

## 審査報告書

平成 23 年 5 月 12 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 名]	ブリistol・マイヤーズ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 7 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中にダサチニブ水和物 20.7mg 又は 51.8mg（ダサチニブとして 20mg 又は 50mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部



## 審査報告 (1)

平成 23 年 3 月 31 日作成

### I. 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
[申請者名]	ブリistol・マイヤーズ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 7 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中にダサチニブ水和物 20.7mg 又は 51.8mg (ダサチニブとして 20mg 又は 50mg) を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	1. <u>慢性骨髄性白血病</u> 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 (下線部変更)

[申請時用法・用量]	1. <u>慢性骨髄性白血病</u> (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 <u>適宜増減するが、1 日 1 回 140mg まで増量できる。</u> (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。 (下線部追加・変更)
------------	---

### 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、がん原性試験を除く「非臨床に関する資料」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。

#### 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

ダサチニブ水和物（以下、本薬）は、米国 Bristol-Myers Squibb Co.により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。本薬は、2009 年 1 月 21 日に「イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病」及び「再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」を効能・効果として承認されている。

## (2) 開発の経緯等

2007年9月より、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病（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）を対照とする国際共同第Ⅲ相試験（CA180-056試験）が日本を含む26カ国において実施された。CA180-056試験に最終登録された症例の12カ月間追跡調査が終了した2010年1月のデータカットオフ時点の試験成績に基づき、米国及びEUでは2010年4月に、本邦では2010年7月に、初発のCMLに関する適応を追加する承認申請が行われた。米国では、2010年10月に「SPRYCEL (dasatinib) is indicated for the treatment of adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase. The effectiveness of SPRYCEL is based on cytogenetic response and major molecular response rates. The trial is ongoing and further data will be required to determine long-term outcome.」を効能・効果として、EUでは、同年12月に「SPRYCEL is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia (CML) in the chronic phase.」を効能・効果としてそれぞれ承認されている。

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脱水物のダサチニブ量として表示する。

## 2. 非臨床に関する資料

### (i) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

##### (1) がん原性試験

機構は、本薬の初回承認審査において、実施中のがん原性試験成績が得られ次第、情報提供等の適切な対応を行うように指示した（「平成20年11月18日付審査報告書 スプリセル錠20mg、同50mg」参照）。

今般、ラットを用いたがん原性試験が終了し、試験成績が提出された。当該試験成績の概略は下記のとおりであった。

雌雄のSDラットに本薬0.3、1又は3mg/kg/日が経口投与され、本薬投与と関連すると考えられる腫瘍の発生は認められなかった。しかし、雄動物では加齢性の腎病変が原因と考えられる死亡動物が多発した結果、雄の3mg/kg/日群では投与開始から64週間後（生存率32%）、1mg/kg/日群では79週間後（生存率32%）、対照群及び0.3mg/kg/日群ではいずれも83週間後に試験終了となった。なお、雌動物では3mg/kg/日群は投与開始から99週間後に試験終了となったものの、他の投与群では102週間まで投与が継続されている。

#### <審査の概略>

##### (1) がん原性について

機構は、本薬のがん原性を評価する上で雄動物に対する本薬の投与期間が十分確保されていないことを踏まえ、当該試験の評価方法の適切性、及び本薬のがん原性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ラットを用いたがん原性試験では、加齢性の腎病変に起因する生存率低下のため、各投与群で異なる投与時期で試験を終了したが、本薬投与による腫瘍発生率の用量相関を検討するためにステップダウン法を用いた多重解析の傾向検定を行った。その結果、がん原性評価への影響はないと判断した。また、当該試験以外にがん原性試験は行っていないが、初回承認申請時に提出した他の非臨床試験結果より、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低く、またラット6カ月間及びサル9カ月間反復投与試験においても腫瘍性変化は認められていないことから、本薬にがん原性はないと判断した。なお、がん原性試験成績については、資料を用いて情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

提出されたがん原性試験は、雄動物において極めて早期に試験が終了しているため、統計学的検定結果のみから雄動物における本薬のがん原性について適切な判断を行うことは困難であると考え。今回承認申請された適応疾患については、がん原性の評価は必須ではないと考えられることから、提出されたがん原性試験成績は承認の可否の判断に著しく影響するものではないと考える。しかし、今後、より低リスクの患者層を対象とした適応を取得する際には、本薬のがん原性の有無を適切に評価することが可能となる新たながん原性試験等を追加実施する必要があると考える。

なお、今回提出されたがん原性試験成績を医療現場に情報提供する際には、雄動物では投与期間が短いのがん原性評価は困難であることを明示する等、適切な内容の情報提供をする必要があると考える。

### 3. 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>

固形癌及び初発の CML-CP 患者における本薬単独投与時の PK が検討された。

#### (1) 国内第 I 相試験 (CA180-058 試験<2007 年 1 月~2008 年 10 月>)

固形癌患者 16 例を対象に、本薬 100、150 又は 200mg を 1 日 1 回 (QD) 連日経口投与し、本薬及び代謝物 BMS-582691 の血漿中濃度が検討された (下表)。本薬は投与後 0.5~3.3 時間で  $C_{max}$  に到達した後、速やかに消失した。検討した用量範囲では、 $C_{max}$  及び AUC は用量に依存した上昇は認められなかったが、これは個体間変動及び検討症例数が少ないことに起因する、と申請者は考察している。 $C_{max}$  は何れの測定日でも同程度であり、AUC から算出した累積係数は 0.48~2.30 であったことから、反復投与による顕著な蓄積は認められなかった。 $t_{1/2}$  は概ね各用量の測定日間で類似していた。CL/F 及び  $V_z/F$  は用量の増加に伴い高値を示す傾向が認められたが、個体間変動が大きく、また検討症例数が少ないため、その理由を考察することは困難である、と申請者は説明している。

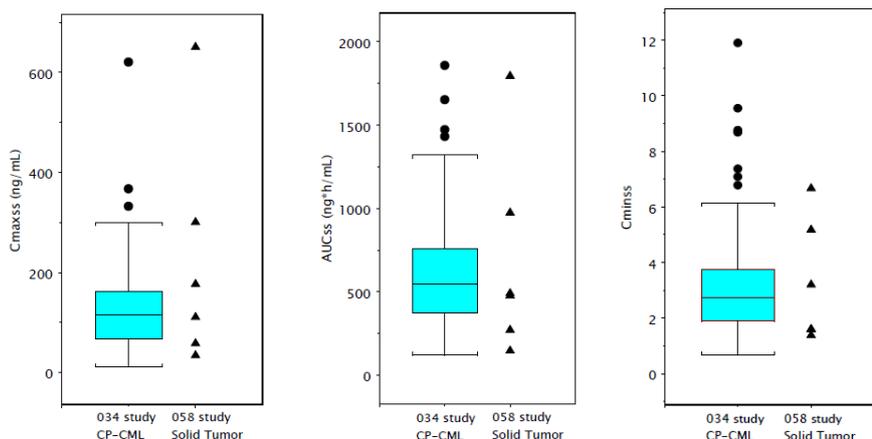
本薬の代謝物である BMS-582691 は投与後 1.0~3.0 時間で  $C_{max}$  に到達した。本薬に対する BMS-582691 の AUC 比は 3~5%であった。

日本人固形癌患者における本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	Day	N	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC* <sup>1</sup> (ng·h/mL)	$t_{max}$ * <sup>2</sup> (h)	$t_{1/2}$ * <sup>3</sup> (h)	CL/F* <sup>3</sup>	$V_z/F$ * <sup>3</sup>	累積係数
100	1	9	139.83 (54)	537.98 (33)	1.0 (0.5, 4.0)	4.77±0.61	—	—	—
	14	5	137.03 (55)	499.69 (36)	1.0 (0.5, 3.0)	5.75±1.67	223.0±134.3	1,709±2,010	0.81 (34)
	28	3	253.77 (41)	738.76 (34)	0.5 (0.5, 1.0)	4.36±1.19	141.6±53.3	606±286	1.12 (36)
150	1	3	127.10 (83)	544.36 (54)	1.0 (1.0, 1.0)	4.68±0.84	—	—	—
	14	4* <sup>4</sup>	166.43 (109)	694.90 (77)	1.0 (1.0, 1.0)	5.04±1.19	273.3±204.7	1,883±1,967	1.78 (19)* <sup>5</sup>
	28	2	103.32 (112)	273.10 (75)	0.5 (0.5, 0.5)	8.33±2.78	649.2±489.6	5,420±5,920	0.48 (11)
200	1	4	124.48 (69)	595.62 (56)	1.3 (0.5, 3.0)	7.62±4.11	—	—	—
	14	2	102.61 (127)	716.27 (114)	2.3 (1.5, 3.0)	7.95±5.62	471.6±537.4	9,113±12,216	2.30 (77)
	28	2	80.92 (113)	534.33 (53)	3.3 (0.5, 6.0)	7.66±4.24	403.6±213.3	5,458±6,081	1.72 (15)

幾何平均値 (CV%)、\*1: Day 1 は  $AUC_{0-\infty}$ 、Day 14 及び 28 は  $AUC_{0-\tau}$ 、\*2: 中央値 (範囲)、\*3: 算術平均値±標準偏差、\*4: Day 1~6 に 200mg を投与後、6 日間の休薬期間において、Day 13 から 150mg を投与した 1 例を含む、\*5: N=3 (\*4 の減量例 1 例を除く)

なお、本試験の 150mg QD 投与例と、外国人 CML-CP 患者を対象とした CA180-034 試験の 140mg QD 投与例の  $C_{max}$ 、 $C_{min}$  及び AUC は同程度であった (下図)。



本試験の 150 mg QD 投与例と CA180-034 試験の 140mg QD 投与例における  
本薬の  $C_{max}$ 、AUC 及び  $C_{min}$  の比較

CA180-034 試験：母集団薬物動態解析による推定値。CA180-058 試験：モデルに依存しない解析により算出した値（Day 14 及び 28）。

## (2) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

初発の CML-CP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CA180-056 試験)、並びに初回承認申請時に提出した海外臨床試験 (CA180-002、CA180-005、CA180-006、CA180-013、CA180-015、CA180-017 及び CA180-034 試験) の 1,216 例から得られた 7,785 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。

### 1) 共変量が本薬の PK に及ぼす影響

CA180-056 試験を除く 7 試験の PK データを基に実施された PPK 解析において、CL/F 及び  $V_c/F$  に対して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 (年齢、性別、人種、体重、BMI、CLcr、ALT、AST、ヘモグロビン及び白血球) は認められていなかったことから、本 PPK 解析では共変量として「治療ライン」(一次治療 (初発 CML-CP 患者)、二次治療 (イマチニブ抵抗性 CML 患者及び Ph+ ALL 患者)) のみが検討された。その結果、CL/F 及び  $V_c/F$  の母集団平均値比 (二次治療/一次治療) の点推定値 (95%信頼区間) は、それぞれ 0.93 (0.84, 1.03) 及び 1.04 (0.76, 1.30) であり、「治療ライン」は CL/F 及び  $V_c/F$  の有意な共変量ではなかった、と申請者は説明している。

### 2) 日本人と外国人における本薬の PK

CA180-056 試験の対象とされた初発 CML-CP 患者に本薬 100mg QD を連日投与した際の本薬の PK パラメータは、下表のとおり推定された。日本人における曝露量 ( $C_{minss}$ 、 $C_{maxss}$ 、 $C_{avgss}$  及び  $AUC_{ss}$ ) は外国人に比し 12~17%高値を示したが、これは日本人及び外国人の曝露量には大きな個体間変動が認められ、かつ日本人は外国人に比べて少数であったことに起因する、と申請者は説明している。日本人における各パラメータ推定値の分布は、外国人における個別値の分布範囲内であった。

最終モデルより推定された定常状態における本薬の PK パラメータ (CA180-056 試験)

患者	N	$C_{minss}$ (ng/mL)	$C_{maxss}$ (ng/mL)	$C_{avgss}$ (ng/mL)	$AUC_{ss}$ (ng·h/mL)
全集団	235	2.00 (70)	82.2 (69)	16.5 (55)	397 (55)
外国人	209	1.97 (73)	81.1 (70)	16.2 (55)	389 (55)
日本人	26	2.21 (46)	91.0 (64)	19.0 (49)	456 (49)

平均値 (CV%)

### 3) 曝露と有効性及び安全性との関係

CA180-056 試験成績に基づいて、本薬の  $C_{avgss}$  と有効性 (cCCyR に達する確率) との関係、投与中断期間を予測因子として含めたロジスティック回帰モデルを用いて検討した結果、 $C_{avgss}$  と cCCyR との関連性は認められなかった。一方、投与中断期間が長いほど、cCCyR に到達する確率が低下すると予測された。

CA180-056 試験及び初回承認申請時に提出した CA180-034 試験の CML-CP 患者を対象として、本薬の  $C_{minss}$  と安全性 (胸水の発現) との関係を、年齢を予測因子として含めた time-to-event Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した結果、CA180-034 試験成績のみに基づく検討結果 (「平成 20 年 11 月 18 日付審査報告書 スプリセル錠 20mg、同 50mg」参照) と同様、 $C_{minss}$  及び年齢が胸水発現のリスク因子であることが示された。

#### <審査の概略>

##### (1) 日本人と外国人における本薬の PK

CA180-056 試験において、本薬 100mg QD 投与時の本薬の曝露量は、外国人患者に比べて日本人患者でやや高値を示した。

機構は、①CA180-056 試験成績と同様、イマチニブ抵抗性 CML-CP 患者等の初回承認審査時の試験成績においても、本薬の曝露量 ( $C_{max}$  及び AUC) は外国人に比し日本人で高値を示す傾向が認められていること (「平成 20 年 11 月 18 日付審査報告書 スプリセル錠 20mg、同 50mg」参照)、②曝露量との関係は明らかでないものの、日本人で発現率が高い有害事象が認められていること (「3. (ii) <審査の概略> (2) 3) 日本人での安全性について」の項参照)、③本薬の  $C_{minss}$  と胸水発現との関連性が示唆されていることから、血漿中本薬濃度は外国人に比べて日本人で高値を示す傾向が認められていることを医療現場に的確に情報提供するとともに、本薬投与に際しては有害事象の発現に注意する必要があると考える。

