	70mg BID	424 例	Major CyR 24.9 カ月
		CA180-015		Ph+ ALL CML-LBC	70mg BID	103 例 (CML-LBC 48 例、Ph+ ALL 46 例)	Overall HR、Major HR 2.9 カ月
		CA180-017		CML-CP	本薬：70mg BID イマチニブ：400mg BID	150 例 (本薬群 101 例、 イマチニブ群 49 例)	Major CyR 26.5 カ月
		CA180-034		CML-CP	50mg 又は 70mg BID 100mg 又は 140mg QD	724 例 (100mg QD 群 167 例、 140mg QD 群 167 例、50mg BID 群 168 例、70mg BID 群 168 例)	Major CyR 14.3 カ月
参考	国内	CA180-036 (CA180-031 試験の継続投与試験)	継続	CML-CP CML-AP CML-BC Ph+ ALL	50mg、70mg 又は 90mg BID	44 例 (CML-CP 29 例、 CML-AP/BC 9 例、Ph+ ALL 6 例)	安全性 CML-CP 16.1 カ月、 CML-AP/BC 10.1 カ月、 Ph+ ALL 2.7 カ月
	海外	CA180-035		CML-AP CML-BC Ph+ ALL	70mg BID、140mg QD	638 例 (70mg BID 群 305 例、 140mg QD 群 304 例)	Major HR 6.4 カ月

*主要評価項目の追跡期間中央値

各試験の概要は以下のとおりであった。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、また薬物動態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。

<評価資料>

1) 国内第 / 相試験 (試験番号 CA180-031 試験、公表論文なし、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP、CML-AP 及び CML-BC、並びに既存治療に抵抗性又は不耐容の Ph+ ALL 患者を対象とし、本薬の薬物動態、有効性及び安全性の評価を目的とした非盲検非対照第 / 相試験が、国内 26 施設で実施された。

本試験の主目的は、第 I 相期は、CML-CP 患者 (目標症例数：3 ~ 18 例) に対する安全性、第 相期は、CML-CP、CML-AP/BC 及び Ph+ ALL 患者 (目標症例数：各疾患コホート 10 例) に対する有効性の検討とされた。

本試験における、イマチニブ抵抗性の定義は以下のとおりとされた。

イマチニブ抵抗性の CML-CP の定義は、獲得抵抗性として、イマチニブ 400mg/日以上に治療中に、() Major CyR (CCyR+PCyR) を達成後の悪化かつ Ph+ 細胞の 30% 以上増加、() CHR を達成後の悪化かつ CHR が認められない、() 白血球数 20,000/mm³ 以上 (nadir 値から 2 倍以上) か 50,000/mm³ 以上の増加、のいずれかに該当する場合とされ、初期抵抗性として、イマチニブにて Major CyR 又は CHR を達成せず、() 白血球数 20,000/mm³ 以上 (nadir 値から 2 倍以上) あるいは 50,000/mm³ 以上の増加、() 3 カ月以上経過しても CHR を達成しない、() 6 カ月以上経過しても CyR を達成しない、()

12 カ月以上経過しても Major CyR を達成しない、のいずれかに該当する場合とされ、イマチニブ抵抗性が推定される遺伝子変異 (L248V、G250E、Q252H/R、Y253H/F、E255K/V、T315I/D、F317L 又は H369P/R) が認められた場合、とされた。

イマチニブ抵抗性の CML-AP の定義は、CML-CP でイマチニブ 400mg/日以上による治療後、CML-AP へ悪化した場合、CML-AP でイマチニブ 600mg/日以上 (不耐容例は 400mg/日以上) でも Major HR 又は Minor HR を達成しない場合、あるいは、CML-AP 又は CML-BC でイマチニブ 600mg/日以上 (不耐容例は 400mg/日以上) にて Major HR 又は Minor HR を達成後 CML-AP へ悪化した場合、とされた。

イマチニブ抵抗性の CML-BC の定義は、CML-CP でイマチニブ 400mg/日以上による治療後、CML-BC へ悪化した場合、CML-AP でイマチニブ 600mg/日以上 (不耐容例は 400mg/日以上) による治療後 CML-BC へ悪化、あるいは、CML-BC でイマチニブ 600mg/日以上 (不耐容例は 400mg/日以上) による治療後の不変又は急速な悪化、とされた。

また、本試験における、イマチニブ不耐容の定義は以下のとおりとされた。

イマチニブ不耐容の CML-CP の定義は、イマチニブ治療により、Grade 3 以上の非血液毒性、又は 7 日以上持続する Grade 4 の血液毒性が認められた場合とされた。

イマチニブ不耐容の CML-AP/BC の定義は、イマチニブの毒性により中止が必要、又は 400mg/日未満の用量しか投与できない場合とされた。

治療抵抗性 Ph+ ALL の定義は、CHR に至らない場合、又は CHR 達成後に悪化し CHR を維持できない場合とされた。

治療不耐容 Ph+ ALL の定義は、既存治療により、Grade 3 以上の非血液毒性、7 日以上持続する Grade 4 の血液毒性、又はその他の理由で既存治療が適用不能の場合とされた。

用法・用量は、第 1 相期の CML-CP に対して、50mg、70mg 又は 90mg BID で 4 週間経口投与、その後、引き続き同一用量を延長投与期として、計 24 週間投与することとされた。また、第 1 相期において 1 回 70mg 以上の用量で忍容性が認められた場合、第 1 相期は開始用法・用量を 70mg BID とし、CML-CP には 24 週間、CML-AP/BC 及び Ph+ ALL には 12 週間経口投与することとされた。

第 1 相期及び第 2 相期の登録例は各々 19 例及び第 3 相期 36 例であり、投与前に血小板減少症のために中止した第 1 相期の 1 例を除く計 54 例に本薬が投与され、第 1 相期 18 例及び第 2 相期 36 例が各期の有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。疾患の内訳は、CML-CP を対象とした第 1 相期は 18 例 (50mg 群 7 例、70mg 群 7 例、90mg 群 4 例)、第 2 相期は CML-CP 12 例、CML-AP/BC 11 例、Ph+ ALL 13 例であった。

第 1 相期の MTD 評価期間 (投与開始から 28 日まで) に認められた各用量における DLT の発現状況は 50mg 群 1/6 例 (Grade 4 血小板減少症)、70mg 群 1/6 例 (Grade 4 血小板減少症) 及び 90mg 群 0/3 例であり、MTD は認められなかった。この結果に基づき、第 1 相期の用量は 70mg BID とされた。

第 1 相期の有効性について、CHR、Major HR、CCyR 及び Major CyR が検討された。CML-CP では Major CyR は 7/12 例に認められ、当該疾患で設定された主要評価項目の Major CyR 率は、58% (95% CI : [27.7, 84.8%])、また CML-AP/BC 及び Ph+ ALL では CHR は、それぞれ 2/11 例及び 1/13 例に認められ、当該疾患で設定された主要評価項目の CHR 率は、それぞれ 2/11 例 (18%、95% CI : [2.3, 51.8%]) 及び 1/13 例 (8%、95% CI : [0.2, 36.0%]) であった。各疾患において、イマチニブに対する反応性別サブグループの結果は以下のとおりであった (下表参照)。

第 相期の有効性の結果

	症例数 (割合 (%))								
	CML-CP			CML-AP/BC			Ph+ ALL		
	抵抗性 6例	不耐容 6例	合計 12例	抵抗性 8例	不耐容 3例	合計 11例	抵抗性 9例	不耐容 4例	合計 13例
CHR	5 (83)	6 (100)	11 (92)	2 (25)	0	2 (18)	0	1 (25)	1 (8)
Major HR	-	-	-	5 (63)	2 (67)	7 (64)	3 (33)	2 (50)	5 (38)
CCyR	1 (17)	4 (67)	5 (42)	1 (13)	0	1 (9)	2 (22)	4 (100)	6 (46)
Major CyR	2 (33)	5 (83)	7 (58)	3 (38)	0	3 (27)	3 (33)	4 (100)	7 (54)

本試験において、本薬投与期間及び投与終了後30日以内に有害事象により3例が死亡し、内訳は脳出血2例(CML-CP(50mg BID)、Ph+ ALL(70mg BID)各1例)及び肺炎1例(Ph+ ALL(70mg BID))であった。このうち肺炎は本薬との因果関係が否定されなかった。

2)海外第 相試験(試験番号 CA180-002 試験、公表論文 N Engl J Med 2006; 354:2531-2541、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML 及び Ph+ ALL 患者を対象 (目標症例数 60 ~ 100 例) とし、本薬の DLT、安全性、PK 等の検討を目的とした非盲検非対照用量漸増試験が、海外 2 施設で実施された。

各疾患別コホートの用法・用量は以下のとおりであり、有害事象又は病態悪化への対応のため、4 週間投与以降からは用量調節が可能とされた。

コホート	投与スケジュール	投与量レベル (mg/日)
CML-CP	QD、5 日間投与後 2 日間休薬	15、30、50、75、105、140、180
CML-CP	BID、5 日間投与後 2 日間休薬	25、35、50、70
CML-CP	BID、連日投与	70、90
CML-AP	BID、連日投与	50、70、90、120
CML-MBC	BID、連日投与	50、70、90、120
CML-LBC 又は Ph+ ALL	BID、連日投与	35、50、70、90

本試験には 92 例が登録され、病態悪化のため本薬が投与されなかった 1 例を除く 91 例が安全性解析対象集団とされた。疾患の内訳は、CML-CP (QD 群) 22 例、CML-CP (BID 群) 23 例、CML-AP 12 例、CML-MBC 23 例、CML-LBC 又は Ph+ ALL 11 例であった。

DLT 評価期間中に 3 例に DLT が認められた。内訳は Grade 4 の血小板減少症 2 例(CML-CP 35mg 及び 90mg BID 各 1 例)、Grade 3 の胸水と Grade 4 の心嚢液貯留 1 例(CML-MBC 120mg BID)であった。なお、本試験では MTD となる用量は認められなかった。

治験終了日から 30 日以内に死亡した 15 例の内訳は、CML-CP 3 例[30mg QD(後に 50mg QD に増量)、35mg BID (後に 25mg BID、さらに 25mg QD に減量)、90mg BID (後に 70mg BID に減量)各 1 例]、CML-AP 1 例(70mg)、CML-MBC 7 例(50mg 1 例、70mg 3 例、90mg 2 例、120mg 1 例)、CML-LBC 及び Ph+ ALL 4 例(70mg、90mg 各 2 例)であった。死亡原因は、原疾患の増悪 13 例、尿路性敗血症による合併が疑われる心筋梗塞、二次性の転移性固形癌(本薬との因果関係なし)各 1 例であった。

3)海外第 相試験(試験番号 CA180-005 試験、公表論文なし、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

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: 60 例以上のイマチニブ抵抗性例)とし、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 55 施設で実施された。

用法・用量は 70mg BID とされ、有効性が認められない場合は 100mg BID までの増量、有害事象がみられた場合は 50mg BID から 40mg BID までの 2 段階の減量が可能とされた。投与期間は、用量の増減でも管理できない疾患の増悪又は忍容不能な有害事象が発現するまで、

投与可能とされた。

本試験に登録された全 174 例に本薬が投与され、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、Major HR 及び Overall HR (Major HR+Minor HR) はそれぞれ 112/174 例及び 139/174 例に認められ、主要評価項目である Major HR 率及び Overall HR 率はそれぞれ 64.4% (95% CI : [56.8, 71.5%]) 及び 79.9% (95% CI : [73.2, 85.6%]) であった。イマチニブに対する反応性別サブグループの結果は以下のとおりである (下表参照)。なお、投与前 *bcr-abl* 遺伝子にイマチニブ抵抗性の変異 (M244V、L248V、G250E、Y253F/H、E255K/V、T315I、F317L、M351T/V、E355G、F359C/I/V、V379I、H396R、S417Y、E459K 等) が確認された症例の Major HR 率は 73.3% (66/90 例) であった。

最良血液学的効果	症例数 (%)		
	イマチニブ不耐容 13 例	イマチニブ抵抗性 161 例	合計 174 例
Major HR	9 (69.2)	103 (64.0)	112 (64.4)
Minor HR	3 (23.1)	24 (14.9)	27 (15.5)
Overall HR	12 (92.3)	127 (78.9)	139 (79.9)

最良細胞遺伝学的効果について、Major CyR 率は 40.2% (70/174 例) であり、イマチニブに対する反応性別サブグループの結果は以下のとおりである (下表参照)。また、投与前 *bcr-abl* 遺伝子にイマチニブ抵抗性の変異 (M244V、L248V、G250E、Y253F/H、E255K/V、T315I、F317L、M351T/V、E355G、F359C/I/V、V379I、H396R、S417Y、E459K 等) が確認された症例の Major CyR 率は 40.0% (36/90 例) であった。

最良細胞遺伝学的効果	症例数 (%)		
	イマチニブ不耐容 13 例	イマチニブ抵抗性 161 例	合計 174 例
CCyR (0%)	5 (38.5)	53 (32.9)	58 (33.3)
PCyR (>0-35%)	0	12 (7.5)	12 (6.9)
Minor CyR (>35-65%)	0	8 (5.0)	8 (4.6)
Minimal CyR (>65-95%)	3 (23.1)	37 (23.0)	40 (23.0)
No Response (>95-100%)	4 (30.8)	37 (23.0)	41 (23.6)
評価不能	1 (7.7)	14 (8.7)	15 (8.6)

安全性について、本薬投与中又は投与終了後 30 日以内に 17 例が死亡し、その死亡原因は原疾患 4 例、敗血症、肺炎、不明各 3 例、肺臓炎、肺浸潤、肺塞栓症、肺水腫各 1 例であった。

4) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-006 試験、公表論文なし、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

イマチニブに抵抗性又は不耐容の CML-MBC 患者を対象 (目標症例数: 60 例以上のイマチニブ抵抗性例) とし、本薬投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 49 施設で実施された。

用法・用量は CA180-005 試験と同一とされた。

本試験に登録された全 109 例に本薬が投与され、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、Major HR は 36/109 例に認められ、主要評価項目である Major HR 率は 33.0% (95% CI : [24.3, 42.7%]) であった。また、Overall HR は 54/109 例に認められ、Overall HR 率は 49.5% (95% CI : [39.8, 59.3%]) であった。イマチニブに対する反応性別サブグループの結果は以下のとおりである (下表参照)。また、投与前 *bcr-abl* 遺伝子にイマチニブ抵抗性の変異 (M244V、G250E、Y253H、E255K/V、T315I、M351T/V、F359I/V、H396R、F486S 等) が確認された症例における Major HR 率は 31.0% (13/42 例) であった。

最良血液学的効果	症例数 (%)		
	イマチニブ不耐容 10例	イマチニブ抵抗性 99例	合計 109例
Major HR	2 (20.0)	34 (34.3)	36 (33.0)
Minor HR	2 (20.0)	16 (16.2)	18 (16.5)
Overall HR	4 (40.0)	50 (50.5)	54 (49.5)

最良細胞遺伝学的効果について、Major CyR 率は 33.9% (37/109 例) であり、イマチニブに対する反応性別サブグループの結果は以下のとおりである (下表参照)。また、投与前 *bcr-abl* 遺伝子にイマチニブ抵抗性の変異 (M244V、G250E、Y253H、E255K/V、T315I、M351T/V、F359I/V、H396R、F486S 等) が確認された症例における Major CyR 率は 28.6% (12/42 例) であった。

最良細胞遺伝学的効果	症例数 (%)		
	イマチニブ不耐容 10例	イマチニブ抵抗性 99例	合計 109例
CCyR (0%)	2 (20.0)	27 (27.3)	29 (26.6)
PCyR (>0-35%)	0	8 (8.1)	8 (7.3)
Minor CyR (>35-65%)	0	3 (3.0)	3 (2.8)
Minimal CyR (>65-95%)	0	11 (11.1)	11 (10.1)
No Response (>95-100%)	4 (40.0)	28 (28.3)	32 (29.4)
評価不能	4 (40.0)	22 (22.2)	26 (23.9)

安全性について、本薬投与中又は投与終了後 30 日以内に 44 例が死亡した。死亡原因は、原疾患 27 例、感染症 6 例、脳出血 4 例、呼吸不全 2 例、頭蓋内圧亢進、心嚢液貯留、急性心不全、腫瘍崩壊症候群、肺臓炎各 1 例であった。

5) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-013 試験、公表論文なし、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

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: 100 例以上のイマチニブ抵抗性例) とし、本薬投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 75 施設で実施された。

用法・用量は CA180-005 試験と同様であったが、疾患の増悪がみられた場合の増量は 90mg BID までとされた。

本試験には 424 例が登録され、本薬が投与された 387 例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、Major CyR は 240/387 例に認められ、主要評価項目である Major CyR 率は 62.0% (95% CI : [57.0, 66.9%]) であり、イマチニブに対する反応性別サブグループの結果は以下のとおりである (下表参照)。また、投与前 *bcr-abl* 遺伝子にイマチニブ抵抗性の変異 (M244V、K247R、L248V、del 249-274、G250E/V、Q252H、Y253F/H/K、E255K/V、D276G、E279K、T315I、F317L、M351T、F359C/I/V、H396P/R、E355G、E450A/K/G、E459K、F486S 等) が確認された症例における Major CyR 率は 62.6% (92/147 例) であった。

最良細胞遺伝学的効果	症例数 (%)		
	イマチニブ不耐容 99例	イマチニブ抵抗性 288例	合計 387例
CCyR (0%)	77 (77.8)	130 (45.1)	207 (53.5)
PCyR (>0-35%)	4 (4.0)	29 (10.1)	33 (8.5)
Minor CyR (>35-65%)	1 (1.0)	14 (4.9)	15 (3.9)
Minimal CyR (>65-95%)	2 (2.0)	26 (9.0)	28 (7.2)
No Response (>95-100%)	6 (6.1)	65 (22.6)	71 (18.3)
評価不能	9 (9.1)	24 (8.3)	33 (8.5)

CHR率は91.0% (352/387例)であり、イマチニブに対する反応性別サブグループではイマチニブ不耐容例93.9% (93/99例)、イマチニブ抵抗性例89.9% (259/288例)であった。また、投与前 *bcr-abl* 遺伝子にイマチニブ抵抗性の変異 (M244V、K247R、L248V、del 249-274、G250E/V、Q252H、Y253F/H/K、E255K/V、D276G、E279K、T315I、F317L、M351T、F359C/I/V、H396P/R、E355G、E450A/K/G、E459K、F486S等)が確認された症例におけるMajor HR率は92.5% (136/147例)であった。

安全性について、本薬投与中又は投与終了後30日以内に8例が死亡した。死亡原因は、原疾患4例、出血2例、感染症、不明各1例であった。

6) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-015 試験、公表論文なし、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

イマチニブ抵抗性又は不耐容のCML-LBC患者及びPh+ ALL患者を対象 (目標症例数: 各疾患30例以上)とし、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外34施設で実施された。

用法・用量はCA180-005試験と同一とされた。

(1) CML-LBC :

CML-LBCは52例が登録され、48例に本薬が投与された。本薬が投与された48例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、Major HRは17/48例に認められ、主要評価項目であるMajor HR率は35.4% (95% CI : [22.2, 50.5%])であった。Overall HRは19/48例に認められ、Overall HR率は39.6% (95% CI : [25.8, 54.7%])であった。イマチニブに対する反応性別サブグループの結果は以下のとおりである (下表参照)。また、投与前 *bcr-abl* 遺伝子にイマチニブ抵抗性の変異 (M244V、G250E、Y253H、E255K、D276G、F311I、T315I、V379I、E459K等)が確認された症例におけるMajor HR率は31.0% (9/29例)であった。

CML-LBC

最良血液学的効果	症例数 (%)		
	イマチニブ不耐容 6例	イマチニブ抵抗性 42例	合計 48例
CHR	2 (33.3)	12 (28.6)	14 (29.2)
Major HR	2 (33.3)	15 (35.7)	17 (35.4)
Overall HR	2 (33.3)	17 (40.5)	19 (39.6)

最良細胞遺伝学的効果について、Major CyR率は52.1% (25/48例)であった。イマチニブに対する反応性別サブグループの結果は以下のとおりである (下表参照)。また、投与前 *bcr-abl* 遺伝子にイマチニブ抵抗性の変異 (M244V、G250E、Y253H、E255K、D276G、F311I、T315I、V379I、E459K等)が確認された症例におけるMajor CyR率は48.3% (14/29例)であった。

CML-LBC

最良細胞遺伝学的効果	症例数 (%)		
	イマチニブ不耐容 6例	イマチニブ抵抗性 42例	合計 48例
CCyR (0%)	4 (66.7)	18 (42.9)	22 (45.8)
PCyR (>0-35%)	0	3 (7.1)	3 (6.3)
Minor CyR (>35-65%)	0	0	0
Minimal CyR (>65-95%)	0	3 (7.1)	3 (6.3)
No Response (>95-100%)	2 (33.3)	2 (4.8)	4 (8.3)
評価不能	0	16 (38.1)	16 (33.3)

安全性について、本薬投与中又は投与終了後30日以内に14例が死亡した。死亡原因は、

原疾患 6 例、感染症、出血各 3 例、収縮性心膜炎、胸水を伴う低酸素症各 1 例であった。

(2) Ph+ ALL :

Ph+ ALL は 51 例が登録され、46 例に本薬が投与された。本薬が投与された 46 例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、Major HR は 19/46 例に認められ、主要評価項目である Major HR 率は 41.3% (95% CI : [27.0, 56.8%]) であった。Overall HR は 22/46 例に認められ、Overall HR 率は 47.8% (95% CI : [32.9, 63.1%]) であった。イマチニブに対する反応性別サブグループの結果は以下のとおりである (下表参照)。また、投与前 *bcr-abl* 遺伝子にイマチニブ抵抗性の変異 (M244V、G250E、Y253H、E255K/V、D276G、F311I/V、T315I、E355G、F359I、H396P、F486S 等) が確認された症例における Major HR 率は 45.2% (14/31 例) であった。

Ph+ ALL

最良血液学的効果	症例数 (%)		
	イマチニブ不耐容 2 例	イマチニブ抵抗性 44 例	合計 46 例
CHR	1 (50.0)	15 (34.1)	16 (34.8)
Major HR	2 (100.0)	17 (38.6)	19 (41.3)
Overall HR	2 (100.0)	20 (45.5)	22 (47.8)

最良細胞遺伝学的効果について、Major CyR 率は 56.5% (26/46 例) であった。イマチニブに対する反応性別サブグループの結果は以下のとおりである (下表参照) また、投与前 *bcr-abl* 遺伝子にイマチニブ抵抗性の変異 (M244V、G250E、Y253H、E255K/V、D276G、F311I/V、T315I、E355G、F359I、H396P、F486S 等) が確認された症例における Major CyR 率は 54.8% (17/31 例) であった。

Ph+ ALL

最良細胞遺伝学的効果	症例数 (%)		
	イマチニブ不耐容 2 例	イマチニブ抵抗性 44 例	合計 46 例
CCyR (0%)	2 (100.0)	23 (52.3)	25 (54.3)
PCyR (>0-35%)	0	1 (2.3)	1 (2.2)
Minor CyR (>35-65%)	0	1 (2.3)	1 (2.2)
Minimal CyR (>65-95%)	0	2 (4.6)	2 (4.3)
No Response (>95-100%)	0	0	0
評価不能	0	17 (38.6)	17 (37.0)

安全性について、本薬投与中又は投与終了後 30 日以内に 18 例が死亡した。死亡原因は、感染症 8 例、原疾患 7 例、中枢神経系浸潤疑い、呼吸不全、全身状態悪化各 1 例であった。

7) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-017 試験、公表論文 : Blood 2007; 109: 5143-5150、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

400 ~ 600mg/日のイマチニブ治療後のイマチニブ抵抗性 CML-CP 患者を対象 (目標症例数 150 例以上 : 本薬群 100 例以上、イマチニブ群 50 例以上) とし、本薬とイマチニブの有効性及び安全性を検討することを目的としたランダム化非盲検第 相試験が、海外 107 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 70mg BID (40 ~ 90mg BID の範囲で用量調整は可能)、イマチニブ群でイマチニブ 400mg BID (過去に 600mg/日のイマチニブ投与歴がない症例では 600mg/日への減量可能) とされた。

本薬群又はイマチニブ群に 2 : 1 でランダム割付され、CML-AP 又は CML-BC への悪化、CHR 又は Major CyR が得られなくなった場合、白血球数の増加が認められた場合、12 週間投与後 Major CyR が得られない場合、又は忍容できない有害事象が発現した場合は、もう

一方への治療法へのクロスオーバーが可能とされた。

本試験には 150 例が登録され、本薬群に 101 例、イマチニブ群に 49 例が割り付けられた。本薬が投与された 101 例及びイマチニブが投与された 49 例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、投与開始後 12 週時点におけるクロスオーバー前の Major CyR は、本薬群及びイマチニブ群で各々 36/101 例及び 14/49 例に認められ、主要評価項目である投与開始後 12 週時点の本薬群及びイマチニブ群の Major CyR 率は、各々 35.6% (95% CI : [26.4, 45.8%]) 及び 28.6% (95% CI : [16.6, 43.3%]) であった (下表参照)。また、クロスオーバー前の CHR 率は本薬群 93.1% (94/101 例)、イマチニブ群 81.6% (40/49 例) であった。

細胞遺伝学的効果	症例数 (%)	
	本薬群 101 例	イマチニブ群 49 例
Major CyR	36 (35.6%)	14 (28.6%)
CCyR	22 (21.8%)	4 (8.2%)
PCyR	14 (13.9%)	10 (20.4%)
Minor CyR	5 (5.0%)	3 (6.1%)
Minimal CyR	18 (17.8%)	6 (12.2%)
No Response	33 (32.7%)	22 (44.9%)
評価不能	9 (8.9%)	4 (8.2%)
Major CyR 率の差 (95% CI)	7% (-9.8, 22.2%)	
CCyR 率の差 (95% CI)	14% (0.6, 24.8%)	

投与前 *bcr-abl* 遺伝子にイマチニブ抵抗性の変異 (L248V、G250E、Q252H/R、Y253F/H、E255K/V、T315I/D、F317L、H396P/R 等) が確認された症例においては、Major CyR 率は本薬群 46.3% (19/41 例)、イマチニブ群 27.2% (3/11 例)、また CHR 率は本薬群 87.8% (36/41 例)、イマチニブ群 54.5% (6/11 例) であった。

安全性について、本薬投与終了後 30 日以内の死亡は 2 例認められ、原因は多臓器不全及び急性心不全であったが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

8) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-034 試験、公表論文なし、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

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 : 348 例のイマチニブ抵抗性例、各群 87 例) とし、本薬 50mg 又は 70mg BID、若しくは 100mg 又は 140mg QD のスケジュールで、少なくとも 6 カ月間投与した際の有効性及び安全性の比較を目的とした 2 × 2 要因のランダム化非盲検比較第 相試験が、海外 150 施設で実施された。

本試験の主目的は、本薬を少なくとも 6 カ月間投与した際のイマチニブ抵抗性の CML-CP 患者における QD 群の BID 群に対する Major CyR 率の非劣性検証 (非劣性マージン : 15%) であった。

用法・用量は、50mg BID、70mg BID、100mg QD、140mg QD を開始用法・用量とし、疾患の増悪又は副作用が発現した場合、50mg BID 群は 40 ~ 70mg BID、70mg BID 群は 40 ~ 90mg BID、100mg QD 群は 80 ~ 140mg QD、140mg QD 群では 80 ~ 180mg QD の範囲で増減量が可能とされた。

本試験に登録された 724 例のうち 670 例がランダム化され、100mg QD 群に 167 例、140mg QD 群に 167 例、50mg BID 群に 168 例、70mg BID 群に 168 例が割り付けられた。本薬が投与された 670 例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、イマチニブ抵抗性の CML-CP 患者における投与スケジュール及び投与量別の Major CyR 率は下表のとおりであり、QD 群の BID 群に対する非劣性が検証された。

イマチニブ抵抗性の CML-CP 患者における各投与スケジュール群の Major CyR 率

	QD 247 例	BID 250 例	100mg TDD 248 例	140mg TDD 249 例
Major CyR 例 (%)	144 (58.3%)	141 (56.4%)	142 (57.3%)	143 (57.4%)
Major CyR の差 (95% CI)	1.9% (-6.8, 10.6%)		-0.2% (-8.9, 8.5%)	

また、イマチニブ不耐容の CML-CP 患者における投与スケジュール及び投与量別の Major CyR 率は下表の通りであった。

イマチニブ不耐容の CML-CP 患者における投与スケジュール及び投与量別の Major CyR 率

	QD 87 例	BID 86 例	100mg TDD 87 例	140mg TDD 86 例
Major CyR 例 (%)	67 (77.0%)	65 (75.6%)	67 (77.0%)	65 (75.6%)
Major CyR の差 (95% CI)	1.4% (-11.2, 14.1%)		1.4% (-11.2, 14.1%)	

安全性について、本薬投与中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 16 例 (100mg QD 群 3 例、140mg QD 群 2 例、50mg BID 群 6 例、70mg BID 群 5 例) であった。死亡原因は、前立腺癌、オキシコドン過量投与、不明各 1 例 (以上、100mg QD 群)、心停止、虚血性壊死各 1 例 (以上、140mg QD 群)、原疾患 2 例、自殺、心筋梗塞、脳出血、冠動脈粥状硬化症各 1 例 (以上、50mg BID 群)、大腸壊死、敗血症性ショック・感染性大腸炎、胸水・肺水腫・うっ血性心不全・頸部痛、敗血症、交通事故各 1 例 (以上、70mg BID 群) であった。重篤な有害事象は 100mg QD 群 24.1% (40/166 例)、140mg QD 群 31.9% (52/163 例)、50mg BID 群 32.5% (54/166 例)、70mg BID 群 34.1% (57/167 例) に認められ、投与中止に至った有害事象は 100mg QD 群 4.2% (7/166 例)、140mg QD 群 8.6% (14/163 例)、50mg BID 群 4.2% (7/166 例)、70mg BID 群 12.6% (21/167 例) に認められた。

< 参考資料 >

1) 国内継続投与試験 (試験番号 CA180-036 試験、公表論文なし、実施期間 20■年■月～20■年■月中旬成績、実施中)

国内第 / 相試験 (CA180-031 試験) において規定の投与期間を終了し、本薬の継続投与が必要かつ可能と判断された症例を対象に、本薬の長期投与時の安全性を検討する目的の非盲検非対照の継続投与試験が、国内 21 施設で実施された。

用法・用量は、先行する CA180-031 試験終了時の用法・用量を継続することとされ、有害事象又は疾患の増悪等への対応として、増減量規定に従い、同一症例での用量調整が許容された。

CA180-031 試験を完了し、本試験に移行した症例は 44 例 (CML-CP 29 例、CML-AP/BC 9 例、Ph+ ALL 6 例) であった。

本試験移行後の中止は、CML-CP 2 例 (効果不十分、有害事象各 1 例)、CML-AP/BC 5 例 (有害事象 3 例、骨髄移植のため 2 例) 及び Ph+ ALL 5 例 (全例効果不十分) であった。

死亡は 4 例 (先行する CA180-031 試験の 3 例を含む) で認められ、CML-CP 1 例 (静脈洞血栓症に伴う脳出血)、CML-AP/BC 1 例 (肺炎)、Ph+ ALL 2 例 (脳出血、肺炎各 1 例) であった。

2) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-035 試験、公表論文なし、実施期間 20■年■月～20■年■月)

イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-AP、CML-BC 及び Ph+ ALL 患者を対象 (目標症例数 540 例、1 群 270 例) とし、本薬 140mg QD 又は 70mg BID の投与スケジュールの有効性

及び安全性を比較するランダム化非盲検比較第 相試験が、海外 129 施設で実施された。

本試験の主目的は、本薬 140mg QD の 70mg BID に対する Major HR 率の非劣性検証（非劣性マージン：12%）であった。

用法・用量は、本薬 140mg QD 又は 70mg BID を開始用量とし、疾患の増悪又は副作用が発現した場合、140mg QD 群では 80～180mg QD、70mg BID 群では 1 回 40～90mg BID の範囲で増減量が可能とされた。用法の変更は行われなかった。

本試験に登録された 638 例のうち、ランダム化された 611 例（140mg QD 群 306 例、70mg BID 群 305 例）が有効性解析対象集団とされた。また、投与前の死亡、SAE 各 1 例を除く 609 例（140mg QD 群 304 例、70mg BID 群 305 例）が安全性解析対象集団とされた。

各群の Major HR 率は下表の通りであり、QD 群の BID 群に対する非劣性が検証された。

各群の Major HR 率

	QD 306 例	BID 305 例
Major HR 例	155 (50.7%)	152 (49.8%)
Major HR 率の差 (95% CI)	0.8% (-7.1, 8.7%)	

安全性について、死亡例は 321/609 例で認められた（下表）。

	症例数 (%)			
	QD 304 例		BID 305 例	
	全死亡例	30 日以内	全死亡例	30 日以内
死亡	168 (100)	65 (100)	153 (100)	61 (100)
死亡理由				
心血管障害	2 (1)	2 (3)	10 (7)	7 (11)
原疾患	99 (59)	35 (54)	83 (54)	25 (41)
致死性出血	12 (7)	8 (12)	9 (6)	6 (10)
感染	32 (19)	11 (17)	34 (22)	18 (30)
その他	14 (8)	5 (8)	10 (7)	3 (5)
副作用	2 (1)	2 (3)	2 (1)	2 (3)
不明	7 (4)	2 (3)	5 (3)	0 (0)

< 臨床薬理試験 >

臨床薬理の検討を主な目的とした下記の 8 試験については、「4.1 生物薬剤学に関する資料」及び「4.2 臨床薬理に関する資料」に記載した。当該試験において、試験期間中の死亡例は認められなかった。

- 1) 健康成人を対象とした本薬 50mg 錠 1 錠及び 20mg 錠 1 錠に対する本薬 70mg 錠 1 錠の生物学的同等性試験（試験番号 CA180-037、実施期間：20 年 月 ~ 月）
- 2) 健康成人男性における ¹⁴C 標識した本薬のマスバランス、薬物動態及び代謝（試験番号 CA180-019、実施期間：20 年 月 ~ 月）
- 3) 健康成人における本薬の製剤比較試験（試験番号 CA180-016、実施期間：20 年 月 ~ 月）
- 4) 健康成人における本薬の薬物動態に対する低脂肪食及び高脂肪食の影響（試験番号 CA180-009、実施期間：20 年 月 ~ 月）
- 5) 健康成人におけるシンバスタチンの薬物動態に対する本薬の影響（試験番号 CA180-022、実施期間：20 年 月）
- 6) 健康成人における本薬経口投与時の薬物動態に対するリファンピシンの影響（試験番号：CA180-032、実施期間：20 年 月 ~ 月）

