

審議結果報告書

平成 26 年 9 月 11 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ボシュリフ錠100mg
[一 般 名] ボスチニブ水和物
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 9 月 5 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
47	上 1	ニロチニブの非盲検非対照試験 <u>(2101 試験)</u>	ニロチニブの非盲検非対照試験

審査報告書

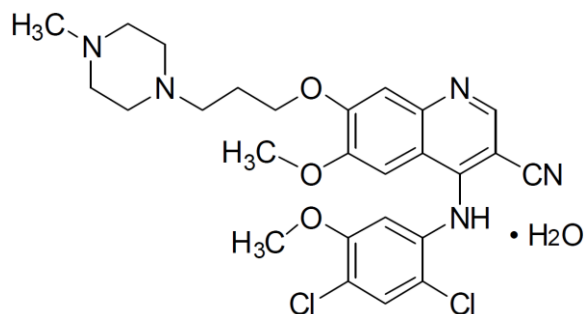
平成 26 年 8 月 20 日

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]	ボシュリフ錠 100mg
[一 般 名]	ボスチニブ水和物
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 25 年 12 月 25 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にボスチニブ水和物 103.40mg (ボスチニブとして 100mg) を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式 : $C_{26}H_{29}Cl_2N_5O_3 \cdot H_2O$

分子量 : 548.46

化学名 :

(日本名) 4-[(2,4-ジクロロ-5-メトキシフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピルオキシ]キノリン-3-カルボニトリル 一水和物

(英 名) 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyloxy]quinoline-3-carbonitrile monohydrate

[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号 : (25 薬) 第 324 号、平成 25 年 12 月 4 日付け薬食審査発 1204 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 26 年 8 月 20 日

[販 売 名] ボシュリフ錠 100mg
[一 般 名] ボスチニブ水和物
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 25 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病に対する本薬の一定の有効性は示され、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、骨髄抑制、心臓障害、浮腫・体液貯留、胸水・心嚢液貯留、出血、過敏反応、感染症、肝機能障害、発疹、胃腸障害、膵炎・リパーゼ増加、間質性肺疾患、腎不全、肺高血圧症及び腫瘍崩壊症候群については、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、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] 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病
[用法・用量] 通常、成人にはボスチニブとして 1 日 1 回 500mg を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 600mg まで増量できる。

審査報告 (1)

平成 26 年 6 月 25 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ボスリフ錠 100mg
〔一 般 名〕	ボスチニブ水和物
〔申 請 者 名〕	ファイザー株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 12 月 25 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にボスチニブ水和物 103.40mg (ボスチニブとして 100mg) を含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には、ボスチニブとして 1 日 1 回 500mg を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。

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。

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

慢性骨髄性白血病（以下、「CML」）は、多能性造血幹細胞の異常により生じる白血病であり、95%超の CML 患者において、9 番染色体長腕（以下、「9q」）と 22 番染色体長腕（以下、「22q」）との相互転座（t(9;22)(q34;q11)）により生じるフィラデルフィア染色体（以下、「Ph」）が認められる（Wintrobe's Clinical Hematology 13th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) 等）。また、当該相互転座により 9q34 上の Abelson（以下、「ABL」）遺伝子と 22q11 上の Breakpoint cluster region（以下、「BCR」）遺伝子との融合遺伝子（以下、「BCR-ABL 融合遺伝子」）が形成される。

ボスチニブ水和物（以下、「本薬」）は、Wyeth 社（現 Pfizer 社）により見出された 4-アニリノキノリン-3-カルボニトリル誘導体の構造を有する低分子化合物である。本薬は、Abl 及び Src チロシンキナーゼに対する阻害剤であり、BCR-ABL 融合遺伝子により産生され、CML 細胞の増殖等に関与している融合タンパク（Bcr-Abl）の Abl チロシンキナーゼを阻害すること等により、Ph 陽性の CML 細胞の増殖を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、Wyeth 社により、2004 年 10 月から、固形癌患者を対象とした第 I 相試験（B1871012 試験）が実施された。また、Wyeth 社により、2006 年 1 月から、Ph 陽性白血病患者を対象とした第 I / II 相試験（B1871006 試験）が実施された。

EU では Pfizer 社により 2011 年 7 月に、また、米国では Wyeth 社により 2011 年 11 月に、B1871006 試験を主要な試験成績として本薬の承認申請が行われた。米国では 2012 年 9 月に

「BOSULIF is indicated for the treatment of adult patients with chronic, accelerated, or blast phase Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia (CML) with resistance or intolerance to prior therapy」を効能・効果として承認され、また、EU では 2013 年 3 月に「Bosulif is indicated for the treatment of adult patients with chronic phase, accelerated phase and blast phase Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukaemia previously treated with one or more tyrosine kinase inhibitors and for whom imatinib, nilotinib and dasatinib are not considered appropriate treatment options.」を効能・効果として承認された。

なお、2014 年 5 月時点において、本薬は CML に関する適応にて、35 カ国で承認されている。

今般、2013 年 12 月に B1871006 試験及び B1871007 試験を主要な試験として本薬の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

4

を設定していた。

機構は、製剤均一性試験法として質量偏差試験を設定することの妥当性について、①製造工程パラメータの[]が打錠前の混合物の混合均一性や素錠における含量均一性に及ぼす影響、及び②製剤中の原薬の含量と製剤の質量との関係の観点から説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①については、下記の点を踏まえると、影響はないと考える。

- 打錠前の混合物の混合均一性や素錠における含量均一性に影響を及ぼす可能性がある製造工程パラメータとして想定される[]の影響について検討した結果、明らかな影響は認められなかったこと。
- 承認申請書に記載した[]（[]）下で製造され、安定性試験及びプロセスバリデーションに使用された製剤 3 ロットの[]混合均一性について検討した結果、[]又は[]において、明らかな差異は認められず、[]を再現性よく製造することが可能であったこと。

②については、プロセスバリデーションに使用された製剤 3 ロット（各ロット []錠）において、製剤中の原薬の含量と製剤の質量との間に相関が認められ、また、製剤中の原薬の[]及び製剤の[]の相対標準偏差はいずれも []%以下であり、[]との差はいずれも []%以下であった。

以上より、製剤均一性試験法として、質量偏差試験を設定することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床に関する資料

本項では、ボスチニブ水和物（以下、「本薬」）の投与量及び濃度は、無水物としてのボスチニブ量として記載する。

（i）薬理試験成績の概要 ＜提出された資料の概略＞

in vivo 試験では、特記した試験を除き、2%ポリソルベート 80、0.5%メチルセルロース及び 0.06%酢酸の溶液が溶媒として用いられた。

（1）効力を裏付ける試験

1) 各種キナーゼに対する阻害作用（報告書 RPT-52664、RPT-70367 [参考資料]、Leukemia 2009; 23: 477-85 [参考資料]）

Abelson（以下、「Abl」）の野生型（c-Abl）及び変異型（G250E、Y253F、E255K 及び T315I）を含む各種キナーゼ（組換えタンパク）のリン酸化に対する本薬の阻害作用が酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法又は蛍光共鳴エネルギー転移（以下、「FRET」）法により検討され、IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

各種キナーゼ（組換えタンパク）のリン酸化に対する阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
c-Abl	1.02±0.08* ¹
Src	1.20±0.12* ² 、3.5* ³
Abl (T315I)	344、348* ⁴
Abl (E255K)、Abl (G250E)、Abl (Y253F)	<200* ⁵
PDGFRα、c-Kit、P38、CAMK II、PKA、PKC-α Tpl2、P70 ^{S6K} 、Pdk、KDR、IKK、Cdk4、raf/mek	>500* ⁶

平均値±標準誤差、*1：n=5、*2：n=77、*3：例数不明、*4：n=2（個別値）、*5：n=2、200nmol/L で 97～100%阻害、*6：n=1（PDGFR 及び c-KIT は例数不明）

2) 慢性骨髄性白血病 (CML) 由来細胞株に対する増殖抑制作用 (報告書 RPT-52664、Cancer Res 2003; 63: 375-81 [参考資料]、Cancer Res 2006; 66: 11314-22 [参考資料]、Blood 2008; 111: 2329-38 [参考資料]、RPT-52665、RPT-58432)

i) *in vitro*

ABL 遺伝子と Breakpoint cluster region (以下、「BCR」) 遺伝子との融合遺伝子 (以下、「BCR-ABL 融合遺伝子」) 陽性のヒト慢性骨髄性白血病 (以下、「CML」) 由来 KU812、K562、Meg-01、Lama84、KCL22、K562R^{*}、Lama84R^{*}及び KCL22R^{*}細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が酸化還元色素又は ³H 標識したチミジンをを用いて検討され、IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

*: 親株 (それぞれ K562、Lama84 及び KCL22 細胞株) をイマチニブメシル酸塩 (以下、「イマチニブ」) で処理することにより作成したイマチニブ耐性細胞株。

CML 由来細胞株に対する増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		
	本薬	イマチニブ	
KU812	5	46、56 ^{*3}	88 ^{*5}
K562	20	201、241 ^{*3}	210 ^{*5}
Meg-01	20	180 ^{*5}	
Lama84	1±0.3 ^{*2}	86±8 ^{*6}	
KCL22	4、6 ^{*3}	71 ^{*4}	
K562R ^{*1}	25、31 ^{*3}	3,190 ^{*4}	
Lama84R ^{*1}	35 ^{*4}	355、1,115 ^{*3}	
KCL22R ^{*1}	150 ^{*4}	1,710、2,630 ^{*3}	

平均値±標準誤差、*1: イマチニブ耐性細胞株、*2: n=6、*3: n=2 (個別値)、

*4: n=1、*5: 例数不明、*6: n=11

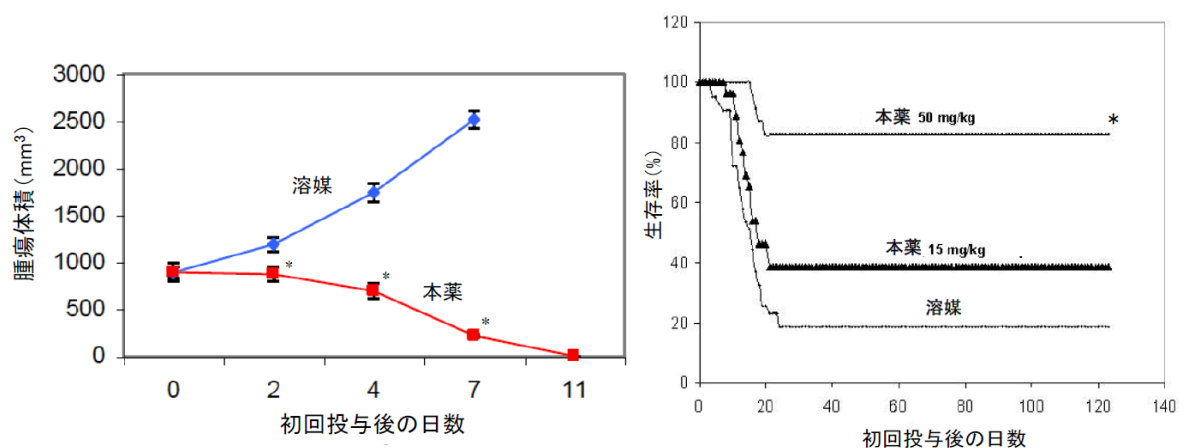
また、KU812 又は K562 細胞株を用いて、①Bcr-Abl の Abl チロシンキナーゼ活性、②Src ファミリーキナーゼである Lyn (Y397) の自己リン酸化活性、並びに③Bcr-Abl (Y245) 及び CrkL (Y207) のリン酸化に対する本薬の阻害作用がそれぞれに対する抗リン酸化タンパク抗体を用いて検討され、いずれも本薬の濃度依存的に阻害された。

さらに、CML 患者及び健康成人由来の未分化造血前駆細胞に対する本薬の増殖抑制作用が蛍光色素を用いて検討され、IC₅₀ 値はそれぞれ 90 及び >500nmol/L であった。

ii) *in vivo*

K562 細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウス (以下、「ヌードマウス」) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 850mm³ となった時点から、本薬 100mg/kg が 5 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、本薬の投与開始 2 日後から、溶媒 (0.5%メチルセルロース及び 0.4%Tween80) 群と比較して、本薬群で有意に腫瘍増殖が抑制された (下図、左)。

また、同様の方法により、腫瘍体積が約 500mm³ となった時点から、本薬 (0 (溶媒対照)、5、15 及び 50mg/kg) が 5 日間連日経口投与された結果、溶媒群と比較して、本薬 50mg/kg 群で有意に生存期間が延長した (下図、右)。



本薬の腫瘍増殖抑制作用

左図：平均値±標準誤差、n=11、*；溶媒群に対して $p < 0.01$ （対数変換値に対する分散分析）

右図：本薬 0 (溶媒対照)、15 及び 50mg/kg 群についてそれぞれ n=43、18 及び 15、5mg/kg 群での生存率は溶媒対照の結果と同様であり記載を省略した、*；溶媒群に対して $p < 0.0001$ （log-rank 検定）

3) 変異型 *BCR-ABL* 融合遺伝子導入細胞株に対する増殖抑制作用（報告書 J Clin Oncol 2009; 20: 469-71 [参考資料]）

イマチニブに耐性を示す変異型 *BCR-ABL* 融合遺伝子を導入したマウス骨髄 Pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が検討され、 IC_{50} 値及び相対活性*は下表のとおりであった。本薬は、検討した 18 種類の変異型のうち、16 種類に対して活性（相対活性が 10 倍以内）を示した、と申請者は説明している。

*：本薬の野生型 Bcr-Abl 発現細胞株に対する IC_{50} 値と変異型 Bcr-Abl 発現細胞株に対する IC_{50} 値との比

各遺伝子導入細胞に対する本薬の増殖抑制作用

Bcr-Abl			IC_{50} 値 (nmol/L)		野生型に対する 本薬の相対活性
			本薬	イマチニブ	
野生型			41.61	527	1.00
変異型	P-Loop	L248V	147.4	1,866	2.97
		G250E	179.2	3,613	4.3
		Q252H	33.67	733.6	0.8
		Y253F	40	1,888	0.96
		E255K	394	3,174	9.47
		E255V	230.1	8,953	5.53
	非 P-Loop	D276G	25	1,147	0.6
		E279K	39.7	1,872	0.95
		V299L	1,086	813.7	26.1
		T315I	1,890	9,221	45.4
		F317L	100.7	1,370	2.4
		M351T	29.09	926.6	0.7
		F359V	38.59	1,509	0.93
		L384M	19.54	674.4	0.47
		H396P	18.07	1,280	0.43
		H396R	33.65	2,058	0.81
		G398R	48.13	185.4	1.16
		F486S	96.13	4,267	2.31

平均値、n≥3

4) 代謝物の薬理作用（報告書 RPT-77627 [参考資料]）

本薬の主代謝物である M2（酸化的脱塩素体）、M5（N-脱メチル体）及び M6（N-オキシド体）（「3.（ii）＜提出された資料の概略＞（3）代謝」の項参照）について、Src のリン酸化に対する阻害作用及び SRC 遺伝子を導入して形質転換した線維芽細胞の増殖に対する抑制作用が検討され、IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

本薬及び代謝物の Src に対する阻害作用及び細胞増殖抑制作用

		IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
		本薬	M2	M5	M6
酵素活性阻害作用	ELISA 法	1.3	—	1.1	—
	FRET 法	3.5	11.1	—	3.7
細胞増殖抑制作用		100	4,100	1,700	5,000

例数不明、—：未実施

(2) 副次的薬理試験（報告書 RPT-52666、75400039-2 [参考資料]、75400039-3 [参考資料]）

62 種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル等とそのリガンドとの結合に及ぼす本薬（10μmol/L）並びに M2 及び M5（いずれも最大 10μmol/L）の影響が検討された。その結果、本薬によりリガンドとの結合が 50%以上阻害された受容体等における阻害率は下表のとおりであった。本薬は各種受容体及びトランスポーターに対して阻害活性を示したことから、Bcr-Abl 及び Src 以外に本薬が作用する可能性は否定できないと考える、と申請者は説明している。

本薬による受容体等とリガンドとの結合阻害

受容体等	阻害率 (%)
アドレナリン受容体 α1	76、83
アドレナリン受容体 α2	60、61
ヒスタミン H2 受容体	77、81
中枢性ムスカリン受容体	64±9*
ナトリウムイオンチャネル site2	62、69
セロトニントランスポーター	66、76
シグマ受容体	69、80
ニューロキニン A 受容体	54、72

n=2（個別値）、*：n=3（平均±標準誤差）

また、M2 及び M5 は、それぞれ 10 及び 14 種の受容体、トランスポーター、イオンチャネル等に対して 50%以上の阻害活性を示した。しかしながら、当該阻害活性を示した濃度は、ヒトにおける最高血漿中濃度*よりも高濃度（それぞれ 17 及び 28 倍超）であったことから、Abl 及び Src 以外に M2 及び M5 が作用する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

*：B1871023 試験において本薬 500mg を単回経口投与した際の M2 の C_{max} 及び M5 の非結合型 C_{max}（C_{max} にヒトにおける非結合型分率 0.055 を乗じて算出）はそれぞれ 55.5 及び 5.0nmol/L。なお、M2 は緩衝液及び血漿中で不安定であることが示唆されたため、血漿タンパク結合試験が実施されていない。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（報告書 RPT-51764）

ラット（雌 8 例/群）に本薬（0（溶媒対照）、100、300 及び 600mg/kg）が単回経口投与され、感覚、運動、行動及び直腸温に対する影響が検討された。その結果、300 及び 600mg/kg 群で歩行障害の発現率の増加、並びに検討された全用量群で瞳孔径減少が認められた。

歩行障害については軽度であり、投与 24 時間後において溶媒群と本薬群との間に有意な差は認められなかったことから、毒性学的意義の乏しい変化であると考えるが、瞳孔径減少については、本薬のムスカリン受容体に対する阻害作用による可能性が考えられる、と申請者は説明している。

2) 心血管系及び呼吸器に及ぼす影響

i) hERG 電流に及ぼす影響 (報告書 RPT-54968、RPT-61333)

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (以下、「hERG」) を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、本薬の hERG カリウム電流に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬は、hERG カリウム電流を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 値*1 は 0.3 及び 0.7 µmol/L であった。なお、当該濃度は本薬のヒトの曝露量*2 の 11 倍以上であった。

*1: 最初の試験において希釈過誤があったため、再現性を確認するために追加試験を実施したが、1 回目の試験において得られた本薬濃度は IC₅₀ 値を算出するのに十分であったことから、試験は成立していると判断された。

*2: B1871007 試験において、日本人 CML 患者に 500mg/1 日 1 回反復経口投与した時の第 15 日の C_{max} (226ng/mL) に非結合型分率 0.063 を乗じて算出した。

ii) 心血管系に及ぼす影響 (報告書 RPT-51769、RPT-50437 [参考資料]、SP3810 [参考資料]、SP6211 [参考資料])

イヌ (雌雄各 4 例/群) に本薬 (0 (溶媒対照)、2、5 及び 10mg/kg) が、7 日間間隔の四期クロスオーバーで単回経口投与され、動脈圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬 10mg/kg 群では、一過性の心拍数の増加が認められた。

イヌ (雄 3 例) に本薬 (0 (溶媒対照)、3、7 及び 15mg/kg) が 1~2 週間の休薬期間を挟んで、用量漸増的にそれぞれ単回静脈内投与され、動脈圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与により、一過性の心拍数の減少、平均血圧の上昇及び QTc 間隔の延長が認められた。

ラット (雄 9 例、溶媒対照は 10 例) に本薬 (0 (溶媒対照)、50mg/kg) が 1 日 1 回 8 週間連日経口投与され、心エコー検査を実施し、心臓の形態及び機能への影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

ラット (雌雄各 15 例) に本薬 (0 (溶媒対照)、50mg/kg) が 1 日 1 回 6 カ月間連日経口投与された結果、雌において軽度の心肥大が認められたものの、雌雄ともに心機能への影響は認められなかった。

以上の結果より、イヌを用いた 1 試験において QTc 間隔の延長が認められており、ヒトにおいても本薬投与により QT 間隔が延長する可能性は否定できないと考えることから、当該リスクについては、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

3) 呼吸系に及ぼす作用 (報告書 RPT-51763)

ラット (雌 8 例/群) に本薬 (0 (溶媒対照)、100、300 及び 600mg/kg) が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、イマチニブ、ダサチニブ水和物 (以下、「ダサチニブ」) 又はニロチニブ塩酸塩水和物 (以下、「ニロチニブ」) に抵抗性の BCR-ABL 融合遺伝子陽性 CML に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

イマチニブ、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性の BCR-ABL 融合遺伝子陽性 CML に対する本薬の有効性について

申請者は、CML の病因及び本薬の作用機序について、以下のように説明している。

95% 超の CML 患者において BCR-ABL 融合遺伝子が形成され、CML 細胞の増殖等に寄与している (Wintrobe's Clinical Hematology 13th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) 等)。また、Src ファミリーの活性化が Bcr-Abl の恒常的活性化及び細胞の形質転換に

関与していることが報告されており (J Biol Chem 2006; 281: 30907-16)、一部の CML 細胞の増殖等に Src が関与している可能性が考えられる。

以上の CML の病因を踏まえると、本薬は Abl 及び Src チロシンキナーゼに対する阻害剤であり、当該チロシンキナーゼを阻害することにより、BCR-ABL 融合遺伝子陽性 CML 細胞の増殖を抑制すると考える。

本薬は、本薬と同様に Bcr-Abl の Abl チロシンキナーゼを阻害するイマチニブ、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性の BCR-ABL 融合遺伝子陽性 CML 患者に対して使用される薬剤であること (「4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付けについて」の項参照) から、機構は、イマチニブ、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性の BCR-ABL 融合遺伝子陽性 CML に対する本薬の有効性について、薬理学的観点から説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬、イマチニブ、ダサチニブ及びニロチニブの薬理学的な特性の異同は下表のとおりであり、いずれの薬剤も CML 細胞の増殖に寄与する Bcr-Abl を阻害する点では同じであるが、Bcr-Abl 経路の活性化に寄与すると考えられている Src ファミリーに対する阻害作用の点では各薬剤間で差異が認められる (Am Soc Hematol Educ Program 2009: 461-76)。また、各薬剤が結合する Abl の立体構造は異なる (Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 3395-400) ため、Abl チロシンキナーゼ領域の点突然変異の種類により、各薬剤の有効性が異なると考えられる。実際に、本薬は、イマチニブに耐性を示す変異型 BCR-ABL 融合遺伝子を導入したマウス骨髄 Pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株の増殖を抑制した (「<提出された資料の概略> (1) 3) 変異型 BCR-ABL 融合遺伝子導入細胞株に対する増殖抑制作用」の項参照)。

本薬、イマチニブ、ダサチニブ及びニロチニブの作用機序

		本薬	イマチニブ	ダサチニブ	ニロチニブ
阻害作用*1	Bcr-Abl、c-Abl	阻害する	阻害する	阻害する	阻害する
	Src ファミリー	阻害する	阻害しない	阻害する	阻害しない
結合する Abl 立体構造		中間型*2	不活性型*3	活性型*4 及び 不活性型	不活性型

*1: IC₅₀ 値が臨床用量をヒトに投与したときの非結合型 C_{max} (各薬剤の添付文書を参照) の 10 倍未満となった場合に、阻害作用があると定義された、*2: 活性化ループが開放されているが、触媒作用は活性化されていない状態、*3: 活性化ループが閉鎖され、触媒作用が活性化されていない状態、*4: 活性化ループが開放され、触媒作用が活性化されている状態

以上の点、並びに BCR-ABL 融合遺伝子陽性 CML 細胞がイマチニブ、ダサチニブ又はニロチニブに対する抵抗性を獲得する機序として、①Abl のチロシンキナーゼ領域の変異、②BCR-ABL 融合遺伝子の増幅、③薬物トランスポーターの関与及び④Bcr-Abl 以外の分子を介したシグナル伝達系の活性化の可能性が考えられており、このうち①が最も重要と考えられていること (Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009: 461-76) 等も考慮すると、イマチニブ、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性の BCR-ABL 融合遺伝子陽性 CML 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は概ね受入れ可能と考える。ただし、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択といった観点から、本薬の有効性と上記①との関係に関する情報は重要となる可能性があるため、今後も引き続き情報収集等を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態 (以下、「PK」) は、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにお

いて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

(1) 吸収

1) 単回投与

雌性マウスに本薬 5mg/kg を単回静脈内投与、及び本薬 50mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿中濃度が検討された（下表）。静脈内投与時における本薬の CL はマウスの肝血流量（約 5.4L/h/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）の約 50%に相当した。また、本薬の Vd_{ss} はマウスの体内総水分量（0.6～0.7L/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と比較して高値を示したことから、マウスにおいて、本薬の組織移行性は高いことが示唆された、と申請者は説明している。

雌雄ラットに本薬 5mg/kg を単回静脈内投与（急速静注）及び本薬 50mg/kg を単回経口投与並びに雄性ラットに本薬 20 及び 60mg/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。雄雌ともに、本薬を静脈内投与した際の CL はラットの肝血流量（約 3.3L/h/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と同程度であった。静脈内投与時における本薬の CL は用量によらず概ね一定であったことから、検討された用量範囲では、本薬の PK は線形性を示す、と申請者は説明している。本薬 5mg/kg を単回静脈内投与した場合、雌と比較して、雄における本薬の CL は高値を示し、また t_{1/2} は短かった。Vd_{ss} は雌雄で同程度であり、ラットの体内総水分量（約 0.7L/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と比較して高値を示したことから、ラットにおいて、本薬の組織移行性は高いことが示唆された。経口投与時における C_{max} 及び AUC_{0-∞} は雄と比較して雌で高値を示し、当該性差の要因として、①ラットにおいて、本薬の固有クリアランス（以下、「CL_{int}」）は雌と比較して雄で高値を示したこと（「(3) 1) *in vitro* 代謝」の項参照）、及び②ラットにおける本薬の代謝に関与する代謝酵素は明確ではないものの、ラットではシトクロム P450（以下、「CYP」）の発現量又は代謝活性に性差が報告されていること（Drug Metab Rev 1998; 30: 441-98）を踏まえると、本薬の代謝における性差が影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

雌性イヌに、本薬 2mg/kg の単回静脈内投与、並びに摂食下及び絶食下での本薬 5mg/kg の単回経口投与を、1 週間の休薬期間を設けて順に実施し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。静脈内投与時における本薬の CL はイヌの肝血流量（約 1.9L/h/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）の約 50%に相当した。また、本薬の Vd_{ss} はイヌの体内総水分量（0.6L/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と比較して高値を示したことから、イヌにおいて、本薬の組織移行性は高いことが示唆された、と申請者は説明している。本薬の AUC_{0-∞} は絶食下投与と比較して摂食下投与で高値を示した。

各動物種における本薬の PK パラメータ

動物種	投与経路	食餌	投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} *1 (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL (L/h/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	BA (%)
マウス*2	静脈内	自由摂食	5	雌	3*3	1,049	—	4.8	2,220	2.25	11.5	—
	経口	自由摂食	50	雌	3*3	1,509	4.0	4.2	11,677	—	—	52.6
ラット	静脈内	自由摂食	5	雄	3	646±86	—	2.5±0.3	655±64	7.68±0.72	15.2±2.2	—
				雌	4	723±53	—	4.3±0.3	1,194±126	4.22±0.45	17.1±1.0	—
	経口	自由摂食	50	雄	4	224±62	3.0±1.2	3.7±1.0	1,507±409	—	—	23.0
				雌	4	834±337	5.5±1.9	5.4±1.0	7,099±2,731	—	—	59.5
	静脈内	自由摂食	20	雄	3	4,058±1,083	—	2.5、2.7*4	2,957、3,177*4	6.76、6.30*4	13.8、10.8*4	—
			60	雄	4	14,911±10,453	—	3.8±0.7	10,291±3,313	6.31±1.98	19.4±11.3	—
イヌ	静脈内	定時摂食	2	雌	4	605±247	—	13.5±0.7	2,449±1,104	0.91±0.29	13.5±4.1	—
	経口	絶食	5	雌	4	206±99	1.3±0.5	13.5±3.5	3,091±1,773	—	—	49.6±14.8
		定時摂食	5	雌	4	230±87	2.3±1.3	17.7±3.8	3,835±1,525	—	—	64.0±12.3

平均値±標準偏差、BA：バイオアベイラビリティ、—：算出せず、*1：静脈内投与では投与開始 5 分後の血漿中濃度、*2：測定時点ごとに異なるマウスから採血されたため、PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の算術平均に基づき算出、*3：測定時点ごとの例数、*4：n=2

2) 反復投与

①雌雄ラットに本薬 10、30 及び 70mg/kg を 1 日 1 回 1 カ月間連日経口投与、②雌雄ラットに本薬 10、30 及び 100mg/kg を 1 日 1 回 6 カ月間連日経口投与、並びに③雄性ラットに本薬 2.5、7.5 及び 25mg/kg、雌性ラットに 1.5、5 及び 15mg/kg を 1 日 1 回 26 週間連日経口投与し、本薬及び代謝物（M2（酸化的脱塩素体）及び M5（N-脱メチル体））の血漿中濃度が検討された（下表）。なお、検討②については、投与第 43 日以降に、高用量群の用量が 100mg/kg から 70mg/kg に減量された（以下、「100/70mg/kg 群」）（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 2) ラット 6 カ月間反復投与試験」の項参照）。

検討①において、投与第 28 日での本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は雌雄ともに 10mg/kg 群と 30mg/kg 群との間では用量比を上回って上昇したが、30mg/kg 群と 70mg/kg 群との間では概ね用量比例性を示した。30mg/kg 群において、本薬の累積係数（投与第 1 日に対する投与第 28 日の AUC_{0-24} の比）は雄及び雌でそれぞれ 1.3 及び 1.0 であり、反復投与に伴う本薬の蓄積はほとんど認められなかった。

検討②において、投与第 180 日での本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は雌雄ともに 10mg/kg 群と 30mg/kg 群との間では用量比を上回って上昇したが、30mg/kg 群と 100/70mg/kg 群との間では用量比を下回って上昇した。

検討③において、投与第 182 日での本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は雌雄ともに用量比を上回って上昇した。また、投与第 182 日での M2 の AUC_{0-24} は雄では未変化体の 3.4%未満であったが、雌では定量下限（5ng/mL）未満であり、M5 の AUC_{0-24} は雄及び雌でそれぞれ未変化体の 30 及び 2%であった。

いずれの投与期間の試験においても、反復投与時における本薬の C_{max} 及び AUC は雄と比較して雌で高値を示した。なお、本薬の曝露量に性差が認められた理由として、単回投与試験（「(1) 1) 単回投与」の項参照）と同様、本薬の代謝における性差が影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

以上の結果を基に、ラットにおける反復投与時の本薬の PK の線形性について、申請者は以下のように説明している。

本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は 1.5～30mg/kg の用量範囲では用量比を上回って上昇し、30mg/kg 以上の用量範囲では概ね用量比例性を示す傾向が認められていると考える。検討された用量範囲において、本薬の PK が線形性を示さなかったことについては、比較的低い用量範囲で本薬を投与した場合、用量増加に伴い、本薬の代謝酵素及び排泄トランスポーターが飽和するため、本薬の PK は非線形を示した一方、より高い用量範囲では、本薬の代謝酵素及び排泄トランスポーターが完全に飽和するため、本薬の PK は概ね線形性を示したと考える。

本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、反復経口投与）

検討	測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24} (ng・h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
①	1	30	154±16	607±74	1,293±172	5,023±673
		10	31±3.7	126±6	318±35	1,467±97
	28	30	156±13	539±125	1,686±171	5,017±439
		70	314±27	1,500±500	4,092±423	14,090±1,757
②	180	10	85±9	394±130	807±125	4,387±470
		30	346±82	1,222±395	3,810±423	15,405±2,363
		100/70*	503±18	1,474±68	7,630±313	22,692±1,737
③	182	2.5	18.8±2.7	—	244±76	—
		7.5	87.6±29.9	—	840±94	—
		25	349±113	—	5,127±1,038	—
		1.5	—	25.4±4.8	—	298±33
		5	—	162±20	—	1,902±203
		15	—	724±80	—	10,570±327

平均値±標準偏差、n=9、－：未実施、*：投与第43日以降に用量が100mg/kgから70mg/kgに減量された。

雄性ラットに本薬 50mg/kg を 1 日 1 回 56 日間連日経口投与した際、投与第 1、28 及び 56 日における本薬の AUC はそれぞれ 3,530、4,350 及び 5,370ng・h/mL、M5 の AUC はそれぞれ 1,270、1,250 及び 2,020ng・h/mL であり、反復投与に伴う本薬及び M5 の蓄積はわずかであった。また、投与第 1、28 及び 56 日における M5 の AUC はそれぞれ本薬の 36、29 及び 38%に相当した。

雌性ウサギに本薬 3、10 及び 30mg/kg を 1 日 1 回 10 日間連日経口投与した際、投与第 10 日における本薬の C_{max} 及び AUC は下表のとおりであり、概ね用量比例性を示した。

本薬の PK パラメータ（雌性ウサギ、反復経口投与）

投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)
3	129	4.0	1,308
10	505	2.0	5,451
30	1,857	2.0	14,002

測定時点ごとに異なるウサギから採血されたため PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の算術平均に基づき算出、4 例/測定時点

雌雄イヌに、摂食下で、本薬 0.5、1.5 及び 5mg/kg を 1 カ月間、並びに本薬 1、3 及び 10mg/kg を 9 カ月間 1 日 1 回連日経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。9 カ月間反復経口投与した際の本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ に明確な性差は認められず、投与第 273 日における本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は概ね用量比例性を示した。また、本薬の蓄積係数（投与第 1 日に対する投与第 273 日の AUC₀₋₂₄ の比）は 1.23～1.61 であり、反復投与に伴う本薬の蓄積はわずかであった。

本薬の PK パラメータ（雌雄イヌ、反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)		AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
1	1	4	34.2±11.6	38.9±6.6	396±51	506±26
	3	4	142±27	154±20	1,670±200	1,686±176
	10	7	652±166	419±77	6,805±1,180	4,891±621
273	1	4	34.9±9.4	66.4±44.6	575±141	823±313
	3	4	133±12	160±20	2,008±198	2,372±280
	10	7	583±166	513±112	8,265±1,981	6,657±1,340

平均値±標準偏差

3) *in vitro* での膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬のヒト消化管膜透過性が検討された。本薬 1、10 及び 100μmol/L での頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数（以下、「P_{app A→B}」）はそれぞれ 2.08×10^{-6} 、 2.96×10^{-6} 及び 5.93×10^{-6} cm/sec であり、P_{app A→B} が $1 \times 10^{-6} \sim 10 \times 10^{-6}$ cm/sec の場合を「中等度透過性」とする報告（Pharm Res 1997; 14: 763-6）を踏まえ、検討された濃度範囲において、本薬は「中程度透過性」を示すと判断した、と申請者は説明している。また、本薬 1、10 及び 100μmol/L での側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数（以下、「P_{app B→A}」）はそれぞれ 14.0×10^{-6} 、 14.3×10^{-6} 及び 6.87×10^{-6} cm/sec、排出比（P_{app B→A}/P_{app A→B}）はそれぞれ 6.7、4.8 及び 1.2 であり、本薬濃度の上昇に伴い本薬の排出が飽和することが示唆された。

(2) 分布

1) 組織分布

雄性アルビノラットに、 ^{14}C 標識した本薬（以下、「 ^{14}C 標識本薬」） 50mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法又は組織摘出法により放射能の組織分布が検討された。 ^{14}C 標識本薬投与後、放射能は速やかに広範囲の組織に分布し、精巣以外の組織において、投与 8 時間後までに組織中放射能濃度は最高値を示したが、精巣における放射能濃度は投与 24 時間後に最高値を示した。放射能濃度の AUC_{0-672} が高値を示した組織は、ハーダー腺、小腸、大腸、肝臓及び副腎であった（それぞれ 2,350、2,020、1,890、1,580 及び $1,510\mu\text{g eq}\cdot\text{h/g}$ ）。また、大部分の組織において、組織中/血漿中放射能濃度の AUC 比は 10 超であった。一方、いずれの測定時点においても、脳放射能濃度は定量下限（ $0.162\mu\text{g eq/g}$ ）未満であり、本薬及び代謝物はラットの血液脳関門をほとんど通過しなかった。ハーダー腺及び精巣を除く組織において、組織中放射能濃度は投与 168 時間後までに各組織の C_{max} の 10%未満にまで低下したが、ハーダー腺及び精巣では投与 168 時間後においてもそれぞれ C_{max} の 41 及び 98%に相当する放射能が検出された。

また、雄性有色ラットに、 ^{14}C 標識本薬 50mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、メラニン含有組織である皮膚及びブドウ膜への放射能の分布が検討された。その結果、皮膚及びブドウ膜ともに放射能の高い分布が認められた。特に、ブドウ膜における放射能の分布及び滞留は顕著であり、投与 24～672 時間後まで放射能濃度はほとんど変化せず（ $47.3\sim 64.4\text{ng eq/g}$ ）、血漿中放射能に対するブドウ膜中放射能の AUC_{0-672} の比は 4,840 であった。なお、血漿及び血液中放射能濃度の PK パラメータはアルビノラットを用いた検討結果と同様であった。以上より、本薬又は代謝物のメラニンへの親和性は高いことが示された、と申請者は説明している。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

^{14}C 標識本薬（100、1,000 及び $10,000\text{ng/mL}$ ）又は M5（50 及び 500ng/mL ）をマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿とインキュベートし、超遠心法（本薬）又は平衡透析法（M5）を用いて、本薬及び M5 の血漿タンパク結合が検討された。本薬及び M5 の血漿タンパク非結合型分率（各濃度の平均値）は、マウスではそれぞれ 5.0～7.4 及び 4.7～5.1、ラットではそれぞれ 5.6～7.0 及び 5.9～6.5、ウサギではそれぞれ 2.4～3.3 及び 2.1～2.4、イヌではそれぞれ 3.9～4.6 及び 2.0～2.1、ヒトではそれぞれ 6.1～6.7 及び 5.2～5.8%であった。以上より、いずれの動物種においても、検討された濃度範囲において、本薬及び M5 の血漿タンパク結合率は高値を示し、また、本薬及び M5 の血漿タンパク結合率に明確な濃度依存性は認められなかった、と申請者は説明している。

本薬（ $1\mu\text{mol/L}$ ）を、生理学的濃度に相当するヒト血清アルブミン（ $590\mu\text{mol/L}$ ）及び $\alpha 1$ -酸性糖タンパク（ $20\mu\text{mol/L}$ ）とインキュベートした結果、本薬の非結合率はヒト血清アルブミン及び $\alpha 1$ -酸性糖タンパクについてそれぞれ 4.6 及び 28.6%であった。以上より、ヒト血漿中において、本薬の主な結合タンパクはアルブミンであると考え、と申請者は説明している。

本薬（ $1\mu\text{mol/L}$ ）をラット、イヌ及びヒトの血液とインキュベートした結果、本薬の血液/血漿中濃度比はラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 1.6、0.9 及び 1.2 であった。

雄性マウス、雄性ラット及び雄性イヌにそれぞれ ^{14}C 標識本薬 50、50 及び 5mg/kg を単回経口投与した結果、血液/血漿中放射能濃度比（各測定時点における平均値）は、マウス、ラット及びイヌでそれぞれ 0.95～1.26、0.97～1.31 及び 0.82～0.97 であった。

以上より、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおいて、本薬又は代謝物は血球及び血漿に概ね均等に分布することが示唆された、と申請者は説明している。

3) 胎盤透過性及び胎児移行性

妊娠ラット（妊娠 19 日）に、 ^{14}C 標識本薬 10mg/kg を単回経口投与し、羊水、母動物における血漿、胎盤及び胎児における放射能濃度が検討された（下表）。母動物における血漿

中の放射能濃度の $C_{\max}$ と比較して、胎盤中の放射能濃度はいずれの測定時点においても高値を示し、胎児中の放射能濃度は投与 8 及び 24 時間後において高値を示した。母動物における血漿中の放射能濃度に対する胎盤、胎児及び羊水中の放射能濃度の AUC_{0-72} の比はそれぞれ 21、2.9 及び 2.2 であった。

以上より、本薬又は代謝物は胎盤を通過し、胎児に移行することが示された、と申請者は説明している。

各試料中における放射能の PK パラメータ

測定試料	$C_{\max}$ (ng eq/g) *1	$T_{\max}$ (h)	AUC_{0-72} (ng eq·h/g) *2
血漿 (母動物)	398	4	7,326
胎盤	4,855	8	155,456
羊水	355	24	16,040
胎児	515	8	20,923