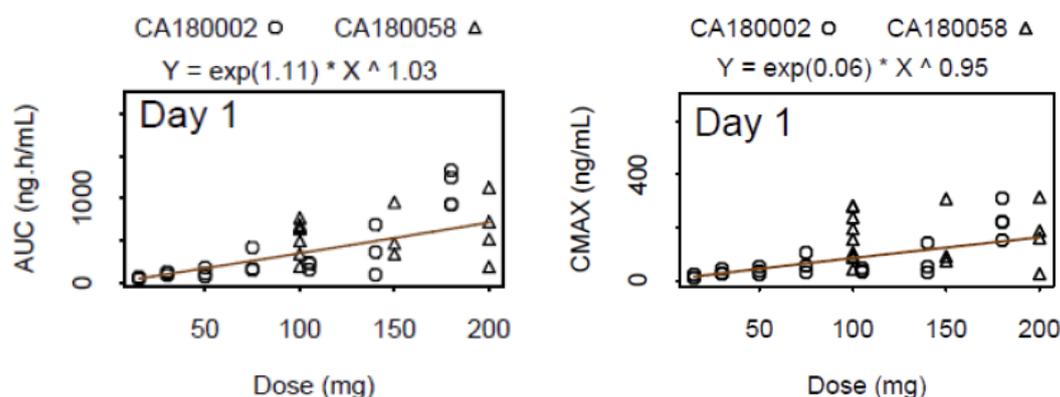
なお、提出された PPK 解析において、初発 CML-CP 患者とイマチニブ抵抗性 CML 患者との間で、本薬の PK が異なることを示唆する結果は得られていないと考える。

##### (2) 100mg を超える用量への増量及び線形性について

申請用法・用量では、CML-CP に対する既承認用量の上限である本薬 100mg QD を超える 140mg QD まで増量可と設定されている。

機構は、本薬 140mg QD を含む用量範囲における線形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。

イマチニブ抵抗性 CML 患者及び再発・難治性の Ph+ ALL 患者を対象に、本薬 15~180mg QD を投与した海外第 I 相試験 (CA180-002 試験) の PK データ (「スプリセル錠 20mg、同 50mg 初回承認申請時資料」参照) に基づき、AUC 及び  $C_{max}$  の用量比例性をパワーモデル ( $AUC \text{ or } C_{max} = a \times \text{投与量}^b$ ) を用いて解析した結果、パラメータ  $b$  の 90%信頼区間は 1 を含んでおり、AUC 及び  $C_{max}$  に用量比例性からの明らかな乖離は認められなかった。また、海外 CA180-002 試験と国内 CA180-058 試験成績に基づいて、「試験」を共変量として、AUC 及び  $C_{max}$  の用量比例性を検討した結果、「試験」は統計学的に有意な共変量ではなかったため、両試験成績を併合した上で用量比例性を解析した。その結果、AUC 及び  $C_{max}$  に用量比例性からの明らかな乖離は認められなかった (下図)。以上から、本薬の AUC 及び  $C_{max}$  は 15~200mg QD の範囲で線形性を示すと考えられた。



CA180-002 試験及び CA180-058 試験における本薬 QD 投与時の投与量と AUC 及び C<sub>max</sub> との関係

機構は、以下のように考える。

提示された試験成績では、各用量群の個体間変動は大きく、かつ検討例数も少ないことから、140mg QD までの線形性について厳密な検討を行うことには限界があると考えられるものの、140mg QD 投与時の曝露量は、100mg QD に対して用量比を著しく超えて上昇する可能性は低いと考える。ただし、100mg QD から 140mg QD への増量時には本薬の曝露量に一定の上昇が推測されること、及び胸水については、本薬の曝露量 (C<sub>minss</sub>) との関連性が示唆されていることを踏まえ、本薬の増量の可否は個々の患者の臨床症状に基づいて慎重に判断し、増量後の有害事象の発現等の臨床経過には十分留意する必要があると考える。

### (3) 薬物動態学的相互作用

機構は、初回承認申請時に実施中であった、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) 成績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。

CA180-249 試験 (2008 年 4 月～5 月実施) では、健康成人 14 例を対象に、Day 1 及び Day 6 に本薬 100mg を 1 日 1 回投与、Day 2～6 にオメプラゾール 40mg を 1 日 1 回投与した。その結果、本薬単独投与時 (Day 1) に比し、オメプラゾール併用投与時 (Day 6) では、本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ 42% 及び 43% 低下した (下表)。したがって、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) と本薬を併用投与すべきでないと考えられる。なお、ファモチジンが本薬の PK に影響を及ぼしたこと (「スプリセル錠 20mg、同 50mg 初回承認申請時資料」参照) を踏まえ、PPI との併用投与については添付文書で既に注意喚起しているが、本試験成績に基づき、更なる注意喚起を行う予定である。

単独投与時及びオメプラゾール併用投与時における本薬の PK パラメータ

	本薬単独投与 N=14	オメプラゾール併用 N=13	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 <sub>max</sub> (ng/mL)	65.58 (40.26, 106.80)	38.13 (20.14, 72.20)	0.58 (0.25, 1.38)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	265.40 (191.68, 367.47)	150.40 (96.90, 233.44)	0.57 (0.30, 1.06)

調整済み幾何平均値 (90%信頼区間)

機構は、回答を了承した。

### (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、国内で実施された第 I 相試験、第 II 相試験及び継続投与試験の計 3 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	CA180-056	III	初発の CML-CP	516 (本薬群：258、イマチニブ群：258)	本薬 100mg QD 又は イマチニブ 400mg QD	12 カ月以内の最良 cCCyR 率*4
	国内	CA180-058	I	固形癌	16 (100mg 群：9、150mg 群：3、200mg 群：4)	本薬 100mg QD、150mg QD 又は 200mg QD	安全性
		CA180-138	II	CML-CP*2	23 (BID 群：12、QD 群：11)	本薬 50mg BID 又は 100mg QD	安全性
参考	国内	CA180-036*1	継続投与	CML-CP*2 CML-AP*2 CML-BC*2 Ph+ALL*3	54 (CML-CP：30、CML-AP/BC：11、Ph+ALL：13)	本薬 50mg、70mg 又は 90mg BID	安全性

CML-AP：移行期の慢性骨髄性白血病、CML-BC：急性期の慢性骨髄性白血病、Ph+ALL：Philadelphia 染色体陽性の急性リンパ性白血病、BID：1日2回、cCCyR：確定した細胞遺伝学的完全寛解、CyR：細胞遺伝学的寛解

\*1：初回承認申請時に提出された CA180-031 試験の継続投与試験、\*2：イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病患者、\*3：再発又は難治性の Ph+ALL 患者、\*4：28 日以上の間隔で実施した連続した 2 回の骨髄の細胞遺伝学的検査により CCyR が確認された症例割合。

各試験の概要は下記のとおりであった。なお、国内第 II 相試験及び国内継続投与試験は、初回承認申請時に中間成績が提出されたが、本承認申請では、本薬の長期投与時の安全性を考察することを目的として、初回承認取得後に得られた最終成績を含む報告書が新たに提出された。

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、また薬物動態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。

#### <評価資料>

#### (1) 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1-1：CA180-056 試験<2007 年 9 月 24 日～実施中 [データカットオフ：2010 年 1 月 11 日] >)

初発の CML-CP 患者 (目標症例数 518 例、各群 259 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第 III 相試験が、日本を含む 26 カ国 (計 108 施設) で実施された。

用法・用量は、イマチニブ 400mg QD 又は本薬 100mg QD をそれぞれ連日経口投与し、疾患の増悪又は不耐容となるまで投与は継続可能とされた。また、治験薬投与期間中に十分な効果が得られなかった患者 (suboptimal response (以下、suboptimal) 又は treatment failure：定義は下表参照) のうち、3 カ月以内に血液学的完全寛解 (complete hematologic response：CHR)、6 カ月以内に細胞遺伝学的部分寛解 (partial cytogenetic response：PCyR)、12 カ月以内に細胞遺伝学的完全寛解 (complete cytogenetic response：CCyR)、又は 18 カ月以内に分子遺伝学的メジャー寛解 (major molecular response：MMR) が得られなかった患者については、イマチニブ群は 600～800mg QD、本薬群は 140mg QD に増量可能とされた。

#### Suboptimal 及び Treatment failure の定義

	投与開始後 3 カ月	投与開始後 6 カ月	投与開始後 12 カ月	投与開始後 18 カ月	時期を問わず
Suboptimal response	CHR なし	PCyR なし (Ph 陽性率 35%超)	CCyR なし (Ph 陽性率 0%超)	MMR なし	Ph+細胞の付加的染色体異常 MMR の消失 変異の発現
Treatment failure	血液学的寛解 (HR) なし	CHR なし CyR なし	PCyR なし (Ph 陽性率 35%超)	CCyR なし (Ph 陽性率 0%超)	疾患の増悪

本試験に登録後、無作為化割付けされてから少なくとも12カ月観察された519例（イマチニブ群260例、本薬群259例）が有効性の解析対象とされた。また、治験薬を1回以上投与された516例（イマチニブ群及び本薬群各258例）が安全性の解析対象とされた。なお、安全性の解析対象とされた日本人49例（イマチニブ群23例、本薬群26例）は、すべて有効性の解析対象であった。

本試験の主要評価項目は12カ月以内の最良cCCyR（confirmed CCyR）率とされ、有意水準5.0%で比較することとされた。最良cCCyRの解析時に、副次的評価項目である最良CCyR持続期間、MMR率、cCCyR到達期間及びMMR到達期間については、有意水準0.01%で比較することとされた。また、本試験では有効性及び安全性に対する中間解析が、150例が少なくとも2カ月観察された時点及び260例が少なくとも6カ月観察された時点でそれぞれ実施された。中間解析時の主要評価項目に対する有意水準はそれぞれ0.01%とされ、最終解析時は5.0%とされた。

有効性について、12カ月以内の最良cCCyR率は下表のとおりであり、イマチニブ群に比較し、本薬群で有意に高かった。

12カ月以内の最良cCCyR（N（%））

イマチニブ群 N=260	本薬群 N=259	p値*
172 (66)	199 (77)	0.0067

\*：Hasfordスコアを層としたCochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定によるp値

安全性について、2010年1月11日のデータカットオフ時点において、治験薬の投与中止後30日以内までの死亡は10例（イマチニブ群4例、本薬群6例）認められた。死因はイマチニブ群では疾患の増悪2例、心筋梗塞及び不明各1例であり、本薬群では感染3例（クレブシエラ髄膜脳炎、肺炎及び原因不明各1例）、心筋梗塞2例及び疾患の増悪1例であった。心筋梗塞で死亡した2例（各群1例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、日本人患者では、データカットオフ時点で死亡は認められなかった。

### (2) 国内第I相試験（5.3.5.4-1：CA180-058試験＜2007年1月12日～2008年10月10日＞）

固形癌患者（目標症例数最大24例）を対象に、本薬の最大耐量（MTD）等を検討することを目的とした非盲検非対照用量漸増試験が、国内2施設で実施された。

用法・用量は、4週間（28日）を1コースとして、本薬100mg QD、150mg QD又は200mg QDを連日経口投与することとされ、腫瘍縮小効果又は病態の安定が認められ、かつ用量制限毒性（DLT）の発現が認められない場合は、被験者に臨床的利益が認められる場合に限り本薬の投与は継続可能とされた。

本試験に登録された16例（100mg群9例、150mg群3例、200mg群4例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

早期中止のためDLT評価が不能であった4例を除く12例がDLT評価対象とされた。DLTとして、100mg群の6例中1例に投与中止に至るGrade2の非血液毒性（血中LDH増加、KL-6増加、気管支壁肥厚、胸水）、200mg群の3例中1例にGrade3の非血液毒性（呼吸困難、全身健康状態悪化）が認められた。また、200mg群ではDLT評価不能であった1例を含む4例全例に、本薬の重要な有害事象と考えられる胸水（Grade2以上）が認められたことから、200mgは耐容不能と考えられ、MTDは150mgと判断された。

安全性について、本治験期間中及び本薬最終投与後30日以内の死亡は認められなかった。

### (3) 国内第II相試験（5.3.5.2-1：CA180-138試験＜2007年5月21日～2009年5月14日＞）

イマチニブ抵抗性又は不耐容のCML-CP患者（目標症例数24例、各群12例）を対象に、本薬100mg QD又は50mg BIDを6カ月間投与した際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並行群間無作為化比較試験が国内10施設で実施された。

本試験に登録された23例（100mg QD群11例、50mg BID群12例）全例が安全性解析対

象とされた。

安全性について、本治験期間中及び本薬最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

<参考資料>

**(1) 国内継続投与試験 (5.3.5.2-2 : CA180-036試験<2006年1月19日~2009年6月9日>)**

イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML 並びに既存治療に抵抗性又は不耐容の Ph+ALL 患者を対象とした国内第 I/II 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ことを目的とした非盲検非対照の継続投与試験が、国内 22 施設で実施された。

用法・用量は、CA180-031 試験終了時の用法・用量を継続することとされ、50mg BID、70mg BID 又は 90mg BID を連日経口投与することとされた。

CA180-031 試験を完了した 44 例 (CML-CP : 29 例、CML-AP/BC : 9 例、Ph+ALL : 6 例) 全例が本試験に移行した。

安全性について、本治験期間中の死亡は 3 例 (CML-AP/BC : 2 例、Ph+ALL : 1 例) に認められた。死因は、CML-AP/BC で肺炎、脳ヘルニア各 1 例、Ph+ALL で心肺停止であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

<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**

CA180-056 試験の対照であるイマチニブ群では、①イマチニブ 400mg QD による初期治療で HR 又は CyR が得られなかった CML-CP 患者に対して、イマチニブ 600mg/日又は 800mg/日への増量はベネフィットが期待できるとの報告 (Clinical Cancer Research 2003; 9: 2092-7、Blood 2003; 101: 473-5) があること、及び②European Leukemia Net (ELN) の CML 診療指針 (Blood 2006; 108: 1809-20) では、suboptimal の患者のうち、イマチニブ抵抗性であることが既知の Bcr-Abl 変異を有しない場合にはイマチニブ 600mg/日又は 800mg/日への増量が推奨されていること等を理由に、イマチニブ 400mg QD 投与中に十分な効果 (3 カ月以内に CHR、6 カ月以内に PCyR、12 カ月以内に CCyR、又は 18 カ月以内に MMR) が得られなかった患者では、600~800mg QD に増量可能とされた。