- 7) 健康成人における本薬経口投与時の生物学的利用能に対する制酸剤の影響を検討する第 相臨床試験 (試験番号: CA180-020、実施期間: 20 年 月)
- 8) 進行性固形癌患者における本薬の薬物動態に対するケトコナゾールの影響及び薬力学的マーカーに対する本薬の影響を検討する第 相試験 (試験番号: CA180-021、実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月)

< 機構における審査の概略 >

1) 本薬の有効性について

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、及び再発又は難治性 Ph+ ALL 患者に対して、本薬の有効性が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

機構は、提出された海外第 相試験 5 試験 (CA180-005、CA180-006、CA180-013、CA180-015 及び CA180-017 試験)、海外第 相試験 (CA180-034 試験) 及び国内第 / 相試験 (CA180-031 試験) について、本薬の有効性評価の検討を行った。当該試験の主要評価項目として、CML-CP においては CyR が、また、CML-AP、CML-BC 及び Ph+ ALL においては HR が設定されている。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、CML における 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、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、血液腫瘍医が利用する国際的な教科書 (Wintrobe's Clinical Hematology 11th ed. 2004 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 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。

機構は、9 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 等) 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。また、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、CML において自然経過で CyR、HR が得られることはないこと、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、CyR が臨床的にも重要な指標の一つであると考ええる。

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。

機構は、Ph+ ALL における 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、初発 Ph+ ALL に対しては CHR を得ることを目標に多剤併用化学療法が、特に近年ではイマチニブ併用下で行われるが、化学療法のみでは治療困難であり、第一寛解期の HSCT が推奨されていること (In: Hematology 2007 American Society of Hematology Education Program Book) 再発又は難治性の Ph+ ALL に対しては既存の化学療法により (再) 寛解導入療法が実施されるが、日本造血細胞移植学会の「造血幹細胞移植の適応ガイドライン」(vol 6) では、HSCT が推奨されていること、HSCT の治療成績は非寛解期よりも寛解期で優れること (Bone Marrow Transplant 2008; 41: 447-53、Blood 2002; 100: 2357-66、

N. Engl. J. Med. 2000; 342: 998-1006 等)から、Ph+ ALL の治療の中心は HSCT であり、HSCT の適応を有する患者に対する化学療法の施行目的は、初回或いは再発又は難治性のいずれの場合においても、CHR での移植を可能にすることであると考える。また、HSCT の適応がない患者においても、Ph+ ALL における CHR と OS の延長の関係については不明であるものの、CHR が得られることによる腫瘍細胞減少から症状緩和が期待できること、急性白血病においては、治療効果の判断指標の一つとして従来から CHR が用いられ臨床現場で広く受け入れられていることから、CHR を有効性の評価指標とすることは可能であると判断した。

以上より、機構は、HR を Ph+ ALL の有効性評価の指標とすることは受け入れ可能と考え、また、CyR 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) 海外臨床試験における疾患・病期別の有効性について

CML-CP に対する有効性について

CML-CP 患者を対象に実施された、海外第 相試験 (CA180-013 試験)、海外第 相試験 (CA180-034 試験) における Major CyR の結果は下表の通りであった。

最良細胞遺伝学的効果	n (%)					
	CA180-013 試験		CA180-034 試験			
	70mg BID		QD		BID	
	イマチニブ不耐容 99 例	イマチニブ抵抗性 288 例	100mg 167 例	140mg 167 例	50mg 168 例	70mg 168 例
Major CyR	81 (81.8)	159 (55.2)	106 (63.5)	105 (62.9)	103 (61.3)	103 (61.7)
CCyR	77 (77.8)	130 (45.1)	83 (49.7)	84 (50.2)	84 (50.0)	90 (53.9)
PCyR	4 (4.0)	29 (10.1)	23 (13.8)	21 (12.6)	19 (11.3)	13 (7.8)

用量調節規定

CA180-013 試験：疾患の増悪がみられた場合は 1 回 90mg までの増量が、有害事象がみられた場合は 2 段階 (1 回 50mg 及び 40mg、いずれも BID) の減量が可能とされた。

CA180-034 試験：疾患の増悪又は副作用が発現した場合、100mg QD では 1 回 80~140mg、140mg QD では 80~180mg まで、50mg BID では 1 回 40~70mg まで、70mg BID では 1 回 40~90mg の範囲で増減量が可能とされた。

機構は、CA180-013 試験成績から、イマチニブ不耐容例及び抵抗性例ともに、また、CA180-034 試験成績から、100mg QD、140mg QD、50mg BID 及び 70mg BID のいずれの用法・用量でも、一定の Major CyR が得られていることを確認した。

また、600mg/日以下のイマチニブによる治療に抵抗性の CML-CP では高用量イマチニブが一部の症例で有効であることが報告されているため (Blood 2003; 101: 473-5) 当該症例を対象に本薬 70mg BID とイマチニブ 400mg BID の有効性が、ランダム化非盲検第 相試験にて検討された結果 (CA180-017 試験) 本薬群及びイマチニブ群における 12 週間目の Major CyR はそれぞれ 36/101 例 (35.6%) 及び 14/49 例 (28.6%) であり、CCyR はそれぞれ 22/101 例 (21.8%) 及び 4/49 例 (8.2%) であった。

以上より、機構は、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、本薬により一定の CyR が得られたこと、本薬による CyR は既存治療である高用量イマチニブと同程度であると示唆されていることから、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。

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、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; 2225-8) 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; 451-5) であること、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; 1423-32、N Engl J Med 2006: 355; 2408-17) 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 の専門家集団の ELN によるコンセンサス会議では、早期 CML-CP 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最良効果で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を求め、申請者は下表を提出した。

治療開始後各時点での有効性評価 (海外第 相試験)

	CA180-013 試験 n (%)	CA180-017 試験 n (%)
症例数	387 例	101 例
治療開始 3 カ月の時点での HR	343 (88.6)	93 (92.1)
治療開始 6 カ月の時点での CyR (complete, partial, minor, minimal)	241 (62.3)	66 (65.3)
治療開始 6 カ月の時点での Major CyR	187 (48.3)	44 (43.6)
治療開始 12 カ月の時点での Major CyR	226 (58.4)	53 (52.5)
治療開始 12 カ月の時点での CCyR 又は MMR*(3log 以上の BCR/ABL の減少)	199 (51.4)	39 (38.6)

* : MMR: major molecular response

なお、海外第 相試験 (CA180-034 試験) については、最終報告による本薬の治療開始後各時点での有効性評価結果を申請者に照会中である。

また、MMR に関し、CA180-034 試験では下表の結果が得られている。

MMR の結果 (海外第 相試験 : CA180-034 試験)

	100mg QD	140mg QD	50mg BID	70mg BID
評価例数	154	144	156	146
MMR 例 (%)	57(37.0)	55(38.2)	59(37.8)	56(38.4)

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。

CML-AP に対する有効性について

CML-AP を対象とした海外第 相試験 (CA180-005 試験) において、主要評価項目である Major HR は 112/174 例 (64.4%)、Overall HR は 139/174 例 (79.9%) であった。また、副次

的評価項目の一つである Major CyR は、イマチニブ不耐容例では 5/13 例 (38.5%)、イマチニブ抵抗性例では 65/161 例 (40.4%) であった (「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 < 提出された試験成績の概略 > 3) 海外第 相試験」の項参照)。

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 及び 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。

CML-BC に対する有効性について

CML-MBC を対象とした海外第 相試験 (CA180-006 試験) 及び CML-LBC を対象とした海外第 相試験 (CA180-015 試験) において、主要評価項目の Major HR はそれぞれ 36/109 例 (33.0%) 及び 17/48 例 (35.4%)、Overall HR はそれぞれ 54/109 例 (49.5%) 及び 19/48 例 (39.6%)、また、副次的評価項目の一つである Major CyR はそれぞれ 37/109 例 (33.9%) 及び 25/48 例 (52.1%) であった (「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 < 提出された試験成績の概略 > 4) 及び 6) 海外第 相試験」の項参照)。

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 及び 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-MBC 及び CML-LBC とともに、本薬の有効性は認められると判断した。

Ph+ ALL に対する有効性について

Ph+ ALL 患者を対象とした海外第 相試験 (CA180-015 試験) において、主要評価項目の Major HR は 19/46 例 (41.3%)、Overall HR は 22/46 例 (47.8%) であり、副次的評価項目の一つである Major CyR は 26/46 例 (56.5%) であった (「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 < 提出された試験成績の概略 > 6) 海外第 相試験」の項参照)。

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 が得られたこと、また、一定の CyR が得られたことが確認できたことから、Ph+ ALL において本薬の有効性は認められると判断した。

(3) 日本人における有効性について

申請者は、日本人における本薬の有効性について、以下の説明をしている。

国内CA180-031試験 (第 相期) 及び海外第 相試験5試験 (CA180-005、CA180-006、CA180-013、CA180-015及びCA180-017試験) の有効性をまとめた結果、本薬の最良効果でのHR及びCyRは下表のとおりであった。

CML-CP

試験番号	国内臨床試験	海外臨床試験					
	CA180-031 第 相期 n (%)	CA180-013 n (%)	CA180-017 本薬群 n (%)	CA180-034 n (%)			
用法・用量	70mg BID	70mg BID	70mg BID	100mg QD	140mg QD	50mg BID	70mg BID
症例数	12	387	101	167	167	168	168
CHR	11 (92)	352 (91)	94 (93)	153 (92)	145 (87)	155 (92)	148 (88)
CCyR	5 (42)	207 (54)	22 (22)	83 (50)	84 (50)	84 (50)	90 (54)
Major CyR	7 (58)	240 (62)	36 (36)	106 (63)	105 (63)	103 (61)	103 (61)

CML-AP及びCML-BC

	国内臨床試験	海外臨床試験	国内臨床試験	海外臨床試験	
試験番号	CA180-031	CA180-005	CA180-031	CA180-006	CA180-015
対象病期	CML-AP n (%)	CML-AP n (%)	CML-BC n (%)	CML-MBC n (%)	CML-LBC n (%)
症例数	7	174	4	109	48
CHR	2 (29)	87 (50)	0 (0)	28 (26)	14 (29)
Major HR	6 (86)	112 (64)	1 (25)	36 (33)	17 (35)
CCyR	1 (14)	58 (33)	0 (0)	29 (27)	22 (46)
Major CyR	2 (29)	70 (40)	1 (25)	37 (34)	25 (52)

Ph+ ALL

	国内臨床試験	海外臨床試験
試験番号	CA180-031	CA180-015
症例数	13	46
CHR	1 (8)	16 (35)
Major HR	5 (38)	19 (41)
CCyR	6 (46)	25 (54)
Major CyR	7 (54)	26 (57)

機構は、国内試験結果からは、CML-CP及びPh+ ALLについては海外試験と同程度の有効性が得られていること、CML-AP及びBCについては日本人で外国人より有効性が劣る傾向が認められてはいるものの、国内症例の情報は限定的であり、Ph染色体を病因とするCMLに民族差はないと考えられることから、国内試験結果を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。

(4) イマチニブ抵抗性のCMLにおける有効性について

bcr-abl 変異別の有効性

申請者は、*bcr-abl* 点突然変異別の有効性について、以下のように説明している。

CML-CPを対象とした海外第 相試験(CA180-013 試験)のイマチニブ抵抗性例を *bcr-abl* 点突然変異の有無に分け、*bcr-abl* 点突然変異の有無による本薬の有効性の差異を検討した(下表)(機構注:当該説明内容は、承認申請時点の中間成績に基づくものである。)点突然変異無しの症例は Bcr-Abl 過剰発現又は多剤耐性遺伝子発現等を含むと考えられるが、抵抗性機序が不明の症例である。検討の結果、本薬の投与により *bcr-abl* 点突然変異の有無に関わらず寛解例が認められた。*bcr-abl* 点突然変異を有する症例においても、本薬により、イマチニブ及び本薬による細胞増殖阻害活性の IC₅₀ が極めて高値を示す T315I 変異を除いて、検討された全ての点突然変異に対し寛解例が認められた。

以上より、*bcr-abl* 点突然変異の有無によらず、本薬は一定の有効性を示したと考える。

イマチニブ抵抗性の症例における *bcr-abl* 変異別の HR 及び CyR

	症例数	n (%)		
		CHR	Major CyR	CCyR
イマチニブ抵抗性症例	133	122 (92)	79 (59)	65 (49)
<i>bcr-abl</i> 変異なし	139	123 (88)	70 (50)	58 (42)
<i>bcr-abl</i> 変異あり				

	症例数	n (%)		
		CHR	Major CyR	CCyR
M244V	16	16 (100)	12 (75)	9 (56)
G250E	21	21 (100)	13 (62)	11 (52)
Y253F/H/K	14	13 (93)	9 (64)	9 (64)
E255K/V	9	8 (89)	4 (44)	3 (33)
T315I	3	0	0	0
F317L	4	3 (75)	0	0
M351T	15	15 (100)	8 (53)	8 (53)
E355G	6	6 (100)	3 (50)	1 (17)
H396R/P	16	13 (81)	7 (44)	6 (38)

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 アミノ酸変異に対しても一定の 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。

機構は、*bcr-abl* 点突然変異を有する症例に対する有効性の検討の結果、T315I 変異例では有効例が認められていないことから、本薬の投与開始にあたって、*bcr-abl* 点突然変異等を検査する必要性について、申請者に照会中である。

以上の機構の見解については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

初期抵抗性と獲得抵抗性

本薬の臨床試験では、初期抵抗性と獲得抵抗性が定義され、患者の組み入れが行われていた（「4.3 臨床の有効性及び安全性に関する資料 < 提出された試験成績の概略 >」の項参照）。

機構は、イマチニブによる治療に対し初期抵抗性又は獲得抵抗性を示す症例において、本薬の有効性に差異はないか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

イマチニブによる治療において、初期抵抗性例と獲得抵抗性例では、HR については差がないと考えており、CyR に関しては、本薬は、イマチニブに対し初期抵抗性例よりも獲得抵抗性例において CyR をより得られるようであるが、1年後の Major CyR 率は同程度であり、全般的にはイマチニブに対し初期抵抗性と獲得抵抗性のいずれにも同様の有効性を示すものと考えられる（下表）。

CML-CP における初期抵抗性例及び獲得抵抗性例の CHR (CA180-034 試験：1年観察)

n/N (%)	100mg QD	50mg BID	140mg QD	70mg BID
初期抵抗性例	65/75 (86.7)	83/88 (94.3)	66/78 (84.6)	72/81 (88.9)
獲得抵抗性例	44/49 (89.8)	31/36 (86.1)	39/45 (86.7)	40/45 (88.9)

CML-CP における初期抵抗性例及び獲得抵抗性例の Major CyR (CA180-034 試験：1年観察)

n/N (%)	100mg QD	50mg BID	140mg QD	70mg BID
初期抵抗性例	37/75 (49.3)	40/88 (45.5)	37/78 (47.4)	38/81 (46.9)
獲得抵抗性例	35/49 (71.4)	23/36 (63.9)	31/45 (68.9)	29/45 (64.4)

以上より、機構は、初期抵抗性例、獲得抵抗性例ともに、本薬による有効性が期待できると考える。

(5) イマチニブ治療抵抗性例と不耐容例での有効性の差異について

機構は、本薬の有効性をイマチニブ抵抗性例と不耐容例とで明確に比較することは困難であると考え、国内及び海外試験成績において、いずれの症例においても CyR 又は HR が得られていたことから(「4.3 臨床の有効性及び安全性に関する資料<提出された試験成績の概略>」の項参照)、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。

(6) 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には、体液貯留、QT/QTc 間隔延長、出血関連事象及び間質性肺疾患 (ILD) があり、本薬の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臨床検査の項目とその実施時期については、資材等を用いて適切に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、各有害事象における検討項目毎に記載する。

なお、海外臨床試験及び国内臨床試験における安全性評価対象症例数の内訳は下表のとおりである。

安全性評価対象症例数 (海外臨床試験成績)

相	試験番号	症例数				計
		CML-CP	CML-AP	CML-MBC	CML-LBC/ Ph+ ALL	
I	CA180-002	該当せず*	12	23	11	46
II	CA180-005	0	174	0	0	174
	CA180-006	0	0	109	0	109
	CA180-013	387	0	0	0	387
	CA180-015	0	0	0	94	94
	CA180-017	101	0	0	0	101
	小計	488	186	132	105	911
III	CA180-034	662	0	0	0	662
	CA180-035	0	316	148	145	609
	小計	662	316	148	145	1271
合計		1150	502	280	250	2182

* : BID 法に 23 例、QD 法に 22 例組み入れられたが、用法・用量が異なることから、安全性解析としては加えていない。

安全性評価対象症例数（国内臨床試験成績）

試験番号	症例数				計
	第 相期 CML-CP	第 相期 CML-CP	第 相期 CML-AP/BC	第 相期 Ph+ ALL	
CA180-031	18	12	11	13	54

(1) 血液学的検査値異常について

疾患別の Grade 3 以上の血液学的検査値異常は以下のとおりであった。

Grade 3 以上の血液学的検査値異常（海外臨床試験併合解析）

	発現例数/全症例数 (%)				計 2182 例
	CML-CP 1150 例	CML-AP 502 例	CML-MBC 280 例	CML-LBC/ Ph+ ALL 250 例	
好中球減少症	529/1142 (46.3)	341/499 (68.3)	220/275 (80.0)	191/244 (78.3)	1281/2160 (59.3)
血小板減少症	466/1145 (40.7)	355/499 (71.1)	224/275 (81.5)	192/247 (77.7)	1237/2166 (57.1)
貧血	212/1145 (18.5)	274/499 (54.9)	207/275 (75.3)	112/247 (45.3)	805/2166 (37.2)
白血球減少症	272/1145 (23.8)	242/499 (48.5)	174/275 (63.3)	168/247 (68.0)	856/2166 (39.5)

Grade 3 以上の血液学的検査値異常（国内臨床試験）

	発現例数/全症例数 (%)			
	第 相期 CML-CP 18 例	第 相期 CML-CP 12 例	第 相期 CML-AP/BC 11 例	第 相期 Ph+ ALL 13 例
白血球減少症	5/18 (27.8)	4/12 (33.3)	6/11 (54.5)	11/13 (84.6)
好中球減少症	8/18 (44.4)	8/12 (66.7)	9/11 (81.8)	12/13 (92.3)
血小板減少症	8/18 (44.4)	9/12 (75.0)	8/11 (72.7)	9/13 (69.2)
ヘモグロビン減少	5/18 (27.8)	5/12 (41.7)	8/11 (72.7)	8/13 (61.5)

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、Grade 3 以上の血液学的検査値異常が認められた症例の割合は、国内外とも比較的高い割合で認められており、本薬投与時には適切に血液学的検査が実施され、感染症コントロールや輸血等により適切な管理がなされるべきと考える。

(2) 出血関連事象について

海外臨床試験における疾患別の Grade 3 以上の出血関連事象は以下のとおりであった。

Grade 3 以上の出血関連事象（海外臨床試験併合解析）

	n (%)				計 2182 例
	CML-CP 1150 例	CML-AP 502 例	CML-MBC 280 例	CML-LBC/ Ph+ ALL 250 例	
出血	28 (2.4)	55 (11.0)	34 (12.1)	19 (7.6)	136 (6.2)
消化管出血	19 (1.7)	39 (7.8)	25 (8.9)	12 (4.8)	95 (4.4)
中枢神経系出血	0 (0)	2 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.6)	7 (0.3)
その他	10 (0.9)	16 (3.2)	9 (3.2)	4 (1.6)	39 (1.8)

また、国内臨床試験における疾患別の Grade 3 以上の出血関連事象は、第 相期の CML-CP で脳出血 1/18 例 (5.6%)、第 相期の Ph+ ALL で胃腸出血 1/13 例 (7.7%)、脳出血 1/13 例 (7.7%) 及びその他 2/13 例 (15.4%) であった。

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、Grade 3 以上の消化管出血及び脳出血が国内外とも認められていることを確認した。出血関連事象は、

原疾患による血小板減少症が原因になることも考えられるが、本薬は血小板凝集抑制作用も有することから（「3.3 毒性試験に関する資料」の項参照）血液学的検査を適切なモニタリング頻度で行い、他の血小板凝集抑制作用を有する薬剤の併用を避け、必要に応じて輸血や減量・休薬を行う等の管理が適切になされるよう医療現場へ注意喚起すべきと考える。

(3) 体液貯留について

海外臨床試験においては、Grade 3以上の体液貯留が10%（223/2182例）にみられ、このうち特に重篤な胸水が6%（141/2182例）、心嚢液貯留が1%（25/2182例）にみられた。

体液貯留（海外臨床試験併合解析）

有害事象名	発現頻度 (%)									
	計 2182例		CML-CP 1150例		CML-AP 502例		CML-MBC 280例		CML-LBC/ Ph+ ALL 250例	
	全 Grade	Grade 3-5	全 Grade	Grade 3-5	全 Grade	Grade 3-5	全 Grade	Grade 3-5	全 Grade	Grade 3-5
体液貯留	47	10	43	9	53	10	55	17	46	9
表在性浮腫	30	1	26	<1	34	1	36	3	31	1
胸水	27	6	24	5	30	6	34	12	26	8
その他の体液貯留	15	5	12	4	18	5	23	8	14	3
全身性浮腫	5	<1	3	<1	6	1	8	1	6	1
うっ血性心不全 /心機能障害	4	2	4	3	4	1	5	3	2	1
心嚢液貯留	5	1	3	<1	6	2	9	3	4	1
肺水腫	3	1	2	1	4	1	5	1	4	1
腹水	1	<1	<1	0	2	<1	3	1	2	1
肺高血圧症	2	1	1	<1	2	<1	3	1	1	1

体液貯留（国内臨床試験）

有害事象	n (%)									
	計 54例		第 相期 CML-CP 18例		第 相期 CML-CP 12例		第 相期 CML-AP/BC 11例		第 相期 Ph+ ALL 13例	
	全 Grade	Grade 3-5	全 Grade	Grade 3-5	全 Grade	Grade 3-5	全 Grade	Grade 3-5	全 Grade	Grade 3-5
浮腫	17 (31)	0	7 (39)	0	2 (17)	0	1 (9)	0	7 (54)	0
末梢性浮腫	5 (9)	0	1 (6)	0	2 (17)	0	2 (18)	0	0	0
顔面浮腫	4 (7)	0	1 (6)	0	1 (8)	0	2 (18)	0	0	0
眼瞼浮腫	9 (17)	0	1 (6)	0	4 (33)	0	2 (18)	0	2 (15)	0
咽頭浮腫	1 (2)	0	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0
胸水	14 (26)	1 (2)	4 (22)	1 (6)	2 (17)	0	4 (36)	0	4 (31)	0
肺水腫	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)	0	0
心嚢液貯留	2 (4)	0	0	0	0	0	2 (18)	0	0	0
心不全	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0
体液貯留	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0
腹水	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0

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。

(4) QT/QTc 間隔延長について

申請者は、本薬の QT/QTc 間隔延長について以下のように考察している。

非臨床試験成績から、本薬は潜在的な QT/QTc 間隔延長作用を有するため、海外第 相試験及び第 相試験のデータを用い、心電図パラメータ、特に QT/QTc 間隔への影響を検討し、不整脈又は心電図所見に関連した心臓血管系障害について考察した結果、本薬には急性の QT/QTc 間隔延長の作用はないことが示唆された。長期投与においては QTcF 間隔（中央値）が投与前に比較し約 3～6msec 延長し、その 95% CI の上限は 8msec 未満であった。

心伝導障害（海外臨床第 I 相及び第 II 相試験）

		n (%) (N=911)
心臓障害	心室性不整脈	2 (<1)
	心室性頻脈	2 (<1)
	不整脈	7 (1)
	上室性不整脈	2 (<1)
	結節性不整脈	2 (<1)
全身障害及び投与局所様態	死亡/突然死	5 (1)
臨床検査	心電図 QT 補正間隔延長	11 (1)
	心電図 QT 間隔延長	4 (<1)
	ECG 変化	1 (<1)
	ECG 異常 P 波	1 (<1)
	ECG 再分極異常	1 (<1)
神経系障害	失神	18 (<2)
	血管迷走神経性失神	5 (1)
	痙攣	10 (1)
	失神寸前の状態	2 (<1)

11 例に QT 延長の有害事象が報告されているが、QTcF が 500msec 超となったものは 5 例（1%未満）であり、いずれの試験においても *torsade de pointes* は見られなかった。QT 変化のため、2 例で本薬の投与を中止した。

海外第 相試験（CA180-034 試験）における QT 間隔の変化（中央値）は、100mg QD、50mg BID、140mg QD 及び 70mg BID でそれぞれ平均 2msec、5msec、1msec 及び 5msec であった。また、投与前に比べ、60msec を超えた延長はそれぞれ 3 例（2%）、2 例（1%）、7 例（5%）及び 3 例（2%）に見られた。5 例（100mg QD で 1 例、140mg QD 及び 70mg BID で各 2 例）で、500msec を超えた QTcF の延長がみられた。*torsade de pointes* は見られなかった。

国内臨床試験では、CML の 1 例で、洞性徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、心不全及び心電図 QT 補正間隔延長のため投与中止された。当該症例における心電図 QT 補正間隔は、投与前 431msec から 11 日目に 482msec に延長したことから、投与を中止し、同日の再測定では 446msec となり、10 日後 429msec に回復した。

機構は、本薬が QT/QTc 間隔延長をきたすリスクは比較的低いと考えられるものの、他の併用薬や電解質異常等の QT/QTc 間隔延長のリスク因子を有する症例に関しては、適切な対処がなされるよう、資材等を用いて医療現場へ注意喚起されるべきと考える。

（5）心臓血管系事象について

海外臨床試験における疾患別の Grade 3 以上の心臓血管系事象は以下のとおりであった。

Grade 3 以上の心臓血管系事象（海外臨床試験併合解析）

	n (%)				
	CML-CP 1150 例	CML-AP 502 例	CML-MBC 280 例	CML-LBC /Ph+ ALL 250 例	計 2182 例
心臓血管系事象	45 (3.9)	11 (2.2)	13 (4.6)	2 (0.8)	71 (3.3)
急性冠症候群	1 (0.09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.05)
狭心症	6 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (0.3)
不整脈（頻脈を含む）	8 (0.7)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	9 (0.4)
心肥大	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
うっ血性心不全/心機能異常	22 (1.9)	2 (0.4)	5 (1.8)	2 (0.8)	31 (1.4)
肺性心	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	1 (0.05)
心筋梗塞	2 (0.2)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	3 (0.1)
心筋炎	0 (0)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0)	2 (0.09)
動悸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心嚢水貯留	9 (0.8)	8 (1.6)	6 (2.1)	0 (0)	23 (1.1)
心膜炎	2 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.09)
心室性不整脈（心室性頻脈を含む）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

一方、国内臨床試験（CA180-031 試験）では、Grade 3 以上の心臓血管系事象は認められていない。

機構は、心臓血管系有害事象の発現頻度は少ないものの、海外では重篤例も認められていることから、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、適切に医療現場へ情報提供がなされるべきと考える。

（6）ILD について

本薬は、体液貯留以外の機序による肺障害が起こり得ることが報告されていることから（Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 814-8）国内 CA180-■■■■試験における「肺炎」によるとされる死亡例について、ILD の可能性がないか説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

当該症例は Ph+ ALL 第 3 再発期の症例であり、本薬投与後 2 カ月目に肺炎と診断され投与が中断された後、抗菌薬、抗真菌薬等でも症状は改善しなかった。各種病原菌検査は陰性であったが、胸部 CT 診断でびまん性肺胞障害の合併が疑われる所見を認め、呼吸状態が悪化し死亡に至った。治験責任医師の判断では感染性の肺炎と診断されたが、鑑別疾患としては薬剤アレルギー性肺障害が挙げられており、申請者としても、感染症を裏付ける所見が得られていないことから、薬剤性の ILD の可能性は否定できないと考える。

機構は、国内症例でも 1/54 例（1.8%）で ILD 発症が疑われる状況であることを確認した。機構は、海外での ILD に関する最新報告を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

海外臨床試験 8 試験 2182 例の臨床データベースにおいて、最初の試験開始後 4 年 11 カ月*現在 14 例（0.64%）で ILD が報告されている。これらの多くの症例は感染症が呼吸器症状と臨床経過に関連していると考えられ、抗菌薬及び抗真菌薬、抗ウイルス薬による治療により回復し、その大部分では本薬の投与が再開されたが、ILD の再発又は悪化は認められていない。また、市販後に報告された有害事象に関するデータベース「Corporate Adverse Events Reporting and Evaluation System (CARES)」では、2006 年 6 月 28 日から 2008 年 6 月 27 日までに、本薬投与患者数は 5953 名と推測され、このうち 4 例（0.07%）で ILD が報告されている。

機構は、発現頻度は高くないものの、これまでに本薬による ILD の発症が確認されてお

*新薬承認情報提供時に置き換え

り、また、その発現機序は現時点で不明であることから、製造販売後において引き続き重点調査項目として関連情報を収集し、慎重に検討すべき項目と考える。また、呼吸器に関連する症状が急激に発現又は悪化した場合には、本薬投与を中断し、適切な診断・処置を行うことを注意喚起する必要があると判断した。

なお、現在国内で実施中の第 相試験 (CA180- 試験) において、ILD が 1 例認められており (「4.3 臨床的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」の項参照) 当該症例の詳細を照会中である。

(7) 肝胆道系障害について

海外臨床試験における疾患別の Grade 3 以上の肝胆道系障害は以下のとおりであった。

Grade 3 以上の肝胆道系障害 (海外臨床試験併合解析)

	n (%)				
	CML-CP 1150 例	CML-AP 502 例	CML-MBC 280 例	CML-LBC/ Ph+ ALL 250 例	計 2182 例
血中ビリルビン増加	9/1141 (0.8)	5/497 (1.0)	11/271 (4.1)	11/243 (4.5)	36/2152 (1.7)
ALT 増加	9/1139 (0.8)	6/497 (1.2)	10/271 (3.7)	11/243 (4.5)	36/2150 (1.7)
AST 増加	10/1142 (0.9)	20/497 (4.0)	17/272 (6.3)	17/245 (6.9)	64/2165 (3.0)

また、国内臨床試験における疾患別の Grade 3 以上の肝胆道系障害は、第 相期の CML-CP では AST 増加 2/18 例 (11.1%) 及び ALT 増加 1/18 例 (5.6%)、第 相期の CML-CP では ALT 増加 1/12 例 (8.3%)、並びに Ph+ ALL では AST 増加 4/13 例 (30.8%) 及び ALT 増加 1/13 例 (7.7%) であった。

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、肝胆道系障害が一定の割合で国内外ともに発現することを確認した。他の TKI では肝胆道系障害に関し注意が必要とされていることから、本薬においても製造販売後に引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場へ情報提供されるべきと考える。

(8) 皮膚及び皮下組織障害について

10%以上の発現率を有する有害事象の一つとして発疹が挙げられており、Grade 3 以上の発疹は海外臨床試験の併合解析では、副作用として全症例で 19/2182 例 (0.9%)、掻痒症 2/2182 例 (0.09%) であった。

また、国内臨床試験における疾患別の Grade 3 以上の皮膚及び皮下組織障害は、第 相期の CML-CP で発疹 1/13 例 (7.7%)、CML-AP/BC で点状出血 1/11 例 (9.1%) であった。

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、皮膚及び皮下組織障害が国内外ともに一定の割合で発現することを確認した。他の TKI で皮膚及び皮下組織障害に関し注意が必要とされていることから、本薬においても製造販売後に引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場へ情報提供されるべきと考える。

(9) 国内外における安全性の差異について

機構は、本薬の日本人と外国人における安全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。

国内第 / 相試験 (CA180-031 試験) と海外第 相試験 5 試験 (CA180-013、CA180-017、CA180-005、CA180-006、CA180-015 試験) 及び実施中の海外第 相試験 (CA180-034、CA180-035 試験) の中間成績との比較を行った。海外臨床試験に比較して国内臨床試験における各有害事象及び投与中止を必要とした因果関係の否定できない有害事象の発現頻度は、全般的に同程度又はやや低い。筋痛及び血液毒性の発現頻度は国内で高い傾向が示唆され

た(下表)。

有害事象(非血液毒性:CML-CP)

有害事象	海外試験(1150例) n(%)		国内試験(30例) n(%)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
筋痛	165(14)	5(<1)	8(27)	0

Grade3以上の血液毒性(CML-CP)

有害事象	海外試験(1150例)	国内試験(30例)
好中球減少症	529/1142(46%)	16(53%)
血小板減少症	466/1145(41%)	17(57%)
貧血	212/1145(19%)	10(30%)

また、国内臨床試験におけるCML-AP、CML-BC及びPh+ ALLの症例数が特に限られているため十分な比較はできないが、国内臨床試験においてCML-AP及びPh+ ALLでは発熱が、CML-BCでは胸水の発現率が海外試験より高い傾向が見られたものの、投与中止理由とはならなかった。

有害事象(非血液毒性:CML-AP、CML-BC及びPh+ ALL)

有害事象	海外試験						国内試験(第 相部分)					
	CML-AP n(%)		CML-MBC n(%)		CML-LBC/ Ph+ ALL n(%)		CML-AP n(%)		CML-BC n(%)		Ph+ ALL n(%)	
例数	502		280		250		7		4		13	
Grade	G1	G3	G1	G3	G1	G3	G1	G3	G1	G3	G1	G3
胸水	149(30)	30(6)	94(34)	33(12)	66(26)	19(8)	1(14)	0	3(75)	0	4(31)	0
発熱	196(39)	20(4)	156(56)	22(8)	116(46)	15(6)	3(43)	0	1(25)	0	6(46)	0

また、減量及び休薬については、国内試験より海外試験で高い傾向があったが、観察期間が国内臨床試験は6カ月、CMLAP、CML-BC及びPh+ ALLでは3カ月、海外第 相試験は2年以上となっていたことが関与していると考えられた。

減量及び休薬(CML-CP)

	n(%)	
	海外第 相試験 CA180-013、CA180-017	国内第 / 相試験 CA180-031
	488例	30例
減量した症例数	378(77)	16(53)
減量理由	血液毒性	202(41)
	非血液毒性	145(30)
	その他	31(6)
休薬した症例数	435(89)	28(93)
休薬理由	血液毒性	236(48)
	非血液毒性	169(35)
	その他	30(6)