測定時点ごとに異なるラットから採血されたため、PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度に基づき算出、1 例/測定時点、*1：母動物血漿及び羊水では ng eq/mL、*2：母動物血漿及び羊水では ng eq·h/mL

(3) 代謝

1) *in vitro* 代謝

^{14}C 標識本薬を雄性マウス、雌雄ラット、雄性イヌ及びヒトの肝ミクロソーム、雄性ラット及び雄性イヌの初代培養肝細胞、並びにヒトの凍結肝細胞とインキュベートし、本薬の代謝物が検討された。なお、用いられた ^{14}C 標識本薬の濃度は、マウス及びラットの肝ミクロソームを用いた検討では 100 $\mu\text{mol/L}$ 、イヌ及びヒトの肝ミクロソームを用いた検討では 50 $\mu\text{mol/L}$ 、肝細胞を用いた検討では 5 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ であった。その結果、ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、本薬の主な代謝物として、M2 及び M5 が検出され、その他の代謝物として、M1 (M2 の *N*-脱メチル体)、M4 (*O*-脱メチル体)、M6 (*N*-オキシド体) 及び M7 (M4 のグルクロン酸抱合体) が検出された。また、ヒト肝細胞を用いた検討において、本薬の主な代謝物として、M5 及び M6 が検出され、その他の代謝物として、M2 及び M7 が検出された。ヒト以外の動物試料を用いた検討で認められた主な代謝物は、ヒト試料を用いた検討と同様であった。

以上より、ヒトにおける本薬の主な代謝経路は、*N*-脱メチル化、酸化的脱塩素化及び *N*-オキシド化であると考えられ、検討された他の動物種においても、ヒトと同様の代謝経路が存在することが示唆された、と申請者は説明している。

^{14}C 標識本薬を雄性マウス、雌雄ラット、雄性イヌ及びヒトの肝ミクロソームとインキュベートし、 CL_{int} が検討された。検討に用いられた ^{14}C 標識本薬の濃度は、マウス及びラットの肝ミクロソームを用いた検討では 5～500 $\mu\text{mol/L}$ 、イヌ及びヒトの肝ミクロソームを用いた検討では 1～100 $\mu\text{mol/L}$ であった。なお、 CL_{int} は、各動物種で認められた M2、M5 及び M6 の生成速度を基に算出された。その結果、本薬の CL_{int} は、マウス、雄性ラット、雌性ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 2.0、7.4、1.4、196 及び 241 $\mu\text{L/min/mg}$ であり、イヌ及びヒトで高値を示した。また、雄性ラットにおける CL_{int} は雌性ラットと比較して高値を示したことから、ラットにおける本薬の代謝は雌と比較して雄で速やかであることが示唆された、と申請者は説明している。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種を検討することを目的として、以下の検討が実施された。当該検討結果を基に、ヒトにおける本薬の代謝には、主に CYP3A4 が関与すると考えられる、と申請者は説明している。

- ^{14}C 標識本薬 (50 $\mu\text{mol/L}$) を、非特異的な CYP 阻害剤である benzyylimidazole 及び各 CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) の阻害剤存在下で、ヒト肝ミクロソームとインキュベートした結果、非特異的な CYP 阻害剤又は CYP3A4/5

阻害剤の存在下において本薬の代謝はともに 90%以上阻害されたが、その他の CYP 分子種の阻害剤は本薬の代謝にほとんど影響を及ぼさなかった。

- ^{14}C 標識本薬 (5 及び $50\mu\text{mol/L}$) を、遺伝子組換えヒト CYP (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) とインキュベートした結果、CYP3A4 発現系においてのみ本薬の代謝が認められた。

ヒトにおける本薬の代謝に対するフラビン含有モノオキシゲナーゼ (以下、「FMO」) 分子種の関与を検討することを目的として、以下の検討が実施された。当該検討結果を基に、腎ミクロソームにおける M6 の生成には FMO が関与すると考えられるが、ヒト肝ミクロソームにおける M6 の生成には主に CYP3A4 が関与し、FMO の関与は小さいと考える、と申請者は説明している。

- ^{14}C 標識本薬 ($20\mu\text{mol/L}$) を遺伝子組換えヒト FMO (FMO1、3 及び 5) とインキュベートした結果、検討されたいずれの FMO 分子種の発現系においても本薬の代謝が認められたが、生成した代謝物は M6 のみであった。また、本薬に対する酵素活性は FMO1、3 及び 5 発現系の順に高かった (それぞれ 367 、 216 及び 8.8pmol/min/mg)。
- ^{14}C 標識本薬 ($20\mu\text{mol/L}$) をヒト腎ミクロソームと、CYP3A4 阻害剤 (ケトコナゾール) 存在下でインキュベートした結果、M6 の生成はほとんど阻害されなかった (阻害率: 20%未満) が、腎ミクロソームを 50°C で熱処理することにより FMO を不活化した場合には、M6 の生成が 85%以上阻害された。また、肝ミクロソームを用いて同様の検討を行った結果、M6 の生成はケトコナゾール存在下では 90%以上阻害されたが、FMO を不活化させた場合にはほとんど影響を受けなかった。

ヒトにおける血漿中代謝物として、M13 (M2 のグルクロン酸抱合体) が認められた (「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 1) 海外第 I 相試験」の項参照) ことから、M2 (0.5 又は $5\mu\text{mol/L}$) を遺伝子組換えヒトウリジン二リン酸グロクロニルトランスフェラーゼ (以下、「UGT」) (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) とインキュベートし、M2 のグルクロン酸抱合に関与する UGT 分子種が検討された。その結果、検討されたいずれの UGT 分子種の発現系においても、M2 のグルクロン酸抱合体の生成が認められた。

2) *in vivo* 代謝

雄性マウスに ^{14}C 標識本薬 50mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿及び糞中における代謝物に関する以下の検討結果が提出された。

- 検討されたすべての測定時点 (投与 $0.25\sim 24$ 時間後) において、血漿中には主に未変化体が検出され (血漿中放射能の $70\sim 89\%$ に相当)、主な代謝物として M5 及び M6 が検出された (それぞれ血漿中放射能の最大 10.6 及び 5.8% に相当)。
- 投与 24 時間後までの尿中には主に未変化体、M5 及び M6 が検出された (それぞれ尿中放射能の 45.8 、 22.0 及び 21.1% に相当)。
- 投与 24 時間後までの糞中には主に未変化体が検出され (糞中放射能の 66.4% に相当)、主な代謝物として M5 が検出された (糞中放射能の 14.3% に相当)。

雌雄ラットに ^{14}C 標識本薬 50mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿及び糞中における代謝物に関する以下の検討結果が提出された。

- 雌雄ともに、血漿中には主に未変化体が検出された。投与 4 、 8 及び 24 時間後における血漿中放射能に占める未変化体の割合は、雄ではそれぞれ 55.9 、 57.8 及び 35.6% 、雌ではそれぞれ 79.6 、 83.1 及び 77.8% であった。血漿中代謝物として、雌雄ともに M4、M5、M6、M9 (構造未同定) 及び M10 (構造未同定) が検出され、本薬の代謝プロフ

ァイルに明確な性差は認められなかった。なお、雄性ラットを用いた反復投与試験において、反復投与時の血漿中に M3 (M2 の酸素付加体) が検出された。

- 雄及び雌の尿中に排泄された未変化体の割合 (尿中放射能に対する%) は、投与 0～8 時間後ではそれぞれ 7.2 及び 18.8%、投与 8～24 時間後ではそれぞれ 8.0 及び 14.6% であった。雌雄ともに主な尿中代謝物は M6 であり、雄及び雌の尿中放射能に占める M6 の割合は投与 8 時間後ではそれぞれ 24.2 及び 61.0%、投与 8～24 時間後ではそれぞれ 32.2 及び 66.1% であった。
- 投与 8～24 時間後までの糞中には主に未変化体が検出され、糞中放射能に占める未変化体の割合は雄及び雌でそれぞれ 84.2 及び 82.0% であった。糞中代謝物として、雌雄ともに M2、M4 及び M5 が微量検出された。

雄性イヌに ^{14}C 標識本薬 5mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿及び糞中における代謝物に関する以下の検討結果が提出された。

- 血漿中には主に未変化体が検出され、投与 2、4、8 及び 24 時間後における血漿中放射能に占める未変化体の割合はそれぞれ 76.8、66.3、78.7 及び 86.7% であった。また、主な血漿中代謝物として、M5 及び M6 が検出された。血漿中放射能に占める M5 の割合は投与 4 時間後に最も高値 (20.3%) を示した後、投与 24 時間後には 2.8% にまで低下し、 AUC_{0-24} は未変化体の 13.7% に相当した。一方、血漿中放射能に占める M6 の割合は測定時点によらず同様であった (7.8～10.2%)。
- 尿中放射能に占める未変化体の割合は投与 0～8 時間後、投与 8～24 時間後及び投与 24～48 時間後でそれぞれ 19.0、50.3 及び 54.5% であった。また、主な尿中代謝物として M6 が検出された (尿中放射能の 20.1～34.8% に相当)。
- 投与 48 時間後までの糞中には主に未変化体が検出され、糞中放射能に占める未変化体の割合は投与 0～24 時間後及び投与 24～48 時間後でそれぞれ 62.6 及び 61.6% であった。また、主な糞中代謝物として M5 が検出された (糞中放射能の 28.5～32.1% に相当)。

(4) 排泄

1) 尿及び糞中排泄

雄性ラットに、 ^{14}C 標識本薬 50mg/kg を単回経口投与した際、投与 120 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する%、以下、同様) はそれぞれ 1.3 及び 98% であった。また、雄性イヌに、 ^{14}C 標識本薬 5mg/kg を単回経口投与した際、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 1.3 及び 93% であった。

以上より、ラット及びイヌにおいて、本薬及び代謝物は主に糞中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

また、ラット及びイヌに ^{14}C 標識本薬を経口投与した際、糞中に検出された未変化体、M2 及び M5 について (「(3) 2) *in vivo* 代謝」の項参照)、胆汁中排泄に関する検討は実施していないが、ラットにおける M2 及び M5 の血漿中濃度推移 (「(1) 吸収」の項参照) から腸肝循環の寄与を示唆する二峰性の推移は認められておらず、腸肝循環が本薬の PK に及ぼす影響は大きくないと考える、と申請者は説明している。

2) 乳汁中排泄

授乳中の雌性ラット (分娩 14 日後) に ^{14}C 標識本薬 10mg/kg を単回経口投与し、放射能の乳汁中排泄が検討された。投与 2、6 及び 24 時間後における乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度と比較して高値を示し、乳汁中/血漿中放射能の AUC_{0-24} 比は 7.8 であった。また、出生児/母動物血漿中放射能の AUC_{0-48} 比は 2.6 であった。

以上より、本薬及び代謝物は乳汁中に排泄されることが示された、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

本薬 (0.1~100 μ mol/L) 存在下で、CYP 分子種 (1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5) の基質をそれぞれヒト肝ミクロソームとインキュベートし、CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C19、2D6 及び 3A4/5 の基質の代謝に対する阻害作用を示し、 K_i 値はそれぞれ 27、10 及び 27~132 μ mol/L であった。一方、検討された最高濃度においても、本薬は、CYP1A2、2A6、2C8 及び 2C9 の基質の代謝に対する明確な阻害作用を示さなかった。また、CYP2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 に対する本薬の時間依存的な阻害作用を検討した結果、検討されたいずれの CYP 分子種に対しても本薬は時間依存的な阻害作用を示さなかった。

以上より、本薬は CYP2C19、2D6 及び 3A4/5 に対して阻害作用を示したが、①当該 CYP 分子種に対する本薬の K_i 値、及び②日本人 CML 患者に本薬 500mg を 1 日 1 回連日経口投与した際の定常状態における C_{max} の結果 (平均値 : 0.43 μ mol/L) (「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 4) 国内第 I / II 相試験」の項参照) を踏まえると、臨床使用時において、本薬が CYP2C19、2D6 及び 3A4/5 の阻害を介した薬物動態学的相互作用を示す可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

2) 酵素誘導

ヒト肝細胞を本薬 (0.48~9.5 μ mol/L) で 2 日間処置し、CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4 の mRNA 発現量、並びに CYP3A4 の酵素活性が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種についても、mRNA 発現量及び酵素活性の上昇は認められなかった。なお、CYP3A4 の酵素活性は、本薬を 9.5 μ mol/L で処置した際に低下したが、本薬の CYP3A4 に対する阻害作用 (「1) 酵素阻害」の項参照) に起因すると考える、と申請者は説明している。

以上より、検討された最高濃度 (申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max} (平均値 : 0.43 μ mol/L) の約 22 倍に相当) においても、本薬は CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4 に対する誘導作用を示さなかったことから、臨床使用時において、本薬が CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4 の誘導を介した薬物動態学的相互作用を示す可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

3) トランスポーター

Caco-2 細胞株を用いて、本薬 10 μ mol/L における P-糖タンパク (以下、「P-gp」) を介した膜透過が検討された。その結果、本薬の排出比 ($P_{app\ B \rightarrow A} / P_{app\ A \rightarrow B}$) は、P-gp 阻害剤非存在下では 4.8 であったが、P-gp 阻害剤であるベラパミル存在下では 1.8 に低下したことから、本薬は P-gp の基質であることが示唆された、と申請者は説明している。

また、本薬 1 μ mol/L を、P-gp 及び CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール (1、10 及び 100 μ mol/L)、P-gp 阻害剤であるベラパミル (100 μ mol/L)、乳癌耐性タンパク (以下、「BCRP」) 阻害剤である KO-143 (5 μ mol/L)、又は多剤耐性関連タンパク (以下、「MRP」) 阻害剤である MK-571 (100 μ mol/L) 存在下で Caco-2 細胞株とインキュベートし、Caco-2 細胞株において、本薬の輸送に関与する P-gp 以外の薬物排出トランスポーターが検討された。その結果、ケトコナゾールは濃度依存的に本薬の $P_{app\ A \rightarrow B}$ を増加させるとともに、 $P_{app\ B \rightarrow A}$ を減少させ、ケトコナゾール非存在下及び 100 μ mol/L 存在下での本薬の排出比はそれぞれ 16.4 及び 1.0 であった。また、ベラパミル、KO-143 及び MK-571 存在下において、本薬の排出比はそれぞれ 93、66 及び 74%阻害された。

以上より、本薬は P-gp、BCRP 及び MRP の基質であることが示唆されたが、Caco-2 細胞株における本薬の膜透過性は中等度であったこと (「(1) 3) *in vitro* での膜透過性」の項参照) に加え、マウス、ラット及びイヌにおける本薬の BA の結果 (「(1) 吸収」の項参照)

を踏まえると、*in vivo* での本薬の吸収において、P-gp、BCRP 及び MRP を介した排出の寄与は小さいと考えられる、と申請者は説明している。

本薬 1 及び 25 μ mol/L を、肝取込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）1B1 及び 1B3 阻害剤の rifamycin SV 存在下で、ヒト肝細胞とインキュベートし、OATP1B1 及び 1B3 を介した本薬の輸送が検討された。本薬 1 μ mol/L での肝取込み速度は rifamycin SV 存在下において 15%阻害されたが、本薬 25 μ mol/L での検討では本薬の肝取り込み速度に対する rifamycin SV の明確な影響は認められなかった。以上より、肝細胞への本薬の取込みにおける OATP1B1 及び 1B3 の寄与は小さいと考える、と申請者は説明している。

Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介したジゴキシンの輸送に対する本薬（0.5～50 μ mol/L）の阻害作用を検討した結果、本薬は当該輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 2 μ mol/L であった。

以上の結果より、本薬が P-gp の阻害を介した薬物動態学的相互作用を示す可能性について、申請者は以下のように説明している。

P-gp に対する本薬の IC₅₀ 値（2 μ mol/L）、及び申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max}（総濃度及び非結合型濃度はそれぞれ 0.43 及び 0.027 μ mol/L）を比較した場合、本薬が P-gp の阻害を介した薬物動態学的相互作用を示す可能性は低いと考えられる。しかしながら、申請用法・用量で本薬を投与した際の消化管内本薬濃度の最大値は 3.8mmol/L（1 回投与量 500mg が水 250mL に溶解すると仮定して算出）であることが推定されることから、本薬が小腸に発現する P-gp を阻害する可能性があると考えられる。したがって、本薬と P-gp 基質（ダビガトランエテキシラート）との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験を実施中であり、20 年 月に試験成績が得られる予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明は受け入れられると判断した。

組織分布について

有色ラットを用いた組織分布試験の結果、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への親和性は高いことが示されていること（「<提出された資料の概略>（2）1）組織分布」の項参照）から、機構は、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CML 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（B1871007 試験、63 例）及び海外第 I / II 相試験（B1871006 試験、570 例）において発現した、メラニン含有組織である眼組織及び皮膚組織に関連する Grade 3 以上の有害事象は、発疹を除きわずかであった。また、B1871007 試験及び B1871006 試験における Grade 3 以上の発疹の発現率はそれぞれ 11%（7 例）及び 6.7%（38 例）であったが、発疹により本薬の投与が中止された患者はそれぞれ 1.6%（1 例）及び 0.7%（4 例）に認められたのみであった（「4.（iv）（2）国内第 I / II 相試験（B1871007 試験）」及び「4.（iv）（16）海外第 I / II 相試験（B1871006 試験）」の項参照）。

以上より、B1871007 試験及び B1871006 試験において、メラニン含有組織である眼及び皮膚組織に関連する有害事象の発現が認められており、臨床使用時には当該有害事象の発現に注意する必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

in vivo 試験では、特記した試験を除き、2%ポリソルベート 80、0.5%メチルセルロース及び0.06%酢酸の溶液が溶媒として用いられた。

(1) 単回投与毒性試験

1) マウス単回投与試験

CD-1 マウス（雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒対照）及び 2,000mg/kg が単回経口投与された試験において、2,000mg/kg で死亡又は本薬投与による一般状態の変化は認められず、概略の致死量は 2,000mg/kg 超と判断された。

CD-1 マウス（雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、20、70 及び 200mg/kg が単回腹腔内投与された試験において、70mg/kg 以上の群で 12/12 例の死亡又は切迫屠殺動物が認められた。死亡又は切迫屠殺動物では、眼瞼下垂、脱水、自発運動低下、外観蒼白化、円背位、冷触感、爪先立ち歩行、流涙及び消化管の膨満が認められた。以上の結果より、本試験における概略の致死量は 20～70mg/kg と判断された。

2) ラット単回投与試験

SD ラット（雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、200、700 及び 2,000mg/kg が単回経口投与された試験において、2,000mg/kg 群で 6/6 例で死亡又は切迫屠殺動物が認められた。700mg/kg 以上の群で、体重減少、軟便、液状便及び被毛への糞の付着が認められた。2,000mg/kg 群で、脱水、眼・鼻・口周囲の赤色物質、会陰部被毛の黄色化、自発運動低下、円背位、眼瞼下垂並びに腸管の赤色化及び膨満が認められた。以上より、概略の致死量は 700～2,000mg/kg と判断された。

SD ラット（雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、20、70 及び 200mg/kg が単回腹腔内投与された試験において、200mg/kg 群で 4/6 例で切迫屠殺動物が認められた。切迫屠殺動物では、平伏歩行、自発運動低下、脱水、眼・鼻・口周囲の赤色物質、勃起持続、腹部膨満、軟便、被毛への糞の付着、外観蒼白化及び頻呼吸が認められた。以上より、本試験における概略の致死量は 70～200mg/kg と判断された。

3) イヌ単回投与試験

イヌを用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、イヌ反復投与試験（「(2) 3) イヌ 3～10 日間反復投与試験」の項参照）において、本薬の急性毒性が検討され、明らかな急性毒性発現用量は 37.5mg/kg と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 1 カ月間反復投与試験

i) ラット 1 カ月間反復投与試験

SD ラット（雌雄各 15 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、10、30 及び 70mg/kg が 1 日 1 回 1 カ月間連日経口投与された。

試験期間中に本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

10mg/kg 以上の群で、腸間膜リンパ節におけるリンパ洞赤血球増加及びヘモジデローシスが認められた。いずれも、赤血球パラメータの減少を伴わなかったこと、並びに消化管の肉眼及び病理組織学的検査において出血が認められなかったことから、毒性所見ではないと判断された。

以上より、本試験における無毒性量は 70mg/kg/日と判断された。

ii) ラット 1 カ月間反復投与試験及び 1 カ月間回復性試験

SD ラット（雌雄各 15 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、100 及び 200mg/kg が 1 日 1 回 1 カ

月間連日経口投与され、このうち、溶媒対照群及び 100mg/kg 群の雌雄各 4～5 例/群に最終投与後 1 カ月間の回復期間が設けられた。

200mg/kg 群では、30/30 例で死亡又は切迫屠殺動物が認められた。いずれも消化管毒性と関連する重度の一般状態の悪化によると考えられる、と申請者は説明している。

100mg/kg 以上の群で、体重増加量及び摂餌量の減少、腸管杯細胞の肥大・過形成及び粘膜過形成、肝細胞肥大、腸間膜リンパ節におけるリンパ洞赤血球増加及びヘモジデロシス並びに脾臓、胸腺及びリンパ節のリンパ組織萎縮が認められた。このうち、腸間膜リンパ節で認められた所見及びリンパ組織萎縮は、それぞれ、消化管の変化に伴う適応反応及び全身状態の悪化より生じた二次的变化と考える、と申請者は説明している。

200mg/kg 群で、脱水、爪先立ち歩行等、好中球数及びフィブリノーゲン量の増加、脱水を反映した変化と考えられる赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリットの増加、前胃潰瘍及び過角化、腸管における出血、浮腫、内腔拡張、絨毛萎縮及び粘液性腺過形成並びに副腎皮質の肥大が認められた。このうち、副腎皮質の肥大は、全身状態の悪化より生じた二次的变化と考える、と申請者は説明している。

なお、1 カ月間の回復期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 100mg/kg/日未満と判断された。

2) ラット 6 カ月間反復投与試験

SD ラット（雌雄各 20 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、10、30 及び 100mg/kg が 1 日 1 回 6 カ月間連日経口投与された。なお、100mg/kg 群については、投与第 6 週に死亡例が認められたこと、並びに重度の一般状態の悪化が認められたことから、投与第 7 週（第 43 日）から 70mg/kg に減量された（100/70mg/kg 群）。

30 及び 100/70mg/kg 群でそれぞれ 1/58 及び 9/58 例で死亡動物が認められた。

10mg/kg 以上の群で、回腸における杯細胞肥大・過形成並びに腸間膜リンパ節におけるリンパ洞赤血球増加及びヘモジデロシスが認められた。回腸における杯細胞肥大・過形成（30mg/kg 以下の群）及び腸間膜リンパ節で認められた所見は、それぞれ、軽微であること及び消化管の変化に伴う二次的变化であることから、毒性所見ではないと判断された。

30mg/kg 以上の群で、好中球数、好酸球数、単球数、血小板数及びフィブリノーゲン量の増加、甲状腺重量の増加並びに回腸粘膜における出血が認められた。

100/70mg/kg 群で、体重の減少、頸部及び胸部の脱毛等、白血球数及びグロブリンの増加、アルブミンの減少、副腎等の重量の増加、甲状腺腫大、胃腸管の粘膜赤色巣、びまん性粘膜変色、異常内容物、膨満及び内腔拡張、小腸壁の肥厚、腸管における出血、びらん、浮腫及び炎症性細胞の浸潤、甲状腺におけるコロイド増加、胸腺、脾臓等のリンパ組織萎縮並びに副腎皮質の空胞化及び肥大が認められた。

申請者は、上記の所見について、以下のように説明している。

100/70mg/kg 群の所見について、胸腺、脾臓等のリンパ組織萎縮は、全身状態の悪化より生じた二次的变化と考える。また、血液及び血液生化学検査で認められた所見並びに甲状腺腫大は、それぞれ消化管の変化に伴う二次的变化であること及び軽微であり、変性、過形成又は再生性の変化を伴わなかったことから、毒性所見ではないと考える。なお、ラットは甲状腺ホルモン代謝の変化の影響に対して特に感受性が高いことが知られていること（Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 8th ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 2000)）から、ラットの甲状腺で観察された上記の変化のヒトへの外挿性は低いと考える。

以上より、本試験における無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。無毒性量と臨床投与量における曝露量*を比較したとき、安全域は 1.0 倍であった。

*: B1871007 試験において日本人 CML 患者に本薬 500mg/日 1 回反復経口投与した際の第 15 日の AUC_{ss} は 3,690ng・h/mL であった。

3) イヌ 3～10 日間反復投与試験 (参考資料、非 GLP 試験)

イヌを用いた長期反復投与毒性試験の用量を検討するための試験が、雌性ビーグル犬を用いて実施された。

第 1 群では、第 2～4 群と同様の投与スケジュールで各 3 例に本薬 0mg/kg (溶媒対照) が経口投与された。第 2 群では、3 例に本薬 150mg/kg が 1 日 1 回 3 日間連日経口投与 (空腹時) された。投与 3 日後に 3/3 例で一般状態悪化による切迫屠殺動物が認められた。当該動物において、嘔吐、赤色物質含有便等の糞便異常、体重及び摂餌量の減少、流涎、好中球数及びフィブリノーゲン量の増加、単球数の減少、胃腸管における赤色又は褐色の粘膜変色、腸間膜リンパ節の暗色化並びに腸間膜及び縦隔リンパ節の赤色化が認められた。第 3 群では、3 例に本薬 75、37.5 及び 37.5mg/kg の順にそれぞれ単回経口投与 (空腹時)、1 日 1 回 2 日間連日経口投与 (空腹時) 及び単回経口投与 (摂食下) された。各投与後に嘔吐及び糞便異常が認められたため、各投与の間に 5～9 日間の休薬期間が設定された。37.5mg/kg の単回摂食下投与で、摂餌量の減少が認められた。第 4 群では、2 例に本薬 5mg/kg が 1 日 1 回 10 日間連日経口投与 (摂食下) された。赤色物質含有便等の糞便異常が認められた。

以上より、本試験における最大耐量は 5mg/kg/日と判断された。

4) イヌ 1 カ月間反復投与試験

ビーグル犬 (雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、0.5、1.5 及び 5mg/kg が 1 日 1 回 1 カ月間連日経口投与された。

試験期間中に本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

1.5mg/kg 以上の群で粘液便、液状便及び赤色物質含有便が認められた。いずれも、散発的及び一過性であり、体重及び摂餌量の減少を伴わないこと等から、毒性所見ではないと判断された。

以上より、本試験における無毒性量は 5mg/kg/日であると判断された。

5) イヌ 9 カ月間反復投与試験

ビーグル犬 (雌雄各 4～7 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、1、3 及び 10mg/kg が 1 日 1 回 9 カ月間連日経口投与され、一部の動物では、最終投与後 1 カ月間の回復期間が設けられた。投与後及び回復期間後にそれぞれ雌雄各 4 例/群並びに溶媒対照群及び 10mg/kg 群の雌雄各 3 例/群が剖検された。

試験期間中に、本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

1mg/kg 以上の群で、液状便、軟便、嘔吐及び十二指腸における陰窩膿瘍が認められた。10mg/kg 群で、アルブミン及び総タンパクの減少が認められた。いずれも、散発的及び一過性に認められたこと、体重及び摂餌量の減少を伴わないこと等から、毒性所見ではないと判断された。なお、1 カ月間の回復期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 10mg/kg/日であると判断された。無毒性量と臨床投与量における曝露量*を比較したとき、安全域は 1.8 倍であった。

*: B1871007 試験において日本人 CML 患者に本薬 500mg/日 1 回反復経口投与した際の第 15 日の AUC_{ss} は 3,690ng・h/mL であった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験、及びマウスを用いた骨髄の小核試験が実施され、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は認められなかった。

(4) ラット 2 年間投与がん原性試験

SD ラット (雌雄各 60 例/群) に本薬 0 (溶媒対照及び精製水対照)、雄には 2.5、7.5 及び 25mg/kg が、雌には 1.5、5 及び 15mg/kg が 1 日 1 回、雄及び雌それぞれに最大 91 及び

100 週間連日経口投与された。雄では、25mg/kg 群については生存動物数の減少のため第 78 週に 15mg/kg へ減量し、第 79 週に投与が中止され、第 86 週に剖検された。その他の群は、第 90～91 週に剖検された。一方、雌では、15mg/kg 群の生存動物数の減少のため、当該用量群では第 92 週に投与が中止され、全例が第 97～100 週に剖検された。

本薬投与に関連した腫瘍発現率の増加は認められなかった。非腫瘍性病変として、雄 2.5 及び雌 1.5mg/kg 以上の群で小腸粘膜固有層のコラーゲン沈着、雄 2.5 及び雌 5mg/kg 以上の群で腸間膜リンパ節におけるリンパ管増殖、拡張、線維化、雄 7.5 及び雌 5mg/kg 以上の群で、小腸及び大腸の粘膜におけるうっ血、出血、びらん、潰瘍又は壊死、雄 7.5 及び雌 15mg/kg 以上の群で、膵外分泌腺での炎症及び線維化を伴う多巣性小葉萎縮、前胃扁平上皮の過形成・過角化、雄 25mg/kg 群で、腺胃粘膜固有層のコラーゲン沈着、雌 15mg/kg 群で、前胃のびらん・潰瘍及び炎症・浮腫・出血等が認められた。

申請者は、上記の所見について、以下のように説明している。

消化管粘膜固有層におけるコラーゲン沈着について、本薬の局所刺激性に起因する可能性があるものの、類似の病理組織像を呈するヒトの薬剤誘発性コラーゲン腸炎（World J Gastroenterol 2008; 14: 1643-5）では、薬剤投与を中止することで回復することが知られていること（Clin Colon Rectal Surg 2007; 20: 47-57）等を踏まえると、ヒトにおいて、重篤な有害事象と関連する可能性は低いと考える。また、腸間膜リンパ節におけるリンパ管増殖、拡張及び線維化並びに膵臓で認められた所見について、それぞれリンパ液の排出障害を示唆する所見が認められないこと及び軽度であることから、毒性所見ではないと考える。

以上より、本薬のがん原性を示唆する所見は認められなかったと判断された。なお、雌雄の最高用量群における AUC₀₋₂₄（雄 5,127ng・h/mL、雌 10,570ng・h/mL）は、臨床曝露量*のそれぞれ 1.4 及び 2.9 倍であった。

*: B1871007 試験において日本人 CML 患者に本薬 500mg/1 日 1 回反復経口投与した際の第 15 日の AUC_{ss} は 3,690ng・h/mL であった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びにラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験が実施された。なお、ラットで本薬の胎盤通過及び乳汁移行が確認されている（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 胎盤透過性及び胎児移行性」及び「(ii) <提出された資料の概略> (4) 2) 乳汁中排泄」の項参照）。

1) ラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する用量設定試験

SD ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、10、30 及び 100mg/kg が 1 日 1 回雄には交配 4 週間前から 7.5 週間、雌には交配 2 週間前から妊娠 20 日まで連日経口投与された。なお、交配期間中は、同用量群の雌雄を同居させた。

100mg/kg 群の雌では、重度の一般状態の悪化が認められたため、交配前に切迫屠殺された。

雄動物では、一般状態への影響として、10mg/kg 以上の群で流産、100mg/kg 群で体重増加量の減少が認められた。交配、授胎能及び剖検で変化は認められなかった。

雌動物では、一般状態への影響として、30mg/kg 以上の群で軟便、流産及び体重増加量の減少が認められた。初期胚発生への影響として、10 及び 30mg/kg 群で、着床数の減少並びに初期吸収胚数及び黄体数の増加が認められた。一方、性周期、交配、胎児体重、性別及び外表に変化は認められなかった。

2) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

SD ラット（雌雄各 25 例/群）に 1 日 1 回雄には本薬 0（溶媒対照）、10、30 及び 70mg/kg が無処置の雌との交配 4 週間前から 7 週間、雌には本薬 0（溶媒対照）、3、10 及び 30mg/kg

が無処置の雄との交配 2 週間前から妊娠 7 日まで連日経口投与された。

雄動物では、一般状態への影響として、70mg/kg 群の 1/25 例で切迫屠殺動物、体重増加量の減少、脱水等が認められた。授胎能への影響として、70mg/kg 群で、受胎率の低下が認められた。交配、剖検並びに雄性生殖器官の重量及び病理組織学的検査では変化は認められなかった。

雌動物では、一般状態への影響として、30mg/kg 群で流産及び体重増加量の減少が認められた。初期胚発生への影響として、10mg/kg 以上の群で胚吸収率の増加、30mg/kg 群で、着床数及び生存胚数の減少が認められた。一方、性周期、交配、受胎能及び剖検で変化は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、雄の一般毒性並びに交尾能及び授胎能に対して 30mg/kg/日、雌の一般毒性に対して 10mg/kg/日、受胎能及び初期胚発生に対して 3mg/kg/日と判断された。

3) ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠 SD ラット (25 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、1、3 及び 10mg/kg が 1 日 1 回妊娠 6～17 日まで連日経口投与された。

母動物への影響は認められなかった。胚・胎児発生への影響として、10mg/kg 群で腎盂拡張の増加並びに前頭骨、頭頂骨及び頭頂間骨に骨化不全の発現頻度増加が認められた。

申請者は、上記の所見について、以下のように説明している。

腎盂拡張の増加は、胚期間終了時には尿管の再疎通が認められること (J Urol 1991; 145: 410-6) から、一時的かつ可逆的な発生の遅延を示すもので、毒性所見ではないと考える。また、骨化不全は一時的かつ可逆的な発生の遅延を示すものであり、毒性学的意義は乏しいと考える。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対して 10mg/kg/日と判断された。本試験における無毒性量と臨床投与量における曝露量*を比較したとき、安全域は 1.2 倍であった。

*: B1871007 試験において日本人 CML 患者に本薬 500mg1 日 1 回反復経口投与した際の第 15 日の AUC_{ss} は 3,690ng・h/mL であった。

4) ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験

妊娠ニュージーランドホワイトウサギ (8 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、30 及び 60mg/kg が 1 日 1 回妊娠 6～19 日まで連日経口投与された。

母動物への影響として、10mg/kg 以上の群で体重増加量及び摂餌量の減少、30mg/kg 以上の群で糞便量の減少、60mg/kg 群で一般状態の悪化による 2/8 例の切迫屠殺動物が認められた。胚・胎児発生への影響として、60mg/kg 群で、妊娠動物数の減少、早期吸収胚数の増加、生存胎児数及び胎児体重の減少、妊娠が確認された 2/6 例における顆粒状胎盤が認められた。

5) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ニュージーランドホワイトウサギ (20 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、3、10 及び 30mg/kg が 1 日 1 回妊娠 6～19 日まで連日経口投与された。

母動物への影響として、30mg/kg 群で、無排便、軟便等の散発的な糞便異常、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児発生への影響として、30mg/kg 群で、妊娠子宮重量及び胎児体重の減少、胆嚢欠損、心肥大、肝腫大、水頭症並びに胸骨分節癒合が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対し 10mg/kg/日と判断された。本試験における無毒性量と臨床投与量における曝露量*を比較したとき、安全域は 1.5 倍であった。

*: B1871007 試験において日本人 CML 患者に本薬 500mg1 日 1 回反復経口投与した際の第 15 日の AUC_{ss} は 3,690ng・h/mL であった。

以上の生殖発生毒性試験の結果を踏まえ、催奇形性等の胚・胎児に対する毒性が認められることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては本薬を投与しない旨、及び妊娠可能な婦人に対して適切な避妊を行うよう指導する旨を、添付文書を用いて注意喚起する、と申請者は説明している。

(6) その他の毒性試験

1) 光安全性試験

本薬は紫外可視光領域（290～700nm）において光吸収性を示すこと、並びに本薬及び代謝物のメラニン含有組織への親和性が高いことが示されていること（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 組織分布」の項参照）から、*in vivo* 光安全性試験が実施された。

Long-Evans ラットに本薬 0（溶媒対照）、10 及び 100mg/kg が 1 日 1 回 2 日間連日経口投与され、第 2 日の投与約 4 時間後に皮膚の着色部位及び眼に紫外線が約 30 分間照射された。その結果、光毒性を示唆する所見は認められなかった。

2) 代謝物の安全性評価

ヒトにおける未変化体の曝露量の 10%を超える主要な代謝物である M2(酸化的脱塩素体) 及び M5 (N-脱メチル体)（「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 1) 海外第 I 相試験」の項参照）のうち、M2 については、ラットがん原性試験の雄を除き曝露が確認されなかったことから、以下の試験が実施された。一方、M5 については、ラット 6 カ月間反復投与毒性試験、イヌ 9 カ月間反復投与毒性試験及びラットがん原性試験において、臨床使用時における曝露量（AUC）を超える曝露が推定されることから、当該試験において M5 の毒性は評価されていると判断された。

①M2 の一般毒性試験

SD ラット（雌雄各 8 例/群）に 0（溶媒対照）、70 及び 210mg/kg の M2 が 1 日 1 回 14 日間連日経口投与された。M2 投与に関連した変化は認められなかったことから、本試験における無毒性量は 210mg/kg/日と判断された。無毒性量における M2 の曝露量はヒト臨床投与時の M2 の曝露量の 2.1 倍であった。また、M2 の長期曝露時の安全性については、ラットがん原性試験において、臨床使用時における曝露量（AUC）の 40%の曝露が認められたことから、当該試験において M2 の毒性は評価されていると判断された。なお、M2 の薬理活性は本薬の 1/41 と推定されること（「(i) <提出された資料の概略> (1) 4) 代謝物の薬理作用」の項参照）等から、M2 に起因する毒性発現の可能性は低い、と申請者は説明している。

②M2の遺伝毒性試験

M2の遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験が実施された。いずれの試験においてもM2の遺伝毒性は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ボスチニブ水和物（以下、「本薬」）の臨床試験で使用された主な製剤として、カプセル剤（50 及び 100mg カプセル）、臨床試験用錠剤（100mg フィルムコーティング錠）及び市販予定錠剤（100mg フィルムコーティング錠）があり、①海外第 I 相試験（B1871012 試験）ではカプセル剤（50 及び 100mg カプセル）、②国内第 I 相試験（B1871013 試験）ではカプセル剤（100mg カプセル）、③海外及び国内第 I / II 相試験（それぞれ B1871006 試験及び B1871007 試験）ではカプセル剤（100mg カプセル）及び臨床試験用錠剤、④国際共同第 III 相試験（B1871008 試験）では臨床試験用錠剤が使用された。また、カプセル剤、臨床試験用錠剤及び市販予定錠剤との間での生物学的同等性（以下、「BE」）を検討することを目的とした海外第 I 相試験（B1871035 試験及び B1871005 試験）が実施された。

(1) 定量法

ヒト血漿中の本薬及び代謝物（M2（酸化的脱塩素体）及び M5（N-脱メチル体））の定量は、LC-MS/MS 法により行われた。

(2) 海外第 I 相試験（5.3.3.1.1 : B1871021 試験<2006 年 11 月～2007 年 8 月>）

健康成人 41 例を対象に、カプセル剤（100mg カプセル）を用いて、本薬 200 及び 400mg を空腹時又は高脂肪食（計 800～1,000kcal のうち約 50%が脂肪）摂取後に単回経口投与し、本薬の薬物動態（以下、「PK」）に及ぼす食事の影響が検討された。

本薬を空腹時又は食後に投与した際の PK パラメータは下表のとおりであった。空腹時投与と比較して、食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、200mg 群ではそれぞれ 2.5 及び 2.3 倍、400mg 群ではそれぞれ 1.4 及び 1.5 倍であった。

空腹時又は食後に投与した際の本薬の PK パラメータ

	200mg（空腹時）	200mg（食後*1）	400mg（空腹時）	400mg（食後*1）
n	6	6	12	6
C_{max} (ng/mL)	16.88±11.33	42.53±10.25	62.14±40.79	88.02±23.05
t_{max} (h) *2	6.02 (3.00, 36.07)	6.00 (3.00, 8.00)	3.00 (2.07, 6.00)	6.00 (4.00, 6.00)
$t_{1/2}$ (h)	41.99±3.37	39.12±12.74	37.33±10.08	32.41±8.57
AUC_{inf} (ng・h/mL)	474±116	1,082±326	1,150±625	1,768±292

平均値±標準偏差、600mg（食後）及び 800mg（食後）については「(ii) <提出された資料の概略>

(1) 1) 海外第 I 相試験」の項参照、*1：高脂肪食摂取後、*2：中央値（範囲）

(3) 海外第 I 相試験（5.3.1.2.1 : B1871024 試験<2007 年 7 月～9 月>）

健康成人 40 例を対象に、3 種類の 500mg 錠剤（基準処方錠剤、溶出の遅い製剤（以下、「SR 錠」）及び溶出の速い製剤（以下、「FR 錠」））及び経口液剤のバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）をカプセル剤（100mg カプセル）と比較することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。なお、基準処方錠剤は、臨床試験用錠剤の素錠部分と処方成分の組成比が同一の製剤である。用法・用量は、本薬 500mg を食後に単回経口投与することとされた。

