

## 審査報告書

平成 22 年 11 月 11 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]	タシグナカプセル 150mg、同 200mg
[一 般 名]	ニロチニブ塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 22 年 1 月 29 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にニロチニブ塩酸塩水和物 165.45mg 又は 220.60mg (ニロチニブとして 150mg 又は 200mg) を含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品及び (8) 剂形追加に係る医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成22年11月11日作成

[販 売 名]	タシグナカプセル 150mg、同 200mg
[一 般 名]	ニロチニブ塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	ノバルティス フーマ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 1 月 29 日

### [審査結果]

提出された資料から、本薬の慢性期又は移行期の慢性骨髓性白血病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、既承認効能・効果であるイマチニブ抵抗性の CML-CP 及び AP 患者において、本薬に特徴的な有害事象であると判断した事象（心臓関連有害事象、肝胆道系有害事象、皮膚障害、体液貯留、間質性肺疾患）等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]	<u>慢性期又は移行期の慢性骨髓性白血病</u> (下線部追加・変更)
[用法・用量]	通常、成人にはニロチニブとして 1 回 400mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。 <u>ただし、初発の慢性期の慢性骨髓性白血病の場合には、1 回投与量は 300mg とする。</u> なお、患者の状態により適宜減量する。 (下線部追加)
[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 22 年 10 月 1 日作成

### I. 申請品目

[販 売 名]	タシグナカプセル 150mg、同 200mg
[一 般 名]	ニロチニブ塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 22 年 1 月 29 日
[剤 形・含 量]	1 カプセル中にニロチニブ塩酸塩水和物 165.45mg 又は 220.60mg (ニロチニブとして 150mg 又は 200mg) を含有するカプセル剤
[申 請 時 効 能・効 果]	<u>1. 初発の慢性期の慢性骨髓性白血病</u> <u>2. イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髓性白血病</u> (下線部追加)
[申 請 時 用 法・用 量]	<u>1. 初発の慢性期の慢性骨髓性白血病の場合</u> 通常、成人にはニロチニブとして 1 回 300mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 <u>2. イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髓性白血病の場合</u> 通常、成人にはニロチニブとして 1 回 400mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は、新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績は、平成 21 年 1 月 21 日付け承認時の資料（以下、初回承認申請時資料）として既に提出済みであることから、提出されていない。

また、タシグナカプセル 150mg については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に係る資料が提出されている。本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

#### 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）本薬の概要

ニロチニブ塩酸塩水和物（以下、本薬）は、スイス Novartis Pharma 社により Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害作用を有する化合物の探索研究から 2002 年に見出されたフェニルアミノピリミジン誘導体の経口腫瘍用剤であり、Bcr-Abl チロシンキナーゼ活性等を阻害することにより Philadelphia 染色体を有する白血病細胞の増殖を抑制すると考えられている。本薬は、2009 年 1 月 21 日に「イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髓性白血病」を効能・効果として承認されている。

##### （2）開発の経緯等

日本を含む 35カ国において、2007 年 7 月より初発の慢性期の慢性骨髓性白血病（以下、CML-CP）患者を対象に、イマチニブメシル酸塩（以下、イマチニブ）を対照薬とした国際

共同第Ⅲ相試験（2303試験）が実施された。全症例が少なくとも12サイクル評価された時点（12サイクル以前に投与を中止した症例は投与中止時点）でデータカットオフした試験成績に基づき、初発のCML-CPの効能追加を目的として、米国及びEUでは2009年12月に、本邦では2010年1月に、それぞれ承認申請が行われた。米国では、2010年6月に「Tasigna (nilotinib) is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase. The effectiveness of Tasigna is based on major molecular response and cytogenetic response rates. The study is ongoing and further data will be required to determine long-term outcome.」の効能・効果で承認され、EUにおいては、2010年8月時点で審査中である。本薬は、初発のCML-CPの効能・効果において、2010年8月時点で米国及びスイスで承認されている。

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

## 2. 臨床に関する資料

### (i) 臨床薬理試験成績の概要

#### ＜提出された資料の概略＞

本申請では、初発のCML-CP患者における試験成績が提出された。

#### (1) 國際共同第Ⅲ相試験（2303 試験<2007年7月～実施中>）

初発のCML-CP患者846例を対象に、本薬を1回300若しくは400mgを1日2回（b.i.d.）経口投与、又はイマチニブ400mgを1日1回（q.d.）経口投与し、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）が検討された。このうち標準的な薬物動態試験法で検討された患者における本薬300mg b.i.d.群のC<sub>min</sub>、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>の平均値は、既承認用法・用量である400mg b.i.d.群の値のそれぞれ0.94、0.88及び0.88倍であった（下表）。また、上記以外の患者で検討された、C<sub>trough</sub>及び投与3（±1）時間後の血清中本薬濃度（C<sub>3h</sub>）は12カ月の評価期間中ほぼ一定であり、全評価期間中の平均C<sub>trough</sub>は300mg b.i.d.群及び400mg b.i.d.群でそれぞれ1,158及び1,340ng/mL、平均C<sub>3h</sub>はそれぞれ1,172及び1,346ng/mLであった。平均C<sub>trough</sub>及び平均C<sub>3h</sub>の各群の比（300mg b.i.d.群/400mg b.i.d.群）はそれぞれ0.86及び0.87であった。各群のC<sub>min</sub>、C<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>、C<sub>trough</sub>及びC<sub>3h</sub>の平均値の比が用量比（0.75）より高かった点について、1回用量として400mg付近で吸収率が低下すること（「タシグナカプセル200mg 初回承認申請時資料」参照）が原因である、と申請者は考察している。

定常状態（投与8日目以降）における本薬のPKパラメータ

	C <sub>min</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h) *	CL/F (L/h)	t <sub>last</sub> (h) *	C <sub>last</sub> (ng/mL)
300mg b.i.d. (n=16)	1,306±724	1,540±735	1,3337±6,174	2.0	29.2±17.8	12.0	844±562
400mg b.i.d. (n=15)	1,383±664	1,746±755	1,5130±6,791	2.0	32.8±16.8	12.0	924±653

平均値±標準偏差、\*：中央値

また、本薬のPKデータ（550例、4,936測定点）を基に、イマチニブ抵抗性CML患者を対象とした検討で構築された2-コンパートメントモデルを用いて母集団薬物動態（PPK）解析が実施された。共変量として、用量、年齢、性別、体重、人種及び臨床検査値（アルブミン、ヘモグロビン、総ビリルビン、ALT、AST）が検討された結果、以下の点が推定された。

- 女性に比べて男性のバイオアベイラビリティ（BA）は約10%低いこと
- 400mg b.i.d.に対する300mg b.i.d.の相対BAは1.19であること
- 総ビリルビンが施設基準値上限の1.5、2及び2.5倍に上昇すると、CLはそれぞれ14、26及び37%低下すること
- ASTが施設基準値上限の1.5及び2倍に上昇すると、CLはそれぞれ2及び4%低下すること

さらに、本薬のPKと有効性又は安全性との関連が評価された。本薬の曝露量の指標としてdaily AUC (BA × 平均用量 / CL, PPK解析結果より推定した各患者のパラメータから算出)、C<sub>trough</sub>及びC<sub>3h</sub>（第1四分位値以下、四分位範囲、第3四分位以上の3集団に分類）が、有効性の指標としてMMR (major molecular response) 率、MMRが得られるまでの期間、ABL転写量に対するBCR-ABL転写量の比 (BCR-ABL/ABL) 等が、また安全性の指標としてQTcF間隔及び臨床検査値異常 (ヘモグロビン、好中球、血小板、総ビリルビン、ALT、AST、無機リン、リバーゼ、アミラーゼ) が検討され、以下の点が示唆された。

- C<sub>trough</sub>が高い患者（四分位範囲、第3四分位以上の集団：829ng/mL以上）では、C<sub>trough</sub>が低い患者（第1四分位値以下の集団：829ng/mL未満）に比べて12カ月時点のBCR-ABL/ABLが低値を示す傾向がみられた。また、CMLの予後予測指標であるSokalリスクスコアによる高リスク群では、daily AUCと12カ月時点のBCR-ABL/ABLに有意な負の相関がみられ（t検定、p=0.0419）、daily AUCが高いほどBCR-ABL/ABLが低値を示すことが示唆された。
- 投与8及び84日目のC<sub>trough</sub>及びC<sub>3h</sub>と当該試料採取時点のQTcF間隔との間には正の相関が認められ（t検定、p<0.0001）、血清中本薬濃度が1,000ng/mL上昇すると、QTcF間隔が4.21～6.93ms延長すると推定された。
- C<sub>trough</sub>が高い患者では、総ビリルビン上昇及びAST上昇の発現率が高い傾向がみられた。また、daily AUCと総ビリルビン、ヘモグロビン及びリバーゼの検査値異常の発現率との間には有意な正の相関がみられ（尤度比検定、それぞれp<0.0001、p=0.0033及びp<0.0001）、daily AUCが高いほど当該検査値異常が発現又は悪化する割合が高いことが示唆された。

## (2) 申請者による考察

2303試験における本薬の曝露量の平均値は、300mg b.i.d.群では日本人に比べて外国人で高く、400mg b.i.d.群では外国人に比べて日本人で高かった（下表）。しかし、①各PKパラメータの個別値の分布は日本人と外国人でほぼ重なっており、明らかな差は認められなかったこと、②当該試験のPPK解析結果でも、日本人（51例）と外国人（499例）で本薬のPKに有意な差はなく、また人種（白人348例、黒人23例、アジア人138例、その他41例）は本薬のPKに及ぼす有意な共変量ではなかったことから、日本人と外国人で認められた平均値の違いは、各群の例数が少なく、本薬の個体間変動が大きいことが原因と考えられた。

日本人及び外国人における本薬のPKパラメータ

		t <sub>max</sub> (h) *	C <sub>min</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)
300mg b.i.d.	日本人 (n=8)	2.0	1,056±837	1,292±853	11,032±7,173
	外国人 (n=8)	1.5	1,555±529	1,788±538	15,642±4,251
400mg b.i.d.	日本人 (n=7)	2.9	1,470±646	1,988±841	17,486±7,144
	外国人 (n=8)	1.5	1,306±715	1,534±651	13,068±6,171

平均値±標準偏差、\*：中央値

また、本薬のPKに明らかな民族差が認められなかったことに加え、本薬の曝露量が300mgに比して400mgでは用量比を下回って上昇したこと、本薬の相対BAが女性に比べて男性で低い傾向であったこと、及び年齢が本薬のPKに影響を及ぼさなかったことは、イマチニブ抵抗性CML患者での検討結果（「タシグナカプセル200mg 初回承認申請時資料」参照）と同様であった、と申請者は説明している。

## <審査の概略>

### (1) 2303 試験における用法・用量の設定根拠について

機構は、2303 試験において、CML 患者での検討結果が得られていないかった 300mg b.i.d. 群を設定した臨床薬理学的根拠を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

初発 CML 患者では、イマチニブが標準治療薬として確立していること、及び長期にわたる治療が必要であることから、当該患者に対する新規治療薬には、イマチニブを上回る有効性に加えて良好な安全性プロファイルも求められていると考える。したがって、2303 試験では、試験開始前に得られていた下記の試験成績（「タシグナカプセル 200mg 初回承認申請時資料」参照）を踏まえ、イマチニブ抵抗性 CML 患者に対して有用性が確認されていた 400mg b.i.d.群に加えて、400mg b.i.d.と比較して有効性が著しく低下する可能性は低く、かつ僅かではあるものの血清中本薬濃度が低いことにより良好な安全性を示すことが期待された用法・用量である 300mg b.i.d.群を設定した。

- ・ イマチニブ抵抗性 CML 患者（2101 試験）での検討の結果、本薬の有効性には AUC が影響することが示唆された。
- ・ 本薬の特徴的な有害事象の一つである心臓関連の有害事象について、イマチニブ抵抗性 CML 患者（2101 試験）及び健康成人（2119 試験）における検討の結果、血清中本薬濃度の上昇に伴い QTcF 間隔が延長する傾向が認められた。
- ・ 2101 試験の結果、本薬 1 日 1 回投与時の  $C_{max}$  及び AUC は 400mg までは用量に比例して上昇し、400mg を超える用量では更なる上昇はみられないこと、並びに 400mg b.i.d.での 1 日あたりの AUC は 800mg q.d. に比べ 35%高いことが示された。また、当該試験成績を用いた PPK 解析の結果、300mg b.i.d. の  $C_{max}$ 、 $C_{min}$  及び  $AUC_{0-24h}$  はいずれも 400mg b.i.d. の約 87%と推定された。

機構は、2303 試験で設定された用法・用量は、初発 CML 患者での既存治療等を考慮し、当該試験開始時点得られていた臨床試験成績に基づいて設定されたものであると理解した。

また機構は、2303 試験において、300mg b.i.d.群（600mg/日）の減量時の用法・用量を、300mg q.d.、150mg b.i.d.（300mg/日）又は 200mg b.i.d.（400mg/日）と設定せず、400mg b.i.d.群（800mg/日）と同一の 400mg q.d.（400mg/日）と設定した臨床薬理学的根拠を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

有効性については、イマチニブ抵抗性 CML 患者を対象とした 2101 試験における有効性と AUC に関する検討結果から、 $AUC_{0-24h}$  が 20,000ng·h/mL を下回る用量では白血球数の低下が不十分であると考えられたこと、及び 400mg q.d. の  $AUC_{0-24h}$  は 24,900ng·h/mL であったことに加え、本薬の AUC の個体間変動を考慮すると、減量時の用量として 400mg q.d. を下回る設定は有効性の観点から不適切であると考えられた。また、1 日 400mg 投与時の PK について、200mg b.i.d. での  $C_{max}$  は 400mg q.d. より僅かに低く、200mg b.i.d. での  $AUC_{0-24h}$  ( $AUC_{0-12h}$  の 2 倍値) は 400mg q.d. と同程度であった（下表）。一方、安全性については、血清中本薬濃度と QT 間隔延長の関連や、本薬の AUC と総ビリルビン及びリバーゼの上昇との相関が認められていたことから、QT 間隔延長の観点からは  $C_{max}$  が低い 200mg b.i.d. が 400mg q.d. より好ましいが、他の毒性の観点からは  $AUC_{0-24h}$  が低い 400mg q.d. が 200mg b.i.d. より好ましいと考えられた（機構注：400mg q.d. と 200mg b.i.d. の  $AUC_{0-24h}$  について、曝露量と期待される有効性との関係では、2303 試験開始前に得られていた 2101 試験の実測値に基づいて同程度であると説明されているが、安全性との関係では、1 回 300mg 以下の用量に対する 400mg の相対 BA (84%) を仮定した 2303 試験自身の PPK 解析による推定値に基づいて、200mg b.i.d. に比べて 400mg q.d. の  $AUC_{0-24h}$  は低値であると説明されている。）。

イマチニブ抵抗性 CML 患者（2101 試験）における PK パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)
400mg q.d. (day15, n=9)	1,960±1,070	24,900±15,700
400mg q.d. (day28, n=6)	1,380±970	20,400±13,100
200mg b.i.d. (n=2) *	1,390, 1,470	22,478 †, 25,614 †

平均値±標準偏差、\*：個別値、† :  $AUC_{0-12h}$  の 2 倍値

上記の点に加え、400mg q.d.はイマチニブ抵抗性 CML 患者において 400mg b.i.d.からの減量時の用法・用量として有用性が既に確認されていたこと、及び服用コンプライアンス及び患者の利便性の観点から 1 日 1 回投与がより好ましいことを総合的に考慮し、2303 試験では、300mg b.i.d.群の減量時の用法・用量として、400mg b.i.d.群と同一の 400mg q.d.を設定した。