機構は、対照群の設定について以下のように考える。

イマチニブは国内外で CML-CP に対して標準的に使用されていることから (N Engl J Med 2003; 348: 994-1004、N Engl J Med 2006; 355: 2408-17、J Clin Oncol 2009; 27: 6041-51、NCCN ガイドライン (ver 2.2011))、対照薬の選択は適切であったと考える。また、用量については、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 QD) 及び最高 600mg/日 (600mg QD、なお、CML-AP 又は BC では 800mg/日 (400mg BID)) であり、CA180-056 試験で設定されたイマチニブ群の増量規定とは異なるが、CA180-056 試験の増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、CA180-056 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**

CA180-056 試験の主要評価項目とされた 12 カ月以内の最良 cCCyR 率について、申請者は、試験計画時点での下記の知見等に基づいて設定した旨を説明している。

- ・ CML-CP 患者を対象とした試験から、CyR が得られなかった患者に比べて CyR が得ら

れた患者では生存期間が長い傾向が示唆されていること (N Engl J Med 1994; 330: 820-5、Blood 1998; 91: 2713-21)。

- ・ 12 カ月以内に CCyR が得られた患者では、無イベント生存 (event free survival: EFS) の改善等をもたらすという報告 (N Engl J Med 2006; 355: 2408-17、Leukemia 2009; 23: 1054-61、J Clin Oncol 2008; 26: 3358-63、Cancer 2008; 112: 837-45) があること。
- ・ CML の標準的な診療ガイドラインである National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (ver 1.2006)、及び ELN の CML 診療指針 (Blood 2006; 108: 1809-20) において、12 カ月時点の CCyR は治療初期の効果判定基準とされていること。

機構は、初発の CML-CP 患者を対象とした CA180-056 試験において、主要評価項目として 12 カ月以内の最良 cCCyR 率を設定したことは受け入れ可能であると考え。しかし、CML の標準的な診療ガイドラインである NCCN ガイドライン (ver 2.2011)、及び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) においては、「12 カ月時点」での CCyR 達成が治療初期の効果判定基準とされているのに対し、12 カ月以内の最良 cCCyR 率では、cCCyR が得られた後、12 カ月時点で CCyR を喪失した症例も「有効」として扱われる。したがって、初発の CML-CP 患者に対する本薬の有効性については、主要評価項目である 12 カ月以内の最良 cCCyR 率に加えて、①MMR 率、②cCCyR 及び MMR 到達期間、及び③ELN 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。

### 3) 有効性評価について

機構は、CA180-056 試験において、主要評価項目とされた 12 カ月以内の cCCyR 率について、イマチニブ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと、また、①MMR 率、②cCCyR 及び MMR 到達期間、並びに③ELN 効果判定基準の評価指標での結果は、本薬の有効性を支持する結果であることを確認した。

以上のことから、初発の CML-CP に対する本薬の有効性は示されたと考える。

なお、Time-to-event (PFS、OS) については、12 カ月の観察期間ではイマチニブ群と本薬群で同程度の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ことから、当該指標に基づく本薬の有効性は現時点では不明であると判断した。

#### ① MMR 率

治験期間中の MMR 率はイマチニブ群 34% (88/260 例)、本薬群 52% (135/259 例) であり、本薬群でイマチニブ群よりも有意に高かった ( $p < 0.00003$ ; Hasford スコアを層とした CMH 検定)。

#### ② cCCyR 及び MMR 到達期間

cCCyR 到達期間の中央値は、イマチニブ群で 5.6 カ月、本薬群で 3.1 カ月であり、イマチニブ群に比べて本薬群で有意に早かった (イマチニブ群に対する本薬群のハザード比: 1.55 (99.99%CI [1.0, 2.3])。また、MMR 到達期間も同様に、イマチニブ群に比べて本薬群で有意に早かった (中央値; イマチニブ群 9.2 カ月、本薬群 6.3 カ月、イマチニブ群に対する本薬群のハザード比: 2.01 (99.99%CI [1.2, 3.4])。)

なお、cCCyR 期間について、イマチニブ群に対する本薬群のハザード比は 0.70 (99.99%CI [0.4, 1.4]) であり、イマチニブ群に比べて本薬群で長い傾向が示された。

### ③ ELN 効果判定基準の評価指標での結果

ELN 効果判定基準で提唱されている、投与開始後の各時点の治療反応性の結果は下表のとおりであり、いずれの時点でも optimal response（以下、optimal）に達した患者割合は、イマチニブ群に比べて本薬群で高く、また treatment failure はイマチニブ群に比べて本薬群で低い傾向であった。

ELN 効果判定基準による判定 (N (%))			
		イマチニブ群 (N=260)	本薬群 (N=259)
3 ヶ月時点	Optimal	173 (66.5)	211 (81.5)
	Suboptimal	42 (16.2)	20 (7.7)
	Treatment failure	20 (7.7)	13 (5.0)
	治療中止*1	2 (0.8)	6 (2.3)
	判定不能*2	23 (8.8)	9 (3.5)
6 ヶ月時点	Optimal	187 (71.9)	201 (77.6)
	Suboptimal	26 (10.0)	9 (3.5)
	Treatment failure	16 (6.2)	10 (3.9)
	治療中止*1	13 (5.0)	13 (5.0)
	判定不能*2	18 (6.9)	26 (10.0)
12 ヶ月時点	Optimal	162 (62.3)	194 (74.9)
	Suboptimal	37 (14.2)	12 (4.6)
	Treatment failure	20 (7.7)	18 (6.9)
	治療中止*1	27 (10.4)	27 (10.4)
	判定不能*2	14 (5.4)	8 (3.1)
18 ヶ月時点	Optimal	20 (7.7)	48 (18.5)
	Suboptimal	36 (13.8)	11 (4.2)
	Treatment failure	5 (1.9)	7 (2.7)
	治療中止*1	47 (18.1)	39 (15.1)
	判定不能*2	152 (58.5)	154 (59.5)

\*1：各評価時点までに、ELN 効果判定基準のいずれも満たすことなく、治療中止となった被験者、\*2：治療継続中であるが、評価の欠測により上記カテゴリーのいずれにも分類できなかった被験者

### ④ Time-to-event (PFS、OS)

CA180-056 試験の PFS 及び OS の結果は以下のとおりであった。

データカットオフ時点において、PFS イベント（白血球数増加、CHR の消失、細胞遺伝学的メジャー寛解 (MCyR) の消失、AP 又は BP への進行、又は原因を問わない死亡）は、イマチニブ群 15 例 (5.8%)、本薬群 12 例 (4.6%) で認められ、12 カ月 PFS 率の推定値は、イマチニブ群で 96.7% (95%CI [94.4, 99.0])、本薬群で 96.4% (95%CI [94.1, 98.7]) であり、イマチニブ群に対する本薬群のハザード比は 0.79 (95%CI [0.37, 1.69]) であった。

OS について、原因を問わない死亡はイマチニブ群 6 例及び本薬群 10 例で認められ、12 カ月生存率の推定値は、イマチニブ群で 98.8% (95%CI [97.4, 100])、本薬群で 97.2% (95%CI [95.2, 99.3]) であり、イマチニブ群に対する本薬群のハザード比は 1.70 (95%CI [0.62, 4.67]) であった。

### 4) リスク群別の有効性について

CA180-056 試験では、Hasford 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 Hasford リスク集団でもイマチニブ群に比べて本薬群で高い 12 カ月以内の最良 cCCyR 率が得られていることを確認した (下表)。

Hasford リスク群別の 12 カ月以内の最良 cCCyR (CA180-056 試験)

		12 カ月以内の cCCyR 率 (N (%) [95%CI])	群間差 (% [95%CI])
低リスク	イマチニブ群 (N=87)	60 (69.0) [58.1, 78.5]	20.6 [8.6, 32.5]
	本薬群 (N=86)	77 (89.5) [81.1, 95.1]	
中リスク	イマチニブ群 (N=123)	82 (66.7) [57.6, 74.9]	3.5 [-8.2, 15.1]
	本薬群 (N=124)	87 (70.2) [61.3, 78.0]	
高リスク	イマチニブ群 (N=50)	30 (60.0) [45.2, 73.6]	11.4 [-8.0, 29.6]
	本薬群 (N=49)	35 (71.4) [56.7, 83.4]	

### 5) 日本人における有効性について

CA180-056 試験における 12 カ月以内の最良 cCCyR 率及び治験期間中の MMR 率は、日本人においてもイマチニブ群に比べて本薬群で高値を示した (下表)。

全症例及び日本人における有効性 (N (%)) (CA180-056 試験)

評価項目	全症例		日本人	
	イマチニブ群 (N=260)	本薬群 (N=259)	イマチニブ群 (N=23)	本薬群 (N=26)
12 カ月以内の cCCyR	172 (66.2)	199 (76.8)	16 (69.6)	25 (96.2)
治験期間中の MMR	88 (33.8)	135 (52.1)	11 (47.8)	19 (73.1)

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の、日本人においても本薬の有効性は示唆されていると判断した。

### (2) 安全性について

機構は、以下に示す検討を行った結果、既承認のイマチニブ抵抗性の 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と判断した。ただし、既承認の適応患者において、本薬に特徴的な有害事象であると判断した事象 (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)、「平成 20 年 11 月 18 日付審査報告書 スプリセル錠 20mg 及び同 50mg」参照) の発現には、初発の CML-CP 患者に対する使用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ます。

また、QD 投与での既承認用量 (最高 100mg) を上回る 140mg QD は、日本人患者においても忍容可能であると判断した。

### 1) 投与群別の安全性の差異について

申請者は、CA180-056 試験における本薬群とイマチニブ群の安全性の差異について、本薬投与時に留意すべき既知の有害事象を中心に、以下のように説明している。

CA180-056 試験における投与群別の有害事象発現状況 (いずれかの投与群で発現率が 10% 以上) は下表のとおりであった。

イマチニブ群と比べ、本薬群で発現率が高かった有害事象の一つは胸水 (すべて Grade 2 以下) であり、胸水が中止理由とされた 3 例 (本薬群) を除き、本薬の休薬、減量、若しくは利尿剤又はステロイド投与により管理可能であった。また、Grade 3 以上の血小板減少症の発現率もイマチニブ群 (8.9%) と比較して本薬群 (14.0%) で高かったものの、出血関連事象 (消化管出血、中枢神経系出血及びその他の出血) の発現率は本薬群 (11.6%) とイマチニブ群 (11.2%) で同程度であり、血小板減少症により治験を中止した患者数も両群間で同程度であった (本薬群 3/258 例、イマチニブ群 2/258 例)。一方、本薬群に比べイマチ

ニブ群で発現率が10%以上高かった有害事象は、悪心、筋痙縮及び眼瞼浮腫であった。

いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象 (N (%))  
(CA180-056 試験、安全性解析対象：2010年1月11日データカットオフ)

有害事象 (PT)	全 Grade		Grade3 以上	
	イマチニブ群 (N=258)	本薬群 (N=258)	イマチニブ群 (N=258)	本薬群 (N=258)
下痢	73 (28.3)	74 (28.7)	4 (1.6)	3 (1.2)
悪心	56 (21.7)	30 (11.6)	0	0
嘔吐	43 (16.7)	28 (10.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
発熱	33 (12.8)	34 (13.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
疲労	30 (11.6)	28 (10.9)	0	1 (0.4)
無力症	29 (11.2)	24 (9.3)	2 (0.8)	0
末梢性浮腫	29 (11.2)	14 (5.4)	1 (0.4)	0
筋肉痛	34 (13.2)	26 (10.1)	0	1 (0.4)
背部痛	27 (10.5)	19 (7.4)	0	0
関節痛	37 (14.3)	18 (7.0)	2 (0.8)	0
四肢痛	32 (12.4)	15 (5.8)	0	0
筋痙縮	51 (19.8)	10 (3.9)	1 (0.4)	0
発疹	39 (15.1)	31 (12.0)	2 (0.8)	0
鼻咽頭炎	29 (11.2)	18 (7.0)	0	0
血小板減少症	47 (18.2)	55 (21.3)	23 (8.9)	36 (14.0)
好中球減少症	40 (15.5)	48 (18.6)	28 (10.9)	32 (12.4)
貧血	24 (9.3)	31 (12.0)	5 (1.9)	5 (1.9)
頭痛	39 (15.1)	47 (18.2)	1 (0.4)	0
ヘモグロビン減少	13 (5.0)	30 (11.6)	5 (1.9)	9 (3.5)
体重増加	28 (10.9)	20 (7.8)	5 (1.9)	3 (1.2)
咳嗽	21 (8.1)	44 (17.1)	0	0
胸水	1 (0.4)	26 (10.1)	0	0
眼瞼浮腫	35 (13.6)	2 (0.8)	0	0

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、概ねイマチニブ群に比べ本薬群で高かった (下表)。

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 (N (%))  
(CA180-056 試験、安全性解析対象：2010年1月11日データカットオフ)

	全 Grade		Grade 3 以上	
	イマチニブ群 (N=258)	本薬群 (N=258)	イマチニブ群 (N=258)	本薬群 (N=258)
重篤な有害事象	34 (13.2)	45 (17.4)	25 (9.7)	33 (12.8)
投与中止に至った有害事象	16 (6.2)	19 (7.0)	12 (4.7)	12 (4.7)
減量を要した有害事象	11 (4.3)	14 (5.4)	2 (0.8)	4 (1.6)
休薬を要した有害事象	82 (31.8)	119 (46.1)	53 (20.6)	77 (29.9)

機構は、イマチニブと同様に、本薬は忍容可能であると考え、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 CA180-056 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。

## 2) イマチニブ抵抗性の 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の CML-CP 患者と CA180-056 試験の対象とされた初発の 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 CML 患者に本薬を投与する上で留意すべきと判断した有害事象を中心に以下のように回答した。

CA180-056 試験の本薬群とイマチニブ抵抗性の CML-CP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試

験（CA180-034 試験）の本薬 100mg QD 投与例を比較したところ（下表）、両患者集団で報告された全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象に差はなく、初発とイマチニブ抵抗性の CML-CP 患者における本薬の安全性プロファイルに質的な差はないと考える。