減量及び休薬(CML-AP、CML-BC及びPh+ ALL)

	n(%)	
	海外第 相試験 CA180-005、CA180-006、CA180-015	国内第 / 相試験 CA180-031
	377例	24例
減量した症例数	183(49)	8(33)
減量理由	血液毒性	76(20)
		4(17)

		n (%)	
		海外第 相試験 CA180-005、CA180-006、CA180-015 377 例	国内第 / 相試験 CA180-031 24 例
	非血液毒性	81 (21)	4 (17)
	その他	26 (7)	0
休薬した症例数		269 (71)	16 (67)
休薬理由	血液毒性	104 (28)	7 (29)
	非血液毒性	145 (38)	6 (25)
	その他	20 (5)	2 (8)

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。また、上記の筋痛、血液毒性、体液貯留等、国内外で発現率が異なる有害事象も示唆されていると考える。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。

(10) イマチニブ不耐容例での安全性について

機構は、イマチニブに抵抗性の症例と不耐容の症例での本薬の安全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。

イマチニブ抵抗性例と不耐容例で、有害事象及びその程度に違いは見られなかった（下表）。

海外臨床試験における有害事象

	n (%)			
	イマチニブ抵抗性 879 例		イマチニブ不耐容 271 例	
	全 Grade	Grade 3-5	全 Grade	Grade 3-5
因果関係の否定できない全有害事象	797 (91)	407 (46)	256 (94)	125 (46)
投与中止に至った 因果関係の否定できない有害事象	71 (8)	45 (5)	29 (11)	19 (7)
投与中断又は減量を要した 因果関係の否定できない有害事象	480 (55)	345 (39)	162 (60)	98 (36)

本薬は、イマチニブと同様に複数のチロシンキナーゼへの阻害作用を示すことから、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（交叉不耐容）ことが懸念される。機構は、イマチニブに不耐容の症例での本薬の安全性について、イマチニブ不耐容の原因となった有害事象が、本薬投与時にも同様に発現しているか否かを説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の臨床試験で用いたイマチニブ不耐容の定義は、「1日 400mg 以下のイマチニブ投与との因果関係の否定できない Grade 3 以上の有害事象で、投与中止を要するもの」としているが、血液毒性については本薬で高率に認められる有害事象であるため、交叉不耐容の検討からは除いた。機構は、血液毒性も含めた交叉不耐容について、申請者に照会中である。

国内第 / 相試験（CA180-031 試験）における「不耐容」の内容は、CML ではイマチニブ不耐容とし、Ph+ ALL では前治療（機構注：登録された全例にイマチニブ投与歴があ

った。)に対し不耐容とした。本薬が投与されたイマチニブ又は前治療に不耐容の 19 例 (CML-CP 12 例、CML-AP/BC 3 例、Ph+ ALL 4 例)のうち、12 例にイマチニブ不耐容の理由となったものと同じ副作用が生じていると疑われた。不耐容の理由となった主な事象は、皮疹 5 例、筋痛、嘔吐各 3 例であった。本薬投与による Grade 3 以上の有害事象のうち、イマチニブの不耐容の理由と同じと考えられたものは、AST 増加 (Ph+ ALL 1 例、投与中断せず回復)であった。

海外臨床試験では、イマチニブ不耐容例の殆どが CML-CP であったため、CML-CP を対象とした CA180-013 試験及び CA180-034 試験で検討した。CA180-013 試験に組み入れられたイマチニブ不耐容例のうち、非血液毒性について検討可能であった 73 例では、イマチニブ不耐容例の主な理由は、発疹、肝毒性及び筋痛であった。交叉不耐容は 3/73 例で疑われ、その理由は発疹、悪心・嘔吐、心臓障害 (代償性心不全及び冠動脈疾患)各 1 例であった。当該有害事象は一過性で、本薬の投与量を調節することで、投与継続可能であった。CA180-034 試験では、非血液毒性によるイマチニブ不耐容例 (138 例)の主なイマチニブ投与中止理由は、発疹及び肝毒性であった。交叉不耐容は 6 例で疑われ、このうち 4 例 (発疹、下痢、疲労・偏頭痛、疲労・頭痛各 1 例)では減量して投与が継続され、2 例 (皮疹、疼痛各 1 例)では投与が中止された。海外臨床試験において、イマチニブ不耐容の理由と同じ Grade 3 以上の非血液毒性が発現した症例は、投与が中止された 2/211 例であった。

以上より、本薬とイマチニブには殆ど交叉不耐容性はなく、イマチニブ不耐容と同じ理由による本薬投与中止はまれであり、殆ど全例で本薬の投与継続は可能であった。

機構は、以下のように考える。

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、少数例ではあるが認められていること、本薬が製造販売後に多数の患者に使用された場合には、交叉不耐容の事象が重篤化する可能性も否定は出来ないことから、イマチニブ不耐容例に本薬を使用する場合は慎重な観察等、注意が必要である。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。

(11) 疾患・病型別の安全性について

機構は、疾患・病型別の安全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。

海外第 相試験 5 試験 (CA180-013、CA180-017、CA180-005、CA180-006 及び CA180-015 試験)の 2 年間投与の成績及び実施中の海外第 相試験 (CA180-034 及び CA180-035 試験)の中間成績の集計に基づき検討した。

死亡例

	症例数 (%)			
	CML-CP 1150 例	CML-AP 502 例	CML-MBC 280 例	CML-LBC 115 例
投与終了 30 日以内の死亡	21 (1.8)	52 (10.4)	97 (34.6)	33 (28.7)
死亡	53 (4.6)	111 (22.1)	161 (57.5)	63 (54.8)
死亡理由				
原疾患の増悪	17 (1.5)	44 (8.8)	103 (36.8)	33 (28.7)
副作用	2 (0.2)	2 (0.4)	6 (2.1)	0
感染	8 (0.7)	27 (5.4)	26 (9.3)	13 (11.3)
心血管障害	6 (0.5)	5 (1.0)	4 (1.4)	2 (1.7)
致死性出血	5 (0.4)	9 (1.8)	10 (3.6)	6 (5.2)
不明	5 (0.4)	8 (1.6)	0	1 (0.9)
その他	10 (0.9)	16 (3.2)	12 (4.3)	8 (7.0)

疾患の進行とともに、死亡率は高くなっていったが、主に原疾患の増悪によるもので、次いで感染、致死性の出血も疾患の進行とともに増加していた。

Grade 3 以上の有害事象

有害事象	症例数 (%)			
	CML-CP 1150 例	CML-AP 502 例	CML-MBC 280 例	CML-LBC/Ph+ ALL 250 例
体液貯留				
胸水	59 (5)	30 (6)	33 (12)	19 (8)
うっ血性心不全	36 (3)	7 (1)	8 (3)	3 (1)
心嚢液貯留	9 (1)	8 (2)	8 (3)	0
下痢	44 (4)	42 (8)	18 (6)	14 (6)
嘔吐	14 (1)	11 (2)	4 (1)	7 (3)
出血	33 (3)	68 (14)	51 (18)	39 (16)
呼吸困難	68 (6)	38 (8)	26 (9)	17 (7)
発熱性好中球減少症	24 (2)	48 (10)	44 (16)	48 (19)
肺炎	53 (5)	44 (9)	34 (12)	18 (7)
感染	51 (4)	50 (10)	52 (19)	33 (13)
発熱	15 (1)	20 (4)	22 (8)	15 (6)

Grade 3 以上の臨床検査値異常変動

	症例数 (%)			
	CML-CP 1150 例	CML-AP 502 例	CML-MBC 280 例	CML-LBC 115 例
血液検査				
好中球減少症	529/1142 (46.3)	341/499 (68.3)	220/275 (80.0)	93/113 (82.3)
血小板減少症	466/1145 (40.7)	355/499 (71.1)	224/275 (81.5)	99/115 (86.1)
貧血	212/1145 (18.5)	274/499 (54.9)	207/275 (75.3)	57/115 (49.6)
血清生化学検査				
リン減少	110/1129 (9.7)	63/497 (12.7)	54/271 (19.9)	20/105 (19.0)
カルシウム減少	26/1131 (2.3)	36/496 (7.3)	43/271 (15.9)	15/113 (13.3)
ALT 増加	8/1142 (0.7)	20/497 (4.0)	17/272 (6.3)	8/115 (7.0)
ビリルビン増加	10/1141 (0.9)	5/497 (1.0)	11/271 (4.1)	8/113 (7.1)
クレアチニン増加	10/1142 (0.9)	7/499 (1.4)	9/274 (3.3)	2/115 (1.7)
AST 増加	7/1139 (0.6)	6/497 (1.2)	10/271 (3.7)	6/114 (5.3)

機構は、血液毒性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疾患・病型別の安全性の差異の有無は明確ではないと考える。

3) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

提出された試験成績から、本薬はイマチニブ抵抗性又は不耐容の CML、及びイマチニブ併用の有無を問わず化学療法歴のある再発又は難治性の Ph+ ALL に対する治療に有用性が認められるものと判断した。

以下に疾患毎に機構の検討の詳細を示す。

(1) CML について

現在の CML-CP の治療において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、Major CyR 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が消失、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し、投与継続が出来ないイマチニブ不耐容例も存在する。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-CP に対しては、HSCT 若しくは IFN α の単独又は低用量シタラピ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。また、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-AP 及び CML-BC に対しては、標準治療は確立されておらず HSCT が治療選択肢として挙げられていることを機構は確認した (In: Hematology 2007 American Society of Hematology Education Program Book, Blood 2006: 108; 1809-1820)。

申請者は、イマチニブに抵抗性又は不耐容の CML における他の治療法と本薬の臨床的位置付けの関係について、以下のように説明している。

当該疾患に対する既存の治療法としては IFN、化学療法、HSCT が挙げられるが、一次治療におけるイマチニブと IFN の第 Ⅲ 相ランダム化比較試験 (IRIS 試験) では、イマチニブ抵抗性例に対して IFN へのクロスオーバーにより Major CyR が得られた症例はなかったと報告されている (N Engl J Med 2003; 348: 994-1004)。また、化学療法は寛解率が低く、その持続期間も短い。HSCT はドナーが得られる症例のみが対象となり、移植関連毒性のため適応となる患者層は比較的若年者に限られる。イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML に対する本薬の臨床試験に関し、各病期での有効性及び安全性が確認され、また、CA180-017 試験において、イマチニブ抵抗性 CML-CP に対して、本薬が高用量イマチニブ (800mg) に比較し、Major CyR 率が良好で Major CyR 持続期間も長期であることが示唆されている。イマチニブ不耐容性 CML では、イマチニブ投与との因果関係の否定できない Grade 3 以上の有害事象で投与中止を必要とするイマチニブ不耐容例も登録され、イマチニブとの交叉不耐容はほとんど見られなかった。

以上より、イマチニブに抵抗性又は不耐容の CML において、本薬は二次治療として選択肢の一つとなり得ると考える。

機構は以下のように考える。

CML の治療において、イマチニブが第一選択薬として確立されていること、本薬の臨床試験成績はイマチニブ抵抗性又は不耐容の CML を対象としていたこと、本薬の臨床試験成績で CML-CP、-AP、-BC の各病期において、一定の有効性及び安全性の結果が得られていることなどから、本薬はイマチニブ治療後の二次治療の一つとして期待出来ると考える。

CML の二次治療における HSCT を含めた他の治療と比較した本薬の位置付けについて、機構は以下のように考える。

NCCN ガイドライン (v.1.2009 版、http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf) においては、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP では本薬を含むイマチニブ以外の TKI、イマチニブ増量、HSCT 及び臨床試験が、また、CML-AP では本薬を含む TKI 治療後に HSCT、CML-BC では本薬単独、又は本薬を含む化学療法後に HSCT、が併記されている。機構は、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML では、HSCT が選択肢として挙げられてはいるものの、ドナー等の問題で HSCT の適応がない患者、及び HSCT 施行前の病勢コントロールを必要とする患者において、本薬は一定の位置付けを占めるものと考え、本薬はイマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP、-AP、-BC 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。

(2) Ph+ ALL について

Ph+ ALL は白血病の中でも予後不良な疾患であり、未治療 Ph+ ALL を対象として、イマチニブと他の化学療法剤との併用療法や交替療法として、寛解導入療法、地固め療法、維持療法、HSCT の様々な段階で組み込む治療等が各臨床試験グループにより行われてきている (Blood 2004; 103: 4396-407、J Clin Oncol 2006; 24: 460-6 等)。

申請者は、イマチニブに抵抗性又は不耐容の Ph+ ALL における他の治療法と本薬の臨床的位置付けの関係について、以下のように説明している。

Ph+ ALL における現在のイマチニブの用法・用量は、600mg/日を初回用量としており、イマチニブの第 Ⅰ 相試験は、初回用量 600mg/日から 800mg/日への増量を認めているが、増量例に関する成績及び症例数は報告されておらず (Blood 2002; 100: 1965-71)、増量の有用性は明らかとなっていない。また、イマチニブ 600mg/日投与に抵抗性の Ph+ ALL 患者を対象として、イマチニブの 800mg/日への増量と本薬との比較試験は実施されていない。しかしながら、本薬の海外第 Ⅰ 相試験 (CA180-015 試験) において、Ph+ ALL 患者の 52% はイマチニブ 800mg/日による前治療に抵抗性又は不耐容であり、CHR 率は 16/46 例 (34.8%)、Major HR 率は 19/46 例 (41.3%)、Major CyR 率は 26/46 例 (56.5%) であった。一方、再発又は難治性 Ph+ ALL の第 Ⅰ 相試験におけるイマチニブの開始用量 600 mg での有効性は、800 mg/日に増量した症例を含め CHR 率 8/43 例 (18.6%)、Major CyR 率 15/43 例 (34.9%) であった (イマチニブ米国添付文書より)。以上より、イマチニブ 600mg/日投与を含めた前治療に不応であった Ph+ ALL 患者に対し、本薬に治療を変更することは妥当と考える。

機構は、イマチニブによる治療歴がない Ph+ ALL 患者でもイマチニブ以外の治療が行われていれば本薬の投与対象となるのか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

Ph+ ALL に対しては、イマチニブは寛解持続期間が短いことから、標準療法として位置付けられていない。日本癌治療学会による抗がん剤適正使用のガイドラインでは、「イマチニブは Ph+ ALL にも有効で寛解率を大幅に改善する可能性があるが現在は臨床試験中である。」と記載されている。イマチニブは Ph+ ALL に対する標準療法とは位置付けられておらず、現時点では Ph+ ALL を含め成人 ALL に対する標準的治療法は化学療法であると考えられている。したがって、本薬の投与対象は Ph+ ALL においては、治療歴としてイマチニブ投与が行われていることを問わず、化学療法による治療に対し抵抗性又は不耐容となった症例であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

現在の未治療 Ph+ ALL に対する治療としては、寛解導入療法、地固め療法、維持療法及び HSCT の一連の治療において、使用レジメンとして標準的なものは未だ確立されておらず、イマチニブを含む様々な多剤併用化学療法が報告されている状況にある (In: Hematology 2007 American Society of Hematology Education Program Book)。

Ph+ ALL を対象とした本薬の海外第 Ⅰ 相試験 (CA180-015 試験) では、選択基準としてイマチニブ抵抗性又は不耐容例が設定されており、また、国内第 Ⅰ 相試験 (CA180-031 試験) では、前治療歴としては既存治療に抵抗性又は不耐容例と設定されていたが、登録症例は全てイマチニブ治療歴を有していた。CA180-015 試験において、イマチニブ抵抗性 Ph+ ALL でイマチニブ抵抗性変異に関する検査で変異が検出されなかった症例は 9/39 例 (23%) であった。

機構は、Ph+ ALL では 多剤併用化学療法が行われることから、再発又は難治例が必ずしもイマチニブ抵抗性ではないこと、イマチニブ併用の標準的レジメンは定まっていないこと、Ph+ ALL においてイマチニブ併用の有無を比較したランダム化第 Ⅰ 相比較試験成績は得られていないこと、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

ることから、本薬はイマチニブを組み込んだ前治療に限定しない化学療法歴を有する再発又は難治性のPh+ ALLに用いられる薬剤としての位置付けを有するものと考え。ただし、本薬の臨床試験成績におけるイマチニブ治療歴に関する情報は添付文書等を用いて、適切に医療現場へ情報提供がなされるべきと考える。

4) 効能・効果について

機構は、「4.3 臨床的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> 3) 臨床的位置付けについて」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、及び再発又は難治性のPh+ ALL患者において使用され、当該患者に対して有効性が期待できると判断している。

また、以下の検討も踏まえ、効能・効果を「1. イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病、2. 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」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意として、「未治療のCML及びPh+ ALL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例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、慢性骨髄性白血病については、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 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 患者に対する本薬の有効性は期待でき、忍容性についても許容可能と判断した。

Ph 染色体陰性 CML 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、申請者は以下のように回答した。

Ph 染色体陰性 CML 患者では Ph 染色体は検出不能であるが、*bcr-abl* 融合遺伝子は存在しており、FISH 検査、RT-PCR 検査、サザンプロット検査により *bcr-abl* 融合遺伝子又は RNA 転写産物を検出することが可能である。したがって、Ph 染色体陰性 CML においても Bcr-Abl キナーゼが病態形成の主な役割を担っており、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「慢性骨髄性白血病については、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。

イマチニブ抵抗性及びイマチニブ不耐容について

機構は、CML 治療における本薬の臨床的位置付け(「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する

る資料<機構における審査の概略>3)臨床的位置付けについて」の項参照)を踏まえ、本薬の投与対象となる CML 患者はイマチニブ抵抗性例であることが明確になるように、効能・効果において「イマチニブ抵抗性」を規定することが適切であると判断した。

また、本薬の臨床試験では、「イマチニブ不耐容」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を考慮し、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例の定義については資料等を用いて、臨床現場へ適切に情報提供がなされるべきと考える。

(2) 再発又は難治性の Ph+ ALL について

機構は、提出された資料から、再発又は難治性の Ph+ ALL 患者に対する本薬の有効性は期待でき、忍容性についても許容可能と判断した。

申請者は、本薬の投与対象となる Ph+ ALL 患者は、イマチニブ治療歴の有無を問わず、化学療法に抵抗性又は不耐容を示す患者であると説明している(「4.3 臨床的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>3)臨床的位置付けについて」の項参照)。しかしながら、Ph+ ALL を対象とした海外第 Ⅲ 相試験(CA180-015 試験)では「イマチニブ抵抗性又は不耐容」であることが選択基準として設定されていた。一方、国内第 Ⅲ 相試験(CA180-031 試験)では、試験実施当時、イマチニブが Ph+ ALL の適応を有していなかったため、「既存の治療に抵抗性又は不耐容」であることが選択基準として設定されていたが、登録された全 13 例の Ph+ ALL 患者はイマチニブ既治療例(抵抗性例：9 例、不耐容例：4 例)であった。

機構は、Ph+ ALL 治療における本薬の臨床的位置付け(「4.3 臨床的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>3)臨床的位置付けについて」の項参照)を踏まえ、本薬の投与対象となる Ph+ ALL 患者には未治療例は含まれず、本薬は二次治療以降に用いられるべきであることが明確になるように、効能・効果において「再発又は難治性」を規定することが適切であると判断した。なお、Ph+ ALL に対する本薬の臨床試験に登録された患者は全てイマチニブ投与歴を有していたことについて、資料等を用いて医療現場へ適切に情報提供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、本薬の用法・用量を下記の内容で設定することが適切と判断した。

慢性骨髄性白血病 慢性期

通常、成人にはダサチニブとして 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

慢性骨髄性白血病 移行期又は急性期、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

通常、成人にはダサチニブとして 1 回 70mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、最大 1 回 90mg を 1 日 2 回までとする。

また、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、有効性及び安全性が確立していないことを注意喚起することが適切と判断した。

さらに、使用上の注意等において、本薬の PK は外国人に比べて日本人で高値を示す可能性があり、特に投与初期の有害事象の発現には十分な留意が必要であること(「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照)について、適切に情報提供すべきと考える。

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) CML-CP における開始用量について

海外での CML-CP に対する初回承認時(米国:2006年6月、EU:2006年11月)の用法・用量は、本邦での申請内容である投与開始時 50mg BID、増量時 90mg BID とは異なり、投与開始時 70mg BID、増量時 90mg BID とされていた。その後、海外第 相試験(CA180-034 試験)の中間成績を踏まえ、当該用法・用量が承認整理され、投与開始時 100mg QD、増量時 140mg QD に変更されている(米国:2007年11月、EU:2007年8月)。当該経緯と国内試験の用法・用量の関係について確認したところ、申請者は以下のように回答した。

本薬の CML-CP に対する用法・用量について、米国及び EU における初回承認時及び現在の承認内容を下表に示す。

米国、EU (初回承認時:2006年)	米国、EU (現在:2007年8月以降)
SPRYCEL (本薬) は、1回 70mg を 1日朝夕 2回計 140 mg を経口投与する。 推奨用量で血液学的又は細胞遺伝学的寛解に至らない場合には、CML-CP では 1回 90mg、1日 2回まで増量可能である。	CML-CP に対する SPRYCEL (本薬) の推奨開始用量は、1回 100mg を 1日 1回 (QD) 朝夕いずれかに経口投与する。 推奨用量で血液学的又は細胞遺伝学的寛解に至らない場合には、CML-CP では 1回 140mg、1日 1回まで増量可能である。

海外では、70mg BID による第 相及び第 相試験成績に基づいて初回承認申請を行った後に、国内第 / 相試験(CA180-031 試験)の第 相期で 90mg BID までの忍容性が確認され、第 相期は欧米で当時承認されていた開始用量である 70mg BID にて実施した。

海外第 相試験及び海外第 相試験の検討結果から、CML-CP において 70mg BID の用法・用量で、血液毒性により約半数例が投与中断、約 1/3 の症例が減量を必要とし、また胸水が 27%の症例で認められたこと、休薬及び減量により海外第 相試験における 1日平均投与量の中央値は約 100mg であったことから、CML-CP に対する至適用法・用量を決定するために海外 CA180-034 試験が実施された。イマチニブ抵抗性の CML-CP において QD 法の Major CyR 率は BID 法に劣らないことが示され、CA180-034 試験の主要目的が達成され、さらに、1日 100mg (100mg QD 及び 50mg BID) の用量における Major CyR 率は 1日 140mg (140mg QD 及び 70mg BID) の用量に劣らないことが示唆され、CA180-034 試験の副次的目的も達成された(機構注:4.3 臨床の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 相試験」の項参照)。イマチニブ不耐容例及び全症例においても同様の結論が得られた。また、CCyR 率、CyR 率、Major CyR 率や CHR 持続期間、PFS、OS 等も、各投与群間で差がないことが示された。Dose intensity は 100mg QD で最も高く、休薬や減量も 70mg BID に比べ少なかった。安全性については、100mg QD は忍容性において他の投与群より優れており、100mg QD では骨髄抑制や胸水等の主要な有害事象の発現頻度が他の投与方法より低かった(下表)。また、検討した 4つの用法・用量のうち 100mg QD では休薬及び投与中止例が最も少なく、100mg QD が CML-CP の用法・用量として適当であると考えた。

CA180-034 試験における安全性

	QD n (%)		BID n (%)	
	100mg 165 例	140mg 163 例	50mg 167 例	70mg 167 例
全ての有害事象	158 (96)	160 (98)	163 (98)	164 (98)
本薬に関連する有害事象	141 (85)	153 (94)	153 (92)	156 (93)
本薬に関連する Grade 3 以上の有害事象	60 (36)	76 (47)	70 (42)	89 (53)
死亡*	3 (2)	2 (1)	6 (4)	5 (3)
本薬に関連する重篤な有害事象	32 (19)	40 (25)	47 (28)	55 (33)
中止に至る本薬に関連する有害事象	14 (8)	24 (15)	20 (12)	25 (15)

*本薬最終投与後 30 日以内

CA180-034 試験における血液毒性

	QD n (%)		BID n (%)		P 値*
	100mg 165 例	140mg 163 例	50mg 167 例	70mg 167 例	
全 Grade					
好中球減少症	106/154 (64)	119/162 (73)	128/166 (77)	125/163 (77)	0.034
血小板減少症	107/165 (65)	122/162 (75)	115/166 (69)	123/165 (75)	0.129
白血球減少症	100/165 (61)	120/162 (74)	124/166 (75)	120/165 (73)	0.017
Grade 3-4					
好中球減少症	58/165 (35)	71/162 (44)	78/166 (47)	74/163 (45)	0.127
血小板減少症	38/165 (23)	66/162 (41)	60/166 (36)	62/165 (38)	0.03
白血球減少症	29/165 (18)	35/162 (22)	44/166 (27)	39/165 (24)	0.254

*4 群間の比較

CA180-034 試験における注目される有害事象

	QD n (%)		BID n (%)	
	100mg 165 例	140mg 163 例	50mg 167 例	70mg 167 例
体液貯留	50 (30)	66 (40)	58 (35)	64 (38)
胸水	23 (14)	41 (25)	39 (23)	38 (23)
表在浮腫	28 (17)	27 (17)	30 (18)	31 (19)
その他体液関連	8 (5)	21 (13)	13 (8)	17 (10)
心嚢液貯留	3 (2)	10 (6)	9 (5)	4 (2)
全身浮腫	5 (3)	8 (5)	0	1 (<1)
うっ血性心不全 / 心機能障害	0	6 (4)	2 (1)	9 (5)
肺高血圧症	0	1 (<1)	2 (1)	2 (1)
肺水腫	0	0	2 (1)	5 (3)
腹水	0	0	0	0
消化管出血	3 (2)	3 (2)	9 (5)	6 (4)

機構は、CML-CP における国内申請時の用法・用量は、投与開始時は 50mg BID とされていたが、CA180-034 試験の結果から国際的には BID 法は推奨されていない最近の状況を考慮し、日本人においても開始投与量として 100mg QD を用いることの妥当性について検討する必要があると考えた。しかしながら、当該用法・用量を用いた日本人での臨床試験成績は申請資料中に提出はなく、機構は、国内で当該用法・用量が検討されている第 相試験 (CA180-138 試験) の実施状況について説明を求め、申請者は 6 カ月間投与した際の以下の中間成績 (20 年 月 日カットオフ) 概略を提出した。

国内第 相試験 (試験番号 CA180-138 試験、公表論文なし、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

年 月 月中間成績報告書、継続中)

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 24 例、1 群 12 例) に、本薬 100mg QD 又は 50mg BID を 6 カ月間投与した際の有効性 (主要評価項目は CyR) 及び安全性を検討する多施設共同ランダム化第 相臨床試験が国内 10 施設で実施された。

2008 年 10 月までに 100mg QD 群に 11 例、50mg BID 群に 12 例が登録され、100mg QD 群 10 例及び 50mg BID 群 9 例において 6 カ月間の投与が完了している。減量例及び中断例は、100mg QD 群では各々 7/11 例 (64%) 及び 11/11 例 (100%)、50mg BID 群では各々 3/12 例 (25%) 及び 10/12 例 (83%) であり、100mg QD 群で増量例はなく、50mg BID 群では 1 例で増量が行われた。

有効性について、100mg QD 群では CCyR は 3/11 例 (27%)、Major CyR は 5/11 例 (45%)、CHR は 10/11 例 (91%) であった。50mg BID 群では CCyR は 7/12 例 (58%)、Major CyR は 11/12 例 (92%)、CHR は 10/12 例 (83%) であった。

当該期間までに試験期間中及び試験中止後 30 日以内に死亡した症例は報告されていない。重篤な有害事象は 100mg QD 群では 2/11 例 (腸炎、肺炎各 1 例)、50mg BID 群では 3/12 例 (骨髄異形成症候群、肺炎・上気道感染・胸水、耐糖能障害・ILD 各 1 例) で発現した。一方、重篤な臨床検査値異常変動はいずれの群でも発現せず、有害事象による死亡例はなかった。

機構は、CML-CP に対する本薬 100mg QD の有効性及び安全性は海外 CA180-034 試験から示されており、現時点で日本人における 100mg QD の使用例は極めて限られているが、CA180-138 試験の中間成績から、100mg QD の日本人 CML-CP でも、投与開始 6 カ月間は忍容可能と判断でき、また Major CyR 症例も認められていることから、日本人でも申請用法・用量とは異なる 100mg QD を CML-CP における用法・用量として設定することは可能と考える。しかしながら、日本人における本薬 100mg QD 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。

(2) CML-AP、CML-BC、Ph+ ALL における開始用量について

申請者は、CML-AP、CML-BC、Ph+ ALL を対象とした海外第 相試験 (CA180-005、CA180-006、CA180-015 試験) における用法・用量の設定経緯について以下のように説明している。

海外第 相試験 (CA180-002 試験) において、計 3 例で DLT が認められたが、いずれのコホートも MTD の定義には該当しなかった。当該試験では本薬の忍容性に基つき、効果を最大限に得るために増量可能としていたが、CML-CP での平均投与量は 35~70mg BID であり、HR は 1 日 15~240mg の範囲で得られたが、CCyR は殆ど 1 日 140mg (140mg QD 及び 70mg BID) 投与の患者で得られた。薬物動態の結果では、1 回 50mg 以上の BID で、*in vitro* 試験における増殖阻害の IC₅₀ 値を超える血漿中濃度が得られた。薬力学的検討の結果、Bcr-Abl の基質であるリン酸化 Crk1 は、BID でより長く阻害されていたことから、投与スケジュールは QD 法よりも BID 法が適切と考えられた。CML-CP で Major CyR 又は CHR が得られた症例の投与量の中央値は、QD 法では 90mg 及び 105mg、BID 法では 70mg 及び 50mg であった。CML-AP、CML-BC 及び Ph+ ALL では、Major HR が得られた症例の投与量の中央値はともに 70mg BID、Major CyR が得られた症例の投与量の中央値は各々 70mg 及び 90mg BID であった。以上より、各病態における第 相試験の用法・用量として 70mg BID を選択した。

また、申請者は国内第 / 相試験 (CA180-031 試験) における用法・用量の設定経緯について以下のように説明している。

海外 CA180-002 試験から、各病態で同じ開始用量が使用できることが確認されたことから、CA180-031 試験においても、CML-CP を対象とした第 相期の成績をもって、各病態で

同一の 70mg BID を設定した。1 日平均投与量の中央値は、CML-AP/BC で 134mg/日、Ph+ ALL で 135mg/日であった。

機構は、日本人症例では、CA180-031 試験において 90mg BID までの忍容性が得られていること、また、「4.3 臨床的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> 1) 本薬の有効性について、及び 2) 本薬の安全性について」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は可能と判断した。

今回の申請資料で参考資料として提出された CML-AP、CML-BC 及び Ph+ ALL を対象とした海外第 Ⅰ相試験(CA180-035 試験)の成績を踏まえて、CML-AP、CML-BC 及び Ph+ ALL に対する用法・用量を 70mg BID から 140mg QD に変更する承認申請(米国：2008 年 7 月、EU：2008 年 10 月)がなされている。

機構は、CML-CP と同様、CML-AP、CML-BC 及び Ph+ ALL についても本薬の投与スケジュールは国際的には BID 法から QD 法に移行する可能性もあると考えられるが、国内で 140mg QD の検討がなされていないことから、今回の承認申請において CML-AP、CML-BC 及び Ph+ ALL では QD 法を設定することは適切ではないと判断した。

(3) 増量について

CML-CP における増量について

海外 CA180-034 試験における増量規定は、100mg QD 群では 140mg QD まで、140mg QD 群では 180mg QD まで、50mg BID 群では 70mg BID まで、70mg BID 群では 90mg BID までと設定され、海外では CML-CP に対しては 140mg QD が増量時の承認用量となっている。

一方、BID 法で検討された国内第 Ⅰ相試験(CA180-031 試験)では 90mg BID が最高用量であり、また上記の現在進行中の国内第 Ⅰ相試験(CA180-138 試験)で増量された症例はなく、日本人では 100mg QD までの使用経験に限られており、140mg QD 投与時のデータは得られていない。

以上より、機構は、1 回投与量として 100mg を超える用量の日本人における経験例はないことから、海外で許容されている 140mg QD までの増量は受け入れられないことを添付文書に明記するとともに、製造販売後の情報によっては、日本人での 140mg QD までの増量の検討も行う必要があると考える。

CML-AP、CML-BC、Ph+ ALL における増量について

機構は、本薬を増量した場合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。

CML-AP、CML-BC 及び Ph+ ALL に対する海外第 Ⅰ相試験(CA180-005、CA180-006 及び CA180-015 試験)においては、開始用量を 70mg BID とし、100mg BID までの増量が行われた。増量例のうち、CML-AP では 3/25 例(12%)、CML-MBC では 6/40 例(15%)、CML-LBC 及び Ph+ ALL では 2/31 例(6%)で Major HR が認められた。一方、国内第 Ⅰ相試験(CA180-031 試験)で本薬が増量された症例は、既存治療に抵抗性の Ph+ ALL の 1 例のみであった。当該症例は 70mg BID から投与開始 14 日目に 90mg BID に増量されたが、増量後も臨床効果不十分と判断された。なお、当該症例からは T315I 変異が検出された。

機構は、通常の開始用量で効果不十分な症例でも、増量後に反応が認められる症例が海外臨床試験において存在することを確認した。

また、増量時の最高用量として、国内では 90mg BID が申請されており、欧米の承認内容(100mg BID)と異なっていることに関して、申請者は以下のとおり説明している。

国内外の増量時の最高用量の違いは、臨床試験における増量規定の差異に起因している。海外第 Ⅰ相試験(CA180-002 試験)では、CML-AP 及び CML-BC 患者に対して 120mg BID

まで検討され、MTDには達しなかったことから、CML-AP、CML-BC及びPh+ ALLを対象とした海外第Ⅰ相試験では100mg BIDまで増量可能と設定した。一方、国内CA180-031試験第Ⅰ相期では、CML-CPのみを対象としたことから、海外第Ⅰ相試験のCML-CPにおける最高用量と同じ90mg BIDまでの検討を行い、安全性が確認された結果、増量時の最高用量を90mg BIDとして申請した。

機構は、CML-AP、CML-BC及びPh+ ALLにおける増量時の最高用量について以下のよう
に考える。

国内CA180-031試験では90mg BIDが最高用量であり、海外で承認されている100mg BIDの日本人における投与経験はなく、有効性及び安全性は不明であることから、増量時の最高用量に関しては、CA180-031試験と同じ90mg BIDと設定することが妥当であると判断した。ただし、製造販売後の情報によっては、日本人での100mg BIDまでの増量の検討も行う必要があると考ええる。

CML-AP、CML-BC及びPh+ ALLの増量基準について

機構は、CML-AP、CML-BC及びPh+ ALLにおける本薬の増量基準について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内外の臨床試験における規定に準じて、増量が必要とされる病状進行の判定基準を以下のとおり設定予定である。