機構は、2303 試験開始時点で得られていた試験成績では、300mg b.i.d.から減量する場合の用法・用量として、減量前の用法・用量に比べて  $C_{max}$  の高くなる 400mg q.d.が他の用法・用量（200mg b.i.d.等）より適切である、と判断し得る臨床薬理学的根拠は乏しかったと考えており、300mg b.i.d.群の減量時の用法・用量として 2303 試験で規定された 400mg q.d.は、患者の利便性等の観点も重視して設定されたものであると理解した。

なお、通常用法・用量及び用量調節方法を含めた、用法・用量の設定に関する審査の概要是、「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載する。

## (2) イマチニブ抵抗性 CML 患者における PK との比較について

申請者は、初発の CML-CP 患者と既承認のイマチニブ抵抗性 CML 患者における本薬の PK の差異について、以下のように説明している。

日本人の初発の CML-CP 患者での PK パラメータ（2303 試験）とイマチニブ抵抗性 CML 又は再発若しくは難治性 Philadelphia 染色体陽性（Ph+）ALL 患者との PK パラメータ（国内 1101 試験、「タシグナカプセル 200mg 初回承認申請時資料」参照）のうち、両試験で検討された 400mg b.i.d.の  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、 $C_{trough}$  及び  $C_{12h}$  を比較した。その結果、各 PK パラメータの幾何平均比（2303 試験／1101 試験）はそれぞれ 0.88、0.92、1.08 及び 0.90 であり、PK パラメータは両試験で同様であったことから、初発の CML-CP 患者とイマチニブ抵抗性 CML 患者とでは本薬の PK に差はないと考える。

機構は、提出された資料から、初発の CML-CP 患者とイマチニブ抵抗性 CML 患者との間において、本薬の PK に明らかな差異は認められていないと考える。

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅱ相試験 2 試験が提出された。

臨床成績一覧

資料区分	地域	試験番号	相	対象	投与例数(例)	用法・用量	主な評価項目
評価	国際共同	2303	III	初発の CML-CP	836 ①279 ②277 ③280	①本薬 300mg b.i.d. ②本薬 400mg b.i.d. ③イマチニブ 400mg q.d.	12 カ月時点の MMR 率 安全性
参考	海外	2101E1	II	CML-AP*	137 例	本薬 400mg b.i.d.	血液学的効果 安全性
		2101E2	II	CML-CP*	321 例	本薬 400mg b.i.d.	細胞遺伝学的効果 安全性

CML-AP: 移行期の慢性骨髓性白血病

\* : イマチニブ以外のチロシンキナーゼ阻害剤の治療歴がないイマチニブ抵抗性又は不耐容の CML 患者

各試験の概要是下記のとおりであった（参考資料として提出された 2 試験は、初回承認申請時に評価資料として提出されたが、今回の承認申請では、本薬の長期投与時の安全性の考察を目的として、初回承認取得時以降に得られた 24 カ月時点のデータに基づく新たな報告書が提出された。）。

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、「(iii) 臨床試験において認

められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は「( i ) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

**(1) 国際共同第III相試験 (5.3.5.1-1 : 2303 試験<2007年7月～実施中 [データカットオフ: 2009年9月2日] >)**

初発の CML-CP 患者（目標症例数 771 例、各群 257 例）を対象に、本薬とイマチニブとの有効性及び安全性を比較検討することを目的とした非盲検並行群間無作為化比較試験が、日本を含む 35 カ国、217 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、イマチニブ 400mg q.d.、本薬 300mg b.i.d. 又は 400mg b.i.d をそれぞれ連日経口投与し、病勢進行、治療無効 (treatment failure (以下、failure) : 定義は下表参照)、又は不耐容となるまで、最長 5 年間、治験薬の投与は継続可能とされた。

本試験では、十分な効果が得られなかった患者 (suboptimal response (以下、suboptimal) : 定義は下表参照、又は failure) では、以下の①～④に示すとおり、増量又は他の治療への移行が可能とされ、コア部分と継続投与部分が設定された。なお、2009 年 9 月 2 日データカットオフ時点の報告書では、継続投与部分のデータは、試験期間及び全生存期間 (Overall survival: OS) の解析を除き、用いられていない。

- ① 本薬 300mg b.i.d. 群は本薬 400mg b.i.d. (継続投与部分) へ移行
- ② 本薬 400mg b.i.d. 群 (①の継続投与部分の本薬 400mg b.i.d. 投与も含む) で failure に至った場合はイマチニブ 400mg b.i.d. (継続投与部分) へ移行
- ③ イマチニブ群はイマチニブ 400mg b.i.d. (コア部分) へ増量後、failure に至った場合は本薬 400mg b.i.d. (継続投与部分) へ移行
- ④ イマチニブ群で移行期 (AP) 又は急性期 (BC) への病勢進行が認められた場合は増量せずに本薬 400mg b.i.d. (継続投与部分) へ移行

**suboptimal 及び failure の定義**

	3 サイクル	6 サイクル	12 サイクル	18 サイクル	時期を問わず
Suboptimal	CHR なし	PCyR なし (Ph 陽 性率>35%)	CCyR なし (Ph 陽 性率>0%)	MMR なし	MMR の消失 <sup>a)</sup>
failure	—	・ CHR なし ・ CyR なし (Ph 陽 性率>95%)	PCyR なし (Ph 陽 性率>35%)	CCyR なし (Ph 陽 性率>0%)	・ CHR の消失 <sup>b)</sup> ・ PCyR の消失 <sup>c)</sup> ・ CCyR の消失 <sup>d)</sup> ・ 白血球の増加 <sup>e)</sup> ・ AP 又は BC への 進行

CHR: complete hematologic response (血液学的完全覚解)、PCyR: partial cytogenetic response (細胞遺伝学的部分覚解)、CCyR: complete cytogenetic response (細胞遺伝学的完全覚解)

- a) MMR の消失は、CIIR の消失、又は CCyR の消失、AP 又は BC への進行又は CML に関連する死亡を伴わない場合は 2 回の確認が必要
- b) CHR の消失は、AP 又は BC への進行、又は CML に関連する死亡を伴わない場合は 2 回の確認が必要
- c) PCyR の消失は、CHR の消失、AP 又は BC への進行、又は CML に関連する死亡を伴わない場合は 4 週間以上後に実施した 2 回目の細胞遺伝学的検査により Ph 陽性率が 35% を超えていることを確認する必要がある
- d) CCyR の消失は、CHR の消失、AP 又は BC への進行、又は CML に関連する死亡を伴わない場合は 4 週以上後に実施した 2 回目の細胞遺伝学的検査により Ph 陽性率が 0% を超えていることを確認する必要がある
- e) 最大耐容量を投与したにもかかわらず CHR が全く得られなかった患者において、白血球数が倍増し  $20 \times 10^9 / L$  超になった場合 (最低 1 週間の間隔を空けて 2 回の確認が必要) を白血球の増加と定義する

本試験では、本薬 300mg b.i.d. の無益性の評価を目的の一つとして、2 回の中間解析が実施された。1 回目の中間解析は、無作為化された患者の約 20% (計 150 例、各群 50 例) が 6 サイクルの投与終了時点 (6 サイクル以前に投与を中止した症例は投与中止時点) で実施された。本薬 300mg b.i.d. 群の 6 サイクルの投与終了時点での MMR 率 (MMR: 末梢血中の BCR-ABL/ABL が標準化されたベースライン値に比べて 0.1% 以下へ減少すること) がイマチニブ群よりも 8% 以上低い場合、本薬 300mg b.i.d. の中止を検討することとされた。2 回目

の中間解析は、無作為化された患者の約40%（計294例、各群98例）が6サイクルの投与終了時点（6サイクル以前に投与を中止した症例は投与中止時点）で実施された。本薬300mg b.i.d.群の6サイクルの投与終了時点でのMMR率がイマチニブ群よりも1%以上低い場合、本薬300mg b.i.d.の中止を検討することとされた。いずれの中間解析においても、本薬300mg b.i.d.の無益性は確認されず、本薬300mg b.i.d.群の投与を継続することが決定された。本申請では、全症例が少なくとも12サイクル評価された時点（12サイクル以前に投与を中止した症例は投与中止時点）の2009年9月2日データカットオフの成績（曝露期間中央値13.8カ月）が提出された。また、各群の比較は、最初に本薬400mg b.i.d.群とイマチニブ群のMMR率を比較し、有意差が認められた場合のみ、本薬300mg b.i.d.群とイマチニブ群のMMR率を比較することとされた。

本試験に登録された846例（イマチニブ群283例、本薬300mg b.i.d.群282例及び本薬400mg b.i.d.群281例）全例が最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）及び有効性解析対象とされた。また、治験薬を1回以上投与された836例（イマチニブ群280例、本薬300mg b.i.d.群279例及び本薬400mg b.i.d.群277例）が安全性解析対象とされた。なお、FASのうち日本人（米国又はブラジル在住の日本人患者各1例を含む）は計79例（イマチニブ群25例、本薬300mg b.i.d.群30例及び本薬400mg b.i.d.群24例）であり、安全性解析対象のうち日本人（米国又はブラジル在住の日本人患者各1例を含む）は75例（イマチニブ群24例、本薬300mg b.i.d.群29例及び本薬400mg b.i.d.群22例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた12カ月時点でのMMR率（補間あり<sup>\*</sup>）は下表のとおりであり、イマチニブ群に比較し、本薬300mg b.i.d.群及び本薬400mg b.i.d.群のいずれも有意に高かった。

\* : 12カ月時点でのPCR評価が欠測していた症例は、9及び15カ月時点の評価でいずれもMMRを達成していた場合に、12カ月時点においてもMMRを達成しているものとみなし、データが補間された。

12カ月時点のMMR率（補間あり）（2303試験、FAS）

	イマチニブ群	本薬300mg b.i.d.群	本薬400mg b.i.d.群
症例数	283	282	281
MMR達成例 n (%) [95%CI]	63 (22.3) [17.6, 27.6]	125 <sup>*1</sup> (44.3) [38.4, 50.3]	120 (42.7) [36.8, 48.7]
No response <sup>*2</sup> n (%)	220 (77.7)	157 (55.7)	161 (57.3)
イマチニブ群との群間比較 <sup>*3</sup>	—	<0.0001	<0.0001
イマチニブ群との群間差 (%) [95%CI]	—	22.1 [14.5, 29.6]	20.4 [12.9, 28.0]

95%CI : 95%信頼区間

\*1 : 12カ月時点のPCR評価が欠測の1例（本薬300mg b.i.d.群）は、9カ月及び15カ月時点でMMRが得られていたため「responder」とされた。

\*2 : MMR非達成例、ベースラインのPCR測定の欠測例、非定型BCR-ABLのため転写量の測定不能例、12カ月時点以前にMMRが得られたが、それ以降12カ月時点までに病勢が進行した例

\*3 : Sokalリスクスコアで層別したCochran-Mantel-Haenszel検定（CMH検定）によるp値

安全性について、2009年9月2日データカットオフ時点までに治験薬の投与中止後28日以内の死亡は3例（本薬300mg b.i.d.群2例、本薬400mg b.i.d.群1例）に認められた。死因は、本薬300mg b.i.d.群では小腸閉塞及び自殺既遂各1例、本薬400mg b.i.d.群では不明1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、承認申請後に120日アップデートレポート（2010年1月2日データカットオフ）が提出され、治験薬の投与中止後28日以内の死亡が、新たに1例（本薬300mg b.i.d.群）認められた。死因は心停止であり、治験薬との因果関係は否定された。なお、日本人患者の死亡は、2009年9月2日データカットオフ時点の報告書、及び120日アップデートレポートで各1例認められており、死因はそれぞれ胃癌（治験薬投与中止後44日目）及び原疾患（治験薬投与中止後425日目）であった。胃癌については治験薬との因果関係は否定できないとされたが、原疾患による死亡については治験薬との因果関係は不明である（機構注：本試験では治験薬投与中止後29日以後の死亡は、治験実施計画書で規定した生存調査から情報を入手しており、当該調査では

死亡と治験薬との因果関係の評価情報を収集していない。なお、胃癌については治験薬投与中に発現したため因果関係の評価がなされている。)。

(2) 海外第Ⅱ相試験(5.3.5.2-1:2101E1 試験<2005年5月～実施中[データカットオフ: 20■年■月■日] >)

第ⅠA/Ⅱ相試験の第Ⅱ相部分に登録された、イマチニブ以外のチロシンキナーゼ阻害剤(以下、TKI)の治療歴がないイマチニブ抵抗性又は不耐容のCML-AP患者137例全例に本薬400mgがb.i.d.経口投与され、本薬の最終投与日から28日以内の死亡は13/137例(9.5%)に認められた。主たる死因は、疾患進行7例、脊髄出血、心不全、脳出血、敗血症、肺感染及び転移性悪性黒色腫各1例であり、このうち、脊髄出血及び心不全は本薬との因果関係が否定されなかった。

なお、今回提出された報告書では、初回承認申請時の報告書(64例の4カ月の治療完了時点又は試験中止時点での解析結果(機構注:安全性解析対象は、データカットオフまでに本薬の投与が開始されていた計89例とされている。))で報告された患者64例に加え、追加登録された73例の患者(計137例)が本薬を少なくとも24カ月間投与された、又は試験を中止した20■年■月■日までのデータを基に解析された。

(3) 海外第Ⅱ相試験(5.3.5.2-2:2101E2 試験<2005年4月～実施中[データカットオフ: 2008年4月20日] >)

第ⅠA/Ⅱ相試験の第Ⅱ相部分に登録された、イマチニブ以外のTKIの治療歴がない、イマチニブ抵抗性又は不耐容のCML-CP患者321例全例に本薬400mgがb.i.d.経口投与され、本薬の最終投与日から28日以内の死亡は8/321例(2.5%)に認められた。主たる死因は、心筋梗塞、多臓器不全、冠動脈硬化症、敗血症、肺塞栓症、急性心筋梗塞、疾患進行及び硬膜下血腫各1例であり、このうち、多臓器不全及び冠動脈硬化症は本薬との因果関係が否定されなかった。

なお、今回提出された報告書では、初回承認申請時の報告書(132例の6カ月の治療完了時点又は試験中止時点での解析結果(機構注:安全性解析対象は、データカットオフまでに本薬の投与が開始された計282例とされている。))で報告された患者132例に加え、追加登録された189例の患者(計321例)が本薬を少なくとも24カ月間投与された、又は試験を中止した2008年4月20日までのデータを基に解析された。

#### <審査の概略>

##### (1) 有効性について

機構は、以下に示す検討を行った結果、本薬の初発のCML-CPに対する有効性は示されたと判断した。

##### 1) 対照群の設定について

2303試験の対照群であるイマチニブ400mgq.d.群では、治療経過中にsuboptimal又はfailureの基準に合致した場合に、イマチニブ800mg/日で有効性が示されたとの報告(Blood 2003; 101: 473-5)や、European Leukemia Net(ELN)のCML診療指針(Blood 2006; 108: 1809-20)で600mg/日又は800mg/日への增量が推奨されていること等を理由に、イマチニブ400mgb.i.d.へ增量することと設定された。

機構は、対照群の設定について以下のように考える。

本邦でのCML-CPに対するイマチニブの承認用量は通常400mg/日(400mg q.d.)及び最高600mg/日(600mg q.d.、なお、CML-AP又はBCでは800mg/日(400mg b.i.d.))であり、2303試験で設定されたイマチニブ群の增量規定とイマチニブの国内承認内容は異なるが、

2303 試験の增量規定の設定理由として提示された知見を踏まえ、当該差異は、本薬の薬効評価において特段の問題はないと判断した。したがって、2303 試験の対照群の設定は適切であったと考える。