本薬 100mg QD 投与例における主な有害事象（N（%））

	被験者数			
	CA180-034 試験 (N=122)		CA180-056 試験 (N=258)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髓機能抑制				
ヘモグロビン*	112 (91.8)	12 (9.8)	231/256 (90.2)	26/256 (10.2)
好中球*	78 (63.9)	44 (36.1)	168/256 (65.6)	53/256 (20.7)
血小板*	78 (63.9)	27 (22.1)	181/256 (70.7)	49/256 (19.1)
白血球*	73 (59.8)	23 (18.9)	173/256 (67.6)	22/256 (8.6)
低リン酸血症*	34/119 (28.6)	8/119 (6.7)	85/252 (33.7)	11/252 (4.4)
低カルシウム血症*	41/117 (35.0)	3/117 (2.6)	60/245 (24.5)	1/245 (0.4)
低マグネシウム血症*	16/119 (13.4)	0	39/252 (15.5)	0
体液貯留	30 (24.6)	4 (3.3)	57 (22.1)	3 (1.2)
表在性浮腫	18 (14.8)	0	28 (10.9)	0
胸水	13 (10.7)	2 (1.6)	26 (10.1)	0
その他の体液貯留	7 (5.7)	2 (1.6)	18 (7.0)	3 (1.2)
うっ血性心不全 ／心機能障害	2 (1.6)	1 (0.8)	7 (2.7)	2 (0.8)
全身性浮腫	3 (2.5)	1 (0.8)	5 (1.9)	0
心嚢液貯留	1 (0.8)	0	5 (1.9)	1 (0.4)
肺水腫	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0
肺高血圧症	0	0	4 (1.6)	0
下痢	32 (26.2)	2 (1.6)	74 (28.7)	3 (1.2)
悪心／嘔吐	26 (21.3)	0	47 (18.2)	1 (0.4)
疲労	36 (29.5)	2 (1.6)	28 (10.9)	1 (0.4)
筋肉痛／関節痛	35 (28.7)	3 (2.5)	44 (17.1)	1 (0.4)
発疹	23 (18.9)	1 (0.8)	38 (14.7)	0
消化管出血	4 (3.3)	2 (1.6)	5 (1.9)	2 (0.8)
中枢神経系出血	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
その他の出血	20 (16.4)	2 (1.6)	24 (9.3)	0

\*：分母は該当する測定が行われた症例数

また、申請者は、実施中の製造販売後調査から得られた安全性情報について、以下のよう

に説明している。  
初回承認時の国内臨床試験（CA180-031 及び CA180-138 試験）及び海外臨床試験（CA180-002、CA180-005、CA180-006、CA180-013、CA180-015、CA180-017、CA180-034 及び CA180-035 試験）の結果と、製造販売後調査の最新の集計結果（第 4 回安全性定期報告書（2010 年 6 月 28 日～2010 年 12 月 27 日、2010 年 12 月 27 日時点で調査票が回収され、集計解析の対象とした 877 例））に基づいて、副作用発現率を比較検討した。その結果、国内及び海外臨床試験のいずれと比べても製造販売後調査において発現率が 1%以上高かった副作用として、胃腸出血、肝機能異常、肝障害及び全身性浮腫が認められたが、これらの事象はいずれも初回承認時に既知であり、また「ALT 増加」、「浮腫」等の類似の副作用が

報告されていたこと等から、特に製造販売後において発現傾向が増大したものではないと考える。また、初回承認時に国内外の臨床試験で報告されておらず、製造販売後調査において2例以上報告された副作用は、イレウス2例であった。

なお、本薬投与後の有害事象として近年報告されている、大型顆粒リンパ球 (Large granular lymphocyte: LGL) 増多 (Blood 2010; 116: 772-82、Leukemia 2009; 23: 1398-405) については、初回承認時の国内臨床試験では認められておらず、海外臨床試験では0.1% (2/2182例)、製造販売後調査結果 (第4回安全性定期報告書) では0.1% (1/877例) に認められている。

機構は、以下のように考える。

イマチニブ抵抗性の 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 患者を含む既承認の適応患者において本薬に特徴的で注意が必要と考えられた有害事象 (「平成 20 年 11 月 18 日付け審査報告書 スプリセル錠 20mg 及び同 50mg」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える。また、LGL 増多については、現時点で得られている試験成績等から新たな注意喚起を直ちに行う必要性は低いと考えるものの、頻度、病態、臨床的意義及び長期的な影響等については不明であることから、今後得られる当該事象の発現に関する知見については、引き続き公表論文等を含めた情報収集を行うことが適切であると考ええる。

### 3) 日本人での安全性について

申請者は、CA180-056 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。  
本薬群の日本人集団と外国人集団での発現率が 10%以上異なる有害事象は、下表のとおりであった。咳嗽及び無力症以外の有害事象は、外国人集団に比べて日本人集団で発現率が高く、特に鼻咽頭炎及び発疹では顕著であったが、Grade 3~4 の非血液学的有害事象及び全 Grade の血液学的検査値異常に両集団間で 10%以上異なる事象はなかった。以上より、全体的にみて日本人集団と外国人集団で 10%以上異なる有害事象は少ないと考えるが、日本人集団は当該試験全体の 10% (26/258 例) と限られていることから、両集団間の有害事象の差の意義は、現時点では不明であると考ええる。

国内外で発現頻度が 10%以上異なる有害事象 (全 Grade、CA180-056 試験) (N (%))

	日本人集団 (N=26)	外国人集団 (N=232)
上腹部痛	4 (15.4)	11 (4.7)
便秘	4 (15.4)	9 (3.9)
口内炎	5 (19.2)	4 (1.7)
倦怠感	3 (11.5)	0
顔面浮腫	5 (19.2)	6 (2.6)
疲労	6 (23.1)	22 (9.5)
インフルエンザ様疾患	6 (23.1)	11 (4.7)
無力症	0	24 (10.3)
鼻咽頭炎	11 (42.3)	7 (3.0)
発疹	10 (38.5)	21 (9.1)
咳嗽	1 (3.8)	43 (18.5)
胸水	6 (23.1)	20 (8.6)
動悸	3 (11.5)	3 (1.3)
不眠症	5 (19.2)	11 (4.7)
低リン酸血症	15 (57.7)	70/226 (31.0) *
AST 増加	12 (46.2)	72/226 (31.3) *

\*: 分母は該当する測定が行われた症例数

国内外で発現頻度が 10%以上異なる有害事象 (Grade 3~4, CA180-056 試験) (N (%))

	日本人集団 (N=26)	外国人集団 (N=232)
血小板減少症	2 (7.7)	47/230 (20.4) *
低リン酸血症	4 (15.4)	7/226 (3.1) *

\*: 分母は該当する測定が行われた症例数

また、日本人集団における重篤な有害事象の発現率は、イマチニブ群 23 例中 4 例 (17.4%)、本薬群 26 例中 3 例 (11.5%) であり、外国人集団 (それぞれ 30/235 例 (12.8%)、42/232 例 (18.1%)) と同程度であった。

なお、実施中の製造販売後調査 (第 4 回安全性定期報告書、解析対象 877 例) と、イマチニブ抵抗性の CML-AP/BC 及び Ph+ALL 患者に対する用法・用量の変更等に関する米国での一部変更承認申請時 (2008 年 11 月) に作成された、海外 8 試験の安全性データを統合解析した 120 日定期安全性レポート (以下、Safety Update、解析対象 2,182 例) とを比較した。その結果、製造販売後調査における重点調査項目の副作用発現率については、骨髄抑制 (好中球数減少、貧血、血小板数減少)、肝胆道系障害及びILDは Safety Update より高く、心不全及び QT 延長は Safety Update の方が高い傾向が見られた。また、心血管系事象及び胸水の発現率は、製造販売後調査と Safety Update で同程度であった。ただし、副作用の収集方法の異なった上記の安全性データに基づく国内外の比較やその解釈には限界があると考えられる。

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、CA180-056 試験では、鼻咽頭炎、発疹及び低リン酸血症等の日本人で発現率の高い傾向を示す有害事象が認められていることや、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ついては、当該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。

#### 4) 日本人患者における140mg QD 投与時の安全性について

今般の申請では、イマチニブ抵抗性症例を含む CML-CP に対する用法・用量として、既承認の最高用量である 100mg QD を超える 140mg QD まで増量可能とする新用量が申請されている。

申請者は、以下の点から、日本人患者に対して本薬 140mg QD 投与が可能である旨を説明している。

- ・ イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP を対象とした国内第 II 相試験 (CA180-138 試験) では、初回承認後に 140mg QD の投与例が 1 例認められている。本症例は、100mg QD で投与開始したが、効果不十分のため 312 日目に 140mg に増量し、529 日目に Grade 1 の発熱のため投与を中断するまで 217 日間 140mg QD 投与が継続された。
- ・ 固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (CA180-058 試験) の結果、日本人において 150mg QD までの忍容性が確認された (<提出された資料の概略>の項参照)。
- ・ 実施中の製造販売後調査 (第 4 回安全性定期報告書、解析対象 877 例) において、140mg QD 以上の用量が投与された症例は 35 例 (CML-CP は 3 例) 認められている。これら 35 例 (140mg QD 以上の集団) の副作用発現率は 88.6% (31/35 例) であり、140mg QD 以上の投与経験がない集団では 80.2% (675/842 例) であった。140mg QD 以上の集団では、副作用による死亡は 1 例 (急性呼吸窮迫症候群)、重篤な副作用は、好中球数減少及び血小板数減少各 7 例、貧血及び白血球数減少各 6 例、胸水 4 例、胃腸出血 2 例、肺炎、敗血症、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、低ナトリウム血症、心嚢液貯留、急性呼吸窮迫症候群、下痢、全身性浮腫、末梢性浮腫及び発熱各 1 例であり、いずれも既知の事象であった。また 140mg QD 以上の集団でのみ認められた副作用は、低ナトリウム血症及びサイトメガロウイルス検査陽性各 2 例、非定型マイコバクテリア感染、

汎血球減少症、感覚鈍麻、急性呼吸窮迫症候群及び歩行障害各 1 例であった。以上より症例数は限られるが、140mg QD 以上の用量での副作用発現傾向は、既承認用量と大きな差はないと考える。

機構は、海外臨床試験を含めた臨床試験における 140mg QD への増量例の安全性について説明を求め、申請者は以下の内容を回答した。

- CA180-056 試験の本薬群では日本人での増量例はなかったが、14 例が 140mg QD に増量された。増量後 1 例は血液学的事象（血小板減少症：Grade 3）による用量調節が必要となったが、増量後の有害事象による中止例はなかった。用量調節を必要とした 1 例を除く 13 例のうち 3 例では増量後の有害事象は報告されず、他の症例では増量後の非血液学的有害事象のほとんど（9/10 例）は Grade 2 以下であり、Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症 4 例、好中球減少症 3 例、貧血 2 例、白血球減少症及び腹痛各 1 例であった。
- イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA180-034 試験）において、140mg QD に増量された症例及び 100mg QD で維持された症例の有害事象発現率はそれぞれ全 Grade では 94.6%（35/37 例）及び 96.1%（123/128 例）、Grade 3 又は 4 では 37.8%（14/37 例）及び 58.6%（75/128 例）、Grade 5（死亡）では 0%及び 1.6%（2/128 例）であり、100mg QD と比較して 140mg QD に増量したときの新たな安全性上の懸念はないと考える。

機構は、申請者の説明は受け入れ可能と考える。以上の検討内容を踏まえ、日本人患者においても本薬 140mg QD は忍容可能であると判断した。

## 5) 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 CA180-036 試験及び CA180-138 試験の成績をもとに、以下のように説明している。

CA180-036 試験は、CA180-031 試験の継続投与試験であり、両試験成績を比較して長期投与における本薬の安全性を検討した。CA180-036 試験で発現率が比較的高い有害事象（下痢、発熱、頭痛、貧血、倦怠感、胸水、発疹、浮腫、咳嗽、悪心、体重増加、便秘、鼻咽頭炎、体重減少、嘔吐等）は、CA180-031 試験で認められた事象と同様であり、その程度は、大部分が軽度～中等度であり、本薬の投与中止に至る事象はほとんどなかった（機構注：有害事象による中止は 15/54 例で認められている。）。Grade 3 以上の主な有害事象は血液毒性（血小板数減少、白血球数減少、好中球数減少等）であったが、血液毒性は概して休薬、減量によって管理可能であった。胸水については、その発現率が CA180-031 試験による当初の解析の 26%から、CA180-036 試験での追跡によって 43%に増加したが、休薬、減量又は利尿薬投与により管理可能であった。

また、CA180-138 試験において、最終解析で発現率が比較的高い有害事象（貧血、胸水、発疹、下痢、咳嗽、鼻咽頭炎、発熱）は、初回承認申請時の中間解析で認められた事象と同様であり、その程度は、大部分が軽度～中等度で、中止に至る事象はなかった。Grade 3 以上の主な有害事象は血液毒性（血小板数減少、白血球数減少、好中球数減少等）であったが、血液毒性は休薬、減量で管理可能であった。胸水の発現率は中間解析の 14%から、さらなる追跡により 48%に増加したが、休薬、減量又は利尿薬投与により管理可能であり、ステロイド薬や胸腔穿刺による管理を必要とする症例は稀であった。

以上より、長期間での追跡調査（CA180-036 試験、CA180-138 試験の最終解析）で得られた安全性のプロファイルは、短期間で集計した結果（CA180-031 試験、CA180-138 試験の中間解析）と同様であり、国内臨床試験で長期投与に伴う新たに問題となる事象はなかった。なお、初回承認申請時に提出した海外臨床試験（CA180-005、CA180-006、CA180-013、CA180-015、CA180-017、CA180-034 及び CA180-035 試験）の 2 年追跡調査結果等において

も、安全性の新たな問題は見出されていない。

さらに申請者は、製造販売後調査における投与期間別の副作用について、以下のように説明している。

第4回安全性定期報告書作成時（2010年12月27日）の解析対象877例について、初発時期別の副作用発現状況は下表のとおりであった。投与開始後24週以降にのみ認められた副作用は、大腸出血、陰嚢水腫、呼吸困難、不整脈、心拡大、結膜出血、消化管穿孔、鉄欠乏性貧血、頻尿及び気縦隔症であった。胸水の初発時期は、投与開始後24週未満が86.8%（177/204例）であった。