各製剤の BA の比較結果は下表のとおりであり、本薬の C_{max} 、 AUC_T 及び AUC_{inf} について、最小二乗幾何平均値の比（500mg 錠剤又は経口液剤/カプセル剤）の 90%信頼区間（以下、「CI」）はいずれも BE の判定基準の範囲内（0.80～1.25）であった。以上の結果を踏まえ、本薬の第 II 相試験以降で使用する製剤として、基準処方錠剤と処方成分の組成比が同一である臨床試験用錠剤を選択した、と申請者は説明している。

各製剤の BA の比較結果

比較	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]		
	C _{max}	AUC _T	AUC _{inf}
基準処方錠剤 ^{*1} /カプセル剤 ^{*2}	1.03 [0.92, 1.16]	1.02 [0.92, 1.12]	1.00 [0.90, 1.10]
SR 錠 ^{*2} /カプセル剤 ^{*2}	0.99 [0.88, 1.11]	0.98 [0.89, 1.08]	0.97 [0.88, 1.07]
FR 錠 ^{*2} /カプセル剤 ^{*2}	1.05 [0.94, 1.18]	1.03 [0.94, 1.14]	1.02 [0.93, 1.13]
経口液剤 ^{*3} /カプセル剤 ^{*2}	1.02 [0.90, 1.15]	1.02 [0.92, 1.13]	1.01 [0.91, 1.11]

*1 : n=21、*2 : n=22、*3 : n=20

(4) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.4 : B1871025 試験<2008 年 8 月～9 月>)

健康成人 24 例を対象に、本薬（臨床試験用錠剤）400mg を空腹時又は高脂肪食（計 800～1,000kcal のうち約 50%が脂肪）摂取後に単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。本薬を空腹時又は食後に投与した際の PK パラメータは下表のとおりであり、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）[90% CI] はそれぞれ 1.77 [1.45, 2.16] 及び 1.67 [1.46, 1.90] であった。t_{max} の中央値は空腹時投与と食後投与で同程度であった。

空腹時又は食後に投与した際の本薬の PK パラメータ

	空腹時	食後 ^{*1}
n	24	23
C _{max} (ng/mL)	55.9±29.6	89.5±24.1
t _{max} (h) ^{*2}	6.02 (3.02, 8.02)	6.02 (2.02, 8.02)
t _{1/2} (h)	35.50±11.24	31.93±5.93
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1,310±598	2,060±448
CL/F (L/h)	369±168	204±45.2

平均値±標準偏差、*1 : 高脂肪食摂取後、*2 : 中央値（範囲）

(5) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.2 : B1871035 試験<2011 年 8 月～10 月>)

健康成人 88 例 (PK 解析対象は 87 例) を対象に、①臨床試験用錠剤又はカプセル剤 (100mg カプセル) を用いて、本薬 500mg を低脂肪食 (700kcal 以下、かつ脂肪の割合が 20%以下) 摂取後に単回経口投与し、臨床試験用錠剤とカプセル剤との BE を検討すること（第 1 コホート）、並びに②市販予定錠剤を用いて、本薬 400mg を空腹時又は高脂肪食（計 800～1,000kcal のうち約 50%が脂肪）摂取後に単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討すること（第 2 コホート）を目的としたクロスオーバー試験が実施された。

本薬の C_{max}、AUC_T 及び AUC_{inf} について、最小二乗幾何平均値の比（臨床試験用錠剤/カプセル剤）[90%CI] はそれぞれ 1.14 [1.06, 1.23]、1.05 [1.01, 1.09] 及び 1.05 [1.01, 1.10] であり、いずれも 90%CI は BE の判定基準の範囲内（0.80～1.25）であったことから、臨床試験用錠剤とカプセル剤は BE であることが示された。

また、C_{max}、AUC_T 及び AUC_{inf} について、市販予定錠剤を空腹時又は高脂肪食摂取後に投与した際の調整済み幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）[90%CI] はそれぞれ 1.46 [1.27, 1.69]、1.36 [1.26, 1.47] 及び 1.36 [1.26, 1.46] であり、食後投与で C_{max} 及び AUC はいずれも高値を示した。一方、t_{max}（中央値）及び t_{1/2}（平均値）は食事摂取状況によらず同程度であった。

(6) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.3 : B1871005 試験<2009 年 7 月～8 月>)

健康成人 30 例を対象に、市販予定錠剤又は臨床試験用錠剤を用いて、本薬 300mg を空腹時に単回経口投与し、市販予定錠剤と臨床試験用錠剤との BE を検討するクロスオーバー試験が実施された。本薬の C_{max}、AUC_T 及び AUC_{inf} について、最小二乗幾何平均値の比（市販予定錠剤/臨床試験用錠剤）[90%CI] はそれぞれ 1.07 [0.91, 1.25]、1.04 [0.91, 1.20] 及び 1.04 [0.92, 1.17] であり、いずれも 90%CI は BE の判定基準の範囲内（0.8～1.25）であったことから、市販予定錠剤と臨床試験用錠剤は BE であることが示された。

以上の結果及び B1871035 試験の結果（「(5) 海外第 I 相試験」の項参照）を踏まえると、臨床試験で使用された主な製剤であるカプセル剤、臨床試験用錠剤及び市販予定錠剤はいずれも生物学的に同等であると考え、と申請者は説明している。

(7) ランソプラゾールとの相互作用試験 (5.3.3.4.3 : B1871002 試験<2009 年 8 月～9 月>)

健康成人 24 例を対象に、本薬の PK に及ぼすプロトンポンプ阻害剤（ランソプラゾール）の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、空腹時において、試験開始 1 日目に本薬 400mg を単独投与、試験開始 14 日目にランソプラゾール 60mg を単独投与、試験開始 15 日目に本薬 400mg とランソプラゾール 60mg を併用投与することとされた。本薬の C_{max} 、 AUC_T 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比（ランソプラゾール併用（試験開始 15 日目）/本薬単独（試験開始 1 日目））[90%CI] を算出した結果、それぞれ 0.54 [0.42, 0.70]、0.68 [0.55, 0.84] 及び 0.74 [0.60, 0.90] であり、本薬単独投与と比較して、ランソプラゾール併用投与時において、本薬の C_{max} 及び AUC が低値を示した。

以上より、本薬と制酸剤を併用投与した場合、制酸剤の投与により消化管内 pH が上昇し、本薬の溶解度が低下するため、本薬の吸収量が減少する可能性がある、と申請者は説明している。

<審査の概略>

食事の影響について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

カプセル剤を用いた B1871021 試験の結果、本薬の PK が食事により影響を受けることが示された（「<提出された資料の概略> (2) 海外第 I 相試験」の項参照）。

また、本薬の忍容性は、食後投与では本薬 600mg まで認められると判断されたのに対して、空腹時投与では本薬 400mg まで認められると判断された。空腹時投与と比較して、食後投与において本薬の忍容性が高かった明確な理由是不明であるが、B1871021 試験における本薬 400mg 投与時での中等度の消化管障害の発現率が、空腹時投与（16.7% (2/12 例)）と比較して食後投与（0% (0/6 例)）で低かったことを踏まえると、食後投与により本薬の消化管吸収が促進され、本薬の消化管内濃度が低下したため、消化管障害の発現が軽減された可能性が考えられる。

さらに、B1871021 試験の結果を踏まえ、当該試験以降に実施された、慢性骨髄性白血病（以下、「CML」）患者を対象にした海外及び国内第 I / II 相試験（それぞれ B1871006 試験及び B1871007 試験）並びに国際共同第 III 相試験（B1871008 試験）では本薬の投与時期を食後投与と設定し、本薬の有効性及び安全性が示された。

加えて、臨床試験用錠剤を用いた B1871025 試験、及び市販予定錠剤を用いた B1871035 試験においても、B1871021 試験と同様に、食後投与により本薬の C_{max} 及び AUC が上昇した。

以上の結果を踏まえ、本薬の投与時期は食後投与とすることが適切であると考え。

機構は、申請者の説明を了承した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

健康成人及びがん患者における本薬及び代謝物（M2 及び M5）の PK は、本薬単独投与時、並びにケトコナゾール又はリファンピシンとの併用投与時について検討された。

(1) 健康成人

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : B1871021 試験<2006 年 11 月～2007 年 8 月>)

健康成人 41 例を対象に、①本薬の PK を検討すること、並びに②本薬の PK に及ぼす食

事の影響を検討することを目的とした二重盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、本薬 200、400、600 及び 800mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与、並びに本薬 200 及び 400mg を絶食下で単回経口投与することとされた。なお、本薬 200 及び 400mg を絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の PK データを基に、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討した結果は「(i) <提出された資料の概略> (2) 海外第 I 相試験」の項に記載した。

本薬 200、400、600 及び 800mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC は概ね用量比例性を示した。本薬の V_z/F は大きく、本薬は組織に広範に分布すること、又は本薬の経口 BA が低いことが示唆された。また、血漿中代謝物として、M2、M4 (O-脱メチル体)、M5、M6 (N-オキシド体) 及び M13 (M2 のグルクロン酸抱合体) が認められたが、M4 及び M13 は測定された一部の試料のみに認められた。血漿中における M5 及び M2 の存在割合 (各測定時点における本薬に対する%) はそれぞれ 22~74 及び 5~17%であったが、M6 の存在割合はいずれの測定時点においても未変化体の 10%未満であった。なお、当該検討結果を踏まえ、M6 は微量代謝物であると考えられたことから、その他の臨床試験においては測定しなかった、と申請者は説明している。本薬 400 又は 800mg をそれぞれ食後又は絶食下で単回経口投与した際の本薬の尿中排泄率はいずれも総投与量の約 1%であった。

本薬の PK パラメータ (高脂肪食摂取後)

投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC _T (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
200	6	42.53±10.25	6.00 (3.00, 8.00)	39.12±12.74	919±305	1,082±326	199±60.54	11,261±4,378
400	6	88.02±23.05	6.00 (4.00, 6.00)	32.41±8.57	1,590±211	1,768±292	231±34.31	10,551±1,842
600	6	141±48.15	6.00 (4.00, 24.00)	32.63±6.71	2,673±631	2,960±681	214±58.04	10,257±4,475
800	5	216±85.76	6.00 (4.00, 8.00)	33.78±8.23	3,692±1,496	4,003±1,526	246±156	13,237±12,226

平均値±標準偏差、*：中央値 (範囲)

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.2 : B1871004 試験<2008 年 11 月~12 月>)

健康成人 6 例を対象に、¹⁴C 標識した本薬 (以下、「¹⁴C 標識本薬」) 500mg を食後に単回経口投与し、本薬の代謝物及びマスバランスを検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬、M2 及び M5 の PK パラメータは下表のとおりであった。本薬に対する代謝物の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値の比は、M2 ではそれぞれ 0.205 及び 0.196、M5 ではそれぞれ 0.291 及び 0.251 であった。

また、投与 216 時間後までの放射能の糞中及び尿中排泄率 (投与放射能に対する%) はそれぞれ 91.3 及び 3.29%であり、放射能は主に糞中に排泄された。

さらに、血漿、尿及び糞試料中における本薬の代謝物が検討された。その結果、血漿中では本薬、M2、M5 及び M11 (M2 の硫酸抱合体)、糞中では本薬及び M5、尿中では本薬及び M2 が主に検出されたことから、ヒトにおける主要代謝物は M2 及び M5 であることが示唆された、と申請者は説明している。

本薬、M2 及び M5 の PK パラメータ

測定 対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC _T (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
本薬	87.9±30.8	3.50 (2.00, 6.00)	39.70±8.49	2,120±637	2,190±661	248±80.9	14,300±6,060
M2	18.0±6.33	5.00 (2.00, 8.00)	33.55±9.24	392±112	423±110	—	—
M5	25.0±7.21	2.50 (2.00, 3.00)	80.51±38.35	472±127	545±162	—	—

n=6、平均値±標準偏差、—：算出せず、*：中央値 (範囲)

(2) がん患者

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.1 : B1871012 試験<2004 年 10 月~2008 年 7 月>)

固形癌患者 151 例 (PK 解析対象は 98 例) を対象に、本薬 50、100、200、300、400、500 及び 600mg を 1 日 1 回 (以下、「QD」) 反復経口投与し、本薬の PK 等を検討することを目

的とした非盲検試験が実施された。投与 1 及び 15 日目における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。本薬の累積係数 (AUC_{ss} (第 15 日目) / AUC_{0-24} (第 1 日目)) は、検討された用量範囲において概ね同程度であった。なお、50mg 群では多くの測定時点で血漿中本薬濃度が定量下限 (1.0ng/mL) 未満であったため、得られた本薬の PK パラメータの結果を解釈することに限界がある、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	測定日 (日目)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_T (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{ss} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V_d/F (L)	累積 係数
50	4	1	4.89 ±3.69	6.01 (4.00, 8.00)	12.86 ^{*2} ±7.36	78.5 ±90.1	129 ^{*2} ±131	—	721 ^{*2} ±535	9,610 ^{*2} ±4,750	—
	3	15	6.92 ±3.07	4.00 (3.00, 6.00)	25.84 ±12.26	—	—	114 ±33.3	467 ±148	—	3.0 ±1.1
100	4	1	17.0 ±9.75	4.08 (2.00, 6.00)	18.61 ±4.91	218 ±75.9	284 ±72.8	—	366 ±75.4	9,850 ±3,680	—
	4	15	19.6 ±3.31	3.50 (2.25, 4.03)	64.65 ±67.31	—	—	329 ±58.1	310 ±48.8	—	2.2 ±0.8
200	6	1	43.1 ±26.9	6.00 (2.05, 8.00)	20.80 ±6.07	699 ±240	920 ±338	—	242 ±80.8	6,950 ±2,350	—
	5	15	95.4 ±60.0	4.00 (3.00, 6.10)	30.04 ±20.13	—	—	1,670 ±1,130	162 ±92.8	—	3.0 ±1.0
300	7	1	63.7 ±34.7	6.00 (3.23, 6.17)	17.12 ±6.01	946 ±529	1,200 ±736	—	419 ±412	11,100 ±15,000	—
	5	15	76.6 ±37.0	4.02 (3.00, 6.00)	19.35 ^{*3} ±7.54	—	—	1,170 ^{*3} ±699	361 ^{*3} ±264	—	2.4 ^{*3} ±0.7
400	54	1	117 ±69.0	4.00 (1.00, 8.68)	18.63 ^{*4} ±7.67	1,950 ±1,040	2,340 ^{*4} ±1,230	—	260 ^{*4} ±318	6,130 ^{*4} ±4,770	—
	69	15	190 ±116	4.00 (1.00, 8.33)	19.89 ^{*5} ±16.72	—	—	2,900 ^{*6} ±1,700	180 ^{*6} ±103	—	2.6 ^{*7} ±1.5
500	13	1	125 ±63.2	4.00 (2.00, 8.00)	21.87 ±7.39	2,250 ±1,050	2,950 ±1,470	—	207 ±89.3	6,310 ±2,870	—
	10	15	273 ±197	5.00 (1.00, 8.00)	23.25 ^{*8} ±15.0	—	—	3,580 ^{*8} ±1,820	186 ^{*8} ±113	—	2.6 ^{*9} ±1.0
600	10	1	206 ±190	6.00 (1.30, 8.00)	19.94 ±5.47	3,450 ±2,730	4,300 ±3,310	—	207 ±118	6,000 ±3,760	—
	2	15	182, 425 ^{*10}	3.00, 4.05 ^{*10}	21.36, 11.22 ^{*10}	—	—	3,160, 5,280 ^{*10}	190, 114 ^{*10}	—	1.9, 1.9 ^{*10}

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：n=3、*3：n=4、*4：n=47、*5：n=53、*6：n=58、

*7：n=35、*8：n=9、*9：n=8、*10：個別値

2) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.2 : B1871013 試験<2006 年 2 月～2008 年 12 月>)

固形癌患者 25 例を対象に、本薬 100、200、300 及び 400mg を食後に経口投与し、3 日間休薬後、QD 反復経口投与し、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。投与 1 及び 15 日目における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。検討された用量範囲において、投与 1 及び 15 日目における本薬の C_{max} 及び AUC はいずれも概ね用量比例性を示した。

本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	測定日 (日 目)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _T (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	AUC _{ss} (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)	累積 係数
100	6	1	31.6 ±15.7	3.98 (0.98, 6.03)	38.65 ±16.93	480 ±209	688 ±487	—	194 ±95	9,230 ±2,920	—
	5	15	55.5 ±27.7	5.98 (3.00, 6.00)	20.84 ±5.79	—	—	904 ±589	138 ±55	—	2.85 ±1.35
200	3	1	100 ±31.2	4.00 (2.02, 6.00)	39.41, 38.20 ^{*2}	1,650 ±417	1,800, 1,930 ^{*2}	—	111, 104 ^{*2}	6,310, 5,720 ^{*2}	—
	3	15	145 ±30.1	3.03 (2.00, 23.63)	26.87 ^{*3}	—	—	2,310 ^{*3}	86.7 ^{*3}	—	2.93 ^{*3}
300	6	1	98.7 ±59.0	6.02 (4.00, 8.00)	31.89 ±9.75	1,920 ±1,140	2,280 ±1,200	—	168 ±86	8,500 ±6,360	—
	6	15	213 ±90.2	5.91 (3.98, 6.02)	16.63 ±6.88 ^{*4}	—	—	3,880 ±1,860 ^{*5}	99 ±61 ^{*5}	—	3.12 ±1.44 ^{*5}
400	10	1	150 ±73.9	5.93 (1.97, 6.00)	29.56 ±6.82 ^{*6}	2,430 ±1,190	2,860 ±1,510 ^{*6}	—	177 ±86 ^{*6}	7,290 ±3,230 ^{*6}	—
	7	15	242 ±86.0	3.00 (1.98, 7.98)	18.84 ±2.59	—	—	3,840 ±1,880	129 ±67	—	2.51 ±0.46

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：n=2（個別値）、*3：n=1、*4：n=4、*5：n=5、*6：n=9

3) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.2.2 : B1871006 試験<2006 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

CML 患者 570 例（第 I 相部分 18 例、第 II 相部分 552 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本試験は第 I 相部分及び第 II 相部分から構成され、用法・用量は、第 I 相部分では本薬 400、500 及び 600mg を食後に QD 反復経口投与、第 II 相部分では本薬 500mg を食後に QD 反復経口投与することとされた。第 I 相部分における投与 1 及び 15 日目での本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。投与 1 及び 15 日目いずれにおいても、本薬の C_{max} 及び AUC は、400mg 群と 500mg 群との間では用量増加に伴い上昇する傾向が認められたが、500mg 群と 600mg 群との間では同程度であった。当該理由について、用量の漸増幅が小さいこと、本薬の C_{max} 及び AUC の個体間変動が大きいこと、並びに検討例数が少数例であることが影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	測定日 (日 目)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _T (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	AUC _{ss} (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)	累積 係数
400	3	1	89.3 ±50.0	4.00 (3.33, 48.08)	20.52, 25.31 ^{*2}	1,850 ±710	3,350, 1,710 ^{*2}	—	119, 234 ^{*2}	3,540, 8,560 ^{*2}	—
	3	15	146 ±20.0	4.05 (3.08, 6.08)	45.96 ±32.30	—	—	2,720 ±442	150 ±23.2	—	3.1 ±1.4
500	3	1	101 ±35.6	6.00 (6.00, 6.00)	22.46 ±1.73	2,060 ±483	2,760 ±687	—	189 ±47.5	6,080 ±1,230	—
	3	15	200 ±11.9	6.05 (4.00, 8.00)	21.71 ±4.64	—	—	3,650 ±425	138 ±16.6	—	2.8 ±0.8
600	12	1	120 ±40.2	4.00 (2.17, 49.33)	22.24 ±5.03 ^{*3}	2,340 ±1,140	2,420 ±457 ^{*3}	—	258 ±61.2 ^{*3}	8,540 ±3,820 ^{*3}	—
	10	15	208 ±73.3	6.00 (2.83, 11.08)	25.87 ±24.85 ^{*4}	—	—	3,630 ±1,270 ^{*5}	185 ±66.2 ^{*5}	—	2.5 ±0.9 ^{*5}

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：n=2（個別値）、*3：n=8、*4：n=7、*5：n=9

4) 国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2.1 : B1871007 試験<2007 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

CML 患者 63 例（第 I 相部分 17 例、第 II 相部分 46 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本試験は第 I 相部分及び第 II 相部分から構成され、用法・用量は、第 I 相部分では、本薬 400、500 及び 600mg を食後に QD 反復経口投与、第 II 相部分では本薬 500mg を食後に QD 反復経口投与することとされた。第 I 相部分における投与 1 及び 15 日目での本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。投与 1

及び 15 日目における本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は概ね用量増加に伴い上昇する傾向が認められたが、400mg 群と 500mg 群との間での $C_{\max}$ 、及び 500mg 群と 600mg 群との間での AUC_{inf} は投与群間で同程度であった。当該理由について、用量の漸増幅が小さいこと、本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の個体間変動が大きいこと、並びに検討例数が少数例であることが影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	測定日 (日目)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{*1}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_T (ng・h/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)	AUC_{ss} (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	V_d/F (L)	累積 係数
400	7	1	131 ±29.7	4.00 (3.97, 7.90)	16.82 ±2.37	2,091 ±406.1	2,474 ±482.7	—	167 ±34.6	4,035 ±879.8	—
	5	15	129 ±24.4	4.03 (3.92, 8.00)	—	—	—	2,235 ±220.1	180 ±17.4	—	1.67 ±0.369
500	7	1	128 ±23.1	3.95 (3.00, 5.98)	16.90 ±2.47	2,283 ±429.9	2,720 ±560.4	—	190 ±37.8	4,570 ±713.8	—
	4	15	226 ±49.5	3.95 (3.93, 7.98)	—	—	—	3,690 ±962.1	144 ±41.8	—	2.16 ±0.556
600	3	1	155 ±44.4	3.98 (3.97, 4.03)	17.27 ±3.64	2,347 ±651.7	2,760 ±625.9	—	224 ±45.7	5,707 ±2,187	—
	2	15	235, 192 ^{*2}	3.98, 4.02 ^{*2}	—	—	—	3,185, 3,556 ^{*2}	188, 169 ^{*2}	—	2.71, 2.22 ^{*2}

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：個別値

(3) 薬物相互作用試験

1) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1 : B1871022 試験<2007 年 3 月～5 月>)

外国人健康成人 24 例を対象に、本薬の PK に及ぼすケトコナゾールの影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬単独投与期では本薬 100mg を絶食下で単回経口投与、ケトコナゾール併用投与期では、ケトコナゾール 400mg を QD5 日間反復経口投与し、その 2 日目に本薬 100mg を絶食下で単回経口投与することとされた。本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 、 AUC_T 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 5.18 [4.34, 6.17]、7.55 [6.42, 8.88] 及び 8.64 [7.51, 9.94] であり、ケトコナゾール併用投与時において、本薬の $C_{\max}$ 及び AUC が上昇した。

以上より、本薬と強力な CYP3A4 阻害剤を併用投与した際に本薬の曝露量が増加することが示された、と申請者は説明している。なお、本薬と中等度の CYP3A4 阻害剤との薬物動態学的相互作用を検討することを目的として、アプレピタントとの相互作用試験を実施中であり、20██ 年██ 月に試験成績が得られる予定である。

2) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.4 : B1871026 試験<2008 年 4 月～7 月>)

外国人健康成人 48 例 (PK 解析対象は 36 例) を対象に、本薬とケトコナゾールを併用投与した際の本薬の PK 等を検討することを目的としたプラセボ対照二重盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、ケトコナゾール 400mg を QD5 日間反復経口投与し、その 2 日目に本薬 100、200、300、400、500 及び 600mg を食後に単回経口投与することとされた。本薬とケトコナゾールを併用投与した際の本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。検討された本薬の用量範囲において、本薬とケトコナゾールを併用投与した際の本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は概ね用量比例性を示した。なお、本薬 600mg をケトコナゾールと併用した際の本薬の $C_{\max}$ は、固形癌患者に本薬 500mg を食後に QD 反復経口投与した際の定常状態における $C_{\max}$ の平均値 (273ng/mL) (「(2) 1) 海外第 I 相試験」の項参照) と比較して高値を示し、ケトコナゾールとの併用下で本薬 600mg を単回投与した場合、血漿中本薬濃度は治療濃度域を超える濃度に達することが示唆された、と申請者は説明している。

ケトコナゾール併用投与時における本薬の PK パラメータ

本薬の投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	AUC _T (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
100	58.4 ±13.3	6.00 (3.00, 6.00)	47.69 ±5.41	2,740 ±854	2,980 ±802	35.7 ±9.83	2,480 ±773
200	120 ±44.1	6.00 (3.00, 12.17)	52.45 ±32.33	6,390 ±2,110	6,830 ±2,120	31.8 ±10.1	2,340 ±1,340
300	189 ±69.8	7.00 (1.00, 12.00)	39.90 ±5.43	8,430 ±1,880	8,600 ±1,860	36.4 ±8.59	2,150 ±851
400	242 ±100	5.94 (5.83, 8.00)	41.98 ±4.91	10,300 ±3,730	10,600 ±3,830	45.6 ±27.3	2,800 ±1,790
500	372 ±107	8.02 (5.88, 8.03)	38.19 ±4.81	16,400 ±5,310	16,800 ±5,510	33.2 ±13.1	1,840 ±881
600	426 ±100	8.02 (6.02, 23.93)	41.62 ±6.91	22,200 ±3,630	23,000 ±4,020	26.8 ±5.02	1,590 ±276

n=6、平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

3) リファンピシンの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.2 : B1871023 試験<2008 年 7 月～8 月>)

外国人健康成人 24 例を対象に、本薬の PK に及ぼすリファンピシンの影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、試験開始第 1 及び 14 日目に本薬 500mg を食後に経口投与するとともに、試験開始第 8～17 日目にリファンピシン 600mg を絶食下で QD 反復経口投与することとされた。本薬単独投与時（試験開始 1 日目）に対するリファンピシン併用投与時（試験開始 14 日目）の本薬、M2 及び M5 の C_{max}、AUC_T 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比は下表のとおりであり、リファンピシン併用投与時において、本薬、M2 及び M5 の C_{max}、AUC_T 及び AUC_{inf} は低下したことから、M2 及び M5 の生成及び消失において、CYP3A が寄与していることが示唆された。

以上より、本薬と強力な CYP3A 誘導剤を併用投与した際に本薬の曝露量が低下することが示された、と申請者は説明している。

本薬単独投与時（24 例）及びリファンピシン併用投与時（22 例）における
本薬、M2 及び M5 の PK パラメータの比較

測定対象	リファンピシン併用/本薬単独 最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]		
	C _{max}	AUC _T	AUC _{inf}
本薬	0.14 [0.12, 0.16]	0.06 [0.05, 0.07]	0.08 [0.07, 0.09]
M2	0.89 [0.75, 1.05]	0.40 [0.35, 0.45]	0.41 [0.36, 0.45]
M5	0.52 [0.44, 0.61]	0.26 [0.23, 0.29]	0.28 [0.25, 0.31]

(4) 肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : B1871003 試験<2008 年 10 月～2009 年 5 月>)

軽度（Child-Pugh A）、中等度（Child-Pugh B）又は重度（Child-Pugh C）の肝機能障害患者各 6 例、及び健康成人 9 例を対象に、本薬 200mg を食後に単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検並行群間比較試験が実施された。肝機能障害患者及び健康成人における本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、健康成人と比較して、肝機能障害患者において本薬の C_{max} 及び AUC が上昇すること、並びに本薬の C_{max} 及び AUC の上昇の程度は肝機能障害の重症度によらず概ね同程度であることが示された。また、本薬に対する M2 及び M5 の C_{max} 及び AUC_T の比は、健康成人で最も高値を示し、肝機能障害の重症度が高まるにつれて低下する傾向が認められた。

健康成人及び肝機能障害患者における本薬の PK パラメータ

	健康成人	肝機能障害の重症度		
		軽度 (Child-Pugh A)	中等度 (Child-Pugh B)	重度 (Child-Pugh C)
PK パラメータ				
n	9	6	6	6
C _{max} (ng/mL)	34.0±10.5	86.7±45.5	68.4±24.2	58.8±41.4
t _{max} ^{*1} (h)	4.00 (1.00, 8.00)	2.50 (0.50, 4.00)	2.00 (1.00, 4.00)	1.50 (1.00, 3.00)
t _{1/2} (h)	55.04±15.76	85.65±8.66	112.53±37.91	111.10±33.65
AUC _{inf} (ng・h/mL)	914±334	1,980±450	1,870±688	1,780±778
CL/F (L/h)	244±83.6	105±24.6	128±71.2	130±50.5
V _z /F (L)	18,400±5,110	13,100±4,040	18,600±5,560	21,700±12,500
幾何平均値の比*2 [90%CI]				
C _{max}	—	2.42 [1.58, 3.70]	1.99 [1.30, 3.05]	1.52 [0.99, 2.32]
AUC _{inf}	—	2.25 [1.60, 3.15]	2.00 [1.43, 2.81]	1.91 [1.37, 2.68]

平均値±標準偏差、—：該当せず、*¹：中央値（範囲）、*²：肝機能障害患者/健康成人

(5) 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.3.2 : B1871020 試験<2010 年 12 月～2012 年 6 月>)

軽度（クレアチニンクリアランス（以下、「CL_{Cr}」）：50mL/min 超 80mL/min 以下）、中等度（CL_{Cr}：30～50mL/min）又は重度（CL_{Cr}：30mL/min 未満）の腎機能障害患者、及び健康成人（CL_{Cr}：80mL/min 超）（それぞれ 8、10、8 及び 8 例）を対象に、本薬 200mg を食後に単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検並行群間比較試験が実施された。

腎機能障害患者及び健康成人における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。健康成人と軽度の腎機能障害患者との間で本薬の C_{max} 及び AUC に明確な差異は認められなかったが、健康成人と比較して、中等度及び重度の腎機能障害患者において本薬の C_{max} 及び AUC が上昇する傾向が認められた。

健康成人及び腎機能障害患者における本薬の PK パラメータ

	健康成人	腎機能障害の重症度		
		軽度	中等度	重度
PK パラメータ				
n	8	8	10	8
C _{max} (ng/mL)	35.5±16.5	28.9±14.7	42.9±10.0	45.7±13.8
t _{max} * ¹ (h)	5.00 (2.00, 6.00)	4.00 (3.00, 6.00)	5.00 (3.00, 12.0)	6.00 (3.00, 12.0)
t _{1/2} (h)	53.6±8.8	56.6±17.1* ³	55.3±18.1* ⁴	56.9±15.8
AUC _{inf} (ng・h/mL)	1,162±408	1,222±537* ³	1,599±657* ⁴	1,853±613
CL/F (L/h)	191±67	193±85* ³	144±55* ⁴	119±41
V _z /F (L)	14,100±2,680	14,800±5,370* ³	10,300±1,810* ⁴	9,990±5,600
幾何平均値の比* ² [90%CI]				
C _{max}	—	0.784 [0.561, 1.095]	1.284 [0.934, 1.763]	1.336 [0.956, 1.867]
AUC	—	1.018 [0.718, 1.445]	1.350 [0.985, 1.850]	1.598 [1.155, 2.209]

平均値±標準偏差、—：該当せず、*¹：中央値（範囲）、*²：腎機能障害患者/健康成人、*³：n=6、*⁴：n=9

(6) 海外第 I 相試験 (5.3.4.1.1 : B1871001 試験<2009 年 6 月～8 月>)

健康成人 60 例を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照として、心伝導系（QT/QTc 間隔）に及ぼす本薬の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。本試験はパート A 及び B から構成され、用法・用量は、パート A では、本薬 500mg、モキシフロキサシン 400mg 又はプラセボを食後に単回経口投与、パート B では、ケトコナゾール 400mg の QD 反復投与の併用下において、本薬 500mg 又はプラセボを単回経口投与

することとされた。なお、ケトコナゾール併用投与時の C_{max} 及び AUC は、本薬 500mg を QD 反復経口投与した際の C_{max} 及び AUC を超えていた。

その結果、本薬単独投与時、及びケトコナゾール併用投与時において、QTcN（母集団値で補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最小二乗平均値を算出した結果、その両側 90%CI の上限は、いずれの測定時間においても 10msec 未満であった。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン投与 3～8 時間後において、QTcF（Fridericia 法で補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量のプラセボとの差の 90%CI の下限値は 5msec を超えていた。また、本薬単独投与時、及びケトコナゾール併用投与時において、QTcN が 450msec を超えた被験者、又は QTcN の変化量が 30msec を超えた被験者は認められなかった。

以上より、申請用法・用量で投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

（7）母集団薬物動態解析（PPK 解析）

1) 健康成人を対象とした PPK 解析

健康成人又は肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（B1871021 試験、B1871001 試験、B1871023 試験、B1871004 試験、B1871016 試験*、B1871024 試験、B1871025 試験及び B1871003 試験）から得られた PK データ（229 例、5,331 測定時点）に基づき、線形混合効果モデルを用いた PPK 解析が実施された。本解析では、用量補正した本薬の AUC（以下、「NAUC」）及び C_{max} （以下、「 NC_{max} 」）に対する共変量として、年齢、体重、性別、人種、肝機能、製剤、用量及び食事の有無が検討された。その結果、NAUC 及び NC_{max} に対する有意な共変量として、肝機能及び食事の有無が選択され、NAUC 及び NC_{max} は、①食後投与時ではそれぞれ絶食下投与時の 1.57 倍及び 1.68 倍に上昇すること、並びに②健康成人と比較して、軽度の肝障害患者ではそれぞれ 2.03 及び 1.83 倍、中等度の肝機能障害患者ではそれぞれ 1.81 及び 1.50 倍、重度の肝機能障害患者ではそれぞれ 1.73 及び 1.15 倍に上昇することが推定された。

*：海外市販予定錠剤（500mg 錠）と臨床試験用錠剤（500mg 錠）との BE 試験

2) がん患者を対象とした PPK 解析

固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（B1871012 試験）、並びに CML 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（B1871006 試験）及び国際共同第 III 相試験（B1871008 試験）から得られた PK データ（903 例、7,237 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデル（NONMEM v.7.1.0）を用いた PPK 解析が実施された。なお、本薬の PK は、吸収ラグタイムのある一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の CL/F 及び V_d/F に対する共変量として、年齢、体重、体表面積、BMI、性別、人種、治験対象集団、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（以下、「ECOG PS」）、CLcr、総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）及びアルブミンが検討された。その結果、検討されたいずれの共変量についても、本薬の CL/F 及び V_d/F に対して明確な影響を及ぼさないことが示唆された。また、本薬 400mg 投与時に対する相対 BA を検討した結果、50、100、200、500 及び 600mg 投与時ではそれぞれ 0.490、0.641、0.815、1.060 及び 1.109 であり、200～600mg の用量範囲では BA は概ね同程度であるが、50 及び 100mg 投与時における BA は 200～600mg 投与時と比較して低値を示すことが推定された。

さらに、上記の PPK 解析に用いられた 3 試験（B1871012 試験、B1871006 試験及び B1871008 試験）で得られた PK データ、並びに固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験（B1871013 試験）及び CML 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（B1871007 試験）から得られた PK データ（980 例、8,225 測定時点）を基に、上記の PPK モデルを用いて PPK 解析が実施され

た。その結果、本薬の CL 及び中央コンパートメントのみかけの分布容積（以下、「V2」）に対する有意な共変量として日本人は選択されなかった。

（8）曝露量と有効性及び安全性との関連

1) 曝露量と有効性との関連

CML 患者を対象に、本薬 400～600mg を食後に QD 反復経口投与した海外第 I / II 相試験（B1871006 試験）の結果を基に、本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC）と有効性（24 週間時点の細胞遺伝学的寛解（以下、「MCyR」）の達成率、及び血液学的寛解（以下、「CHR」）の達成率）との関連が検討された。

その結果、24 週間時点の MCyR の達成率は、本薬の C_{max} 及び AUC によらず概ね一定であり、本薬の曝露量と 24 週間時点の MCyR の達成率との間に明確な関連は認められなかった。一方、CHR の累積達成率は、本薬の C_{max} 及び AUC が高値を示すほど低下する傾向が認められた。しかしながら、B1871006 試験で認められた AUC の最低値（1,650ng・h/mL）及び最高値（11,943ng・h/mL）における CHR の累積達成率の推定値はそれぞれ 92.6 及び 74.3% であり、B1871006 試験で認められた曝露量の範囲では CHR が定常状態に達していると考えられることを踏まえると、本検討で認められた曝露量の上昇に伴う CHR の累積達成率の低下は臨床的に意味のある結果ではないと考える、と申請者は説明している。

2) 曝露量と安全性との関連

CML 患者を対象に、本薬 400～600mg を食後に QD 反復経口投与した海外第 I / II 相試験（B1871006 試験）、及び本薬 500mg を食後に QD 反復経口投与した国際共同第 III 相試験（B1871008 試験）の結果を基に、本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC）と安全性（投与 1 年目までに認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象（ALT 増加、AST 増加、下痢、血小板減少症、発疹、好中球減少症、悪心及び嘔吐））との関連が検討された。なお、本薬の C_{max} 及び AUC の個別値は、上記の PPK モデル（「(6) 2) がん患者を対象とした PPK 解析」の項参照）を用いて推定された。

その結果、本薬の AUC の上昇に伴い、下痢及び発疹の発現率が増加する傾向が認められた。一方、本薬の AUC と、ALT 増加、AST 増加、好中球減少症、血小板減少症、悪心及び嘔吐との間に明確な関連は認められなかった。また、検討されたいずれの有害事象についても、本薬の C_{max} 及び AUC と、有害事象の重症度との間に明確な関連は認められなかった。

<審査の概略>

（1）本薬の PK の国内外差について

申請者は、CML 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（B1871006 試験）及び国内第 I / II 相試験（B1871007 試験）で得られた PK データ（「<提出された資料の概略>（2）3）海外第 I / II 相試験」及び「<提出された資料の概略>（2）4）国内第 I / II 相試験」の項参照）を基に、本薬の PK の国内外差について検討した結果、本薬 400～600mg を食後に QD 反復経口投与した際の本薬の PK パラメータに日本人と外国人との間で明確な差異は認められておらず、本薬の PK に国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

（2）肝機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（B1871003 試験）において、健康成人と比較して、肝機能障害患者では本薬の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.5～2.4 倍及び約 1.9～2.3 倍であった（「<提出された資料の概略>（4）肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験」の項参照）。したがって、肝機能障害患者に対して本薬を投与する場合には、通常の開

始用量である 500mg の半量以下である 200mg に減量することを考慮すべきと考える。

機構は、以下のように考える。

B1871003 試験の結果を踏まえると、肝機能障害患者に本薬を投与する場合、本薬の曝露量が上昇する可能性が考えられることから、本薬の減量が必要となる可能性があると考えられるものの、当該患者において本薬の開始用量を 200mg とした際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、肝機能障害患者に対して、申請者の提示する用量調節を行うことが適切であるか否かは不明と考える。したがって、B1871003 試験の結果については、添付文書等により、医療現場へ適切に情報提供した上で、肝機能障害患者へ本薬を投与する場合には、B1871003 試験の結果を参考に本薬の減量を考慮するとともに、本薬の投与期間中は患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要があると考える。

(3) 腎機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、腎機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (B1871020 試験) において、重度の腎機能障害患者における本薬の AUC は健康成人の 1.60 倍であった (「<提出された資料の概略>

(5) 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験」の項参照)。したがって、重度の腎機能障害患者に本薬 300mg を投与した際の AUC は、健康成人に本薬を通常用量で投与した場合と同程度になることが予測されることから、重度の腎機能障害患者に対して本薬を投与する場合には、開始用量を 300mg に減量することを考慮すべきと考える。

また、海外第 I 及び II 相試験並びに国際共同第 III 相試験 (B1871020 試験、B1871012 試験、B1871006 試験及び B1871008 試験) で得られた PK データを基に実施した PPK 解析の結果、中等度の腎機能障害患者に本薬 400mg を投与した際の AUC は、健康成人に本薬 500mg を投与した場合と同程度になることが予測されたことから、中等度の腎機能障害患者に対して本薬を投与する場合には、開始用量を 400mg に減量することを考慮すべきと考える。