下記に該当する場合は、用法及び用量に従って、1回20mgずつ増量することができる。

）病状が進行した場合

- ・ 最も改善した時点でCHR、Major HR又はMinor HRを達成後、悪化して2週間以上の期間寛解の基準を満たさなくなった場合
- ・ CML-BCの基準を満たした場合
- ・ 末梢血又は骨髓中の芽球の割合が減少しない場合
- ・ 肝臓又は脾臓以外に髄外病変が生じた場合
- ・ 2週間以上の期間で末梢血芽球数が50%以上増加した場合

）CML-AP、CML-BC、Ph+ ALLでは少なくとも1カ月以上投与しても、十分なHRがみられない場合

機構は、上記)の根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CML-AP及びCML-BCではイマチニブ抵抗性又は不耐容の症例の大部分が4週間以内にCHRに達する(Blood 2002; 99: 3530-9、Blood 2002; 99: 1928-37)。CML-AP、CML-BC及びPh+ ALLを対象とした海外臨床試験(CA180-005、CA180-006及びCA180-015試験)では血液学的寛解までの期間の中央値は、CML-AP、CML-MBC、CML-LBC及びPh+ ALLでそれぞれ1.9、1.9、1.1及び1.8カ月であった。末梢血中の血液状態の検査によっても治療効果の判断は可能であり、1カ月は進行期CML及びPh+ ALLに対する治療効果の観察に十分な期間と考える。

機構は、国内臨床試験の増量規定については、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) 休薬・減量について

海外臨床試験併合解析において、疾患・病期別で本薬の休薬又は減量に至った例数の割合は下表のとおりであった。

本薬の休薬又は減量を要した例数(海外臨床試験成績併合解析)

	CML-CP	CML-AP	CML-MBC	CML-LBC/ Ph+ ALL	計
例数	1150	502	280	250	2182

	CML-CP	CML-AP	CML-MBC	CML-LBC/ Ph+ ALL	計
休薬又は減量例	720 (62.6%)	343 (68.3%)	156 (55.7%)	109 (43.6%)	1328 (60.9%)

国内第Ⅰ相試験において、疾患・病期別で本薬の休薬又は減量に至った例数の割合は下表のとおりであった。

安全性評価対象症例数（国内臨床試験成績 CA180-031 試験）

	CML-CP	CML-AP/BC	Ph+ ALL	計
例数	30	11	13	54
休薬又は減量例	24 (80.0%)	7 (63.6%)	6 (46.2%)	37 (68.5%)

機構は、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、また国内臨床試験の結果から、休薬又は減量を要した有害事象は海外試験より多い可能性も否定はできないため、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について、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。

(5) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CML-BC 及び Ph+ ALL の治療においては、本薬と他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性の検討が必要であると考え。既に開始されている本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の臨床試験としては、米国 M.D. Anderson Cancer Center で実施されている CML-LBC 及び Ph+ ALL に対する第Ⅰ相試験があり、Hyper CVAD 療法（シクロホスファミド、メスナ、ビンクリスチン、ドキシソルピシン、デキサメタゾン、大量シタラビン及びメトトレキサート）と本薬との併用が検討されている。当該中間解析結果では、15/19 例が完全寛解で生存中であり、安全性は忍容可能なものであった（ASH meeting abstract 2007; 100: 2814）。しかしながら、CML-AP、CML-BC 及び Ph+ ALL に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用の有用性が本薬単剤投与を上回る確固たる根拠はないため、現時点では実地医療として他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されない。

機構は、申請者の回答を了承した。したがって、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、製造販売後に、本薬と他の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、製造販売後の調査等の計画について、以下のように説明した。特定使用成績調査として、本薬が納入される全施設を対象とし、登録期間を目標症例数800例が登録されるまで、観察期間2年間、調査期間4年間の全例調査方式による特定使用調査を実施する。CMLに関しては初年度の本薬投与症例数を約■例、2年目以降は約■例と考え、2年間で約■例の登録例数、Ph+ ALLに関しては年間投与症例数を約■例、2年間で■例の登録例数と考え、両疾患例を合わせて800例を調査予定症例数とした。800例を収集することにより、発現率0.4%以上の副作用を95%の確率で検出可能である。重点調査事項として、日本人患者における重篤な特定リスクとして、骨髄抑制、体液貯留、出血関連イベント、QT/QTc間隔延長、潜在的リスクとして、重度の肝毒性、直接的な心毒性作用を調査する。

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、製造販売後開始後の一定期間・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、増量例・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 から 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。

なお、製造販売後の本薬の流通管理を含めた安全監視対策については、現在申請者に照会中である。

7) 本薬投与中のモニタリング頻度について

本薬投与例においても、イマチニブと同様に secondary resistance となる症例が認められる可能性があることから、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。

機構は、本薬投与中のモニタリング頻度について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、骨髓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; 1809-20)。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) 小児での開発について

機構は、小児における本薬の開発の必要性及び、国内外での臨床開発計画の有無について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現在、小児の CML 及び Ph+ ALL の治療における本薬の位置付けについて検討する臨床試験として、イマチニブ抵抗性又は不耐容の 1~20 歳の CML 及び Ph+ ALL を対象 (目標症例数 ■例) とした第 / 相試験 (CA180-018 試験、20■年■月~20■年■月予定) 及び 1~21 歳の固形癌又はイマチニブ抵抗性 Ph 染色体陽性白血病を対象 (目標症例数 ■例) とした第 相試験 (CA180-038 試験、20■年■月~20■年■月予定) を実施中である。一方、現時点では、本邦において小児の CML 又は Ph+ ALL を対象とした臨床試験を計画していない。

機構は、製造販売後には小児における本薬の需要の情報を収集し、得られた情報の分析を行い、現在海外で実施中の試験の結果については得られ次第、迅速かつ適切に情報提供する必要があると考える。

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通りであった。

1) 国内第 / 相試験 (試験番号 CA180-031)

(1) 第 相部分

安全性解析対象集団 18 例全例に有害事象が認められた。2 例以上に認められた Grade 3/4 の有害事象はなかった。

有害事象			
事象名	例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発熱	7 (39)	1 (6)	
胸水	4 (22)	1 (6)	

副作用			
事象名	例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
胸水	4 (22)	1 (6)	

重篤な有害事象は 6/18 例 (33%) に認められ、このうち本薬と関連のある事象は、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、肺炎、腫瘍崩壊症候群、血小板数減少各 1 例であった。

臨床検査値異常変動のうち Grade 3/4 の事象は以下の通りであった。

臨床検査値異常変動			
事象名	例数	例数 (%)	
		Grade 3	Grade 4
好中球数減少	18	4 (22)	3 (17)
血小板数減少	18	2 (11)	5 (28)
リンパ球数減少	18	6 (33)	1 (6)
ヘマトクリット減少	18	1 (6)	3 (17)
ヘモグロビン減少	18	1 (6)	3 (17)
赤血球数減少	18	1 (6)	3 (17)
白血球数減少	18	2 (11)	2 (11)
血中乳酸脱水素酵素増加	18		2 (11)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	18	2 (11)	
血中尿酸増加	18		2 (11)
血中リン減少	18	2 (11)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	18	1 (6)	
CD4 リンパ球減少	18	1 (6)	
白血球数増加	18		1 (6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	1 (6)	
血中ブドウ糖増加	18	1 (6)	
血中クレアチニン増加	18	1 (6)	
血中クロール増加	18		1 (6)

(2) 第 相部分

安全性解析対象集団 36 例中 35 例に有害事象が認められた。いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の有害事象は以下の通りであった。

有害事象									
有害事象名	例数 (%)								
	CML-CP			CML-AP			CML-BC		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
貧血	7 (58)	3 (25)	1 (8)	3 (43)	2 (29)		2 (50)		2 (50)
体重増加	3 (25)			4 (57)	1 (14)		2 (50)		
倦怠感	2 (17)			3 (43)			4 (100)		
下痢	6 (50)	1 (8)					2 (50)		
発熱	3 (25)			3 (43)			1 (25)		
眼瞼浮腫	4 (33)			1 (14)			1 (25)		
胸水	2 (17)			1 (14)			3 (75)		
筋痛	3 (25)			1 (14)			1 (25)		
頭痛	3 (25)						2 (50)		

有害事象名	例数 (%)								
	CML-CP			CML-AP			CML-BC		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発疹	2 (17)	1 (8)		1 (14)			2 (50)		
尿沈渣異常	3 (25)			1 (14)					
末梢性浮腫	2 (17)			1 (14)			1 (25)		
心拡大	1 (8)			3 (43)					
嘔吐	1 (8)			1 (14)			2 (50)		
咳嗽	1 (8)			1 (14)			2 (50)		
口内炎	2 (17)						1 (25)		
浮腫	2 (17)			1 (14)					
鼻咽頭炎	2 (17)			1 (14)					
肝機能検査異常	2 (17)						1 (25)	1 (25)	
関節痛	2 (17)			1 (14)					
四肢痛	2 (17)	1 (8)		1 (14)					
高血圧	2 (17)			1 (14)					
動悸	1 (8)			1 (14)			1 (25)		
腹部膨満	1 (8)			1 (14)			1 (25)		
悪心	1 (8)						2 (50)		
顔面浮腫	1 (8)						2 (50)		
擦過傷	1 (8)			1 (14)			1 (25)		
点状出血	1 (8)						2 (50)	1 (25)	
便秘				2 (29)			1 (25)		
毛包炎	2 (17)								
ウイルス感染	2 (17)								
食欲減退	2 (17)								
味覚異常	2 (17)								
呼吸困難	2 (17)								
脱毛症	2 (17)								
紅斑	2 (17)								
口唇炎	1 (8)						1 (25)		
歯肉出血	1 (8)			1 (14)					
感染	1 (8)	1 (8)		1 (14)	1 (14)				
肺炎	1 (8)						1 (25)	1 (25)	
ざ瘡	1 (8)						1 (25)		
湿疹	1 (8)			1 (14)					
皮膚剥脱	1 (8)			1 (14)					
低血圧	1 (8)						1 (25)		
発熱性好中球減少症				1 (14)	1 (14)		1 (25)	1 (25)	
心嚢液貯留							2 (50)		
歯肉炎							2 (50)		
心電図Q T補正間隔延長							2 (50)		
体重減少				1 (14)			1 (25)		
食欲不振				1 (14)			1 (25)		
背部痛				2 (29)					
筋力低下				2 (29)					
咽頭紅斑				2 (29)					
紫斑							2 (50)		
好中球減少症	1 (8)	1 (8)							
血小板減少症	1 (8)		1 (8)						
疲労	1 (8)	1 (8)							
皮膚裂傷	1 (8)								
心不全							1 (25)		
洞性徐脈							1 (25)		
上室性期外収縮							1 (25)		
心室性期外収縮							1 (25)		
結膜出血							1 (25)		
角膜炎							1 (25)		
結膜充血							1 (25)		
腹水							1 (25)		

有害事象名	例数 (%)								
	CML-CP			CML-AP			CML-BC		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
歯肉腫脹				1 (14)					
痔核							1 (25)		
口腔内出血							1 (25)		
歯痛				1 (14)					
心窩部不快感				1 (14)					
胸痛				1 (14)					
胆嚢炎							1 (25)		
過敏症							1 (25)		
サイトメガロウイルス感染				1 (14)					
単純ヘルペス				1 (14)					
口腔ヘルペス				1 (14)					
挫傷				1 (14)					
血圧上昇							1 (25)		
フィブリン分解産物増加				1 (14)					
体液貯留				1 (14)					
低カリウム血症				1 (14)					
低リン酸血症							1 (25)		1 (25)
筋骨格硬直				1 (14)					
腫瘍熱							1 (25)	1 (25)	
浮動性めまい				1 (14)					
意識消失				1 (14)					
鼻出血							1 (25)		
低酸素症							1 (25)	1 (25)	
間質性肺疾患				1 (14)	1 (14)				
咽喉頭疼痛				1 (14)					
肺水腫							1 (25)	1 (25)	
皮膚囊腫				1 (14)					
顔面腫脹				1 (14)					
蕁麻疹							1 (25)		
ほてり				1 (14)					

いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の副作用は以下の通りであった。

副作用

有害事象名	例数 (%)								
	CML-CP			CML-AP			CML-BC		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
貧血	7 (58)	3 (25)	1 (8)	3 (43)	2 (29)		1 (25)		1 (25)
体重増加	3 (25)			3 (43)			2 (50)		
下痢	5 (42)	1 (8)					2 (50)		
発熱	3 (25)			3 (43)			1 (25)		
倦怠感	2 (17)			2 (29)			3 (75)		
眼瞼浮腫	4 (33)			1 (14)			1 (25)		
胸水	2 (17)			1 (14)			3 (75)		
頭痛	3 (25)						2 (50)		
筋痛	3 (25)			1 (14)					
末梢性浮腫	2 (17)			1 (14)			1 (25)		
発疹	2 (17)	1 (8)		1 (14)			1 (25)		
嘔吐	1 (8)			1 (14)			2 (50)		
口内炎	2 (17)						1 (25)		
浮腫	2 (17)			1 (14)					
肝機能検査異常	2 (17)						1 (25)	1 (25)	
尿沈渣異常	2 (17)			1 (14)					
関節痛	2 (17)			1 (14)					
四肢痛	2 (17)	1 (8)		1 (14)					
心拡大	1 (8)			2 (29)					
腹部膨満	1 (8)			1 (14)			1 (25)		

有害事象名	例数 (%)								
	CML-CP			CML-AP			CML-BC		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
悪心	1 (8)						2 (50)		
顔面浮腫	1 (8)						2 (50)		
咳嗽	1 (8)			1 (14)			1 (25)		
点状出血	1 (8)						2 (50)	1 (25)	
便秘				2 (29)			1 (25)		
食欲減退	2 (17)								
呼吸困難	2 (17)								
脱毛症	2 (17)								
紅斑	2 (17)								
動悸	1 (8)						1 (25)		
感染	1 (8)	1 (8)		1 (14)	1 (14)				
鼻咽頭炎	1 (8)			1 (14)					
ざ瘡	1 (8)						1 (25)		
湿疹	1 (8)			1 (14)					
高血圧	1 (8)			1 (14)					
低血圧	1 (8)						1 (25)		
発熱性好中球減少症				1 (14)	1 (14)		1 (25)	1 (25)	
心嚢液貯留							2 (50)		
歯肉炎							2 (50)		
体重減少				1 (14)			1 (25)		
食欲不振				1 (14)			1 (25)		
紫斑							2 (50)		
好中球減少症	1 (8)	1 (8)							
血小板減少症	1 (8)		1 (8)						
疲労	1 (8)	1 (8)							
心不全							1 (25)		
洞性徐脈							1 (25)		
上室性期外収縮							1 (25)		
心室性期外収縮							1 (25)		
結膜出血							1 (25)		
角膜炎							1 (25)		
結膜充血							1 (25)		
腹水							1 (25)		
口唇炎							1 (25)		
痔核							1 (25)		
心窩部不快感				1 (14)					
胸痛				1 (14)					
胆嚢炎							1 (25)		
過敏症							1 (25)		
サイトメガロウイルス感染				1 (14)					
単純ヘルペス				1 (14)					
口腔ヘルペス				1 (14)					
心電図 QT 補正間隔延長							1 (25)		
フィブリン分解産物増加				1 (14)					
体液貯留				1 (14)					
低カリウム血症				1 (14)					
低リン酸血症							1 (25)		1 (25)
筋力低下				1 (14)					
腫瘍熱							1 (25)	1 (25)	
浮動性めまい				1 (14)					
意識消失				1 (14)					
鼻出血							1 (25)		
低酸素症							1 (25)	1 (25)	
間質性肺疾患				1 (14)	1 (14)				
咽喉頭疼痛				1 (14)					
肺水腫							1 (25)	1 (25)	
咽頭紅斑				1 (14)					

有害事象名	例数 (%)								
	CML-CP			CML-AP			CML-BC		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
皮膚剥脱				1 (14)					
顔面腫脹				1 (14)					

重篤な有害事象は 12 例 (33%) に認められ、このうち本薬と関連のある事象は 9 例であった。内訳は血小板数減少 3 例、発熱性好中球減少症 2 例、播種性血管内凝固、胃腸出血、発熱、肺炎、腫瘍崩壊症候群、低酸素症、間質性肺疾患、胸水、肺出血、肺水腫、ヘモグロビン減少各 1 例であった。

臨床検査値異常変動のうち Grade 3/4 の事象は以下の通りであった。

臨床検査値異常変動

事象名	例数 (%)								
	CML-CP			CML-AP			CML-BC		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
血小板数減少	12	3 (25)	5 (42)	7	2 (29)	2 (29)	4		4 (100)
好中球数減少	12	4 (33)	3 (25)	7	2 (29)	3 (43)	4		4 (100)
白血球数減少	12	4 (33)		7	1 (14)	1 (14)	4	1 (25)	3 (75)
リンパ球数減少	12	2 (17)		7		1 (14)	4	1 (25)	1 (25)
ヘモグロビン減少	12	1 (8)		7		1 (14)	4		1 (25)
ヘマトクリット減少	12	1 (8)		7		1 (14)	4		1 (25)
血中リン減少	12	1 (8)		7	1 (14)		4		
赤血球数減少	12			7	1 (14)		4		1 (25)
血中カリウム減少	12			7			4	2 (50)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	12	1 (8)		7			4		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12	1 (8)		7			4		
血中乳酸脱水素酵素増加	12			7			4		1 (25)
CD4 リンパ球減少	12			7	1 (14)		4		
白血球数増加	12			7			4	1 (25)	
網状赤血球数減少	12			7			4	1 (25)	
酸素飽和度低下	12			7			4	1 (25)	
血中マグネシウム増加	12			7	1 (14)		4		
血中カリウム増加	12			7			4	1 (25)	
血中ナトリウム減少	12			7	1 (14)		4		

2) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-002)

安全性解析対象集団 91 例全例に有害事象が認められた。いずれかの群で、2 例以上に認められた Grade 3/4 の有害事象は以下の通りであった。

有害事象

有害事象名	例数 (%)								
	CML-CP、BID (N=23)			CML-CP、QD (N=22)			CML-AP (N=12)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	23 (100)	9 (39)	2 (9)	22 (100)	7 (32)	5 (23)	12 (100)	4 (33)	0
体液貯留	17 (74)	3 (13)	0	17 (77)	2 (9)	0	10 (83)	0	0
表在性浮腫	14 (61)	0	0	15 (68)	0	0	8 (67)	0	0
胸水貯留	8 (35)	3 (13)	0	5 (23)	0	0	3 (25)	0	0
その他の体液貯留	8 (35)	0	0	7 (32)	2 (9)	0	4 (33)	0	0
腹水	1 (4)	0	0	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	4 (17)	0	0	4 (18)	2 (9)	0	0	0	0
全身性浮腫	1 (4)	0	0	1 (5)	0	0	1 (8)	0	0
心嚢液貯留	2 (9)	0	0	4 (18)	0	0	2 (17)	0	0
肺高血圧症	1 (4)	0	0	1 (5)	0	0	1 (8)	0	0
肺水腫	1 (4)	0	0	1 (5)	0	0	3 (25)	0	0
下痢	14 (61)	1 (4)	0	10 (45)	1 (5)	0	9 (75)	0	0
頭痛	10 (43)	0	0	13 (59)	1 (5)	0	8 (67)	0	0
出血	14 (61)	0	0	15 (68)	5 (23)	0	8 (67)	0	0
その他の出血	13 (57)	0	0	12 (55)	1 (5)	0	8 (67)	0	0

有害事象名	例数 (%)								
	CML-CP、 BID (N=23)			CML-CP、 QD (N=22)			CML-AP (N=12)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
胃腸出血	2 (9)	0	0	10 (45)	4 (18)	0	2 (17)	0	0
中枢神経系出血	1 (4)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	9 (39)	0	0	9 (41)	1 (5)	0	4 (33)	0	0
疲労	18 (78)	5 (22)	0	16 (73)	0	0	9 (75)	0	0
発疹	8 (35)	0	0	8 (36)	0	0	9 (75)	0	0
腹部膨満	5 (22)	0	0	8 (36)	0	0	5 (42)	0	0
腹痛	8 (35)	0	0	6 (27)	0	0	2 (17)	1 (8)	0
ざ瘡	0	0	0	3 (14)	0	0	1 (8)	0	0
食欲不振	8 (35)	0	0	8 (36)	0	0	6 (50)	0	0
不安	1 (4)	0	0	6 (27)	0	0	1 (8)	0	0
不整脈	6 (26)	0	0	8 (36)	1 (5)	0	3 (25)	0	0
関節痛	13 (57)	1 (4)	0	10 (45)	0	0	5 (42)	0	0
無力症	4 (17)	0	0	4 (18)	0	0	1 (8)	0	0
心拡大	6 (26)	0	0	6 (27)	0	0	1 (8)	0	0
脳血管発作	0	0	0	1 (5)	0	1 (5)	0	0	0
胸痛	8 (35)	0	0	6 (27)	0	1 (5)	3 (25)	0	0
悪寒	4 (17)	0	0	3 (14)	0	0	0	0	0
胆のう炎	0	0	0	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0
錯乱状態	3 (13)	1 (4)	0	1 (5)	0	0	0	0	0
便秘	3 (13)	0	0	8 (36)	0	0	2 (17)	0	0
挫傷	3 (13)	0	0	10 (45)	0	0	3 (25)	0	0
咳嗽	7 (30)	0	0	7 (32)	0	0	5 (42)	0	0
うつ病	3 (13)	0	0	2 (9)	0	0	4 (33)	0	0
浮動性めまい	6 (26)	0	0	10 (45)	0	0	4 (33)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	2 (9)	0	0	1 (8)	0	0
味覚異常	2 (9)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
消化不良	5 (22)	0	0	7 (32)	0	0	1 (8)	0	0
呼吸困難	10 (43)	1 (4)	1 (4)	10 (45)	1 (5)	0	8 (67)	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (8)	1 (8)	0
潮紅	0	0	0	2 (9)	0	0	3 (25)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (4)	0	0	2 (9)	0	0	1 (8)	0	0
多汗症	6 (26)	0	0	7 (32)	0	0	3 (25)	0	0
過敏症	1 (4)	1 (4)	0	2 (9)	0	0	0	0	0
高血圧	7 (30)	0	0	6 (27)	1 (5)	0	1 (8)	0	0
高尿酸血症	0	0	0	1 (5)	0	1 (5)	2 (17)	1 (8)	0
低血圧	2 (9)	0	0	3 (14)	0	0	1 (8)	0	0
感染	13 (57)	3 (13)	0	13 (59)	2 (9)	0	7 (58)	2 (17)	0
不眠症	1 (4)	0	0	2 (9)	0	0	3 (25)	0	0
リンパ球減少症	1 (4)	1 (4)	0	4 (18)	2 (9)	1 (5)	0	0	0
粘膜の炎症	5 (22)	0	0	8 (36)	0	0	5 (42)	0	0
筋炎	1 (4)	0	0	2 (9)	1 (5)	0	0	0	0
筋力低下	2 (9)	0	0	1 (5)	0	0	1 (8)	1 (8)	0
筋骨格筋痛	15 (65)	1 (4)	0	15 (68)	2 (9)	0	8 (67)	2 (17)	0
筋痛	3 (13)	0	0	5 (23)	0	0	4 (33)	0	0
心筋梗塞	1 (4)	0	1 (4)	1 (5)	0	1 (5)	0	0	0
ニューロパシー	2 (9)	0	0	7 (32)	0	0	1 (8)	0	0
口腔内軟組織障害	4 (17)	0	0	3 (14)	0	0	4 (33)	0	0
疼痛	9 (39)	0	0	14 (64)	0	0	5 (42)	0	0
肺炎	2 (9)	2 (9)	0	4 (18)	3 (14)	0	3 (25)	1 (8)	0
そう痒症	3 (13)	0	0	4 (18)	0	0	6 (50)	0	0
発熱	12 (52)	0	0	9 (41)	0	0	7 (58)	0	0
腎不全	0	0	0	2 (9)	0	0	1 (8)	1 (8)	0
敗血症	2 (9)	2 (9)	0	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (5)	1 (5)	0	1 (8)	0	0
傾眠	4 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
失神	0	0	0	1 (5)	0	0	1 (8)	1 (8)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0

有害事象名	例数 (%)								
	CML-CP、BID (N=23)			CML-CP、QD (N=22)			CML-AP (N=12)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
上部胃腸潰瘍	0	0	0	2 (9)	1 (5)	0	0	0	0
上気道炎	15 (65)	0	0	11 (50)	0	0	4 (33)	1 (8)	0
頻尿	4 (17)	0	0	4 (18)	0	0	1 (8)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	2 (17)	0	0
視覚障害	1 (4)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
嘔吐	5 (22)	0	0	8 (36)	0	0	4 (33)	0	0
体重減少	2 (9)	1 (4)	0	2 (9)	0	0	0	0	0
体重増加	3 (13)	1 (4)	0	4 (18)	0	0	3 (25)	0	0

有害事象名	例数								
	CML-MBC (N=23)			CML-LBC 又は Ph+ ALL (N=11)			合計 (N=91)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	23 (100)	14 (61)	5 (22)	11 (100)	3 (27)	3 (27)	91 (100)	37 (41)	15 (16)
体液貯留	18 (78)	5 (22)	2 (9)	7 (64)	0	0	69 (76)	10 (11)	2 (2)
表在性浮腫	16 (70)	2 (9)	0	7 (64)	0	0	60 (66)	2 (2)	0
胸水貯留	13 (57)	2 (9)	1 (4)	3 (27)	0	0	32 (35)	5 (5)	1 (1)
その他の体液貯留	8 (35)	2 (9)	2 (9)	2 (18)	0	0	29 (32)	4 (4)	2 (2)
腹水	1 (4)	0	0	1 (9)	0	0	3 (3)	0	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	3 (13)	1 (4)	0	0	0	0	11 (12)	3 (3)	0
全身性浮腫	2 (9)	1 (4)	0	2 (18)	0	0	7 (8)	1 (1)	0
心嚢液貯留	6 (26)	0	2 (9)	0	0	0	14 (15)	0	2 (2)
肺高血圧症	1 (4)	0	0	0	0	0	4 (4)	0	0
肺水腫	1 (4)	0	0	0	0	0	6 (7)	0	0
下痢	17 (74)	3 (13)	0	8 (73)	1 (9)	0	58 (64)	6 (7)	0
頭痛	14 (61)	0	0	0	0	0	45 (49)	1 (1)	0
出血	17 (74)	7 (30)	0	4 (36)	1 (9)	0	58 (64)	13 (14)	0
その他の出血	15 (65)	1 (4)	0	4 (36)	0	0	52 (57)	2 (2)	0
胃腸出血	11 (48)	7 (30)	0	2 (18)	1 (9)	0	27 (30)	12 (13)	0
中枢神経系出血	2 (9)	0	0	0	0	0	3 (3)	0	0
悪心	16 (70)	0	0	4 (36)	0	0	42 (46)	1 (1)	0
疲労	13 (57)	3 (13)	0	7 (64)	1 (9)	0	63 (69)	9 (10)	0
発疹	11 (48)	0	0	5 (45)	0	0	41 (45)	0	0
腹部膨満	11 (48)	0	0	3 (27)	0	0	32 (35)	0	0
腹痛	9 (39)	0	0	4 (36)	0	0	29 (32)	1 (1)	0
ざ瘡	1 (4)	0	0	0	0	0	5 (5)	0	0
食欲不振	9 (39)	1 (4)	0	8 (73)	0	0	39 (43)	1 (1)	0
不安	7 (30)	0	0	1 (9)	0	0	16 (18)	0	0
不整脈	9 (39)	1 (4)	0	3 (27)	1 (9)	0	29 (32)	3 (3)	0
関節痛	7 (30)	2 (9)	0	3 (27)	0	0	38 (42)	3 (3)	0
無力症	2 (9)	1 (4)	0	1 (9)	0	0	12 (13)	1 (1)	0
心拡大	3 (13)	0	0	1 (9)	0	0	17 (19)	0	0
脳血管発作	1 (4)	1 (4)	0	1 (9)	0	1 (9)	3 (3)	1 (1)	2 (2)
胸痛	6 (26)	3 (13)	0	0	0	0	23 (25)	3 (3)	1 (1)
悪寒	10 (43)	0	0	2 (18)	0	0	19 (21)	0	0
胆のう炎	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
錯乱状態	5 (22)	0	1 (4)	0	0	0	9 (10)	1 (1)	1 (1)
便秘	8 (35)	0	0	3 (27)	0	0	24 (26)	0	0
挫傷	6 (26)	0	0	2 (18)	0	0	24 (26)	0	0
咳嗽	12 (52)	0	0	3 (27)	0	0	34 (37)	0	0
うつ病	5 (22)	0	0	1 (9)	0	0	15 (16)	0	0
浮動性めまい	5 (22)	0	0	2 (18)	0	0	27 (30)	0	0
皮膚乾燥	3 (13)	0	0	0	0	0	6 (7)	0	0
味覚異常	3 (13)	0	0	1 (9)	0	0	7 (8)	0	0
消化不良	6 (26)	0	0	3 (27)	0	0	22 (24)	0	0
呼吸困難	20 (87)	3 (13)	2 (9)	4 (36)	1 (9)	0	52 (57)	6 (7)	3 (3)

有害事象名	例数								
	CML-MBC (N=23)			CML-LBC 又は Ph+ ALL (N=11)			合計 (N=91)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発熱性好中球減少症	9 (39)	8 (35)	0	0	0	0	10 (11)	9 (10)	0
潮紅	5 (22)	0	0	0	0	0	10 (11)	0	0
ヘルペスウイルス感染	2 (9)	0	0	4 (36)	1 (9)	0	10 (11)	1 (1)	0
多汗症	6 (26)	0	0	0	0	0	22 (24)	0	0
過敏症	3 (13)	0	0	0	0	0	6 (7)	1 (1)	0
高血圧	3 (13)	0	0	0	0	0	17 (19)	1 (1)	0
高尿酸血症	0	0	0	1 (9)	0	0	4 (4)	1 (1)	1 (1)
低血圧	6 (26)	0	0	1 (9)	0	0	13 (14)	0	0
感染	16 (70)	4 (17)	0	6 (55)	2 (18)	0	55 (60)	13 (14)	0
不眠症	6 (26)	0	0	1 (9)	0	0	13 (14)	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	5 (5)	3 (3)	1 (1)
粘膜の炎症	8 (35)	0	0	1 (9)	0	0	27 (30)	0	0
筋炎	0	0	0	0	0	0	3 (3)	1 (1)	0
筋力低下	1 (4)	1 (4)	0	0	0	0	5 (5)	2 (2)	0
筋骨格筋痛	12 (52)	3 (13)	0	8 (73)	1 (9)	0	58 (64)	9 (10)	0
筋痛	1 (4)	0	0	1 (9)	0	0	14 (15)	0	0
心筋梗塞	2 (9)	2 (9)	0	1 (9)	0	1 (9)	5 (5)	2 (2)	3 (3)
ニューロパシー	7 (30)	0	0	1 (9)	0	0	18 (20)	0	0
口腔内軟組織障害	3 (13)	0	0	2 (18)	0	0	16 (18)	0	0
疼痛	12 (52)	1 (4)	0	4 (36)	1 (9)	0	44 (48)	2 (2)	0
肺炎	11 (48)	7 (30)	1 (4)	3 (27)	1 (9)	0	23 (25)	14 (15)	1 (1)
そう痒症	5 (22)	0	0	2 (18)	0	0	20 (22)	0	0
発熱	16 (70)	3 (13)	1 (4)	4 (36)	0	0	48 (53)	3 (3)	1 (1)
腎不全	4 (17)	2 (9)	1 (4)	1 (9)	1 (9)	0	8 (9)	4 (4)	1 (1)
敗血症	5 (22)	3 (13)	2 (9)	3 (27)	0	2 (18)	11 (12)	6 (7)	4 (4)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	2 (2)	1 (1)	0
傾眠	2 (9)	0	0	0	0	0	7 (8)	0	0
失神	0	0	0	0	0	0	2 (2)	1 (1)	0
腫瘍崩壊症候群	3 (13)	3 (13)	0	0	0	0	3 (3)	3 (3)	0
上部胃腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	2 (2)	1 (1)	0
上気道炎	3 (13)	2 (9)	0	2 (18)	0	0	35 (38)	3 (3)	0
頻尿	1 (4)	0	0	0	0	0	10 (11)	0	0
蕁麻疹	1 (4)	0	0	0	0	0	3 (3)	0	0
視覚障害	4 (17)	0	1 (4)	0	0	0	6 (7)	0	1 (1)
嘔吐	13 (57)	0	0	4 (36)	0	0	34 (37)	0	0
体重減少	4 (17)	0	0	2 (18)	0	0	10 (11)	1 (1)	0
体重増加	4 (17)	1 (4)	0	4 (36)	0	0	18 (20)	2 (2)	0

いずれかの群で 2 例以上に認められた Grade 3/4 の副作用は以下の通りであった。

副作用

有害事象名	例数 (%)								
	CML-CP、BID (N=23)			CML-CP、QD (N=22)			CML-AP (N=12)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	19 (83)	6 (26)	0	19 (86)	5 (23)	0	10 (83)	1 (8)	0
体液貯留	12 (52)	2 (9)	0	8 (36)	0	0	7 (58)	0	0
表在性浮腫	7 (30)	0	0	6 (27)	0	0	4 (33)	0	0
胸水貯留	7 (30)	2 (9)	0	5 (23)	0	0	3 (25)	0	0
その他の体液貯留	2 (9)	0	0	4 (18)	0	0	4 (33)	0	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	0	0	0	1 (5)	0	0	0	0	0
全身性浮腫	1 (4)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
心嚢液貯留	0	0	0	4 (18)	0	0	1 (8)	0	0
肺高血圧症	0	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
肺水腫	1 (4)	0	0	0	0	0	3 (25)	0	0
下痢	7 (30)	0	0	4 (18)	0	0	5 (42)	0	0
頭痛	1 (4)	0	0	3 (14)	0	0	3 (25)	0	0