製造販売後調査における、初発時期別の副作用発現状況

	全期間*1	1~23週	24~51週	52週以降	全期間における発現日の中央値（範囲）単位：日
対象症例数（累積）	877	876	420	197	
骨髄抑制/血球減少	484	450	8	0	12 (0, 340)
血小板数減少	393	357	9	0	15 (0, 363)
貧血	310	268	10	0	11 (0, 342)
白血球数減少	263	243	5	0	14 (0, 351)
好中球数減少	202	186	5	1	15 (0, 513)
発熱性好中球減少症	17	16	1	0	29 (4, 352)
出血	82	73	7	0	54 (2, 334)
胃腸出血	61	54	7	0	63 (2, 334)
硬膜下出血	3	2	1	0	52 (20, 194)
大腸出血	1	0	1	0	193
体液貯留	297	254	27	1	19 (0, 396)
胸水	215	177	26	1	28.5 (0, 396)
全身性浮腫	75	67	2	0	9 (1, 179)
末梢性浮腫	21	19	1	0	9.5 (3, 311)
心嚢液貯留	11	9	1	0	37 (3, 363)
肺水腫	11	9	1	0	28.5 (4, 266)
腹水	10	8	2	0	17 (1, 276)
陰嚢水腫	2	0	2	0	290 (246, 334)
心臓血管系事象及び心電図異常 (QT 延長)	36	31	3	0	18 (1, 330)
心電図 QT 延長	17	15	2	0	11 (1, 330)
心不全	6	4	1	0	51 (4, 301)
肝胆道系障害	172	157	5	0	14 (0, 295)
ALT 増加	64	58	1	0	15 (0, 236)
血中乳酸脱水素酵素増加	38	34	2	0	13.5 (1, 253)
肝機能異常	37	33	2	1	17.5 (1, 366)
肝酵素上昇	16	11	1	0	22 (6, 176)
血中ビリルビン増加	9	5	2	0	40 (4, 295)
間質性肺疾患	27	22	3	0	31.5 (0, 292)
間質性肺疾患	26	22	3	0	33 (0, 292)
重点調査項目*2以外	347	321	12	0	8 (0, 309)
下痢	75	72	3	0	5 (1, 320)
発熱	53	49	3	0	13 (0, 289)
発疹	53	50	1	0	17 (1, 195)
悪心	50	44	1	0	3 (1, 309)
血中 CPK 増加	20	15	5	0	61.5 (1, 330)
肺炎	16	15	1	0	52 (1, 194)
C-反応性蛋白増加	15	14	1	0	36 (2, 209)
血中アマラーゼ増加	9	7	1	0	17.5 (2, 201)
腎機能障害	7	6	1	0	8 (3, 188)

腹痛	5	3	1	0	10 (1, 238)
便秘	5	4	1	0	15 (3, 212)
帯状疱疹	5	4	1	0	59 (22, 194)
筋肉痛	4	2	1	0	19 (9, 322)
ニューモシテイスジロヴェシ肺炎	4	3	1	0	68 (56, 177)
呼吸困難	3	0	1	0	190
高血圧	3	2	1	0	37 (7, 179)
リパーゼ増加	3	2	1	0	8 (4, 201)
四肢痛	3	2	1	0	150 (8, 277)
腸炎	2	1	1	0	131.5 (90, 173)
低ナトリウム血症	2	1	1	0	165.5 (2, 329)
動悸	2	1	1	0	101 (12, 190)
不整脈	1	0	1	0	344
心拡大	1	0	1	0	302
結膜出血	1	0	1	0	363
消化管穿孔* <sup>3</sup>	1	0	1	0	204
鉄欠乏性貧血	1	0	1	0	218
頻尿	1	0	1	0	172
気縦隔症*	1	0	1	0	252

\*<sup>1</sup>: 投与開始から副作用発現までの期間が不明等の副作用が含まれる、\*<sup>2</sup>: 骨髄抑制/血液減少、出血、体液貯留、心臓血管系事象及び心電図異常 (QT 延長)、肝胆道系障害、間質性肺疾患、\*<sup>3</sup>: 使用上の注意から予測できない副作用・感染症

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、現時点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、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 CA180-056 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。

#### 6) 本薬投与中の Bcr-Abl 変異の出現について

申請者は、CA180-056 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。

CA180-056 試験では、治験薬投与後、疾患の増悪、treatment failure 又は投与終了した被験者のうち、本薬群の 40 例中 24 例 (60%) 及びイマチニブ群の 48 例中 35 例 (73%) において Bcr-Abl 変異の検査が行われた。本薬群では 24 例中 4 例 (17%) に Bcr-Abl 変異が検出され、このうち 3 例は疾患の増悪、1 例は T315I 変異が認められたため治験を中止した。一方、イマチニブ群では 35 例中 5 例 (14%) で Bcr-Abl 変異が検出され、このうち 4 例は疾患の増悪、1 例は treatment failure (ELN の基準による) により試験を中止した。

なお、初発の CML-CP において本薬投与後の抵抗性や Bcr-Abl 変異の出現の情報は少ないものの、CA180-056 試験で変異が検出された 4 例に認められた変異 (T315I が 3 例、F317L が 1 例) は本薬抵抗性であることが既に報告されており (Blood 2009; 114: 4944-53、Blood 2006; 108: 28-37)、新たな変異は検出されていない。

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料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。

CA180-056 試験の結果、治療後 12 カ月以内の最良 cCCyR 率は、イマチニブ群と比較して

本薬群で統計学的に有意に高く、かつこの差には臨床的意義があると考えられ、MMR 率、CCyR 到達期間及び MMR 到達期間でもイマチニブ群に対して本薬群で有意な改善を示した。また、当該試験では、全般的に安全性は管理可能であり、本薬群とイマチニブ群とで同様であった。さらに、初回承認申請時に提出した非臨床試験成績及びイマチニブ抵抗性の CML 患者を対象とした臨床試験成績から、本薬はイマチニブに比べて CML に対する有効性が高いことが裏付けられている。以上より、本薬の初発の CML-CP 患者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、本薬は当該患者に対する第一選択薬に位置付けられると考える。

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。

CA180-056 試験の結果、12 カ月以内の最良 cCCyR 率で本薬群がイマチニブ群に比較して優れた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。しかしながら、現時点では観察期間が限られており、提出された資料からは、生命予後の成績がイマチニブと比較して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、現段階では、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」との結論までには至らないものの、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、NCCN ガイドライン (ver 2.2011) において、本薬及びイマチニブがともに初発の CML-CP に対する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、申請効能・効果は「慢性骨髄性白血病」と設定され、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、新たな設定はなされていない。

機構は、上記 (1) から (3) の項における検討結果、及び以下の検討内容を踏まえ、効能・効果を「慢性骨髄性白血病」と設定することは可能であり、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を注意喚起する必要があると判断した。

- ・ 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
- ・ 「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

#### 1) 初発の CML-CP について

機構は、CA180-056 試験の結果から、本薬は、初発の CML-CP 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることが示されたと考え、初発の CML-CP を効能・効果に含めることは可能であると判断した。なお、CA180-056 試験では Ph 染色体又は t (9; 22) 陽性の 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。

#### 2) 初発の CML-AP 及び CML-BC について

今回の申請では、初発の CML-AP 及び BC 患者を対象とした本薬の臨床試験成績は提出されていないが、申請者は、以下の理由から、初発の CML-CP 患者に加えて、初発の CML-AP 及び BC 患者への投与も推奨できると説明している。

- ・ 初発の CML-AP 及び BC 患者を対象とした本薬の比較試験は行われていないものの、イマチニブ抵抗性の CML-AP 及び BC 患者に対する本薬の有効性は、初発の CML-AP 及び BC 患者を対象としたイマチニブの過去の試験成績と比べても、高い結果が得られていること (下表)。
- ・ 本薬は、初発の CML-CP 患者に対して、イマチニブより高い有効性を示す結果が得られていること。

イマチニブ及び本薬の CML-AP 及び BC 患者における有効性 (N (%))

	CML-AP		CML-BC	
	イマチニブ* <sup>1</sup> (N=181)	本薬* <sup>2</sup> (N=174)	イマチニブ* <sup>3</sup> (N=229)	本薬* <sup>4</sup> (N=109)
CHR	61 (34)	87 (50)	18 (7.9)	28 (26)
CCyR	30 (17)	58 (33)	17 (7.4)	29 (27)

\*1 : Blood 2002; 99: 1928-37、\*2 : CA180-005 試験、\*3 : Blood 2002; 99: 3530-9、\*4 : CA180-006 試験

機構は、初発の CML-AP 及び BC 患者に対する本薬の有効性等について、以下のように考える。

初発の CML-AP 及び BC 患者に対する試験成績は得られていないため、本薬の投与は推奨できないと考える。しかしながら、イマチニブ抵抗性の CML-AP 及び BC での試験成績、初発の CML-CP 患者を対象とした CA180-056 試験成績に加え、CML の発症原因と本薬の作用機序を踏まえると、初発の CML-AP 及び BC に対する有効性が期待できるとの考えは理解可能であると考え。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、現有の試験成績を的確に情報提供した上であれば、CML-AP 及び BC 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。

機構は、上記 1) 及び 2) の検討内容を踏まえ、本薬の効能・効果は既承認内容（イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病）と併せて「慢性骨髄性白血病」と設定することが可能であると判断した。また、初発の CML 患者が新たに投与対象となること、及び CML 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し、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必要があると判断した。

- ・ 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
- ・ 「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増減するが、1 日 1 回 140mg まで増量できる。」と設定すること、及び既承認のイマチニブ抵抗性の CML-CP に対して、上記の用法・用量どおり、140mg QD までの増量規定を新たに設定することは可能と判断した。また、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
- ・ CA180-056 試験で設定されていた、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

### 1) 用法・用量の設定について

#### ①初発の CML-CP に対する用法・用量について

CA180-056 試験の本薬群では、100mg QD を開始用法・用量とし、100mg QD で十分な効果 (3 カ月以内に CHR、6 カ月以内に PCyR、12 カ月以内に CCyR、又は 18 カ月以内に MMR) が得られない場合は、140mg QD に増量可能と設定されていた。

機構は、CA180-056 試験で 140mg QD へ増量された症例について、増量後の有効性及び安全性を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬群のうち 14 例が 140mg QD に増量された。増量理由の内訳は、疾患の増悪の初期徴候が認められたことによる 1 例以外は、100mg QD で十分な効果が得られなかったことであ

った。有効性については、14 例中 2 例で CCyR が得られたが、このうち 1 例は、増量以前に CCyR が得られていたが CHR の条件を満たしていなかったため（白血球数 12,500/mm<sup>3</sup>）に 85 日目に増量され、368 日目（増量後 283 日目）に MMR が得られた。また、安全性については、「(2) 4) 日本人患者における 140mg QD 投与時の安全性について」の項に記載したとおりであった。

機構は、初発の CML-CP に対する本薬の用法・用量について、以下のように考える。

CA180-056 試験の結果から、初発の CML-CP に対する本薬の開始用法・用量を 100mg QD と設定することは可能と判断した。また、100mg QD で効果不十分な場合の 140mg QD への増量については、現時点での投与経験は限られているものの、増量により有効性が認められた症例が確認されていること、及び日本人患者においても 140mg QD は忍容可能であると考えられることから（「(2) 4) 日本人患者における 140mg QD 投与時の安全性について」の項参照）、CA180-056 試験における規定に準じて 100mg QD から 140mg QD へ増量する内容を用法・用量として設定することは可能と判断した。なお、実施中の CA180-056 試験において、100mg QD から 140mg QD に増量した際の新たな情報が得られた場合には、当該試験成績に基づいて医療現場に適切に情報提供等を行う必要があると考える。

## ②イマチニブ抵抗性の CML-CP に対する増量規定について

初回申請時点において、イマチニブ抵抗性の CML-CP 患者に対する海外承認用法・用量は、当該患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA180-034 試験）成績に基づき、100mg QD を開始用法・用量として 140mg QD まで増量可能な設定とされていた。一方、本邦では、CA180-034 試験成績から当該患者における 140mg QD への増量意義は認められていたものの、1 回 100mg を超える用量の日本人での使用経験がなかったことから、海外とは異なり、承認用法・用量として 140mg QD への増量は設定されなかった（「平成 20 年 11 月 18 日付審査報告書 スプリセル錠 20mg 及び同 50mg」参照）。

申請者は、日本人患者における 140mg QD の投与経験は限られているが、「(2) 4) 日本人患者における 140mg QD 投与時の安全性について」の項に記載したとおり、①効果不十分を理由に本薬を 140mg QD に増量した後に有効性が示唆された、イマチニブ抵抗性の日本人 CML-CP 患者が認められていること、及び②日本人固形癌患者において、150mg QD まで忍容性が認められていることから、今般の申請用法・用量で、初発の CML-CP に加え、既承認のイマチニブ抵抗性の CML-CP に対しても、140mg QD を上限とする増量規定を設定した、と説明している。

機構は、今般提出された資料から日本人患者においても本薬 140mg QD は忍容可能であると考えられること、及び初回承認審査時の議論を踏まえ、イマチニブ抵抗性の CML-CP に対して、140mg QD までの増量規定を用法・用量として設定することは可能と判断した。

なお、海外では CML-AP 及び BC に対しても、CML-CP と同様に BID から QD へ用法が変更されているにもかかわらず、本邦では CML-CP と CML-AP 及び BC とでは用法が依然として異なっていること等から、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

## 2) 減量・休薬・中止及び投与再開について

申請者は、CML-CP 患者における本薬 100mg QD 投与時の減量・休薬・中止の目安を、CA180-056 試験で設定した用量調節基準、米国添付文書及び CCDS の記載を参考として、下表のように設定している。

**CML-CP 患者における血液系の副作用発現時の投与量調節の基準**

減量・休薬・中止基準	投与量調節
好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>	①好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数 50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 ②100mg QD で治療を再開する。 ③血小板数が 25,000/mm <sup>3</sup> を下回るか、再び好中球数が 7 日間を超えて 1,000/mm <sup>3</sup> を下回った場合は①へ戻り、2 回目の発現時は 80mg QD で治療を再開する。3 回目の発現時は、初発の CML-CP 患者では 50mg QD で治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない CML-CP では投与を中止する。