機構は、以下のように考える。

B1871020 試験の結果を踏まえると、中等度又は重度の腎機能障害患者に本薬を投与する場合、本薬の曝露量が上昇する可能性が考えられることから、本薬の減量が必要となる可能性があると考えられる。しかしながら、当該患者に対して本薬の用量調節を行った際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、中等度又は重度の腎機能障害患者に対して、申請者の提示する用量調節を行うことが適切であるか否かは不明と考える。したがって、B1871020 試験の結果については、添付文書等により、医療現場へ適切に情報提供した上で、中等度又は重度の腎機能障害患者へ本薬を投与する場合には、B1871020 試験の結果を参考に本薬の減量を考慮するとともに、本薬の投与期間中は患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要があると考える。

(4) 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と P-糖タンパク基質 (「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 3) トランスporter」の項参照) 又は中等度の CYP3A4 阻害剤 (「<提出された資料の概略> (3) 1) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験」の項参照) との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験を実施中である旨を説明している。

機構は、上記の実施中の薬物相互作用試験については、試験成績が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 臨床的有効性及び安全性に関する資料

本項において、略号は以下の内容を示す。

略号	英語	日本語
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	asparagine transferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die	1 日 2 回
Cape	capecitabine	カペシタビン
CI	confidence interval	信頼区間
CHR	complete hematological response	血液学的完全寛解
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
CML-AP	CML in accelerated phase	CML-移行期
CML-BC	CML in blast crisis	CML-急性期
CML-CP	CML in chronic phase	CML-慢性期
CyR	cytogenetic response	細胞遺伝学的寛解
CCyR	complete cytogenetic response	細胞遺伝学的完全寛解 (Ph+細胞 0%)
CR	complete response	完全寛解
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
FR	fast release tablets	溶出の速い製剤
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HR	hematological response	血液学的効果
keto	ketoconazole	ケトコナゾール
MCyR	major cytogenetic response	細胞遺伝学的大寛解 (Ph+細胞 0~35%)
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
OHR	overall hematological response	全般的血液学的寛解
OS	overall survival	全生存期間
Ph+ or Ph-	philadelphia chromosome positive or negative	フィラデルフィア染色体陽性 又は 陰性
PCyR	partial cytogenetic response	細胞遺伝学的部分寛解 (Ph+細胞 1~35%)
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
SR	slow release tablets	溶出の遅い製剤
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験、国内第 I / II 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 12 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験の計 16 試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第 I 相試験 2 試験、第 I / II 相試験 1 試験、第 II 相試験 3 試験の計 6 試験の成績が提出された（「臨床成績一覧」参照）。

有効性及び安全性に関する臨床成績の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	B1871013	I	固形癌患者	27	本薬 100、200、300 及び 400mg QD 投与	安全性 PK
		B1871007	I / II	既治療の CML 患者	①17 ②46	①本薬 400、500 及び 600mg QD 投与 ②本薬 500mg QD 投与	有効性 安全性 PK
	国際共同	B1871008	III	初発の CML-CP 患者	①250 ②252	①本薬 500mg QD 投与 ②イマチニブ 400mg QD 投与	有効性 安全性 PK

海外	B1871001	I	健康成人	60	本薬 500mg 単回投与	安全性 PK
	B1871002	I	健康成人	24	本薬 400mg を第 1 及び 15 日に投与、ランソプラゾール 60mg を第 14 及び 15 日に投与	安全性 PK
	B1871004	I	健康成人	6	¹⁴ C 標識本薬 500mg 単回投与	PK
	B1871005	I	健康成人	①30 ②30	本薬 300mg (①市販錠剤又は②臨床試験用錠剤) 投与、各製剤の投与の間に最低 14 日間の休薬期間を設定し、クロスオーバー投与	安全性 PK
	B1871021	I	健康成人	55	本薬 200、400、600 及び 800mg 又はプラセボ単回投与	安全性 PK
	B1871022	I	健康成人	24	- 本薬 100mg 投与 - ケトコナゾール 400mg を第 1～5 日に QD 投与、本薬 100mg を第 2 日に投与 各投与期における本薬投与の間に 13 日間の休薬期間を設定し、クロスオーバー投与	安全性 PK
	B1871023	I	健康成人	24	本薬 500mg を第 1 及び 14 日に投与、リファンピシン 600mg を第 8～17 日に QD 投与	安全性 PK
	B1871026	I	健康成人	48	ケトコナゾール 400mg を第 1～5 日に QD 投与、本薬 100、200、300、400、500 及び 600mg を第 2 日に単回投与	安全性 PK
	B1871035	I	健康成人	①128 ②24	①本薬 500mg (カプセル剤及び臨床試験用錠剤) を投与、各製剤の投与の間に最低 14 日間の休薬期間を設定し、クロスオーバー投与 ②本薬 400mg (市販錠剤) を空腹時及び高脂肪食後投与、各投与期の間に最低 14 日間の休薬期間を設定し、クロスオーバー投与	安全性 PK
	B1871003	I	肝機能障害患者及び健康成人	27	本薬 200mg 単回投与	安全性 PK
	B1871020	I	腎機能障害患者及び健康成人	34	本薬 200mg 単回投与	安全性 PK
	B1871012	I	固形癌患者	①51 ②100	①本薬 50、100、200、300、400、500 及び 600mg QD 投与 ②本薬 400mg QD 投与	安全性 PK
	B1871006	I / II	既治療の CML 患者	①18 ②553	①本薬 400、500 及び 600mg QD 投与 ②本薬 500mg QD 投与	有効性 安全性 PK
参考	B1871024	I	健康成人	40	500mg 錠剤 (基準処方錠剤、SR 錠及び FR 錠)、100mg カプセル剤並びに経口液剤のうち、3 種類の製剤について本薬 500mg 投与、各製剤の投与の間に最低 14 日間の休薬期間を設定	安全性 PK
	B1871025	I	健康成人	24	本薬 400mg 単回投与	安全性 PK
	B1871011	I / II	固形癌患者	32	Cape (625、750 及び 1,000mg/m ² BID 14 日間投与し 7 日間休薬) との併用で本薬 200、300 及び 400mg QD 投与	安全性
	B1871009	II	乳癌患者	42	エキセメスタン (25mg) との併用で本薬 300 及び 400mg QD 投与	安全性
	B1871010	II	乳癌患者	16	レトロゾール (2.5mg) との併用で本薬 400mg QD 投与	安全性
	B1871014	II	乳癌患者	75	本薬 400mg QD 投与	安全性

各試験の概要は下記のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 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) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人、肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象とした以下の臨床薬理試験 11 試験が提出され「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.4.1.1 : B1871001 試験<2009 年 6 月～8 月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.3 : B1871002 試験<2009 年 8 月～9 月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : B1871003 試験<2008 年 10 月～2009 年 5 月>)
- 4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.2 : B1871004 試験<2008 年 11 月～12 月>)
- 5) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.3 : B1871005 試験<2009 年 7 月～8 月>)
- 6) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.2 : B1871020 試験<2010 年 12 月～2012 年 6 月>)
- 7) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : B1871021 試験<2006 年 11 月～2007 年 8 月>)
- 8) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.1 : B1871022 試験<2007 年 3 月～5 月>)
- 9) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.2 : B1871023 試験<2008 年 7 月～8 月>)
- 10) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.4 : B1871026 試験<2008 年 4 月～7 月>)
- 11) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.2 : B1871035 試験<2011 年 8 月～10 月>)

(2) 国内臨床試験

1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.2 : B1871013 試験<2006 年 2 月～2008 年 12 月>)

固形癌患者（目標症例数：最大 25 例）を対象に、本薬の安全性及び MTD を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 100、200、300 及び 400mg を QD 経口投与することとされた。

本試験に登録された 27 例のうち、スクリーニング中に脱落した 2 例（いずれも選択基準に合致せず）を除く 25 例（100mg 群 6 例、200mg 群 3 例、300mg 群 6 例、400mg 群 10 例）に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

第 1 サイクルまでが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。DLT が認められた患者は、100mg 群で貧血 1 例、300mg 群で下痢/食欲不振 1 例、400mg 群で悪心 2 例であった。このうち、400mg 群の悪心 1 例について、治験責任医師により DLT に該当すると判断されたが、治験依頼者は DLT に該当しないと判断したため*、400mg 群に 3 例が追加された結果、当該 3 例において DLT は認められなかった。以上より、MTD は 400mg と推定されたことから、400mg 群に 4 例が追加され、合計 10 例で同用量の安全性及び忍容性が評価された結果、当該 4 例において DLT は認められなかった。最終的に、当該「DLT 判断保留ケース」は DLT に該当すると判断されたことから、DLT は 2/10 例であったため MTD は 400mg と判断された。

*：「DLT 判断保留ケース」とし、最終的には DLT 該当例として扱った。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

2) 国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2.1 : B1871007 試験<2007 年 12 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日]>)

既治療の Ph+CML 患者（目標症例数：第 I 相部分；9～18 例、第 II 相部分；45 例）を対象に本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 26 施設で実施された。第 I 相部分では、イマチニブメシル酸塩（以下、「イマチニブ」）抵抗性又はイマチニブ不耐容の CML-CP 患者が対象とされ、第 II 相部分では、①イマチニブ抵抗性又はイマチニブ不耐容の CML-CP 患者、②イマチニブによる 1 次治療後に、2 次治療としてのダサチニブ水和物（以下、「ダサチニブ」）又はニロチニブ塩酸塩水和物（以下、「ニロチニブ」）に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者、③イマチニブ抵抗性又はイマチニブ不耐容の CML-AP 及び CML-BC 患者、並びに④イマチニブによる 1 次治療後に、2 次治療としてのダサチニブ又はニロチニブ抵抗性又は不耐容の CML-AP 及び CML-BC 患者が対象とされた。

用法・用量は、第 I 相部分では、本薬 400、500 及び 600mg を QD 経口投与することとされた。第 II 相部分では、本薬 500mg を QD 経口投与とし、治療効果が得られない場合には

600mg QD 投与への増量が可能とされた。

本試験に登録された 63 例（第 I 相部分：17 例（2 次治療 CML-CP 17 例）、第 II 相部分：46 例（2 次治療 CML-CP 28 例、2 次治療進行期 CML 7 例及び 3 次治療 CML 11 例））全例が intent-to-treat（以下、「ITT」）集団として、有効性及び安全性の解析対象とされた。

第 I 相部分において認められた DLT は、400mg 群では Grade 3 の肝損傷 1/7 例、500mg 群では Grade 4 の肝機能異常 1/7 例であり、600mg 群の DLT 評価可能例 3 例において DLT は認められなかった。

有効性について、主要評価項目とされたイマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者における 24 週までの累積 MCyR 率 [95%CI] は 35.7% [18.6, 55.9] (10/28 例) であった。

安全性について、本薬の投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

(3) 国際共同試験

国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : B1871008 試験<2008 年 2 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日] >)

初発の Ph+CML-CP 患者（目標症例数：412 例）を対象に、本薬とイマチニブの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 184 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群は、本薬 500mg を QD 経口投与することとされ、また、イマチニブ群は、イマチニブ 400mg を QD 経口投与することとされた。いずれの群においても治療効果が得られない場合には 600mg QD 投与への増量が可能とされた。

本試験に登録された 502 例（本薬群 250 例、イマチニブ群 252 例）が ITT 集団として有効性解析対象とされ、このうち治験薬が投与された 499 例（本薬群 248 例、イマチニブ群 251 例）が安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた本薬の投与開始から 1 年時点での CCyR 率の最終解析の結果は以下のとおりであり、イマチニブ群に対する本薬群の優越性は示されなかった。なお、本試験では目標症例数の 40% の患者について 1 年時点の CCyR 率が評価可能な時点において有効性及び無益性の評価を目的とした中間解析の実施が計画され、それぞれの判断基準には Error Spending Function (Group Sequential Methods with application to Clinical Trials.Chapman Hall/CRC 2000, USA) が用いられた（有効性： $p=3$ 、無益性： $p=2$ ）。

本薬の投与開始から 1 年時点での CCyR (ITT 集団)

	本薬群	イマチニブ群
例数	250	252
1 年時点での CCyR 数	175	171
1 年時点での CCyR 率 [95%CI]	70.0 [64.3, 75.7]	67.9 [62.1, 73.6]
調整オッズ比 [95%CI] *1	1.10 [0.74, 1.63]	
p 値 (両側) *2	0.601	

*1：無作為割付時の Sokal スコア (Blood 1984; 63: 789-99) 及び地域により調整、*2：Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (上記の層別因子で層別)、有意水準両側 0.0498

安全性について、治験薬の投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は本薬群で 1/250 例 (0.4%)、イマチニブ群で 4/252 例 (1.6%) に認められた。このうち、病勢進行による死亡例 (イマチニブ群 3 例) を除く患者の死因は、本薬群の腸間膜動脈塞栓/消化管壊死 1 例、イマチニブ群の脳出血 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(4) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.1 : B1871012 試験<2004 年 10 月～2008 年 7 月>)

固形癌患者（目標症例数：用量漸増コホート 42 例、MTD コホート 108 例）を対象に、本薬を反復経口投与したときの安全性及び MTD を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 18 施設で実施された。

本試験に登録された 151 例（用量漸増コホート 51 例、MTD コホート 100 例）全例が ITT 集団として、安全性の解析対象とされ、112 例（用量漸増コホート 37 例、MTD コホート 75 例）が有効性の解析対象とされた。

安全性について、本薬の投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 50mg 群 1/4 例（25.0%）、200mg 群 1/6 例（16.7%）、MTD 導入期 1/6 例（16.7%）、MTD コホート 26/100 例（26.0%）に認められ、このうち、疾患進行による死亡例 28 例を除く患者の死因は、MTD コホートのクレブシエラ性菌血症 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.2.2 : B1871006 試験<2006 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

既治療の Ph+CML 患者（目標症例数：第 I 相部分 30 例、第 II 相部分 459 例*）を対象に本薬の安全性を検討することを目的とした用量漸増試験（第 I 相部分）並びに本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした有効性検討試験（第 II 相部分）からなる非盲検非対照試験が、海外 98 施設で実施された。第 I 相部分では、イマチニブ抵抗性又はイマチニブ不耐容の CML-CP 患者が対象とされ、第 II 相部分では、①イマチニブ抵抗性又はイマチニブ不耐容の CML-CP 患者、②イマチニブによる 1 次治療後に、2 次治療としてのダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者、③イマチニブ抵抗性又はイマチニブ不耐容の CML-AP 及び CML-BC 患者、④イマチニブによる 1 次治療後に、2 次治療としてのダサチニブ又はニロチニブ抵抗性又は不耐容の CML-AP 及び CML-BC 患者、⑤イマチニブ抵抗性又は不耐容の Ph+ALL 患者が対象とされた。

*：本試験の主目的とされたイマチニブ抵抗性の CML-CP 患者における本薬の有効性の評価について、24 週時点の MCyR 率を主要評価項目として、閾値及び期待値をそれぞれ 23 及び 33% と仮定し、有意水準片側 5% の下で検出力 80% を担保するために、当該患者に対する目標症例数として 186 例（脱落率 10%）と設定された。なお、本試験では一部の患者集団を除き、患者集団ごとに仮説設定を行った上で、一定の評価が可能となるようにそれぞれ目標症例数が設定された。

用法・用量は、第 I 相部分では、本薬 400、500 及び 600mg を QD 経口投与することとされた。第 II 相部分では、本薬 500mg を QD 経口投与することとされ、治療効果が得られない場合には 600mg QD 投与への増量が可能とされた。

本試験には 571 例が登録され、本薬が投与された 570 例（第 I 相部分：18 例、第 II 相部分：552 例）が安全性の解析対象とされた。内訳は、CML-CP（2 次治療）288 例、CML-CP（3 次治療）118 例、CML-AP 76 例、CML-BC 64 例及び Ph+ALL 24 例*であった。このうち、有効性に関する適切なベースライン評価が実施されなかった 54 例を除いた 516 例が有効性解析対象集団とされた。

*：中間解析の結果、2 次治療の進行性白血病 11 例（CML-AP 3 例、CML-BC 5 例及び Ph+ALL 3 例）のうち CHR を達成したのは 1 例のみであり、計画された中間解析の早期無効中止の基準に合致した。しかしながら、本試験開始後に明らかになった 2 次治療の CML-AP 及び CML-BC に関するニロチニブ及びダサチニブの試験の成績（J Clin Oncol 2006; 24: 6526、J Clin Oncol 2006; 24: 6529、Blood 2008; 111: 1834-9）を踏まえ、2 次治療の進行性白血病患者の有効性は 48 週までの OHR 率により評価することに変更された。以上の経緯により、2 次治療の進行性白血病患者の組入れは継続し、CML-AP と CML-BC を分けて評価することとされ、一方、Ph+ALL については本試験への患者の追加の組入れは中止することとされた。

本試験の主要評価項目は 24 週時点の MCyR 率とされた。本試験の主目的はイマチニブ抵抗性の CML-CP 患者における有効性を評価することであり、当該患者集団に対する目標症例数の 25、50 及び 75% の患者について 24 週時点の MCyR 率が評価可能な時点において有効性及び無益性の評価を目的とした中間解析の実施が計画され、それぞれの判断基準には Error Spending Function (Group Sequential Methods with application to Clinical Trials. Chapman Hall/CRC 2000, USA) が用いられた（有効性： $\alpha=0.05$ 、無益性： $\beta=0.05$ ）。

有効性について、3 回の中間解析において試験の継続が判断された。イマチニブ抵抗性の CML-CP 患者における 24 週時点の MCyR 率[90%CI]の最終解析結果は 35.5%[29.7%, 41.7%] (66/186 例)であり、有効性の判断基準を満たした (片側 p 値<0.001 (二項検定)、有意水準 0.033)。

安全性について、本薬の投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 43/570 例 (7.5%) に認められた。このうち病勢進行による死亡例 22 例を除く患者の死因は、肺炎 3 例、心筋梗塞 2 例、急性全般的な心代償不全、病勢進行/急性腎不全、冠動脈疾患、アシドーシス、先行疾患の肺臓炎の悪化、巨大結腸を伴う重症クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、左脳室内出血、脳血管発作、真菌感染/免疫不全症、うっ血性心不全、後大脳動脈領域脳梗塞、両側性肺炎による呼吸不全、脳出血、敗血症/肺炎、急性心筋梗塞の疑い及び下部消化管出血各 1 例であった。このうち心筋梗塞、下部消化管出血及びアシドーシス各 1 例では本薬との因果関係は否定されなかった。

<参考資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 2 試験が提出され (「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照)、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.1 : B1871024 試験<2007 年 7 月~9 月>)

2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.4 : B1871025 試験<2008 年 8 月~9 月>)

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.4.4 : B1871011 試験<2009 年 9 月~2011 年 3 月>)

固形癌患者 (目標症例数 : 24 例) を対象に、本薬と Cape との併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。

本試験に登録された 32 例全例が ITT 集団として、安全性の解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は本薬 300mg+Cape 1,000mg/m² 群 2/9 例 (22.2%)、本薬 300mg+Cape 625mg/m² 群 1/5 例 (20.0%)、本薬 200mg+Cape 1,000mg/m² 群 1/4 例 (25.0%)、本薬 200mg+Cape 750mg/m² 群 1/4 例 (25.0%) に認められた。病勢進行 2 例 (本薬 300mg+Cape 1,000mg/m² 群及び本薬 200mg+Cape 1,000mg/m² 群各 1 例) を除く患者の死因は、本薬 300mg+Cape 1,000mg/m² 群で多形性神経膠芽細胞腫 1 例、本薬 300mg+Cape 625mg/m² 群で病勢進行による右不全片麻痺 1 例、本薬 200mg+Cape 750mg/m² 群で局所進行膀胱癌 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.4.2 : B1871009 試験<2009 年 2 月~2010 年 5 月>)

乳癌患者 (目標症例数 : part1 ; 最大 60 例、part2 ; 164 例) を対象に、本薬とエキセメスタンとの併用投与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無作為化比較試験が、海外 57 施設で実施された。なお、当該併用投与時のベネフィットとリスクのバランスが好ましいものではないと判断され、part2 は実施されなかった。

本試験に登録された 42 例全例が ITT 集団として、安全性の解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は 1/14 例 (7.1%) に認められた。死因は病勢進行であり、治験薬との因果関係は否定された。

3) 海外第 II 相試験 (5.3.5.4.3 : B1871010 試験<2009 年 7 月~2010 年 5 月>)

乳癌患者 (目標症例数 : part1 ; 最大 60 例、part2 ; 190 例) を対象に、本薬とレトロゾールとの併用投与の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 33 施設で実施された。なお、併用投与のリスク・ベネフィットが好ましいものではな

いと判断され、part2 は実施されなかった。

本試験に登録された 16 例全例が ITT 集団として、安全性の解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は認められなかった。

4) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4.1 : B1871014 試験<2006 年 5 月～2009 年 2 月>)

乳癌患者 (目標症例数 : 60 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 20 施設で実施された。

本試験に登録された 75 例のうち、本薬が投与された 73 例が ITT 集団として、安全性の解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 5/73 例 (6.8%) に認められた。いずれも病勢進行で、本薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性を評価する上で重要な試験は、前治療に抵抗性又は不耐容の Ph+CML 患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871006 試験) 及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験) であると判断し、当該 2 試験を中心に評価する方針とした。

また、本薬の安全性を評価する上で、上記 2 試験に加えて、初発の Ph+CML 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (B1871008 試験) も重要であると考えことから、当該 3 試験を中心に評価する方針とした。

なお、本項では、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML に対する治療を「2 次治療」、イマチニブによる 1 次治療後に、2 次治療としてのダサチニブ又はニロチニブ抵抗性又は不耐容の CML に対する治療を「3 次治療」とする。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、B1871006 試験及び B1871007 試験の対象とされた前治療に抵抗性又は不耐容の Ph+CML のうち、2 次治療としてのダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の Ph+CML に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

1) 有効性の評価項目について

機構は、B1871006 試験及び B1871007 試験における主要評価項目について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

イマチニブ抵抗性の CML-CP 患者を主要評価項目の評価対象として設定した B1871006 試験では、当該試験の計画時点において国内外で主に用いられていた European Leukemia Net (以下、「ELN」) の治療ガイドライン (Blood 2006; 108: 1809-20) で「24 週 (6 カ月) 時点で MCyR を達成する」ことが CML-CP に対する 2 次治療成功の目安とされていたこと等を踏まえ、主要評価項目として 24 週時点の MCyR 率を設定した。また、イマチニブ抵抗性に加えて不耐容の CML-CP 患者も主要評価項目の評価対象として設定した B1871007 試験では、ニロチニブ及びダサチニブの有効性が 24 週までの累積 MCyR 率を基に評価されたこと (Blood 2007; 109: 2303-9、Blood 2007; 110: 3540-6) を踏まえ、主要評価項目として 24 週までの累積 MCyR 率を設定した。

さらに、CML-AP 及び CML-BC 患者に対する有効性評価については、ニロチニブ及びダサチニブの有効性が 24 週までの累積 CHR 率を基に評価されていたこと (J Clin Oncol 2006; 24: 6529) を踏まえ、B1871006 試験及び B1871007 試験ともに、24 週までの累積 CHR 率を評価項目として設定した。一方で、CML-AP 及び CML-BC に対してニロチニブ及びダサチニブで細胞遺伝学的効果を得ることが容易でなく、CML-AP 及び CML-BC における治療の目標が OHR 率の向上とされたこと (Blood 2007; 109: 4143-50、Leukemia 2008; 22: 2176-83、N Engl J Med 2006; 354: 2542-51) を考慮し、B1871006 試験における CML-AP 及び CML-BC

患者に対する有効性の評価項目については、48 週までの累積 OHR 率に変更された。なお、B1871007 試験では、治験実施施設での混乱を避けるために評価項目は変更されなかった。

機構は、以下のように考える。

本承認申請における申請効能・効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」と設定されていた（「(5) 効能・効果について」の項参照）ものの、B1871006 試験及び B1871007 試験の主要評価項目の評価対象は、上記の申請効能・効果の患者のうち、それぞれ「イマチニブ抵抗性の CML-CP 患者」及び「イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者」のみであった。一方、B1871006 試験及び B1871007 試験には上記の主要評価項目の評価対象以外の治療反応性及び病期の患者も組入れ可能とされた。

以上の状況を考慮すると、評価対象を「イマチニブ抵抗性の CML-CP 患者」及び「イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者」に限定した主要評価項目の結果のみから、申請効能・効果に対する本薬の有効性を評価することには限界があると考えことから、主要評価項目として設定された CML-CP における 24 週時点の MCyR 率又は 24 週までの累積 MCyR 率に加えて、CML-AP 及び CML-BC における 24 週までの累積 CHR 率又は 48 週までの累積 OHR 率を評価する方針とした。

2) Ph+CML に対する有効性の評価結果について

①CML-CP

2 次治療について、B1871006 試験において主要評価項目とされたイマチニブ抵抗性の CML-CP に対する 24 週時点の MCyR 率、及び B1871007 試験において主要評価項目とされたイマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP に対する 24 週までの累積 MCyR 率は、それぞれ 35.5% (66/186 例 (90%CI (%) [29.7, 41.7])、 $p < 0.001$ (二項検定、閾値寛解率 23%)) 及び 35.7% (10/28 例 (95%CI (%) [18.6, 55.9])) であった（「＜提出された資料の概略＞ (4) 2) 海外第 I / II 相試験」及び「＜提出された資料の概略＞ (2) 2) 国内第 I / II 相試験」の項参照）。また、B1871006 試験におけるイマチニブ不耐容の CML-CP に対する 24 週時点の MCyR 率は、30.0% (24/80 例 (90%CI (%) [21.6, 39.5])、 $p = 1.00$ (二項検定、閾値寛解率 56%)) であった。

3 次治療について、B1871006 試験における、CML-CP に対する 24 週までの累積 MCyR 率は、下表のとおりであった。また、B1871007 試験における、CML-CP に対する 3 次治療としての 24 週までの累積 MCyR 率 [95%CI] は 20.0% [2.5%, 55.6%] であった (2/10 例)。なお、当該 2 例については、前治療に抵抗性例及び不耐容例各 1 例であった。

CML-CP に対する 3 次治療としての本薬の 24 週までの累積 MCyR 率 (B1871006 試験)

直前の治療への反応性	24 週までの累積 MCyR 寛解例数/評価可能例数	24 週までの累積 MCyR 率 [90%CI] (%)
ダサチニブ抵抗性	9/35	25.7 [14.1, 40.6]
ダサチニブ不耐容	11/43	25.6 [15.1, 38.8]
ニロチニブ抵抗性	7/26	26.9 [13.4, 44.7]
ニロチニブ不耐容*	2/4	50.0 [9.8, 90.2]
合計	29/108	26.9 [19.9, 34.8]

* : 4 次治療例 (イマチニブ+ニロチニブ+ダサチニブ) を 3 例含む

機構は、B1871006 試験において、予め設定された有効性の仮説を満たさなかったイマチニブ不耐容の CML-CP の 2 次治療における本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

B1871006 試験における、イマチニブ不耐容の CML-CP での 24 週時点の MCyR に関する統計学的仮説 (閾値寛解率 56%、期待寛解率 73%) は、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP を対象としたダサチニブの非盲検非対照試験 (CA180-013 試験) の中間解析結果 (J Clin Oncol 2006; 24 (Suppl Pt1) : 6508) に基づいて設定された。B1871006 試験の開始後に、

イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-CP を対象としたニロチニブの非盲検非対照試験の結果が報告されたこと (Blood 2007; 110: 3540-6) から、B1871006 試験の統計学的仮説を再検討し、予備的な有効性の解析を目的として、新たな統計学的仮説 (閾値寛解率 33%、期待寛解率 50%) を設定した。

2101 試験では、ベースライン時点において CCyR 又は PCyR であった患者について、ニロチニブ投与開始後に CCyR 又は PCyR を維持している場合を含めて寛解と判定されたが、B1871006 試験では、ベースライン時点での評価と比較して、本薬投与後に改善が認められた場合にのみ寛解と判定されたことから、2101 試験と同様の判定方法により評価した場合、B1871006 試験における 24 週時点の MCyR 率 [90%CI] は 42.5% [33.1%, 52.3%] であった (34/80 例)。当該 MCyR 率の 90%CI 下限は、上記の新たな統計学的仮説の閾値寛解率を上回っており、イマチニブ不耐容の CML-CP に対する本薬の有効性を示唆する結果であったと考える。

②CML-AP 及び CML-BC

2 次治療について、B1871006 試験において、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-AP に対する 48 週までの累積 OHR 率は 64.1% (25/39 例 (90%CI (%) [49.7, 76.8])、 $p=0.006$ (二項検定、閾値寛解率 43%)) であり、また、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-BC に対する 48 週までの累積 OHR 率 [90%CI] は 36.4% [22.5%, 52.2%] であった (12/33 例、 $p=0.267$ (二項検定、閾値寛解率 30%))。また、B1871007 試験において、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-AP 及び CML-BC では、24 週までに CHR を達成した例は認められず、本薬投与後 84 週に 1 例で CHR を達成し、試験期間全体での累積 CHR 率 [90%CI] は 14.3% [0.4%, 57.9%]) であった (1/7 例)。

3 次治療について、B1871006 試験における、CML-AP 及び CML-BC に対する 3 次治療 (4 次治療以降を含む) としての 48 週までの累積 OHR 率は、それぞれ下表のとおりであった。また、B1871007 試験においては、前治療に不耐容の CML-AP に対する 3 次治療として 1 例で本薬が投与され、当該患者では、本薬投与後 12.4 週に CHR を達成した。

CML-AP に対する 3 次治療としての本薬の 48 週までの累積 OHR 率 (B1871006 試験)		
直前の治療への反応性	48 週までの累積 OHR 寛解例数/評価可能例数 (OHR 率 [90%CI] (%))	
	3 次治療	4 又は 5 次治療*1
	寛解例数/評価可能例数 (OHR 率 [90%CI] (%))	寛解例数/評価可能例数 (OHR 率 [90%CI] (%))
ダサチニブ抵抗性	3/7 (42.9 [12.9, 77.5])	0/1 (0 [0.0, 95.0])
ダサチニブ不耐容	5/8 (62.5 [28.9, 88.9])	0/1 (0 [0.0, 95.0])
ニロチニブ抵抗性	3/5 (60.0 [18.9, 92.4])	0/5 (0 [0.0, 45.1])
ニロチニブ不耐容	0	1/1 (100 [5.0, 100])
その他治療薬*2 抵抗性	1/1 (100 [5.0, 100])	0/1 (0 [0.0, 95.0])
その他治療薬*2 不耐容	0	0
合計	13/30 (43.3 [27.9, 59.8])	

*1 : 4 次治療はイマチニブ+ダサチニブ+ (ニロチニブ又はその他治療薬)、5 次治療はイマチニブ+ダサチニブ+ニロチニブ+その他治療薬、*2 : INNO-406 (bafetinib)

CML-BC に対する 3 次治療としての本薬の 48 週までの累積 OHR 率 (B1871006 試験)		
直前の治療への反応性	48 週までの累積 OHR 寛解例数/評価可能例数 (OHR 率 [90%CI] (%))	
	3 次治療	4 次治療*
	寛解例数/評価可能例数 (OHR 率 [90%CI] (%))	寛解例数/評価可能例数 (OHR 率 [90%CI] (%))
ダサチニブ抵抗性	1/11 (9.1 [0.5, 36.4])	0/2 (0 [0.0, 77.6])
ダサチニブ不耐容	1/4 (25.0 [1.3, 75.1])	0/1 (0 [0.0, 95.0])
ニロチニブ抵抗性	1/5 (20.0 [1.0, 65.7])	0/1 (0 [0.0, 95.0])
ニロチニブ不耐容	1/1 (100 [5.0, 100])	1/2 (50.0 [2.5, 97.5])
合計	5/27 (18.5 [7.6, 35.1])	

* : 4 次治療はイマチニブ+ダサチニブ+ニロチニブ

機構は、B1871006 試験において、事前に設定された有効性の仮説を満たさなかったイマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-BC の 2 次治療における本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

B1871006 試験における、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-BC に対する 48 週までの累積 OHR 率に関する統計学的仮説（閾値寛解率 30%、期待寛解率 48%）は、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-BC を対象としたダサチニブの非盲検非対照試験の中間解析結果（J Clin Oncol 2006; 24 (Suppl Pt1) : 6529）等に基づいて設定された。悪性度の高い CML-BC において、現時点では治療選択肢がダサチニブのみであること、及びダサチニブにおける OHR 率が 36%であったとの報告（J Clin Oncol 2007; 109: 3207-13）があることを考慮すると、B1871006 試験において得られたイマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-BC において得られた OHR 率（36.4%）は臨床的に意義のある結果であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

B1871006 試験及び B1871007 試験の対象とされた前治療に抵抗性又は不耐容の Ph+CML のうち、2 次治療としてのダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の CML-CP 並びに CML-AP 及び CML-BC でそれぞれ CyR 及び OHR 若しくは CHR が認められており、3 次治療の治療選択肢が極めて限られることも考慮すると、当該患者に対して本薬の一定の有効性は示されたと考える。

一方、下記の理由から、Ph+CML の 2 次治療の患者に対して本薬の有効性を期待できる結果は得られていないと考える。

- CML に対する 2 次治療として有効性が示されたダサチニブ及びニロチニブが、当該疾患に対する治療選択肢として既に使用可能であること。
- B1871006 試験において得られた①イマチニブ不耐容の CML-CP 及び②イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-BC に対する本薬の有効性の結果は、ダサチニブ及びニロチニブでの 2 次治療の CML に対する成績を踏まえて事前に設定した統計学的仮説を満たさなかったこと。

3) BCR-ABL 融合遺伝子の変異別の有効性

機構は、B1871006 試験及び B1871007 試験における、BCR-ABL 融合遺伝子の変異別の本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

B1871006 試験及び B1871007 試験において、BCR-ABL 融合遺伝子の Abl チロシンキナーゼ領域の点突然変異のうち、イマチニブ抵抗性に関連する変異（M244V、G250E、Y253H、E255K、M351T、F359V 等）、並びにダサチニブ及びニロチニブ抵抗性に関連する変異（E255K/V、F317L、Y253H 及び F359C/V）をベースラインで有する、前治療に抵抗性の CML において、本薬投与により CyR 又は OHR 例が認められた（下表）。

ベースラインでの BCR-ABL 融合遺伝子の変異別の本薬の有効性			
	寛解例数/評価可能例数 (%)		
	B1871007 試験	B1871006 試験	
	CML-CP	CML-CP	CML-AP 及び BC
	24 週までの累積 MCyR	試験期間全体での累積 MCyR	試験期間全体での累積 OHR
変異なし	1/3 (33.3)	47/92 (51.1)	15/34 (44.1)
変異あり	2/5 (40.0)	50/100 (50.0)	17/49 (34.7)
P-Loop	1/1 (100)	15/29 (51.7)	6/17 (35.3)
L248V	—	3/5 (60.0)	—
G250E	1/1 (100)	3/8 (37.5)	4/6 (66.7)
Y253F/H	—	6/9 (66.7)	2/6 (33.3)
E255K/V	—	3/7 (42.9)	0/6
非P-Loop	1/4 (25.0)	37/77 (48.1)	12/33 (36.4)
M244V	—	5/9 (55.6)	2/2 (100)

	寛解例数/評価可能例数 (%)		
	B1871007 試験		B1871006 試験
	CML-CP	CML-CP	CML-AP 及び BC
	24 週までの累積 MCyR	試験期間全体での累積 MCyR	試験期間全体での累積 OHR
L273M	—	—	1/1 (100)
D276G	—	0/1	—
T277A	—	—	1/1 (100)
E279K	—	—	0/1
E281K	1/1 (100)	—	—
E286G	—	1/1 (100)	—
E292V	0/1	—	—
L298V	—	0/1	—
V299L	—	0/1	—
Q300R	—	1/1 (100)	—
F311I/L	—	3/4 (75.0)	—
T315I	—	2/14 (14.3)	1/12 (8.3)
F317L	0/1	4/10 (40.0)	2/7 (28.6)
N331S	—	1/1 (100)	—
V338A	—	1/1 (100)	—
M351T	—	7/9 (77.8)	2/3 (66.7)
E355A/G	—	2/3 (66.7)	1/1 (100)
F359C/I/S/V	0/1	9/15 (60.0)	3/6 (50.0)
L364P	—	1/1 (100)	—
N368S	—	0/1	—
L384P	—	—	0/1
L387F/M	—	0/2	—
M388L	—	1/1 (100)	—
H396P/R	—	1/4 (25.0)	—
D421G	—	0/1	—
I432T	—	0/1	—
E450G/V	—	1/2 (50.0)	—
E453G/Q/R	—	1/3 (33.3)	—
E459G/R	—	0/2	—
P480A	—	1/1 (100)	—
F486S	—	0/1	1/1 (100)

機構は、以下のように考える。

評価可能な患者数が極めて限られること、評価可能な患者のみを対象とした後解析の結果であること等から、現時点において、*BCR-ABL* 融合遺伝子の変異別の本薬の有効性について結論付けることは困難であると考え。したがって、特定の TKI の抵抗性と関連する Bcr-Abl 変異を有する CML 患者に対する本薬の有効性については不明であると考え。

(3) 安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、心臓障害、浮腫・体液貯留、胸水・心嚢液貯留、出血、過敏反応、感染症、肝機能障害、発疹、胃腸障害、膵炎・リパーゼ増加、間質性肺疾患、腎不全、肺高血圧症及び腫瘍崩壊症候群であった。したがって、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。特に、他の本薬と同様の TKI（イマチニブ、ニロチニブ又はダサチニブ、以下、同様）に不耐容の CML 患者については、当該 TKI の治療継続が困難となる場合と同様の副作用が本薬投与時にも発現する可能性があることから、極めて慎重に患者観察を行う必要があると考える。

しかしながら、造血器悪性腫瘍に対する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等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人に対する本薬の使用経験が限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると考え（「(7) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、B1871006 試験、B1871007 試験及び B1871008 試験において認められた本薬の安全性情報に基づき、前治療に抵抗性又は不耐容の CML 患者における、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

B1871006 試験及び B1871007 試験における、CML の病期別での本薬の安全性の概要は、下表のとおりであった。CML-CP と比較して CML-AP 及び CML-BC において、重篤な有害事象及び Grade 4 の有害事象が高発現する傾向が認められた。本薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の発現状況は、病期別で明らかな差異は認められなかった。

CML の病期別での安全性の概要

	例数 (%)					
	B1871006 試験				B1871007 試験	
	CML-CP 406 例	CML-AP 76 例	CML-BC 64 例	Ph+ALL 24 例	CML-CP 55 例	CML-AP/BC 8 例
全有害事象	405 (99.8)	76 (100)	63 (98.4)	23 (95.8)	55 (100)	8 (100)
死亡に至った有害事象*	9 (2.2)	9 (11.8)	10 (15.6)	4 (16.7)	0	0
重篤な有害事象	134 (33.0)	40 (52.6)	34 (53.1)	16 (66.7)	17 (30.9)	3 (37.5)
Grade 4 の有害事象	81 (20.0)	18 (23.7)	20 (31.3)	5 (20.8)	11 (20.0)	4 (50.0)
Grade 3 の有害事象	196 (48.3)	38 (50.0)	21 (32.8)	5 (20.8)	38 (69.1)	1 (12.5)
投与中止に至った有害事象	83 (20.4)	18 (23.7)	6 (9.4)	4 (16.7)	13 (23.6)	3 (37.5)
減量に至った有害事象	193 (47.5)	31 (40.8)	17 (26.6)	1 (4.2)	38 (69.1)	4 (50.0)
休薬に至った有害事象	279 (68.7)	44 (57.9)	28 (43.8)	9 (37.5)	48 (87.3)	4 (50.0)

*：最終投与から30日以内

前治療に抵抗性又は不耐容の CML を対象として、本薬と他の TKI との安全性プロファイルを比較した臨床試験は実施されていないことから、初発の CML-CP を対象とした B1871008 試験における、本薬とイマチニブの安全性プロファイルを比較した（下表）。

安全性の概要 (B1871008 試験)

	例数 (%)			
	本薬群		イマチニブ群	
	外国人 233 例	日本人 15 例	外国人 239 例	日本人 12 例
全有害事象	222 (95.3)	15 (100)	226 (94.6)	12 (100)
死亡に至った有害事象*	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
重篤な有害事象	66 (28.3)	2 (13.3)	37 (15.5)	0
Grade 4 の有害事象	37 (15.9)	6 (40.0)	25 (10.5)	4 (33.3)
Grade 3 の有害事象	110 (47.2)	7 (46.7)	86 (36.0)	5 (41.7)
投与中止に至った有害事象	47 (20.2)	7 (46.7)	16 (6.7)	0
減量に至った有害事象	87 (37.3)	6 (40.0)	35 (14.6)	6 (50.0)
休薬に至った有害事象	141 (60.5)	12 (80.0)	97 (40.6)	9 (75.0)