有害事象名	例数 (%)								
	CML-CP、BID (N=23)			CML-CP、QD (N=22)			CML-AP (N=12)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
出血	2 (9)	0	0	5 (23)	3 (14)	0	1 (8)	0	0
その他の出血	2 (9)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
胃腸出血	0	0	0	5 (23)	3 (14)	0	0	0	0
悪心	1 (4)	0	0	2 (9)	0	0	1 (8)	0	0
発疹	1 (4)	0	0	2 (9)	0	0	5 (42)	0	0
腹部膨満	1 (4)	0	0	3 (14)	0	0	4 (33)	0	0
呼吸困難	3 (13)	0	0	2 (9)	0	0	2 (17)	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (8)	1 (8)	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	3 (25)	0	0
感染	1 (4)	0	0	0	0	0	1 (8)	1 (8)	0
リンパ球減少症	1 (4)	1 (4)	0	3 (14)	3 (14)	0	0	0	0
ニューロバシー	0	0	0	4 (18)	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (8)	1 (8)	0
そう痒症	0	0	0	2 (9)	0	0	3 (25)	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上部胃腸潰瘍	0	0	0	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0
上気道炎	0	0	0	0	0	0	1 (8)	1 (8)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	2 (17)	0	0
体重増加	3 (13)	1 (4)	0	3 (14)	0	0	3 (25)	0	0

有害事象名	例数 (%)								
	CML-MBC (N=23)			CML-LBC 又は Ph+ ALL (N=11)			合計 (N=91)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	18 (78)	9 (39)	2 (9)	9 (82)	0	0	75 (82)	21 (23)	2 (2)
体液貯留	12 (52)	2 (9)	2 (9)	3 (27)	0	0	42 (46)	4 (4)	2 (2)
表在性浮腫	6 (26)	0	0	2 (18)	0	0	25 (27)	0	0
胸水貯留	8 (35)	3 (13)	0	2 (18)	0	0	25 (27)	5 (5)	0
その他の体液貯留	3 (13)	0	2 (9)	1 (9)	0	0	14 (15)	0	2 (2)
うっ血性心不全 / 心機能障害	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
全身性浮腫	0	0	0	1 (9)	0	0	3 (3)	0	0
心嚢液貯留	3 (13)	0	2 (9)	0	0	0	8 (9)	0	2 (2)
肺高血圧症	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0	4 (4)	0	0
下痢	5 (22)	1 (4)	0	2 (18)	0	0	23 (25)	1 (1)	0
頭痛	1 (4)	0	0	0	0	0	8 (9)	0	0
出血	3 (13)	3 (13)	0	0	0	0	11 (12)	6 (7)	0
その他の出血	0	0	0	0	0	0	3 (3)	0	0
胃腸出血	3 (13)	3 (13)	0	0	0	0	8 (9)	6 (7)	0
悪心	4 (17)	0	0	1 (9)	0	0	9 (10)	0	0
発疹	3 (13)	0	0	1 (9)	0	0	12 (13)	0	0
腹部膨満	6 (26)	0	0	1 (9)	0	0	15 (16)	0	0
呼吸困難	2 (9)	2 (9)	0	0	0	0	9 (10)	2 (2)	0
発熱性好中球減少症	2 (9)	2 (9)	0	0	0	0	3 (3)	3 (3)	0
潮紅	1 (4)	0	0	0	0	0	4 (4)	0	0
感染	0	0	0	0	0	0	2 (2)	1 (1)	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	4 (4)	4 (4)	0
ニューロバシー	0	0	0	0	0	0	4 (4)	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
そう痒症	0	0	0	1 (9)	0	0	6 (7)	0	0
腫瘍崩壊症候群	2 (9)	2 (9)	0	0	0	0	2 (2)	2 (2)	0
上部胃腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
上気道炎	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0
体重増加	1 (4)	0	0	2 (18)	0	0	12 (13)	1 (1)	0

重篤な有害事象は CML-CP (BID) 10 例 (43%)、CML-CP (QD) 10 例 (45%)、移行期

CML 5 例 (42%)、CML-MBC 19 例 (83%)、CML-LBC 及び Ph+ ALL 5 例 (45%) に認められた。このうち本薬と関連のある事象は CML-CP (BID) 4 例、CML-CP (QD) 4 例、移行期 CML 2 例、CML-MBC 8 例、CML-LBC 及び Ph+ ALL 1 例であった。内訳は、CML-CP (BID) では体液貯留 4 例、CML-CP (QD) では出血 3 例、上部胃腸潰瘍 1 例、移行期 CML では発熱性好中球減少症、感染、肺炎、上気道感染各 1 例、CML-MBC では、体液貯留、出血各 3 例、呼吸困難、発熱性好中球減少症各 2 例、腫瘍崩壊症候群 1 例、CML-LBC 及び Ph+ ALL では体液貯留 1 例であった。

臨床検査値異常変動のうち Grade 3/4 の事象は以下の通りであった。

臨床検査値異常変動

事象名	例数 (%)								
	CML-CP、BID (N=23)			CML-CP、QD (N=22)			CML-AP (N=12)		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
血小板減少症	23	7 (30.4)	5 (21.7)	22	4 (18.2)	4 (18.2)	12	3 (25.0)	7 (58.3)
貧血	23	7 (30.4)	3 (13.0)	22	3 (13.6)	5 (22.7)	12	8 (66.7)	2 (16.7)
好中球減少症	23	5 (21.7)	5 (21.7)	22	5 (22.7)	6 (27.3)	12	3 (25.0)	7 (58.3)
白血球減少症	23	8 (34.8)	0	22	7 (31.8)	1 (4.5)	12	4 (33.3)	3 (25.0)
低カリウム血症	23	1 (4.3)	0	22	2 (9.1)	0	12	0	0
低カルシウム血症	23	0	1 (4.3)	22	0	2 (9.1)	12	1 (8.3)	2 (16.7)
低リン酸血症	23	4 (17.4)	0	22	2 (9.1)	1 (4.5)	12	2 (16.7)	1 (8.3)

事象名	例数 (%)								
	CML-MBC (N=23)			CML-LBC 又は Ph+ ALL (N=11)			合計 (N=91)		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
血小板減少症	23	2 (8.7)	17 (73.9)	11	0	8 (72.7)	91	16 (17.6)	41 (45.1)
貧血	23	16 (69.6)	3 (13.0)	11	5 (45.5)	2 (18.2)	91	39 (42.9)	15 (16.5)
好中球減少症	23	2 (8.7)	20 (87.0)	11	2 (18.2)	7 (63.6)	91	17 (18.7)	45 (49.5)
白血球減少症	23	8 (34.8)	10 (43.5)	11	5 (45.5)	4 (36.4)	91	32 (35.2)	18 (19.8)
低カリウム血症	23	9 (39.1)	0	11	1 (9.1)	1 (9.1)	91	13 (14.3)	1 (1.1)
低カルシウム血症	23	3 (13.0)	3 (13.0)	11	4 (36.4)	0	91	8 (8.8)	8 (8.8)
低リン酸血症	23	8 (34.8)	0	11	2 (18.2)	1 (9.1)	91	18 (19.8)	3 (3.3)

3) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-005)

安全性解析対象集団 174 例中 173 例に有害事象が認められた。いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の有害事象は以下の通りであった。

有害事象

有害事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=13)			イマチニブ抵抗性 (N=161)			合計 (N=174)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	13 (100)	10 (77)	1 (8)	160 (99)	92 (57)	15 (9)	173 (99)	102 (59)	16 (9)
体液貯留	10 (77)	0	0	104 (65)	21 (13)	0	114 (66)	21 (12)	0
表在性浮腫	8 (62)	0	0	73 (45)	3 (2)	0	81 (47)	3 (2)	0
胸水貯留	4 (31)	0	0	60 (37)	11 (7)	0	64 (37)	11 (6)	0
その他の体液貯留	4 (31)	0	0	43 (27)	11 (7)	0	47 (27)	11 (6)	0
腹水	1 (8)	0	0	4 (2)	1 (1)	0	5 (3)	1 (1)	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	1 (8)	0	0	7 (4)	2 (1)	0	8 (5)	2 (1)	0
全身性浮腫	3 (23)	0	0	15 (9)	1 (1)	0	18 (10)	1 (1)	0
心嚢液貯留	0	0	0	15 (9)	4 (2)	0	15 (9)	4 (2)	0
肺高血圧症	0	0	0	6 (4)	2 (1)	0	6 (3)	2 (1)	0
肺水腫	1 (8)	0	0	8 (5)	3 (2)	0	9 (5)	3 (2)	0
下痢	10 (77)	3 (23)	0	107 (66)	18 (11)	0	117 (67)	21 (12)	0
頭痛	7 (54)	1 (8)	0	79 (49)	4 (2)	0	86 (49)	5 (3)	0
出血	11 (85)	3 (23)	0	99 (61)	28 (17)	6 (4)	110 (63)	31 (18)	6 (3)
その他の出血	8 (62)	1 (8)	0	81 (50)	14 (9)	0	89 (51)	15 (9)	0
胃腸出血	8 (62)	3 (23)	0	44 (27)	18 (11)	4 (2)	52 (30)	21 (12)	4 (2)
中枢神経系出血	0	0	0	5 (3)	0	2 (1)	5 (3)	0	2 (1)

有害事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=13)			イマチニブ抵抗性 (N=161)			合計 (N=174)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
悪心	5 (38)	0	0	73 (45)	1 (1)	0	78 (45)	1 (1)	0
疲労	8 (62)	2 (15)	0	67 (42)	9 (6)	0	75 (43)	11 (6)	0
発疹	7 (54)	0	0	69 (43)	3 (2)	0	76 (44)	3 (2)	0
腹部膨満	3 (23)	0	0	27 (17)	0	0	30 (17)	0	0
腹痛	6 (46)	1 (8)	0	58 (36)	1 (1)	0	64 (37)	2 (1)	0
食欲不振	2 (15)	0	0	40 (25)	4 (2)	0	42 (24)	4 (2)	0
不整脈	2 (15)	0	0	25 (16)	3 (2)	0	27 (16)	3 (2)	0
関節痛	3 (23)	0	0	53 (33)	1 (1)	0	56 (32)	1 (1)	0
無力症	3 (23)	0	0	37 (23)	5 (3)	1 (1)	40 (23)	5 (3)	1 (1)
胸痛	5 (38)	0	0	20 (12)	0	0	25 (14)	0	0
悪寒	6 (46)	0	0	24 (15)	1 (1)	0	30 (17)	1 (1)	0
大腸炎	3 (23)	1 (8)	0	15 (9)	4 (2)	0	18 (10)	5 (3)	0
便秘	1 (8)	0	0	31 (19)	0	0	32 (18)	0	0
挫傷	2 (15)	0	0	11 (7)	0	0	13 (7)	0	0
咳嗽	6 (46)	0	0	61 (38)	3 (2)	0	67 (39)	3 (2)	0
うつ病	4 (31)	0	0	13 (8)	0	0	17 (10)	0	0
浮動性めまい	4 (31)	0	0	30 (19)	0	0	34 (20)	0	0
皮膚乾燥	2 (15)	0	0	13 (8)	0	0	15 (9)	0	0
消化不良	3 (23)	0	0	18 (11)	0	0	21 (12)	0	0
嚥下障害	2 (15)	0	0	1 (1)	0	0	3 (2)	0	0
呼吸困難	6 (46)	0	0	67 (42)	12 (7)	6 (4)	73 (42)	12 (7)	6 (3)
発熱性好中球減少症	4 (31)	4 (31)	0	19 (12)	18 (11)	0	23 (13)	22 (13)	0
潮紅	1 (8)	0	0	16 (10)	0	0	17 (10)	0	0
多汗症	3 (23)	0	0	14 (9)	0	0	17 (10)	0	0
感染	8 (62)	2 (15)	0	79 (49)	14 (9)	1 (1)	87 (50)	16 (9)	1 (1)
不眠症	0	0	0	17 (11)	0	0	17 (10)	0	0
肺浸潤	1 (8)	1 (8)	0	11 (7)	3 (2)	1 (1)	12 (7)	4 (2)	1 (1)
粘膜の炎症	4 (31)	1 (8)	0	46 (29)	0	0	50 (29)	1 (1)	0
筋骨格筋痛	8 (62)	0	0	89 (55)	6 (4)	0	97 (56)	6 (3)	0
筋痛	2 (15)	0	0	32 (20)	1 (1)	0	34 (20)	1 (1)	0
心筋梗塞	1 (8)	1 (8)	0	2 (1)	0	2 (1)	3 (2)	1 (1)	2 (1)
ニューロパシー	3 (23)	0	0	27 (17)	1 (1)	0	30 (17)	1 (1)	0
口腔内軟組織障害	1 (8)	0	0	17 (11)	0	0	18 (10)	0	0
疼痛	4 (31)	1 (8)	0	64 (40)	2 (1)	0	68 (39)	3 (2)	0
肺炎	6 (46)	4 (31)	0	30 (19)	17 (11)	0	36 (21)	21 (12)	0
そう痒症	2 (15)	0	0	21 (13)	0	0	23 (13)	0	0
発熱	10 (77)	1 (8)	0	84 (52)	11 (7)	1 (1)	94 (54)	12 (7)	1 (1)
敗血症	2 (15)	1 (8)	1 (8)	10 (6)	4 (2)	2 (1)	12 (7)	5 (3)	3 (2)
失神	1 (8)	1 (8)	0	8 (5)	4 (2)	0	9 (5)	5 (3)	0
上部胃腸潰瘍	1 (8)	1 (8)	0	2 (1)	1 (1)	0	3 (2)	2 (1)	0
上気道炎	7 (54)	0	0	72 (45)	3 (2)	0	79 (45)	3 (2)	0
視覚障害	2 (15)	0	0	11 (7)	1 (1)	0	13 (7)	1 (1)	0
嘔吐	8 (62)	0	0	50 (31)	5 (3)	0	58 (33)	5 (3)	0
体重減少	1 (8)	0	0	36 (22)	5 (3)	0	37 (21)	5 (3)	0
体重増加	2 (15)	0	0	35 (22)	5 (3)	0	37 (21)	5 (3)	0

いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の副作用は以下の通りであった。

副作用

有害事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=13)			イマチニブ抵抗性 (N=161)			合計 (N=174)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	13 (100)	9 (69)	0	152 (94)	74 (46)	6 (4)	165 (95)	83 (48)	6 (3)
体液貯留	8 (62)	0	0	86 (53)	17 (11)	0	94 (54)	17 (10)	0
表在性浮腫	6 (46)	0	0	52 (32)	2 (1)	0	58 (33)	2 (1)	0
胸水貯留	4 (31)	0	0	54 (34)	9 (6)	0	58 (33)	9 (5)	0
その他の体液貯留	4 (31)	0	0	27 (17)	8 (5)	0	31 (18)	8 (5)	0

有害事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=13)			イマチニブ抵抗性 (N=161)			合計 (N=174)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
腹水	1 (8)	0	0	2 (1)	0	0	3 (2)	0	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	1 (8)	0	0	3 (2)	1 (1)	0	4 (2)	1 (1)	0
全身性浮腫	3 (23)	0	0	9 (6)	1 (1)	0	12 (7)	1 (1)	0
心嚢液貯留	0	0	0	13 (8)	4 (2)	0	13 (7)	4 (2)	0
肺高血圧症	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
肺水腫	1 (8)	0	0	4 (2)	2 (1)	0	5 (3)	2 (1)	0
下痢	9 (69)	2 (15)	0	82 (51)	11 (7)	0	91 (52)	13 (7)	0
頭痛	2 (15)	0	0	50 (31)	1 (1)	0	52 (30)	1 (1)	0
出血	8 (62)	2 (15)	0	67 (42)	25 (16)	4 (2)	75 (43)	27 (16)	4 (2)
その他の出血	5 (38)	0	0	49 (30)	11 (7)	0	54 (31)	11 (6)	0
胃腸出血	4 (31)	2 (15)	0	32 (20)	15 (9)	3 (2)	36 (21)	17 (10)	3 (2)
中枢神経系出血	0	0	0	4 (2)	0	1 (1)	4 (2)	0	1 (1)
悪心	3 (23)	0	0	45 (28)	1 (1)	0	48 (28)	1 (1)	0
疲労	4 (31)	1 (8)	0	43 (27)	7 (4)	0	47 (27)	8 (5)	0
発疹	3 (23)	0	0	46 (29)	2 (1)	0	49 (28)	2 (1)	0
腹部膨満	2 (15)	0	0	16 (10)	0	0	18 (10)	0	0
腹痛	4 (31)	0	0	25 (16)	0	0	29 (17)	0	0
食欲不振	2 (15)	0	0	27 (17)	1 (1)	0	29 (17)	1 (1)	0
関節痛	0	0	0	27 (17)	0	0	27 (16)	0	0
無力症	2 (15)	0	0	23 (14)	4 (2)	0	25 (14)	4 (2)	0
大腸炎	2 (15)	1 (8)	0	9 (6)	3 (2)	0	11 (6)	4 (2)	0
咳嗽	1 (8)	0	0	23 (14)	2 (1)	0	24 (14)	2 (1)	0
うつ病	2 (15)	0	0	2 (1)	0	0	4 (2)	0	0
浮動性めまい	1 (8)	0	0	18 (11)	0	0	19 (11)	0	0
消化不良	3 (23)	0	0	13 (8)	0	0	16 (9)	0	0
呼吸困難	3 (23)	0	0	43 (27)	8 (5)	2 (1)	46 (26)	8 (5)	2 (1)
発熱性好中球減少症	2 (15)	2 (15)	0	14 (9)	13 (8)	0	16 (9)	15 (9)	0
感染	2 (15)	1 (8)	0	23 (14)	6 (4)	0	25 (14)	7 (4)	0
肺浸潤	1 (8)	1 (8)	0	4 (2)	1 (1)	0	5 (3)	2 (1)	0
粘膜の炎症	2 (15)	1 (8)	0	25 (16)	0	0	27 (16)	1 (1)	0
筋骨格筋痛	2 (15)	0	0	37 (23)	1 (1)	0	39 (22)	1 (1)	0
筋痛	1 (8)	0	0	20 (12)	1 (1)	0	21 (12)	1 (1)	0
疼痛	2 (15)	1 (8)	0	19 (12)	0	0	21 (12)	1 (1)	0
肺炎	2 (15)	1 (8)	0	15 (9)	8 (5)	0	17 (10)	9 (5)	0
そう痒症	2 (15)	0	0	14 (9)	0	0	16 (9)	0	0
発熱	4 (31)	1 (8)	0	41 (25)	7 (4)	0	45 (26)	8 (5)	0
失神	1 (8)	1 (8)	0	1 (1)	0	0	2 (1)	1 (1)	0
嘔吐	6 (46)	0	0	30 (19)	4 (2)	0	36 (21)	4 (2)	0
体重増加	2 (15)	0	0	14 (9)	1 (1)	0	16 (9)	1 (1)	0

重篤な有害事象は 118 例 (68%) に認められ、このうち本薬と関連のある事象は 81 例であった。内訳は、イマチニブ不耐容例では、出血 3 例、体液貯留、発熱性好中球減少症各 2 例、下痢、腸炎、感染、肺浸潤、失神、嘔吐各 1 例、イマチニブ抵抗性例では、体液貯留 31 例、出血 25 例、発熱性好中球減少症、発熱各 10 例、肺炎 9 例、呼吸困難 8 例、下痢 7 例、感染 5 例、肺臓炎、嘔吐各 4 例、腸炎、肺浸潤各 3 例、疲労、悪寒、胃炎、敗血症各 2 例、悪心、発疹、食欲不振、肺性心、胃腸出血、高血圧、筋骨格痛、ニューロパシー、横紋筋融解症、皮膚潰瘍、腫瘍融解症候群、上部胃腸潰瘍、体重減少各 1 例であった。

臨床検査値異常変動のうち Grade 3/4 の事象は以下の通りであった。

臨床検査値異常変動

事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=13)			イマチニブ抵抗性 (N=161)			合計 (N=174)		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
血小板減少症	13	2 (15.4)	8 (61.5)	160	16 (10.0)	116 (72.5)	173	18 (10.4)	124 (71.7)
貧血	13	8 (61.5)	3 (23.1)	160	77 (48.1)	34 (21.3)	173	85 (49.1)	37 (21.4)
好中球減少症	13	2 (15.4)	11 (84.6)	160	32 (20.0)	88 (55.0)	173	34 (19.7)	99 (57.2)

事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=13)			イマチニブ抵抗性 (N=161)			合計 (N=174)		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
白血球減少症	13	6 (46.2)	5 (38.5)	160	53 (33.1)	38 (23.8)	173	59 (34.1)	43 (24.9)
低カリウム血症	13	1 (7.7)	0	160	19 (11.9)	3 (1.9)	173	20 (11.6)	3 (1.7)
低カルシウム血症	13	2 (15.4)	0	160	10 (6.3)	3 (1.9)	173	12 (6.9)	3 (1.7)
低リン酸血症	13	4 (30.8)	0	160	20 (12.5)	1 (0.6)	173	24 (13.9)	1 (0.6)

4) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-006)

安全性解析対象集団 109 例中 108 例に有害事象が認められた。いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の有害事象は以下の通りであった。

有害事象

有害事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=10)			イマチニブ抵抗性 (N=99)			合計 (N=109)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	10 (100)	5 (50)	4 (40)	98 (99)	49 (49)	20 (20)	108 (99)	54 (50)	24 (22)
体液貯留	7 (70)	4 (40)	1 (10)	69 (70)	20 (20)	3 (3)	76 (70)	24 (22)	4 (4)
表在性浮腫	7 (70)	1 (10)	0	48 (48)	1 (1)	0	55 (50)	2 (2)	0
胸水貯留	5 (50)	3 (30)	1 (10)	43 (43)	15 (15)	2 (2)	48 (44)	18 (17)	3 (3)
その他の体液貯留	4 (40)	3 (30)	0	29 (29)	9 (9)	1 (1)	33 (30)	12 (11)	1 (1)
腹水	0	0	0	5 (5)	2 (2)	0	5 (5)	2 (2)	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	1 (10)	1 (10)	0	5 (5)	4 (4)	0	6 (6)	5 (5)	0
全身性浮腫	2 (20)	0	0	11 (11)	2 (2)	0	13 (12)	2 (2)	0
心嚢液貯留	0	0	0	11 (11)	2 (2)	1 (1)	11 (10)	2 (2)	1 (1)
肺高血圧症	2 (20)	2 (20)	0	2 (2)	0	0	4 (4)	2 (2)	0
肺水腫	1 (10)	0	0	5 (5)	0	0	6 (6)	0	0
下痢	5 (50)	0	0	60 (61)	10 (10)	0	65 (60)	10 (9)	0
頭痛	3 (30)	0	0	34 (34)	3 (3)	2 (2)	37 (34)	3 (3)	2 (2)
出血	4 (40)	1 (10)	1 (10)	65 (66)	24 (24)	0	69 (63)	25 (23)	1 (1)
その他の出血	4 (40)	1 (10)	0	60 (61)	12 (12)	0	64 (59)	13 (12)	0
胃腸出血	2 (20)	0	1 (10)	26 (26)	13 (13)	0	28 (26)	13 (12)	1 (1)
中枢神経系出血	0	0	0	7 (7)	3 (3)	0	7 (6)	3 (3)	0
悪心	3 (30)	1 (10)	0	34 (34)	5 (5)	0	37 (34)	6 (6)	0
疲労	3 (30)	0	0	35 (35)	3 (3)	0	38 (35)	3 (3)	0
発疹	3 (30)	0	0	39 (39)	1 (1)	0	42 (39)	1 (1)	0
腹痛	3 (30)	2 (20)	0	35 (35)	5 (5)	0	38 (35)	7 (6)	0
感情不安定	1 (10)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
裂肛	1 (10)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
食欲不振	3 (30)	0	0	25 (25)	1 (1)	0	28 (26)	1 (1)	0
不安	1 (10)	0	0	8 (8)	1 (1)	0	9 (8)	1 (1)	0
食欲障害	1 (10)	0	0	3 (3)	0	0	4 (4)	0	0
不整脈	3 (30)	1 (10)	0	14 (14)	1 (1)	0	17 (16)	2 (2)	0
関節痛	1 (10)	0	0	16 (16)	3 (3)	0	17 (16)	3 (3)	0
無力症	5 (50)	1 (10)	0	26 (26)	7 (7)	0	31 (28)	8 (7)	0
胸痛	2 (20)	0	0	17 (17)	2 (2)	0	19 (17)	2 (2)	0
悪寒	0	0	0	12 (12)	0	0	12 (11)	0	0
錯乱状態	1 (10)	0	0	1 (1)	0	0	2 (2)	0	0
便秘	2 (20)	0	0	21 (21)	0	1 (1)	23 (21)	0	1 (1)
挫傷	1 (10)	0	0	4 (4)	0	0	5 (5)	0	0
咳嗽	3 (30)	0	0	42 (42)	1 (1)	0	45 (41)	1 (1)	0
うつ病	2 (20)	0	0	8 (8)	0	0	10 (9)	0	0
浮動性めまい	2 (20)	0	0	14 (14)	0	0	16 (15)	0	0
眼乾燥	1 (10)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
消化不良	0	0	0	15 (15)	0	0	15 (14)	0	0
呼吸困難	4 (40)	1 (10)	1 (10)	34 (34)	8 (8)	2 (2)	38 (35)	9 (8)	3 (3)
感染性腸炎	1 (10)	0	0	12 (12)	2 (2)	0	13 (12)	2 (2)	0
発熱性好中球減少症	1 (10)	1 (10)	0	14 (14)	12 (12)	1 (1)	15 (14)	13 (12)	1 (1)
多汗症	2 (20)	0	0	13 (13)	0	0	15 (14)	0	0
高血圧	0	0	0	12 (12)	1 (1)	0	12 (11)	1 (1)	0

有害事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=10)			イマチニブ抵抗性 (N=99)			合計 (N=109)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
低血圧	1 (10)	1 (10)	0	13 (13)	3 (3)	3 (3)	14 (13)	4 (4)	3 (3)
感染	7 (70)	1 (10)	0	55 (56)	15 (15)	3 (3)	62 (57)	16 (15)	3 (3)
不眠症	2 (20)	0	0	13 (13)	1 (1)	0	15 (14)	1 (1)	0
粘膜の炎症	4 (40)	0	0	29 (29)	5 (5)	1 (1)	33 (30)	5 (5)	1 (1)
筋炎	1 (10)	0	0	2 (2)	0	0	3 (3)	0	0
筋力低下	1 (10)	1 (10)	0	6 (6)	0	0	7 (6)	1 (1)	0
筋骨格筋痛	1 (10)	1 (10)	0	45 (45)	5 (5)	0	46 (42)	6 (6)	0
筋痛	1 (10)	0	0	11 (11)	2 (2)	0	12 (11)	2 (2)	0
心筋梗塞	1 (10)	0	1 (10)	2 (2)	0	1 (1)	3 (3)	0	2 (2)
ニューロパシー	1 (10)	0	0	14 (14)	0	0	15 (14)	0	0
疼痛	3 (30)	1 (10)	0	35 (35)	4 (4)	1 (1)	38 (35)	5 (5)	1 (1)
肺炎	1 (10)	0	1 (10)	15 (15)	6 (6)	1 (1)	16 (15)	6 (6)	2 (2)
肺臓炎	0	0	0	11 (11)	4 (4)	0	11 (10)	4 (4)	0
そう痒症	0	0	0	10 (10)	0	0	10 (9)	0	0
発熱	9 (90)	1 (10)	0	70 (71)	13 (13)	1 (1)	79 (72)	14 (13)	1 (1)
腎不全	0	0	0	7 (7)	7 (7)	0	7 (6)	7 (6)	0
敗血症	0	0	0	15 (15)	8 (8)	4 (4)	15 (14)	8 (7)	4 (4)
皮膚潰瘍	1 (10)	1 (10)	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
傾眠	2 (20)	0	0	4 (4)	1 (1)	0	6 (6)	1 (1)	0
上気道炎	2 (20)	0	0	25 (25)	5 (5)	0	27 (25)	5 (5)	0
嘔吐	6 (60)	0	0	38 (38)	4 (4)	0	44 (40)	4 (4)	0
体重減少	5 (50)	0	0	25 (25)	2 (2)	0	30 (28)	2 (2)	0
体重増加	2 (20)	0	0	21 (21)	2 (2)	0	23 (21)	2 (2)	0

いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の副作用は以下の通りであった。

副作用

有害事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=10)			イマチニブ抵抗性 (N=99)			合計 (N=109)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	8 (80)	2 (20)	2 (20)	91 (92)	50 (51)	9 (9)	99 (91)	52 (48)	11 (10)
体液貯留	6 (60)	2 (20)	1 (10)	57 (58)	19 (19)	2 (2)	63 (58)	21 (19)	3 (3)
表在性浮腫	5 (50)	1 (10)	0	28 (28)	0	0	33 (30)	1 (1)	0
胸水貯留	4 (40)	2 (20)	1 (10)	39 (39)	16 (16)	1 (1)	43 (39)	18 (17)	2 (2)
その他の体液貯留	2 (20)	2 (20)	0	22 (22)	7 (7)	1 (1)	24 (22)	9 (8)	1 (1)
腹水	0	0	0	3 (3)	2 (2)	0	3 (3)	2 (2)	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	1 (10)	1 (10)	0	4 (4)	3 (3)	0	5 (5)	4 (4)	0
全身性浮腫	1 (10)	0	0	8 (8)	1 (1)	0	9 (8)	1 (1)	0
心嚢液貯留	0	0	0	9 (9)	1 (1)	1 (1)	9 (8)	1 (1)	1 (1)
肺高血圧症	1 (10)	1 (10)	0	2 (2)	0	0	3 (3)	1 (1)	0
肺水腫	0	0	0	2 (2)	0	0	2 (2)	0	0
下痢	2 (20)	0	0	42 (42)	8 (8)	0	44 (40)	8 (7)	0
頭痛	0	0	0	11 (11)	1 (1)	1 (1)	11 (10)	1 (1)	1 (1)
出血	3 (30)	0	0	44 (44)	18 (18)	0	47 (43)	18 (17)	0
その他の出血	3 (30)	0	0	34 (34)	7 (7)	0	37 (34)	7 (6)	0
胃腸出血	1 (10)	0	0	19 (19)	11 (11)	0	20 (18)	11 (10)	0
中枢神経系出血	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
悪心	2 (20)	1 (10)	0	20 (20)	3 (3)	0	22 (20)	4 (4)	0
疲労	1 (10)	0	0	19 (19)	2 (2)	0	20 (18)	2 (2)	0
発疹	2 (20)	0	0	23 (23)	1 (1)	0	25 (23)	1 (1)	0
腹痛	0	0	0	12 (12)	1 (1)	0	12 (11)	1 (1)	0
食欲不振	1 (10)	0	0	13 (13)	1 (1)	0	14 (13)	1 (1)	0
不整脈	2 (20)	1 (10)	0	6 (6)	0	0	8 (7)	1 (1)	0
無力症	3 (30)	0	0	11 (11)	2 (2)	0	14 (13)	2 (2)	0
胸痛	1 (10)	0	0	6 (6)	2 (2)	0	7 (6)	2 (2)	0
咳嗽	0	0	0	13 (13)	1 (1)	0	13 (12)	1 (1)	0
眼乾燥	1 (10)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0

有害事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=10)			イマチニブ抵抗性 (N=99)			合計 (N=109)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
呼吸困難	1 (10)	0	0	24 (24)	6 (6)	1 (1)	25 (23)	6 (6)	1 (1)
発熱性好中球減少症	1 (10)	1 (10)	0	4 (4)	4 (4)	0	5 (5)	5 (5)	0
感染	0	0	0	12 (12)	5 (5)	1 (1)	12 (11)	5 (5)	1 (1)
粘膜の炎症	1 (10)	0	0	10 (10)	0	0	11 (10)	0	0
筋骨格筋痛	0	0	0	15 (15)	1 (1)	0	15 (14)	1 (1)	0
心筋梗塞	1 (10)	0	1 (10)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
疼痛	1 (10)	0	0	7 (7)	1 (1)	0	8 (7)	1 (1)	0
肺炎	1 (10)	1 (10)	0	4 (4)	2 (2)	0	5 (5)	3 (3)	0
発熱	2 (20)	0	0	22 (22)	4 (4)	1 (1)	24 (22)	4 (4)	1 (1)
皮膚潰瘍	1 (10)	1 (10)	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
嘔吐	2 (20)	0	0	22 (22)	3 (3)	0	24 (22)	3 (3)	0
体重増加	2 (20)	0	0	4 (4)	1 (1)	0	6 (6)	1 (1)	0

重篤な有害事象は 76 例 (70%) に認められ、このうち本薬と関連のある事象は 54 例であった。内訳は、イマチニブ不耐容例では、体液貯留 2 例、悪心、発熱性好中球減少症、心筋梗塞、嘔吐各 1 例、イマチニブ抵抗性例では、体液貯留 20 例、出血 12 例、発熱 7 例、感染 6 例、呼吸困難 5 例、発熱性好中球減少症 4 例、下痢、嘔吐各 3 例、悪心、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、胸痛、腸炎、肺浸潤、肺炎、敗血症、腫瘍融解症候群各 2 例、頭痛、疲労、発疹、急性熱性好中球性皮膚症、急性呼吸窮迫症候群、食欲不振、不整脈、関節痛、胆のう炎、便秘、痙攣、咳嗽、感染性腸炎、胃炎、汎血球減少症、肺臓炎各 1 例であった。

臨床検査値異常変動のうち Grade 3/4 の事象は以下の通りであった。

臨床検査値異常変動

事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=10)			イマチニブ抵抗性 (N=99)			合計 (N=109)		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
血小板減少症	10	2 (20.0)	3 (30.0)	97	17 (17.5)	67 (69.1)	107	19 (17.8)	70 (65.4)
貧血	10	5 (50.0)	0	97	43 (44.3)	28 (28.9)	107	48 (44.9)	28 (26.2)
好中球減少症	10	1 (10.0)	6 (60.0)	97	16 (16.5)	64 (66.0)	107	17 (15.9)	70 (65.4)
白血球減少症	10	3 (30.0)	3 (30.0)	97	32 (33.0)	30 (30.9)	107	35 (32.7)	33 (30.8)
低カリウム血症	10	3 (30.0)	0	96	16 (16.7)	2 (2.1)	106	19 (17.9)	2 (1.9)
低カルシウム血症	10	1 (10.0)	0	95	14 (14.7)	4 (4.2)	105	15 (14.3)	4 (3.8)
低リン酸血症	10	0	1 (10.0)	96	23 (24.0)	2 (2.1)	106	23 (21.7)	3 (2.8)

5) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-013)

安全性解析対象集団 387 例中 384 例に有害事象が認められた。いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の有害事象は以下の通りであった。