## 2) 有効性の評価項目について

2303 試験における主要評価項目として設定された 12 カ月時点の MMR 率について、申請者は設定根拠を以下のように説明している。

2303 試験の主要評価項目の評価指標及び評価時期は、治験実施計画書作成時点（20■年■月最終化）で得られていた下記の知見等に基づいて設定した。

### ① MMR の設定根拠

- CML-CP における治療効果の判定指標は細胞遺伝学的効果が従来用いられてきたが、イマチニブにより大多数の患者で CCyR が得られるため、細胞遺伝学的評価法では検出できないレベルの残存白血病の評価が可能な判定指標が必要と考えたこと
- BCR-ABL 転写量比に基づく分子遺伝学的効果は、細胞遺伝学的効果と相關することが報告されており、MMR は CCyR の 1/10 以下への残存腫瘍量の低下に相当すること（Blood 2006; 108: 1809-20）
- 初発の CML-CP 患者を対象としたイマチニブの臨床試験（IRIS 試験）の全患者の曝露期間中央値が 19 カ月のデータを用い、イマチニブ投与患者 368 例を、12 カ月時点の治療効果により分類し、無増悪生存期間（Progression free survival: PFS）を指標とした検討が行われた結果、2 年時の PFS 率は、治療開始後 12 カ月時点での MMR 達成例で良好な傾向であったこと（N Engl J Med 2003; 349: 1423-32）

### ② 12 カ月時点の設定根拠

- 上記の IRIS 試験の検討結果（N Engl J Med 2003; 349: 1423-32）に加え、2006 年 12 月の IRIS 試験の追跡データ（イマチニブ群の患者の曝露期間中央値 60 カ月）においても、治療開始後 60 カ月時点までに AP 又は BC へ進行する確率は、12 カ月時点で MMR を達成した患者では、12 カ月時点で CCyR を達成したが MMR 非達成の患者に比べて、良好な傾向であったこと（Blood 2006; 108: Abstract 2138）
- 2006 年 12 月の IRIS 試験の追跡データの解析では、12 カ月時点に加え、18 カ月時点での MMR も予後と相関することが示されたが（N Engl J Med 2006; 355: 2408-17）、18 カ月時点よりも早い 12 カ月時点を評価時点として選択することは可能と判断したこと

なお、2303 試験開始後に得られた IRIS 試験の追跡データ（20■年■月■日データカットオフ、イマチニブ群の患者の曝露期間中央値 84 カ月）において、治療開始後の各時点の BCR-ABL 転写量と長期予後の関係を検討したところ、CCyR に相当する反応レベルである BCR-ABL 転写量比 1%以下の患者に限定した場合でも、12 カ月及び 18 カ月時点における MMR 達成例が AP 又は BC へ進行しない確率は、非達成例（BCR-ABL 転写量比が 0.1%超かつ 1%以下の患者）に比べて有意に高く（Blood 2010 Aug 2.[Epub ahead of print]）、18 カ月時点より早い 12 カ月時点を評価時期として選択したことは妥当であったと考える。

機構は、初発の CML-CP 患者における有効性評価について、CCyR と MMR に関する以下の知見から、現時点では、12 カ月時点で MMR を達成することの臨床的意義に関するコンセンサスが得られていないと判断した。したがって、主要評価項目として設定された 12 カ月時点の MMR 率に限らず、①12 カ月時点までの Best CCyR 率、②CML-AP 又は BC への進行状況、③time-to-event の情報（EFS（Event free survival）、PFS、OS）、及び④国際的な評価基準である ELN の推奨による効果判定基準（J Clin Oncol 2009; 27: 6041-51）（以下、ELN 効果判定基準）における各時点での評価指標の結果も併せて検討する方針とした。

- 2303 試験開始後に得られた IRIS 試験の追跡データでは、CCyR に相当する反応が得ら

れた症例のうち、MMR 達成例と MMR 非達成例 (BCR-ABL 転写量比が 0.1%超かつ 1%以下) での EFS 率は、12 カ月時点での有意な差が認められておらず ( $p=0.893$ 、EFS 率：MMR 達成例 91%、MMR 非達成例 91.7%)、18 カ月時点での有意な差が認められている ( $p=0.014$ 、EFS 率：MMR 達成例 94.9%、MMR 非達成例 86.4%) ことから、18 カ月時点が評価時期としてより適切である可能性が示唆されていること

- ELN 効果判定基準では、12 カ月時点の指標及び MMR について、12 カ月時点での CCyR の達成及び 18 カ月時点での MMR の達成が optimal response とされていること

### 3) 有効性評価について

機構は、以下の①～⑤の内容を総合的に評価した結果、初発の CML-CP に対する本薬の有効性は、300mg b.i.d. 及び 400mg b.i.d. ともに認められると判断した。また、2303 試験は本薬の用法・用量間の比較・検討を目的とした試験計画ではないが、提示された試験成績からは、本薬 300mg b.i.d. と 400mg b.i.d. との有効性に明らかな差異は認められていないと考える。

#### ① 12 カ月時点の MMR 率

2303 試験において、主要評価項目とされた 12 カ月時点での MMR 率（補間あり）について、イマチニブ群に対する本薬 300mg b.i.d. 群及び本薬 400mg b.i.d. 群の優越性が検証されたことから、初発の CML-CP に対する本薬の有効性は期待できると考える。

#### ② 12 カ月時点までの Best CCyR 率

機構は、12 カ月時点までの Best CCyR 率（下表）について、いずれの本薬群もイマチニブ群より良好な結果が得られていることを確認した。

12 カ月時点までの Best CCyR 率 (2303 試験、FAS)

	イマチニブ群 n (%)	本薬 300mg b.i.d. 群 n (%)	本薬 400mg b.i.d. 群 n (%)
症例数	283	282	281
Response [95%CI]	184 (65.0) [59.2, 70.6]	226 (80.1) [75.0, 84.6]	219 (77.9) [72.6, 82.6]
No response	99 (35.0)	56 (19.9)	62 (22.1)
イマチニブ群との群間比較*	—	<0.0001	0.0005

\* : Sokal リスクスコアで層別した CMH 検定による p 値

#### ③ AP 又は BC への進行

2303 試験では AP 又は BC への進行は 14 例（イマチニブ群 11 例、本薬 300mg b.i.d. 群 2 例、本薬 400mg b.i.d. 群 1 例）認められ、イマチニブ群に対する本薬 300mg b.i.d. 群及び本薬 400mg b.i.d. 群のハザード比は、それぞれ 0.17 (95%CI [0.04, 0.78]) 及び 0.30 (95%CI [0.11, 0.83]) であった。

機構は、いずれの本薬群もイマチニブ群に比べて AP 又は BC への進行リスクが低い傾向にあることを確認した。

#### ④ Time-to-event (EFS、PFS、OS)

2303 試験の EFS、PFS 及び OS の結果は以下のとおりであった。

EFS イベント（原因を問わない死亡、AP 又は BC への進行、PCyR の消失、CCyR の消失又は CHR の消失）は、イマチニブ群 13 例、本薬 300mg b.i.d. 群 6 例、本薬 400mg b.i.d. 群 1 例に認められた。いずれの群も EFS の中央値は推定できず、イマチニブ群に対する本薬 300mg b.i.d. 群及び本薬 400mg b.i.d. 群のハザード比は、それぞれ 0.44 (95%CI [0.17, 1.17]) 及び 0.28 (95%CI [0.10, 0.76]) であった。

PFS (原因を問わない死亡及び AP 又は BC への進行) は、イマチニブ群 11 例、本薬 300mg

b.i.d.群 4 例及び本薬 400mg b.i.d.群 1 例で認められ、いずれの群も PFS の中央値は推定できず、イマチニブ群に対する本薬 300mg b.i.d.群及び本薬 400mg b.i.d.群のハザード比は、それぞれ 0.35 (95%CI [0.11, 1.09]) 及び 0.30 (95%CI [0.11, 0.83]) であった。

OS について、データカットオフ日までの死亡例は、イマチニブ群 4 例、本薬 300mg b.i.d.群 3 例、本薬 400mg b.i.d.群 2 例で認められ、いずれの群も OS の中央値は推定できず、12 カ月間時点での全生存率は、イマチニブ群及び本薬 300mg b.i.d.群でいずれも 99.3%、本薬 400mg b.i.d.群で 99.2% であった。

機構は、EFS 及び PFS について、イマチニブ群に比較し、いずれの本薬群も良好な結果が示唆されているものの、提示された試験成績では観察期間が限られており、イベント数が少ないとことから、これらの指標に基づく本薬の有効性は現時点では不明であると考える。

## ⑤ ELN 効果判定基準の評価指標での結果

国際的な評価基準である ELN 効果判定基準では、投与開始後の各時点の反応別の治療反応性評価が提唱されていることから、機構は当該結果での評価についても申請者に説明を求めた。その結果は下表のとおりであり、機構は、いずれの本薬群もイマチニブ群より良好な結果が得られる傾向にあることを確認した。なお、①3 カ月時点の評価については、当該時点で CyR の評価が行われていなかつたこと、及び CHR 未達成が治療変更の指標として実際には使用されなかつたこと、また②18 カ月時点の評価については、申請資料のデータカットオフ時点での曝露期間中央値が 13.8 カ月であったことから、ELN 効果判定基準における評価時期のうち 3 カ月及び 18 カ月時点での評価は、本検討では対象外とされている。加えて、ELN 効果判定基準で suboptimal の判定に用いられる時期を問わない MMR の消失（MMR 消失の定義は確立されておらず、また消失の多くは一過性のため）、及び failure の判定に用いられる時期を問わないイマチニブに感受性の低い BCR-ABL（感受性の高い変異と低い変異の区別は確立されていないため）は、検討に含められていない。

6 カ月時点及び 12 カ月時点での改訂 ELN 効果判定基準による判定 (2303 試験、FAS)

		イマチニブ群 n (%)	本薬 300mg b.i.d.群 n (%)	本薬 400mg b.i.d.群 n (%)
症例数		283	282	281
6 カ月 時点	Optimal	175 (61.8)	199 (70.6)	192 (68.3)
	Suboptimal	17 (6.0)	6 (2.1)	7 (2.5)
	Failure <sup>a)</sup>	16 (5.7)	3 (1.1)	4 (1.4)
	中止 <sup>b)</sup>	5 (1.8)	3 (1.1)	5 (1.8)
	評価不能 <sup>c)</sup>	70 (24.7)	71 (25.2)	73 (26.0)
12 カ月 時点	Optimal	152 (53.7)	194 (68.8)	190 (67.6)
	Suboptimal	30 (10.6)	7 (2.5)	6 (2.1)
	Failure <sup>a)</sup>	24 (8.5)	8 (2.8)	6 (2.1)
	中止 <sup>b)</sup>	33 (11.7)	30 (10.6)	34 (12.1)
	評価不能 <sup>c)</sup>	44 (15.5)	43 (15.2)	45 (16.0)

a) CHR の消失、CCyR の消失、AP 又は BC への進行、クローン進化のいずれかが、6 カ月以内又は 12 カ月以内に認められた場合は、それぞれ 6 カ月時点、12 カ月時点における Failure として扱った

b) 評価時点までに、ELN 効果判定基準のいずれも満たすことなく中止した患者

c) 評価時点で試験を継続しているが、ELN 効果判定基準の評価ができなかった患者

## 4) リスク群別の有効性について

2303 試験では、Sokal リスクスコアを層別因子として割り付けられている。

機構は、いずれの Sokal リスク群でもイマチニブ群に比べて本薬 300mg b.i.d.群及び本薬 400mg b.i.d.群で高い 12 カ月時点の MMR 率が得られていることを確認した（下表）。

Sokal リスク群別の 12 カ月時点の MMR 率 (2303 試験、FAS)

	イマチニブ群 n (%)	本薬 300mg b.i.d.群 n (%)	本薬 400mg b.i.d.群 n (%)
低リスク	104	103	103
Response [95%CI]	27 (26.0) [17.9, 35.5]	42 (40.8) [31.2, 50.9]	55 (53.4) [43.3, 63.3]
No response	77 (74.0)	61 (59.2)	48 (46.6)
中リスク	101	101	100
Response [95%CI]	23 (22.8) [15.0, 32.2]	51 (50.5) [40.4, 60.6]	40 (40.0) [30.3, 50.3]
No response	78 (77.2)	50 (49.5)	60 (60.0)
高リスク	78	78	78
Response [95%CI]	13 (16.7) [9.2, 26.8]	32 (41.0) [30.0, 52.7]	25 (32.1) [21.9, 43.6]
No response	65 (83.3)	46 (59.0)	53 (67.9)

### 5) 日本人における有効性について

機構は、日本人における本薬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。

2303 試験での全症例と日本人での 12 カ月時点の MMR 率及び 12 カ月時点までの Best CCyR 率は、下表のとおりであった。

12 カ月時点の MMR 率（補間あり）及び 12 カ月時点までの CCyR 率 (2303 試験、FAS)

	全症例			日本人		
	イマチニブ群 n (%)	本薬 300mg b.i.d.群 n (%)	本薬 400mg b.i.d.群 n (%)	イマチニブ群 n (%)	本薬 300mg b.i.d.群 n (%)	本薬 400mg b.i.d.群 n (%)
症例数	283	282	281	25	30	24
MMR 率 [95%CI (%)]	63 (22.3) [17.6, 27.6]	125 (44.3) [38.4, 50.3]	120 (42.7) [36.8, 48.7]	6 (24.0) [9.4, 45.1]	17 (56.7) [37.4, 74.5]	12 (50.0) [29.1, 70.9]
Best CCyR 率 [95%CI (%)]	184 (65.0) [59.2, 70.6]	226 (80.1) [75.0, 84.6]	219 (77.9) [72.6, 82.6]	19 (76.0) [54.9, 90.6]	23 (76.7) [57.7, 90.1]	20 (83.3) [62.6, 95.3]

12 カ月時点の MMR 率は、全症例及び日本人ともにイマチニブ群に比べて、いずれの本薬群でも高かった。一方、12 カ月時点までの Best CCyR 率は、全症例とは異なり、日本人ではイマチニブ群と本薬群とで大きな差が認められなかった。その理由として、日本人ではイマチニブ群の Best CCyR 率が全症例より高かったことや本薬群の欠測値の影響が挙げられる。なお、EFS イベントは、全症例で 20 例 (イマチニブ群 13/283 例、本薬 300mg b.i.d. 群 6/282 例、本薬 400mg b.i.d. 群 1/281 例)、日本人で 1 例 (イマチニブ群、AP 又は BC への進行) に認められた。

以上より、本薬群の有効性について、全症例と日本人との差はないと考える。

機構は、日本人の症例数は限られていることから、全症例との厳密な比較は困難であると考えるもの、日本人における本薬の有効性を否定する結果は認められていないと判断した。

### (2) 安全性について

機構は、以下に示す検討を行った結果、2303 試験で検討された 2 用量では、本薬 400mg b.i.d. 群に比べ本薬 300mg b.i.d. 群の方が重篤な有害事象及び投与中止を含む用量調節を要する有害事象の発現率が低い傾向があると考える。しかし、当該 2 用量では同様の有害事象が認められていることから、本薬 400mg b.i.d. の用法・用量が投与されたイマチニブ抵抗性の CML-CP 及び AP 患者において、本薬に特徴的な有害事象であると判断した事象（心臓関連有害事象、肝胆道系有害事象、皮膚障害、体液貯留、間質性肺疾患 (ILD)、「平成 20 年 11 月 18 日付審査報告書 タシグナカプセル 200mg」参照）の発現には、初発の CML-CP 患者

に対する 300mg b.i.d.においても同様に注意すべきであると判断した。

したがって、本薬を初発の CML-CP 患者に使用する場合には、既承認のイマチニブ抵抗性の CML-CP 及び AP 患者に対する使用時と同様に、造血器悪性腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を始めとした適切な対応が必要であると考える。