*：最終投与から28日以内

B1871008 試験において、発現率が 20%以上の有害事象は、本薬群では下痢 168 例 (67.7%)、嘔吐及び ALT 増加各 78 例 (31.5%)、悪心 76 例 (30.6%)、血小板減少症 68 例 (27.4%)、AST 増加 64 例 (25.8%)、貧血 54 例 (21.8%)、発疹 53 例 (21.4%) であり、イマチニブ群では悪心 87 例 (34.7%)、血小板減少症 68 例 (27.1%)、好中球減少症 67 例 (26.7%)、下痢 54 例 (21.5%)、白血球減少症 52 例 (20.7%)、貧血及び筋痙縮各 51 例 (20.3%) であった。

発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は、本薬群では血小板減少症 31/248 例 (12.5%)、ALT 増加 44/248 例 (17.7%)、下痢 26/248 例 (10.5%) であり、イマチニブ群では血小板減少症 34/251 例 (13.5%)、好中球減少症 38/251 例 (15.1%) であった。

イマチニブ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、下痢 (本薬群 67.7%、イマチニブ群 21.5%、以下、同順)、嘔吐 (31.5%、13.5%)、ALT 増加 (31.5%、6.8%)、AST 増加 (25.8%、7.2%) であり、本薬群と比較してイマチニブ群での発現率が 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症 (12.1%、26.7%)、白血球減少症 (8.9%、20.7%)、筋痙縮 (4.0%、20.3%)、眼窩周囲浮腫 (1.2%、13.9%) であった。イマチニブ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は下痢 (10.5%、0.8%)、ALT 増加 (17.7%、2.0%)、AST 増加 (8.1%、2.0%) であった。

機構は、以下のように考える。

B1871006 試験及び B1871007 試験において、CML-CP と比較して CML-AP 及び CML-BC では本薬投与後の有害事象が高発現する傾向が認められたことについては、適切に情報提供すべきと考える。また、B1871008 試験において、本薬群でイマチニブ群よりも高発現した下痢、ALT 増加、AST 増加等については注意する必要があると考える。なお、B1871008 試験の本薬群と、B1871006 試験及び B1871007 試験の CML-CP における安全性の概略を踏まえ、初発の CML と前治療に抵抗性又は不耐容の CML との間に明らかな安全性の差異は認められていないと考える。

以上の検討結果を踏まえ、本項における安全性の結果について、CML-CP と CML-AP 及び CML-BC の病期を区別して記載することとし、また、初発の CML と前治療に抵抗性又は不耐容の CML については区別せずに記載することとした。

2) 国内外での安全性の差異について

申請者は、国内外での本薬の安全性の差異について、以下のように説明している。

B1871006 試験 (外国人患者) と B1871007 試験 (日本人患者) で、発現率が 10%以上の差が認められた有害事象は下表のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった有害事象は、白血球減少症、リンパ球減少症、下痢、口内炎、肝機能異常、鼻咽頭炎、胃腸炎、ALT 増加、AST 増加、リパーゼ増加、血中 ALP 増加、 γ -GTP 増加、食欲減退、低リン酸血症及び発疹であり、このうち Grade 3 以上の発現率に 10%以上の差がみられた事象はリンパ球減少症、ALT 増加及びリパーゼ増加であった。一方、日本人患者 (B1871007 試験) と比較して外国人患者 (B1871006 試験) で 10%以上発現率が高かった有害事象は、腹痛、疲労、無力症、頭痛、咳嗽及び呼吸困難であり、このうち Grade 3 以上の発現率に 10%以上の差がみられた事象は認めなかった。

**B1871006 試験 (外国人患者) と B1871007 試験 (日本人患者) の比較において
発現率に 10%以上の差が認められた有害事象**

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	B1871006 試験*1 570 例		B1871007 試験*2 63 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	567 (99.5)	384 (67.4)	63 (100)	54 (85.7)
血液及びリンパ系障害				
白血球減少症	40 (7.0)	21 (3.7)	13 (20.6)	5 (7.9)
リンパ球減少症	7 (1.2)	2 (0.4)	22 (34.9)	13 (20.6)
胃腸障害				
下痢	463 (81.2)	46 (8.1)	60 (95.2)	8 (12.7)
腹痛	124 (21.8)	8 (1.4)	3 (4.8)	0
口内炎	11 (1.9)	0	11 (17.5)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	127 (22.3)	9 (1.6)	7 (11.1)	0

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	B1871006 試験*1 570 例		B1871007 試験*2 63 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
無力症	63 (11.1)	6 (1.1)	0	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	5 (0.9)	2 (0.4)	9 (14.3)	4 (6.3)
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	53 (9.3)	0	32 (50.8)	0
胃腸炎	8 (1.4)	1 (0.2)	8 (12.7)	0
臨床検査				
ALT 増加	96 (16.8)	36 (6.3)	24 (38.1)	11 (17.5)
AST 増加	79 (13.9)	19 (3.3)	19 (30.2)	5 (7.9)
リパーゼ増加	31 (5.4)	17 (3.0)	14 (22.2)	12 (19.0)
血中 ALP 増加	24 (4.2)	1 (0.2)	10 (15.9)	0
γ-GTP 増加	8 (1.4)	2 (0.4)	10 (15.9)	5 (7.9)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	73 (12.8)	3 (0.5)	15 (23.8)	0
低リン酸血症	23 (4.0)	10 (1.8)	13 (20.6)	5 (7.9)
神経系障害				
頭痛	109 (19.1)	11 (1.9)	5 (7.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	108 (18.9)	1 (0.2)	2 (3.2)	0
呼吸困難	65 (11.4)	12 (2.1)	0	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	182 (31.9)	38 (6.7)	36 (57.1)	7 (11.1)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP: アルカリホスファターゼ、γ-GTP: γ-グルタミルトランスフェラーゼ、*1: MedDRA13.1/J15.1、*2: MedDRA15.1/J15.1

また、B1871008 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者での発現率が 20%以上高かった有害事象は、下痢（日本人患者 93.3%、外国人患者 66.1%、以下、同順）、悪心（53.3%、29.2%）、発熱（40.0%、15.0%）、肝機能異常（20.0%、0%）、鼻咽頭炎（46.7%、4.3%）、血中 ALP 増加（26.7%、5.2%）、低リン酸血症（26.7%、5.2%）及び発疹（53.3%、19.3%）であった。一方、日本人患者と比較して外国人患者での発現率が 20%以上高かった有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

外国人患者と比較して日本人患者において高発現したリンパ球減少症、ALT 増加、リパーゼ増加等の有害事象には注意が必要であり、臨床試験における国内外での本薬の安全性の差異に関する検討結果は、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。また、日本人患者における本薬の投与経験は限られることから、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな知見が認められた場合には、速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

3) 他の本薬と同様の TKI との交差不耐容について

B1871006 試験及び B1871007 試験においては、他の TKI に不耐容の CML も対象とされたこと（「＜提出された資料の概略＞（2）2）国内第 I / II 相試験」及び「＜提出された資料の概略＞（4）2）海外第 I / II 相試験」の項参照）から、当該患者において、本薬投与後に他の TKI と同様の有害事象が発現すること（交差不耐容）が懸念された。

申請者は、B1871006 試験及び B1871007 試験における交差不耐容の発現状況について、以下のように説明している。

イマチニブに不耐容の CML 患者に対する本薬の 2 次治療及びダサチニブに不耐容の CML

患者に対する本薬の 3 次治療における交差不耐容の発現状況は、下表のとおりであった。B1871006 試験において、前治療に不耐容の原因となった有害事象により本薬投与も中止に至った患者は、イマチニブに不耐容の CML 患者に対する本薬の 2 次治療において 10/86 例 (11.6%)、ダサチニブに不耐容の CML 患者に対する本薬の 3 次治療において 4/50 例 (8.0%) であった。また、B1871007 試験において、前治療に不耐容の原因となった有害事象により本薬投与も中止に至った患者は認められなかった。なお、交差不耐容に起因する死亡例は認められなかった。

B1871006 試験では、ニロチニブに不耐容の CML に対する本薬の 3 次治療のコホートは設定されなかったことから、ニロチニブと本薬との交差不耐容について検討することはできないが、B1871007 試験では、ニロチニブに不耐容の原因となった有害事象として、脱毛症及び血中ビリルビン増加各 1 例が認められたものの、いずれもニロチニブと本薬との交差不耐容は認められなかった。

他の TKI との交差不耐容*1 の発現状況 (2 例以上に認められた有害事象)

器官別大分類 基本語	例数 (%)							
	イマチニブとの交差不耐容				ダサチニブとの交差不耐容			
	B1871006 試験*2 86 例		B1871007 試験*3 32 例		B1871006 試験*2 50 例		B1871007 試験*3 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液及びリンパ系 障害								
貧血	12 (14.0)	0	0	0	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0
血液毒性	3 (3.5)	0	0	0	3 (6.0)	0	0	0
好中球減少症	10 (11.6)	3 (3.5)	4 (12.5)	2 (6.3)	4 (8.0)	4 (8.0)	1 (16.7)	0
汎血球減少症	3 (3.5)	0	0	0	5 (10.0)	0	0	0
血小板減少症	17 (19.8)	11 (12.8)	5 (15.6)	4 (12.5)	8 (16.0)	6 (12.0)	0	0
白血球減少症	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (6.3)	2 (6.3)	0	0	0	0
心臓障害								
心不全	0	0	0	0	2 (4.0)	0	0	0
胃腸障害								
下痢	6 (7.0)	2 (2.3)	0	0	3 (6.0)	0	0	0
悪心	2 (2.3)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
一般・全身障害及 び投与部位の状態								
顔面浮腫	2 (2.3)	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
疲労	6 (7.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
不明確な障害	6 (7.0)	0	0	0	2 (4.0)	0	0	0
浮腫	8 (9.3)	0	2 (6.3)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	3 (3.5)	0	0	0	2 (4.0)	0	0	0
疼痛	3 (3.5)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
胆道系障害								
肝毒性	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
肝障害	3 (3.5)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	3 (9.4)	0	0	0	0	0
臨床検査								
好中球数減少	3 (3.5)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	3 (3.5)	1 (1.2)	1 (3.1)	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害								
体液貯留	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系及び結合 組織障害								
筋攣縮	4 (4.7)	1 (1.2)	2	0	0	0	0	0
骨痛	1 (1.2)	0	0	0	2 (4.0)	0	0	0

器官別大分類 基本語	例数 (%)							
	イマチニブとの交差不耐容				ダサチニブとの交差不耐容			
	B1871006 試験*2 86 例		B1871007 試験*3 32 例		B1871006 試験*2 50 例		B1871007 試験*3 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋肉痛	1 (1.2)	0	2	0	1 (2.0)	0	0	0
神経系障害								
頭痛	0	0	0	0	2 (4.0)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び 縦隔の障害								
呼吸困難	1 (1.2)	0	0	0	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0
胸水	2 (2.3)	0	0	0	19 (38.0)	2 (4.0)	3 (50.0)	0
皮膚及び皮下組織 障害								
発疹	11 (12.8)	3 (3.5)	11 (34.3)	4 (12.5)	1 (2.0)	0	0	0
そう痒症	1 (1.2)	0	2 (6.3)	0	0	0	0	0

*1: 他の TKI に不耐容の原因となった有害事象の本薬投与後における再発を集計、*2: MedDRA13.1/J15.1、
*3: MedDRA15.1/J15.1

機構は、以下のように考える。

本薬が、他の TKI による前治療を有する CML に対して使用される薬剤であることを踏まえると、B1871006 試験において、交差不耐容と考えられる有害事象により本薬の投与中止に至った患者が認められており、交差不耐容に注意が必要であると考え。したがって、交差不耐容に関する上記の検討結果については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、B1871006 試験、B1871007 試験及び B1871008 試験での安全性の結果を中心に、B1871008 試験においてイマチニブと比較して本薬で高発現している有害事象のうち、イマチニブで既に注意喚起されている事象、死亡に至った有害事象、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象等に着目して検討を行った。

4) 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制 (MedDRA 基本語「血小板減少症」、「血小板数減少」、「貧血」、「好中球減少症」、「好中球数減少」、「ヘモグロビン減少」、「顆粒球減少症」及び「顆粒球数減少」に該当する事象) について、B1871006 試験及び B1871007 試験における発現状況は下表のとおりであった。また、B1871008 試験についての集計結果は以下のとおりであった。

B1871006 試験及び B1871007 試験における骨髄抑制の発現状況				
基本語	例数 (%)			
	B1871006 試験*1 570 例		B1871007 試験*2 63 例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
血小板減少症	191 (33.5)	137 (24.0)	19 (30.2)	11 (17.5)
血小板数減少	45 (7.9)	28 (4.9)	3 (4.8)	2 (3.2)
貧血	131 (23.0)	67 (11.8)	13 (20.6)	5 (7.9)
好中球減少症	84 (14.7)	64 (11.2)	14 (22.2)	11 (17.5)
好中球数減少	12 (2.1)	9 (1.6)	3 (4.8)	2 (3.2)
ヘモグロビン減少	21 (3.7)	7 (1.2)	6 (9.5)	3 (4.8)
顆粒球減少症	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0

*1: MedDRA13.1/J15.1、*2: MedDRA15.1/J15.1

B1871006 試験において、CML-CP に対する 2 次治療では、150/288 例 (52.1%) に骨髄抑制が認められた。10%以上に認められた有害事象は血小板減少症 94/288 例 (32.6%)、貧血 54/288 例 (18.8%)、好中球減少症 35/288 例 (12.2%) であった。重篤な骨髄抑制は 8/288 例 (2.8%) で認められ、内訳は血小板減少症 6 例、貧血 2 例、顆粒球減少症 1 例であった (重複例あり)。このうち血小板減少症 6 例、顆粒球減少症 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 16/288 例 (5.6%) で認められ、内訳は血小板減少症 11 例、好中球減少症 4 例、貧血 3 例であった (重複例あり)。CML-CP に対する 3 次治療では、55/118 例 (46.6%) に骨髄抑制が認められた。10%以上に認められた有害事象は血小板減少症 41/118 例 (34.7%)、好中球減少症 21/118 例 (17.8%)、貧血 18/118 例 (15.3%) であった。重篤な骨髄抑制は 3/118 例 (2.5%) で認められ、内訳は好中球減少症 3 例、血小板減少症 1 例であった (重複例あり)。このうち好中球減少症 2 例、血小板減少症 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 10/118 例 (8.5%) で認められ、内訳は血小板減少症 6 例、好中球減少症 4 例であった。CML-AP では、52/76 例 (68.4%) に骨髄抑制が認められた。10%以上に認められた有害事象は血小板減少症及び貧血各 32/76 例 (42.1%)、好中球減少症 12/76 例 (15.8%) であった。重篤な骨髄抑制は 10/76 例 (13.2%) で認められ、内訳は貧血 6 例、血小板減少症 3 例、好中球減少症 1 例であった。このうち血小板減少症 2 例、好中球減少症 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 6/76 例 (7.9%) で認められ、内訳は血小板減少症 5 例、貧血 1 例であった。CML-BC では、33/64 例 (51.6%) に骨髄抑制が認められた。10%以上に認められた有害事象は血小板減少症及び貧血各 18/64 例 (28.1%)、好中球減少症 13/64 例 (20.3%) であった。重篤な骨髄抑制として貧血 1/64 例 (1.6%) が認められ、当該事象は本薬との因果関係が否定された。本薬投与の中止に至った患者として、血小板減少症 1/64 例 (1.6%) が認められた。

B1871007 試験において、CML に対する 2 次治療では、28/52 例 (53.8%) に骨髄抑制が認められた。10%以上に認められた有害事象は血小板減少症 17/52 例 (32.7%)、貧血 13/52 例 (25.0%)、好中球減少症 12/52 例 (23.1%) であった。重篤な骨髄抑制として血小板減少症 1/52 例 (1.9%) が認められ、当該事象は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 2/52 例 (3.8%) で認められ、内訳は血小板減少症 2 例であった。CML に対する 3 次治療では、4/11 例 (36.4%) に骨髄抑制が認められた。10%以上に認められた有害事象は血小板減少症及び好中球減少症各 2/11 例 (18.2%) であった。

B1871008 試験において、本薬群で 110/248 例 (44.4%)、イマチニブ群で 128/251 例 (51.0%) に骨髄抑制が認められた。いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象は、血小板減少症 (本薬群 68/248 例 (27.4%)、イマチニブ群 68/251 例 (27.1%)、以下、同順)、貧血 (54/248 例 (21.8%)、51/251 例 (20.3%))、好中球減少症 (30/248 例 (12.1%)、67/251 例 (26.7%)) であった。重篤な骨髄抑制は本薬群 9/248 例 (3.6%)、イマチニブ群 9/251 例 (3.6%) で認められ、本薬群の内訳は血小板減少症 5 例、貧血 3 例、好中球減少症 2 例であった (重複例あり)。このうち血小板減少症 5 例、貧血及び好中球減少症各 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 12/248 例 (4.8%) で認められ、内訳は血小板減少症 8 例、好中球減少症 4 例であった。

なお、B1871006 試験、B1871007 試験及び B1871008 試験 (本薬群) において認められた骨髄抑制の初回発現までの期間 (中央値) は、いずれも投与開始 1 カ月以内であった。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていること等から、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、感染症の管理、輸血等の適切な処置が可能となるよう、添付文書を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

5) 心臓障害

申請者は、心臓障害について、以下のように説明している。

B1871006 試験において、CML-CP に対する 2 次治療では、39/288 例 (13.5%) に心臓障害 (MedDRA 器官別大分類「心臓障害」、並びに高位グループ語「心血管系検査」及び「ECG 検査」に該当する事象) が認められた。2%以上に認められた有害事象は心房細動及び動悸各 7/288 例 (2.4%)、狭心症 6/288 例 (2.1%) であった。重篤な心臓障害は 17/288 例 (5.9%) で認められた。このうち心不全 1 例で死亡に至ったが、本薬との因果関係が否定された。本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害は、心嚢液貯留、心不全、不安定狭心症/冠動脈疾患各 1 例であった。当該 4 例以外に重篤な心臓障害とされた事象の内訳は、心房細動 4 例、うっ血性心不全、心嚢内出血、狭心症及び急性心筋梗塞各 2 例、不安定狭心症、心腎症候群、左室機能不全、心膜炎、期外収縮、冠動脈狭窄、冠動脈疾患及び心室細動各 1 例であった (重複例あり)。本薬投与の中止に至った患者は 2/288 例 (0.7%) で認められ、内訳は心不全及び冠動脈疾患各 1 例であった。CML-CP に対する 3 次治療では、13/118 例 (11.0%) に心臓障害が認められた。2%以上に認められた有害事象は心房細動及び心嚢液貯留各 3/118 例 (2.5%) であった。重篤な心臓障害は 5/118 例 (4.2%) で認められた。このうち心筋梗塞及び急性心筋梗塞各 1 例で死亡に至ったが、いずれも本薬との因果関係が否定された。本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害は、心嚢液貯留及び心膜炎各 1 例であった。当該 4 例以外に重篤な心臓障害とされた事象の内訳は、心房細動/動悸 1 例であった。本薬投与の中止に至った患者は 3/118 例 (2.5%) で認められ、内訳は心膜炎、心筋梗塞及び心不全各 1 例であった。CML-AP では、14/76 例 (18.4%) に心臓障害が認められた。2%以上に認められた有害事象は心嚢液貯留 4/76 例 (5.3%)、頻脈及び心房細動各 2/76 例 (2.6%) であった。重篤な心臓障害は 10/76 例 (13.2%) で認められた。このうち不整脈/心筋梗塞及び冠動脈疾患各 1 例で死亡に至り、不整脈/心筋梗塞は本薬との因果関係が否定されなかった。当該事象以外に本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害は、心膜炎/心嚢液貯留及び心嚢液貯留各 1 例であった。当該 4 例以外に重篤な心臓障害とされた事象の内訳は頻脈 2 例、胸膜心膜炎、急性心筋梗塞、心不全及び心房細動各 1 例であった。本薬投与の中止に至った患者は 3/76 例 (3.9%) に認められ、内訳は心嚢液貯留 2 例、心筋梗塞 1 例であった。CML-BC では、9/64 例 (14.1%) で心臓障害が認められた。2%以上に認められた有害事象は、頻脈 4/64 例 (6.3%)、心嚢液貯留 2/64 例 (3.1%) であった。重篤な心臓障害として、うっ血性心不全 1/64 例 (1.6%) が認められ、当該患者は死亡に至ったが本薬との因果関係が否定された。本薬投与の中止に至った患者としてうっ血性心不全 1/64 例 (1.6%) が認められた。

B1871007 試験において、CML に対する 2 次治療では、4/52 例 (7.7%) に心臓障害が認められた。内訳は心嚢液貯留 2/52 例 (3.8%)、心拡大、僧帽弁閉鎖不全症及び心室性期外収縮各 1/52 例 (1.9%) であった (重複例あり)。CML に対する 3 次治療では、2/11 例 (18.2%) に心臓障害が認められた。内訳は急性心筋梗塞及び心電図 QT 延長各 1/11 例 (9.1%) であった。このうち心筋梗塞は重篤とされたが、本薬との因果関係が否定された。

B1871008 試験において、本薬群で 21/248 例 (8.5%)、イマチニブ群で 17/251 例 (6.8%) に心臓障害が認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は、心電図 QT 延長 (6/248 例 (2.4%)、8/251 例 (3.2%)) であった。重篤な心臓障害は本薬群 4/248 例 (1.6%) 及びイマチニブ群 1/251 例 (0.4%) で認められ、本薬群の内訳は冠動脈疾患 2 例、心不全及び心嚢液貯留各 1 例であった。このうち心不全 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 2/248 例 (0.8%) で認められ、内訳は心不全及び心電図 QT 延長各 1 例であった。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が認められていること等から、本薬投与に際して注意する必要があると考える。本薬投与中は十二誘導心電図検査や心機能検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて注意喚

起する必要があると考える。

6) 浮腫・体液貯留

申請者は、本薬投与による浮腫・体液貯留について、以下のように説明している。

B1871006 試験、B1871007 試験及び B1871008 試験における浮腫・体液貯留（MedDRA 基本語「浮腫」を含む用語及び「体重増加」に該当する事象）を集計した。

B1871006 試験において、CML-CP に対する 2 次治療では、47/288 例（16.3%）に浮腫・体液貯留が認められた。2%以上に認められた有害事象は末梢性浮腫 23/288 例（8.0%）、浮腫 15/288 例（5.2%）、体重増加 8/288 例（2.8%）であった。重篤な浮腫・体液貯留として口周囲浮腫 1/288 例（0.3%）が認められ、当該事象は本薬との因果関係が否定された。CML-CP に対する 3 次治療では 21/118 例（17.8%）に浮腫・体液貯留が認められた。2%以上に認められた有害事象は末梢性浮腫 12/118 例（10.2%）、浮腫 6/118 例（5.1%）であった。重篤な浮腫・体液貯留は 2/118 例（1.7%）に認められ、内訳は浮腫及び血管浮腫各 1 例であった。このうち浮腫 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。CML-AP では、11/76 例（14.5%）に浮腫・体液貯留が認められた。2%以上に認められた有害事象は末梢性浮腫 7/76 例（9.2%）、浮腫 4/76 例（5.3%）であった。CML-BC では、13/64 例（20.3%）に浮腫・体液貯留が認められた。2%以上に認められた有害事象は末梢性浮腫 4/64 例（6.3%）、浮腫 3/64 例（4.7%）であった。重篤な浮腫・体液貯留として末梢性浮腫・肺水腫 1/64 例（1.6%）が認められ、当該事象は本薬との因果関係が否定された。

B1871007 試験において、CML に対する 2 次治療では、5/52 例（9.6%）に浮腫・体液貯留が認められた。内訳は眼瞼浮腫、視神経乳頭浮腫、浮腫、末梢性浮腫及び体重増加各 1/52 例（1.9%）であった。CML に対する 3 次治療では、浮腫・体液貯留は認められなかった。

B1871008 試験において、本薬群で 28/248 例（11.3%）、イマチニブ群で 96/251 例（38.2%）に浮腫・体液貯留が認められた。このうちいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、浮腫（10/248 例（4.0%）、14/251 例（5.6%））、末梢性浮腫（9/248 例（3.6%）、26/251 例（10.4%））、眼窩周囲浮腫（3/248 例（1.2%）、35/251 例（13.9%））、体重増加（3/248 例（1.2%）、18/251 例（7.2%））及び眼瞼浮腫（2/248 例（0.8%）、19/251 例（7.6%））であった。重篤な浮腫・体液貯留は本薬群 2/248 例（0.8%）及びイマチニブ群 1/251 例（0.4%）で認められ、本薬群の内訳は急性肺水腫 2 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

B1871008 試験から、イマチニブ群と比較して本薬群で発現頻度が低い傾向にはあるものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な浮腫・体液貯留が各試験で認められていることから、本薬投与に際して注意する必要があると考える。本薬投与中は体重を定期的に測定する等の観察を十分に行い、異常が認められた際には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。

7) 胸水・心嚢液貯留

申請者は、本薬投与による胸水・心嚢液貯留について、以下のように説明している。

B1871006 試験、B1871007 試験及び B1871008 試験における胸水・心嚢液貯留（MedDRA 基本語「胸水」及び「心嚢液貯留」に該当する事象）を集計した。

B1871006 試験において、CML-CP に対する 2 次治療では、16/288 例（5.6%）に胸水・心嚢液貯留が認められた。内訳は胸水 15/288 例（5.2%）、心嚢液貯留 2/288 例（0.7%）であった（重複例あり）。重篤な胸水・心嚢液貯留は 5/288 例（1.7%）で認められ、内訳は胸水 4 例、胸水/心嚢液貯留 1 例であった。このうち胸水及び胸水/心嚢液貯留各 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者として、胸水 1/288 例（0.3%）が認められた。CML-CP に対する 3 次治療では、13/118 例（11.0%）に胸水・心嚢液貯留が認められた。内訳は胸水 12/118 例（10.2%）、心嚢液貯留 3/118 例（2.5%）であった（重複

例あり)。重篤な胸水・心嚢液貯留は4/118例(3.4%)で認められ、内訳は胸水3例、心嚢液貯留1例であった。このうち心嚢液貯留1例では本薬との因果関係が否定されなかった。CML-APでは、10/76例(13.2%)に胸水・心嚢液貯留が認められた。内訳は胸水9/76例(11.8%)、心嚢液貯留4/76例(5.3%)であった(重複例あり)。重篤な胸水・心嚢液貯留は5/76例(6.6%)に認められ、内訳は胸水4例、胸水/心嚢液貯留1例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者として、心嚢液貯留2/76例(2.6%)が認められた。CML-BCでは、5/64例(7.8%)に胸水・心嚢液貯留が認められた。内訳は胸水4/64例(6.3%)、心嚢液貯留2/64例(3.1%)であった(重複例あり)。重篤な胸水・心嚢液貯留は2/64例(3.1%)で認められ、内訳は胸水2例であった。このうち胸水1例で本薬との因果関係が否定されなかった。

B1871007試験において、CMLに対する2次治療では、4/52例(7.7%)に胸水・心嚢液貯留が認められた。内訳は胸水3/52例(5.8%)、心嚢液貯留2/52例(3.8%)であった(重複例あり)。重篤な胸水・心嚢液貯留は胸水1/52例(1.9%)が認められ、当該事象は本薬との因果関係が否定されなかった。CMLに対する3次治療では、胸水2/11例(18.2%)に胸水・心嚢液貯留が認められた。内訳は胸水2/11例(18.2%)であった。

B1871008試験において、本薬群で9/248例(3.6%)で胸水・心嚢液貯留が認められたが、イマチニブ群では認められなかった。このうち2%以上に認められた有害事象は胸水8/248例(3.2%)であった。重篤な胸水・心嚢液貯留は4/248例(1.6%)で認められ、内訳は胸水3例、心嚢液貯留1例であった。このうち胸水3例では本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者として胸水2/248例(0.8%)が認められた。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な胸水・心嚢液貯留が認められていることから、本薬投与に際して注意する必要があると考える。本薬投与中は観察を十分に行い、異常が認められた際には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。

8) 出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

B1871006試験、B1871007試験及びB1871008試験における出血(MedDRA基本語「出血」を含む用語)を集計した。

B1871006試験において、CML-CPに対する2次治療では、19/288例(6.6%)に出血が認められた。2例以上に認められた有害事象は鼻出血及び腔出血各4/288例(1.4%)、結膜出血及び肛門出血各3/288例(1.0%)、心嚢内出血及び直腸出血各2/288例(0.7%)であった。重篤な出血は6/288例(2.1%)で認められ、内訳は直腸出血、くも膜下出血、胃腸出血、心嚢内出血、腔出血及び処置による出血/心嚢内出血各1例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。なお、出血の発現例のうち、5/19例(26.3%)に血小板減少症が認められ、3/19例(15.8%)に血小板数減少が認められた。CML-CPに対する3次治療では、10/118例(8.5%)に出血が認められた。2例以上に認められた有害事象は鼻出血2/118例(1.7%)であった。重篤な出血は3/118例(2.5%)で認められた。内訳は下部消化管出血、出血性十二指腸潰瘍及び胃腸出血各1例であった。このうち下部消化管出血及び出血性十二指腸潰瘍各1例では本薬との因果関係が否定されなかった。なお、出血の発現例のうち、5/10例(50.0%)に血小板減少症が認められた。CML-APでは、6/76例(7.9%)に出血が認められた。2例以上に認められた有害事象は鼻出血3/76例(3.9%)であった。重篤な出血は2/76例(2.6%)で認められた。このうちくも膜下出血1例は死亡に至ったが、本薬との因果関係が否定された。当該1例以外に重篤な出血とされた事象は直腸出血1例であり、本薬との因果関係が否定された。なお、出血の発現例のうち、血小板減少症及び血小板数減少がいずれも1/6例(16.7%)で認められた。CML-BCでは、15/64例(23.4%)に出血が認めら

れた。2 例以上に認められた有害事象は鼻出血及び腔出血各 3/64 例 (4.7%)、口腔内出血、眼出血及び胃腸出血各 2/64 例 (3.1%) 例であった。重篤な出血は 6/64 例 (9.4%) で認められた。このうち脳室内出血 1 例は死亡に至ったが、本薬との因果関係が否定された。当該 1 例以外に重篤な出血とされた事象の内訳は胃腸出血 2 例、脳出血、後腹膜出血及びくも膜下出血各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。なお、出血の発現例のうち、6/15 例 (40.0%) に血小板減少症が認められ、2/15 例 (13.3%) に血小板数減少が認められた。

B1871007 試験において、CML に対する 2 次治療では、6/52 例 (11.5%) に出血が認められた。内訳は、結膜出血 3/52 例 (5.8%)、尿生殖器出血、鼻出血、皮下出血及び出血各 1/52 例 (1.9%) であった。なお、出血の発現例のうち、2/6 例 (33.3%) に血小板減少症が認められた。CML に対する 3 次治療では、尿生殖器出血 1/11 例 (9.1%) に出血が認められ、尿生殖器出血であった。当該患者において血小板数の減少は認められなかった。承認申請後に、B1871007 試験において脳出血による死亡 1 例が報告された。当該患者は、CML に対する 2 次治療として本薬投与後 1,777 日目に、本薬との関係が否定できない脳出血により死亡した。

B1871008 試験において、本薬群で 16/248 例 (6.5%)、イマチニブ群で 19/251 例 (7.6%) に出血が認められた。いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象は、鼻出血 (5/248 例 (2.0%)、6/251 例 (2.4%)) であった。重篤な出血は本薬群 2/248 例 (0.8%)、イマチニブ群 6/251 例 (2.4%) で認められ、本薬群の内訳は脳出血及び胃出血各 1 例であった。このうち脳出血 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者として、脳出血 1/248 例 (0.4%) が認められた。なお、出血の発現例のうち、本薬群では、6/16 例 (37.5%) に血小板減少症が、2/16 例 (12.5%) に血小板数減少が認められ、イマチニブ群では、13/19 例 (68.4%) に血小板減少症が認められた。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が認められていること等から、本薬投与に際して注意する必要があると考える。本薬投与中は定期的な血液検査を実施する等の観察を十分に行い、異常が認められた際には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。

9) 過敏反応

申請者は、本薬投与による過敏反応について、以下のように説明している。

B1871006 試験において、CML-CP の 2 次治療では、19/288 例 (6.6%) に過敏反応 (MedDRA 高位グループ語「アレルギー性疾患」、並びに下層語「多形紅斑」、「蕁麻疹」及び「アレルギー」を含む用語) が認められた。2 例以上に認められた有害事象はアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹各 5/288 例 (1.7%)、薬物過敏症、季節性アレルギー及びアレルギー性皮膚炎各 3/288 例 (1.0%) であった。重篤な過敏反応として薬物過敏症 1/288 例 (0.3%) が認められ、当該事象は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 2/288 例 (0.7%) で認められ、内訳は薬物過敏症及び白血球破碎性血管炎各 1 例であった。CML-CP に対する 3 次治療では、15/118 例 (12.7%) に過敏反応が認められた。2 例以上に認められた有害事象は薬物過敏症 6/118 例 (5.1%)、蕁麻疹 4/118 例 (3.4%) であった。重篤な過敏反応は 3/118 例 (2.5%) で認められ、内訳は多形紅斑/蕁麻疹、蕁麻疹及び薬物過敏症各 1 例であった。このうち多形紅斑/蕁麻疹及び蕁麻疹各 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者として、多形紅斑/蕁麻疹 1/118 例 (0.8%) が認められた。CML-AP では、4/76 例 (5.3%) に過敏反応が認められた。2 例以上に認められた有害事象は、蕁麻疹 2 例であった。CML-BC では、3/64 例 (4.7%) に過敏反応が認められた。内訳は薬物過敏症、蕁麻疹及び血管浮腫各 1 例であった。重篤な過敏反応は 2/64 例 (3.1%) で認められ、内訳は蕁麻疹及び薬物過敏症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否

定されなかった。

B1871007 試験において、CML に対する 2 次治療では、7/52 例（13.5%）に過敏反応が認められた。内訳は、蕁麻疹 3/52 例（5.8%）、アレルギー性結膜炎、薬物過敏症、季節性アレルギー、アレルギー性輸血反応及びアレルギー性鼻炎各 1/52 例（1.9%）であった。CML に対する 3 次治療では、過敏反応は認められなかった。

B1871008 試験において、本薬群で 14/248 例（5.6%）、イマチニブ群で 10/251 例（4.0%）に過敏反応が認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は蕁麻疹（6/248 例（2.4%）、2/251 例（0.8%））であった。重篤な過敏反応は本薬群 3/248 例（1.2%）、イマチニブ群 1/251 例（0.4%）で認められ、本薬群の内訳はアナフィラキシーショック 2 例、薬物過敏症 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 2/248 例（0.8%）で認められ、内訳はアナフィラキシーショック 2 例であった。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏反応が認められていることから、本薬投与に際して注意する必要があると考える。また、臨床試験における過敏反応の発現状況については医療現場に適切に情報提供した上で、観察を十分行い、異常が認められた際には投与を中止する等の適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。

10) 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症（MedDRA 器官別大分類「感染症及び寄生虫症」に該当する事象）について、B1871006 試験及び B1871007 試験における発現状況は下表のとおりであった。また、B1871008 試験についての集計結果は下記のとおりであった。

B1871006 試験及び B1871007 試験における感染症の発現状況（いずれかの試験で発現率 5%以上）

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	B1871006 試験*1 570 例		B1871007 試験*2 63 例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
感染症及び寄生虫症	283 (49.6)	61 (10.7)	41 (65.1)	5 (7.9)
鼻咽頭炎	53 (9.3)	0	30 (47.6)	0
上気道感染	39 (6.8)	2 (0.4)	1 (1.6)	0
インフルエンザ	37 (6.5)	2 (0.4)	5 (7.9)	0
肺炎	33 (5.8)	19 (3.3)	0	0
胃腸炎	8 (1.4)	1 (0.2)	8 (12.7)	0
歯肉炎	7 (1.2)	1 (0.2)	6 (9.5)	0
膀胱炎	6 (1.1)	0	4 (6.3)	0
尿路感染	33 (5.8)	4 (0.7)	2 (3.2)	1 (1.6)

*1 : MedDRA13.1/J15.1、*2 : MedDRA15.1/J15.1

B1871006 試験において、CML-CP に対する 2 次治療では、148/288 例（51.4%）に感染症が認められた。5%以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎 36/288 例（12.5%）、尿路感染 25/288 例（8.7%）、インフルエンザ 23/288 例（8.0%）、上気道感染 21/288 例（7.3%）であった。重篤な感染症は 31/288 例（10.8%）で認められ、内訳は肺炎 8 例、尿路感染、上気道感染、感染及びウイルス性胃腸炎各 2 例、膿瘍、虫垂炎、蜂巣炎、膀胱炎、丹毒、腎感染、肺感染、咽頭炎、細菌性肺炎、真菌性肺炎、急性腎盂腎炎、敗血症、敗血症性ショック、副鼻腔炎、歯肉膿瘍、ウイルス感染、気管支炎、胃腸炎、歯肉膿瘍、インフルエンザ、下気道感染、原発性異型肺炎及び偽膜性大腸炎各 1 例であった（重複例あり）。このうち、肺炎 1 例が死亡に至ったが、当該事象は本薬との因果関係が否定された。本薬との因果関係が否定されなかった重篤な感染症は、歯肉膿瘍、異型肺炎及び丹毒/肺感染各 1 例であった。本

薬投与の中止に至った患者は2/288例(0.7%)で認められ、内訳は肺炎2例であった。CML-CPに対する3次治療では、46/118例(39.0%)に感染症が認められた。5%以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎11/118例(9.3%)、インフルエンザ10/118例(8.5%)、上気道感染8/118例(6.8%)であった。重篤な感染症は2/118例(1.7%)で認められ、内訳は気管支炎/クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び上気道感染各1例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。CML-APでは、42/76例(55.3%)に感染症が認められた。5%以上に認められた有害事象は肺炎及び上気道感染各8/76例(10.5%)、口腔ヘルペス6/76例(7.9%)、鼻咽頭炎5/76例(6.6%)、気管支炎、敗血症及び口腔カンジダ症各4/76例(5.3%)であった。重篤な感染症は14/76例(18.4%)に認められ、内訳は肺炎4例、敗血症3例、敗血症/消化管感染、肺炎/熱性感染症/尿路感染、肺炎/大腸菌性菌血症/髄膜炎例、敗血症性ショック、肛門性器疣贅、肺炎/尿路感染及び肺感染各1例であった。このうち、肺炎、敗血症及び肺炎/尿路感染各1例では本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者として肺炎1/76例(1.3%)が認められた。CML-BCでは、34/64例(53.1%)に感染症が認められた。5%以上に認められた有害事象は肺炎10/64例(15.6%)であった。重篤な感染症は17/64例(26.6%)で認められた。このうち真菌性肺炎/肺炎、真菌感染/真菌性副鼻腔炎及び肺炎各1例で死亡に至ったが、いずれの事象も本薬との因果関係が否定された。本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症は、菌血症1例であった。当該4例以外に重篤な感染症とされた事象の内訳は肺炎4例、菌血症、大腸菌性敗血症/ブドウ球菌感染/ブドウ球菌性菌血症/尿路感染/気管支肺炎、穿孔性虫垂炎、注入部位感染、脳膿瘍、敗血症、蜂巣炎、歯感染及び副鼻腔炎各1例であった。本薬投与の中止に至った患者として、真菌性肺炎1/64例(1.6%)が認められた。

B1871007試験において、CMLに対する2次治療では、35/52例(67.3%)に感染症が認められた。5%以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎27/52例(51.9%)、胃腸炎7/52例(13.5%)、歯肉炎6/52例(11.5%)、インフルエンザ5/52例(9.6%)、気管支炎及び咽頭炎4/52例(7.7%)、膀胱炎、毛包炎及び歯周炎3/52例(5.8%)であった(重複例あり)。重篤な感染症は5/52例(9.6%)で認められ、内訳は小腸結腸炎、胃腸炎、百日咳、肺炎球菌性肺炎及び尿路感染各1例であった。このうち百日咳1例では本薬との因果関係が否定されなかった。CMLに対する3次治療では、6/11例(54.5%)に感染症が認められた。5%以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎5/11例(45.5%)であった。重篤な感染症として胃腸炎1/11例(9.1%)が認められ、当該事象は本薬との因果関係が否定された。