有害事象

有害事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=99)			イマチニブ抵抗性 (N=288)			合計 (N=387)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	97 (98)	40 (40)	4 (4)	287 (100)	126 (44)	14 (5)	384 (99)	166 (43)	18 (5)
体液貯留	69 (70)	18 (18)	2 (2)	166 (58)	39 (14)	1 (<1)	235 (61)	57 (15)	3 (1)
表在性浮腫	44 (44)	0	0	106 (37)	1 (<1)	0	150 (39)	1 (<1)	0
胸水貯留	42 (42)	10 (10)	0	100 (35)	27 (9)	0	142 (37)	37 (10)	0
その他の体液貯留	22 (22)	10 (10)	2 (2)	52 (18)	15 (5)	1 (<1)	74 (19)	25 (6)	3 (1)
腹水	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	11 (11)	8 (8)	0	17 (6)	9 (3)	1 (<1)	28 (7)	17 (4)	1 (<1)
全身性浮腫	5 (5)	1 (1)	0	20 (7)	2 (1)	0	25 (6)	3 (1)	0
心嚢液貯留	6 (6)	1 (1)	0	15 (5)	3 (1)	0	21 (5)	4 (1)	0
肺高血圧症	4 (4)	1 (1)	1 (1)	7 (2)	1 (<1)	0	11 (3)	2 (1)	1 (<1)
肺水腫	3 (3)	1 (1)	1 (1)	7 (2)	1 (<1)	0	10 (3)	2 (1)	1 (<1)
下痢	44 (44)	4 (4)	0	157 (55)	12 (4)	0	201 (52)	16 (4)	0
頭痛	49 (49)	2 (2)	0	129 (45)	4 (1)	0	178 (46)	6 (2)	0

有害事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=99)			イマチニブ抵抗性 (N=288)			合計 (N=387)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
出血	25 (25)	1 (1)	0	107 (37)	14 (5)	0	132 (34)	15 (4)	0
その他の出血	21 (21)	0	0	91 (32)	8 (3)	0	112 (29)	8 (2)	0
胃腸出血	6 (6)	1 (1)	0	25 (9)	8 (3)	0	31 (8)	9 (2)	0
中枢神経系出血	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
悪心	40 (40)	1 (1)	0	108 (38)	2 (1)	0	148 (38)	3 (1)	0
疲労	48 (48)	1 (1)	0	137 (48)	12 (4)	0	185 (48)	13 (3)	0
発疹	56 (57)	1 (1)	0	129 (45)	5 (2)	0	185 (48)	6 (2)	0
腹部膨満	14 (14)	0	0	39 (14)	0	0	53 (14)	0	0
腹痛	30 (30)	2 (2)	0	82 (28)	6 (2)	0	112 (29)	8 (2)	0
ざ瘡	17 (17)	2 (2)	0	25 (9)	0	0	42 (11)	2 (1)	0
脱毛症	15 (15)	0	0	24 (8)	0	0	39 (10)	0	0
食欲不振	16 (16)	0	0	53 (18)	1 (<1)	0	69 (18)	1 (<1)	0
不整脈	8 (8)	0	0	38 (13)	7 (2)	1 (<1)	46 (12)	7 (2)	1 (<1)
関節痛	19 (19)	3 (3)	0	97 (34)	7 (2)	0	116 (30)	10 (3)	0
無力症	19 (19)	1 (1)	0	59 (20)	3 (1)	0	78 (20)	4 (1)	0
胸痛	22 (22)	0	0	49 (17)	3 (1)	0	71 (18)	3 (1)	0
悪寒	10 (10)	0	0	32 (11)	0	0	42 (11)	0	0
便秘	8 (8)	0	0	54 (19)	0	0	62 (16)	0	0
咳嗽	37 (37)	2 (2)	0	115 (40)	1 (<1)	0	152 (39)	3 (1)	0
うつ病	11 (11)	0	1 (1)	25 (9)	0	0	36 (9)	0	1 (<1)
浮動性めまい	17 (17)	0	0	57 (20)	2 (1)	0	74 (19)	2 (1)	0
消化不良	14 (14)	0	0	24 (8)	0	0	38 (10)	0	0
呼吸困難	50 (51)	6 (6)	0	137 (48)	21 (7)	2 (1)	187 (48)	27 (7)	2 (1)
潮紅	12 (12)	0	0	25 (9)	0	0	37 (10)	0	0
多汗症	9 (9)	0	0	49 (17)	0	0	58 (15)	0	0
感染	43 (43)	9 (9)	0	137 (48)	15 (5)	1 (<1)	180 (47)	24 (6)	1 (<1)
不眠症	14 (14)	0	0	33 (11)	0	0	47 (12)	0	0
粘膜の炎症	12 (12)	0	0	40 (14)	1 (<1)	1 (<1)	52 (13)	1 (<1)	1 (<1)
筋炎	12 (12)	1 (1)	0	30 (10)	1 (<1)	0	42 (11)	2 (1)	0
筋骨格筋痛	41 (41)	2 (2)	0	143 (50)	11 (4)	0	184 (48)	13 (3)	0
筋痛	19 (19)	1 (1)	0	50 (17)	2 (1)	0	69 (18)	3 (1)	0
ニューロパシー	16 (16)	1 (1)	0	62 (22)	6 (2)	0	78 (20)	7 (2)	0
疼痛	31 (31)	0	0	88 (31)	3 (1)	0	119 (31)	3 (1)	0
肺炎	8 (8)	3 (3)	0	32 (11)	14 (5)	1 (<1)	40 (10)	17 (4)	1 (<1)
そう痒症	18 (18)	0	0	39 (14)	0	0	57 (15)	0	0
発熱	35 (35)	1 (1)	0	113 (39)	7 (2)	1 (<1)	148 (38)	8 (2)	1 (<1)
上気道炎	50 (51)	3 (3)	0	124 (43)	3 (1)	0	174 (45)	6 (2)	0
視覚障害	11 (11)	0	0	19 (7)	0	0	30 (8)	0	0
嘔吐	17 (17)	1 (1)	0	65 (23)	4 (1)	0	82 (21)	5 (1)	0
体重減少	12 (12)	0	0	39 (14)	5 (2)	0	51 (13)	5 (1)	0
体重増加	10 (10)	0	0	30 (10)	2 (1)	0	40 (10)	2 (1)	0

いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の副作用は以下の通りであった。

副作用

有害事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=99)			イマチニブ抵抗性 (N=288)			合計 (N=387)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	95 (96)	34 (34)	2 (2)	276 (96)	94 (33)	8 (3)	371 (96)	128 (33)	10 (3)
体液貯留	63 (64)	19 (19)	1 (1)	148 (51)	36 (13)	1 (<1)	211 (55)	55 (14)	2 (1)
表在性浮腫	35 (35)	0	0	80 (28)	1 (<1)	0	115 (30)	1 (<1)	0
胸水貯留	41 (41)	10 (10)	0	96 (33)	26 (9)	0	137 (35)	36 (9)	0
その他の体液貯留	22 (22)	11 (11)	1 (1)	41 (14)	13 (5)	1 (<1)	63 (16)	24 (6)	2 (1)
腹水	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	11 (11)	8 (8)	0	15 (5)	7 (2)	1 (<1)	26 (7)	15 (4)	1 (<1)
全身性浮腫	5 (5)	1 (1)	0	17 (6)	2 (1)	0	22 (6)	3 (1)	0
心嚢液貯留	6 (6)	1 (1)	0	14 (5)	3 (1)	0	20 (5)	4 (1)	0

有害事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=99)			イマチニブ抵抗性 (N=288)			合計 (N=387)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
肺高血圧症	4 (4)	1 (1)	1 (1)	3 (1)	1 (<1)	0	7 (2)	2 (1)	1 (<1)
肺水腫	3 (3)	2 (2)	0	4 (1)	1 (<1)	0	7 (2)	3 (1)	0
下痢	33 (33)	2 (2)	0	120 (42)	9 (3)	0	153 (40)	11 (3)	0
頭痛	37 (37)	1 (1)	0	91 (32)	3 (1)	0	128 (33)	4 (1)	0
出血	12 (12)	1 (1)	0	63 (22)	13 (5)	0	75 (19)	14 (4)	0
その他の出血	10 (10)	0	0	48 (17)	5 (2)	0	58 (15)	5 (1)	0
胃腸出血	2 (2)	1 (1)	0	20 (7)	8 (3)	0	22 (6)	9 (2)	0
中枢神経系出血	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
悪心	28 (28)	1 (1)	0	73 (25)	2 (1)	0	101 (26)	3 (1)	0
疲労	33 (33)	1 (1)	0	96 (33)	9 (3)	0	129 (33)	10 (3)	0
発疹	46 (46)	1 (1)	0	94 (33)	2 (1)	0	140 (36)	3 (1)	0
腹部膨満	11 (11)	0	0	21 (7)	0	0	32 (8)	0	0
腹痛	15 (15)	1 (1)	0	36 (13)	2 (1)	0	51 (13)	3 (1)	0
ざ瘡	14 (14)	2 (2)	0	20 (7)	0	0	34 (9)	2 (1)	0
脱毛症	12 (12)	0	0	19 (7)	0	0	31 (8)	0	0
食欲不振	13 (13)	0	0	41 (14)	0	0	54 (14)	0	0
関節痛	9 (9)	2 (2)	0	31 (11)	2 (1)	0	40 (10)	4 (1)	0
無力症	16 (16)	1 (1)	0	41 (14)	3 (1)	0	57 (15)	4 (1)	0
胸痛	13 (13)	0	0	24 (8)	2 (1)	0	37 (10)	2 (1)	0
咳嗽	18 (18)	2 (2)	0	49 (17)	0	0	67 (17)	2 (1)	0
消化不良	12 (12)	0	0	13 (5)	0	0	25 (6)	0	0
呼吸困難	43 (43)	5 (5)	0	106 (37)	17 (6)	1 (<1)	149 (39)	22 (6)	1 (<1)
感染	11 (11)	1 (1)	0	34 (12)	5 (2)	0	45 (12)	6 (2)	0
筋骨格筋痛	24 (24)	2 (2)	0	57 (20)	5 (2)	0	81 (21)	7 (2)	0
筋痛	11 (11)	1 (1)	0	28 (10)	1 (<1)	0	39 (10)	2 (1)	0
ニューロパシー	9 (9)	1 (1)	0	34 (12)	3 (1)	0	43 (11)	4 (1)	0
疼痛	13 (13)	0	0	32 (11)	1 (<1)	0	45 (12)	1 (<1)	0
そう痒症	14 (14)	0	0	28 (10)	0	0	42 (11)	0	0
発熱	17 (17)	1 (1)	0	45 (16)	3 (1)	0	62 (16)	4 (1)	0
嘔吐	8 (8)	0	0	38 (13)	2 (1)	0	46 (12)	2 (1)	0

重篤な有害事象は168例(43%)に認められ、このうち本薬と関連のある事象は115例であった。内訳は、イマチニブ不耐容例では、体液貯留23例、呼吸困難7例、出血、発熱性好中球減少症、肺炎、発熱各2例、ざ瘡、狭心症、不整脈、胸痛、感染性腸炎、肺浸潤、倦怠感、筋骨格痛、心筋梗塞、肺臓炎、腎不全、上気道感染、嘔吐各1例、イマチニブ抵抗性例では、体液貯留38例、出血14例、発熱11例、呼吸困難10例、下痢、発熱性好中球減少症、肺炎各6例、不整脈、肺浸潤各4例、感染3例、汎血球減少症、腎不全各2例、悪心、疲労、発疹、腹痛、急性冠動脈症候群、狭心症、無力症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、胸痛、腸炎、浮動性めまい、ヘルペスウイルス感染、高血圧、粘膜の炎症、筋骨格痛、心筋梗塞、ニューロパシー、動悸、心膜炎、肺臓炎、そう痒症、横紋筋融解症、失神、上気道感染、心室性不整脈、嘔吐、体重減少各1例であった。

臨床検査値異常変動のうち Grade 3/4 の事象は以下の通りであった。

臨床検査値異常変動

事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=99)			イマチニブ抵抗性 (N=288)			合計 (N=387)		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
血小板減少症	98	16 (16.3)	16 (16.3)	288	65 (22.6)	91 (31.6)	386	81 (21.0)	107 (27.7)
貧血	98	9 (9.2)	5 (5.1)	288	62 (21.5)	10 (3.5)	386	71 (18.4)	15 (3.9)
好中球減少症	98	21 (21.4)	18 (18.4)	287	88 (30.7)	66 (23.0)	385	109 (28.3)	84 (21.8)
白血球減少症	98	12 (12.2)	5 (5.1)	288	73 (25.3)	15 (5.2)	386	85 (22.0)	20 (5.2)
低カリウム血症	98	2 (2.0)	1 (1.0)	288	11 (3.8)	3 (1.0)	386	13 (3.4)	4 (1.0)
低カルシウム血症	98	0	2 (2.0)	288	5 (1.7)	2 (0.7)	386	5 (1.3)	4 (1.0)
低リン酸血症	96	15 (15.6)	0	286	30 (10.5)	1 (0.3)	382	45 (11.8)	1 (0.3)

6) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-015)

安全性解析対象集団 94 例中 93 例に有害事象が認められた。いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の有害事象は以下の通りであった。

有害事象

有害事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=8)			イマチニブ抵抗性 (N=86)			合計 (N=94)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	8 (100)	4 (50)	1 (13)	85 (99)	35 (41)	12 (14)	93 (99)	39 (41)	13 (14)
体液貯留	6 (75)	1 (13)	0	44 (51)	9 (10)	0	50 (53)	10 (11)	0
表在性浮腫	3 (38)	0	0	33 (38)	2 (2)	0	36 (38)	2 (2)	0
胸水貯留	4 (50)	1 (13)	0	20 (23)	8 (9)	0	24 (26)	9 (10)	0
その他の体液貯留	1 (13)	1 (13)	0	18 (21)	4 (5)	0	19 (20)	5 (5)	0
腹水	0	0	0	3 (3)	2 (2)	0	3 (3)	2 (2)	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	1 (13)	1 (13)	0	2 (2)	2 (2)	0	3 (3)	3 (3)	0
全身性浮腫	0	0	0	7 (8)	1 (1)	0	7 (7)	1 (1)	0
心嚢液貯留	1 (13)	0	0	6 (7)	0	0	7 (7)	0	0
肺高血圧症	1 (13)	1 (13)	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)	2 (2)	0
肺水腫	0	0	0	5 (6)	1 (1)	0	5 (5)	1 (1)	0
下痢	4 (50)	2 (25)	0	48 (56)	4 (5)	0	52 (55)	6 (6)	0
頭痛	2 (25)	0	0	33 (38)	5 (6)	1 (1)	35 (37)	5 (5)	1 (1)
出血	5 (63)	2 (25)	0	36 (42)	12 (14)	3 (3)	41 (44)	14 (15)	3 (3)
その他の出血	4 (50)	0	0	28 (33)	5 (6)	1 (1)	32 (34)	5 (5)	1 (1)
胃腸出血	2 (25)	2 (25)	0	13 (15)	7 (8)	1 (1)	15 (16)	9 (10)	1 (1)
中枢神経系出血	1 (13)	1 (13)	0	3 (3)	0	1 (1)	4 (4)	1 (1)	1 (1)
悪心	4 (50)	0	0	34 (40)	2 (2)	0	38 (40)	2 (2)	0
疲労	2 (25)	1 (13)	0	35 (41)	6 (7)	0	37 (39)	7 (7)	0
発疹	4 (50)	1 (13)	0	27 (31)	3 (3)	0	31 (33)	4 (4)	0
腹部膨満	2 (25)	0	0	11 (13)	0	0	13 (14)	0	0
腹痛	5 (63)	2 (25)	0	26 (30)	4 (5)	0	31 (33)	6 (6)	0
脱毛症	1 (13)	0	0	3 (3)	0	0	4 (4)	0	0
狭心症	1 (13)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
食欲不振	2 (25)	0	0	15 (17)	3 (3)	0	17 (18)	3 (3)	0
不安	0	0	0	10 (12)	1 (1)	0	10 (11)	1 (1)	0
食欲障害	1 (13)	0	0	1 (1)	0	0	2 (2)	0	0
不整脈	1 (13)	0	0	9 (10)	2 (2)	0	10 (11)	2 (2)	0
関節痛	1 (13)	0	0	9 (10)	3 (3)	0	10 (11)	3 (3)	0
無力症	4 (50)	0	0	16 (19)	5 (6)	0	20 (21)	5 (5)	0
胸痛	0	0	0	16 (19)	3 (3)	0	16 (17)	3 (3)	0
悪寒	2 (25)	0	0	12 (14)	0	0	14 (15)	0	0
大腸炎	0	0	0	5 (6)	4 (5)	0	5 (5)	4 (4)	0
便秘	0	0	0	16 (19)	0	0	16 (17)	0	0
咳嗽	2 (25)	0	0	22 (26)	0	0	24 (26)	0	0
浮動性めまい	2 (25)	0	0	9 (10)	0	0	11 (12)	0	0
皮膚乾燥	1 (13)	0	0	7 (8)	0	0	8 (9)	0	0
味覚異常	1 (13)	0	0	3 (3)	0	0	4 (4)	0	0
呼吸困難	4 (50)	1 (13)	0	23 (27)	6 (7)	2 (2)	27 (29)	7 (7)	2 (2)
発熱性好中球減少症	4 (50)	3 (38)	0	21 (24)	16 (19)	2 (2)	25 (27)	19 (20)	2 (2)
潮紅	1 (13)	0	0	10 (12)	0	0	11 (12)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (13)	0	0	7 (8)	1 (1)	0	8 (9)	1 (1)	0
多汗症	1 (13)	0	0	8 (9)	0	0	9 (10)	0	0
高血圧	1 (13)	0	0	4 (5)	0	0	5 (5)	0	0
低血圧	1 (13)	0	0	6 (7)	2 (2)	0	7 (7)	2 (2)	0
感染	4 (50)	3 (38)	0	33 (38)	8 (9)	2 (2)	37 (39)	11 (12)	2 (2)
肺浸潤	1 (13)	0	0	5 (6)	2 (2)	1 (1)	6 (6)	2 (2)	1 (1)
粘膜の炎症	0	0	0	11 (13)	1 (1)	0	11 (12)	1 (1)	0
筋骨格筋痛	1 (13)	1 (13)	0	41 (48)	11 (13)	2 (2)	42 (45)	12 (13)	2 (2)
筋痛	1 (13)	0	0	13 (15)	1 (1)	1 (1)	14 (15)	1 (1)	1 (1)
ニューロパシー	1 (13)	0	0	14 (16)	0	0	15 (16)	0	0
疼痛	1 (13)	1 (13)	0	25 (29)	3 (3)	0	26 (28)	4 (4)	0

有害事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=8)			イマチニブ抵抗性 (N=86)			合計 (N=94)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
肺炎	4 (50)	1 (13)	0	15 (17)	6 (7)	1 (1)	19 (20)	7 (7)	1 (1)
そう痒症	2 (25)	0	0	9 (10)	0	0	11 (12)	0	0
発熱	5 (63)	1 (13)	0	43 (50)	8 (9)	0	48 (51)	9 (10)	0
敗血症	2 (25)	0	1 (13)	13 (15)	6 (7)	2 (2)	15 (16)	6 (6)	3 (3)
失神	0	0	0	6 (7)	4 (5)	0	6 (6)	4 (4)	0
腱炎	1 (13)	0	0	1 (1)	0	0	2 (2)	0	0
耳鳴	1 (13)	0	0	4 (5)	0	0	5 (5)	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	4 (5)	4 (5)	0	4 (4)	4 (4)	0
上気道炎	0	0	0	15 (17)	2 (2)	0	15 (16)	2 (2)	0
嘔吐	2 (25)	0	0	32 (37)	1 (1)	1 (1)	34 (36)	1 (1)	1 (1)
体重減少	2 (25)	0	0	19 (22)	1 (1)	0	21 (22)	1 (1)	0
体重増加	2 (25)	1 (13)	0	20 (23)	1 (1)	0	22 (23)	2 (2)	0

いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の副作用は以下の通りであった。

副作用

有害事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=8)			イマチニブ抵抗性 (N=86)			合計 (N=94)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	7 (88)	6 (75)	0	70 (81)	28 (33)	5 (6)	77 (82)	34 (36)	5 (5)
体液貯留	6 (75)	1 (13)	0	28 (33)	5 (6)	0	34 (36)	6 (6)	0
表在性浮腫	2 (25)	0	0	19 (22)	0	0	21 (22)	0	0
胸水貯留	4 (50)	1 (13)	0	14 (16)	5 (6)	0	18 (19)	6 (6)	0
その他の体液貯留	1 (13)	1 (13)	0	6 (7)	2 (2)	0	7 (7)	3 (3)	0
腹水	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	1 (13)	1 (13)	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)	2 (2)	0
全身性浮腫	0	0	0	2 (2)	1 (1)	0	2 (2)	1 (1)	0
心嚢液貯留	1 (13)	0	0	3 (3)	0	0	4 (4)	0	0
肺高血圧症	1 (13)	1 (13)	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)	2 (2)	0
肺水腫	0	0	0	2 (2)	0	0	2 (2)	0	0
下痢	3 (38)	1 (13)	0	28 (33)	4 (5)	0	31 (33)	5 (5)	0
頭痛	2 (25)	0	0	14 (16)	1 (1)	0	16 (17)	1 (1)	0
出血	2 (25)	2 (25)	0	19 (22)	7 (8)	1 (1)	21 (22)	9 (10)	1 (1)
その他の出血	0	0	0	11 (13)	2 (2)	0	11 (12)	2 (2)	0
胃腸出血	1 (13)	1 (13)	0	7 (8)	5 (6)	0	8 (9)	6 (6)	0
中枢神経系出血	1 (13)	1 (13)	0	2 (2)	0	1 (1)	3 (3)	1 (1)	1 (1)
悪心	3 (38)	0	0	19 (22)	0	0	22 (23)	0	0
疲労	1 (13)	0	0	16 (19)	2 (2)	0	17 (18)	2 (2)	0
発疹	2 (25)	1 (13)	0	19 (22)	2 (2)	0	21 (22)	3 (3)	0
腹痛	2 (25)	1 (13)	0	6 (7)	0	0	8 (9)	1 (1)	0
狭心症	1 (13)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
食欲不振	1 (13)	0	0	5 (6)	0	0	6 (6)	0	0
関節痛	1 (13)	0	0	4 (5)	0	0	5 (5)	0	0
無力症	0	0	0	11 (13)	4 (5)	0	11 (12)	4 (4)	0
悪寒	1 (13)	0	0	2 (2)	0	0	3 (3)	0	0
大腸炎	0	0	0	4 (5)	4 (5)	0	4 (4)	4 (4)	0
浮動性めまい	1 (13)	0	0	3 (3)	0	0	4 (4)	0	0
味覚異常	1 (13)	0	0	3 (3)	0	0	4 (4)	0	0
呼吸困難	1 (13)	1 (13)	0	13 (15)	2 (2)	0	14 (15)	3 (3)	0
発熱性好中球減少症	3 (38)	2 (25)	0	9 (10)	7 (8)	2 (2)	12 (13)	9 (10)	2 (2)
潮紅	1 (13)	0	0	3 (3)	0	0	4 (4)	0	0
感染	1 (13)	1 (13)	0	5 (6)	2 (2)	0	6 (6)	3 (3)	0
肺炎	2 (25)	1 (13)	0	5 (6)	3 (3)	0	7 (7)	4 (4)	0
そう痒症	1 (13)	0	0	3 (3)	0	0	4 (4)	0	0
発熱	0	0	0	18 (21)	2 (2)	0	18 (19)	2 (2)	0
嘔吐	1 (13)	0	0	15 (17)	0	1 (1)	16 (17)	0	1 (1)
体重増加	1 (13)	0	0	5 (6)	0	0	6 (6)	0	0

重篤な有害事象は 61 例 (65%) に認められ、このうち本薬と関連のある事象は 35 例であった。内訳は、イマチニブ不耐容例では、発熱性好中球減少症、肺炎各 2 例、体液貯留、下痢、出血、腹痛、感染各 1 例、イマチニブ抵抗性例では、体液貯留 9 例、出血、発熱性好中球減少症各 5 例、肺炎、発熱、腫瘍崩壊症候群各 3 例、下痢、発疹、無力症、腸炎、感染各 2 例、疲労、不整脈、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、呼吸困難、高カルシウム血症、肺浸潤、肺臓炎、敗血症、失神、嘔吐各 1 例であった。

臨床検査値異常変動のうち Grade 3/4 の事象は以下の通りであった。

臨床検査値異常変動

事象名	例数 (%)								
	イマチニブ不耐容 (N=8)			イマチニブ抵抗性 (N=86)			合計 (N=94)		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
血小板減少症	8	1 (12.5)	6 (75.0)	85	12 (14.1)	59 (69.4)	93	13 (14.0)	65 (69.9)
貧血	8	3 (37.5)	2 (25.0)	85	35 (41.2)	6 (7.1)	93	38 (40.9)	8 (8.6)
好中球減少症	8	2 (25.0)	6 (75.0)	82	21 (25.6)	46 (56.1)	90	23 (25.6)	52 (57.8)
白血球減少症	8	1 (12.5)	6 (75.0)	85	26 (30.6)	32 (37.6)	93	27 (29.0)	38 (40.9)
低カリウム血症	8	2 (25.0)	0	85	12 (14.1)	3 (3.5)	93	14 (15.1)	3 (3.2)
低カルシウム血症	8	2 (25.0)	0	83	9 (10.8)	2 (2.4)	91	11 (12.1)	2 (2.2)
低リン酸血症	8	4 (50.0)	0	79	15 (19.0)	1 (1.3)	87	19 (21.8)	1 (1.1)

7) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-017)

安全性解析対象集団 150 例(本薬群 101 例、イマチニブ群 49 例)中、本薬群 100 例 (99%)、イマチニブ群 45 例 (92%) に有害事象が認められた。いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の有害事象は以下の通りであった。

有害事象

有害事象名	例数 (%)					
	本薬群 (N=101)			イマチニブ群 (N=49)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	100 (99)	41 (41)	1 (1)	45 (92)	10 (20)	1 (2)
体液貯留	42 (42)	8 (8)	0	23 (47)	0	0
表在性浮腫	26 (26)	1 (1)	0	23 (47)	0	0
胸水貯留	26 (26)	5 (5)	0	0	0	0
その他の体液貯留	10 (10)	3 (3)	0	0	0	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	3 (3)	2 (2)	0	0	0	0
全身性浮腫	3 (3)	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	2 (2)	0	0	0	0	0
肺高血圧症	1 (1)	0	0	0	0	0
肺水腫	3 (3)	2 (2)	0	0	0	0
下痢	48 (48)	3 (3)	0	15 (31)	1 (2)	0
頭痛	48 (48)	2 (2)	0	7 (14)	1 (2)	0
出血	28 (28)	2 (2)	0	8 (16)	0	0
その他の出血	25 (25)	0	0	8 (16)	0	0
胃腸出血	5 (5)	2 (2)	0	1 (2)	0	0
悪心	32 (32)	0	0	19 (39)	0	0
疲労	46 (46)	5 (5)	0	12 (24)	2 (4)	0
発疹	32 (32)	0	0	10 (20)	0	0
腹部膨満	11 (11)	0	0	1 (2)	0	0
腹痛	29 (29)	0	0	6 (12)	1 (2)	0
脱毛症	11 (11)	0	0	1 (2)	0	0
食欲不振	23 (23)	0	0	4 (8)	0	0
関節痛	19 (19)	0	0	10 (20)	1 (2)	1 (2)
無力症	19 (19)	0	0	3 (6)	0	0
胸痛	11 (11)	1 (1)	0	0	0	0
咳嗽	29 (29)	1 (1)	0	4 (8)	0	0
浮動性めまい	18 (18)	0	0	3 (6)	0	0
消化不良	17 (17)	0	0	4 (8)	1 (2)	0

有害事象名	例数 (%)					
	本薬群 (N=101)			イマチニブ群 (N=49)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
呼吸困難	28 (28)	5 (5)	0	3 (6)	0	0
感染性腸炎	11 (11)	1 (1)	0	0	0	0
胃炎	10 (10)	1 (1)	0	1 (2)	1 (2)	0
高血圧	10 (10)	0	0	0	0	0
感染	51 (50)	7 (7)	0	7 (14)	1 (2)	0
粘膜の炎症	14 (14)	0	0	3 (6)	0	0
筋炎	5 (5)	0	0	8 (16)	0	0
筋骨格筋痛	42 (42)	2 (2)	0	8 (16)	2 (4)	0
筋痛	13 (13)	0	0	5 (10)	0	0
ニューロパシー	13 (13)	0	0	2 (4)	0	0
疼痛	28 (28)	1 (1)	0	9 (18)	1 (2)	0
肺炎	12 (12)	7 (7)	1 (1)	0	0	0
そう痒症	12 (12)	0	0	1 (2)	0	0
発熱	33 (33)	2 (2)	0	8 (16)	0	0
上気道炎	54 (53)	3 (3)	0	12 (24)	0	0
嘔吐	18 (18)	0	0	13 (27)	0	0
体重減少	27 (27)	1 (1)	0	4 (8)	0	0
体重増加	14 (14)	0	0	8 (16)	0	0

いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の副作用は以下の通りであった。

副作用

有害事象名	例数 (%)					
	本薬群 (N=101)			イマチニブ群 (N=49)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	92 (91)	31 (31)	1 (1)	42 (86)	7 (14)	1 (2)
体液貯留	39 (39)	7 (7)	0	21 (43)	0	0
表在性浮腫	20 (20)	1 (1)	0	21 (43)	0	0
胸水貯留	25 (25)	5 (5)	0	0	0	0
その他の体液貯留	9 (9)	2 (2)	0	0	0	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	2 (2)	1 (1)	0	0	0	0
全身性浮腫	2 (2)	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	2 (2)	0	0	0	0	0
肺高血圧症	1 (1)	0	0	0	0	0
肺水腫	3 (3)	2 (2)	0	0	0	0
下痢	37 (37)	3 (3)	0	14 (29)	1 (2)	0
頭痛	26 (26)	2 (2)	0	5 (10)	1 (2)	0
出血	18 (18)	1 (1)	0	4 (8)	0	0
その他の出血	16 (16)	0	0	4 (8)	0	0
胃腸出血	3 (3)	1 (1)	0	0	0	0
悪心	24 (24)	0	0	16 (33)	0	0
疲労	33 (33)	3 (3)	0	11 (22)	2 (4)	0
発疹	18 (18)	0	0	10 (20)	0	0
腹痛	15 (15)	0	0	4 (8)	1 (2)	0
食欲不振	17 (17)	0	0	4 (8)	0	0
無力症	15 (15)	0	0	2 (4)	0	0
消化不良	12 (12)	0	0	4 (8)	1 (2)	0
呼吸困難	23 (23)	5 (5)	0	2 (4)	0	0
感染	14 (14)	4 (4)	0	3 (6)	0	0
筋炎	2 (2)	0	0	6 (12)	0	0
筋骨格筋痛	21 (21)	1 (1)	0	6 (12)	1 (2)	0
発熱	14 (14)	0	0	5 (10)	0	0
上気道炎	11 (11)	1 (1)	0	3 (6)	0	0
嘔吐	10 (10)	0	0	12 (24)	0	0
体重増加	8 (8)	0	0	5 (10)	0	0

重篤な有害事象は 31 例 (31%) に認められ、このうち本薬と関連のある事象は 23 例であった。内訳は、体液貯留 23 例、呼吸困難、感染、肺炎各 4 例、発熱 3 例、下痢、出血、不整脈、胃炎、肺浸潤、腎不全、敗血症、心室性不整脈各 1 例であった。

臨床検査値異常変動のうち Grade 3/4 の事象は以下の通りであった。

臨床検査値異常変動

事象名	例数 (%)					
	本薬群 (N=101)			イマチニブ群 (N=49)		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
血小板減少症	101	34 (33.7)	24 (23.8)	49	7 (14.3)	0
貧血	101	13 (12.9)	7 (6.9)	49	4 (8.2)	0
好中球減少症	101	40 (39.6)	24 (23.8)	49	15 (30.6)	4 (8.2)
白血球減少症	101	20 (19.8)	4 (4.0)	49	8 (16.3)	0
低カリウム血症	101	0	1 (1.0)	49	2 (4.1)	0
低カルシウム血症	100	2 (2.0)	3 (3.0)	49	0	0
低リン酸血症	101	18 (17.8)	0	49	11 (22.4)	0

8) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-034)

安全性解析対象集団 662 例 (100mg QD : 165 例、140mg QD : 163 例、50mg BID : 167 例、70mg BID : 167 例) 中、100mg QD 154 例 (93%)、140mg QD 159 例 (98%)、50mg BID 159 例 (95%)、70mg BID 163 例 (98%) に有害事象が認められた。いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の有害事象は以下の通りであった。

有害事象

有害事象名	例数 (%)					
	100mg QD 群 (N=165)			140mg QD 群 (N=163)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	154 (93)	45 (27)	6 (4)	159 (98)	50 (31)	7 (4)
体液貯留	44 (27)	5 (3)	1 (1)	63 (39)	7 (4)	3 (2)
表在性浮腫	27 (16)	0	0	30 (18)	1 (1)	1 (1)
胸水貯留	17 (10)	3 (2)	0	34 (21)	2 (1)	2 (1)
その他の体液貯留	10 (6)	2 (1)	1 (1)	18 (11)	4 (2)	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	2 (1)	1 (1)	0	6 (4)	3 (2)	0
全身性浮腫	5 (3)	1 (1)	0	6 (4)	0	0
心嚢液貯留	2 (1)	0	1 (1)	7 (4)	1 (1)	0
肺高血圧症	0	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (1)	0	0	0	0	0
下痢	53 (32)	3 (2)	0	62 (38)	5 (3)	0
頭痛	72 (44)	1 (1)	0	65 (40)	6 (4)	0
出血	34 (21)	4 (2)	0	44 (27)	3 (2)	0
その他の出血	30 (18)	3 (2)	0	36 (22)	1 (1)	0
胃腸出血	6 (4)	2 (1)	0	8 (5)	2 (1)	0
中枢神経系出血	0	0	0	1 (1)	0	0
悪心	36 (22)	1 (1)	0	43 (26)	1 (1)	0
疲労	49 (30)	2 (1)	1 (1)	47 (29)	4 (2)	0
発疹	39 (24)	3 (2)	0	56 (34)	1 (1)	0
腹部膨満	16 (10)	0	0	8 (5)	0	0
腹痛	21 (13)	2 (1)	0	36 (22)	5 (3)	0
食欲不振	9 (5)	0	0	14 (9)	0	0
関節痛	39 (24)	3 (2)	0	34 (21)	0	0
無力症	12 (7)	1 (1)	0	13 (8)	0	0
胸痛	19 (12)	3 (2)	0	19 (12)	2 (1)	0
便秘	22 (13)	3 (2)	0	17 (10)	0	0
咳嗽	44 (27)	0	0	37 (23)	1 (1)	0
浮動性めまい	18 (11)	1 (1)	0	20 (12)	1 (1)	0
消化不良	11 (7)	0	0	24 (15)	0	0
呼吸困難	37 (22)	4 (2)	0	43 (26)	12 (7)	0
感染	62 (38)	6 (4)	1 (1)	51 (31)	4 (2)	0
粘膜の炎症	16 (10)	0	0	14 (9)	1 (1)	0