### 1) 投与群別の安全性の差異について

申請者は、2303 試験における投与群別の安全性の差異について、以下のように説明している。

2303 試験における投与群別の有害事象の発現状況（いずれかの群で発現率が 10%以上）は下表のとおりであった。

イマチニブ群と比べ、本薬のいずれかの群で発現率が 10%以上高かった有害事象（全 Grade）は、発疹、頭痛、ALT 増加、脱毛症、そう痒症及び高ビリルビン血症であった。本薬のいずれかの群と比べ、イマチニブ群で発現率が 10%以上高かった有害事象（全 Grade）は、恶心、下痢、筋痙攣、嘔吐、眼瞼浮腫及び眼窩周囲浮腫であった。

本薬 300mg b.i.d.群と比べ、本薬 400mg b.i.d.群で発現率が高かった有害事象（全 Grade）は発疹、脱毛症、皮膚乾燥等の皮膚に関する事象、恶心、嘔吐等の胃腸に関する事象、頭痛等であった。有害事象の発現状況は本薬 300mg b.i.d.群の方が良好な傾向であった。

発現率が 10%以上の有害事象（2303 試験、安全性解析対象：2009 年 9 月 2 日データカットオフ）

	全 Grade		Grade 3 以上			
	イマチニブ群 n=280	本薬 300mg b.i.d.群 n=279	本薬 400mg b.i.d. 群 n=277	イマチニブ群 n=280	本薬 300mg b.i.d. 群 n=279	
有害事象 (PT)	275 (98.2)	274 (98.2)	273 (98.6)	120 (42.9)	127 (45.5)	143 (51.6)
発疹	43 (15.4)	96 (34.4)	113 (40.8)	4 (1.4)	1 (0.4)	7 (2.5)
頭痛	43 (15.4)	76 (27.2)	84 (30.3)	0	6 (2.2)	4 (1.4)
ALT 増加	17 (6.1)	60 (21.5)	72 (26.0)	6 (2.1)	13 (4.7)	16 (5.8)
恶心	99 (35.4)	50 (17.9)	69 (24.9)	2 (0.7)	3 (1.1)	4 (1.4)
血小板減少症	49 (17.5)	49 (17.6)	55 (19.9)	24 (8.6)	28 (10.0)	31 (11.2)
脱毛症	13 (4.6)	28 (10.0)	46 (16.6)	0	0	0
鼻咽頭炎	42 (15.0)	51 (18.3)	45 (16.2)	0	0	0
下痢	95 (33.9)	37 (13.3)	43 (15.5)	4 (1.4)	2 (0.7)	4 (1.4)
疲労	37 (13.2)	50 (17.9)	43 (15.5)	3 (1.1)	2 (0.7)	4 (1.4)
嘔吐	58 (20.7)	25 (9.0)	43 (15.5)	2 (0.7)	0	4 (1.4)
そう痒症	19 (6.8)	50 (17.9)	42 (15.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
高ビリルビン血症	6 (2.1)	42 (15.1)	41 (14.8)	1 (0.4)	7 (2.5)	11 (4.0)
発熱	30 (10.7)	25 (9.0)	38 (13.7)	0	0	1 (0.4)
関節痛	34 (12.1)	39 (14.0)	37 (13.4)	0	1 (0.4)	0
咳嗽	24 (8.6)	31 (11.1)	36 (13.0)	0	0	0
筋肉痛	44 (15.7)	37 (13.3)	34 (12.3)	0	1 (0.4)	0
上腹部痛	26 (9.3)	42 (15.1)	33 (11.9)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
貧血	43 (15.4)	29 (10.4)	32 (11.6)	13 (4.6)	10 (3.6)	11 (4.0)
AST 増加	12 (4.3)	29 (10.4)	32 (11.6)	2 (0.7)	5 (1.8)	4 (1.4)
上気道感染	23 (8.2)	34 (12.2)	32 (11.6)	0	0	0
腹痛	23 (8.2)	32 (11.5)	29 (10.5)	0	3 (1.1)	3 (1.1)
背部痛	27 (9.6)	31 (11.1)	29 (10.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (1.4)
便秘	12 (4.3)	38 (13.6)	29 (10.5)	0	0	2 (0.7)
好中球減少症	57 (20.4)	41 (14.7)	29 (10.5)	38 (13.6)	33 (11.8)	23 (8.3)
皮膚乾燥	10 (3.6)	23 (8.2)	28 (10.1)	0	0	0
四肢痛	35 (12.5)	25 (9.0)	26 (9.4)	2 (0.7)	0	3 (1.1)

筋痙攣	75 (26.8)	27 (9.7)	25 (9.0)	2 (0.7)	0	2 (0.7)
末梢性浮腫	45 (16.1)	21 (7.5)	23 (8.3)	0	0	0
白血球減少症	43 (15.4)	23 (8.2)	21 (7.6)	12 (4.3)	7 (2.5)	5 (1.8)
眼瞼浮腫	37 (13.2)	3 (1.1)	5 (1.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
眼窩周囲浮腫	36 (12.9)	1 (0.4)	3 (1.1)	0	0	0

n (%)

また、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量又は休薬を要した有害事象の発現率は下表のとおりであり、いずれの有害事象の発現率も本薬 400mg b.i.d.群より本薬 300mg b.i.d.群で低かった。

#### 重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び減量又は休薬を要した有害事象の発現率

(2303 試験、安全性解析対象：2009 年 9 月 2 日データカットオフ)

	全 Grade			Grade 3 以上		
	イマチニブ 群 n=280	本薬 300mg b.i.d.群 n=279	本薬 400mg b.i.d.群 n=277	イマチニブ 群 n=280	本薬 300mg b.i.d.群 n=279	本薬 400mg b.i.d.群 n=277
重篤な有害事象	38 (13.6)	34 (12.2)	48 (17.3)	24 (8.6)	25 (9.0)	33 (11.9)
投与中止に至った有害事象	25 (8.9)	19 (6.8)	30 (10.8)	17 (6.1)	9 (3.2)	18 (6.5)
減量又は休薬を要した有害事象	123 (43.9)	141 (50.5)	166 (59.9)	81 (28.9)	94 (33.7)	104 (37.5)

n (%)

以上より、本薬 300mg b.i.d.群の安全性プロファイルは、本薬 400mg b.i.d.群と比べて良好な傾向を示していると考える。

機構は、イマチニブと同様に、本薬 300mg b.i.d.及び 400mg b.i.d.はいずれも容忍可能であると考えるが、イマチニブと本薬とで発現状況が異なる有害事象があることから、各薬剤における有害事象の発現状況を 2303 試験成績に基づいて医療現場へ適切に情報提供する必要があると判断した。また、本薬 300mg b.i.d.と 400mg b.i.d.については、好中球減少症等、発現率が用量依存的でない有害事象があるものの、300mg b.i.d.群で全般的に有害事象の発現率が低い傾向が認められ、さらに重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象等の発現率も低い傾向が認められると考える。ただし、有害事象のプロファイルについては、両投与量に大きな差は認められないと判断した。なお、承認申請後に 120 日アップデートレポート（2010 年 1 月 2 日データカットオフ）が提出されたが、有害事象の発現状況は、申請時に提出された資料（2009 年 9 月 2 日データカットオフ）と大きく変わりがないことを確認した。

なお、本薬の有効性等も考慮した、初発の CML-CP 患者に対する用法・用量の設定について、「(5) 用法・用量について」の項に記載する。

#### 2) イマチニブ抵抗性 CML 患者と初発の CML-CP 患者の安全性の差異について

機構は、既承認のイマチニブ抵抗性 CML-CP 患者と今回申請された初発の CML-CP 患者との安全性の差異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。

イマチニブ抵抗性 CML-CP 患者を対象とした 2101E2 試験の 24 カ月データと初発の CML-CP 患者を対象とした 2303 試験の 120 日アップデートデータに基づき、安全性の差異を検討した。発現率が 10%以上の有害事象のうち、2303 試験のみで認められた有害事象は、高ビリルビン血症、AST 増加、低リン酸血症及び血中ビリルビン増加であり、2101E2 試験のみで認められた有害事象は、四肢痛、リバーゼ増加、呼吸困難、末梢性浮腫、骨痛、筋痙攣、食欲不振、不眠症、寝汗、口腔咽頭痛、筋骨格痛、消化不良、浮動性めまい及び高

血圧であった。二つの試験間で有害事象の発現率が異なる事象が認められるものの、有害事象の内容はほぼ同様であり、全般的に初発の CML-CP 患者の方が有害事象及び臨床検査値異常の発現率が低い傾向にあった。

また、申請者は、現在実施中の製造販売後調査における安全性情報について、以下のように説明している。

初回承認時までの国内外の臨床試験と、現時点までに得られている製造販売後調査結果（調査期間：承認時から 2010 年 1 月 31 日まで）において、「使用上の注意」から予測できる既知の副作用について、発現率、発現傾向及び重篤度に著しい差異は認められなかつた。また、初回承認時に未知で、製造販売後調査において 2 件以上報告された副作用は、C-反応性タンパク增加 6 例 6 件、好酸球数増加 5 例 5 件、血中尿酸増加、リンパ球数減少各 4 例 4 件（重篤各 1 例 1 件含む）、単球数増加 4 例 4 件、不整脈 3 例 3 件（重篤 2 例 2 件含む）、血中マグネシウム増加、好中球数増加各 3 例 3 件、譫妄 1 例 3 件（全て重篤）、洞不全症候群各 2 例 2 件（全て重篤）、舌炎 2 例 2 件（重篤 1 例 1 件含む）、傾眠、好塩基球数増加、耳鳴各 2 例 2 件があるが、現段階で特段の対応は不要と判断している。

機構は、以下のように考える。

各臨床試験間で発現率の異なる有害事象が一部で認められるものの、イマチニブ抵抗性 CML-CP 患者に比べて、初発の CML-CP 患者で新たに問題となる有害事象の発現は特段認められないことを確認した。ただし、イマチニブ抵抗性の CML-CP 患者で注意が必要な有害事象（「平成 20 年 11 月 18 日付審査報告書 タシグナカプセル 200mg」参照）については、初発の CML-CP 患者でも引き続き注意すべきであると考える。

### 3) 日本人での安全性について

申請者は、2303 試験における日本人と外国人の安全性の差異について、以下のように説明している。

日本人の有害事象発現プロファイルは、全症例とほぼ同様であった（下表）。日本人の本薬群で発現率が 10% 以上であった有害事象のうち、全症例の本薬群で発現率が 5% 未満の有害事象は、肝機能異常、肝損傷、血中 ALP 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、ヘモグロビン（Hb）減少、口内炎、上気道の炎症、う歯、高血糖、倦怠感、非心臓性胸痛、変形性脊椎炎、高コレステロール血症及び筋骨格痛であった。

日本人の本薬群で発現率が 10% 以上の有害事象と全症例での有害事象  
(2303 試験、安全性解析対象：2009 年 9 月 2 日データカットオフ)

	全症例			日本人		
	イマチニブ群 n=280	本薬 300mg b.i.d. 群 n=279	本薬 400mg b.i.d. 群 n=277	イマチニブ群 n=24	本薬 300mg b.i.d. 群 n=29	本薬 400mg b.i.d. 群 n=22
有害事象 (PT)	275 (98.2)	274 (98.2)	273 (98.6)	24 (100)	29 (100)	22 (100)
発疹	43 (15.4)	96 (34.4)	113 (40.8)	8 (33.3)	13 (44.8)	15 (68.2)
鼻咽頭炎	42 (15.0)	51 (18.3)	45 (16.2)	12 (50.0)	17 (58.6)	11 (50.0)
頭痛	43 (15.4)	76 (27.2)	84 (30.3)	4 (16.7)	11 (37.9)	9 (40.9)
ALT 増加	17 (6.1)	60 (21.5)	72 (26.0)	1 (4.2)	6 (20.7)	10 (45.5)
悪心	99 (35.4)	50 (17.9)	69 (24.9)	11 (45.8)	2 (6.9)	8 (36.4)
背部痛	27 (9.6)	31 (11.1)	29 (10.5)	2 (8.3)	5 (17.2)	7 (31.8)
血中ビリルビン増加	2 (0.7)	23 (8.2)	26 (9.4)	0	7 (24.1)	7 (31.8)
関節痛	34 (12.1)	39 (14.0)	37 (13.4)	3 (12.5)	4 (13.8)	5 (22.7)
嘔吐	58 (20.7)	25 (9.0)	43 (15.5)	4 (16.7)	2 (6.9)	5 (22.7)
眼乾燥	8 (2.9)	14 (5.0)	11 (4.0)	0	3 (10.3)	4 (18.2)
肝機能異常	0	4 (1.4)	4 (1.4)	0	4 (13.8)	4 (18.2)
肝損傷	0	0	4 (1.4)	0	0	4 (18.2)

筋肉痛	44 (15.7)	37 (13.3)	34 (12.3)	7 (29.2)	3 (10.3)	4 (18.2)
上腹部痛	26 (9.3)	42 (15.1)	33 (11.9)	4 (16.7)	6 (20.7)	3 (13.6)
脱毛症	13 (4.6)	28 (10.0)	46 (16.6)	1 (4.2)	1 (3.4)	3 (13.6)
AST 増加	12 (4.3)	29 (10.4)	32 (11.6)	0	2 (6.9)	3 (13.6)
血中 ALP 増加	9 (3.2)	6 (2.2)	10 (3.6)	0	3 (10.3)	3 (13.6)
結膜炎	9 (3.2)	11 (3.9)	14 (5.1)	1 (4.2)	1 (3.4)	3 (13.6)
便秘	12 (4.3)	38 (13.6)	29 (10.5)	2 (8.3)	6 (20.7)	3 (13.6)
下痢	95 (33.9)	37 (13.3)	43 (15.5)	10 (41.7)	3 (10.3)	3 (13.6)
消化不良	17 (6.1)	16 (5.7)	23 (8.3)	1 (4.2)	0	3 (13.6)
γ-GTP 増加	2 (0.7)	4 (1.4)	8 (2.9)	1 (4.2)	0	3 (13.6)
Hb 減少	9 (3.2)	5 (1.8)	12 (4.3)	2 (8.3)	0	3 (13.6)
高ビリルビン血症	6 (2.1)	42 (15.1)	41 (14.8)	2 (8.3)	6 (20.7)	3 (13.6)
不眠症	18 (6.4)	18 (6.5)	24 (8.7)	1 (4.2)	1 (3.4)	3 (13.6)
口内炎	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (1.8)	0	2 (6.9)	3 (13.6)
上気道の炎症	0	2 (0.7)	3 (1.1)	0	2 (6.9)	3 (13.6)
う歯	3 (1.1)	5 (1.8)	3 (1.1)	1 (4.2)	3 (10.3)	2 (9.1)
浮動性めまい	20 (7.1)	22 (7.9)	17 (6.1)	2 (8.3)	3 (10.3)	1 (4.5)
高血糖	4 (1.4)	13 (4.7)	11 (4.0)	0	3 (10.3)	1 (4.5)
白血球減少症	43 (15.4)	23 (8.2)	21 (7.6)	8 (33.3)	5 (17.2)	1 (4.5)
倦怠感	1 (0.4)	7 (2.5)	2 (0.7)	0	3 (10.3)	1 (4.5)
好中球減少症	57 (20.4)	41 (14.7)	29 (10.5)	4 (16.7)	3 (10.3)	1 (4.5)
非心臓性胸痛	7 (2.5)	8 (2.9)	11 (4.0)	1 (4.2)	3 (10.3)	1 (4.5)
発熱	30 (10.7)	25 (9.0)	38 (13.7)	2 (8.3)	3 (10.3)	1 (4.5)
変形性脊椎炎	1 (0.4)	4 (1.4)	3 (1.1)	0	3 (10.3)	1 (4.5)
血小板減少症	49 (17.5)	49 (17.6)	55 (19.9)	5 (20.8)	5 (17.2)	1 (4.5)
高コレステロール血症	1 (0.4)	9 (3.2)	7 (2.5)	0	3 (10.3)	0
筋痙攣	75 (26.8)	27 (9.7)	25 (9.0)	3 (12.5)	4 (13.8)	0
筋骨格痛	14 (5.0)	11 (3.9)	10 (3.6)	0	3 (10.3)	0

n (%)