B1871008試験において、本薬群で101/248例(40.7%)、イマチニブ群で78/251例(31.1%)に感染症が認められた。いずれかの群で5%以上に認められた有害事象は、上気道感染(27/248例(10.9%)、17/251例(6.8%))、鼻咽頭炎(17/248例(6.9%)、17/251例(6.8%))及びインフルエンザ(13/248例(5.2%)、6/251例(2.4%))であった。重篤な感染症は本薬群17/248例(6.9%)、イマチニブ群4/251例(1.6%)で認められ、本薬群の内訳は肺炎3例、胃腸炎2例、気管支炎/咽頭炎、感染性皮脂嚢腫/サルモネラ性菌血症、穿孔性虫垂炎、細気管支炎、蜂巣炎/歯感染、肺炎/クロストリジウム感染、肺炎/感染性小腸結腸炎、ウイルス性肝炎、感染、肺炎/大葉性肺炎、卵管卵巣炎及び歯膿瘍各1例であった。このうち細気管支炎1例では本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められていること等から、本薬投与に際して注意する必要があると考える。本薬投与中は定期的な血液検査を実施する等の観察を十分に行い、異常が認められた際には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。

11) 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

B1871006 試験、B1871007 試験及び B1871008 試験における肝機能障害（MedDRA 高位グループ語「肝及び肝胆道系障害」及び「肝胆道系検査」に該当する事象）を集計した。

B1871006 試験において、CML-CP に対する 2 次治療では、83/288 例（28.8%）に肝機能異常が認められた。10%以上に認められた有害事象は ALT 増加 62/288 例（21.5%）、AST 増加 54/288 例（18.8%）であった。重篤な肝機能異常は 3/288 例（1.0%）で認められ、内訳は ALT 増加/AST 増加、肝機能異常、肝損傷/血中ビリルビン増加/肝機能異常各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 12/288 例（4.2%）で認められ、内訳は ALT 増加 6 例、AST 増加 3 例、トランスアミナーゼ上昇 2 例、肝機能異常、肝毒性及び肝機能検査値異常各 1 例であった（重複例あり）。CML-CP に対する 3 次治療では、26/118 例（22.0%）に肝機能異常が認められた。10%以上に認められた有害事象は ALT 増加 18/118 例（15.3%）であった。本薬投与の中止に至った患者は 3/118 例（2.5%）であり、内訳は ALT 増加 2 例、AST 増加 1 例であった。CML-AP では、14/76 例（18.4%）に肝機能異常が認められた。10%以上に認められた有害事象は AST 増加 11/76 例（14.5%）、ALT 増加 10/76 例（13.2%）であった。重篤な肝機能異常は肝酵素上昇 1/76 例（1.3%）で認められ、当該事象は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者として、ALT 増加 1/76 例（1.3%）が認められた。CML-BC では、11/64 例（17.2%）に肝機能異常が認められた。

B1871007 試験において、CML に対する 2 次治療では、32/52 例（61.5%）に肝機能異常が認められた。10%以上に認められた有害事象は ALT 増加 20/52 例（38.5%）、AST 増加 15/52 例（28.8%）、 γ -GTP 増加 9/52 例（17.3%）、肝機能異常 7/52 例（13.5%）であった。重篤な肝機能異常は 2/52 例（3.8%）で認められ、内訳は肝損傷及び肝機能異常各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 6/52 例（11.5%）で認められ、内訳は AST 増加及び ALT 増加各 3 例、肝機能異常 2 例、肝損傷 1 例であった（重複例あり）。CML に対する 3 次治療では、7/11 例（63.6%）に肝機能異常が認められた。10%以上に認められた有害事象は ALT 増加及び AST 増加各 4/11 例（36.4%）、肝機能異常 2/11 例（18.2%）であった（重複例あり）。本薬投与の中止に至った患者は 2/11 例（18.2%）であり、内訳は肝機能検査異常及び肝機能異常各 1 例であった。

B1871008 試験において、本薬群で 114/248 例（46.0%）、イマチニブ群で 35/251 例（13.9%）に肝機能障害が認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は ALT 増加（78/248 例（31.5%）、17/251 例（6.8%））、AST 増加（64/248 例（25.8%）、18/251 例（7.2%））及び γ -GTP 増加（15/248 例（6.0%）、2/251 例（0.8%））であった。重篤な肝機能障害は本薬群 8/248 例（3.2%）、イマチニブ群 1/251 例（0.4%）で認められ、本薬群の内訳は ALT 増加/AST 増加 5 例、ALT 増加 2 例、及び血中クレアチニン増加 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 15/248 例（6.0%）で認められ、内訳は ALT 増加 10 例、肝毒性 2 例、肝細胞融解性肝炎、肝機能異常及び肝炎各 1 例であった。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていること、及び B1871008 試験においてイマチニブ群と比べて本薬群で発現率が高い傾向が認められることから、本薬投与に際して注意する必要があると考える。本薬投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。

12) 発疹

申請者は、本薬投与による発疹について、以下のように説明している。

B1871006 試験、B1871007 試験及び B1871008 試験における発疹（MedDRA 基本語「発疹」を含む用語、並びに「ざ瘡」、「紅斑」及び「皮膚炎」に該当する事象）を集計した。

B1871006 試験において、CML-CP に対する 2 次治療では、129/288 例 (44.8%) に発疹が認められた。10%以上に認められた有害事象は発疹 99/288 例 (34.4%) であった。重篤な発疹は 9/288 例 (3.1%) で認められ、内訳は発疹 8/288 例 (2.8%)、皮膚炎 1/288 例 (0.3%) であった。このうち発疹 8 例で本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 4/288 例 (1.4%) で認められ、内訳は発疹 4 例であった。CML-CP に対する 3 次治療では、41/118 例 (34.7%) に発疹が認められた。10%以上に認められた有害事象は発疹 34/118 例 (28.8%) であった。重篤な発疹は 2/118 例 (1.7%) で認められ、内訳は発疹及び多形紅斑各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者として多形紅斑 1/118 例 (0.8%) が認められた。CML-AP では、33/76 例 (43.4%) に発疹が認められた。10%以上に認められた有害事象は発疹 25/76 例 (32.9%) であった。重篤な発疹として発疹 1/76 例 (1.3%) が認められ、当該事象は本薬との因果関係が否定された。CML-BC では、22/64 例 (34.4%) に発疹が認められた。10%以上に認められた有害事象は、発疹 20/64 例 (31.3%) であった。

B1871007 試験において、CML に対する 2 次治療では、35/52 例 (67.3%) に発疹が認められた。10%以上に認められた有害事象は発疹 31/52 例 (59.6%) であった。重篤な有害事象として、発疹 1 例が認められ、当該事象は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者として発疹 1/52 例 (1.9%) が認められた。CML に対する 3 次治療では、6/11 例 (54.5%) に発疹が認められた。10%以上に認められた有害事象は、発疹 5/11 例 (45.5%) であった。

B1871008 試験において、本薬群で 79/248 例 (31.9%)、イマチニブ群で 56/251 例 (22.3%) に発疹が認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は発疹 (53/248 例 (21.4%)、40/251 例 (15.9%))、ざ瘡 (11/248 例 (4.4%)、2/251 例 (0.8%))、紅斑 (3/248 例 (1.2%)、8/251 例 (3.2%)) であった。重篤な発疹は本薬群 2/248 例 (0.8%) のみ認められ、内訳は発疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 3/248 例 (1.2%) で認められ、内訳は剥脱性発疹、発疹、そう痒性皮疹及び皮膚毒性各 1 例であった (重複例あり)。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定されない重篤な発疹が認められていることから、本薬投与に際して注意する必要があると考える。また、臨床試験における発疹の発現状況については医療現場に適切に情報提供した上で、観察を十分行い異常が認められた際には投与を中止する等の適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。

13) 胃腸障害 (下痢、悪心及び嘔吐)

申請者は、本薬投与による胃腸障害 (下痢、悪心及び嘔吐) について、以下のように説明している。

胃腸障害 (MedDRA 基本語「下痢」、「悪心」及び「嘔吐」に該当する事象) について、B1871006 試験及び B1871007 試験におけるの発現状況は下表のとおりであった。また、B1871008 試験についての集計結果は下記のとおりであった。

B1871006 試験及び B1871007 試験における胃腸障害

基本語	例数 (%)			
	B1871006 試験*1		B1871007 試験*2	
	570 例		63 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	463 (81.2)	46 (8.1)	60 (95.2)	8 (12.7)
悪心	263 (46.1)	8 (1.4)	24 (38.1)	0
嘔吐	222 (38.9)	18 (3.2)	24 (38.1)	1 (1.6)

*1 : MedDRA13.1/J15.1、*2 : MedDRA15.1/J15.1

B1871006 試験において、CML-CP に対する 2 次治療では、255/288 例 (88.5%) に胃腸障害が認められた。内訳は下痢 243/288 例 (84.4%)、悪心 129/288 例 (44.8%)、嘔吐 106/288 例 (36.8%) であった。重篤な胃腸障害は 6/288 例 (2.1%) で認められ、内訳は下痢 5 例、嘔吐 1 例であった。このうち下痢 5 例では本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 10/288 例 (3.5%) で認められ、内訳は下痢 6 例、嘔吐 4 例であった。CML-CP に対する 3 次治療では、108/118 例 (91.5%) に胃腸障害が認められた。内訳は下痢 98/118 例 (83.1%)、悪心 56/118 例 (47.5%)、嘔吐 46/118 例 (39.0%) であった (重複例あり)。重篤な胃腸障害は 2/118 例 (1.7%) で認められ、内訳は下痢及び悪心各 1 例であった。このうち下痢 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 3/118 例 (2.5%) で認められ、内訳は嘔吐 2 例、下痢 1 例であった。CML-AP では、70/76 例 (92.1%) に胃腸障害が認められた。内訳は下痢 65/76 例 (85.5%)、悪心及び嘔吐各 34/76 例 (44.7%) であった (重複例あり)。重篤な胃腸障害として下痢 1/76 例 (1.3%) が認められ、当該事象は本薬との因果関係が否定された。本薬投与の中止に至った患者として、嘔吐 1/76 例 (1.3%) が認められた。CML-BC では、50/64 例 (78.1%) に胃腸障害が認められた。内訳は下痢 42/64 例 (65.6%)、悪心 32/64 例 (50.0%)、嘔吐 25/64 例 (39.1%) であった (重複例あり)。重篤な胃腸障害は 6/64 例 (9.4%) で認められ、内訳は悪心/嘔吐 4 例、悪心及び下痢各 1 例であった。このうち悪心/嘔吐 3 例、下痢 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

B1871007 試験において、CML に対する 2 次治療では、51/52 例 (98.1%) に胃腸障害が認められた。内訳は下痢 50/52 例 (96.2%)、嘔吐 23/52 例 (44.2%)、悪心 19/52 例 (36.5%) であった (重複例あり)。重篤な胃腸障害として下痢/嘔吐 1/52 例 (1.9%) が認められ、当該事象は本薬との因果関係が否定されなかった。CML に対する 3 次治療では、10/11 例 (90.9%) に胃腸障害が認められ、内訳は下痢 10/11 例 (90.9%)、悪心 5/11 例 (45.5%)、嘔吐 1/11 例 (9.1%) であった (重複例あり)。

B1871008 試験において、本薬群で 183/248 例 (73.8%)、イマチニブ群で 107/251 例 (42.6%) で胃腸障害が認められた。内訳は下痢 (168/248 例 (67.7%)、54/251 例 (21.5%))、悪心 (76/248 例 (30.6%)、87/251 例 (34.7%))、嘔吐 (78/248 例 (31.5%)、34/251 例 (13.5%)) であった (重複例あり)。重篤な胃腸障害は本薬群 9/248 例 (3.6%)、イマチニブ群 1/251 例 (0.4%) で認められ、本薬群の内訳は下痢 7 例、下痢/嘔吐 2 例であった。このうち下痢 6 例、下痢/嘔吐 2 例では本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 4/248 例 (1.6%) に認められ、内訳は嘔吐 4 例であった。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定されない重篤な胃腸障害が認められていることから、本薬投与に際して注意する必要があると考える。また、臨床試験における胃腸障害の発現状況については医療現場に適切に情報提供した上で、観察を十分行い異常が認められた際には投与を中止する等適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。

14) 脾炎・リパーゼ増加

申請者は、本薬投与による脾炎・リパーゼ増加について、以下のように説明している。

B1871006 試験、B1871007 試験及び B1871008 試験における脾炎・リパーゼ増加 (MedDRA 基本語「脾炎」及び「リパーゼ」を含む用語) を集計した。

B1871006 試験において、CML-CP に対する 2 次治療では、25/288 例 (8.7%) に脾炎・リパーゼ増加が認められた。2%以上に認められた有害事象はリパーゼ増加 19/288 例 (6.6%) であった。重篤な脾炎・リパーゼ増加は 2/288 例 (0.7%) で認められ、内訳は脾炎 2 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。CML-CP に対する 3 次治療では、6/118 例 (5.1%) に脾炎・リパーゼ増加が認められた。2%以上に認められた有害事象は、リパーゼ増加 6/118 例 (5.1%) であった。CML-AP では、5/76 例 (6.6%) に脾炎・リパーゼ増加が認められた。2%以上に認められた有害事象は、リパーゼ増加 3/76 例 (3.9%) であった。重篤な脾炎・リパーゼ増加は 2/76 例 (2.6%) で認められ、内訳は脾炎及び急性脾炎各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。本薬投与の中止に至った患者として、リパーゼ増加 1/76 例 (1.3%) が認められた。CML-BC では、3/64 例 (4.7%) に脾炎・リパーゼ増加が認められた。2%以上に認められた有害事象はリパーゼ増加 3/64 例 (4.7%) であった。

B1871007 試験において、CML に対する 2 次治療では、11/52 例 (21.2%) に脾炎・リパーゼ増加が認められた。内訳はリパーゼ増加 10/52 例 (19.2%)、脾炎及び慢性脾炎各 1/52 例 (1.9%) であった (重複例あり)。本薬投与の中止に至った患者として、リパーゼ増加 1/52 例 (1.9%) が認められた。CML に対する 3 次治療では、4/11 例 (36.4%) に脾炎・リパーゼ増加が認められ、内訳はリパーゼ増加 4/11 例 (36.4%) であった。

B1871008 試験において、本薬群で 35/248 例 (14.1%)、イマチニブ群で 27/251 例 (10.8%) に脾炎・リパーゼ増加が認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象はリパーゼ増加 (32/248 例 (12.9%)、24/251 例 (9.6%)) であった。重篤な脾炎・リパーゼ増加は本薬群 1/248 例 (0.4%)、イマチニブ群 3/251 例 (1.2%) で認められ、本薬群の内訳は、リパーゼ増加 1/248 例 (0.4%) であり、当該事象は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬投与の中止に至った患者は 3/248 例 (1.2%) で認められ、内訳はリパーゼ増加 3 例であった。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定されない重篤な脾炎・リパーゼ増加が認められていることから、本薬投与に際して注意する必要があると考える。また、臨床試験における発現状況については医療現場に適切に情報提供した上で、観察を十分に行い異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。

15) その他

機構は、本薬と同様に Bcr-Abl 融合タンパクの Abl チロシンキナーゼを標的とする TKI であるイマチニブ、ダサチニブ及びニロチニブの添付文書の重大な副作用の項において注意喚起されている事象であり、かつ承認申請時の本薬の添付文書案において注意喚起が予定されていない事象のうち、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤又は Grade 3 以上の事象が発現している①間質性肺疾患、②腎不全、③肺高血圧症、及び④腫瘍崩壊症候群の発現状況について海外での本薬の製造販売後における使用成績を含め説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①間質性肺疾患

MedDRA 基本語の「間質性肺疾患」及び「肺臓炎」に該当する事象を集計した。

B1871006 試験において、CML-CP に対する 2 次治療では、2/288 例 (0.7%) で間質性肺疾患が認められ、内訳は肺臓炎 2 例であった。いずれも重篤であり本薬との因果関係が否定され、転帰は回復であった。CML-CP に対する 3 次治療では、間質性肺疾患として 1/118

例（0.8%）が認められ、当該事象は、重篤であり本薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。CML-AP では、2/76 例（2.6%）で間質性肺疾患が認められ、内訳は肺臓炎 2 例であった。このうち 1 例は重篤であり本薬との因果関係が否定され、転帰は未回復であった。CML-BC では、間質性肺疾患として 1/64 例（1.6%）が認められ、当該事象は重篤であり本薬との因果関係が否定され、転帰は未回復であった。

B1871007 試験において、間質性肺疾患は認められなかった。

B1871008 試験の本薬群において、2/248 例（0.8%）で間質性肺疾患が認められ、内訳は肺臓炎及び間質性肺疾患各 1 例であった。このうち肺臓炎 1 例は重篤であり、本薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

海外での本薬の使用成績調査において、間質性肺疾患 1 例が認められ、当該事象は重篤であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

②腎不全

MedDRA 基本語の「腎不全」、「急性腎不全」及び「慢性腎不全」に該当する事象を集計した。

B1871006 試験において、CML-CP に対する 2 次治療では、3/288 例（1.0%）で腎不全が認められ、内訳は腎不全 2 例、急性腎不全 1 例であった。このうち急性腎不全 1 例が死亡に至ったが、本薬との因果関係が否定された。CML-CP に対する 3 次治療では、2/118 例（1.7%）で腎不全が認められ、内訳は腎不全/慢性腎不全及び急性腎不全各 1 例であった。このうち急性腎不全 1 例は重篤であり、本薬との因果関係が否定された。CML-AP では、5/76 例（6.6%）で腎不全が認められ、内訳は腎不全 5 例であった。いずれも非重篤であった。CML-BC では、5/64 例（7.8%）で腎不全が認められ、内訳は急性腎不全 3 例、腎不全及び慢性腎不全各 1 例であった。このうち急性腎不全 2 例、慢性腎不全 1 例は重篤であり、いずれの事象も本薬との因果関係が否定された。

B1871007 試験において、腎不全は認められなかった。

B1871008 試験の本薬群において、6/248 例（2.4%）で腎不全が認められ、内訳は急性腎不全 3 例、腎不全 2 例、慢性腎不全 1 例であった。このうち急性腎不全 3 例、腎不全 1 例は重篤とされ、腎不全 1 例で本薬との因果関係が否定されなかった。

海外での本薬の使用成績調査において、腎不全 5 例が認められ、内訳は腎不全 4 例、慢性腎不全 1 例であった。いずれの事象も重篤とされ、本薬との因果関係は慢性腎不全 1 例で否定され、他の 4 例は不明であった。

③肺高血圧症

MedDRA 基本語の「肺高血圧症」及び「肺動脈性肺高血圧症」に該当する事象を集計した。

B1871006 試験において、2 次治療の CML-CP では、2/288 例（0.7%）で肺高血圧症が認められ、内訳は肺高血圧症 2 例であった。いずれも非重篤であった。CML-BC では肺高血圧症として、肺高血圧症 1/64 例（1.6%）が認められ、当該事象は非重篤であった。

B1871007 試験において、肺高血圧症は認められなかった。

B1871008 試験の本薬群において、肺高血圧症として肺高血圧症 1/248 例（0.4%）が認められ、当該事象は重篤であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

海外での本薬の使用成績調査において、肺高血圧症及び肺動脈性肺高血圧症各 1 例が認められ、いずれの事象も重篤であり、本薬との因果関係は不明であった。

④腫瘍崩壊症候群

MedDRA 基本語の「腫瘍崩壊症候群」に該当する事象を集計した。

B1871006 試験において、CML-CP に対する 2 次治療では、1/288 例（0.3%）で腫瘍崩壊症候群が認められた。当該患者では腫瘍崩壊症候群が計 2 回発現し、1 回目の事象は Grade 3

であり、本薬との因果関係が否定されなかった。CML-CP に対する 3 次治療では 1/118 例（0.8%）で腫瘍崩壊症候群が認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。CML-BC 及び Ph+ALL では、それぞれ 1/64 例（1.6%）及び 1/24 例（4.2%）で腫瘍崩壊症候群が認められ、いずれの事象も本薬との因果関係が否定された。なお、B1871006 試験で認められた腫瘍崩壊症候群は、いずれの事象も非重篤であった。

B1871007 試験及び B1871008 試験において、腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

海外での本薬の使用成績調査において腫瘍崩壊症候群 1 例が認められ、当該事象は重篤とされ、本薬との因果関係は不明であった。

機構は、以下のように考える。

間質性肺疾患、腎不全及び肺高血圧症については本薬との因果関係が否定できない重篤な事象、並びに腫瘍崩壊症候群については本薬との因果関係が否定できない Grade 3 の事象が認められていることから、当該 4 事象については、本薬投与に際しても他の TKI と同様に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該 4 事象の発現状況について医療現場に適切に情報提供した上で、それぞれの事象について、異常が認められた場合に適切な処置を行うことが可能となるよう、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。

（4）臨床的位置付けについて

機構は、国際的な臨床腫瘍学の代表的な教科書及び海外の診療ガイドラインにおける、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML に対する本薬の記載内容について、以下の旨であることを確認した。なお、National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2014 年 5 月 23 日版) 及び Wintrobe's Clinical Hematology 13th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) において、本薬に関する記載はなかった。

<教科書>

- Williams Hematology, 8th edition (McGraw-Hill Companies, Inc. 2010, USA) :
本薬は、T315I 変異を除き、Abl チロシンキナーゼ領域に変異を有する治療抵抗性の CML 細胞に対して増殖抑制作用を示す (Cancer Res 2006; 66: 11314-22)。

<診療ガイドライン>

- NCCN Chronic Myelogenous Leukemia Clinical Practice Guidelines in Oncology (v.3.2014) (以下、「NCCN ガイドライン」) :
本薬は、イマチニブ、ダサチニブ及びニロチニブによる初回治療に抵抗性又は不耐容の CML、並びにダサチニブ及びニロチニブによる 2 次治療に抵抗性又は不耐容の CML に対する治療法の一つである。
- ELN recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 (Blood 2013; 122: 872-84) (以下、「ELN ガイドライン」) :
本薬は、初回治療に抵抗性の CML-CP、並びに 2 次治療に抵抗性又は不耐容の CML-CP に対する治療法の一つである。また、他の TKI による治療歴を有する CML-AP 及び CML-BC に対する治療選択肢に含まれる。

また、機構は、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML に対する本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

初発の CML に対する治療については、イマチニブ、ダサチニブ若しくはニロチニブによる薬物治療、又は同種造血幹細胞移植が治療選択肢となるが、医療現場においては、2001 年に承認されたイマチニブが最も多く選択されている。しかしながら、イマチニブにより十分な治療効果が得られないイマチニブ抵抗性となる患者が 15～25% 存在することが報告されており (Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007; 371-5)、また、重篤な骨髄抑制

等の副作用によりイマチニブの減量、休薬又は中止に至り、結果的に治療効果が得られないイマチニブ不耐容となる患者が存在する。さらに、イマチニブによる治療効果が得られても、治療開始 6～18 カ月後には 15～25%の患者に再発が認められることが報告されている (Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007; 371-5)。

既治療の CML に対する治療については、イマチニブ抵抗性又は不耐容の CML に係る効能・効果で 2009 年に承認されたダサチニブ及びニロチニブが選択肢であるが、いずれの薬剤についても、CML-CP における MCyR 率は 50%未満、CML-AP 及び CML-BC における MHR 率は 60～70%であり (N Engl J Med 2006; 354: 2531-41, N Engl J Med 2006; 354: 2542-51)、また、骨髄抑制、体液貯留等の副作用により不耐容となる患者も存在する。さらに、ニロチニブ及びダサチニブが、初回治療の CML に係る効能・効果でそれぞれ 2010 年及び 2011 年に承認されたことから、初回治療の CML に対するダサチニブ及びニロチニブの使用が近年増加しており、初回治療としてニロチニブ又はダサチニブを使用後に、これら薬剤に抵抗性又は不耐容となった CML 患者を含め、2 次治療以降の CML 患者に対する、イマチニブ、ニロチニブ及びダサチニブとは作用機序等が異なる新たな薬剤の開発が望まれている。

以上のような状況において、B1871007 試験及び B1871006 試験の結果、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML に対する一定の有効性及び安全性が示されたことから、本薬は、①3 次治療以降の CML 患者、並びに②イマチニブによる初回治療の治療歴を有する CML 患者のうち、ニロチニブ及びダサチニブに抵抗性となることが報告されている点突然変異を有する等の理由から、ニロチニブ及びダサチニブの使用が適切でないと考えられる患者における治療選択肢の一つとなると考える。また、臨床試験成績は得られていないものの、NCCN ガイドライン及び ELN ガイドラインにおける本薬の記載状況を踏まえると、③ニロチニブ又はダサチニブによる初回治療に抵抗性の CML 患者における治療選択肢の一つとなると考える。

機構は、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに本項における検討結果を踏まえ、本薬が治療選択肢の一つとなる旨を説明している上記①～③の患者のうち、①については、申請者の説明を了承した。②については、申請者の説明を概ね了承するものの、B1871006 試験において事前に設定した統計学的仮説を満たさなかったイマチニブ不耐容の CML-CP 患者及びイマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-BC 患者に対する本薬の投与を推奨する根拠は得られていないと考える。また、③については、本薬の臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する投与を推奨する根拠は得られていないと考える。

(5) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」と設定されていた。また、申請者は、承認申請時点において、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、①前治療薬で効果不十分又は忍容性のない患者を本薬の対象とする旨、②「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旨を注意喚起する予定であると説明していた。

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項、並びに以下の本項における検討の結果から、本薬の効能・効果を申請どおり「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 未治療の CML に対する本薬の有効性は確立していない。
- ・ 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

- ・ 前治療薬に不耐容の患者に本薬を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。

1) 投与対象について

B1871007 試験及び B1871006 試験の結果、前治療薬に抵抗性又は不耐容の Ph+CML に対する本薬の一定の有効性及び安全性が示された。一方、B1871006 試験及び B1871007 試験に Ph-CML 患者は組み入れられなかったものの、本薬の申請効能・効果に Ph-CML が含まれていたことから、機構は、Ph-CML に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

Ph-CML に対する本薬の使用経験はなく、本薬の有効性及び安全性は不明である。ただし、染色体検査により Ph-であった場合でも、BCR-ABL 融合遺伝子が検出され、CML と確定診断された患者に対しては、本薬の作用機序（「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験」の項参照）を踏まえると、本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の効能・効果を申請どおり「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」と設定することは可能と判断した。ただし、未治療の CML に対する本薬の有効性が示されていないことについては、効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起するとともに、「(4) 臨床的位置付けについて」の項における検討結果を踏まえると、本薬の投与を推奨する根拠が得られていない患者集団も認められることから、適切な患者選択が可能となるよう、添付文書の臨床成績の項に本薬の臨床試験の概要（臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、他の TKI に不耐容の規定等）を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

また、Ph-CML に対する本薬の有効性については、申請者の説明を了承し、また、CML の 95%は Ph+であり (Wintrobe's Clinical Hematology 13th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) 等)、Ph-CML 患者は限られることも考慮すると、効能・効果から Ph-CML を除外する必要性は乏しいと考える。なお、本薬が前治療薬に抵抗性又は不耐容の患者に投与されることを踏まえると、本薬投与前に診断目的の新たな染色体検査や遺伝子検査を行う旨の注意喚起を行う必要性についても乏しいと考える。

2) 他の本薬と同様の TKI に不耐容の患者について

B1871006 試験及び B1871007 試験においては、他の TKI に不耐容の CML も対象とされた（「<提出された資料の概略> (2) 2) 国内第 I / II 相試験」及び「<提出された資料の概略> (4) 2) 海外第 I / II 相試験」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

B1871006 試験及び B1871007 試験における不耐容に関する規定は必ずしも医療現場で一般的に広く受け入れられているものではなく、医療現場においては、患者の状態に応じて、不耐容であるか否かの判断がなされているものと考え。一方、B1871006 試験の結果、イマチニブ不耐容の CML-CP 患者において本薬の有効性を期待することが困難となる結果も得られていることから、本薬投与に際して適切な患者選択が可能となるよう、添付文書等を用いて、臨床試験における不耐容の規定については医療現場へ適切に情報提供すべきと考える（「1) 投与対象について」の項参照）。

また、「(3) 3) 他の本薬と同様の TKI との交差不耐容について」の項に記載したとおり、

他の TKI と本薬との交差不耐容に注意が必要であると考えことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、前治療薬に忍容性のない患者への本薬投与に際しては慎重な経過観察等が必要である旨を注意喚起する必要があると判断した。

(6) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には、ボスチニブとして 1 日 1 回 500mg を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。」と設定されていた。また、申請者は、承認申請時点において、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、①他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨、②肝機能障害のある患者への投与は 200mg QD に減量することを考慮する旨、③重度の腎機能障害のある患者への投与は 300mg QD に減量することを考慮する旨、④本薬の増量は、重篤な副作用がなく、一定の有効性が認められない場合に限るが、600mg QD を超える用量を投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない旨、並びに⑤副作用を発現した場合の、本薬の休薬・減量・中止の目安について注意喚起する予定であると説明していた。

機構は、「(i) <審査の概略> 食事の影響について」、「(ii) <審査の概略> (2) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について」、「(ii) <審査の概略> (3) 腎機能障害患者に対する本薬の投与について」及び以下の本項に示す検討の結果、用法・用量を、「通常、成人にはボスチニブとして 1 日 1 回 500mg を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 600mg まで増量できる。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 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。
- 本薬の血中濃度が上昇するため、肝機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬の血中濃度が上昇するため、中等度以上の腎機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬の増量は、重篤な (Grade 3 以上) 副作用がなく、下記のいずれかに該当する場合に限る。
 - 本薬を少なくとも 8 週間以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合
 - 本薬を少なくとも 12 週間以上投与しても、十分な細胞遺伝学的効果がみられない場合
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

血液系の副作用に対する本薬の減量・休薬・中止基準

副作用	処置
好中球数が 1,000/mm ³ 未満又は血小板数が 50,000/mm ³ 未満	好中球数が 1,000/mm ³ 以上及び血小板数が 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 休薬後 2 週間以内に回復した場合は、回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。2 週間以降に回復した場合は、100mg 減量した上で再開する。 これらの血球減少症が再発した場合、回復後 100mg 減量した上で再開する*。

* : 300mg より低い用量を投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

非血液系の副作用に対する本薬の減量・休薬・中止基準

副作用	処置
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 5 倍超	施設正常値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 400mgQD で投与を再開する。 休薬後 4 週間以内に回復しない場合は投与を中止する。
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 3 倍以上、ビリルビン値が施設正常値上限 2 倍以上及び ALP が施設正常値上限 2 倍未満	投与を中止する。
Grade 3 又は 4 の下痢	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は、400mgQD で投与を再開する。
上記以外の非血液系中等度又は重度の副作用	回復するまで休薬する。回復後は、400mgQD で投与を再開する。 必要に応じて 500mgQD へ増量する。

Grade は NCI-CTCAE ver3.0 による

1) 本薬の開始用法・用量について

本薬の開始用法・用量について、申請者は以下のように説明している。

B1871006 試験の第 I 相部分において、本薬 400mg、500mg 及び 600mgQD 投与の忍容性が検討され、600mg コホートにおいて、DLT と判定された Grade 3 の発疹/悪心/嘔吐 1 例、及び臨床的に意味のある Grade 2 の有害事象がいくつか認められたことから、B1871006 試験の第 II 相部分での推奨用量は 500mgQD とされた。日本人進行固形がん患者を対象として本薬 100～400mgQD が投与された B1871013 試験において、本薬の MTD が 400mg と判断されたことを踏まえ、B1871007 試験の第 I 相部分では、本薬 400mg、500mg 及び 600mgQD 投与の忍容性が検討され、600mg までの忍容性が確認された。以上より、B1871007 試験の第 II 相部分では、B1871006 試験と同様に、500mgQD が開始用量とされ、患者の状態に応じて、300～600mg の範囲で適宜増減することが可能とされた。

B1871006 試験及び B1871007 試験において、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたため、本薬の開始用法・用量を 500mgQD と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 増量について

機構は、B1871006 試験及び B1871007 試験における、本薬 600mg への増量例の試験成績について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

B1871006 試験及び B1871007 試験では、第 II 相部分での投与期間中において、①8 週までに CHR 又は 12 週までに CCyR に達成せず、②本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象が認められない場合には、投与量を 600mg に増量できる規定とされた。

B1871006 試験における、本薬 600mg への増量後の有効性及び安全性は下表のとおりである。なお、増量までの日数の中央値は 184 日（範囲：5～1,409 日）増量した 600mg での投与日数の中央値は 146 日（範囲：1～1,158 日）であった。本薬の増量により CML-CP において 11/54 例（20.4%）、進行期 CML において 1/31 例（3.2%）で新たな CCyR の達成が認められた。また、投与期間の差はあるものの、増量後に有害事象の発現率が明らかに上昇する傾向は認められなかった。

本薬を 600mg に増量した患者での有効性 (B1871006 試験)

	例数 (%)		
	CML-CP に対する 2 次治療 34 例	CML-CP に対する 3 次治療 20 例	進行期 CML 31 例
増量後反応に改善	13 (38.2)	6 (30.0)	3 (9.7)
増量後 CHR 達成	4 (11.8)	2 (10.0)	3 (9.7)
増量後 PCyR 達成	3 (8.8)	1 (5.0)	0
増量後 CCyR 達成	8 (23.5)	3 (15.0)	1 (3.2)

本薬を 600mg に増量した患者での安全性 (B1871006 試験、増量前後のいずれかで 10%以上)

器官別大分類 基本語 (MedDRA13.1/J15.1)	例数 (%)			
	増量前 85 例		増量後 85 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	83 (97.6)	36 (42.4)	73 (85.9)	32 (37.6)
血液及びリンパ系障害				
貧血	20 (23.5)	6 (7.1)	10 (11.8)	2 (2.4)
血小板減少症	16 (18.8)	9 (10.6)	11 (12.9)	6 (7.1)
好中球減少症	11 (12.9)	6 (7.1)	3 (3.5)	1 (1.2)
胃腸障害				
下痢	63 (74.1)	4 (4.7)	33 (38.8)	4 (4.7)
悪心	40 (47.1)	0	16 (18.8)	1 (1.2)
嘔吐	24 (28.2)	1 (1.2)	15 (17.6)	0
上腹部痛	12 (14.1)	0	9 (10.6)	0
腹痛	16 (18.8)	0	4 (4.7)	0
便秘	9 (10.6)	0	3 (3.5)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	18 (21.2)	0	15 (17.6)	0
疲労	13 (15.3)	0	6 (7.1)	1 (1.2)
臨床検査				
ALT 増加	9 (10.6)	3 (3.5)	4 (4.7)	0
AST 増加	9 (10.6)	1 (1.2)	3 (3.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	10 (11.8)	0	3 (3.5)	0
神経系障害				
頭痛	14 (16.5)	1 (1.2)	3 (3.5)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	10 (11.8)	0	4 (4.7)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	21 (24.7)	2 (2.4)	10 (11.8)	2 (2.4)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

B1871007 試験における 600mg への増量は 1 例のみであり、当該患者では、投与後 756 日に分子遺伝学的大寛解 (MMR) 未達により治療効果不十分と判断され本薬 600mg への増量が行われた。その後、Grade 3 及び 4 のリパーゼ増加により計 2 回の休薬及び 500mg への減量を経て、投与後 1,255 日に病勢進行のため本薬投与が中止された。増量前後での最良効果はいずれも CCyR であった。また、Grade 3 以上の有害事象として、増量前には貧血、白血球減少症及び低リン酸血症 (Grade 3)、好中球減少症及び血小板減少症 (Grade 3 及び 4)、また増量後にはリパーゼ増加 (Grade 3 及び 4) が認められた。

機構は、以下のように考える。

B1871006 試験及び B1871007 試験において、本薬 600mg への増量後に、HR 及び CyR を達成した例が認められ、また増量前と比較して増量後において新たな安全上の懸念は認め

られていないと考えることから、B1871006 試験及び B1871007 試験における増量規定に準じた、本薬 600mg への増量を用法・用量に設定することは可能と考える。ただし、本薬 600mg を超える増量時の有効性及び安全性は不明であると考ええる。

以上より、上記の増量規定の内容については、添付文書等を用いて医療現場へ適切に情報提供すべきと考える。

3) 休薬・減量・中止の目安について

機構は、承認申請時の用法・用量に関連する使用上の注意の項において設定されていた本薬の減量・休薬・中止の目安の設定の経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

B1871006 試験及び B1871007 試験における規定に準じて、血液毒性（好中球減少症及び血小板減少症）及び非血液毒性（肝機能障害、下痢及びその他の非血液毒性）に関して設定した。

臨床試験における規定と添付文書における当該基準の差異として、血液毒性については、安全性評価が十分に完了していない臨床試験の段階においては、被験者の安全性を確保する観点から、全ての血液系の副作用に関して用量調節が規定されたが、添付文書では、血液系の有害事象の中で特に高発現した好中球数減少及び血小板数減少についてのみ設定した。また、臨床試験では休薬後の投与再開のための条件として、保守的な規定として Grade 1 までの回復する旨、及び減量後の再増量については 28 日ごとに 100mg/日の単位で増量し、開始用量まで増量を可とする旨が規定されたが、添付文書では、医療現場では医師の裁量に委ねることが適切であると考えたため、Grade 2 での再開を可能とする規定とし、再増量の規定は設けなかった。

非血液毒性については、血液毒性と同様に被験者の安全性確保の観点から、臨床試験では、Grade 3 の副作用が発現し 21 日以上の上昇を要する場合は治験継続について治験依頼者と協議する旨が規定されたが、添付文書では、Grade 3 以上の肝トランスアミナーゼの上昇が休薬後 4 週間以内に回復しない場合に投与中止を検討する規定とした。また、臨床試験では、減量後に再増量を可能とすることが規定されていたが、臨床試験における肝機能障害及び下痢の発現状況を踏まえ、肝トランスアミナーゼの上昇及び下痢については、添付文書において再増量を規定しなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬が、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識と経験のある医師によって投与される薬剤であることを考慮すると、申請者の説明は了承可能であり、承認申請時に設定されていた減量・休薬・中止の目安の内容を記載整備した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することが適切であると判断した。

4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CML を対象とした B1871006 試験、B1871007 試験及び B1871008 試験において、本薬と併用投与された抗悪性腫瘍剤はヒドロキシカルバミド及び anagrelide（国内未承認）のみであった。また、当該併用投与がなされた患者は極めて少数例であり、当該併用投与の有効性及び安全性は不明である。

さらに、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に関する公表論文は認められなかった。

以上より、本薬と他の抗悪性腫瘍剤併用時の安全性及び有効性は確立していないため、当該内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

使用実態下における本剤の安全性等を検討することを目的として、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者を対象とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目は、重要な特定されたリスクであると考ええる肝毒性、胃腸毒性、過敏反応、体液貯留、骨髄抑制、QT 延長、呼吸器感染症、出血、発疹及び肺炎・リパーゼ増加、並びに重要な潜在的リスクであると考ええる事象のうち、イマチニブ、ダサチニブ及びニロチニブの添付文書の重大な副作用の項で注意喚起されている心毒性及び間質性肺疾患を設定した。

解析対象症例数は、上記の重点調査項目として設定した有害事象の、B1871007 試験での発現状況を踏まえ、200 例と設定した。

観察期間は、上記の重点調査項目として設定した有害事象の多くは、B1871007 試験では本薬投与開始から 6 カ月未満に認められたこと、本薬投与開始後 6 カ月以降に発現が増加する傾向は認められなかったこと、また B1871006 試験及び B1871008 試験においても同様の傾向であったことから、24 週間と設定した。

機構は、以下のように考える。

B1871008 試験において、本薬と、他の TKI である既承認のイマチニブの安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった（「(3) 1) 本薬の安全性プロファイルについて」の項参照）ものの、下痢、嘔吐、肝機能障害等の一部の有害事象についてはイマチニブと比較して本薬で発現率が高かったこと、及び日本人 CML 患者に対して本薬が投与された際の安全性情報は限られていることから、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした使用成績調査を実施し、得られた安全性等の調査結果を医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、申請者が設定する事象に加えて、臨床試験の結果から本薬投与時に注意を要すると考えられる有害事象である腎不全、肺高血圧症及び腫瘍崩壊症候群についても設定すべきと考える。なお、呼吸器感染症については、呼吸器以外の感染症に関しても注意を要すると考えることから感染症と設定し、心毒性及びQT延長については、その他の心臓障害の発現状況及び重篤性も考慮し、心臓障害と設定すべきと考える。また、病期別での安全性、他のTKIと本薬との交差不耐容及び本薬増量時の安全性についても情報収集・検討すべきと考える。目標症例数については、重点調査項目の設定内容を踏まえて再検討する必要があると考える。観察期間については、申請者の設定どおりで差し支えないと考える。