**CML-CP 患者における非血液系の副作用発現時の投与量調節の基準**

減量・休薬・中止基準	投与量調節
Grade 3 又は 4 の副作用 (Grade は NCI-CTC に準じる)	①Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ②80mg QD で治療を再開する。 ③再び同じ副作用 (Grade3 又は 4) が発現した場合には、初発の CML-CP 患者では①へ戻り、50mg QD で治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない CML-CP 患者では原則として投与を中止する。

CA180-056 試験では、本薬の用量調節基準は、以下のように設定されていた。なお、当該試験において、有害事象の発現により 50mg QD に減量して投与された症例は 15 例であった。

**CA180-056 試験における本薬の減量規定 (要約)**

減量・休薬・中止基準	投与量調節	
血液毒性	Grade3 以上の好中球数及び/又は血小板数	①Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 ②100mg QD で投与再開する。 ③再発した場合は、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 ④80mg QD で投与再開する。 ⑤再発した場合は、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 ⑥80mg QD で投与再開する。 ⑦再発した場合 50mg QD への減量が必要。
非血液毒性	Grade2	①Grade1 以下に回復するまで休薬する。 ②100mg QD で投与再開する。 ③再発した場合は、Grade1 以下に回復するまで休薬する。 ④80mg QD で投与再開する。 ⑥再発した場合 50mg QD への減量が必要。 ⑦再発した場合、投与中止を考慮する。
	Grade3 以上	①Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 ②80mg QD で投与再開する。 ③再発した場合は Grade 1 以下になるまで休薬する。 ④50mg QD で投与再開する。
発熱性好中球減少、かつ体温 38.5 度以上		①好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 以上かつ体温 38 度未満となるまで休薬し、適切な治療を施行する。 ②80mg QD で投与再開する。 ③再発した場合、50mg QD への減量が必要。 ④50mg QD で再発した場合、50mg QD で再投与するか又は不耐容のため投与を中止するかを担当医が判断する。
ビリルビン増加、AST/ALT 増加	Grade3 以上	①Grade 1 以下になるまで休薬する。 ②80mg QD で投与再開する。

機構は、本薬投与中に 3 回目の血液系副作用が発現した際の処置、及び 2 回目の非血液系副作用が発現した際の処置として、イマチニブ抵抗性の CML-CP 患者では原則として投与中止と設定されているが、初発の CML-CP 患者では、CA180-056 試験で設定された用量調節基準に準じて、50mg QD で投与を再開する内容を設定することは可能と考える。ただし、イマチニブ抵抗性の CML-CP 患者に対する用量調節法とは異なる点もあることから、情報提供用資材等を用いて、医療現場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。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、今般の承認取得後の製造販売後調査について、以下のように説明している。

現時点までに得られている CA180-056 試験、CA180-138 試験、及び CA180-058 試験の結果から、既承認の効能・効果及び用法・用量での使用に比べて、申請した効能・効果及び用法・用量で懸念される新たな安全性上の問題は認められないと考えている。また、イマチニブ抵抗性の CML 患者、並びに再発又は難治性の Ph+ALL 患者を対象に実施中の製造販売後調査の結果からも、新たな安全性上の懸念は認められないと考えている。申請用法・用量では、1 日 1 回投与時の上限用量が既承認用量の 100mg から 140mg に変更されるものの、140mg QD 投与時の日本人患者における安全性については、①イマチニブ抵抗性の CML-CP 患者を対象とした CA180-138 試験において、11 例中 1 例で 140mg QD への増量がなされ、当該用法・用量で 217 日間の投与が可能であったこと、②固形癌患者を対象とした CA180-058 試験において、150mg QD までの忍容性が認められたこと、③実施中の製造販売後調査において、140mg QD 以上の用量での投与が確認された症例では、100mg QD 投与時と比較して副作用の発現傾向に大きな差はないと考えられ、未知の副作用や、140mg QD 以上の用量での投与時に特有の副作用が発現した症例数は少ないことから、既承認用法・用量と比較して安全性上の懸念はないと考えている。

したがって、初発の CML 患者に対する新たな調査は実施せず、実施中の製造販売後調査の最終成績が得られるまでは、イマチニブ抵抗性の CML 患者及び再発又は難治性の Ph+ALL 患者と同様に、本薬を使用する初発の CML 患者も、実施中の製造販売後調査の対象として登録し、必要に応じて調査票を回収し、情報収集する。なお、収集された安全性情報に基づき、新たな安全性の問題が懸念される場合には、調査計画の見直しを行う予定である。

機構は、以下のように考える。

上記 (2) における検討結果から、現時点では、①初発の CML-CP 患者に本薬を投与した場合、イマチニブ抵抗性の 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ておらず、また、②申請用法・用量の上限用量である 140mg QD については、日本人患者での使用経験は限られているものの、当該用法・用量は忍容可能であり、既承認用量である 100mg QD 投与時に比べて新たな安全性上の懸念は特段認められていないと考える。したがって、申請者の提示した製造販売後の対応内容は受け入れられると判断した。

#### (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 及び Ph+ALL に対する本薬の開発要望に関する情報を収集・分析し、海外で実施中の試験結果が得られ次第、迅速かつ適切に情報提供する必要があると判断した（「平成 20 年 11 月 18 日付審査報告書 スプリセル錠 20mg 及び同 50mg」参照）。

申請者は、今般、小児 CML 等に対する開発計画について以下のように説明している。

小児及び若年者を対象とした本薬の臨床開発として、以下の 5 試験が終了、実施中又は計画中である。なお、いずれの試験にも国内医療施設は参加しておらず、計画中の試験にも参加予定はない。

- ① 固形癌及び Ph 染色体陽性の白血病を対象とした本薬 BID 投与法による第 I 相試験 (CA180-038 試験) (終了)。
- ② 治療抵抗性又は不耐容の CML、Ph+ALL 並びに Ph 染色体陰性の急性骨髄性白血病及び ALL を対象とした本薬 QD 投与法による第 I 相試験 (CA180-018 試験) (症例登録終了、観察中)。
- ③ イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML、Ph+ALL、並びに初発の CML-CP を対象とした第 II 相試験 (CA180-226 試験) (症例登録中)。
- ④ 化学療法を併用した、初発の Ph+ALL を対象とした第 II 相試験 (CA180-204 試験) (症例登録中)。
- ⑤ 化学療法を併用した、初発の Ph+ALL を対象とした第 II 相試験 (CA180-Q36 試験) (計画中)。

機構は、国内臨床現場での小児 CML 及び Ph+ALL 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、海外臨床試験への参加等も含め、国内におい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) 国際共同第 III 相試験 (CA180-056 試験)

有害事象は、本薬群で 258 例中 239 例 (92.6%)、イマチニブ群で 258 例中 239 例 (92.6%) 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本薬群で 258 例中 206 例 (79.8%)、イマチニブ群で 258 例中 220 例 (85.3%) に認められた。いずれかの投与群において、発現率が 10%以上の有害事象及び臨床検査値異常は下表のとおりである。

いずれかの投与群において発現率が 10%以上の有害事象及び臨床検査値異常 (N (%))

	本薬群 (N=258)		イマチニブ群 (N=258)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象				
胃腸障害				
下痢	74 (28.7)	3 (1.2)	73 (28.3)	4 (1.6)
悪心	30 (11.6)	0	56 (21.7)	0
嘔吐	28 (10.9)	1 (0.4)	43 (16.7)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	55 (21.3)	36 (14.0)	47 (18.2)	23 (8.9)
好中球減少症	48 (18.6)	32 (12.4)	40 (15.5)	28 (10.9)
貧血	31 (12.0)	5 (1.9)	24 (9.3)	5 (1.9)
全身障害および投与局所様態				
発熱	34 (13.2)	1 (0.4)	33 (12.8)	1 (0.4)
疲労	28 (10.9)	1 (0.4)	30 (11.6)	0
無力症	24 (9.3)	0	29 (11.2)	2 (0.8)
末梢性浮腫	14 (5.4)	0	29 (11.2)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害				
筋痙縮	10 (3.9)	0	51 (19.8)	1 (0.4)
関節痛	18 (7.0)	0	37 (14.3)	2 (0.8)
筋肉痛	26 (10.1)	1 (0.4)	34 (13.2)	0
四肢痛	15 (5.8)	0	32 (12.4)	0
背部痛	19 (7.4)	0	27 (10.5)	0
皮膚および皮下組織障害				

	本薬群 (N=258)		イマチニブ群 (N=258)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発疹	31 (12.0)	0	39 (15.1)	2 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	44 (17.1)	0	21 (8.1)	0
胸水	26 (10.1)	0	1 (0.4)	0
神経系障害				
頭痛	47 (18.2)	0	39 (15.1)	1 (0.4)
眼障害				
眼瞼浮腫	2 (0.8)	0	35 (13.6)	0
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	18 (7.0)	0	29 (11.2)	0
臨床検査				
ヘモグロビン減少	30 (11.6)	9 (3.5)	13 (5.0)	5 (1.9)
体重増加	20 (7.8)	3 (1.2)	28 (10.9)	5 (1.9)
臨床検査値異常*				
血液学的検査				
貧血	231/256 (90.2)	26/256 (10.2)	216/257 (84.0)	17/257 (6.6)
好中球数減少	168/256 (65.6)	53/256 (20.7)	149/257 (58.0)	52/257 (20.2)
血小板数減少	181/256 (70.7)	49/256 (19.1)	160/257 (62.3)	27/257 (10.5)
白血球数減少	173/256 (67.6)	22/256 (8.6)	164/257 (63.8)	25/257 (9.7)
肝機能				
ALT 増加	112/256 (43.8)	1/256 (0.4)	84/257 (32.7)	3/257 (1.2)
AST 増加	84/256 (32.8)	1/256 (0.4)	76/257 (29.6)	2/257 (0.8)
総ビリルビン増加	40/256 (15.6)	3/256 (1.2)	39/257 (15.2)	0
腎機能				
血清クレアチニン増加	22/256 (8.6)	1/256 (0.4)	45/257 (17.5)	2/257 (0.8)
その他の血液生化学検査				
血中リン低下	85/252 (33.7)	11/252 (4.4)	159/250 (63.6)	54/250 (21.6)
血中 ALP 増加	76/249 (30.5)	1/249 (0.4)	120/254 (47.2)	0
血中カルシウム低下	60/245 (24.5)	1/245 (0.4)	91/244 (37.3)	1/244 (0.4)
血中カリウム低下	50/256 (19.5)	0	63/257 (24.5)	6/257 (2.3)
血中ナトリウム低下	45/256 (17.6)	2/256 (0.8)	49/257 (19.1)	2/257 (0.8)
血中尿酸増加	47/255 (18.4)	2/255 (0.8)	46/257 (17.9)	2/257 (0.8)
血中マグネシウム低下	39/252 (15.5)	0	48/246 (19.5)	0

\*：分母は該当する測定が行われた症例数

重篤な有害事象は本薬群で 258 例中 45 例 (17.4%)、イマチニブ群で 258 例中 34 例 (13.2%) に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上認められた事象は、本薬群では、胸水及び血小板減少症が各 4 例 (1.6%)、腹痛、肺炎及び疾患進行が各 3 例 (1.2%)、下痢、嘔吐、貧血、急性心筋梗塞、心筋梗塞、疲労及び発熱が各 2 例 (0.8%)、イマチニブ群では、血小板減少症、下痢、嘔吐及び疾患進行が各 3 例 (1.2%)、発熱性好中球減少症及び肺炎が各 2 例 (0.8%) であった。このうち、本薬群の胸水、血小板減少症 (3 例)、肺炎 (1 例)、嘔吐 (1 例)、急性心筋梗塞 (1 例)、疲労 (1 例) 及び発熱、イマチニブ群の血小板減少症 (1 例)、下痢 (1 例)、嘔吐 (2 例) 及び発熱性好中球減少症は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 258 例中 19 例 (7.4%)、イマチニブ群で 258 例中 16 例 (6.2%) に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上認められた事象は本薬群で疾患進行及び胸水が各 3 例 (1.2%)、胸痛及び血小板減少症が各 2 例 (0.8%)、イマチニブ群では血小板減少症が 3 例 (1.2%)、疾患進行及び発疹が各 2 例 (0.8%) であった。このうち、本薬群の胸水、胸痛 (1 例) 及び血小板減少症、イマチニブ群の血小板減少症 (2 例) 及び発疹は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## (2) 国内第 I 相試験 (CA180-058 試験)

有害事象は、本薬が投与された症例 (100mg 群 9 例、150mg 群 3 例、200mg 群 4 例) 全例に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。各群で 2 例以上に認められた有害事象及び臨床検査値異常は下表のとおりである。

いずれかの投与群において 2 例以上に発現が認められた有害事象及び臨床検査値異常 (N (%))

	100mg 群 (N=9)		150mg 群 (N=3)		200mg 群 (N=4)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象						
発現例数	9 (100)	1 (11)	3 (100)	2 (67)	4 (100)	4 (100)
血液およびリンパ系障害						
貧血	4 (44)	0	2 (67)	0	4 (100)	3 (75)
胃腸障害						
便秘	5 (56)	0	2 (67)	0	2 (50)	0
下痢	3 (33)	0	2 (67)	0	4 (100)	1 (25)
嘔吐	4 (44)	0	2 (67)	0	2 (50)	0
悪心	5 (56)	0	0	0	2 (50)	0
上腹部痛	2 (22)	0	0	0	1 (25)	0
下腹部痛	2 (22)	0	0	0	0	0
痔核	2 (22)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態						
疲労	5 (56)	0	2 (67)	0	4 (100)	2 (50)
浮腫	2 (22)	0	0	0	1 (25)	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	2 (22)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲不振	6 (67)	0	1 (33)	0	4 (100)	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	3 (33)	0	0	0	1 (25)	0
神経系障害						
頭痛	3 (33)	0	1 (33)	0	2 (50)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
胸水	5 (56)	0	1 (33)	0	4 (100)	1 (25)
呼吸困難	1 (11)	0	0	0	4 (100)	1 (25)
咳嗽	2 (22)	0	1 (33)	0	1 (25)	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	2 (22)	0	2 (67)	0	2 (50)	0
臨床検査値異常						
発現例数	8 (89)	2 (22)	2 (67)	1 (33)	4 (100)	4 (100)
酵素検査 NEC*						
血中 CPK 増加	1 (11)	0	0	0	2 (50)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (22)	0	0	0	0	0
血中 ALP 増加	2 (22)	0	0	0	0	0
血液学的検査 (血液型検査を含む)						
白血球数減少	4 (44)	0	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (22)	0	1 (33)	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	1 (33)	1 (33)	2 (50)	2 (50)
ヘモグロビン減少	2 (22)	0	0	0	0	0
好中球数減少	2 (22)	1 (11)	0	0	0	0
赤血球数減少	2 (22)	0	0	0	0	0
肝胆道系検査						
AST 増加	4 (44)	0	2 (67)	0	2 (50)	0
ALT 増加	3 (33)	0	1 (33)	0	1 (25)	0