また、日本人症例における重篤な有害事象の発現率は、イマチニブ群 3/24 例 (12.5%)、本薬 300mg b.i.d.群 2/29 例 (6.9%)、本薬 400mg b.i.d.群 5/22 例 (22.7%) であり、このうちいずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、肝機能異常（本薬 400mg b.i.d.群 2 例）及び血小板減少症（本薬 300mg b.i.d.群 2 例）であった。

なお、海外の製造販売後の安全性情報として、国内承認後に作成された海外の定期的安全性最新報告（PSUR4 及び 5）の累計（調査期間：2009 年 2 月 1 日～2010 年 1 月 31 日）と、同一期間中に収集された情報に基づいて作成された国内の安全性定期報告書（第 2 回及び第 3 回）を比較したところ、器官別大分類（SOC）別の副作用発現傾向に国内外で大きな差異はなく、PSUR 及び安全性定期報告書とともに製造販売後の新たな安全性の懸念は確認されず、潜在的リスク及び特定されたリスクとともに、重篤度、頻度の上昇は認められなかった。

機構は、本薬の安全性が検討された日本人症例は限られており、日本人と外国人における安全性プロファイルの比較には限界があるものの、血中 ALP 増加等の日本人で発現率の高い傾向を示す有害事象や、日本人症例においても重篤な有害事象が認められていることに留意する必要があり、2303 試験成績に基づいて医療現場へ適切に情報提供及び注意喚起する必要があると考える。また、日本人症例における重篤な有害事象の発現率は、本薬 400mg b.i.d.群に比べて 300mg b.i.d.群で低い傾向が示唆されていると考える。

#### 4) 長期投与時の安全性について

申請者は、本薬の長期投与時の安全性について、参考資料として提出された、先行する 2101E1 及び E2 試験の成績を基に、以下のように説明している。

2101E2 試験 (CML-CP)において、120 日アップデートデータでは認められておらず、24 カ月データで新たに認められた有害事象は 157/321 例 (48.9%) に認められた。SOC 別で 5% 以上に認められた有害事象は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(14.6%)、「感染症および寄生虫症」(7.5%)、「胃腸障害」(6.5%)、「臨床検査」及び「筋骨格系および結合組織障害」(各 5.9%)、「傷害、中毒および処置合併症」、「神経系障害」、及び「皮膚および皮下組織障害」(各 5.0%) であった。PT 別で 2% 以上に新たに認められた事象は、口腔ヘルペス (2.8%) のみであった。

同様に、2101E1 試験 (CML-AP)において、120 日アップデートデータでは認められておらず、24 カ月データで新たに認められた有害事象は 61/137 例 (44.5%) に認められた。SOC 別で 5% 以上に認められた有害事象は、「感染症および寄生虫症」(15.3%)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(10.9%)、「胃腸障害」(8.0%)、「傷害、中毒および処置合併症」(7.3%)、「心臓障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」(各 6.6%)、「眼障害」(5.8%)、「臨床検査」、「神経系障害」、及び「血管障害」(各 5.1%) であった。PT 別で 2% 以上で新たに認められた事象は、胃腸炎 (3.6%)、眼そう痒症、胃炎、ヘルペスウイルス感染及び口腔ヘルペス (各 2.2%) であった。

また、2101E1 試験及び E2 試験の 24 カ月データを用い、長期投与時に臨床的に問題となり得る血液毒性、心臓関連有害事象、肝臓障害及び腎障害について発現時期別に検討した結果、いずれの有害事象についても、長期投与により発現率が上昇する傾向は認められなかった（下表）。

いずれかの時期で 5% 以上に認められた時期別の有害事象発現率（2101E1 試験及び E2 試験）

PT	6 カ月未満 n=458	6 カ月以上 12 カ月未満 n=337	12 カ月以上 18 カ月未満 n=259	18 カ月以上 24 カ月未満 n=205	24 カ月以上 n=164
血液毒性*	245 (53.5)	96 (28.5)	51 (19.7)	31 (15.1)	19 (11.6)
血小板減少症	149 (32.5)	60 (17.8)	22 (8.5)	15 (7.3)	8 (4.9)
貧血	94 (20.5)	20 (5.9)	14 (5.4)	8 (3.9)	3 (1.8)
好中球減少症	80 (17.5)	23 (6.8)	15 (5.8)	8 (3.9)	7 (4.3)
白血球減少症	26 (5.7)	6 (1.8)	2 (0.8)	4 (2.0)	0
心臓関連有害事象*	101 (22.1)	58 (17.2)	40 (15.4)	24 (11.7)	23 (14.0)
肝臓障害*	114 (24.9)	45 (13.4)	29 (11.2)	23 (11.2)	11 (6.7)
ALT 増加	36 (7.9)	10 (3.0)	8 (3.1)	6 (2.9)	3 (1.8)
高ビリルビン血症	35 (7.6)	5 (1.5)	3 (1.2)	6 (2.9)	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	29 (6.3)	12 (3.6)	8 (3.1)	2 (1.0)	4 (2.4)
腎障害*	56 (12.2)	20 (5.9)	18 (6.9)	13 (6.3)	5 (3.0)

n (%)、\* : SOC にかかわらず臨床的な観点から精査しそれぞれの項目に関連する PT で定義した。

以上より、本薬の長期投与に伴い注意すべき事項は特に示唆されなかった。

機構は、初発の CML-CP 患者に対して本薬は長期間投与されることが想定されるが、現段階で本薬の長期投与時の忍容性に問題となる事象は認められていないと判断した。ただし、さらに長期間投与した際の忍容性及び安全性については、現在実施中の 2303 試験や製造販売後調査等により引き続き情報収集し、適切に情報提供及び注意喚起を行う必要があると考える。

#### 5) 本薬投与中の BCR-ABL 変異の出現について

申請者は、2303 試験における BCR-ABL 変異の出現について、以下のように説明している。

2009年9月2日のデータカットオフまでに、14例がAP又はBCに進行し、このうち病期進行時に変異を認めたのはイマチニブ群6/11例、本薬300mg b.i.d.群1/2例、本薬400mg b.i.d.群0/1例であった。また、5例でCCyRの消失が確認され、このうちCCyR消失時に変異を認めたのはイマチニブ群3/4例、本薬300mg b.i.d.群0/1例であった。MMRの消失は11例（イマチニブ群1例、本薬300mg b.i.d.群6例、本薬400mg b.i.d.群4例）で認められ、評価不能の3例（本薬300mg b.i.d.群2例、本薬400mg b.i.d.群1例）を除き、変異例は認められなかった。

さらに、120日アップデートレポートの成績では、非臨床における検討の結果、本薬の反応性が乏しいと考えられるT315I変異（「平成20年11月18日付審査報告書 タシグナカプセル200mg」参照）は、2303試験のコア部分では5例（イマチニブ群2例、本薬300mg b.i.d.群2例、本薬400mg b.i.d.群1例）に認められた。また、同様に本薬の反応性が乏しいことが報告されているP-loop変異は（Blood 2003; 102: 276-83等）は、9例（イマチニブ群、本薬300mg b.i.d.群、本薬400mg b.i.d.群各3例）に認められ、このうち本薬300mg b.i.d.群及び本薬400mg b.i.d.群各1例では、T315I変異も同時に認められた。

機構は、本薬投与中に本薬耐性となり得るBCR-ABL変異出現例が認められていることから、当該症例の変異の詳細や臨床経過については資材等で情報提供を行うとともに、本薬投与中のBCR-ABL変異の出現に関する知見については、引き続き文献等を含めた情報収集を行うことが適切と判断した。

### （3）臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

世界的に普及しているCMLの診療ガイドラインである、ELNによる推奨（J Clin Oncol 2009; 27: 6041-51）、NCCNガイドライン（V.2.2009）等において、イマチニブは、初発のCML-CPに対する標準治療と位置付けられている。しかしながら、イマチニブで初回治療を受けた患者の約2割は、治療経過中にイマチニブ抵抗性又は不耐容のためにfailureとなり（Leukemia 2009; 23: 1054-61）、一旦failureとなった患者は、AP又はBCへの進行のリスクが高まり、病期進行後の予後は不良である。

2303試験では、12カ月時点でのMMR率に加え、12カ月時点までのBest CCyR率やAP又はBCへの進行においても、イマチニブ群に比べて本薬群で高い治療効果が得られた。また、本薬の安全性プロファイルはイマチニブと一部異なるが、忍容性は良好であり、安全性の観点から本薬投与を回避すべきと考えられる特定の患者層は示唆されなかった。2303試験の解析結果は、承認申請時の12カ月データ（2009年9月2日データカットオフ）及び承認申請後の120日アップデートレポート（2010年1月2日データカットオフ）に基づくものであり、曝露期間の中央値は120日アップデートレポート（イマチニブ群18.1カ月、本薬300mg b.i.d.群18.6カ月、本薬400mg b.i.d.群18.5カ月）でも限られているものの、長期予後に対する効果も示唆される。したがって、本薬の初発のCML-CPに対する有用性は標準治療薬であるイマチニブより優れており、本薬は初発のCML-CP治療において第一選択薬になり得ると考える。

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。

2303試験の結果、12カ月時点のMMR率で本薬群がイマチニブ群に比較して優れる結果が得られており、安全性についてもイマチニブと同様に忍容可能と考えるもの、現時点では、12カ月時点でMMRを達成することの臨床的意義に関するコンセンサスが得られておらず（「(1)有効性について」の項参照）、また観察期間も限られており、提出された資料からは、長期の生命予後の成績がイマチニブより本薬で優れるか否か結論付けることは困難と考える。したがって、現段階で本薬は、初発のCML-CP患者の治療において、イマチニブに先行した使用が推奨される「第一選択薬」との結論には至らないが、治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。なお、本申請後に改訂された2010年8月

30 日付け NCCN ガイドライン（V.1.2011）において、本薬がイマチニブとともに初発の CML-CP の治療選択肢の一つとして記載されていることを確認した。

#### （4）効能・効果について

今般申請された効能・効果は、「初発の慢性期の慢性骨髓性白血病」と設定され、効能・効果に関する使用上の注意の項では、今回の申請効能に関する新たな設定はなされなかった。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(3) 臨床的位置付けについて」の項における検討結果、並びに2303 試験では Ph+ CML-CP 患者が対象とされたものの、Ph 染色体陰性例でも、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ことを踏まえ、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いと考える。また、本薬は、現時点での標準的な初回化学療法であるイマチニブに抵抗性の CML-CP 患者に対して既に承認されており、さらに今般、初発 CML-CP 患者に対する治療選択肢の一つとして、イマチニブと同様に位置付けられることが示されたと考える。

したがって、「慢性期の慢性骨髓性白血病」と設定することが適切であると判断した。ただし、初発の CML-CP 患者が新たに投与対象となること、及び CML-CP 患者のうち本薬の投与が推奨される集団を的確に周知すべきと考えることから、効能・効果に関する使用上の注意の項で、以下の内容を新たに注意喚起することが適切であると考える。

- ・ 染色体検査又は遺伝子検査により CML と診断された患者に使用すること
- ・ CML-CP においては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと

#### （5）用法・用量について

機構は、以下の検討を行った結果、初発の CML-CP 患者に対する本薬の用法・用量として、申請用法・用量どおり、「通常、成人にはニロチニブとして 1 回 300mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することは可能と判断した。また、用法・用量に関する使用上の注意の項において、2303 試験で設定された、有害事象が発現した場合の休薬・減量・中止基準に関する内容を情報提供することが適切であると判断した。

##### 1) 用法・用量の設定について

申請者は、2303 試験における用量設定の経緯、及び本薬の初発の CML-CP に対する推奨用量について、以下のように説明している。

2303 試験では、試験開始前に得られていた、イマチニブ抵抗性 CML 患者を対象とした試験成績に基づき、当該患者に対して有用性が確認されていた 400mg b.i.d.群に加え、400mg b.i.d.と比較して血清中本薬濃度が僅かに低い程度で、有効性が著しく低下する可能性は低く、かつ安全性が高いことが期待された用法・用量である 300mg b.i.d.群を設定した（「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

2303 試験の結果、有効性については、主要評価項目である 12 カ月時点の MMR 率や、12 カ月時点までの Best CCyR 率、AP 又は BC への進行等では、本薬 300mg b.i.d.群と 400mg b.i.d.群では同程度の効果が得られた（「(1) 有効性について」の項参照）。また、EFS 及び PFS に関しては、本薬 400mg b.i.d.群とイマチニブ群との有意差が認められた一方、300mg b.i.d.群とイマチニブ群では有意差が認められなかつたが、300mg b.i.d.群でもイマチニブ群に比べて良好な結果が得られた。安全性については、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量又は休薬を要した有害事象の発現率は、いずれも 400mg b.i.d.群に比較し 300mg b.i.d.群で低く、また有害事象や臨床検査値異常の発現状況も 300mg b.i.d.群の方が良好な傾向が認められた（「(2) 安全性について」の項参照）。なお、承認申請時の 12 カ月デ

ータ（2009年9月2日カットオフ）から観察期間を延長した120日アップデータレポート（2010年1月2日カットオフ）の結果においても、安全性上の新たな問題は認められていない。

以上より、初発のCML-CP患者に対する本薬の推奨用法・用量は300mg b.i.d.とすることが適切と考える。

機構は、提示された2303試験の結果から、本薬300mg b.i.d.及び400mg b.i.d.とともに有効性は期待でき、忍容性も許容されるものの、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象の発現率等から「(2) 1) 投与群別の安全性の差異について」の項参照）、推奨用法・用量として300mg b.i.d.を選択するとの申請者の説明は受け入れ可能であり、本薬の通常用法・用量を300mg b.i.d.と設定することは可能と判断した。ただし、今後2303試験の長期フォローアップの結果に基づいて、本薬300mg b.i.d.及び400mg b.i.d.の有効性及び安全性について新たな情報が得られ、400mg b.i.d.の方が適切と判断される場合には、通常用量変更の必要性について速やかに検討する必要があると考える。

## 2) 本薬300mg b.i.d.からの增量について

2303試験の本薬300mg b.i.d.群では、suboptimal又はfailureとなった症例は、継続投与部分に移行し本薬400mg b.i.d.に增量して投与継続することとされていた。

機構は、300mg b.i.d.で効果不十分な患者に対して、400mg b.i.d.への增量を用法・用量として設定する必要がないか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

2303試験では、本薬300mg b.i.d.群のうち効果不十分のため10例がコア部分を中止し、うち8例が継続投与部分に移行して（日本人症例0例）、本薬400mg b.i.d.へ增量した。ただし、本申請のデータカットオフ（2009年9月2日）時の解析では、継続投与部分の有効性及び安全性に関する解析は実施していない。したがって、現時点では300mg b.i.d.で効果不十分な場合に400mg b.i.d.へ增量する必要性は不明と考える。

機構は、300mg b.i.d.で効果不十分な場合に400mg b.i.d.へ增量した時の情報が得られておらず、增量する意義は不明であることから、現時点では、用法・用量を本薬300mg b.i.d.から400mg b.i.d.へ增量可能な設定とする根拠は示されていないと判断した。ただし、今後得られる継続投与部分の結果に基づいて、300mg b.i.d.で効果不十分な症例に增量した場合の有効性及び安全性を評価し、用法・用量での增量規定の必要性について速やかに検討することが適切と考える。