(8) 小児における開発について

機構は、小児 CML 患者に対する本薬の小児用法・用量に関する開発状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外では、現在、小児 CML 患者を対象とした用量漸増第 I 相試験が計画中であり、2020 年末より当該試験が開始される予定である。海外の小児 CML 患者に対する臨床開発計画に、本邦から参加するか否かについては検討中である。

機構は、以下のように考える。

国内における CML に対する本薬の小児用法・用量に関する開発が、海外から遅滞なく実施されるよう、申請者は小児における本薬の需要の情報を収集し、得られた情報の分析を行い、本邦から海外臨床試験に参加する等の適切な対応を講じるべきであるとする。

(iv) 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「(iii) 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) 国内第 I 相試験 (B1871013 試験)

有害事象は 100mg 群 6/6 例 (100%)、200mg 群 3/3 例 (100%)、300mg 群 6/6 例 (100%)、400mg 群 10/10 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定されない有害事象は 100mg 群 6/6 例 (100%)、200mg 群 3/3 例 (100%)、300mg 群 6/6 例 (100%)、400mg 群 10/10 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 20%以上の有害事象は、100mg 群で悪心及びヘモグロビン減少各 3 例 (50.0%)、嘔吐、疲労及び血中クレアチニン増加各 2 例 (33.3%)、200mg 群で下痢及び食欲不振各 2 例 (66.6%)、300mg 群で下痢、AST 増加及び高血糖各 5 例 (83.3%)、ALT 増加 4 例 (66.7%)、悪心、疲労、血中アルカリホスファターゼ増加、ヘモグロビン減少、血中クレアチニン増加及び食欲不振各 3 例 (50.0%)、嘔吐、腹部膨満、発熱、体重減少及び発疹各 2 例 (33.3%) であった。このうち、100mg 群のヘモグロビン減少 1 例、300mg 群の食欲不振 2 例、下痢、AST 増加及び ALT 増加各 1 例、400mg 群の悪心及び高血糖各 1 例は Grade 3 又は 4 であった。

重篤な有害事象は 300mg 群 3/6 例 (50.0%)、400mg 群 2/10 例 (20.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、300mg 群の食欲不振 3 例 (50.0%)、高カルシウム血症 1 例 (16.7%)、400mg 群の肺炎 2 例 (20.0%)、呼吸困難 1 例 (10.0%) であった。このうち、300mg 群の食欲不振 2 例、400mg 群の肺炎 1 例は、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 1/6 例 (16.7%)、300mg 群 1/6 例 (16.7%)、400mg 群 2/10 例 (20.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、100mg 群で貧血 1 例、300mg 群で食欲不振 1 例、400mg 群で悪心 2 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験)

1) 第 I 相部分

有害事象は 400mg 群 7/7 例 (100%)、500mg 群 7/7 例 (100%)、600mg 群 3/3 例 (100%) 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 400mg 群 7/7 例 (100%)、500mg 群 7/7 例 (100%)、600mg 群 3/3 例 (100%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA 15.1 /J15.1)	例数 (%)								
	400mg 7 例			500mg 7 例			600mg 3 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	7 (100)	4 (57.1)	1 (14.3)	7 (100)	3 (42.9)	2 (28.6)	3 (100)	2 (66.7)	1 (33.3)
血液及びリンパ系障害									
リンパ球減少症	1 (14.3)	1 (14.3)	0	2 (28.6)	1 (14.3)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	0
血小板減少症	2 (28.6)	1 (14.3)	0	3 (42.9)	0	1 (14.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0
好中球減少症	2 (28.6)	0	1 (14.3)	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)
白血球減少症	1 (14.3)	1 (14.3)	0	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0	0	0
耳及び迷路障害									
回転性めまい	2 (28.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害									
下痢	7 (100)	0	0	7 (100)	0	0	3 (100)	0	0
悪心	2 (28.6)	0	0	3 (42.9)	0	0	1 (33.3)	0	0
嘔吐	1 (14.3)	0	0	2 (28.6)	0	0	3 (100)	0	0
口内炎	1 (14.3)	0	0	3 (42.9)	0	0	1 (33.3)	0	0
腹部膨満	0	0	0	1 (14.3)	0	0	2 (66.7)	0	0
便秘	0	0	0	2 (28.6)	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA 15.1 /J15.1)	例数 (%)								
	400mg 7 例			500mg 7 例			600mg 3 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
齲歯	3 (42.9)	0	0	2 (28.6)	0	0	0	0	0
一般・全身障害及び 投与部位の状態									
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	0	0
肝胆道系障害									
肝機能異常	0	0	0	2 (28.6)	0	1 (14.3)	2 (66.7)	0	0
感染症及び寄生虫症									
鼻咽頭炎	4 (57.1)	0	0	4 (57.1)	0	0	3 (100)	0	0
歯肉炎	1 (14.3)	0	0	2 (28.6)	0	0	1 (33.3)	0	0
臨床検査									
ALT 増加	3 (42.9)	0	0	4 (57.1)	0	0	0	0	0
AST 増加	4 (57.1)	0	0	2 (28.6)	0	0	0	0	0
血中 ALP 増加	0	0	0	2 (28.6)	0	0	0	0	0
γ-GTP 増加	1 (14.3)	0	0	2 (28.6)	0	0	0	0	0
血中クレアチニン 増加	1 (14.3)	0	0	2 (28.6)	0	0	2 (66.7)	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	3 (42.9)	0	1 (14.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0
血中クレアチンホ スホキナーゼ減少	0	0	0	2 (28.6)	0	0	1 (33.3)	0	0
血中ナトリウム減 少	0	0	0	2 (28.6)	0	0	1 (33.3)	0	0
代謝及び栄養障害									
食欲減退	1 (14.3)	0	0	3 (42.9)	0	0	1 (33.3)	0	0
低リン酸血症	2 (28.6)	2 (28.6)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	0	0	0	0
高血糖	2 (28.6)	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0
皮膚及び皮下組織障 害									
発疹	3 (42.9)	0	0	6 (85.7)	0	0	3 (100)	0	0
湿疹	1 (14.3)	0	0	2 (28.6)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	3 (42.9)	0	0	0	0	0	0	0	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホ
スファターゼ、γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は400mg 群 2/7 例(28.6%)、500mg 群 2/7 例(28.6%)、600mg 群 1/3 例(33.3%)
に認められた。認められた重篤な有害事象は、400mg 群で肝損傷及び尿路感染各 1 例、500mg
群で肝機能異常及びアレルギー性胞隔炎各 1 例、600mg 群で脊椎圧迫骨折 1 例であった。
このうち、400mg 群の肝損傷 1 例、500mg 群の肝機能異常及びアレルギー性胞隔炎各 1 例
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 400mg 群 1/7 例 (14.3%)、500mg 群 1/7 例 (14.3%)
に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、400mg 群で肝損傷 1 例、
500mg 群で肝機能異常 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 第Ⅱ相部分

有害事象は2次治療(CML-CP)28/28 例(100%)、2次治療(CML-AP 及び BC)7/7 例(100%)、
3次治療 11/11 例 (100%) 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2次治
療(CML-CP)28/28 例 (100%)、2次治療(CML-AP 及び BC)7/7 例 (100%)、3次治療 11/11
例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりで
あった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA 15.1 /J15.1)	例数 (%)								
	2 次治療 (CML-CP)			2 次治療 (CML-AP 及び BC)			3 次治療		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	28 (100)	22 (78.6)	5 (17.9)	7 (100)	1 (14.3)	4 (57.1)	11 (100)	7 (63.6)	2 (18.2)
血液及びリンパ系障害									
リンパ球減少症	10 (35.7)	6 (21.4)	1 (3.6)	2 (28.6)	1 (14.3)	0	5 (45.5)	1 (9.1)	0
血小板減少症	8 (28.6)	1 (3.6)	3 (10.7)	3 (42.9)	1 (14.3)	2 (28.6)	2 (18.2)	0	1 (9.1)
好中球減少症	4 (14.3)	1 (3.6)	1 (3.6)	3 (42.9)	1 (14.3)	2 (28.6)	2 (18.2)	2 (18.2)	0
貧血	7 (25.0)	1 (3.6)	0	4 (57.1)	3 (42.9)	0	0	0	0
白血球減少症	5 (17.9)	1 (3.6)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (18.2)	0	0
胃腸障害									
下痢	26 (92.9)	7 (25.0)	0	7 (100)	0	0	10 (90.9)	1 (9.1)	0
悪心	12 (42.9)	0	0	1 (14.3)	0	0	5 (45.5)	0	0
嘔吐	14 (50.0)	1 (3.6)	0	3 (42.9)	0	0	1 (9.1)	0	0
胃炎	6 (21.4)	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	2 (7.1)	0	0	2 (28.6)	0	0	0	0	0
一般・全身障害及び 投与部位の状態									
発熱	7 (25.0)	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0
感染症及び寄生虫症									
鼻咽頭炎	16 (57.1)	0	0	0	0	0	5 (45.5)	0	0
臨床検査									
ALT 増加	13 (46.4)	8 (28.6)	0	0	0	0	4 (36.4)	3 (27.3)	0
AST 増加	9 (32.1)	4 (14.3)	0	0	0	0	4 (36.4)	1 (9.1)	0
リパーゼ増加	8 (28.6)	8 (28.6)	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	4 (36.4)	2 (18.2)	0
血中 ALP 増加	7 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
γ-GTP 増加	6 (21.4)	5 (17.9)	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
体重減少	6 (21.4)	0	0	2 (28.6)	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害									
食欲減退	6 (21.4)	0	0	3 (42.9)	0	0	1 (9.1)	0	0
低リン酸血症	7 (25.0)	1 (3.6)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害									
発疹	16 (57.1)	7 (25.0)	0	3 (42.9)	0	0	5 (45.5)	0	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は 2 次治療 (CML-CP) 10/28 例 (35.7%)、2 次治療 (CML-AP 及び BC) 3/7 例 (42.9%)、3 次治療 2/11 例 (18.2%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、2 次治療 (CML-CP) で白内障、黄斑線維症、下痢、嘔吐、疲労、感染性小腸結腸炎、胃腸炎、百日咳、肺炎球菌性肺炎、骨壊死、膀胱癌、膀胱新生物、可逆性後白質脳症症候群、腎機能障害、呼吸困難、胸膜炎、薬疹及び発疹各 1 例、2 次治療 (CML-AP 及び BC) で血小板減少症、芽球発症、自殺既遂及び胸水各 1 例、3 次治療で急性心筋梗塞及び胃腸炎各 1 例であった。このうち、2 次治療 (CML-CP) の下痢、嘔吐、疲労、百日咳、骨壊死、膀胱癌、膀胱新生物、可逆性後白質脳症症候群、腎機能障害、薬疹及び発疹各 1 例、2 次治療 (CML-AP 及び BC) の血小板減少症及び胸水各 1 例は、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 2 次治療 (CML-CP) 9/28 例 (32.1%)、2 次治療 (CML-AP 及び BC) 3/7 例 (42.9%)、3 次治療 2/11 例 (18.2%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、2 次治療 (CML-CP) で ALT 増加及び AST 増加各 3 例、肝機能異常、リパーゼ増加、血小板数減少、膀胱癌、可逆性後白質脳症症候群及び発疹各 1 例、2 次治療進行性コホートで血小板減少症 2 例 (28.6%)、芽球発症 1 例、3 次治療で肝機能検査異常及び肝機能異常各 1 例であった。このうち、2 次治療 (CML-CP) の ALT 増加及び AST 増加各 3 例、肝機能異常、リパーゼ増加、血小板数減少、膀胱癌、可逆性後白質脳症症候

群及び発疹各 1 例、2 次治療（CML-AP 及び BC）の血小板減少症 2 例、3 次治療の肝機能検査異常及び肝機能異常各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 国際共同第Ⅲ相試験（B1871008 試験）

有害事象は本薬群 237/248 例（95.6%）、イマチニブ群 238/251 例（94.8%）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 227/248 例（91.5%）、イマチニブ群 218/251 例（86.9%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA 13.1/J15.1)	いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象 例数 (%)					
	本薬 248 例			イマチニブ 251 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	237 (95.6)	117 (47.2)	43 (17.3)	238 (94.8)	91 (36.3)	29 (11.6)
血液及びリンパ系障害						
血小板減少症	68 (27.4)	20 (8.1)	11 (4.4)	68 (27.1)	24 (9.6)	10 (4.0)
貧血	54 (21.8)	19 (7.7)	1 (0.4)	51 (20.3)	8 (3.2)	5 (2.0)
好中球減少症	30 (12.1)	10 (4.0)	8 (3.2)	67 (26.7)	30 (12.0)	8 (3.2)
白血球減少症	22 (8.9)	7 (2.8)	0	52 (20.7)	13 (5.2)	1 (0.4)
胃腸障害						
下痢	168 (67.7)	26 (10.5)	0	54 (21.5)	2 (0.8)	0
嘔吐	78 (31.5)	8 (3.2)	0	34 (13.5)	0	0
悪心	76 (30.6)	2 (0.8)	0	87 (34.7)	0	0
臨床検査						
ALT 増加	78 (31.5)	36 (14.5)	8 (3.2)	17 (6.8)	5 (2.0)	0
AST 増加	64 (25.8)	17 (6.9)	3 (1.2)	18 (7.2)	5 (2.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
筋痙攣	10 (4.0)	0	0	51 (20.3)	0	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	53 (21.4)	3 (1.2)	0	40 (15.9)	2 (0.8)	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は本薬群 68/248 例（27.4%）、イマチニブ群 37/251 例（14.7%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で下痢 9 例（3.6%）、ALT 増加 7 例（2.8%）、肺炎 6 例（2.4%）、発熱及び AST 増加各 5 例（2.0%）、血小板減少症 4 例（1.6%）、貧血、急性腎不全、呼吸困難及び胸水各 3 例（1.2%）、好中球減少症、冠動脈疾患、嘔吐、腹痛、胃炎、胆石症、アナフィラキシーショック、胃腸炎、痙攣及び急性肺水腫各 2 例（0.8%）、イマチニブ群で血小板減少症及び貧血各 6 例（2.4%）、好中球減少症 4 例（1.6%）、肺炎及び発熱各 3 例（1.2%）、芽球発症 2 例（0.8%）であった。このうち、本薬群の下痢 8 例、ALT 増加 7 例、AST 増加 5 例、血小板減少症 4 例、胸水 3 例、腹痛、急性肺水腫、アナフィラキシーショック及び嘔吐各 2 例、貧血、胃炎、呼吸困難、発熱及び好中球減少症各 1 例、イマチニブ群の貧血及び血小板減少症各 6 例、好中球減少症 4 例は、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 54/248 例（21.8%）、イマチニブ群 16/251 例（6.4%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で ALT 増加 10 例（4.0%）、血小板減少症 6 例（2.4%）、好中球減少症、嘔吐及びリパーゼ増加各 4 例（1.6%）、肝毒性、アナフィラキシーショック、血小板数減少及び胸水各 2 例（0.8%）、イマチニブ群で血小板減少症 3 例（1.2%）、好中球減少症及び芽球発症各 2 例（0.8%）であった。このうち、本薬群の ALT 増加 10 例、血小板減少症 6 例、好中球減少症、嘔吐及びリパーゼ増加各 4 例、胸水、血小板数減少、肝毒性及びアナフィラキシーショック各 2 例、イマチニブ群の血小板減少症 3 例、好中球減少症 2 例、芽球発症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第 I 相試験 (B1871001 試験)

有害事象は本薬群 39/56 例 (69.6%)、本薬+keto 群 38/54 例 (70.4%)、モキシフロキサシン群 22/58 例 (37.9%)、プラセボ+keto 群 17/49 例 (34.7%)、プラセボ群 15/58 例 (25.9%) 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 37/56 例 (66.1%)、本薬+keto 群 38/54 例 (70.4%)、モキシフロキサシン群 8/58 例 (13.8%)、プラセボ+keto 群 13/49 例 (26.5%)、プラセボ群 12/58 例 (20.7%) に認められた。各群で発現率が 20%以上の有害事象は本薬群で下痢 28 例 (50.0%)、悪心 14 例 (25.0%)、本薬+keto 群で頭痛 26 例 (48.1%)、悪心 25 例 (46.3%)、下痢 24 例 (44.4%) であり、このうち、本薬群の下痢 6 例、悪心 1 例、本薬+keto 群の頭痛 9 例、下痢 4 例、悪心 3 例は中等度と判定され、その他の事象は軽度と判定された。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬+keto 群で 1/54 例 (1.9%)、プラセボ群で 1/58 例 (1.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬+keto 群で蕁麻疹 1 例、プラセボ群で薬物過敏症 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (B1871002 試験)

有害事象は本薬群 11/24 例 (45.8%)、本薬+ランソプラゾール群 6/23 例 (26.1%) 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 9/24 例 (37.5%)、本薬+ランソプラゾール群 5/23 例 (21.7%) に認められた。各群で発現率が 20%以上の有害事象は、単独投与群で下痢 8 例 (33.3%) であり、いずれも軽度と判定された。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (B1871004 試験)

有害事象は 6/6 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係を否定できない有害事象も 6/6 例 (100%) に認められた。2 例以上に発現した有害事象は、下痢 6 例 (100%)、悪心、浮動性めまい及び頭痛各 2 例 (33.3%) であり、いずれも軽度と判定された。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(7) 海外第 I 相試験 (B1871005 試験)

有害事象は市販予定錠剤群 7/27 例 (25.9%)、臨床試験用錠剤群 12/28 例 (42.8%) 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市販予定錠剤群 6/27 例 (22.2%)、臨床試験用錠剤群 7/28 例 (25.0%) に認められた。各群で発現率が 10%以上の有害事象は、市販予定錠剤群で悪心 4 例 (14.8%)、臨床試験用錠剤群で下痢 5 例 (17.9%)、悪心 4 例 (14.3%) であり、いずれも軽度と判定された。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は市販予定錠剤群 3/30 例 (10.0%)、臨床試験用錠剤群 3/30 例 (10.0%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、市販予定錠剤群で歯痛、口腔咽頭痛、発熱及びばら色秕糠疹各 1 例、臨床試験用錠剤群で歯痛、口腔咽頭痛、発熱及びばら色秕糠疹各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

(8) 海外第 I 相試験 (B1871021 試験)

有害事象は 200mg (空腹時) 群 6/6 例 (100%)、200mg (食後) 群 1/6 例 (16.7%)、400mg (空腹時) 群 6/6 例 (100%)、400mg (食後) 群 4/6 例 (66.7%)、400mg (食後) 拡大 cohorts 群 6/6 例 (100%)、600mg (食後) 群 5/6 例 (83.3%)、800mg (食後) 群 5/5 例 (100%)、プラセボ群 8/14 例 (57.1%) 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

200mg（空腹時）群 6/6 例（100%）、200mg（食後）群 1/6 例（16.7%）、400mg（空腹時）群 5/6 例（83.3%）、400mg（食後）群 4/6 例（66.7%）、400mg（食後）拡大コホート群 6/6 例（100%）、600mg（食後）群 3/6 例（50.0%）、800mg（食後）群 5/5 例（100%）、プラセボ群 6/14 例（42.9%）に認められた。各群で2例以上に発現した有害事象は、200mg（空腹時）群で頭痛3例（50.0%）、下痢2例（33.3%）、400mg（空腹時）群で体位性めまい4例（66.7%）、下痢3例（50.0%）、悪心及び筋肉痛各2例（33.3%）、400mg（食後）群で下痢2例（33.3%）、400mg（食後）拡大コホート群で下痢5例（83.3%）、体位性めまい4例（66.7%）、消化管運動障害、悪心及び心拍数増加各2例（33.3%）、600mg（食後）群で悪心、疲労及び傾眠各2例（33.3%）、800mg（食後）群で悪心4例（80.0%）、下痢3例（60.0%）、嘔吐、疲労及び頭痛2例（40.0%）、プラセボ群でカテーテル留置部位関連反応、浮動性めまい及び頭痛各2例（14.3%）、であった。このうち、400mg（空腹時）群の体位性めまい4例、下痢2例、400mg（食後）拡大コホート群の心拍数増加2例、体位性めまい1例、600mg 食後投与群の疲労1例、800mg（食後）群の悪心、嘔吐及び疲労各2例は中等度と判定され、その他の事象は軽度と判定された。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(9) 海外第 I 相試験 (B1871022 試験)

有害事象は本薬群 10/24 例（41.7%）、本薬+keto 群 12/24 例（50.0%）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 4/24 例（16.7%）、本薬+keto 群 8/24 例（33.3%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(10) 海外第 I 相試験 (B1871023 試験)

有害事象は本薬群 19/24 例（79.2%）、本薬+リファンピシン群 13/22 例（59.1%）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 19/24 例（79.2%）、本薬+リファンピシン群 9/22 例（40.9%）に認められた。各群で発現率が 20%以上の有害事象は、本薬群で下痢 11 例（45.8%）であり、このうち下痢 1 例は中等度と判定され、その他の事象は軽度と判定された。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(11) 海外第 I 相試験 (B1871026 試験)

有害事象は本薬 100mg+keto 群 5/6 例（83.3%）、本薬 200mg+keto 群 6/6 例（100%）、本薬 300mg+keto 群 5/6 例（83.3%）、本薬 400mg+keto 群 6/6 例（100%）、本薬 500mg+keto 群 6/6 例（100%）、本薬 600mg+keto 群 6/6 例（100%）、プラセボ+keto 群 8/12 例（66.7%）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 100mg+keto 群 4/6 例（66.7%）、本薬 200mg+keto 群 6/6 例（100%）、本薬 300mg+keto 群 3/6 例（50.0%）、本薬 400mg+keto 群 6/6 例（100%）、本薬 500mg+keto 群 6/6 例（100%）、本薬 600mg+keto 群 4/6 例（66.7%）、プラセボ+keto 群 5/12 例（41.7%）に認められた。各群で発現率が 20%以上の有害事象は、本薬 100mg+keto 群で頭痛4例（66.7%）、浮動性めまい2例（33.3%）、本薬 200mg+keto 群で頭痛5例（83.3%）、悪心3例（50.0%）、浮動性めまい及び体位性めまい各2例（33.3%）、本薬 300mg+keto 群で頭痛3例（50.0%）、浮動性めまい2例（33.3%）、本薬 400mg+keto 群で頭痛4例（66.7%）、下痢及び悪心各2例（33.3%）、本薬 500mg+keto 群で頭痛6例（100%）、傾眠2例（33.3%）、本薬 600mg+keto 群で頭痛5例（83.3%）、下痢4例（66.7%）、悪心3例（50.0%）、腹部不快感、嘔吐及び背部痛各2例（33.3%）、プラセボ+keto 群で頭痛3例（25.0%）であり、このうち、本薬 200mg+keto 群の頭痛、悪心及

び体位性めまい各 1 例、本薬 300mg+keto 群の頭痛 1 例、本薬 400mg+keto 群の頭痛 3 例、悪心 1 例、本薬 500mg+keto 群の頭痛 1 例、本薬 600mg+keto 群の頭痛及び下痢各 1 例、プラセボ+keto 群の頭痛 1 例は中等度と判定され、その他の事象は軽度と判定された。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(12) 海外第 I 相試験 (B1871035 試験)

1) 第 1 コホート

有害事象は臨床試験用錠剤群 42/62 例 (67.7%)、カプセル剤群 41/63 例 (65.1%) 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、臨床試験用錠剤群 40/62 例 (64.5%)、カプセル剤群 39/63 例 (61.9%) に認められた。各群で発現率が 10%以上の有害事象は、臨床試験用錠剤群で下痢 33 例 (53.2%)、カプセル剤群で下痢 35 例 (55.6%) であった。このうち、カプセル剤群の下痢 1 例は中等度と判定され、その他の事象は軽度と判定された。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は臨床試験用錠剤群 1/62 例 (1.6%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、トランスアミナーゼ上昇 1 例であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 第 2 コホート

有害事象は食後投与群 17/42 例 (70.8%)、空腹時投与群 18/24 例 (75.0%) 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、食後投与群 17/24 例 (70.8%)、空腹時投与群 18/24 例 (75.0%) に認められた。各群で発現率が 10%以上の有害事象は、食後投与群で下痢 15 例 (62.5%)、空腹時投与群で下痢 15 例 (62.5%)、悪心 5 例 (20.8%)、頭痛 4 例 (16.7%)、浮動性めまい 3 例 (12.5%) であった。このうち、食後投与群の下痢 1 例、空腹時投与群の下痢 2 例、頭痛 1 例は中等度と判定され、その他の事象は軽度と判定された。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(13) 海外第 I 相試験 (B1871003 試験)

有害事象は軽度肝機能障害患者群 1/6 例 (16.7%)、中等度肝機能障害患者群 4/6 例 (66.7%)、重度肝機能障害患者群 6/6 例 (100%)、健康成人群 2/9 例 (22.2%) 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、軽度肝機能障害患者群 1/6 例 (16.7%)、中等度肝機能障害患者群 3/6 例 (50.0%)、重度肝機能障害患者群 6/6 例 (100%)、健康成人群 1/9 例 (11.1%) に認められた。各群で 20%以上に認められた有害事象は、中等度肝機能障害患者群で心電図 QT 延長 2 例 (33.3%)、重度肝機能障害患者群で心電図 QT 延長 6 例 (100%)、悪心及び嘔吐各 2 例 (33.3%) であり、このうち重度肝機能障害患者群の嘔吐 2 例、悪心 1 例は中等度と判定され、その他の事象は軽度と判定された。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(14) 海外第 I 相試験 (B1871020 試験)

有害事象は健康成人群 1/8 例 (12.5%)、軽度腎機能障害患者群 3/8 例 (37.5%)、中等度腎機能障害患者群 6/10 例 (60.0%)、重度腎機能障害患者群 1/8 例 (12.5%) 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、軽度腎機能障害患者群 2/8 例 (25.0%)、中等度腎機能障害患者群 2/10 例 (20.0%)、重度腎機能障害患者群 1/8 例 (12.5%) に認められた。各群で 20%以上に認められた有害事象は、中等度腎機能障害患者群で下痢 3 例 (30.0%)、頭痛 2 例 (20.0%) であり、いずれも軽度と判定された。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(15) 海外第 I 相試験 (B1871012 試験)

1) 用量漸増コホート

有害事象は 50mg 群 4/4 例 (100%)、100mg 群 4/4 例 (100%)、200mg 群 6/6 例 (100%)、300mg 群 7/7 例 (100%)、400mg 群 7/7 例 (100%)、500mg 群 7/7 例 (100%)、600mg 群 10/10 例 (100%)、MTD 導入期群 6/6 例 (100%) 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 50mg 群 4/4 例 (100%)、100mg 群 3/4 例 (75.0%)、200mg 群 6/6 例 (100%)、300mg 群 7/7 例 (100%)、400mg 群 7/7 例 (100%)、500mg 群 7/7 例 (100%)、600mg 群 10/10 例 (100%)、MTD 導入期群 5/6 例 (83.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、50mg 群で悪心、疲労、食欲不振及び浮動性めまい各 3 例、嘔吐、腹痛、腹部膨満、鼓腸、発熱、末梢性浮腫、脱水、不眠症及び関節痛各 2 例、100mg 群で悪心及び疲労各 3 例、嘔吐、便秘及び上腹部痛各 2 例、200mg 群で下痢及び疲労各 4 例、悪心及び末梢性浮腫各 3 例、便秘、腹部膨満、鼓腸、AST 増加、体重減少、食欲不振、背部痛、頭痛及び浮動性めまい各 2 例、300mg 群で悪心、下痢、疲労及び浮動性めまい各 4 例、貧血、体重減少及び呼吸困難各 3 例、嘔吐、腹痛、便秘、食欲不振、頭痛及び咳嗽各 2 例、400mg 群で悪心、下痢及び疲労各 5 例、嘔吐及び食欲不振各 4 例、貧血、腹痛、便秘、発熱、末梢性浮腫、体重減少、頭痛及び呼吸困難各 3 例、上腹部痛、背部痛及び関節痛 2 例、500mg 群で悪心及び不眠症各 6 例、下痢 5 例、疲労 4 例、嘔吐、腹部膨満及び鼓腸各 3 例、便秘、末梢性浮腫、AST 増加、ALT 増加、背部痛、関節痛、浮動性めまい及び発疹各 2 例、600mg 群で嘔吐 9 例、悪心及び疲労各 8 例、下痢 7 例、腹痛、食欲不振及び頭痛各 5 例、脱水 4 例、腹部膨満、発熱、ALT 増加、浮動性めまい、呼吸困難及び発疹各 3 例、貧血、便秘、上腹部痛、鼓腸、末梢性浮腫、AST 増加、高血糖及び不眠症各 2 例、MTD 導入期群で疲労及び食欲不振各 5 例、悪心、下痢及び背部痛各 4 例、嘔吐及び便秘各 3 例、腹痛、発熱、脱水、関節痛、浮動性めまい、不眠症及び呼吸困難各 2 例であった。このうち、50mg 群の嘔吐及び腹痛各 1 例、100mg 群の上腹部痛 2 例、嘔吐 1 例、300mg 群の悪心及び頭痛各 2 例、貧血及び浮動性めまい各 1 例、400mg 群の腹痛 3 例、貧血 2 例、嘔吐、上腹部痛、疲労、末梢性浮腫、関節痛及び頭痛各 1 例、500mg 群の下痢 2 例、AST 増加、ALT 増加、背部痛及び関節痛各 1 例、600mg 群の下痢 4 例、腹痛及び疲労各 3 例、上腹部痛、脱水及び呼吸困難各 2 例、貧血、悪心、高血糖及び発疹各 1 例、MTD 導入期群の疲労 3 例、悪心、下痢、嘔吐、腹痛、脱水及び背部痛各 1 例は Grade 3 又は 4 であった。

重篤な有害事象は 50mg 群 4/4 例 (100%)、100mg 群 3/4 例 (75.0%)、200mg 群 2/6 例 (33.3%)、300mg 群 3/7 例 (42.9%)、400mg 群 5/7 例 (71.4%)、500mg 群 2/7 例 (28.6%)、600mg 群 7/10 例 (70.0%)、MTD 導入期群 3/6 例 (50.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、50mg 群で洞性頻脈、小腸閉塞、嘔吐、処置による疼痛、直腸転移、転移、呼吸困難及び胸水各 1 例、100mg 群で上腹部痛、嘔吐、発熱、肺炎、肝機能検査異常及び背部痛各 1 例、200mg 群で中枢神経系転移及び転移性悪性黒色腫各 1 例、300mg 群で中枢神経系転移 2 例、貧血、十二指腸潰瘍、胃腸出血、敗血症、血中クレアチニン増加、低血糖症、頭痛、腎不全及び斑状丘疹状皮疹各 1 例、400mg 群で凝血異常、腹痛、糞塊、吐血、腸管虚血、大腸閉塞、悪心、胸痛、菌血症、ブドウ球菌性肺炎、全身性カンジダ、尿路感染、ブドウ球菌性尿路感染、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、国際標準比増加、プロトロンビン時間延長、側腹部痛、頸部腫瘤、腎結石症、急性呼吸窮迫症候群、循環虚脱及び出血各 1 例、500mg 群で下痢、血中クレアチニン増加、急性腎不全及び入院 (理由不明) 各 1 例、600mg 群で下痢及び脱水各 2 例、腹痛、上腹部痛、嚥下障害、胃腸出血、イレウス、悪心、出血性消化性潰瘍、嘔吐、菌血症、食欲減退、低カリウム血症、中枢神経系転移、肺塞栓症、発疹、蕁麻疹及び高血圧各 1 例、MTD 導入期群で腹痛、悪心、嘔吐及び譫妄各 1 例であった。このうち、50mg 群の嘔吐 1 例、300mg 群の貧血、十二指腸潰瘍、胃腸出血及び斑状丘疹状皮疹各 1 例、400mg 群の凝血異常、吐血、腸管虚血及び尿路感染各 1 例、500mg

群の下痢、血中クレアチニン増加及び急性腎不全各 1 例、600mg 群の下痢、悪心、嘔吐、脱水、発疹及び蕁麻疹各 1 例、MTD 導入期群の悪心及び嘔吐各 1 例は、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 1/4 例 (25.0%)、200mg 群 1/6 例 (16.7%)、300mg 群 1/7 例 (14.3%)、400mg 群 3/7 例 (42.9%)、600mg 群 4/10 例 (40.0%)、MTD 導入期群 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、100mg 群で背部痛 1 例、200mg 群でリンパ浮腫 1 例、300mg 群で悪心 1 例、400mg 群で腸管虚血、疲労、体重減少、食欲不振及び側腹部痛各 1 例、600mg 群でリンパ節症、血小板減少症、悪心、嘔吐及び発疹各 1 例、MTD 導入期群で疲労 1 例であった。このうち、300mg 群の悪心 1 例、400mg 群の腸管虚血、疲労、食欲不振及び体重減少各 1 例、600mg 群の血小板減少症、悪心、嘔吐及び発疹各 1 例、MTD 導入期群の疲労 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

2) MTD コホート

有害事象は 100/100 例 (100%) 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 86/100 例 (86.0%) に認められた。20%以上に認められた有害事象は、悪心 66 例 (66.0%)、嘔吐 51 例 (51%)、下痢 48 例 (48.0%)、疲労 47 例 (47.0%)、食欲不振 43 例 (43.0%)、腹痛 27 例 (27.0%)、呼吸困難 24 例 (24.0%)、脱水 23 例 (23.0%)、発疹 22 例 (22.0%)、貧血 20 例 (20.0%) であった。このうち、疲労 9 例、下痢及び呼吸困難各 7 例、腹痛及び脱水各 5 例、貧血及び悪心各 4 例、嘔吐、食欲不振及び発疹各 2 例は Grade 3 又は 4 であった。

重篤な有害事象は 47/100 例 (47.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎、痔瘻及び急性腎不全各 4 例 (4.0%)、腹水、胆管閉塞、高ビリルビン血症、脱水、低ナトリウム血症、呼吸困難、肺塞栓症及び呼吸不全各 3 例 (3.0%)、心房細動、悪心、上部消化管出血、発熱、感染、敗血症、結腸直腸癌、転移性結腸直腸癌、悪性新生物進行、肝性脳症、深部静脈血栓症及び血栓症各 2 例 (2.0%) であった。このうち、悪心、脱水、低ナトリウム血症及び血栓症各 1 例は、治験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 18/100 例 (18.0%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加及び急性腎不全各 3 例 (3.0%)、敗血症 2 例 (2.0%) であった。このうち、ALT 増加 3 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(16) 海外第 I / II 相試験 (B1871006 試験)

1) CML-CP (2 次治療)

有害事象はイマチニブ抵抗性群 199/200 例 (99.5%)、イマチニブ不耐容群 88/88 例 (100%) 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イマチニブ抵抗性群 197/200 例 (98.5%)、イマチニブ不耐容群 88/88 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA 13.1/J15.1)	例数 (%)					
	イマチニブ抵抗性群 200 例			イマチニブ不耐容群 88 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	199 (99.5)	98 (49.0)	38 (19.0)	88 (100)	52 (59.1)	18 (20.5)
血液及びリンパ系障害						
血小板減少症	62 (31.0)	24 (12.0)	12 (6.0)	32 (36.4)	18 (20.5)	6 (6.8)
貧血	41 (20.5)	9 (4.5)	8 (4.0)	13 (14.8)	5 (5.7)	1 (1.1)
胃腸障害						
下痢	168 (84.0)	17 (8.5)	0	75 (85.2)	11 (12.5)	0
悪心	84 (42.0)	0	0	45 (51.1)	4 (4.5)	0
嘔吐	70 (35.0)	3 (1.5)	0	36 (40.9)	8 (9.1)	0
腹痛	45 (22.5)	2 (1.0)	0	22 (25.0)	2 (2.3)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA 13.1/J15.1)	例数 (%)					
	イマチニブ抵抗性群 200 例			イマチニブ不耐容群 88 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
上腹部痛	40 (20.0)	1 (0.5)	0	17 (19.3)	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	54 (27.0)	1 (0.5)	0	14 (15.9)	0	0
疲労	45 (22.5)	1 (0.5)	0	22 (25.0)	2 (2.3)	0
臨床検査						
ALT 増加	41 (20.5)	13 (6.5)	0	21 (23.9)	6 (6.8)	2 (2.3)
AST 増加	36 (18.0)	6 (3.0)	0	18 (20.5)	5 (5.7)	0
神経系障害						
頭痛	30 (15.0)	0	0	18 (20.5)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	44 (22.0)	1 (0.5)	0	13 (14.8)	0	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	63 (31.5)	17 (8.5)	0	36 (40.9)	8 (9.1)	2 (2.3)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象はイマチニブ抵抗性群 70/200 例 (35.0%)、イマチニブ不耐容群 33/88 例 (37.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、イマチニブ抵抗性群で、発熱及び肺炎各 5 例 (2.5%)、心房細動 4 例 (2.0%)、血小板減少症、下痢、胸水、呼吸困難及び発疹各 3 例 (1.5%)、貧血、心不全、心嚢内出血、脾炎、尿路感染、血小板数減少、芽球発症及び高血圧各 2 例 (1.0%)、イマチニブ不耐容群で発疹 5 例 (5.7%)、肺炎 3 例 (3.4%)、下痢、単径ヘルニア、歯痛、発熱、背部痛及び胸水各 2 例 (2.3%) であった。このうち、イマチニブ抵抗性群の発熱 4 例、血小板減少症、下痢及び発疹各 3 例、胸水 2 例、心不全及び呼吸困難各 1 例、イマチニブ不耐容群の発疹 5 例、下痢及び発熱各 2 例は、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イマチニブ抵抗性群 28/200 例 (14.0%)、イマチニブ不耐容群 30/88 例 (34.1%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、イマチニブ抵抗性群で血小板減少症 5 例 (2.5%)、下痢 4 例 (2.0%)、ALT 増加 3 例 (1.5%)、嘔吐及び AST 増加各 2 例 (1.0%)、イマチニブ不耐容群で血小板減少症 6 例 (6.8%)、ALT 増加及び発疹各 3 例 (3.4%)、好中球減少症、汎血球減少症、下痢、嘔吐、ヘモグロビン減少及び呼吸困難各 2 例 (2.3%) であった。このうち、イマチニブ抵抗性群の血小板減少症 5 例、下痢及び ALT 増加各 3 例、AST 増加 2 例、嘔吐 1 例、イマチニブ不耐容群の血小板減少症 6 例、ALT 増加及び発疹各 3 例、好中球減少症、汎血球減少症、下痢、ヘモグロビン減少及び呼吸困難各 2 例、嘔吐 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

2) CML-CP (3 次治療)

有害事象は①イマチニブによる 1 次治療後に 2 及び 3 次治療としてのダサチニブ及びニロチニブに抵抗性若しくは不耐容、又はイマチニブによる 1 次治療後に 2 次治療としてのニロチニブに不耐容群 4/4 例 (100%)、②イマチニブによる 1 次治療後に 2 次治療としてのダサチニブに抵抗性群 37/37 例 (100%)、③イマチニブによる 1 次治療後に 2 次治療としてのダサチニブに不耐容群 50/50 例 (100%)、④イマチニブによる 1 次治療後に 2 次治療としてのニロチニブに抵抗性群 27/27 例 (100%) 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①4/4 例 (100%)、②37/37 例 (100%)、③50/50 例 (100%)、④27/27 例 (100%) に認められた。①で 2 例以上に認められた有害事象は、下痢 4 例 (100%)、疲労 3 例 (75.0%)、血小板減少症、悪心、便秘、疼痛及び上気道感染各 2 例 (25.0%) であり、②、③及び④の各群で発現率が 20%以上の有害事象は、②で下痢 30 例 (81.1%)、悪心 21 例 (56.8%)、嘔

吐 14 例 (37.8%)、発疹及びそう痒症各 10 例 (27.0%)、血小板減少症及び頭痛各 9 例 (24.3%)、③で下痢 41 例 (82.0%)、嘔吐 24 例 (48.0%)、悪心 21 例 (42.0%)、発疹 20 例 (40.0%)、血小板減少症 18 例 (36.0%)、疲労 14 例 (28.0%)、頭痛 13 例 (26.0%)、腹痛 12 例 (24.0%)、咳嗽 11 例 (22.0%)、④で下痢 23 例 (85.2%)、血小板減少症及び悪心各 12 例 (44.4%)、嘔吐 8 例 (29.6%)、好中球減少症及び頭痛各 7 例 (25.9%) であった。このうち、②の血小板減少症 7 例、下痢 3 例、悪心、嘔吐、頭痛及び発疹各 1 例、③の血小板減少症 15 例、下痢 5 例、発疹 4 例、頭痛 2 例、腹痛及び疲労各 1 例、④の血小板減少症 8 例、好中球減少症 4 例、下痢 2 例は Grade 3 又は 4 であった。