	100mg 群 (N=9)		150mg 群 (N=3)		200mg 群 (N=4)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
蛋白および化学的検査 NEC*						
血中アルブミン減少	0	0	0	0	2 (50)	1 (25)
総蛋白減少	0	0	0	0	2 (50)	0
腎尿路系検査および尿検査						
尿中血陽性	2 (22)	0	0	0	1 (25)	0
尿蛋白	1 (11)	0	0	0	2 (50)	0
水分、電解質および無機質検査						
血中カルシウム減少	2 (22)	0	1 (33)	0	2 (50)	1 (25)
血中リン減少	0	0	1 (33)	0	2 (50)	1 (25)
血中カリウム増加	2 (22)	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	2 (22)	0	0	0	0	0

\* : Not Elsewhere Classified

重篤な有害事象は各群 1 例ずつ認められ、100mg 群では肛門周囲膿瘍、150mg 群では開放骨折、200mg 群では胸水であった。このうち肛門周囲膿瘍及び胸水は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、100mg 群で 9 例中 3 例 (33%)、150mg 群で 3 例中 1 例 (33%)、200mg 群で 4 例中 1 例 (25%) に認められた。内訳は、100mg 群は胸水 2 例 (22%)、心電図 QT 延長、労作性呼吸困難、気管支壁肥厚/血中 LDH 増加/KL-6 増加各 1 例 (11%)、150mg 群は癌疼痛、200mg 群は貧血であった。このうち 100mg 群の胸水、心電図 QT 延長、労作性呼吸困難、気管支壁肥厚、血中 LDH 増加、及び KL-6 増加、200mg 群の貧血は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### (3) 国内第Ⅱ相試験 (CA180-138 試験)

有害事象は、本薬が投与された症例 (QD 群 11 例、BID 群 12 例) 全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、QD 群で 11 例中 10 例 (91%)、BID 群で 12 例全例に認められた。発現率が 10%以上の有害事象及び臨床検査値異常は下表のとおりである。

いずれかの投与群において発現率が 10%以上の有害事象及び臨床検査値異常 (N (%))

	QD 群 (N=11)		BID 群 (N=12)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象				
発現例数	10 (91)	7 (64)	12 (100)	7 (58)
血液およびリンパ系障害				
貧血	6 (55)	2 (18)	6 (50)	3 (25)
心臓障害				
心嚢液貯留	1 (9)	0	2 (17)	0
眼障害				
眼瞼浮腫	3 (27)	0	1 (8)	0
白内障	2 (18)	0	0	0
胃腸障害				
下痢	4 (36)	0	5 (42)	1 (8)
便秘	1 (9)	0	5 (42)	0
齲歯	3 (27)	0	1 (8)	0
胃炎	4 (36)	0	0	0
口内炎	2 (18)	0	2 (17)	0
悪心	2 (18)	0	1 (8)	0
嘔吐	0	0	2 (17)	0
全身障害および投与局所様態				
発熱	3 (27)	0	4 (33)	1 (8)

	QD 群 (N=11)		BID 群 (N=12)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性浮腫	2 (18)	0	2 (17)	0
倦怠感	2 (18)	0	1 (8)	0
顔面浮腫	0	0	2 (17)	0
浮腫	0	0	2 (17)	0
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	7 (64)	0	10 (83)	0
胃腸炎	0	0	2 (17)	0
咽頭炎	2 (18)	0	0	0
尿路感染	2 (18)	0	0	0
臨床検査				
肝機能検査異常	0	0	3 (25)	1 (8)
体重減少	1 (9)	0	2 (17)	0
代謝および栄養障害				
低リン酸血症	1 (9)	1 (9)	2 (17)	2 (17)
筋骨格系および結合組織障害				
筋痛	3 (27)	0	3 (25)	0
神経系障害				
頭痛	2 (18)	0	3 (25)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
胸水	4 (36)	1 (9)	7 (58)	1 (8)
咳嗽	3 (27)	0	4 (33)	0
上気道の炎症	3 (27)	0	3 (25)	1 (8)
間質性肺疾患	0	0	2 (17)	0
咽喉頭疼痛	0	0	2 (17)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	5 (45)	0	9 (75)	0
脱毛症	0	0	2 (17)	0
皮膚色素脱失	2 (18)	0	0	0
血管障害				
高血圧	2 (18)	0	1 (8)	1 (8)
臨床検査値異常				
発現例数	11 (100)	8 (73)	12 (100)	10 (83)
酵素検査 NEC				
血中 CPK 増加	1 (9)	0	5 (42)	2 (17)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	5 (42)	0
血中 ALP 増加	1 (9)	0	2 (17)	0
血液学的検査 (血液型検査を含む)				
血小板数減少	8 (73)	6 (55)	7 (58)	4 (33)
好中球数減少	7 (64)	6 (55)	7 (58)	6 (50)
白血球数減少	5 (45)	3 (27)	7 (58)	2 (17)
リンパ球数減少	5 (45)	2 (18)	4 (33)	3 (25)
赤血球数減少	1 (9)	0	3 (25)	0
ヘモグロビン減少	1 (9)	1 (9)	2 (17)	0
肝胆道系検査				
ALT 増加	3 (27)	0	6 (50)	0
AST 増加	1 (9)	0	3 (25)	0
γ-GTP 増加	0	0	2 (17)	1 (8)
蛋白および化学的検査 NEC				
血中アルブミン減少	3 (27)	0	1 (8)	0
腎尿路系検査および尿検査				
血中クレアチニン増加	3 (27)	0	1 (8)	0

	QD 群 (N=11)		BID 群 (N=12)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血中尿素増加	2 (18)	0	0	0
水分、電解質および無機質検査				
血中リン減少	3 (27)	1 (9)	2 (17)	1 (8)
血中ナトリウム減少	2 (18)	0	1 (8)	0

重篤な有害事象は、QD 群で 11 例中 4 例 (36%)、BID 群で 10 例中 6 例 (50%) に認められた。内訳は、QD 群では胸水／発熱、肺炎、腸炎、及びウイルス性胃腸炎が各 1 例 (9%)、BID 群の胸水が 2 例 (17%)、肺炎／骨髄異形成症候群、胃腸出血、鼻咽頭炎、上気道感染、耐糖能障害／間質性肺疾患及び上気道の炎症が各 1 例 (8%) であった。このうち、QD 群の胸水、発熱、肺炎及びウイルス性胃腸炎、BID 群の胸水、肺炎、胃腸出血、鼻咽頭炎及び間質性肺疾患は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

#### (4) 国内継続投与試験 (CA180-036 試験)

有害事象は CML-CP で 29 例全例、CML-AP/BC で 9 例全例、Ph+ALL で 6 例全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、CML-CP で 29 例中 28 例、CML-AP/BC 及び Ph+ALL で全例に認められた。いずれかのコホートで発現率が 10%以上の有害事象及び臨床検査値異常は下表のとおりである。

いずれかのコホートにおいて発現率が 10%以上の有害事象及び臨床検査値異常 (N (%))

	CML-CP (N=29)		CML-AP/BC (N=9)		Ph+ALL (N=6)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象						
全有害事象	29 (100)	12 (41)	9 (100)	9 (100)	6 (100)	6 (100)
血液およびリンパ系障害						
貧血	9 (31)	4 (14)	4 (44)	4 (44)	3 (50)	2 (33)
好中球減少症	3 (10)	2 (7)	0	0	1 (17)	1 (17)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (11)	1 (11)	2 (33)	2 (33)
心臓障害						
心拡大	1 (3)	0	4 (44)	0	0	0
眼障害						
結膜出血	4 (14)	0	1 (11)	0	0	0
結膜充血	2 (7)	0	0	0	2 (33)	0
結膜炎	1 (3)	0	2 (22)	0	0	0
眼瞼浮腫	3 (10)	0	0	0	0	0
胃腸障害						
下痢	9 (31)	1 (3)	3 (33)	1 (11)	2 (33)	0
便秘	7 (24)	0	4 (44)	0	2 (33)	0
口内炎	9 (31)	0	2 (22)	0	2 (33)	0
悪心	5 (17)	0	3 (33)	0	3 (50)	0
嘔吐	8 (28)	0	0	0	3 (50)	0
歯痛	6 (21)	0	1 (11)	0	0	0
腹痛	4 (14)	0	0	0	1 (17)	0
上腹部痛	5 (17)	0	0	0	0	0
血便排泄	2 (7)	0	1 (11)	1 (11)	2 (33)	0
腹部膨満	3 (10)	0	1 (11)	0	0	0
腸炎	3 (10)	1 (3)	0	0	0	0
歯肉炎	3 (10)	0	0	0	0	0
胃不快感	3 (10)	0	0	0	0	0

	CML-CP (N=29)		CML-AP/BC (N=9)		Ph+ALL (N=6)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全身障害および投与局所様態						
発熱	6 (21)	1 (3)	5 (56)	1 (11)	4 (67)	0
倦怠感	4 (14)	0	4 (44)	0	3 (50)	1 (17)
顔面浮腫	2 (7)	0	2 (22)	0	0	0
浮腫	3 (10)	0	0	0	1 (17)	0
悪寒	1 (3)	0	0	0	2 (33)	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	22 (76)	0	4 (44)	0	1 (17)	0
毛包炎	2 (7)	0	2 (22)	0	1 (17)	0
胃腸炎	3 (10)	1 (3)	0	0	1 (17)	0
肺炎	1 (3)	0	3 (33)	2 (22)	0	0
気管支炎	3 (10)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
擦過傷	3 (10)	0	1 (11)	0	0	0
創傷	3 (10)	0	0	0	0	0
臨床検査						
体重減少	8 (28)	1 (3)	4 (44)	1 (11)	1 (17)	0
体重増加	7 (24)	0	3 (33)	1 (11)	1 (17)	0
尿沈渣異常	2 (7)	0	3 (33)	0	1 (17)	0
心電図 QT 補正間隔延長	3 (10)	0	2 (22)	0	0	0
血圧上昇	1 (3)	0	3 (33)	0	0	0
肝機能検査異常	3 (10)	0	0	0	1 (17)	0
代謝および栄養障害						
食欲不振	3 (10)	0	2 (22)	1 (11)	0	0
食欲減退	1 (3)	0	2 (22)	0	0	0
体液貯留	0	0	2 (22)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	5 (17)	0	0	0	2 (33)	0
筋痛	5 (17)	0	1 (11)	0	1 (17)	0
背部痛	5 (17)	0	0	0	1 (17)	0
四肢痛	4 (14)	0	1 (11)	0	0	0
筋骨格痛	1 (3)	0	2 (22)	0	0	0
椎間板突出	3 (10)	1 (3)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
再発急性リンパ性白血病	0	0	0	0	5 (83)	3 (50)
皮膚乳頭腫	3 (10)	0	0	0	0	0
神経系障害						
頭痛	11 (38)	0	1 (11)	0	3 (50)	0
浮動性めまい	3 (10)	0	2 (22)	0	0	0
精神障害						
不眠症	2 (7)	1 (3)	2 (22)	0	0	0
生殖系および乳房障害						
女性化乳房	3 (10)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
胸水	9 (31)	0	3 (33)	1 (11)	2 (33)	1 (17)
咳嗽	7 (24)	0	3 (33)	0	1 (17)	0
呼吸困難	3 (10)	0	4 (44)	1 (11)	0	0
咽喉頭疼痛	2 (7)	0	1 (11)	0	2 (33)	0
上気道の炎症	3 (10)	0	0	0	1 (17)	0