## 3) 減量・休薬・中止について

申請者は、本薬300mg b.i.d.投与時の減量・休薬・中止規定を、2303試験での基準を参考に設定し、減量時の用法・用量は本薬400mg q.d.と設定している（下表）。

血液系の副作用と投与量調節の基準

	休薬・減量基準	投与量調節
300mg b.i.d.投与中のCML-CP	好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> 又は血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>	<ol style="list-style-type: none"><li>好中球数1,000/mm<sup>3</sup>以上又は血小板数50,000/mm<sup>3</sup>以上に回復するまで休薬する。</li><li>2週間以内に回復した場合は、休薬前の用量で再開する。</li><li>2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg q.d.に減量する。</li></ol>

**非血液系の副作用と投与量調節の基準**

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値（ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)）	ビリルビン値>施設正常値上限の3倍又はAST値、ALT値>施設正常値上限の5倍	<ol style="list-style-type: none"> <li>ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本薬を休薬する。</li> <li>400mg q.d.に減量して再開する。</li> </ol>
脾機能検査値（リバーゼ）	リバーゼ値>施設正常値上限の2倍	<ol style="list-style-type: none"> <li>リバーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本薬を休薬する。</li> <li>400mg q.d.に減量して再開する。</li> </ol>
QT間隔延長	480msec以上の延長	<ol style="list-style-type: none"> <li>本薬を休薬する。</li> <li>2週間以内に、450msec未満かつベースライン値からの延長が20msec以内に回復した場合は、休薬前の用量で再開する。 2週間の休薬以降も、450msec以上480msec未満の場合は、400mg q.d.に減量して再開する。</li> <li>400mg q.d.に減量して再開した後に、再度、480msec以上の延長が認められた場合は、本薬の投与を中止する。</li> </ol>

Grade 3以上の他の非血液系の副作用が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬すること。投与を再開する場合には、400mg q.d.に減量するなど注意すること(GradeはNCI-CTCに準じる)。

2303 試験では、本薬 300mg b.i.d.群の用量調節基準は、以下のように設定されていた。

- 治験薬に関連する毒性（通常の非血液毒性では Grade 2 以上、血液毒性では Grade 3 以上）を合併した場合、休薬し、Grade 1 以下に回復後、又は Grade 2 以下でかつ支持療法によって管理可能な状態にまで回復後、投与を再開する。
- 再開時の投与量は休薬に至った毒性に基づき、通常の非血液毒性では Grade 3 以上の場合又は Grade 2 が再発した場合、血液毒性では毒性が 15～28 日間持続又は再発した場合は、再開時の投与量を本薬 400mg q.d.に減量する。
- 血液毒性及び非血液毒性が、所定の回復基準を満たす場合は、本薬の投与量を 300mg b.i.d.に再增量する。
- 非血液毒性が 28 日以内に Grade 1 以下に回復しない場合や減量後に毒性が再発した場合は、治験を中止する。

機構は、300mg b.i.d.投与時からの用量調節方法を、初発の CML-CP に対する本薬の有効性が検証された 2303 試験で使用された用量調節基準に準じて設定することは可能と考える。ただし、300mg b.i.d.投与時からの減量時の用法・用量は、減量前の用法・用量から 1 回投与量及び投与回数がいずれも変更される 400mg q.d.であることから、用量調節方法のうち、特に減量時の用法・用量については、情報提供用資材等を用いて医療従事者のみならず患者への情報提供及び注意喚起を徹底する必要があると考える。また、当該試験における本薬 300mg b.i.d.群の減量時の用法・用量の設定経緯・理由についても（「(i) <審査の概略> (1) 2303 試験における用法・用量の設定根拠について」の項参照）、情報提供用資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切であると考える。

## (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、今般の承認取得後に、本薬の使用実態下での長期使用時の安全性の確認及び新たな問題点の把握を目的とした特定使用成績調査を計画している。調査計画の概略は以下のとおりである。

現時点までに得られている2303試験、並びに2101E2試験及び2010E1試験（24カ月アップデーターデータ）の結果から、既承認効能・効果及び用法・用量での使用に比べて、申請効能・効果及び用法・用量で懸念される新たな有害事象は認められないと考えている。また、イマチニブ抵抗性CML患者を対象に実施中の製造販売後調査の中間報告及びPSURからも、新たな安全性の懸念は認められないと考えている。しかし、初発のCML-CP患者では、本薬は長期間使用されると想定されること、及び申請用法・用量である300mg b.i.d.は既承認用法・用量の400mg b.i.d.と異なる点も考慮して、登録予定症例数100例、最長観察期間3年間として、イマチニブ抵抗性CML患者を対象に実施中の製造販売後調査と同一の調査項目を重点調査項目とした特定使用成績調査を実施する計画である。最長観察期間は、類薬であるイマチニブの製造販売後調査結果において、イマチニブ投薬開始後3年未満に90%以上の症例で副作用及び重篤な副作用が発現していたことに基づいて設定した。

機構は、以下のように考える。

2303 試験、2101E2 試験等の結果から、初発の CML-CP 患者に申請用法・用量で本薬を投与した場合、現時点では、イマチニブ抵抗性 CML-CP 患者に比べて、新たに問題となる有害事象は特段認められないと考える（「(2) 2) イマチニブ抵抗性 CML 患者との安全性の差異について」の項参照）。

また、本薬の長期投与時の安全性については、現時点で特に留意すべき懸念はなく、現在実施中の 2303 試験では、本薬投与開始から 5 年間の観察が予定されており、当該試験から初発の CML-CP 患者における長期投与時の安全性情報が収集可能である。さらに、イマチニブ抵抗性 CML 患者を対象に実施中の特定使用成績調査（調査終了予定時期：2014 年 9 月 30 日）においても、本薬投与開始から最長 3 年間観察が予定されており、当該調査からも本薬の長期投与時の安全性情報を収集可能であると考える。

以上より、現時点で初発の CML-CP 患者を対象とした製造販売後調査を実施する意義は乏しいことから、申請者が予定している初発の CML 患者を対象とした新たな調査を実施する必要はないと考える。ただし、現在実施中の製造販売後調査の最終成績が得られるまでは、イマチニブ抵抗性 CML 患者と同様に、本薬を使用する初発の CML-CP 患者も実施中の製造販売後調査の対象として症例登録し、必要に応じて情報収集が可能な体制としておく必要があると考える。また、臨床試験や当該製造販売後調査により収集された安全性情報に基づき、必要に応じて初発の CML-CP 患者を対象とした新たな調査計画の立案や安全対策を検討することが適切であると考える。

## (7) 小児における開発について

機構は、本薬の初回承認審査時に、小児 CML を対象とした開発について、海外では具体的な試験等の計画段階にあったことも踏まえ、海外から大幅に遅れることがないよう国内での開発計画を検討することが望ましいと判断している（「平成 20 年 11 月 18 日付審査報告書 タシグナカプセル 200mg」参照）。

申請者は、本薬の小児 CML 患者を対象とした開発状況について、以下のように説明している。

欧米では、小児に対する開発として、幼若ラットを用いた毒性試験（■700248 試験）及び健康成人を対象とした臨床薬理試験（A2127 試験）を終了しており、今後、イマチニブ抵抗性又は不耐容 CML-CP 及び AP 小児患者、並びに再発又は難治性の Ph+ALL 小児患者を対象とした臨床薬理試験（A2120 試験）を開始予定である。また、A2120 試験の結果に基づき、■ 小児患者、並びに ■ 小児患者を対象とした臨床試験の立案を予定している。一方、国内では、イマチニブ抵抗性

CML-CP 小児患者 1 例の使用報告が得られているのみであり、今後、国内での小児患者に対する本薬の使用経験の蓄積及び海外で現在計画中の臨床試験成績等が得られた段階で、小児 CML に対する国内での開発計画について検討したいと考えている。

機構は、国内臨床現場での小児 CML に対する本薬の臨床開発の必要性を精査するとともに、海外での開発計画の情報等について遅滞なく入手して、適切な対応をとる必要があると考える。

### (iii) 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「( ii ) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### (1) 國際共同第Ⅲ相試験（試験番号 2303 試験）

有害事象は、イマチニブが投与された 280 例中 275 例 (98.2%)、本薬 300mg b.i.d.が投与された 279 例中 274 例 (98.2%)、本薬 400mg b.i.d.が投与された 277 例中 273 例 (98.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 256/280 例 (91.4%)、249/279 例 (89.2%)、262/277 例 (94.6%) に認められた。いずれかの投与群において、10% 以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現率 10%以上）

PT	全 Grade			Grade 3 以上				
	イマチニブ群 (280 例)		本薬 300mg b.i.d. 群 (279 例)	イマチニブ群 (280 例)		本薬 300mg b.i.d. 群 (279 例)	本薬 400mg b.i.d. 群 (277 例)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象発現例	275	(98.2)	274	(98.2)	273	(98.6)	120	(42.9)
発疹	43	(15.4)	96	(34.4)	113	(40.8)	4	(1.4)
頭痛	43	(15.4)	76	(27.2)	84	(30.3)	0	(2.2)
ALT 増加	17	(6.1)	60	(21.5)	72	(26.0)	6	(2.1)
恶心	99	(35.4)	50	(17.9)	69	(24.9)	2	(0.7)
血小板減少症	49	(17.5)	49	(17.6)	55	(19.9)	24	(8.6)
脱毛症	13	(4.6)	28	(10.0)	46	(16.6)	0	0
鼻咽頭炎	42	(15.0)	51	(18.3)	45	(16.2)	0	0
下痢	95	(33.9)	37	(13.3)	43	(15.5)	4	(1.4)
疲労	37	(13.2)	50	(17.9)	43	(15.5)	3	(1.1)
嘔吐	58	(20.7)	25	(9.0)	43	(15.5)	2	(0.7)
そう痒症	19	(6.8)	50	(17.9)	42	(15.2)	0	(0.4)
高ビリルビン血症	6	(2.1)	42	(15.1)	41	(14.8)	1	(0.4)
発熱	30	(10.7)	25	(9.0)	38	(13.7)	0	0
関節痛	34	(12.1)	39	(14.0)	37	(13.4)	0	(0.4)
咳嗽	24	(8.6)	31	(11.1)	36	(13.0)	0	0
筋肉痛	44	(15.7)	37	(13.3)	34	(12.3)	0	(0.4)
上腹部痛	26	(9.3)	42	(15.1)	33	(11.9)	2	(0.7)
貧血	43	(15.4)	29	(10.4)	32	(11.6)	13	(4.6)
AST 増加	12	(4.3)	29	(10.4)	32	(11.6)	2	(0.7)
上気道感染	23	(8.2)	34	(12.2)	32	(11.6)	0	0
腹痛	23	(8.2)	32	(11.5)	29	(10.5)	0	(1.1)
背部痛	27	(9.6)	31	(11.1)	29	(10.5)	2	(0.7)
便秘	12	(4.3)	38	(13.6)	29	(10.5)	0	0
好中球減少症	57	(20.4)	41	(14.7)	29	(10.5)	38	(13.6)
皮膚乾燥	10	(3.6)	23	(8.2)	28	(10.1)	0	0
四肢痛	35	(12.5)	25	(9.0)	26	(9.4)	2	(0.7)
筋痙攣	75	(26.8)	27	(9.7)	25	(9.0)	2	(0.7)
末梢性浮腫	45	(16.1)	21	(7.5)	23	(8.3)	0	0
白血球減少症	43	(15.4)	23	(8.2)	21	(7.6)	12	(4.3)
眼瞼浮腫	37	(13.2)	3	(1.1)	5	(1.8)	1	(0.4)

	全 Grade			Grade 3 以上		
	イマチニブ群 (280 例)	本薬 300mg b.i.d. 群 (279 例)	本薬 400mg b.i.d. 群 (277 例)	イマチニブ群 (280 例)	本薬 300mg b.i.d. 群 (279 例)	本薬 400mg b.i.d. 群 (277 例)
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼窩周囲浮腫	36 (12.9)	1 ( 0.4)	3 ( 1.1)	0	0	0

2009年9月2日データカットオフ

重篤な有害事象は、イマチニブ群38/280例(13.6%)、本薬300mg b.i.d.群34/279例(12.2%)、本薬400mg b.i.d.群48/277例(17.3%)に認められた。いずれかの投与群において2例以上に認められた事象は、イマチニブ群では嘔吐3例、腹痛、血小板減少症、恶心、発熱及び白血球減少症各2例、好中球減少症、背部痛及び狭心症各1例、本薬300mg b.i.d.群では血小板減少症5例、好中球減少症3例、腹痛、頭痛及び直腸出血各2例、背部痛、嘔吐、狭心症、呼吸困難、発熱性好中球減少症、胃腸出血、発熱及び白血球減少症各1例、本薬400mg b.i.d.群では腹痛、好中球減少症及び血小板減少症各4例、背部痛及び嘔吐各3例、狭心症、呼吸困難、発熱性好中球減少症、胃腸出血、肝機能異常及び恶心各2例、頭痛及び発熱各1例であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、イマチニブ群の血小板減少症及び白血球減少症各2例、嘔吐及び好中球減少症各1例、本薬300mg b.i.d.群の血小板減少症5例、好中球減少症3例、発熱性好中球減少症及び白血球減少症各1例、本薬400mg b.i.d.群の好中球減少症及び血小板減少症各4例、嘔吐3例、腹痛、呼吸困難、発熱性好中球減少症及び肝機能異常各2例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、イマチニブ群25/280例(8.9%)、本薬300mg b.i.d.群19/279例(6.8%)、本薬400mg b.i.d.群30/277例(10.8%)に認められた。いずれかの投与群において2例以上に認められた事象は、イマチニブ群では好中球減少症4例、ALT増加及び発疹各3例、血小板減少症及び下痢各2例、本薬300mg b.i.d.群では高ビリルビン血症4例、血小板減少症及び好中球減少症各3例、AST増加2例、本薬400mg b.i.d.群では血小板減少症7例、高ビリルビン血症、好中球減少症及び血小板数減少各2例であった。このうち、本薬300mg b.i.d.群の高ビリルビン血症1例のみ、治験薬との因果関係が否定された。

## (2) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 2101E1 試験）

有害事象は、本薬が投与された137例中136例(99.3%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は120/137例(87.6%)に認められた。10%以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現率 10%以上)		
PT	n (%) (137 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例	136 (99.3)	104 ( 75.9)
血小板減少症	63 (46.0)	54 ( 39.4)
貧血	47 (34.3)	23 ( 16.8)
発疹	40 (29.2)	0 ( 0)
発熱	38 (27.7)	3 ( 2.2)
好中球減少症	35 (25.5)	32 ( 23.4)
下痢	33 (24.1)	3 ( 2.2)
疲労	31 (22.6)	1 ( 0.7)
恶心	30 (21.9)	1 ( 0.7)
そう痒症	28 (20.4)	0 ( 0)
頭痛	27 (19.7)	2 ( 1.5)
便秘	26 (19.0)	0 ( 0)
咳嗽	25 (18.2)	0 ( 0)