有害事象名	例数 (%)					
	100mg QD 群 (N=165)			140mg QD 群 (N=163)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
筋炎	8 (5)	0	0	2 (1)	0	0
筋骨格筋痛	60 (36)	2 (1)	2 (1)	62 (38)	4 (2)	0
筋痛	24 (15)	0	0	24 (15)	1 (1)	0
ニューロパシー	14 (8)	1 (1)	0	20 (12)	0	0
疼痛	33 (20)	0	1 (1)	35 (21)	2 (1)	0
肺炎	11 (7)	4 (2)	0	12 (7)	6 (4)	1 (1)
そう痒症	19 (12)	0	0	16 (10)	0	0
発熱	25 (15)	1 (1)	0	41 (25)	0	0
上気道炎	53 (32)	1 (1)	0	44 (27)	0	0
嘔吐	21 (13)	1 (1)	0	30 (18)	3 (2)	0
体重減少	7 (4)	0	0	17 (10)	1 (1)	0

有害事象名	例数 (%)					
	50mg BID 群 (N=167)			70mg BID 群 (N=167)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	159 (95)	52 (31)	3 (2)	163 (98)	58 (35)	4 (2)
体液貯留	49 (29)	6 (4)	0	62 (37)	10 (6)	2 (1)
表在性浮腫	31 (19)	0	0	37 (22)	0	0
胸水貯留	27 (16)	5 (3)	0	34 (20)	4 (2)	1 (1)
その他の体液貯留	6 (4)	2 (1)	0	16 (10)	8 (5)	1 (1)
うっ血性心不全 / 心機能障害	2 (1)	1 (1)	0	10 (6)	4 (2)	1 (1)
全身性浮腫	0	0	0	1 (1)	0	0
心嚢液貯留	4 (2)	1 (1)	0	4 (2)	2 (1)	0
肺高血圧症	0	0	0	3 (2)	1 (1)	0
肺水腫	1 (1)	0	0	3 (2)	1 (1)	0
下痢	61 (37)	7 (4)	0	68 (41)	10 (6)	0
頭痛	53 (32)	1 (1)	0	73 (44)	6 (4)	0
出血	31 (19)	5 (3)	0	39 (23)	4 (2)	0
その他の出血	24 (14)	1 (1)	0	34 (20)	1 (1)	0
胃腸出血	9 (5)	4 (2)	0	11 (7)	3 (2)	0
中枢神経系出血	1 (1)	0	0	0	0	0
悪心	46 (28)	1 (1)	0	58 (35)	3 (2)	0
疲労	48 (29)	0	0	35 (21)	6 (4)	0
発疹	48 (29)	2 (1)	0	48 (29)	4 (2)	0
腹部膨満	9 (5)	0	0	9 (5)	0	0
腹痛	32 (19)	2 (1)	0	27 (16)	2 (1)	1 (1)
食欲不振	17 (10)	3 (2)	0	20 (12)	1 (1)	0
関節痛	32 (19)	3 (2)	0	28 (17)	5 (3)	0
無力症	19 (11)	1 (1)	0	22 (13)	0	0
胸痛	18 (11)	4 (2)	0	18 (11)	1 (1)	0
便秘	19 (11)	0	0	14 (8)	0	0
咳嗽	37 (22)	0	0	43 (26)	0	0
浮動性めまい	19 (11)	0	0	18 (11)	2 (1)	0
消化不良	9 (5)	0	0	17 (10)	0	0
呼吸困難	43 (26)	8 (5)	1 (1)	38 (23)	8 (5)	1 (1)
感染	44 (26)	3 (2)	0	50 (30)	5 (3)	0
粘膜の炎症	20 (12)	0	0	19 (11)	1 (1)	0
筋炎	16 (10)	1 (1)	0	8 (5)	0	0
筋骨格筋痛	46 (28)	3 (2)	0	50 (30)	8 (5)	0
筋痛	17 (10)	0	0	18 (11)	1 (1)	0
ニューロパシー	19 (11)	1 (1)	0	12 (7)	1 (1)	0
疼痛	29 (17)	4 (2)	0	36 (22)	1 (1)	0
肺炎	14 (8)	6 (4)	0	18 (11)	10 (6)	0
そう痒症	15 (9)	0	0	17 (10)	0	0
発熱	36 (22)	2 (1)	0	37 (22)	1 (1)	0
上気道炎	63 (38)	3 (2)	0	44 (26)	2 (1)	0

有害事象名	例数 (%)					
	50mg BID 群 (N=167)			70mg BID 群 (N=167)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
嘔吐	24 (14)	3 (2)	0	43 (26)	2 (1)	0
体重減少	17 (10)	0	0	20 (12)	1 (1)	0

いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の副作用は以下の通りであった。

副作用

有害事象名	例数 (%)					
	100mg QD 群 (N=165)			140mg QD 群 (N=163)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	129 (78)	26 (16)	3 (2)	136 (83)	33 (20)	4 (2)
体液貯留	40 (24)	3 (2)	1 (1)	54 (33)	5 (3)	2 (1)
表在性浮腫	23 (14)	0	0	23 (14)	1 (1)	0
胸水貯留	17 (10)	3 (2)	0	33 (20)	2 (1)	2 (1)
その他の体液貯留	6 (4)	0	1 (1)	14 (9)	2 (1)	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	0	0	0	3 (2)	1 (1)	0
全身性浮腫	4 (2)	0	0	5 (3)	0	0
心嚢液貯留	2 (1)	0	1 (1)	7 (4)	1 (1)	0
肺高血圧症	0	0	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0
下痢	38 (23)	1 (1)	0	42 (26)	5 (3)	0
頭痛	53 (32)	1 (1)	0	46 (28)	3 (2)	0
出血	16 (10)	2 (1)	0	20 (12)	1 (1)	0
その他の出血	16 (10)	2 (1)	0	17 (10)	1 (1)	0
胃腸出血	2 (1)	1 (1)	0	3 (2)	0	0
中枢神経系出血	0	0	0	0	0	0
悪心	30 (18)	1 (1)	0	33 (20)	1 (1)	0
疲労	34 (21)	2 (1)	1 (1)	34 (21)	4 (2)	0
発疹	24 (15)	2 (1)	0	41 (25)	1 (1)	0
腹痛	16 (10)	1 (1)	0	21 (13)	1 (1)	0
関節痛	18 (11)	1 (1)	0	15 (9)	0	0
消化不良	7 (4)	0	0	16 (10)	0	0
呼吸困難	25 (15)	3 (2)	0	34 (21)	10 (6)	0
感染	17 (10)	1 (1)	0	14 (9)	2 (1)	0
筋骨格筋痛	25 (15)	2 (1)	1 (1)	24 (15)	2 (1)	0
筋痛	20 (12)	0	0	19 (12)	1 (1)	0
疼痛	12 (7)	0	1 (1)	10 (6)	1 (1)	0
発熱	7 (4)	1 (1)	0	21 (13)	0	0
嘔吐	11 (7)	1 (1)	0	15 (9)	2 (1)	0

有害事象名	例数 (%)					
	50mg BID 群 (N=167)			70mg BID 群 (N=167)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	141 (84)	40 (24)	0	146 (87)	46 (28)	4 (2)
体液貯留	45 (27)	6 (4)	0	54 (32)	7 (4)	2 (1)
表在性浮腫	24 (14)	0	0	27 (16)	0	0
胸水貯留	27 (16)	5 (3)	0	30 (18)	3 (2)	1 (1)
その他の体液貯留	6 (4)	2 (1)	0	14 (8)	6 (4)	1 (1)
うっ血性心不全 / 心機能障害	2 (1)	1 (1)	0	7 (4)	2 (1)	1 (1)
全身性浮腫	0	0	0	1 (1)	0	0
心嚢液貯留	4 (2)	1 (1)	0	4 (2)	2 (1)	0
肺高血圧症	0	0	0	2 (1)	1 (1)	0
肺水腫	1 (1)	0	0	3 (2)	1 (1)	0
下痢	44 (26)	5 (3)	0	41 (25)	6 (4)	0
頭痛	33 (20)	0	0	48 (29)	5 (3)	0
出血	15 (9)	4 (2)	0	24 (14)	4 (2)	0
その他の出血	9 (5)	1 (1)	0	18 (11)	1 (1)	0

有害事象名	例数 (%)					
	50mg BID 群 (N=167)			70mg BID 群 (N=167)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
胃腸出血	6 (4)	3 (2)	0	7 (4)	3 (2)	0
中枢神経系出血	1 (1)	0	0	0	0	0
悪心	32 (19)	1 (1)	0	45 (27)	1 (1)	0
疲労	27 (16)	0	0	28 (17)	6 (4)	0
発疹	37 (22)	2 (1)	0	36 (22)	3 (2)	0
腹痛	16 (10)	0	0	15 (9)	2 (1)	0
関節痛	14 (8)	1 (1)	0	13 (8)	4 (2)	0
消化不良	4 (2)	0	0	11 (7)	0	0
呼吸困難	36 (22)	8 (5)	0	23 (14)	5 (3)	1 (1)
感染	10 (6)	1 (1)	0	16 (10)	3 (2)	0
筋骨格筋痛	17 (10)	2 (1)	0	21 (13)	6 (4)	0
筋痛	5 (3)	0	0	11 (7)	1 (1)	0
疼痛	6 (4)	1 (1)	0	17 (10)	1 (1)	0
発熱	14 (8)	1 (1)	0	16 (10)	1 (1)	0
嘔吐	14 (8)	2 (1)	0	19 (11)	0	0

重篤な有害事象は 200 例 (30%) に認められ、このうち本薬と関連のある事象は 137 例であった。内訳は、100mg QD 群では、体液貯留 6 例、呼吸困難 4 例、下痢、出血、悪心、胸痛、発熱性好中球減少症、嘔吐各 2 例、腹痛、狭心症、関節痛、悪寒、便秘、ヘルペスウイルス感染、感染、筋骨格痛、筋痛、肺臓炎、発熱、上気道感染各 1 例、140mg QD では、体液貯留 12 例、呼吸困難 5 例、発熱 4 例、下痢、胸痛、肺炎各 3 例、悪心、狭心症、発熱性好中球減少症、感染、嘔吐各 2 例、出血、疲労、急性呼吸窮迫症候群、不整脈、胆のう炎、浮動性めまい、感染性腸炎、胃炎、過敏症、肺浸潤、倦怠感、心膜炎、肺臓炎各 1 例、50mg BID では、体液貯留 13 例、呼吸困難、肺炎各 6 例、出血 4 例、下痢、嘔吐、発熱性好中球減少症各 3 例、悪心、不整脈、胸痛、感染、発熱各 2 例、狭心症、気管支痙攣、疼痛、汎血球減少症、心膜炎、肺臓炎、敗血症、上気道感染各 1 例、70mg BID では、体液貯留 17 例、呼吸困難 7 例、発熱性好中球減少症 6 例、出血 4 例、下痢、感染、発疹、肺炎、発熱各 3 例、不整脈、敗血症各 2 例、腹痛、頭痛、関節痛、胸痛、腸炎、感染性腸炎、胃炎、過敏症、筋骨格痛、ニューロパチー、疼痛、動悸、肺臓炎、皮膚潰瘍、上気道感染各 1 例であった。

臨床検査値異常変動のうち Grade 3/4 の事象は以下の通りであった。

臨床検査値異常変動

事象名	例数 (%)					
	100mg QD 群 (N=165)			140mg QD 群 (N=163)		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
血小板減少症	165	18 (10.9)	19 (11.5)	162	27 (16.7)	38 (23.5)
貧血	165	13 (7.9)	4 (2.4)	162	21 (13.0)	10 (6.2)
好中球減少症	165	34 (20.6)	22 (13.3)	162	43 (26.5)	26 (16.0)
白血球減少症	165	22 (13.3)	6 (3.6)	162	32 (19.8)	2 (1.2)
低カリウム血症	165	2 (1.2)	0	162	4 (2.5)	0
低カルシウム血症	159	1 (0.6)	2 (1.3)	160	1 (0.6)	3 (1.9)
低リン酸血症	162	13 (8.0)	0	159	10 (6.3)	0

事象名	例数 (%)					
	50mg BID 群 (N=167)			70mg BID 群 (N=167)		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
血小板減少症	166	23 (13.9)	33 (19.9)	165	23 (13.9)	39 (23.6)
貧血	166	25 (15.1)	5 (3.0)	165	22 (13.3)	6 (3.6)
好中球減少症	166	49 (29.5)	28 (16.9)	163	38 (23.3)	32 (19.6)
白血球減少症	166	38 (22.9)	5 (3.0)	165	29 (17.6)	9 (5.5)
低カリウム血症	164	2 (1.2)	0	165	4 (2.4)	0
低カルシウム血症	163	0	1 (0.6)	163	1 (0.6)	3 (1.8)
低リン酸血症	162	11 (6.8)	0	163	12 (7.4)	0

9) 国内継続投与試験 (試験番号 CA180-036)

安全性解析集団全 54 例に有害事象が認められた。いずれかの群で、全 Grade で発現率 10% 以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の有害事象は以下の通りであった。

有害事象

有害事象名	例数 (%)											
	CML-CP				CML-AP/BC				Ph+ ALL			
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
下痢	18 (60)	1 (3)			5 (45)	1 (9)			7 (54)			
発熱	12 (40)	1 (3)			6 (55)	1 (9)			7 (54)			
鼻咽頭炎	19 (63)				4 (36)				1 (8)			
発疹	11 (37)	1 (3)			5 (45)				8 (62)			
頭痛	11 (37)				3 (27)				9 (69)			
貧血	10 (33)	3 (10)	1 (3)		6 (55)	4 (36)	2 (18)		6 (46)	4 (31)	1 (8)	
倦怠感	8 (27)				9 (82)				5 (38)	1 (8)		
悪心	8 (27)				3 (27)				8 (62)			
浮腫	10 (33)				1 (9)				7 (54)			
咳嗽	10 (33)				5 (45)				3 (23)			
胸水	7 (23)	1 (3)			6 (55)				4 (31)			
便秘	5 (17)				5 (45)				6 (46)			
体重増加	6 (20)				6 (55)	1 (9)			4 (31)			
筋痛	8 (27)				3 (27)				2 (15)			
口内炎	6 (20)				3 (27)				3 (23)			
嘔吐	6 (20)				3 (27)				3 (23)			
体重減少	4 (13)	1 (3)			4 (36)	1 (9)			4 (31)			
食欲不振	5 (17)				3 (27)	1 (9)			4 (31)			
眼瞼浮腫	6 (20)				2 (18)				2 (15)			
尿沈渣異常	4 (13)				2 (18)				2 (15)			
関節痛	5 (17)				1 (9)				2 (15)			
四肢痛	5 (17)	1 (3)			2 (18)				1 (8)			
皮下出血	6 (20)				1 (9)				1 (8)			
紫斑	3 (10)				5 (45)							
発熱性好中球減少症	1 (3)	1 (3)			2 (18)	2 (18)			4 (31)	4 (31)		
顔面浮腫	3 (10)				4 (36)							
毛包炎	5 (17)				2 (18)							
肺炎	2 (7)		1 (3)		4 (36)	2 (18)		1 (9)	1 (8)			1 (8)
擦過傷	3 (10)				3 (27)				1 (8)			
浮動性めまい	5 (17)				2 (18)							
不眠症	3 (10)	1 (3)			2 (18)				2 (15)			
呼吸困難	4 (13)				3 (27)	1 (9)						
結膜出血	4 (13)				1 (9)				1 (8)			
腹部膨満	3 (10)				3 (27)							
上腹部痛	6 (20)											
末梢性浮腫	4 (13)				2 (18)							
心電図 QT 補正間隔延長	3 (10)				2 (18)				1 (8)			
背部痛	2 (7)				2 (18)				2 (15)			
ざ瘡	5 (17)				1 (9)							
紅斑	3 (10)								3 (23)			
そう痒症	3 (10)				1 (9)				2 (15)			
心拡大	1 (3)				4 (36)							
腹痛	3 (10)								2 (15)			
口唇炎	3 (10)				1 (9)				1 (8)			
胸痛	3 (10)				1 (9)				1 (8)			
悪寒	1 (3)								4 (31)			
疼痛	4 (13)								1 (8)	1 (8)		
気管支炎	4 (13)								1 (8)	1 (8)		
咽頭炎	1 (3)				1 (9)				3 (23)			
肝機能検査異常	2 (7)				1 (9)	1 (9)			2 (15)			
低リン酸血症	1 (3)				1 (9)		1 (9)		3 (23)	1 (8)	1 (8)	

有害事象名	例数 (%)											
	CML-CP				CML-AP/BC				Ph+ ALL			
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade5	全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade5	全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade5
食欲減退	3 (10)				1 (9)					1 (8)		
味覚異常	4 (13)									1 (8)		
感覚鈍麻	4 (13)									1 (8)		
鼻出血	2 (7)				1 (9)					2 (15)		
咽喉頭疼痛	2 (7)				2 (18)					1 (8)		
鼻漏	3 (10)				1 (9)					1 (8)		
点状出血	3 (10)				2 (18)	1 (9)						
高血圧	3 (10)				1 (9)					1 (8)		
好中球減少症	3 (10)	1 (3)	1 (3)							1 (8)		1 (8)
動悸	1 (3)				2 (18)					1 (8)		
歯肉出血	3 (10)				1 (9)							
歯肉炎	2 (7)				2 (18)							
痔核	2 (7)				2 (18)	1 (9)						
歯痛	3 (10)				1 (9)							
感染	2 (7)	2 (7)			2 (18)	2 (18)						
再発急性リンパ性白血病										4 (31)	2 (15)	1 (8)
低酸素症	1 (3)		1 (3)		2 (18)	2 (18)				1 (8)		1 (8)
播種性血管内凝固	1 (3)									2 (15)	1 (8)	1 (8)
血小板減少症	2 (7)		2 (7)							1 (8)		
洞性徐脈	1 (3)				2 (18)							
霧視	1 (3)									2 (15)		
下腹部痛	3 (10)											
齲歯	3 (10)											
胃腸出血	2 (7)									1 (8)	1 (8)	
血便排泄	1 (3)									2 (15)		
インフルエンザ	3 (10)	1 (3)										
血圧上昇					3 (27)							
低カリウム血症	1 (3)	1 (3)			1 (9)					1 (8)	1 (8)	
腫瘍崩壊症候群	1 (3)	1 (3)								2 (15)	2 (15)	
女性化乳房	3 (10)											
上気道の炎症	3 (10)											
丘疹	3 (10)											
白血球減少症	1 (3)	1 (3)								1 (8)	1 (8)	
心嚢液貯留					2 (18)							
結膜炎					2 (18)							
カテーテル留置部位出血										2 (15)		
体液貯留					2 (18)							
筋力低下					2 (18)							
脳出血	1 (3)			1 (3)						1 (8)		1 (8)
咽頭紅斑					2 (18)							
状態悪化										1 (8)	1 (8)	
移植片対宿主病										1 (8)	1 (8)	
敗血症										1 (8)	1 (8)	
感染性小腸結腸炎					1 (9)	1 (9)						
血胸					1 (9)	1 (9)						
悪性胸水					1 (9)	1 (9)						
腫瘍熱					1 (9)	1 (9)						
芽球発症					1 (9)	1 (9)						
肺の悪性新生物					1 (9)		1 (9)					
落ち着きのなさ										1 (8)	1 (8)	
間質性肺疾患					1 (9)	1 (9)						
肺出血										1 (8)		1 (8)
肺水腫					1 (9)	1 (9)						

いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の副作用は以下の通りであった。

副作用

有害事象名	例数 (%)											
	CML-CP				CML-AP/BC				Ph+ ALL			
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade5	全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade5	全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade5
下痢	15 (50)	1 (3)			4 (36)	1 (9)			6 (46)			
頭痛	11 (37)				3 (27)				9 (69)			
発熱	9 (30)				6 (55)	1 (9)			7 (54)			
貧血	10 (33)	3 (10)	1 (3)		5 (45)	4 (36)	1 (9)		6 (46)	4 (31)	1 (8)	
倦怠感	8 (27)				7 (64)				5 (38)	1 (8)		
発疹	10 (33)	1 (3)			2 (18)				7 (54)			
浮腫	10 (33)				1 (9)				7 (54)			
胸水	7 (23)	1 (3)			6 (55)				4 (31)			
悪心	7 (23)				3 (27)				6 (46)			
咳嗽	9 (30)				4 (36)				3 (23)			
便秘	5 (17)				4 (36)				6 (46)			
体重増加	6 (20)				5 (45)				4 (31)			
口内炎	6 (20)				3 (27)				3 (23)			
食欲不振	5 (17)				2 (18)				4 (31)			
眼瞼浮腫	6 (20)				2 (18)				2 (15)			
嘔吐	5 (17)				3 (27)				2 (15)			
鼻咽頭炎	7 (23)				3 (27)							
筋痛	6 (20)				1 (9)				2 (15)			
体重減少	3 (10)	1 (3)			3 (27)				2 (15)			
四肢痛	5 (17)	1 (3)			2 (18)				1 (8)			
顔面浮腫	3 (10)				4 (36)							
尿沈渣異常	3 (10)				2 (18)				2 (15)			
関節痛	4 (13)				1 (9)				2 (15)			
皮下出血	5 (17)				1 (9)				1 (8)			
紫斑	3 (10)				4 (36)							
発熱性好中球減少症	1 (3)	1 (3)			2 (18)	2 (18)			3 (23)	3 (23)		
腹部膨満	3 (10)				3 (27)							
末梢性浮腫	4 (13)				2 (18)							
毛包炎	4 (13)				2 (18)							
呼吸困難	4 (13)				2 (18)							
結膜出血	3 (10)				1 (9)				1 (8)			
腹痛	3 (10)								2 (15)			
上腹部痛	5 (17)											
疼痛	4 (13)								1 (8)	1 (8)		
心電図 QT 補正間隔延長	3 (10)				1 (9)				1 (8)			
肝機能検査異常	2 (7)				1 (9)	1 (9)			2 (15)			
低リン酸血症	1 (3)				1 (9)		1 (9)		3 (23)	1 (8)	1 (8)	
食欲減退	3 (10)				1 (9)				1 (8)			
浮動性めまい	3 (10)				2 (18)							
鼻出血	2 (7)				1 (9)				2 (15)			
鼻漏	3 (10)				1 (9)				1 (8)			
ざ瘡	4 (13)				1 (9)							
点状出血	3 (10)				2 (18)	1 (9)						
そう痒症	3 (10)				1 (9)				1 (8)			
好中球減少症	3 (10)	1 (3)	1 (3)						1 (8)		1 (8)	
心拡大	1 (3)				3 (27)							
歯肉炎	2 (7)				2 (18)							
悪寒									4 (31)			
感染	2 (7)	2 (7)			2 (18)	2 (18)						
咽頭炎	1 (3)				1 (9)				2 (15)			
背部痛	2 (7)								2 (15)			
味覚異常	3 (10)								1 (8)			
不眠症	3 (10)								1 (8)			
低酸素症	1 (3)		1 (3)		2 (18)	2 (18)			1 (8)		1 (8)	
紅斑	3 (10)								1 (8)			
播種性血管内凝固	1 (3)								2 (15)	1 (8)	1 (8)	
血小板減少症	2 (7)		2 (7)						1 (8)			

有害事象名	例数 (%)											
	CML-CP				CML-AP/BC				Ph+ ALL			
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
洞性徐脈	1 (3)				2 (18)							
霧視	1 (3)								2 (15)			
下腹部痛	3 (10)											
胃腸出血	2 (7)								1 (8)	1 (8)		
歯肉出血	3 (10)											
肺炎	1 (3)		1 (3)		1 (9)	1 (9)			1 (8)			1 (8)
腫瘍崩壊症候群	1 (3)	1 (3)							2 (15)	2 (15)		
女性化乳房	3 (10)											
丘疹	3 (10)											
白血球減少症	1 (3)	1 (3)							1 (8)	1 (8)		
心嚢液貯留					2 (18)							
結膜炎					2 (18)							
血便排泄									2 (15)			
気管支炎	1 (3)								1 (8)	1 (8)		
血圧上昇					2 (18)							
低カリウム血症					1 (9)				1 (8)	1 (8)		
移植片対宿主病									1 (8)	1 (8)		
敗血症									1 (8)	1 (8)		
腫瘍熱					1 (9)	1 (9)						
間質性肺疾患					1 (9)	1 (9)						
肺出血									1 (8)		1 (8)	
肺水腫					1 (9)	1 (9)						

重篤な有害事象は 27 例 (50%) に認められ、このうち本薬と関連のある事象は 16 例であった。内訳は CML-CP 群では血小板数減少が 3 例、歯周炎、ヘモグロビン減少、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症、肺炎、腫瘍崩壊症候群、硬膜下血腫、脳腫瘍各 1 例であった。また、CML-AP/BC 群では、発熱性好中球減少症が 2 例、肺水腫、胸水、発熱、肺炎、間質性肺疾患各 1 例であり、Ph+ ALL 群では、発熱が 2 例、胃腸出血、胸水、腫瘍崩壊症候群、播種性血管内凝固、肺炎、血小板数減少、低酸素症、肺出血、好中球減少症、倦怠感、白血球数減少各 1 例であった。

臨床検査値異常変動のうち Grade 3/4 の事象は以下の通りであった。

臨床検査値異常変動

事象名	例数 (%)								
	CML-CP			CML-AP/BC			Ph+ ALL		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
好中球数減少	16	8 (27)	8 (27)	9	2 (18)	7 (64)	11	4 (31)	7 (54)
血小板数減少	15	5 (17)	10 (33)	9	1 (9)	8 (73)	9	2 (15)	7 (54)
白血球数減少	8	5 (17)	3 (10)	6	2 (18)	4 (36)	11	3 (23)	8 (62)
血中乳酸脱水素酵素増加	2		2 (7)	1		1 (9)	3	1 (8)	2 (15)
リンパ球数減少	9	7 (23)	2 (7)	4	1 (9)	3 (27)	7	3 (23)	4 (31)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1 (3)					4	4 (31)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	4 (13)		1	1 (9)		2	2 (15)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1 (3)							
ヘマトクリット減少	5	2 (7)	3 (10)	2		2 (18)	4	2 (15)	2 (15)
ヘモグロビン減少	5	2 (7)	3 (10)	2		2 (18)	4	2 (15)	2 (15)
赤血球数減少	5	2 (7)	3 (10)	2	1 (9)	1 (9)	3	1 (8)	2 (15)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1 (3)					2	2 (15)	
血中リン減少	3	3 (10)		3	3 (27)		2	1 (8)	1 (8)
血中アルブミン減少							1	1 (8)	
血中アルカリホスファターゼ増加							1	1 (8)	
CD4 リンパ球減少	1	1 (3)		1	1 (9)		1	1 (8)	
尿中血陽性							1	1 (8)	
白血球数増加	1		1 (3)	3	3 (27)		2	1 (8)	1 (8)
血中尿酸増加	3		3 (10)				1		1 (8)
網状赤血球数減少				2	2 (18)				

事象名	例数 (%)								
	CML-CP			CML-AP/BC			Ph+ ALL		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
血中クレアチニン増加	1	1 (3)							
C-反応性蛋白増加							1	1 (8)	
血中マグネシウム増加				3	3 (27)		1	1 (8)	
血中カリウム減少	1	1 (3)		2	2 (18)				
血中ビリルビン増加							1	1 (8)	
血中カリウム増加				1	1 (9)		1		1 (8)
血中ナトリウム減少				2	2 (18)				
血中アミラーゼ増加							1		1 (8)
血中クロール増加			1 (3)						
血中ブドウ糖増加	1	1 (3)							
酸素飽和度低下				1	1 (9)				

10) 海外第 相試験 (試験番号 CA180-035)

安全性解析対象集団 609 例 (QD 群 304 例、BID 群 305 例) 中 QD 群 293 例 (96%)、BID 群 299 例 (98%) に有害事象が認められた。いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の有害事象は以下の通りであった。

有害事象

有害事象名	例数 (%)								
	QD (N=304)			BID (N=305)			合計 (N=609)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	293 (96)	119 (39)	35 (12)	299 (98)	153 (50)	18 (6)	592 (97)	272 (45)	53 (9)
体液貯留	118 (39)	21 (7)	0	138 (45)	34 (11)	0	256 (42)	55 (9)	0
表在性浮腫	70 (23)	1 (<1)	0	74 (24)	5 (2)	0	144 (24)	6 (1)	0
胸水貯留	63 (21)	15 (5)	1 (<1)	91 (30)	22 (7)	0	154 (25)	37 (6)	1 (<1)
その他の体液貯留	23 (8)	7 (2)	0	53 (17)	15 (5)	0	76 (12)	22 (4)	0
腹水	1 (<1)	1 (<1)	0	4 (1)	0	0	5 (1)	1 (<1)	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	8 (3)	3 (1)	0	10 (3)	4 (1)	0	18 (3)	7 (1)	0
全身性浮腫	6 (2)	0	0	15 (5)	2 (1)	1 (<1)	21 (3)	2 (<1)	1 (<1)
心嚢液貯留	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)	18 (6)	5 (2)	0	22 (4)	6 (1)	1 (<1)
肺高血圧症	0	0	0	4 (1)	1 (<1)	0	4 (1)	1 (<1)	0
肺水腫	7 (2)	2 (1)	1 (<1)	13 (4)	5 (2)	0	20 (3)	7 (1)	1 (<1)
下痢	126 (41)	19 (6)	0	140 (46)	13 (4)	1 (<1)	266 (44)	32 (5)	1 (<1)
頭痛	105 (35)	8 (3)	2 (1)	92 (30)	8 (3)	3 (1)	197 (32)	16 (3)	5 (1)
出血	125 (41)	29 (10)	6 (2)	114 (37)	33 (11)	2 (1)	239 (39)	62 (10)	8 (1)
その他の出血	95 (31)	11 (4)	1 (<1)	78 (26)	5 (2)	2 (1)	173 (28)	16 (3)	3 (<1)
胃腸出血	45 (15)	19 (6)	4 (1)	55 (18)	28 (9)	0	100 (16)	47 (8)	4 (1)
中枢神経系出血	11 (4)	1 (<1)	2 (1)	11 (4)	3 (1)	0	22 (4)	4 (1)	2 (<1)
悪心	98 (32)	6 (2)	0	87 (29)	8 (3)	0	185 (30)	14 (2)	0
疲労	86 (28)	12 (4)	1 (<1)	86 (28)	13 (4)	2 (1)	172 (28)	25 (4)	3 (<1)
発疹	71 (23)	1 (<1)	0	79 (26)	5 (2)	0	150 (25)	6 (1)	0
腹痛	52 (17)	11 (4)	0	50 (16)	9 (3)	0	102 (17)	20 (3)	0
食欲不振	40 (13)	2 (1)	1 (<1)	61 (20)	4 (1)	0	101 (17)	6 (1)	1 (<1)
不整脈	34 (11)	4 (1)	0	30 (10)	2 (1)	1 (<1)	64 (11)	6 (1)	1 (<1)
関節痛	57 (19)	6 (2)	0	47 (15)	5 (2)	0	104 (17)	11 (2)	0
無力症	32 (11)	4 (1)	2 (1)	34 (11)	8 (3)	1 (<1)	66 (11)	12 (2)	3 (<1)
胸痛	32 (11)	2 (1)	0	24 (8)	3 (1)	1 (<1)	56 (9)	5 (1)	1 (<1)
便秘	42 (14)	2 (1)	2 (1)	33 (11)	0	0	75 (12)	2 (<1)	2 (<1)
咳嗽	77 (25)	0	0	88 (29)	0	0	165 (27)	0	0
呼吸困難	71 (23)	11 (4)	2 (1)	89 (29)	19 (6)	4 (1)	160 (26)	30 (5)	6 (1)
発熱性好中球減少症	34 (11)	30 (10)	4 (1)	40 (13)	36 (12)	4 (1)	74 (12)	66 (11)	8 (1)
感染	129 (42)	35 (12)	6 (2)	107 (35)	34 (11)	3 (1)	236 (39)	69 (11)	9 (1)
粘膜の炎症	47 (15)	3 (1)	0	47 (15)	2 (1)	1 (<1)	94 (15)	5 (1)	1 (<1)
筋骨格筋痛	97 (32)	18 (6)	2 (1)	97 (32)	15 (5)	1 (<1)	194 (32)	33 (5)	3 (<1)
筋痛	30 (10)	3 (1)	0	31 (10)	3 (1)	0	61 (10)	6 (1)	0
ニューロパシー	32 (11)	3 (1)	1 (<1)	29 (10)	1 (<1)	0	61 (10)	4 (1)	1 (<1)
疼痛	62 (20)	6 (2)	0	49 (16)	4 (1)	0	111 (18)	10 (2)	0

有害事象名	例数 (%)								
	QD (N=304)			BID (N=305)			合計 (N=609)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
肺炎	45 (15)	22 (7)	3 (1)	47 (15)	23 (8)	1 (<1)	92 (15)	45 (7)	4 (1)
発熱	113 (37)	7 (2)	1 (<1)	107 (35)	8 (3)	0	220 (36)	15 (2)	1 (<1)
敗血症	18 (6)	9 (3)	2 (1)	30 (10)	15 (5)	4 (1)	48 (8)	24 (4)	6 (1)
上気道炎	68 (22)	4 (1)	0	68 (22)	2 (1)	0	136 (22)	6 (1)	0
嘔吐	79 (26)	2 (1)	0	81 (27)	9 (3)	0	160 (26)	11 (2)	0
体重減少	43 (14)	2 (1)	0	45 (15)	5 (2)	0	88 (14)	7 (1)	0
体重増加	30 (10)	2 (1)	0	31 (10)	2 (1)	0	61 (10)	4 (1)	0