	CML-CP (N=29)		CML-AP/BC (N=9)		Ph+ALL (N=6)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚および皮下組織障害						
発疹	8 (28)	0	4 (44)	0	3 (50)	0
ざ瘡	6 (21)	0	1 (11)	0	0	0
紫斑	3 (10)	0	3 (33)	0	0	0
皮下出血	4 (14)	0	1 (11)	0	0	0
そう痒症	3 (10)	0	2 (22)	0	0	0
紅斑	3 (10)	0	0	0	1 (17)	0
臨床検査値異常						
全有害事象	29 (100)	22 (76)	9 (100)	8 (89)	6 (100)	5 (83)
酵素検査 NEC						
血中乳酸脱水素酵素増加	22 (76)	1 (3)	7 (78)	1 (11)	3 (50)	1 (17)
血中 CPK 増加	16 (55)	1 (3)	5 (56)	0	3 (50)	0
血中 ALP 増加	7 (24)	0	1 (11)	0	2 (33)	1 (17)
血液学的検査 (血液型検査を含む)						
血小板数減少	22 (76)	12 (41)	7 (78)	6 (67)	4 (67)	4 (67)
好中球数減少	20 (69)	15 (52)	7 (78)	7 (78)	5 (83)	4 (67)
白血球数減少	19 (66)	5 (17)	5 (56)	3 (33)	3 (50)	3 (50)
リンパ球数減少	11 (38)	6 (21)	5 (56)	4 (44)	3 (50)	3 (50)
ヘマトクリット減少	13 (45)	4 (14)	3 (33)	3 (33)	2 (33)	1 (17)
ヘモグロビン減少	12 (41)	4 (14)	3 (33)	3 (33)	3 (50)	2 (33)
赤血球数減少	12 (41)	4 (14)	3 (33)	3 (33)	3 (50)	2 (33)
白血球数増加	11 (38)	3 (10)	5 (56)	3 (33)	1 (17)	0
CD4 リンパ球減少	9 (31)	0	2 (22)	0	1 (17)	1 (17)
リンパ球数増加	3 (10)	0	1 (11)	0	1 (17)	0
網状赤血球数減少	3 (10)	0	1 (11)	1 (11)	0	0
網状赤血球数増加	3 (10)	0	0	0	0	0
肝胆道系検査						
AST 増加	13 (45)	1 (3)	5 (56)	0	4 (67)	1 (17)
ALT 増加	12 (41)	1 (3)	5 (56)	1 (11)	4 (67)	2 (33)
γ-GTP 増加	10 (34)	1 (3)	2 (22)	0	3 (50)	1 (17)
尿中ウロビリリン陽性	5 (17)	0	0	0	1 (17)	0
血中ビリルビン増加	4 (14)	0	0	0	1 (17)	1 (17)
代謝、栄養学および血液ガス検査						
血中尿酸増加	6 (21)	2 (7)	4 (44)	0	2 (33)	0
尿中ケトン体陽性	3 (10)	0	0	0	0	0
蛋白および化学的検査 NEC						
血中アルブミン減少	5 (17)	0	6 (67)	0	3 (50)	1 (17)
総蛋白減少	4 (14)	0	4 (44)	0	2 (33)	0
腎尿路系検査および尿検査						
尿中蛋白陽性	15 (52)	1 (3)	2 (22)	0	3 (50)	0
尿中血陽性	7 (24)	0	3 (33)	0	4 (67)	0
血中クレアチニン増加	4 (14)	0	2 (22)	0	1 (17)	0
血中尿素増加	3 (10)	0	3 (33)	0	1 (17)	0
尿中ブドウ糖陽性	3 (10)	0	1 (11)	0	2 (33)	0
尿蛋白	2 (7)	0	2 (22)	0	1 (17)	0
水分、電解質および無機質検査						
血中リン減少	9 (31)	1 (3)	7 (78)	3 (33)	2 (33)	1 (17)
血中マグネシウム増加	2 (7)	1 (3)	3 (33)	3 (33)	0	0
血中カリウム増加	3 (10)	0	1 (11)	0	0	0

重篤な有害事象は CML-CP で 29 例中 10 例 (34%)、CML-AP/BC で 9 例中 7 例 (78%)、Ph+ALL で 6 例全例に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上認められた事象は、CML-AP/BC では肺炎 2 例 (22%)、Ph+ALL では疾患進行 5 例 (83%)であった。このうち、CML-AP/BC の肺炎は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は CML-CP で 29 例中 3 例 (10%)、CML-AP/BC で 9 例中 5 例 (56%)、Ph+ALL で 6 例中 2 例 (33%) であった。いずれかの投与群で 2 例以上認められた事象は、Ph+ALL の疾患進行 2 例 (33%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の「慢性骨髄性白血病」に対する有効性は示され、認められたベ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イマチニブ及びニロチニブ塩酸塩水和物が、既に初発の CML に対して承認されているものの、本薬は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 5 月 12 日

### I. 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  
[申請者名] ブリストル・マイヤーズ株式会社  
[申請年月日] 平成22年7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（CA180-056 試験）では、主要評価項目として 12 カ月以内の最良 cCCyR (confirmed complete cytogenetic response) 率が設定された。

機構は、当該試験で主要評価項目として 12 カ月以内の最良 cCCyR 率を設定したことは受け入れ可能であると考え、審査報告 (1) 「(1) 2) 有効性の評価項目について」の項に記載した理由から、当該試験におけるダサチニブ水和物（以下、本薬）の有効性評価は、主要評価項目に加え、MMR (major molecular response) 率、cCCyR 及び MMR 到達期間、並びに 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総合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髄性白血病（CML-CP）に対する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。

- ・ 初発の CML-CP を対象として、主要評価項目である 12 カ月以内での最良 cCCyR 率に加え、MMR 率や ELN 効果判定基準等の他の副次評価項目において、いずれも本薬群の成績はイマチニブメシル酸塩（以下、イマチニブ）群を上回っており、少なくとも本薬の短期的有効性は明らかであると考え。
- ・ 本薬群ではイマチニブ群より早期に cCCyR 及び MMR に到達しており、長期予後の改善も期待できるが、本薬が長期予後に及ぼす影響を評価するには、CA180-056 試験における無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）の長期の評価結果が必要である。

機構は、専門協議での検討を踏まえて、初発の CML-CP に対する本薬の有効性は CA180-056 試験により示されていると判断した。また、CA180-056 試験では無作為化割付け後 5 年間の観察が予定されていることから、今後、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、有害事象の検討から、初発の CML-CP と既承認のイマチニブ抵抗性の CML-CP の安全性プロファイルに大きな違いは認められず、初回承認審査時に本薬に特徴的な有害事象であると判断した事象（体液貯留、QT/QTc 間隔延長、出血関連事象及び間質性肺疾患（「平成 20 年 11 月 18 日付審査報告書 スプリセル錠 20mg 及び同 50mg」参照））の発現に

は、初発の CML-CP 患者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える。

加えて、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とした国内臨床試験 (CA180-138 試験)、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML 患者と再発又は難治性の Ph+ALL (Philadelphia 染色体陽性の急性リンパ性白血病) 患者を対象とした国内継続投与試験 (CA180-036 試験) 等の結果から、現段階では、本薬の長期間投与時に新たに問題となる事象は見出されていないと考えるものの、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更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 CA180-056 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。

- ・ 現時点では、140mg QD への増量時及び長期投与時の日本人患者における安全性情報は限定的であり、実施中の CA180-056 試験や製造販売後調査等で情報収集することが適切であると考ええる。
- ・ 最近注目されている、本薬投与に伴う大型顆粒リンパ球 (Large granular lymphocyte: LGL) 増多や腸管出血については、発症機序も不明な点が多いことから、本薬に特徴的な有害事象として今後も注視する必要があると考える。
- ・ 本薬投与中に出現した *BCR-ABL* 遺伝子変異の変異部位及び変異頻度について、今後も情報収集が必要であると考ええる。

機構は、専門協議での検討を踏まえて、以下の点について公表論文等を含めて情報収集し、適切に情報提供・注意喚起するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- ・ 現有の CA180-056 試験成績、及び今後新たに得られる CA180-056 試験の長期フォローアップの結果や製造販売後調査等の結果に基づいた、イマチニブ及び本薬の有害事象発現状況、並びに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
- ・ 長期間投与した際の忍容性及び安全性
- ・ 本薬投与中に認められた LGL 増多、腸管出血及び *BCR-ABL* 遺伝子変異の詳細とその臨床経過

### (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、初発の CML-CP 患者に対する本薬の OS の長期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。

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。

- ・ 今後得られる CA180-056 試験成績次第では、本薬は初発の CML-CP に対する第一選択薬になる可能性は十分あると考えるが、現時点においてイマチニブは CML 患者に対する治療実績が豊富にあり、長期寛解患者も多く存在する薬剤であることから、本薬がイマチニブを凌駕する初発の CML-CP に対する第一選択薬であると結論することは、時期尚早であると考ええる。

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、CA180-056 試験の対照群とされたイマチニブとの比較に加え、当該患者に対する他の治療選択肢であるニロチニブ塩酸塩水和物製剤との使い分け等に関しても、今後得られる知見を踏まえて、関係学会等にて引き続き検討されるものと考え。

#### (4) 効能・効果について

CML に関する本薬の既承認効能・効果は「イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病」である。

機構は、今般提出された資料より、本薬が初発の 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と考える。また、初発の移行期の慢性骨髄性白血病 (CML-AP) 及び急性期の慢性骨髄性白血病 (CML-BC) 患者に対する試験成績は得られていないため、本薬の投与は推奨できないと考えるものの、審査報告 (1) 「(4) 2) 初発の CML-AP 及び CML-BC について」の項に記載した理由から、現有の試験成績を的確に情報提供した上であれば、効能・効果として、CML-AP 及び BC を「イマチニブ抵抗性」に限定する必要性は低いと考える。

以上より、CML に関する本薬の効能・効果については、既承認内容と併せて「慢性骨髄性白血病」と設定することが可能であると判断した。また、初発の CML 患者が新たに投与対象となること、及び CML 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に以下の内容を追加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慢性骨髄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。

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。

- ・ 本薬はイマチニブ同様、CML の病態の本質的な原因となる責任遺伝子 *BCR-ABL* 遺伝子を抑制することにより効果を発揮する薬剤であることから、初発の CML-AP 及び初発の CML-BC 患者に対しても効果が期待できると考える。したがって、CML-AP 及び BC に対する効能・効果を「イマチニブ抵抗性」に限定する必要はないと考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえて、本薬の効能・効果は「慢性骨髄性白血病」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、上記の内容を追加することが適切であると判断した。当該効能・効果及び効能・効果に関連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。

#### (5) 用法・用量について

機構は、①提示された CA180-056 試験の結果から、初発の CML-CP 患者に対して以下の用法・用量を設定すること、②審査報告 (1) 「(5) 1) ②イマチニブ抵抗性の CML-CP に対する増量規定について」の項に記載した理由から、既承認のイマチニブ抵抗性の CML-CP に対して、以下の用法・用量のとおり、140mg QD までの増量規定を新たに設定することは可能と判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を設定する必要があると判断した。

**【用法・用量】** (下線部は、イマチニブ抵抗性の CML-CP に対する追加・変更)  
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増減するが、1 日 1 回 140mg まで増量できる。

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- ・ 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
- ・ CA180-056 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

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。

- ・ 日本人患者における 140mg QD 投与時のデータは十分には得られていないことから、適切に注意喚起すべきと考える。
- ・ 対象疾患や CML の病期により用量調節の目安が異なることから、初発の CML-CP 患者に対しては、CA180-056 試験で設定された休薬・減量・中止基準に基づいて適切に情報提供及び注意喚起し、医療現場での混乱が生じないようにすべきと考える。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、上記の用法・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、CA180-056 試験に基づいて、以下の点について、最新情報を含む情報提供用資材等も用いて、適切に情報提供・注意喚起するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- ・ 100mg QD から 140mg QD に増量された患者における有効性及び安全性
- ・ CA180-056 試験で設定された休薬・減量・中止基準（特にイマチニブ抵抗性 CML-CP 患者における用量調節の目安と異なる部分が明確に示された内容）

なお、CML 患者に対する用法について、本邦では CML-CP 患者（QD 投与）と CML-AP 及び BC 患者（BID 投与）とで用法が異なっている一方、海外では CML-AP 及び BC に対しても、CML-CP と同様に QD 投与へ変更されていることから、専門委員より、CML-AP 及び BC 患者に対する QD 投与の国内臨床開発について以下の意見が出された。

- ・ 国内での臨床開発経緯から、CML に対する本薬の用法が病期によって異なっている点は理解できる。しかし、CML-AP 及び BC 患者を対象に投与方法を比較した試験成績から BID 投与が積極的に選択された訳ではなく、CML-AP 及び BC 患者に対して BID 投与の方が QD 投与より優れるという明確な根拠がないのであれば、服薬コンプライアンスの観点からも、いずれの病期の CML 患者に対しても QD 投与を標準的な用法として設定すべきと考える。
- ・ CML-AP 及び BC 患者に対する QD 投与の臨床開発計画については、当該患者が少数であることを踏まえ、現有の海外臨床試験成績を活用した開発方針を検討すべきと考える。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、CML-AP 患者、CML-BC 患者及び Ph+ALL 患者に対する QD 投与方法の国内臨床開発の必要性があると判断し、当該開発計画について前向きかつ迅速に検討するよう指示し、申請者は対応する旨を回答した。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告 (1) 「(6) 製造販売後の検討事項について」に記載した理由から、現時点では、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実施中の、本薬を使用する全症例を対象とした製造販売後調査の最終成績が得られるまでは、既承認のイマチニブ抵抗性 CML 患者、並びに再発又は難治性の Ph+ALL 患者と同様に、本薬を使用する初発の CML 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 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。

- ・ 新たに投与対象となる初発の CML 患者も対象に、近年注目されている LGL 増多及び腸管出血にも注目し、本薬の有害事象の発現状況を把握することが望ましいと考える。

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、初発の CML-AP 及び BC 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、小児 CML の臨床開発は極めて重要な課題であり、海外での開発計画を踏まえて、国内臨床開発計画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、申請者は以下の旨を回答した。

小児 CML 患者は極めて少数例であることから、小児 CML を対象とした臨床試験計画について国内専門医の意見を聴取するとともに、海外臨床試験の進行状況及び試験成績等を踏まえ、本薬の小児 CML に対する国内での臨床開発の可能性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。なお、本薬の再審査期間は平成 31 年 1 月 20 日まで（残余期間）と設定することが適切と判断する。

- [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
- (取り消し線部削除)
- [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増減するが、1 日 1 回 140mg まで増量できる。
    - (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。

(取り消し線部削除、下線部追加・変更)

#### [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)

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。

#### [効能・効果に関連する使用上の注意] (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・用量に関連する使用上の注意] (取り消し線部削除、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) 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/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>	① 好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 ② 1日1回100mgで治療を再開する。 ③ 血小板数が25,000/mm <sup>3</sup> を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて1,000/mm <sup>3</sup> を下回った場合は、①へ戻り、2回目の発現時は1日1回80mgで治療を再開する。3回目の発現時は、 <u>初発の慢性期CML患者では1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML患者では投与を中止する。</u>
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/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<10,000/mm <sup>3</sup>	① 血球減少が白血病に関連しているかを確認(骨髓穿刺又は生検)する。 ② 白血病に関連しない場合は、好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数20,000/mm <sup>3</sup> 以

		上に回復するまで休薬する。 ③ 1回70mgを1日2回で治療を再開する。 ④ 再度発現した場合には、①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。 ⑤ 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	① 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。 ② 1日1回80mgで治療を再開する。 ③ 再び同じ副作用（グレード3又は4）が発現した場合には、 <u>初発の慢性期CML患者では①へ戻り、1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML患者では原則として投与を中止する。</u>
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	① 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。 ② 1回50mgを1日2回で治療を再開する。 ③ 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。		

(4) 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、慢性期慢性骨髄性白血病では1回140mgまで、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。

- 1) 病状が進行した場合
- 2) 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