PT	n (%) (137例)	
	全Grade	Grade 3以上
四肢痛	24 (17.5)	2 ( 1.5)
腹痛	22 (16.1)	4 ( 2.9)
関節痛	22 (16.1)	0 ( 0)
筋肉痛	22 (16.1)	2 ( 1.5)
リバーゼ増加	21 (15.3)	11 ( 8.0)
鼻咽頭炎	21 (15.3)	0 ( 0)
食欲不振	20 (14.6)	1 ( 0.7)
背部痛	20 (14.6)	1 ( 0.7)
骨痛	20 (14.6)	3 ( 2.2)
筋痙攣	20 (14.6)	0 ( 0)
無力症	19 (13.9)	2 ( 1.5)
嘔吐	18 (13.1)	0 ( 0)
筋骨格痛	17 (12.4)	2 ( 1.5)
上腹部痛	16 (11.7)	1 ( 0.7)
脱毛症	16 (11.7)	0 ( 0)
白血球減少症	16 (11.7)	10 ( 7.3)
末梢性浮腫	16 (11.7)	0 ( 0)
高血圧	15 (10.9)	1 ( 0.7)
高ビリルビン血症	14 (10.2)	5 ( 3.6)
上気道感染	14 (10.2)	0 ( 0)

20 年 月 日データカットオフ

重篤な有害事象は、51/137例 (37.2%) に認められ、3例以上に認められた事象は、血小板減少症11例、好中球減少症8例、肺炎7例、発熱6例、貧血、発熱性好中球減少症、白血球増加症、腹痛、無力症、白血球数増加、脳出血及び呼吸困難各3例であった。このうち、本薬との因果関係が否定されなかつた事象は、血小板減少症9例、好中球減少症7例、肺炎4例、発熱、発熱性好中球減少症及び脳出血各2例、貧血及び腹痛各1例であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、31/137例 (22.6%) に認められ、3例以上に認められた事象は、血小板減少症10例であり、このうち8例については、本薬との因果関係が否定されなかつた。

### (3) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 2101E2 試験）

有害事象は、本薬が投与された321例中319例 (99.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は304/321例 (94.7%) に認められた。10%以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

PT	有害事象（発現率10%以上）	
	n (%) (321例)	Grade 3以上
有害事象発現例	319 (99.4)	252 (78.5)
悪心	118 (36.8)	4 ( 1.2)
発疹	116 (36.1)	6 ( 1.9)
頭痛	113 (35.2)	8 ( 2.5)
血小板減少症	106 (33.0)	77 (24.0)
そう痒症	103 (32.1)	3 ( 0.9)
疲労	102 (31.8)	11 ( 3.4)
嘔吐	92 (28.7)	3 ( 0.9)
下痢	90 (28.0)	10 ( 3.1)
咳嗽	87 (27.1)	3 ( 0.9)

PT	n (%) (321例)	
	全Grade	Grade 3以上
便秘	85 (26.5)	3 ( 0.9)
関節痛	82 (25.5)	7 ( 2.2)
鼻咽頭炎	77 (24.0)	2 ( 0.6)
貧血	70 (21.8)	26 ( 8.1)
発熱	70 (21.8)	3 ( 0.9)
四肢痛	63 (19.6)	6 ( 1.9)
筋肉痛	62 (19.3)	6 ( 1.9)
好中球減少症	59 (18.4)	56 (17.4)
背部痛	54 (16.8)	6 ( 1.9)
無力症	51 (15.9)	0 ( 0)
リバーゼ増加	51 (15.9)	31 ( 9.7)
呼吸困難	49 (15.3)	7 ( 2.2)
末梢性浮腫	49 (15.3)	1 ( 0.3)
腹痛	48 (15.0)	5 ( 1.6)
上腹部痛	44 (13.7)	2 ( 0.6)
骨痛	44 (13.7)	3 ( 0.9)
筋痙攣	42 (13.1)	2 ( 0.6)
ALT増加	40 (12.5)	9 ( 2.8)
食欲不振	40 (12.5)	1 ( 0.3)
上気道感染	40 (12.5)	0 ( 0)
不眠症	38 (11.8)	4 ( 1.2)
寝汗	37 (11.5)	1 ( 0.3)
口腔咽頭痛	36 (11.2)	0 ( 0)
筋骨格痛	35 (10.9)	1 ( 0.3)
脱毛症	34 (10.6)	0 ( 0)
消化不良	33 (10.3)	1 ( 0.3)
浮動性めまい	32 (10.0)	3 ( 0.9)
皮膚乾燥	32 (10.0)	0 ( 0)
高血圧	32 (10.0)	6 ( 1.9)

2008年4月20日データカットオフ

重篤な有害事象は、120/321例 (37.4%) に認められ、3例以上に認められた事象は、血小板減少症11例、狭心症9例、発熱8例、好中球減少症7例、冠動脈疾患及び膵炎各5例、貧血、発熱性好中球減少症、急性心筋梗塞、心筋梗塞、腹痛及び四肢痛各4例、嘔吐、胸痛、胆石症、リバーゼ増加、関節痛、骨痛、浮動性めまい、呼吸困難及び胸水各3例であった。このうち、本薬との因果関係が否定されなかった事象は、血小板減少症10例、好中球減少症5例、貧血4例、発熱、膵炎、発熱性好中球減少症、嘔吐、関節痛及び骨痛各3例、狭心症、腹痛、四肢痛、リバーゼ増加、呼吸困難及び胸水各2例、心筋梗塞、胸痛及び浮動性めまい各1例であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、68/321例 (21.2%) に認められ、3例以上に認められた事象は、好中球減少症及び血小板減少症各10例、血小板血症5例、膵炎及び筋肉痛各3例であった。このうち、本薬との因果関係が否定されなかった事象は、好中球減少症及び血小板減少症各10例、膵炎3例、筋肉痛2例であった。

### III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された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。

## 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（5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験責任医師により治験関連の重要な業務の一部分担の手続きがなされていない医師が治験薬を処方している事例が認められた。治験依頼者において、当該事例に対し、適切なモニタリングが実施されたとは言い難い状況であった。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

提出された資料から、本薬の「初発の慢性期の慢性骨髄性白血病」に対する有効性は示され、認められたペネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬と同様に Bcr-Abl チロシンキナーゼ活性を阻害する低分子医薬品であるイマチニブが、既に初発の CML に対して承認されているものの、新たな治療の選択肢の一つとして臨床的意義はあると考える。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告（2）

平成 22 年 11 月 11 日

### I. 申請品目

[販 売 名] タシグナカプセル150mg、同200mg  
[一 般 名] ニロチニブ塩酸塩水和物  
[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成22年1月29日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### （1）有効性について

今般の一部変更承認申請において評価資料として提出された、国際共同第Ⅲ相試験（2303 試験）では、主要評価項目として 12 カ月時点の MMR (major molecular response : 末梢血中の BCR-ABL/ABL が標準化されたベースライン値に比べて 0.1% 以下へ減少すること) 率が設定された。

機構は、当該試験で設定された主要評価項目については、現時点では臨床的意義に関するコンセンサスは得られていない段階であると考え、当該試験におけるニロチニブ塩酸塩水和物（以下、本薬）の有効性評価は、主要評価項目に加え、12 カ月時点までの Best CCyR (complete cytogenetic response : 細胞遺伝学的完全寛解) 率や ELN の推奨による効果判定基準（J Clin Oncol 2009; 27: 6041-51）における各時点での評価指標の結果等も踏まえ総合的に評価することが適切であると判断した。その結果、初発の慢性期の慢性骨髓性白血病（CML-CP）に対する本薬の有効性は、検討された 2 用量である 1 回 300mg の 1 日 2 回（b.i.d.）及び 1 回 400mg の b.i.d. ともに認められると判断した。また、2303 試験は本薬の用量間の比較・検討を主目的とした試験計画ではないが、提示された試験成績からは、本薬 300mg b.i.d. と 400mg b.i.d. との有効性に明らかな差異は認め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により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 主要評価項目である 12 カ月時点の MMR 率以外に、長期間の評価を考慮して time-to-event データも含めて本薬の有効性を検討したことは適切であると考える。しかし、現時点では、全生存期間（OS）等についてはイベント数が少ないとから、今後の追跡結果が重要である。
- 初発の CML-CP に対する有効性の評価指標としては、現時点では 12 カ月時点では MMR 率より、Best CCyR 率の方が臨床的意義は明確である。

専門協議での検討を踏まえて、機構は、初発の CML-CP に対する本薬の有効性は 2303 試験により、示されていると判断した。また、2303 試験では主要評価項目の解析終了後も投与開始後 5 年間までの観察が予定されていることから、今後、本試験で 18 カ月時点での MMR 率や OS 等の有効性に関する追跡データが得られた際には、適切かつ速やかに医療現場に情報提供するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### （2）安全性について

機構は、2303 試験の結果、重篤な有害事象及び投与中止を含む用量調節を要する有害事

象の発現率は、本薬 400mg b.i.d.群に比べ本薬 300mg b.i.d.群で低い傾向が示唆されていると判断した。しかし、当該 2 用量では安全性プロファイルに特段の違いは認められていないこと、及び既承認のイマチニブ抵抗性 CML-CP 患者に比べて、初発の CML-CP 患者で新たに問題となる有害事象の発現は特段認められていないことから、イマチニブ抵抗性の CML-CP 及び移行期の慢性骨髄性白血病（CML-AP）患者において本薬 400mg b.i.d.投与時に認められた本薬に特徴的な有害事象、即ち、心臓関連有害事象、肝胆道系有害事象、皮膚障害、体液貯留、間質性肺疾患（「平成 20 年 11 月 18 日付審査報告書 タシグナカプセル 200mg」参照）の発現には、初発の CML-CP 患者に対する 300mg b.i.d.においても同様に注意すべきであると判断した。したがって、本薬を初発の CML-CP 患者に使用する場合には、既承認の適応と同様に、造血器悪性腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を始めとした適切な対応が必要であると考える。

加えて、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP 及び AP 患者を対象とした海外臨床試験成績から、現段階で本薬の長期間投与時に新たに問題となる有害事象は見出されていないと考えるもの、初発の CML-CP 患者に対して本薬は長期間投与されることが想定されることから、現有の試験成績よりさらに長期間投与した際の忍容性及び安全性については、実施中の 2303 試験や製造販売後調査等により引き続き情報収集し、必要に応じて新たな情報提供及び注意喚起を行う必要があると考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ① 好中球減少症等、発現率が用量依存的でない有害事象も認められている。しかし、血液毒性に関しては、患者背景の影響も受けた可能性も考えられるため、2 用量間の厳密な比較を行うことには限界があると考える。
- ② 2303 試験に登録された全症例に比べ、日本人症例では、発疹、鼻咽頭炎、頭痛、血中ビリルビン上昇、肝機能異常等の発現率が高い傾向が認められている。特に発疹及び肝胆道系の検査値異常については、重症化すれば生命予後に影響を及ぼす可能性もあることから、留意が必要であると考える。

①の意見について、機構は、一部の有害事象の発現率は 300mg b.i.d. 及び 400mg b.i.d. で用量依存性は認められていないものの、300mg b.i.d.群では全般的に有害事象の発現率が低く、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象等の発現率も低い傾向が認められると考える。

また、機構は、②の意見を踏まえて、イマチニブ抵抗性の CML 患者を対象に実施中の製造販売後調査における、発疹、鼻咽頭炎、頭痛、血中ビリルビン上昇、肝機能異常等の発現状況について、国内及び海外臨床試験成績と比較し、今回の承認事項一部変更承認後に更なる注意喚起を行う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。

イマチニブ抵抗性の CML 患者を対象に実施中の製造販売後調査（第 4 回安全性定期報告、安全性集計対象 393 例、調査単位期間：2010 年 7 月 31 日まで）における各事象の発現率は、下表のとおりであり、国内 1101E1 試験におけるイマチニブ抵抗性 CML-CP 患者の各事象の発現率よりも低い傾向が認められた。また、海外 2101Ph2E2 試験のイマチニブ抵抗性 CML-CP 患者と比較して製造販売後調査において、発疹、鼻咽頭炎、頭痛、高ビリルビン血症の発現率は低い傾向、血中ビリルビン増加及び肝機能異常は高い傾向が認められた。海外試験と比較して製造販売後調査で発現率が高い傾向が認められた血中ビリルビン増加及び肝機能異常については、現行添付文書等で既に注意喚起が行われており、現時点では更なる注意喚起の必要はないと考える。なお、実施中の製造販売後調査では、AST、ALT、総ビリルビン、ビリルビン分画を重点調査項目としており、今後、本調査の情報を基に、更なる注意喚起等の安全対策の必要性について検討する計画である。

**2303 試験で全症例に比して日本人症例で発現率が高値を示す傾向が認められた事象の発現率**

有害事象 (PT)	国内 1101E1 試験 (CML-CP) n=16	海外 2101Ph2E2 試験 (CML-CP) n=321	製造販売後調査 n=393
発疹	9 (56.3)	116 (36.1)	17 (4.3)
鼻咽頭炎	15 (93.8)	77 (24.0)	4 (1.0)
頭痛	7 (43.8)	113 (35.2)	16 (4.1)
高ビリルビン血症	5 (31.3)	30 (9.3)	16 (4.1)
血中ビリルビン増加	6 (37.5)	27 (8.4)	36 (9.2)
肝機能異常	5 (31.3)	0 (0)	34 (8.7)
n (%)			

機構は、2303 試験で、全症例に比して日本人症例で発現率が高い傾向を示した事象は、イマチニブ抵抗性の CML-CP 患者を対象とした国内外の試験間の比較でも日本人患者で高い発現率を示す傾向が見られており、日本人患者でのこれらの事象の発現状況には今後も引き続き留意し、実施中の製造販売後調査の結果等を基に更なる注意喚起の必要性について検討を行うことが適切と判断し、申請者の回答を了解した。

さらに機構は、専門協議での検討を踏まえて、①2303 試験に基づいて、イマチニブ及び本薬の有害事象発現状況、外国人患者と比較した日本人患者における本薬の安全性、並びに本薬投与中に認められた BCR-ABL 変異の詳細及び BCR-ABL 変異の認められた症例の臨床経過について情報提供及び注意喚起を行い、また当該情報について最新情報が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供すること、及び②長期間投与した際の容忍性及び安全性について、継続中の 2303 試験や製造販売後調査等により、引き続き情報収集し、これらの情報を適切に情報提供及び注意喚起を行うことを指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

**(3) 臨床的位置付けについて**

機構は、審査報告(1)「(3) 臨床的位置付けについて」の項に記載したとおり、初発 CML-CP 患者に対する本薬の OS に及ぼす成績等が得られていない現時点の成績では、初発の CML-CP 患者の治療において、本薬はイマチニブに先行した使用が推奨される「第一選択薬」との結論には至らないと考える。初発の CML-CP 患者の治療において、本薬は既承認のイマチニブと同じ位置付けであり、当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

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、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 現時点までの 2303 試験の短期間の評価では、本薬の有効性はイマチニブを上回っていたことから、将来的には本薬は、初発の CML-CP 患者に対してイマチニブに先行した使用が推奨される第一選択薬となる可能性があると考える。ただし、現段階では長期成績が不明なこと等より、本薬は初発の CML-CP に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。
- ・ 初発の CML-CP 患者に対する本薬の臨床的位置付けは、2303 試験において、より長期間投与した際の有効性及び安全性のデータ等が集積された段階で、再度判断されることが望ましい。

機構は、初発の CML-CP 患者に対する本薬の臨床的位置付けについては、現時点では治療選択肢の一つであると考えるが、今後得られる 2303 試験の追跡データ等の知見を踏まえて、関係学会等にて引き続き議論されるものと考える。

#### (4) 効能・効果について

機構は、①効能・効果において本薬の対象を CML-CP のうち「Ph 染色体陽性例」に限定する必要はないと考えられること、②本薬は、現時点での標準的な初回化学療法であるイマチニブに抵抗性の CML-CP 患者を適応として既に承認されていること、及び③今般、初発 CML-CP 患者に対する治療選択肢の一つとして、イマチニブと同様に位置付けられることが示されたことから、CML-CP に対する本薬の効能・効果については、「慢性期の慢性骨髓性白血病」と設定することが適切であると判断した。ただし、初発の CML-CP 患者が新たに投与対象となること、及び CML-CP 患者のうち本薬の投与が推奨される集団を的確に周知すべきと考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、以下の内容を新たに注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 染色体検査又は遺伝子検査により CML と診断された患者に使用すること
- ・ CML-CP においては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと

専門協議において、専門委員から、機構の判断は妥当と考えるとの意見の他、以下の意見が出された。

- ・ 本薬は、初発及びイマチニブ抵抗性の CML-CP 並びにイマチニブ抵抗性の CML-AP に対する有効性が示されていること、また本薬が Bcr-Abl チロシンキナーゼを阻害して白血病細胞の増殖を抑制することで CML に対する有効性を示すという、疾患と本薬の作用機序の関係は広く認識されていることから、初発の CML-AP に対しても本薬の有効性は期待でき、初発の CML-AP に対する治療選択肢の一つとすることも可能と考える。さらに、初発の CML-AP の患者数は、イマチニブが CML に対する標準治療として確立した現時点では非常に限られ、臨床試験の実施が困難であることも考慮すべきである。したがって、CML-AP のみを「イマチニブ抵抗性」の患者に限定することなく、CML-CP 及び AP ともに既承認効能・効果（イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髓性白血病）と併せて、効能・効果を「慢性期又は移行期の慢性骨髓性白血病」と設定すべきと考える。
- ・ 初発 CML-AP と同様な理由で急性期（BC）に対しても本薬の有効性は期待され、AP や BC に対して本薬の投与が推奨できない明確な根拠も得られていない。したがって、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、試験成績から推奨される投与対象が明確になるように注意喚起することを前提として、効能・効果を本薬の既承認内容と併せて「慢性骨髓性白血病」と設定することも検討すべきと考える。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、本薬の効能・効果について以下のように考える。

今回の承認事項一部変更承認申請では、初発の CML-AP での本薬の試験成績は提出されていない。しかしながら、現時点では当該患者数は極めて少なく、CML 患者のうち AP と BC を合わせても 15%程度と推定されることから (N Engl J Med 1999; 341: 164-72 等)、初発の CML-AP を対象とした臨床試験の実施は容易ではないと想定される。また、CML の発症原因と本薬の作用機序、イマチニブ抵抗性の CML-AP での試験成績及び 2303 試験の結果から、初発の CML-AP に対する有効性が期待されるとの考えは理解可能であると考える。また、初発の CML-AP 患者への投与経験として、本薬 400mg b.i.d. が投与された 4 例のうち、1 例は CML-BC へ移行したものの、3 例では CCyR が認められたとの報告 (Blood 2009; 114: Abstract 341) があることを確認した。加えて、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験のある医師が使用するよう、既に警告されていることを総合的に考慮すると、現有的試験成績を的確に情報提供した上であれば、CML-AP に対する効能・効果を「イマチニブ抵抗性」に限定する必要性は低いと判断した。

一方、CML-BC については、これまでにイマチニブ抵抗例及び初発例ともに臨床試験成績は提出されておらず、初回承認審査時にも、イマチニブ抵抗性 CML-BC 患者を対象に実

施中の海外第Ⅱ相試験（2101Ph2E3 試験）結果に基づいて、承認申請等の適切な措置を講じるよう指示した経緯（「平成 20 年 11 月 18 日付審査報告書 タシグナカプセル 200mg」参照）を踏まえ、現時点では、CML-BC を効能・効果に含めることは時期尚早であると判断した。

以上より、本薬の効能・効果は既承認内容と併せて、「慢性期又は移行期の慢性骨髓性白血病」と設定し、効能・効果に関する使用上の注意の項において、以下の内容を新たに注意喚起すべきと判断した。当該効能・効果及び効能・効果に関する使用上の注意と併せ、臨床成績の項では、現在得られている試験成績の内容を的確に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

- ・ 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髓性白血病と診断された患者に使用すること
- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと

なお、申請者は、イマチニブ抵抗性 CML-BC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（2101Ph2E3 試験）の進捗状況、及びイマチニブ抵抗性 CML-BC の効能追加に関する国内外での今後の開発計画について、以下のように説明している。

2101Ph2E3 試験には合計 170 例（イマチニブ以外のチロシンキナーゼ阻害薬の投与歴なし（Group A）：136 例、投与歴あり（Group B）：34 例）が登録され、Group A については 20 年 □ 月 □ 日をデータカットオフ日とした 24 カ月データの報告がまとめられているが、血液学的効果及び細胞遺伝学的効果に関する解析で十分な有効性が示されなかつたことから、イマチニブ抵抗性 CML-BC 患者に関する承認申請は国内外とも行わないという結論に至っている。

機構は、当該情報については適切に医療現場へ情報提供すべきと考える。

## （5）用法・用量について

機構は、初発の CML-CP 患者に対する本薬の用法・用量として、「通常、成人にはニロチニブとして 1 回 300mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することは可能と判断した。ただし、今後 2303 試験の長期追跡結果に基づいて、本薬 300mg b.i.d. 及び 400mg b.i.d. の有効性及び安全性について新たな情報が得られ、400mg b.i.d.の方がより適切と判断される場合には、申請者は通常用量変更の必要性について速やかに検討する必要があると考える。

また、用法・用量に関する使用上の注意の項において、2303 試験で設定された、有害事象が発現した場合の休薬・減量・中止基準に関する内容を情報提供することが適切であると判断した。ただし、300mg b.i.d. 投与時からの減量時の用法・用量は、減量前から 1 回投与量及び投与回数がいずれも変更される 400mg q.d. であることから、用量調節方法のうち、特に減量時の用法・用量については、添付文書での情報提供に加えて、情報提供用資材等を用いて医療従事者のみならず患者への情報提供及び注意喚起を徹底する必要があると考える。

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、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ イマチニブ抵抗性の CML-CP に対する既承認用法・用量が 400mg b.i.d. であることから、初発 CML-CP に対して 300mg b.i.d. とした場合には、医療現場で混乱が生じないよう適切に注意喚起を行う必要がある。
- ・ 300mg b.i.d. から減量する場合の用法・用量（400mg q.d.）の適切性については不明である。しかし、当該減量方法は、2303 試験において使用された減量方法であることから、当該減量方法をその設定経緯とともに情報提供する必要がある。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、本薬の用法・用量について以下のように考える。

提出された 2303 試験の結果から、初発 CML-CP に対する通常用量として 300mg b.i.d. を設定することは可能と判断した。したがって、初発 CML-CP に対する通常用量が明確になるよう、本薬の用法・用量は、「通常、成人にはニロチニブとして 1 回 400mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髓性白血病の場合には、1 回投与量は 300mg とする。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。また、1 回投与量に加えて、目安となる用量調節方法も投与対象によって異なることから、得られている試験成績に基づいて適切な用法・用量の選択及び用量調節が実施されるように、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を新たに注意喚起すべきと判断した。

- ・ 本薬の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること
- ・ 2303 試験で設定された、有害事象が発現した場合の休薬・減量・中止基準に関する内容

機構は、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内容を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また機構は、以下の点について適切に対応するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- ・ 初発 CML-CP に対する用法・用量は、既承認効能・効果に対する用法・用量と異なることから、医療現場での混乱が生じないように、添付文書のみならず情報提供用資材も用いて情報提供及び注意喚起を徹底すること
- ・ 初発の CML-CP 患者(300mg b.i.d.)とイマチニブ抵抗性 CML-CP 及び AP 患者(400mg b.i.d.)との副作用発現時の減量・休薬・中止基準が異なることについて、情報提供用資材等を用いて情報提供すること
- ・ 初発 CML-CP に対して 300mg b.i.d. で効果不十分な場合の 400mg b.i.d. への增量の情報は現時点では得られておらず、推奨されないことを情報提供用資材等を用いて情報提供すること
- ・ 用量調節方法のうち、減量時の用法・用量については、情報提供用資材等を用いて医療従事者のみならず患者への情報提供及び注意喚起を徹底し、また 300mg b.i.d. から減量する場合の用法・用量の設定経緯について医療現場に情報提供すること
- ・ 2303 試験の追跡データ等で新たな知見が得られた場合は、初発の CML-CP 患者に対する通常用量を変更する必要性、及び 300mg b.i.d. 投与で効果不十分な場合の 400mg b.i.d. への增量規定を設定する必要性について、速やかに検討すること

#### (6) 製造販売後の検討事項について

機構は、現時点で初発の CML-CP 患者を対象とした製造販売後調査を実施する意義は乏しいことから、申請者が予定している初発の CML 患者を対象とした新たな調査を実施する必要はないと判断した。ただし、①初回承認時の承認条件として現在実施中の製造販売後調査の最終成績が得られるまでは、イマチニブ抵抗性 CML 患者と同様に、本薬を使用する初発の CML-CP 患者も実施中の製造販売後調査の対象として症例登録し、必要に応じて情報収集が可能な体制としておく必要があると考える。また、②臨床試験や当該製造販売後調査により収集された安全性情報に基づき、必要に応じて初発の CML-CP 患者を対象とした新たな調査計画の立案や安全対策を検討することが適切であると考える。

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。

機構は、今般の承認取得後には、上記①の体制にて安全性監視を継続し、上記②のとお

り、必要に応じて、初発の CML-CP 患者に加え、使用経験の限られている初発の CML-AP 患者を対象とした新たな調査計画の立案や安全対策を検討するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### (7) その他

専門協議において、専門委員より、海外での開発計画を踏まえて、本薬の小児 CML の国内臨床開発を速やかに検討すべきとの意見が出された。

機構は、小児 CML の国内臨床開発計画について説明を求め、申請は以下の旨を回答した。

第 4 回安全性定期報告（調査期間 2010 年 7 月 31 日まで）での集計では、3 例のイマチニブ抵抗性 CML-CP 小児患者での使用報告があった。国内での使用経験や海外での開発計画等を踏まえ、国内における本薬の小児 CML に対する開発について前向きかつ速やかに検討する。

機構は、小児 CML に対する本邦の開発を積極的に行なうことは、開発者としての責務と考える。

### IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断した。本申請において 200mg 製剤に追加される効能・効果、用法・用量の再審査期間は平成 31 年 1 月 20 日まで（残余期間）とし、150mg 製剤の再審査期間は 200mg 製剤と同様、平成 31 年 1 月 20 日までとした。また、150mg 製剤は、200mg 製剤と同様、劇薬に相当すると判断した。

[効能・効果] イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髓性白血病  
(取り消し線部削除)

[用法・用量] 通常、成人にはニロチニブとして 1 回 400mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髓性白血病の場合には、1 回投与量は 300mg とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[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] (変更なし)

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤投与後に QT 間隔延長が認められており、心タンポナーデによる死亡も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。

[効能・効果に関する使用上の注意] (下線部追加)

- (1) 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こと。
- (2) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (3) イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者に対する本剤の投与は、イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない患者を対象とすること。
- (4) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。

[用法・用量に関する使用上の注意] (下線部追加)

- (1) 本剤の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。
- (2) 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。
- (3) 食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- (4) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

1) 血液系の副作用と投与量調節の基準

本剤の投与中に白血病に関連しない好中球減少、血小板減少、貧血(ヘモグロビン低下)が認められた場合は、下表を参考に投与量を調節すること。

	休薬・減量基準	投与量調節
<u>300mg 1日2回投与中の初発の慢性期の慢性骨髄性白血病(CML)</u>	<u>好中球数&lt;1,000/mm<sup>3</sup></u> 又は <u>血小板数&lt;50,000/mm<sup>3</sup></u> 又は <u>ヘモグロビン&lt;8.0g/dL</u>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 好中球数 1,500/mm<sup>3</sup>以上又は血小板数 75,000/mm<sup>3</sup>以上又はヘモグロビン 10.0g/dL 以上に回復するまで休薬する。</li><li>2. 2週間以内に回復した場合は、300 mg 1日2回の用量で再開する。</li><li>3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg 1日1回に減量する。</li></ol>
<u>400mg 1日2回投与中のイマチニブ抵抗性の慢性期CML</u>	<u>好中球数&lt;1,000/mm<sup>3</sup></u> 又は <u>血小板数&lt;50,000/mm<sup>3</sup></u>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 好中球数 1,000/mm<sup>3</sup>以上又は血小板数 50,000/mm<sup>3</sup>以上に回復するまで休薬する。</li><li>2. 2週間以内に回復した場合は、400 mg 1日2回の用量で再開する。</li><li>3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg 1日1回に減量する。</li></ol>
<u>400mg 1日2回投与中のイマチニブ抵抗性の移行期CML</u>	<u>好中球数&lt;500/mm<sup>3</sup></u> 又は <u>血小板数&lt;10,000/mm<sup>3</sup></u>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 好中球数 1,000/mm<sup>3</sup>以上又は血小板数 20,000/mm<sup>3</sup>以上に回復するまで休薬する。</li><li>2. 2週間以内に回復した場合は、400 mg 1日2回の用量で再開する。</li><li>3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg 1日1回に減量する。</li></ol>

2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準

本剤の投与中に肝機能検査値(ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT))又は腎機能検査値(リバーゼ)の上昇、QT間隔延長及びその他の非血液系の副作用が認められた場合は、下表を参考に投与量を調節すること。

a) 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値 (ビリルビン、AST ( GOT ) 、 ALT (GPT) )	ビリルビン値 > 施設正常値 上限の 1.5 倍かつ ≤ 3 倍 又は AST 値、ALT 値 > 施設正常 値上限の 2.5 倍かつ ≤ 5 倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍未満に、AST、 ALT 値が 2.5 倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 300mg 1 日 2 回の用量で再開する。
	ビリルビン値 > 施設正常値 上限の 3 倍 又は AST 値、ALT 値 > 施設正常 値上限の 5 倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍未満に、AST、 ALT 値が 2.5 倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg 1 日 1 回に減量して再開する。
膵機能検査値 (リバーゼ)	リバーゼ値 > 施設正常値上 限の 2 倍	1. リバーゼ値が施設正常値上限の 1.5 倍未満に低下するま で本剤を休薬する。 2. 400mg 1 日 1 回に減量して再開する。
QT 間隔延長	480msec 以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2 週間以内に、450msec 未満かつベースライン値からの 延長が 20msec 以内に回復した場合は、300mg 1 日 2 回の 用量で再開する。2 週間の休薬以降も、450msec 以上の場合 は、本剤の投与を中止する。 3. 投与を再開した後に、再度、450msec 以上の延長が認め られた場合は、本剤の投与を中止する。
グレード 2 のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード 1 以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、300mg 1 日 2 回の用量で再開する。		
グレード 3 以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード 1 以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、400mg 1 日 1 回に減量するなど注意すること（グレードは NCI-CTC に準じる）。		

b) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値 (ビリルビン、AST ( GOT ) 、 ALT (GPT) )	ビリルビン値 > 施設正常値 上限の 3 倍 又は AST 値、ALT 値 > 施設正常 値上限の 5 倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍未満に、AST、 ALT 値が 2.5 倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg 1 日 1 回に減量して再開する。
	リバーゼ値 > 施設正常値上 限の 2 倍	1. リバーゼ値が施設正常値上限の 1.5 倍未満に低下するま で本剤を休薬する。 2. 400mg 1 日 1 回に減量して再開する。
QT 間隔延長	480msec 以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2 週間以内に、450msec 未満かつベースライン値からの 延長が 20msec 以内に回復した場合は、400mg 1 日 2 回の 用量で再開する。2 週間の休薬以降も、450msec 以上 480msec 未満の場合は、400mg 1 日 1 回に減量して再開 する。 3. 400mg 1 日 1 回に減量して再開した後に、再度、480msec 以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
グレード 3 以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード 1 以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、400mg 1 日 1 回に減量するなど注意すること（グレードは NCI-CTC に準じる）。		