いずれかの群で、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%以上の副作用は以下の通りであった。

副作用

有害事象名	例数 (%)								
	QD (N=304)			BID (N=305)			合計 (N=609)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	258 (85)	84 (28)	16 (5)	258 (85)	106 (35)	10 (3)	516 (85)	190 (31)	26 (4)
体液貯留	86 (28)	15 (5)	0	113 (37)	30 (10)	1 (<1)	199 (33)	45 (7)	1 (<1)
表在性浮腫	39 (13)	1 (<1)	0	54 (18)	3 (1)	0	93 (15)	4 (1)	0
胸水貯留	52 (17)	13 (4)	1 (<1)	82 (27)	20 (7)	0	134 (22)	33 (5)	1 (<1)
その他の体液貯留	13 (4)	2 (1)	0	35 (11)	12 (4)	1 (<1)	48 (8)	14 (2)	1 (<1)
腹水	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (<1)	0	0
うっ血性心不全 / 心機能障害	3 (1)	0	0	5 (2)	2 (1)	0	8 (1)	2 (<1)	0
全身性浮腫	4 (1)	0	0	9 (3)	2 (1)	1 (<1)	13 (2)	2 (<1)	1 (<1)
心嚢液貯留	3 (1)	1 (<1)	0	13 (4)	5 (2)	0	16 (3)	6 (1)	0
肺高血圧症	0	0	0	3 (1)	1 (<1)	0	3 (<1)	1 (<1)	0
肺水腫	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)	8 (3)	4 (1)	0	12 (2)	5 (1)	1 (<1)
下痢	81 (27)	10 (3)	0	84 (28)	9 (3)	0	165 (27)	19 (3)	0
頭痛	64 (21)	2 (1)	1 (<1)	54 (18)	4 (1)	1 (<1)	118 (19)	6 (1)	2 (<1)
出血	65 (21)	20 (7)	5 (2)	78 (26)	21 (7)	0	143 (23)	41 (7)	5 (1)
その他の出血	44 (14)	6 (2)	0	47 (15)	3 (1)	0	91 (15)	9 (1)	0
胃腸出血	23 (8)	14 (5)	3 (1)	37 (12)	19 (6)	0	60 (10)	33 (5)	3 (<1)
中枢神経系出血	3 (1)	0	2 (1)	6 (2)	1 (<1)	0	9 (1)	1 (<1)	2 (<1)
悪心	64 (21)	4 (1)	0	53 (17)	6 (2)	0	117 (19)	10 (2)	0
疲労	50 (16)	5 (2)	0	47 (15)	7 (2)	0	97 (16)	12 (2)	0
発疹	39 (13)	1 (<1)	0	46 (15)	1 (<1)	0	85 (14)	2 (<1)	0
咳嗽	18 (6)	0	0	29 (10)	0	0	47 (8)	0	0
呼吸困難	35 (12)	6 (2)	0	53 (17)	9 (3)	2 (1)	88 (14)	15 (2)	2 (<1)
発熱性好中球減少症	24 (8)	20 (7)	4 (1)	27 (9)	25 (8)	2 (1)	51 (8)	45 (7)	6 (1)
感染	34 (11)	14 (5)	2 (1)	22 (7)	5 (2)	1 (<1)	56 (9)	19 (3)	3 (<1)
筋骨格痛	27 (9)	1 (<1)	0	35 (11)	4 (1)	0	62 (10)	5 (1)	0
発熱	37 (12)	4 (1)	1 (<1)	34 (11)	2 (1)	0	71 (12)	6 (1)	1 (<1)
嘔吐	39 (13)	1 (<1)	0	43 (14)	5 (2)	0	82 (13)	6 (1)	0

重篤な有害事象は 355 例 (58%) に認められ、このうち本薬と関連のある事象は 224 例であった。内訳は、140mg QD では、体液貯留 25 例、出血 24 例、発熱性好中球減少症 19 例、感染 13 例、肺炎 11 例、下痢 8 例、発熱 7 例、肺浸潤、肺臓炎、腎不全、敗血症各 4 例、腹痛、腸炎、ニューロパチー、嘔吐各 3 例、悪心、呼吸困難、心膜炎、横紋筋融解症各 2 例、頭痛、不整脈、脳血管発作、錯乱状態、感染性腸炎、胃炎、胃腸出血、筋骨格痛、疼痛、膵炎、上部消化管潰瘍、上気道感染、視覚障害各 1 例、70mg BID では、体液貯留 45 例、出血 29 例、発熱性好中球減少症 18 例、肺炎 13 例、呼吸困難 11 例、発熱 9 例、下痢 8 例、嘔吐 7 例、汎血球減少症 6 例、腸炎、感染各 5 例、悪心、筋骨格痛、敗血症各 4 例、頭痛、感染性腸炎、肺臓炎各 3 例、肺浸潤 2 例、腹痛、裂肛、胸痛、咳嗽、高血圧、粘膜の炎症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、腎不全、上気道感染各 1 例であった。

臨床検査値異常変動のうち Grade 3/4 の事象は以下の通りであった。

臨床検査値異常変動

事象名	例数 (%)								
	QD (N=304)			BID (N=305)			合計 (N=609)		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
血小板減少症	299	46 (15.4)	164 (54.8)	303	53 (17.5)	162 (53.5)	602	99 (16.4)	326 (54.2)
貧血	299	117 (39.1)	43 (14.4)	303	102 (33.7)	51 (16.8)	602	219 (36.4)	94 (15.6)
好中球減少症	299	70 (23.4)	129 (43.1)	303	78 (25.7)	139 (45.9)	602	148 (24.6)	268 (44.5)
白血球減少症	299	96 (32.1)	62 (20.7)	303	85 (28.1)	72 (23.8)	602	181 (30.1)	134 (22.3)
低カリウム血症	299	22 (7.4)	3 (1.0)	302	30 (9.9)	10 (3.3)	601	52 (8.7)	13 (2.2)
低カルシウム血症	298	12 (4.0)	7 (2.3)	296	17 (5.7)	9 (3.0)	594	29 (4.9)	16 (2.7)
低リン酸血症	293	36 (12.3)	1 (0.3)	293	35 (11.9)	6 (2.0)	586	71 (12.1)	7 (1.2)

11) 海外臨床薬理試験 (試験番号 CA180-037)

本薬が投与された 64 例全例が安全性解析対象とされ、16/64 例 (25.0%) に有害事象が認められ、本薬の投与中止に至った有害事象は 2 例 (3.1%) に認められた。

12) 海外臨床薬理試験 (試験番号 CA180-019)

本試験に登録された 8 例全例が安全性解析対象とされ、6/8 例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。

13) 海外臨床薬理試験 (試験番号 CA180-016)

本試験に登録された 75 例全例が安全性解析対象とされ、48/75 例 (64.0%) 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。

14) 海外臨床薬理試験 (試験番号 CA180-009)

本試験に登録された 54 例全例が安全性解析対象とされ、41/54 例 (75.9%) に有害事象が認められた。本薬の投与中止に至った有害事象は 2/54 例 (3.7%) に認められ、重篤な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 CA180-022)

本試験に登録された 48 例全例が安全性解析対象とされ、28/48 例 (58.3%) 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。

16) 海外臨床薬理試験 (試験番号 : CA180-032)

本試験に登録された 20 例全例が安全性解析対象とされ、9/20 例 (45.0%) 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。

17) 海外臨床薬理試験 (試験番号 : CA180-020)

本試験に登録された 24 例全例が安全性解析対象とされ、17/24 例 (70.8%) に有害事象が認められた。本薬の投与中止に至った有害事象は 1/24 例 (4.2%) に認められ、重篤な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 : CA180-021)

本試験に登録された 18 例全例(本薬単独投与期、ケトコナゾール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、15/18 例 (83.3%) に有害事象が認められた。重篤な有害事象はケトコナゾール併用投与後 1/18 例 (5.6%) に、本薬の投与中止に至った有害事象は本薬単独投与後及びケトコナゾール併用投与後 2/18 例 (11.1%) に認められた。

・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、症例報告書と原資料の記載の不整合（臨床検査結果の未記載）が認められたこと、また当該事項に関し治験依頼者は手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難いが、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。

・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

・申請品目

[販売名] スプリセル錠 20mg、同 50mg
[一般名] ダサチニブ水和物
[申請者] ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 8 月 30 日

・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、有効性については、イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病(CML)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(Ph+ ALL)を対象とした海外第 相試験 5 試験(CA180-005、CA180-006、CA180-013、CA180-015 及び CA180-017 試験)及び海外第 相試験 1 試験(CA180-034 試験)を中心に評価した。その結果、審査報告(1)作成時点で機構は以下のように判断した。

(1) CML について

イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期(CP)の CML を対象とした海外第 相試験(CA180-013 試験及び CA180-017 試験本薬群: 70mg BID)での細胞遺伝学的 Major 寛解(Major CyR)はそれぞれ 240/387 例(62.0%)及び 36/101 例(35.6%)に認められ、至適用法・用量の検討を目的として実施された海外第 相試験(CA180-034 試験: 50mg BID、70mg BID、100mg QD、140mg QD)では、検討されたいずれの用法・用量においても一定の割合で Major CyR が認められた。

イマチニブ抵抗性又は不耐容の移行期(AP)の CML を対象とした海外第 相試験(CA180-005 試験: 70mg BID)での血液学的 Overall 寛解(Overall HR)は 139/174 例(79.9%)、Major CyR は 112/174 例(64.4%)に認められた。

イマチニブ抵抗性又は不耐容の骨髄芽球性急性期(MBC)の CML 及びリンパ芽球性急性期(LBC)の CML を各々対象とした海外第 相試験(CA180-006 試験及び CA180-015 試験: 70mg BID)での Overall HR はそれぞれ 54/109 例(49.5%)及び 19/48 例(39.6%)、Major CyR はそれぞれ 37/109 例(33.9%)及び 25/48 例(52.1%)に認められた。

また、国内第 / 相試験(CA180-031 試験)においても、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP(50mg BID、70mg BID 及び 90mg BID)、CML-AP(70mg BID)、CML-BC(70mg BID)において一定の割合で Major CyR 及び HR 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、また、HR 等の情報に関しては補完する指標として検討を行い、上記の臨床試験成績からイマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP、CML-AP 及び CML-BC 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、CA180-034 試験の治療開始後各時点での有効性の最終結果は下表のとおりであった。

治療開始後各時点での有効性評価(海外第 相試験: CA180-034 試験)

	100mg QD n (%)	140mg QD n (%)	50mg BID n (%)	70mg BID n (%)
症例数	167	167	168	168
治療開始 3 ヶ月の時点での HR	149 (89.2)	139 (83.2)	153 (91.1)	142 (84.5)
治療開始 6 ヶ月の時点での CyR	120 (71.9)	115 (68.9)	118 (70.2)	112 (66.7)
治療開始 6 ヶ月の時点での Major CyR	88 (52.7)	91 (54.5)	87 (51.8)	88 (52.4)
治療開始 12 ヶ月の時点での Major CyR	105 (62.9)	99(59.3)	95 (56.6)	96 (57.1)
治療開始 12 ヶ月の時点での CCyR 又は <i>bcr-abl</i> 陰性化(100copies/μgRNA 未満)	77 (46.1)	76 (45.5)	75 (44.6)	82 (48.8)

機構は、CML-CP を対象とした CA180-034 試験で検討された各用法・用量でも、本薬による治療開始後の各評価時期において CyR 及び HR が一定の割合で得られたことを確認した。

(2) Ph+ ALL について

イマチニブ抵抗性又は不耐容の Ph+ ALL を対象とした海外第 相試験 (CA180-015 試験: 70mg BID) において、Major HR は 19/46 例 (41.3%)、Overall HR は 22/46 例 (47.8%)、及び Major CyR は 26/46 例 (56.5%) に認められた。また、国内第 / 相試験 (CA180-031 試験: 70mg BID) でも、既存治療 (イマチニブも可) に抵抗性又は不耐容の Ph+ ALL 患者において Major HR は 5/13 例 (38.5%)、Major CyR は 7/13 例 (53.8%) に認められた。

機構は、HR を Ph+ ALL に対する有効性評価の指標とすることは受け入れ可能と考えており、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 及び CyR が得られることが確認されたことから、再発又は難治性の Ph+ ALL において本薬の有効性は認められると判断した。

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。

(3) *bcr-abl* 変異別の有効性について

審査報告(1)作成時点で、*bcr-abl* 点突然変異を有する症例に対する有効性の検討の結果、T315I 変異例では有効例が認められていなかったことから、機構は本薬の投与開始にあたって当該変異等を検査する必要性について照会中であった。

これに対して申請者は以下の旨を回答した。

本邦における実地臨床上で本薬を使用する際に、*bcr-abl* 変異検査の実施は必須ではないと考える。European Leukemia Net (ELN) 及び The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインにおいても変異検査に基づく二次治療の選択は示されておらず、治療法の決定は点突然変異検査結果のみではなく、血液学的、細胞遺伝学的及び分子遺伝学的な臨床的背景に基づいて行われると考える。

なお、T315I 変異は、国内第 / 相試験 (CA180-031 試験) とその継続投与試験 (CA180-036 試験) 及び国内第 相試験 (CA180-138 試験) において、CML-CP で 2/53 例、Ph+ ALL で 11/13 例検出された。本薬投与前の検査で検出された 1/2 例、及び投与中に検出された全 11 例は効果不十分のため投与が中止され、本薬投与前の検査で検出された 1/2 例は投与継続中である。また、海外臨床試験 (CA180-002、CA180-005、CA180-006、CA180-013、

CA180-015、CA180-017、CA180-034 及び CA180-035 試験)の 2008 年 3 月までの 2 年間投与成績に用いたデータベースでは、投与前に T315I 変異が検出された 7/78 例で Complete HR (CHR) が得られた。この 7 例中 3 例では Bcr-Abl 陽性細胞中 T315I 変異を有する細胞の割合は 50%以下であり、残りの細胞は突然変異のない本薬感受性細胞であったことから CHR が得られ、その後本薬投与を 2 年間以上継続した。他の 4 例は Bcr-Abl 陽性細胞全てが T315I 変異を有していたが、本薬を 1~2 年間投与し CHR が得られた。

機構は、上記の例のように、薬理試験成績から本薬の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* 点突然変異と本薬の有効性の関連についての情報は現時点で極めて限定的であることから、本薬の適用対象を T315I 等の特定の変異の有無のみを以って選択することは妥当ではなく、*bcr-abl* 点突然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、本薬の治療開始後、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。

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、資材等を用いて適切に医療現場に情報提供すべきであるとの意見が出された。機構はその旨を申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

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、体液貯留、QT/QTc 間隔延長、出血関連事象、及び間質性肺疾患 (ILD) があり、使用にあたってはこれらの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患者においては、イマチニブに不耐容となった場合と同様の有害事象による交叉不耐容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。

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考えた。

- ・ 本薬は QT/QTc 間隔延長作用を有し、また臨床試験では心臓血管系有害事象も報告されていることから、当該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行う必要があること。
- ・ 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、本薬に対して交叉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。
- ・ 血液学的検査値異常については、Grade 3 以上も高率に認められており、注意を要すること。
- ・ ILD の発症が海外で報告されており、国内試験で ILD が否定できない症例が 1 例 (機構注：審査報告 (1) 作成中に照会中であった 1 例を除く。) 認められたことから注意が必要であること。
- ・ 本薬は血小板凝集抑制作用も有することから、消化管出血や中枢神経系出血等の出血

関連事象について注意を要すること。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員から支持された。機構は、上記の内容については、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示した。

また、専門委員からは、妊婦への投与や催奇形性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も出された。

機構は、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」は禁忌と設定されているが、資材等も活用し、当該注意喚起を行うよう申請者に指示した。

また、審査報告(1)作成時点で照会中であった、実施中の国内第 相試験 (CA180- 試験) で認められた ILD 発症例 1 例について、申請者は以下のように説明した。

当該症例はイマチニブ抵抗性 CML-CP 患者であり、本薬 50mg BID 投与開始後 5 日目に ILD が発現したが、本薬休薬後、ILD は改善傾向となった。CML 増悪のため本薬 50mg BID から 70mg BID へ増量され、ステロイド併用下で継続投与されたが、その後、ILD は回復した。ILD の発現率は、国内臨床試験では 2/77 例(2.6%)、海外臨床試験では 14/2192 例(0.6%) であり、海外症例に比べて国内症例で高い傾向にある。

機構は、国内症例が少ないため国内外の厳密な比較はできないが、ILD の発現率が海外に比べて国内で高い可能性も否定できないため、添付文書等により ILD に関して適切な注意喚起を行い、製造販売後に重点調査項目として関連情報を引き続き収集し、新たな知見が得られた際には適切に医療現場へ情報提供がなされるべきと考える。

さらに、審査報告(1)作成時点で照会中であった、血液毒性も含めたイマチニブとの交叉不耐容について、申請者は以下のように説明した。

イマチニブ不耐容例において、非血液毒性が理由となる交叉不耐容例は殆ど認められなかった(機構注:「審査報告(1)4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」参照)。イマチニブ不耐容例の多くを占める CML-CP を対象とした 2 試験では、血液毒性によるイマチニブ不耐容例の 40/46 例(87.0%)で本薬投与後に同様の有害事象が認められ、7/46 例(15.2%)で本薬投与が中止された(下表)。

血液毒性に関する交叉不耐容 (CA180-013 及び CA180-034 試験)

	イマチニブ不耐容理由 n	本薬投与時の	イマチニブ不耐容理由
		Grade 3 以上の有害事象 n	での本薬の投与中止 n
貧血	1	0	0
好中球減少症	13	13	2
好中球減少症及び 血小板減少症	7	6	2
白血球減少症及び 血小板減少症	1	1	0
血小板減少症	21	18	3
詳細不明	3	2	0
計	46	40	7

また、国内第 / 相試験 (CA180-031 試験) では、CML-AP の 1 例で血小板減少の交叉不耐容が認められた。血球数減少は白血病自体によっても起こる変動であり、白血病細胞由来の血球細胞を減らすことが治療目的であるため、血液毒性を一概に交叉不耐容とすることはできないと考える。また、本薬投与後に高頻度に Grade 3 以上の血液毒性が発現するが、安全性に十分留意することで殆どが管理可能であり、本薬を継続投与できると考える。

機構は、イマチニブ不耐容例では、非血液毒性と同様に、血液毒性に関する交叉不耐容が生じる可能性は否定できず、血液学的検査値異常を理由とするイマチニブ不耐容例に本薬を

使用する際にも、慎重な観察及び注意が必要と考える。製造販売後においては、当該情報についても資材等を用いて情報提供を行い、適切な管理及び処置が講じられるよう注意喚起が行われるべきと考える。

3) 臨床的位置付けについて

(1) CML について

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、また、海外第 5 相試験 (CA180-005、CA180-006、CA180-013、CA180-015、CA180-017 試験) 及び海外第 相試験 (CA180-034 試験) 成績より、イマチニブに抵抗性又は不耐容の CML に対する本薬の有効性が期待されることから、本薬は CML に対す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 を対象とした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は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。

(2) Ph+ ALL について

機構は、現在の Ph+ ALL 治療では、同種造血幹細胞移植も含めた多剤併用化学療法による一連の治療が行われるものの、再発又は難治性の Ph+ ALL に対しては治療選択肢が限られていること、及び海外第 相試験 (CA180-015 試験) 成績から、再発又は難治性の Ph+ ALL に対する本薬の有効性が期待されることから、本薬は化学療法歴を有する再発又は難治性の Ph+ ALL に対する治療薬の一つとして位置付けられると判断した。ただし、多剤併用化学療法後の再発又は難治例が必ずしもイマチニブ抵抗性ではないと考えられること、標準的レジメンは定まっていないこと、及び多剤併用化学療法へのイマチニブの上乗せの有無での有効性を比較した検証試験成績は得られていないことから、化学療法歴としてはイマチニブを含む前治療に限定されないと考えた。

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

機構は、本薬の効能・効果は、「1. イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病、2. 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」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 及び Ph+ ALL に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ イマチニブ不耐容例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。

専門協議では、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ 本薬は未治療 CML に対しても有効性が期待されることから、本薬の一次治療としての開発状況を確認する必要がある。
- ・ 「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

- 「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いて、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が困難である。しかしながら、当該判断は厳密な基準は無くとも、臨床試験で規定した当該定義等も参考とし、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」を効能・効果に含めても臨床使用では問題は生じない。
- ・ 臨床試験で使用された「イマチニブ抵抗性」及び「イマチニブ不耐容」の基準は、本薬の適用を検討する上で参考となると考えられることから、臨床現場に適切に情報提供する必要がある。
 - ・ イマチニブに不耐容の CML 患者に本薬を使用する際に、交叉不耐容が生じることが明確になるような注意喚起が望ましい。

また、専門委員より、効能・効果で「イマチニブ抵抗性又は不耐容」の内容が設定されるのであれば、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、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、また、Ph+ ALL においても同様に前治療施行時には診断されていることから、本薬投与前に CML 及び Ph+ ALL の診断を目的とした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ため、機構は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。

本薬は、イマチニブ治療中に Bcr-Abl 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、CML の効能・効果については、イマチニブ抵抗性の CML 患者に対する薬剤であることを設定し、イマチニブに不耐容の（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、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」を厳密に定義することは困難であるものの、造血器悪性腫瘍に関する専門知識を有する個々の医師により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「1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病、2. 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」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、「慢性骨髄性白血病患者に本剤を使用する際には、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剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること」の内容を設定すること。

- ・ 本薬の臨床試験で用いられた「イマチニブ抵抗性」及び「イマチニブ不耐容」の基準について、資材等を用いて医療現場に情報提供すること。

さらに機構は、本薬の今後の開発計画について説明を求め、申請者は一次治療における本薬の開発について、以下のように説明した。

CML-CP の一次治療での本薬の臨床開発に関しては、3 試験 (CA180-056、CA180-040 及び SWOG0325 試験) が実施中である。当該 3 試験では、本薬 100mg QD とイマチニブ 400mg QD を比較している。CA180-056 試験は 1 年間投与での CCyR を主要評価項目とし、20 年 〇〇に試験成績が得られる予定である。当該成績に基づき、米国、欧州及び日本で未治療 CML を対象とした承認申請を計画している。

機構は、CML-CP に対する本薬の一次治療としての有効性及び安全性の評価には、標準治療として用いられるイマチニブと比較した臨床試験成績が必要であると考え。当該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、遅滞なく承認事項一部変更承認申請を行う等の本薬の適正使用のための方策を適切に講じる必要があると考え。

5) 用法・用量について

(1) CML-CP について

機構は、以下の理由から、CML-CP に対する用法・用量は「通常、成人にはダサチニブとして 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」の内容で設定することが適切であると考えた。

国内臨床試験 (CA180-031 試験) の第 1 相期は 50、70 及び 90mg BID、第 2 相期は 70mg BID で実施されており、CML-CP に対する国内申請用法・用量は 50mg BID、増量時 90mg BID と設定されていた。一方、海外では、初回承認時は開始用量 70mg BID、増量時 90mg BID であったが、海外第 1 相試験 (CA180-034 試験) の結果に基づく用法・用量の変更申請を経て、承認用法・用量は開始用量 100mg QD、増量時 140mg QD へと変更された。100mg QD の検討を含む、実施中の国内臨床試験 (CA180-138 試験) は中間成績が得られているが、日本人では 1 回 100mg を超える用量の使用経験が得られていない。

機構は、CML-CP に対する本薬の至適用法・用量は CA180-034 試験の結果から 100mg QD とされ、国際的に BID 法が推奨されていない状況であることに鑑み、また、現時点で CA180-138 試験の中間成績では、100mg QD は日本人において投与開始 6 カ月間は忍容可能であり、Major CyR も認められていることから、本邦における開始用量として 100mg QD を設定可能と考えた。ただし、1 回 100mg を超える用量の日本人での使用経験は得られていないことから、海外とは異なり、140mg QD への増量は設定せず、適宜減量のみとすることが適切と考えた。

(2) CML-AP、CML-BC 及び Ph+ ALL について

機構は、以下の理由から、CML-AP、CML-BC 及び Ph+ ALL における用法・用量は、「通常、成人にはダサチニブとして 1 回 70mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、最大 1 回 90mg を 1 日 2 回までとする。」の内容で設定することが適切であると考えた。

当該疾患における有効性及び安全性は海外臨床試験で設定された 70mg BID で得られており、日本人症例では、国内 CA180-031 試験において 90mg BID までの忍容性が得られていること、また、海外では 100mg BID までの増量が承認されているが、日本人では BID 法において 1 回 90mg を超える用量の使用経験が得られていないことから、増量時の最大量として 90mg BID を設定することが適切と考えた。

また、他の抗悪性腫瘍剤との併用についてはエビデンスが得られていないことから用法・用量に関連する使用上の注意として、「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。さらに、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必要があると考えた。

専門協議では、以上の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の設定内容に関する機構の判断は、専門委員から概ね支持された。また、専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・ CML-CP に対する本薬の上限を、使用経験に基づいて 100mg QD とすることは理解できるものの、海外試験成績を踏まえると、100mg QD で効果不十分な症例に対して 1 日投与量として 140mg (70mg BID) まで増量可能な設定とすることも考えられる。
- ・ CML-CP において、100mg QD と 50mg BID を比較した場合、AUC は変わらないが、50mg BID に比べて 100mg QD では C_{max} が高値を示すことによるリスク増加の可能性があることから、国内臨床試験での安全性を確認する必要がある。
- ・ 海外では CML-CP に対して 140mg QD への増量が可能となっているが、140mg QD の国内症例はなく、海外と同一の用法・用量が設定できないこと、また、海外では CML-CP 以外も BID から QD への用法・用量の変更が進められているにもかかわらず、国内での QD の検討は海外より遅れており、BID で承認せざるを得ない、という事態を申請者が招いたことは大きな問題であると考えられる。
- ・ 食事の影響に関する注意喚起を行うことも検討する必要がある。

機構は、海外臨床試験においても 100mg QD で開始した場合の増量は 140mg QD と規定されており、100mg QD で効果不十分な症例において 70mg BID として 1 日投与量を増量した場合の有効性及び安全性は明らかではないと考える。国内臨床試験 (CA180-138 試験) 成績では、100mg QD 及び 50mg BID の安全性は中間成績の段階で特段の差異は認められておらず、 C_{max} が高値を示すことによるリスク増加の可能性は、現時点では不明であると考えられる。海外では CML-CP 以外でも BID から QD への用法・用量の変更が進められていることから、申請者は、本邦でも当該承認事項一部変更承認申請を行う等の本薬の適正使用のための方策を適切に講じる必要があると考える。また、本薬の食事による PK の変動は小さいことが示されていることから（「審査報告 (1) 4.1 生物薬剤学に関する資料」の項参照）食事の影響に関する注意喚起を行う必要はないと考える。なお、米国の添付文書 (2008 年 5 月版) では、食事摂取を問わず服薬可能なこと（「SPRYCEL can be taken with or without a meal.」）が明記されている。

6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に全例調査を実施し、CML と Ph+ ALL を合わせて計 800 例を予定症例数として、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（登録期間 2 年間、観察期間 2 年間）。また、重点調査項目として、骨髄抑制、体液貯留、出血関連イベント、QT/QTc 間隔延長、重度の肝毒性、直接的な心毒性作用を設定している。

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、及び投与後の各時期における CyR や分子生物学的検査結果を、追加調査項目として情報収集する必要があると考える。

専門協議において、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。
- ・ 本薬使用例におけるイマチニブ抵抗性の根拠やイマチニブ不耐容の内容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 30～50%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 に関する情報収集も必要である。
- ・ 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 及び Ph+ ALL 以外の疾患（消化管間質腫瘍等）に対して使用される可能性があるため、適正使用に関する情報提供を十分に行うとともに、使用状況について情報収集する必要がある。

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おけ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行い、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及び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、再発又は難治性の Ph+ ALL 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。
- ・ 観察期間は 2 年間と設定されているが、より長期間の安全性及び有効性情報が把握できるよう再考すること。

申請者は、機構の指示に対して以下のように説明した。

使用成績調査の調査項目として上記の各項目を追加する。目標症例数 800 例が登録されるまで約 2 年と推定され、観察期間を 3 年間と設定し、本薬投与後 1、3、6、12、24、36 カ月時点で調査票を収集することに加え、重篤な副作用が発現した場合には調査票を随時速やかに収集する。一定数の症例毎（例えば 30～50 例）又は定期的（例えば 1～3 カ月毎）に集計を行い、製造販売後早期における安全性情報を速やかに公開するとともに、各集計解析結果に基づき、必要に応じて本薬の適正使用のための措置を講じ、本薬の納入施設制限及び調査実施方法について変更の必要性を検討し、目標症例数 800 例の解析結果に基づいて追加調査の要否等を検討する。調査結果については、随時収集された安全性情報及び全例調査の進捗状況（毎週更新予定）を、ホームページ上で公開する等の方策を行い、医療機関への迅速な情報提供を予定している。また、適正使用を推進するための資料（「適正使用ガイド」等）を用いて情報提供するとともに、全例調査において事前登録により患者の適格性を確認することで、CML 及び Ph+ ALL 以外の疾患に対する本薬の使用を回避できると考える。

また、審査報告（1）作成時点で照会中であった製造販売後の本薬の流通管理を含めた安全監視対策について、申請者は以下のように説明した。

本薬の納入は、緊急時に十分対応できる等の施設要件を満たし、造血器悪性腫瘍について十分な知識・経験を有する医師等の医師要件を満たす医師が在籍する医療機関であり、かつ全例調査に協力が得られる施設にのみ行う。上記に適合し、本薬の処方が予定される約 700 施設の医療機関を特定して、本薬の販売開始前に当該医療機関に対して全例調査の協力を依頼する。また、医療機関又は調剤薬局から本薬を受注した卸売業者には、本薬納入前に発注元を申請者に連絡するよう徹底させ、発注元の医療機関には本調査への協力を確認した上で本薬を納入することとする。さらに、調剤薬局にも協力を依頼し、院外処方も含めてほぼ全例を把握する。

機構は、申請者の説明については基本的に了承するが、製造販売後の本薬の使用状況については十分に想定することが困難な部分もあると考えられることから、調査結果の定期的な解析結果を踏まえ、製造販売後調査計画については適宜見直しを行い、必要調査項目や情報収集の改善点の抽出等を申請者が検討する必要もある点に留意すべきと考える。また、製造販売後調査より得られた安全性情報については、医療現場へ迅速に提供する必要があり、特に死亡や重篤な有害事象に関する情報の公開及び伝達が滞ることのないような体制を築いておく必要があると考える。

また、申請者は、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML、再発又は難治性の Ph+ ALL 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と回答しており、機構は申請者の回答を了承した。

7) その他

本薬は、厚生労働大臣が設置する「第 10 回未承認薬使用問題検討会議」(2006 年 10 月 27 日開催)で取り上げられ、2007 年 8 月に国内第 / 相試験成績等を基に承認申請が行われた。しかしながら、海外では本薬の用法は BID から QD へと変更が進められているにもかかわらず、承認申請時点の国内臨床試験の用法は BID の検討に留まっていた。

機構は、このような状況は、海外臨床試験成績を活用した国内臨床開発計画であったにも関わらず、海外での開発計画を的確に反映した国内臨床開発の実施が遅れた結果と考える。用法・用量の変更、適応拡大を目的とした今後の国内臨床開発においては、海外臨床試験成績、海外での臨床開発状況・予定等も踏まえた、迅速かつ適切な国内臨床開発計画の立案が強く望まれる。

また、本品目は希少疾病用医薬品に指定され、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、原資料との照合及び入力内容の確認不足に伴う申請資料の改訂が行われたことから、機構は、申請者の社内での申請資料に関する品質管理・品質保証体制を整備・改善するよう求め、申請者は対応する旨の見解を示した。しかしながら、その後提出された機構からの照会に対する回答においても、回答の趣旨・内容の改変が繰り返し行われ、申請者による資料の品質管理・品質保証が徹底されずに申請資料及び回答が作成されていたと考えざるを得ない。当該変更により発生する変更箇所の確認等多大な時間及び労力を費やす必要が生じ、効率的な審査の実施が遂行できなかった状況であった。今後の承認申請にあたっては、申請者は申請資料等にかかる品質管理・品質保証の重要性をより認識すべきである、と機構は考える。

・総合評価

本薬は Bcr-Abl、Src ファミリー、c-KIT、PDGFβ 受容体、EPHA2 受容体のチロシンキナーゼ阻害活性を有している。本薬は Bcr-Abl チロシンキナーゼ等のチロシンキナーゼ/キナーゼファミリー活性を阻害する薬剤として開発され、CML 及び Ph+ ALL に対しては、当該阻害作用により腫瘍増殖を抑制すると考えられている。本薬の Bcr-Abl 結合様式はイマチニブと一部異なるが、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]

1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病
2. 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

[用法・用量]

1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病

(1) 慢性期

通常、成人にはダサチニブとして1日1回100mgを経口投与する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 移行期又は急性期

通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。

2. 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

通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。

[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]

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。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 慢性骨髄性白血病患者に本剤を使用する際には、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。
2. イマチニブに忍容性のない患者に本剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること（「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) 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

疾患及び病期	好中球数/血小板数	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) (初回用量1日1回100mg)	好中球数 $<1,000/\text{mm}^3$ 又は 血小板数 $<50,000/\text{mm}^3$	好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上及び血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで休薬する。 1日1回100mgで治療を再開する。 血小板数が $25,000/\text{mm}^3$ を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて $500/\text{mm}^3$ を下回った場合は、へ戻り、2回目の発現時は1日1回80mgで治療を再開し、3回目の発現時は投与を中止する。
移行期CML、急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph + ALL) (初回用量1回70mgを1日2回)	注1) 好中球数 $<500/\text{mm}^3$ 又は 血小板数 $<10,000/\text{mm}^3$	血球減少が白血病に関連しているかを確認 (骨髄穿刺又は生検) する。 白血病に関連しない場合は、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上及び血小板数 $20,000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで休薬する。 1回70mgを1日2回で治療を再開する。 再度発現した場合には、へ戻り、2回目の発現時は1回50mgを1日2回、3回目の発現時は1回40mgを1日2回で治療を再開する。 白血病に関連する場合は、1回90mgを1日2回までの増量を考慮する。
注1: 原則として、患者の全身状態に十分注意し、少なくとも投与開始 (第1日) から第14日までは治療を継続した後の検査値		

2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	副作用の重症度	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) (初回用量1日1回100mg)	グレード3又は4	グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 1日1回80mgで治療を再開する。 再び同じ副作用 (グレード3又は4) が発現した場合には、原則として投与を中止する。
移行期CML、急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph + ALL) (初回用量1回70mgを1日2回)	グレード3 又は4	グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 1回50mgを1日2回で治療を再開する。 再び同じ副作用 (グレード3又は4) が発現した場合には、原則として投与を中止する。
グレードはNCI-CTCに準じる。		

(3) 移行期慢性骨髄性白血病、急性期慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病では、患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、

【用法及び用量】に従って、1回90mgまで増量することができる。

病状が進行した場合

少なくとも1カ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合