重篤な有害事象は①1/4 例 (25.0%)、②9/37 例 (24.3%)、③21/50 例 (42.0%)、④4/27 例 (14.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で好中球減少症 1 例 (25.0%)、②で好中球減少症、発熱性好中球減少症、脾腫、血小板減少症、下痢、出血性十二指腸潰瘍、胃腸出血、悪心、発熱、過量投与、処置後血尿、漿液腫、脱水、骨痛、脊柱管狭窄症、頭痛、膀胱結石、急性呼吸不全、肺浸潤、蕁麻疹及び多形紅斑各 1 例 (2.7%)、③で胸水 3 例 (6.0%)、心筋梗塞、背部痛及び頭痛各 2 例 (4.0%)、好中球減少症、急性心筋梗塞、心房細動、うっ血性心不全、動悸、心嚢液貯留、心膜炎、胃炎、単径ヘルニア、下部消化管出血、発熱、浮腫、胆嚢炎、気管支炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、上気道感染、変形性関節症、胃癌、ケラトアkantoma、扁平上皮癌、会話障害、呼吸困難、肺臓炎、蕁麻疹、血管浮腫及び発疹各 1 例 (2.0%)、④で潰瘍性大腸炎、肛門周囲炎、直腸結腸炎、薬物過敏症、椎間板突出、滑膜炎、非小細胞肺癌、腎不全、急性腎不全、尿細管間質性腎炎、胸水及び動脈閉塞性疾患各 1 例 (3.7%) であった。このうち、①の好中球減少症 1 例、②の好中球減少症、発熱性好中球減少症、血小板減少症、下痢、出血性十二指腸潰瘍、処置後血尿、蕁麻疹及び多形紅斑各 1 例、③のうっ血性心不全、心嚢液貯留、心膜炎、下部消化管出血、浮腫、頭痛、胸水、肺臓炎、蕁麻疹及び発疹各 1 例、④の滑膜炎 1 例は、治験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②6/37 例 (16.2%)、③15/50 例 (30.0%)、④4/27 例 (14.8%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、②で好中球減少症 2 例 (5.4%)、血小板減少症、下痢、血中クレアチニン増加、多形紅斑及び蕁麻疹各 1 例 (2.7%)、③で血小板減少症 4 例 (8.0%)、嘔吐 2 例 (4.0%)、好中球減少症、心不全、心筋梗塞、心膜炎、ALT 増加、血小板数減少、頭痛、腎不全及び呼吸困難各 1 例 (2.0%)、④で ALT 増加 2 例 (7.4%)、好中球減少症、遺伝子突然変異及び AST 増加各 1 例 (3.7%) であった。このうち、②の好中球減少症 2 例、血小板減少症、下痢、多形紅斑及び蕁麻疹各 1 例、③の血小板減少症 4 例、嘔吐 2 例、好中球減少症、心不全、心膜炎、ALT 増加、血小板数減少、頭痛、腎不全及び呼吸困難各 1 例、④の ALT 増加 2 例、好中球減少症及び AST 増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

3) 進行性白血病患者

有害事象は①CML-AP (2 次治療) 群 45/45 例 (100%)、②CML-AP (3 次治療) 群 31/31 例 (100%)、③CML-BC (2 次治療) 群 34/35 例 (97.1%)、④CML-BC (3 次治療) 群 29/29 例 (100%)、⑤Ph+ALL 群 23/24 例 (95.8%) 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①45/45 例 (100%)、②30/31 例 (96.8%)、③34/35 例 (97.1%)、④26/29 例 (89.7%)、⑤22/24 例 (91.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA 13.1/J15.1)	例数 (%)								
	CML-AP (2 次治療) 群 45 例			CML-AP (3 次治療) 群 31 例			CML-BC (2 次治療) 群 35 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	45 (100)	22 (48.9)	9 (20.0)	31 (100)	16 (51.6)	9 (29.0)	34 (97.1)	11 (31.4)	13 (37.1)
血液及びリンパ系									

器官別大分類 基本語 (MedDRA 13.1/J15.1)	例数 (%)								
	CML-AP (2 次治療) 群 45 例			CML-AP (3 次治療) 群 31 例			CML-BC (2 次治療) 群 35 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
障害									
貧血	15 (33.3)	7 (15.6)	4 (8.9)	17 (54.8)	10 (32.3)	2 (6.5)	10 (28.6)	3 (8.6)	4 (11.4)
血小板減少症	16 (35.6)	8 (17.8)	3 (6.7)	16 (51.6)	7 (22.6)	7 (22.6)	9 (25.7)	4 (11.4)	5 (14.3)
好中球減少症	4 (8.9)	4 (8.9)	0	8 (25.8)	5 (16.1)	2 (6.5)	9 (25.7)	4 (11.4)	5 (14.3)
胃腸障害									
下痢	38 (84.4)	1 (2.2)	0	27 (87.1)	2 (6.5)	0	23 (65.7)	2 (5.7)	0
悪心	17 (37.8)	1 (2.2)	0	17 (54.8)	1 (3.2)	0	18 (51.4)	0	0
嘔吐	23 (51.1)	1 (2.2)	0	11 (35.5)	2 (6.5)	0	11 (31.4)	0	0
腹痛	16 (35.6)	1 (2.2)	0	4 (12.9)	0	0	9 (25.7)	2 (5.7)	0
一般・全身障害及び 投与部位の状態									
発熱	16 (35.6)	0	0	12 (38.7)	1 (3.2)	0	16 (45.7)	2 (5.7)	0
疲労	3 (6.7)	0	0	12 (38.7)	3 (9.7)	0	5 (14.3)	0	0
無力症	6 (13.3)	1 (2.2)	0	4 (12.9)	0	0	4 (11.4)	0	0
感染症及び寄生虫 症									
肺炎	4 (8.9)	3 (6.7)	0	4 (12.9)	2 (6.5)	2 (6.5)	4 (11.4)	1 (2.9)	0
代謝及び栄養障害									
食欲減退	4 (8.9)	0	0	2 (6.5)	0	0	5 (14.3)	0	0
神経系障害									
頭痛	9 (20.0)	1 (2.2)	0	3 (9.7)	1 (3.2)	0	9 (25.7)	2 (5.7)	0
呼吸器、胸部及び縦 隔障害									
咳嗽	13 (28.9)	0	0	8 (25.8)	0	0	6 (17.1)	0	0
呼吸困難	8 (17.8)	1 (2.2)	1 (2.2)	6 (19.4)	3 (9.7)	1 (3.2)	7 (20.0)	2 (5.7)	0
皮膚及び皮下組織 障害									
発疹	16 (35.6)	3 (6.7)	0	9 (29.0)	0	0	10 (28.6)	1 (2.9)	0

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象 (続き)

器官別大分類 基本語 (MedDRA 13.1/J15.1)	例数 (%)					
	CML-BC (3 次治療) 群 29 例			Ph+ALL 群 24 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	29 (100)	10 (34.5)	7 (24.1)	23 (95.8)	5 (20.8)	5 (20.8)
血液及びリンパ系障害						
貧血	8 (27.6)	3 (10.3)	2 (6.9)	9 (37.5)	3 (12.5)	0
血小板減少症	9 (31.0)	1 (3.4)	7 (24.1)	6 (25.0)	1 (4.2)	4 (16.7)
好中球減少症	4 (13.8)	2 (6.9)	2 (6.9)	3 (12.5)	1 (4.2)	1 (4.2)
胃腸障害						
下痢	19 (65.5)	2 (6.9)	0	15 (62.5)	0	1 (4.2)
悪心	14 (48.3)	1 (3.4)	0	12 (50.0)	0	0
嘔吐	14 (48.3)	2 (6.9)	0	11 (45.8)	1 (4.2)	0
腹痛	2 (6.9)	0	0	3 (12.5)	0	0
一般・全身障害及び投与部位の 状態						
発熱	6 (20.7)	0	0	11 (45.8)	1 (4.2)	0
疲労	7 (24.1)	1 (3.4)	1 (3.4)	5 (20.8)	0	0
無力症	0	0	0	5 (20.8)	0	0
感染症及び寄生虫症						
肺炎	6 (20.7)	3 (10.3)	0	3 (12.5)	0	1 (4.2)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	7 (24.1)	0	0	1 (4.2)	0	0
神経系障害						

器官別大分類 基本語 (MedDRA 13.1/J15.1)	例数 (%)					
	CML-BC (3 次治療) 群 29 例			Ph+ALL 群 24 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
頭痛	4 (13.8)	2 (6.9)	0	6 (25.0)	0	1 (4.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	3 (10.3)	0	0	1 (4.2)	0	0
呼吸困難	5 (17.2)	0	0	3 (12.5)	0	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	10 (34.5)	1 (3.4)	0	4 (16.7)	1 (4.2)	0

重篤な有害事象は①23/45 例 (51.1%)、②18/31 例 (58.1%)、③18/35 例 (51.4%)、④17/29 例 (58.6%)、⑤16/24 例 (66.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で肺炎 5 例 (11.1%)、血小板減少症及び頭痛各 4 例 (8.9%)、貧血及び胸水各 3 例 (6.7%)、白血球増加症及び発熱各 2 例 (4.4%)、②で肺炎 4 例 (12.9%)、貧血及び敗血症各 3 例 (9.7%)、頻脈、発熱、胸痛、血小板数減少、骨髄性白血病の芽球発症、胸水及び呼吸困難各 2 例 (6.5%)、③で発熱性好中球減少症及び発熱各 4 例 (11.4%)、悪心、骨髄性白血病の芽球発症、頭痛、急性腎不全及び胸水各 2 例 (5.7%)、④で肺炎 5 例 (17.2%)、悪心、嘔吐及び全身健康状態低下各 3 例 (10.3%)、発熱及び成長障害各 2 例 (6.9%)、⑤で発熱性好中球減少症 4 例 (16.7%)、肺炎 3 例 (12.5%)、白血球増加症、下痢、全身健康状態低下、頭痛及び呼吸不全各 2 例 (8.3%) であった。このうち、①の胸水 3 例、血小板減少症 2 例、②の肺炎及び胸水各 2 例、発熱、敗血症、血小板数減少及び呼吸困難各 1 例、③の発熱 2 例、発熱性好中球減少症及び悪心各 1 例、④の悪心及び嘔吐各 2 例、全身健康状態低下 1 例、⑤の下痢及び肺炎各 1 例は、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①10/45 例 (22.2%)、②8/31 例 (25.8%)、③1/35 例 (2.9%)、④5/29 例 (17.2%)、⑤4/24 例 (16.7%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で血小板減少症及び心嚢液貯留各 2 例 (4.4%)、②で血小板減少症 3 例 (9.7%) であった。このうち、①の血小板減少症及び心嚢液貯留各 2 例、②の血小板減少症 3 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(17) 海外第 I 相試験 (B1871024 試験)

有害事象は 500mg 錠剤 (基準処方錠剤) 群 15/21 例 (71.4%)、500mg 錠剤 (FR 錠) 群 16/22 例 (72.7%)、500mg 錠剤 (SR 錠) 群 15/22 例 (68.2%)、100mg カプセル剤群 14/22 例 (63.6%)、経口液剤群 14/21 例 (66.7%) 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、500mg 錠剤 (基準処方錠剤) 群 14/21 例 (66.7%)、500mg 錠剤 (FR 錠) 群 15/22 例 (68.2%)、500mg 錠剤 (SR 錠) 群 15/22 例 (68.2%)、100mg カプセル剤群 12/22 例 (54.5%)、経口液剤群 13/21 例 (61.9%) に認められた。各群で発現率が 20%以上の有害事象は、500mg 錠剤 (基準処方錠剤) 群で悪心 10 例 (47.6%)、下痢 6 例 (28.6%)、嘔吐 5 例 (23.8%)、500mg 錠剤 (FR 錠) 群で下痢 11 例 (50.0%)、悪心 9 例 (40.9%)、嘔吐 5 例 (22.7%)、500mg 錠剤 (SR 錠) 群で下痢 6 例 (27.3%)、悪心 5 例 (22.7%)、100mg カプセル剤群で下痢 8 例 (36.4%)、悪心 5 例 (22.7%)、経口液剤群で下痢 9 例 (42.9%) であった。このうち、500mg 錠剤 (基準処方錠剤) 群の悪心 6 例、嘔吐 5 例、下痢 1 例、500mg 錠剤 (FR 錠) 群の嘔吐 5 例、悪心 3 例、下痢 2 例、500mg 錠剤 (SR 錠) 群の下痢及び悪心各 1 例、100mg カプセル剤群の下痢 3 例、悪心 2 例、経口液剤群の下痢 3 例は中等度と判定され、その他の事象は軽度と判定された。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 500mg 錠剤 (SR 錠) 群 1/22 例 (4.5%)、経口液剤群 1/21 例 (4.8%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、500mg 錠剤 (SR 錠) 群で精巣炎 1 例、経口液剤群で嘔吐 1 例であった。このうち、経口液剤群の嘔吐 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(18) 海外第 I 相試験 (B1871025 試験)

有害事象は空腹時投与群 16/24 例 (66.7%)、食後投与群 15/23 例 (65.2%) 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空腹時投与群 14/24 例 (58.3%)、食後投与群 13/23 例 (56.5%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(19) 海外第 I / II 相試験 (B1871011 試験)

有害事象は本薬 400mg + Cape 1,000mg/m² 群 2/2 例 (100%)、本薬 400mg + Cape 750mg/m² 群 2/2 例 (100%)、本薬 300mg + Cape 1,000mg/m² 群 9/9 例 (100%)、本薬 300mg + Cape 750mg/m² 群 4/4 例 (100%)、本薬 300mg + Cape 625mg/m² 群 5/5 例 (100%)、本薬 200mg + Cape 1,000mg/m² 群 4/4 例 (100%)、本薬 200mg + Cape 750mg/m² 群 4/4 例 (100%)、本薬 200mg + Cape 625mg/m² 群 2/2 例 (100%) 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 400mg + Cape 1,000mg/m² 群 2/2 例 (100%)、本薬 400mg + Cape 750mg/m² 群 2/2 例 (100%)、本薬 300mg + Cape 1,000mg/m² 群 9/9 例 (100%)、本薬 300mg + Cape 750mg/m² 群 3/4 例 (75.0%)、本薬 300mg + Cape 625mg/m² 群 4/5 例 (80.0%)、本薬 200mg + Cape 1,000mg/m² 群 3/4 例 (75.0%)、本薬 200mg + Cape 750mg/m² 群 4/4 例 (100%)、本薬 200mg + Cape 625mg/m² 群 2/2 例 (100%) に認められた。本薬 400mg + Cape 1,000mg/m² 群で 2 例に認められた有害事象は下痢、本薬 400mg + Cape 750mg/m² 群で 2 例に認められた有害事象は下痢及び嘔吐、本薬 200mg + Cape 625mg/m² 群で 2 例に認められた有害事象は下痢であり、いずれも Grade 2 以下であった。本薬 300mg + Cape 1,000mg/m² 群、本薬 300mg + Cape 750mg/m² 群、本薬 300mg + Cape 625mg/m² 群、本薬 200mg + Cape 1,000mg/m² 群、本薬 200mg + Cape 750mg/m² 群のいずれかで 2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかで 2 例以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA 14.0/J15.1)	例数 (%)								
	本薬 300mg + Cape 1,000mg/m ² 群 9 例			本薬 300mg + Cape 750mg/m ² 群 4 例			本薬 300mg + Cape 625mg/m ² 群 5 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	9 (100)	4 (44.4)	0	4 (100)	1 (25.0)	0	5 (100)	3 (60.0)	1 (20.0)
胃腸障害									
下痢	8 (88.9)	0	0	3 (75.0)	0	0	3 (60.0)	1 (20.0)	0
悪心	4 (44.4)	0	0	1 (25.0)	0	0	2 (40.0)	0	0
嘔吐	2 (22.2)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
腹痛	3 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0
一般・全身障害及び投与 部位の状態									
疲労	5 (55.6)	0	0	1 (25.0)	0	0	3 (60.0)	1 (20.0)	0
粘膜の炎症	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査									
ALT 増加	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0
AST 増加	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0
心電図 QT 延長	0	0	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害									
食欲減退	3 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0
筋骨格系及び結合組織障 害									
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害									
頭痛	2 (22.2)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA 14.0/J15.1)	例数 (%)								
	本薬 300mg＋ Cape 1,000mg/m ² 群 9 例			本薬 300mg＋ Cape 750mg/m ² 群 4 例			本薬 300mg＋ Cape 625mg/m ² 群 5 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
浮動性めまい	1 (11.1)	0	0	0	0	0	2 (40.0)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎及び尿路障害									
尿失禁	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害									
呼吸困難	1 (11.1)	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (20.0)	0	0
咳嗽	2 (22.2)	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0
皮膚及び皮下組織障害									
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (33.3)	1 (11.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

いずれかで 2 例以上に認められた有害事象（続き）

器官別大分類 基本語 (MedDRA 14.0/J15.1)	例数 (%)					
	本薬 200mg＋Cape 1,000mg/m ² 群 4 例			本薬 200mg＋Cape 750mg/m ² 群 4 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	4 (100)	2 (50.0)	1 (25.0)	4 (100)	2 (50.0)	0
胃腸障害						
下痢	2 (50.0)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0
悪心	2 (50.0)	0	0	4 (100)	0	0
嘔吐	1 (25.0)	0	0	3 (75.0)	0	0
腹痛	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0
粘膜の炎症	1 (25.0)	0	0	0	0	0
臨床検査						
ALT 増加	0	0	0	0	0	0
AST 増加	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	0	0	0	2 (50.0)	0	0
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	2 (50.0)	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害						
頭痛	0	0	0	1 (25.0)	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	2 (50.0)	0	0
腎及び尿路障害						
尿失禁	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
呼吸困難	0	0	0	2 (50.0)	0	0
咳嗽	1 (25.0)	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害						
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (50.0)	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は本薬 400mg＋Cape 1,000mg/m² 群 1/2 例（50.0%）、本薬 300mg＋Cape

1,000mg/m²群 3/9 例 (33.3%)、本薬 300mg+Cape 625mg/m²群 2/5 例 (40.0%)、本薬 200mg+Cape 1,000mg/m²群 2/4 例 (50.0%)、本薬 200mg+Cape 750mg/m²群 2/4 例 (50.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、400mg+Cape 1,000mg/m²群で心房細動、胸痛及び呼吸困難各 1 例 (50.0%)、本薬 300mg+Cape 1,000mg/m²群で胃腸管閉塞、気管支炎、多形性神経膠芽細胞腫、悪性新生物及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例 (11.1%)、本薬 300mg+Cape 625mg/m²群で貧血、便秘、無力症及び不全片麻痺各 1 例 (20.0%)、本薬 200mg+Cape 1,000mg/m²群で気管支炎及び悪性新生物各 1 例 (25.0%)、本薬 200mg+Cape 750mg/m²群で脾癌及び腎機能障害各 1 例 (25.0%) であった。このうち、400mg+Cape 1,000mg/m²群の心房細動、胸痛及び呼吸困難各 1 例、本薬 200mg+Cape 750mg/m²群の腎機能障害 1 例は、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 300mg+Cape 1,000mg/m²群 3/9 例 (33.3%)、本薬 300mg+Cape 625mg/m²群 1/5 例 (20.0%)、本薬 200mg+Cape 1,000mg/m²群 3/4 例 (75.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 300mg+Cape 1,000mg/m²群で気管支炎、多形性神経膠芽細胞腫、悪性新生物及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例 (11.1%)、本薬 300mg+Cape 625mg/m²群で無力症及び不全片麻痺各 1 例 (20.0%)、本薬 200mg+Cape 1,000mg/m²群で疲労、悪性新生物及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 例 (25.0%) であった。このうち、本薬 200mg+Cape 1,000mg/m²群の疲労及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(20) 海外第Ⅱ相試験 (B1871009 試験)

有害事象は本薬 400mg+エキセメスタン群 14/14 例 (100%)、本薬 300mg+エキセメスタン群 27/28 例 (96.4%) 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本薬 400mg+エキセメスタン群 14/14 例 (100%)、本薬 300mg+エキセメスタン群 25/28 例 (89.3%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA 13.0/J15.1)	例数 (%)					
	本薬 400mg+エキセメスタン群 14 例			本薬 300mg+エキセメスタン群 28 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	14 (100)	7 (50.0)	1 (7.1)	27 (96.4)	11 (39.3)	0
胃腸障害						
下痢	13 (92.9)	0	1 (7.1)	15 (53.6)	3 (10.7)	0
悪心	11 (78.6)	1 (7.1)	0	15 (53.6)	2 (7.1)	0
嘔吐	8 (57.1)	1 (7.1)	0	12 (42.9)	1 (3.6)	0
便秘	1 (7.1)	0	0	9 (32.1)	0	0
一般・全身障害及び投与部位の 状態						
疲労	4 (28.6)	0	0	6 (21.4)	0	0
無力症	3 (21.4)	1 (7.1)	0	3 (10.7)	0	0
臨床検査						
ALT 増加	4 (28.6)	4 (28.6)	0	7 (25.0)	2 (7.1)	0
AST 増加	3 (21.4)	1 (7.1)	0	4 (14.3)	0	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	1 (7.1)	0	0	8 (28.6)	0	0
神経系障害						
頭痛	3 (21.4)	0	0	4 (14.3)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	3 (21.4)	0	0	3 (10.7)	1 (3.6)	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	4 (28.6)	0	0	4 (14.3)	0	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は本薬 400mg＋エキセメスタン群 4/14 例 (28.6%)、本薬 300mg＋エキセメスタン群 5/28 例 (17.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬 400mg＋エキセメスタン群で発熱性好中球減少症、心停止、心不全、下痢、電解質失調、水分過負荷、呼吸困難及び胸水各 1 例 (7.1%)、本薬 300mg＋エキセメスタン群で胸水 2 例 (7.1%)、下痢、全身健康状態低下、肺炎、糖尿病及び腎不全各 1 例 (3.6%) であった。このうち、本薬 400mg＋エキセメスタン群の下痢、水分過負荷及び呼吸困難各 1 例、本薬 300mg＋エキセメスタン群の下痢及び糖尿病各 1 例は、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 400mg＋エキセメスタン群 6/14 例 (42.9%)、本薬 300mg＋エキセメスタン群 3/28 例 (10.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 400mg＋エキセメスタン群で下痢 3 例 (21.4%)、心不全、腹痛、悪心、嘔吐、ALT 増加、AST 増加、水分過負荷及び呼吸困難各 1 例 (7.1%)、本薬 300mg＋エキセメスタン群で下痢 2 例 (7.1%)、悪心、嘔吐及び呼吸困難各 1 例 (3.6%) であった。このうち、本薬 400mg＋エキセメスタン群の下痢 3 例、腹痛、悪心、嘔吐、ALT 増加、AST 増加、水分過負荷及び呼吸困難各 1 例、本薬 300mg＋エキセメスタン群の下痢 2 例、悪心及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(21) 海外第Ⅱ相試験 (B1871010 試験)

有害事象は 16/16 例 (100%) 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 15/16 例 (93.8%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、下痢 13 例 (81.3%)、嘔吐 8 例 (50.0%)、悪心、ALT 増加及び発疹各 7 例 (43.8%)、AST 増加 5 例 (31.3%)、疲労及び呼吸困難各 4 例 (25.0%) であった。このうち、ALT 増加 4 例、AST 増加 3 例、発疹 2 例、下痢及び嘔吐各 1 例は Grade 3 又は 4 であった。

重篤な有害事象は 5/16 例 (31.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、ALT 増加 2 例 (12.5%)、心筋虚血、発熱、慢性胆嚢炎、胆石症、偶発的過量投与、AST 増加、低カリウム血症、発疹、下痢及び嘔吐各 1 例 (6.3%) であった。このうち、ALT 増加 2 例、心筋虚血、発熱、AST 増加、低カリウム血症、下痢及び嘔吐各 1 例は、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 4/16 例 (25.0%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加及び AST 増加各 2 例 (12.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(22) 海外第Ⅱ相試験 (B1871014 試験)

有害事象は 71/73 例 (97.3%) 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 61/73 例 (83.6%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、下痢 48 例 (65.8%)、悪心 40 例 (54.8%)、嘔吐 34 例 (46.6%)、疲労 19 例 (26.0%) であった。このうち、下痢 4 例、疲労 3 例、悪心及び嘔吐各 1 例は Grade 3 又は 4 であった。

重篤な有害事象は 24/73 例 (32.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、ALT 増加 3 例 (4.1%)、下痢、病勢進行、末梢性浮腫、AST 増加、乳房痛及び呼吸困難各 2 例 (2.7%) であった。このうち、ALT 増加 3 例、下痢及び AST 増加各 2 例、末梢性浮腫 1 例は、治験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 11/73 例 (15.1%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、無力症及び疲労各 2 例 (2.7%) であった。このうち、無力症及び疲労各 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、前治療に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病（以下、「CML」）に対する一定の有効性は示され、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。本薬は、*BCR-ABL* 融合遺伝子により産生され、CML 細胞の増殖等に関与している融合タンパク（Bcr-Abl）の Abl チロシンキナーゼ等を阻害し、CML 細胞の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、前治療に抵抗性又は不耐容の CML に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、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 26 年 8 月 14 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ボシュリフ錠 100mg
〔一 般 名〕	ボスチニブ水和物
〔申 請 者 名〕	ファイザー株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 12 月 25 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、前治療に抵抗性又は不耐容のフィラデルフィア染色体陽性（以下、「Ph+」）の慢性骨髄性白血病（以下、「CML」）患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (B1871006 試験) 及び国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験) の結果から、ボスチニブ水和物（以下、「本薬」）の有効性について、治療ラインごとにそれぞれ以下のように判断した。

- ・ イマチニブメシル酸塩（以下、「イマチニブ」）に抵抗性又は不耐容の Ph+CML に対する治療（以下、「2 次治療」）：
B1871006 試験において、イマチニブ不耐容の CML-慢性期（以下、「CML-CP」）並びにイマチニブ抵抗性又は不耐容の CML-急性期（以下、「CML-BC」）の患者のコホートで、事前に設定した統計学的仮説を満たさなかったこと（審査報告 (1) 「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 2) Ph+CML に対する有効性の評価結果について」の項参照）等から、本薬の有効性を期待できる結果は得られていないと考える。
- ・ 2 次治療としてのダサチニブ水和物（以下、「ダサチニブ」）又はニロチニブ塩酸塩水和物（以下、「ニロチニブ」）に抵抗性又は不耐容の Ph+CML に対する治療（以下、「3 次治療」）：
B1871006 試験及び B1871007 試験において、①CML-CP において細胞遺伝学的寛解（以下、「CyR」）が認められたこと、及び②CML-移行期（以下、「CML-AP」）及び CML-BC において全般的血液学的寛解（以下、「OHR」）又は血液学的完全寛解（以下、「CHR」）が認められたこと（審査報告 (1) 「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 2) Ph+CML に対する有効性の評価結果について」の項参照）から、CML の 3 次治療に対する治療選択肢が極めて限られることも考慮すると、本薬の一定の有効性は示されたと考える。

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。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、心臓障害、浮腫・体液貯留、胸水・心嚢液貯留、出血、過敏反応、感染症、肝機能障害、発疹、胃腸障害、膵炎・リパーゼ増加、間質性肺疾患、腎不全、肺高血圧症及び腫瘍崩壊症候群であった。したがって、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。

また、本薬の使用にあたって、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

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、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 下痢等の有害事象が外国人患者と比較して日本人患者で多く発現した原因として、外国人患者と比較して日本人患者の体重や体表面積が少ないことが考えられる。

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況と患者の体重及び体表面積との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の AUC の上昇に伴って発現率の増加傾向が認められた下痢及び発疹に関して（審査報告（1）「Ⅱ. 4. (ii) <提出された資料の概略>（7）2）曝露量と安全性との関連」の項参照）、これらの事象（全 Grade）の発現の有無と患者の体重又は体表面積との関連を、B1871006 試験、B1871007 試験及び B1871008 試験（国際共同第Ⅲ相試験）を基にそれぞれ検討した結果（下表）、明らかな差異は認められなかった。

下痢（全 Grade）の発現の有無別での体重及び体表面積

	体重*				体表面積*			
	発現あり		発現なし		発現あり		発現なし	
	例数 (%)	(kg)	例数 (%)	(kg)	例数 (%)	(m ²)	例数 (%)	(m ²)
B1871006 試験	461 (80.9)	77.74 ±21.57	106 (18.6)	76.41 ±20.26	438 (76.8)	1.89 ±0.28	103 (18.1)	1.88 ±0.28
B1871007 試験	60 (95.2)	58.88 ±9.82	3 (4.8)	78.30 ±15.24	60 (95.2)	1.63 ±0.16	3 (4.8)	1.92 ±0.22
B1871008 試験 (本薬群)	168 (67.7)	71.71 ±16.85	80 (32.3)	69.51 ±15.81	168 (67.7)	1.82 ±0.24	78 (31.5)	1.79 ±0.24

*：平均値±標準偏差

発疹（全 Grade）の発現の有無別での体重及び体表面積

	体重*				体表面積*			
	発現あり		発現なし		発現あり		発現なし	
	例数 (%)	(kg)	例数 (%)	(kg)	例数 (%)	(m ²)	例数 (%)	(m ²)
B1871006 試験	228 (40.0)	76.07 ±23.95	339 (59.5)	78.45 ±19.33	216 (37.9)	1.86 ±0.32	325 (57.0)	1.91 ±0.26
B1871007 試験	41 (65.1)	58.83 ±8.91	22 (34.9)	61.63 ±13.69	41 (65.1)	1.62 ±0.14	22 (34.9)	1.67 ±0.22
B1871008 試験 (本薬群)	79 (31.9)	71.26 ±17.66	169 (68.1)	70.87 ±16.02	79 (31.9)	1.80 ±0.26	167 (67.3)	1.81 ±0.23

*：平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている試験成績を基に、本薬投与による有害事象の発現と体重及び体表面積との関連について結論付けることは困難であることから、当該内容については、製造販売後調査等において引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供すべきと考える。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略>（4）臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、下記①及び②の患者に対して、本薬は治療選択肢の一つとなる

と判断した。一方、下記③の患者に対しては、本薬の臨床試験成績は得られておらず、本薬投与を推奨する根拠は得られていないと判断した。

- ① 3次治療以降の CML 患者
- ② イマチニブによる初回治療の治療歴を有する CML 患者のうち、ダサチニブ又はニロチニブの使用が適切でないと考えられる患者（ただし、B1871006 試験において事前に設定した統計学的仮説を満たさなかったイマチニブ不耐容の CML-CP 患者等を除く）
- ③ ダサチニブ又はニロチニブによる初回治療に抵抗性の CML 患者

また、機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (5) 効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の投与を推奨する根拠が得られていない患者集団も認められていることから、適切な患者選択が可能となるよう、添付文書の臨床成績の項に本薬の臨床試験の概要（臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等）を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」と設定することが適切であると判断した。

- ・ 未治療の CML に対する本薬の有効性は確立していない。
- ・ 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- ・ 前治療薬に不耐容の患者に本薬を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。

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

- ・ 上記③の患者に関して、下記の点等を考慮すると本薬の臨床的有用性を期待することも可能と考えることから、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項で本薬の投与対象から除外せずに、本薬投与の余地を残すべきと考える。
 - 2次治療としてのダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の CML に対して本薬の一定の有効性が示されたこと。
 - European Leukemia Net (ELN) recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 (Blood 2013; 122: 872-84)（以下、「ELN ガイドライン」）等の診療ガイドラインにおいて、上記③の患者に対する本薬投与が推奨されていること。
- ・ 効能・効果について、薬剤名を具体的に記載するのではなく「前治療」と記載した場合には、イマチニブ、ダサチニブ及びニロチニブ以外の薬剤（インターフェロン、ヒドロキシカルバミド等）による前治療歴のみを有する患者に対して本薬が投与される可能性があることから、本薬の適応患者が適切に選択されるように更なる注意喚起を検討すべきと考える。
- ・ イマチニブ、ダサチニブ及びニロチニブと同様に、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本薬を投与する旨を注意喚起すべきと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与が推奨される患者は、本薬の臨床的有用性が認められたイマチニブ、ダサチニブ又はニロチニブによる前治療歴を有する Ph+CML 患者のみであると考え。審査報告 (1) の作成時点では、添付文書の臨床成績の項において、患者の前治療歴を含む臨床試験の概要を記載することにより、本薬の適応患者を適切に選択することが可能となると考えていたが、専門協議における議論を踏まえ、更なる注意喚起が必要であると考え。最新の診療ガイドライン（ELN ガイドライン等）において、本薬はイマチニブ、ダサチニブ又はニロチニブによる前治療歴を有する患者に対して推奨される薬剤として記載されている

こと（審査報告（1）「Ⅱ．4．（iii）＜審査の概略＞（4）臨床的位置付けについて」の項参照）も考慮し、適応患者の選択にあたっては最新の診療ガイドライン等を参考とする必要がある旨を、効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起すべきと判断した。

また、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本薬を投与する旨の注意喚起について、審査報告（1）の作成時点では、染色体検査又は遺伝子検査により CML と診断され、かつイマチニブ、ダサチニブ又はニロチニブによる前治療歴を有する患者に対して投与される薬剤であることを考慮し、当該内容の注意喚起を行う必要性は乏しいと判断していた（審査報告（1）「Ⅱ．4．（iii）＜審査の概略＞（5）1）投与対象について」の項参照）。しかしながら、専門協議における議論を踏まえ、当該内容について、イマチニブ、ダサチニブ及びニロチニブと同様に、効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起すべきと判断した。

以上より、機構は、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 未治療の CML に対する本薬の有効性は確立していない。
- 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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、最新のガイドライン等を参考にして、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- 前治療薬に不耐容の患者に本薬を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。

（4）用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4．（iii）＜審査の概略＞（6）用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を「通常、成人にはボスチニブとして 1 日 1 回 500mg を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 600mg まで増量できる。」と設定した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 本薬の血中濃度が上昇するため、肝機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬の血中濃度が上昇するため、中等度以上の腎機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬の増量は、重篤な（Grade 3 以上）副作用がなく、下記のいずれかに該当する場合に限る。
 - 本薬を 8 週間投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合
 - 本薬を 12 週間投与しても、十分な細胞遺伝学的効果がみられない場合
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

血液系の副作用に対する本薬の減量・休薬・中止基準

副作用	処置
好中球数が 1,000/mm ³ 未満又は血小板数が 50,000/mm ³ 未満	好中球数が 1,000/mm ³ 以上及び血小板数が 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 休薬後 2 週間以内に回復した場合は、回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。2 週間以降に回復した場合は、1 回量を 100mg 減量した上で再開する。 これらの血球減少症が再発した場合、回復後 1 回量を 100mg 減量した上で再開する*。

*：1 日 1 回 300mg より低い用量を投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

非血液系の副作用に対する本薬の減量・休薬・中止基準

副作用	処置
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 5 倍超	施設正常値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 400mg1 日 1 回で投与を再開する。 休薬後 4 週間以内に回復しない場合は投与を中止する。
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 3 倍以上、ビリルビン値が施設正常値上限 2 倍以上及び ALP が施設正常値上限 2 倍未満	投与を中止する。
Grade 3 又は 4 の下痢	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は、400mg1 日 1 回で投与を再開する。
上記以外の非血液系中等度又は重度の副作用	回復するまで休薬する。回復後は、400mg1 日 1 回で投与を再開する。必要に応じて 500mg1 日 1 回へ増量する。

Grade は NCI-CTCAE ver3.0 による

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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者を対象に、調査予定症例数を 200 例、観察期間を 24 週間とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目は、申請者が重要な特定されたリスクであると考えている肝毒性、胃腸毒性、過敏反応、体液貯留、骨髄抑制、QT 延長、呼吸器感染症、出血、発疹及び肺炎・リパーゼ増加に加え、申請者が重要な潜在的リスクであると考えている事象のうち、イマチニブ、ダサチニブ及びニロチニブの添付文書の重大な副作用の項で注意喚起されている心毒性及び間質性肺疾患を設定することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. （iii）＜審査の概略＞（7）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬と他のチロシンキナーゼ阻害薬（以下、「TKI」）である既承認のイマチニブの安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかったものの、現時点で得られている日本人患者での本薬の安全性情報は限られていること等から、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の情報を医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

重点調査項目については、申請者が設定した項目に加えて、本薬投与時に注意を要すると考えられる有害事象である腎障害、肺高血圧症及び腫瘍崩壊症候群を設定する必要があると判断した。また、呼吸器感染症については、呼吸器に限定することなく感染症と設定し、心毒性及び QT 延長については、併せて心臓障害と設定すべきと判断した。なお、病期

別での安全性、他の TKI と本薬との交差不耐容及び本薬増量時の安全性についても情報収集・検討すべきと判断した。観察期間については、申請者が計画した設定で差し支えないと判断した。

調査予定症例数については、上記の重点調査項目の設定の変更を踏まえ、重点調査項目のうち最も発現率が低い事象についても収集可能となる例数として、700 例程度と設定することが一案であると判断した。

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。

機構は、上記の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 肝毒性 - 胃腸毒性 - 過敏反応 - 体液貯留 - 骨髄抑制 - 心臓障害 - 感染症 - 出血 - 発疹 - 膵炎・リパーゼ増加 - 間質性肺疾患 - 腎障害	- 腫瘍崩壊症候群 - 肺高血圧症 - 骨代謝異常 - 肝機能障害患者での使用 - 腎機能障害患者での使用	特になし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性（使用成績調査）		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 使用成績調査（計画の骨子（案）は下表参照） - 製造販売後臨床試験（B1871007 試験の継続） - 製造販売後臨床試験（B1871006 試験及び B1871008 試験の継続）	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び配布

使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者
観察期間	24 週間
予定症例数	659 例
主な調査項目	重点調査項目：肝毒性、胃腸毒性、過敏反応、体液貯留、骨髄抑制、心臓障害、感染症、出血、発疹、膵炎・リパーゼ増加、間質性肺疾患、腎障害、肺高血圧症及び腫瘍崩壊症候群 上記以外の主な調査項目：患者背景、本薬の使用状況、有害事象（臨床検査値の変動も含む）、有効性等

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。

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、5.3.5.2.1）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. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
26	下 15	40～60%程度の曝露が推定されることから、	40%の曝露が認められたことから、
56	7	心嚢液貯留/心不全/不安定狭心症/冠動脈疾患 1 例であった。当該 2 例以外に	心嚢液貯留、心不全、不安定狭心症/冠動脈疾患各 1 例であった。当該 4 例以外に
68	下 18	B1871007 試験において事前に	B1871006 試験において事前に

Ⅴ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識・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、機構は、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する。本薬は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

〔用法・用量〕 通常、成人にはボスチニブとして 1 日 1 回 500mg を食後経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 600mg まで増量できる。

〔警告〕 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又は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。

〔禁忌〕

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

1. 未治療の慢性骨髄性白血病に対する本剤の有効性は確立していない。

2. 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。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、最新のガイドライン等を参考にして、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
4. 前治療薬に不耐容の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〕

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の血中濃度が上昇するため、肝機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
3. 本剤の血中濃度が上昇するため、中等度以上の腎機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
4. 本剤の増量は、重篤な（グレード3以上）副作用がなく、下記のいずれかに該当する場合に限る。
 - 本剤を8週間投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合
 - 本剤を12週間投与しても、十分な細胞遺伝学的効果がみられない場合
5. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準

副作用	処置
好中球数が 1,000/mm ³ 未満又は血小板数が 50,000/mm ³ 未満	好中球数が 1,000/mm ³ 以上及び血小板数が 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 休薬後 2 週間以内に回復した場合は、回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。2 週間以降に回復した場合は、1 回量を 100mg 減量した上で再開する。 これらの血球減少症が再発した場合、回復後 1 回量を 100mg 減量した上で再開する*。

*：1 日 1 回 300mg より低い用量を投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

非血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準

副作用	処置
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 5 倍超	施設正常値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 400mg/日 1 回で投与を再開する。 休薬後 4 週間以内に回復しない場合は投与を中止する。
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 3 倍以上、ビリルビン値が施設正常値上限 2 倍以上及びアルカリホスファターゼが施設正常値上限 2 倍未満	投与を中止する。
グレード 3 又は 4 の下痢	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は、400mg/日 1 回で投与を再開する。
上記以外の非血液系中等度又は重度の副作用	回復するまで休薬する。回復後は、400mg/日 1 回で投与を再開する。必要に応じて 500mg/日 1 回へ増量する。

グレードは NCI-CTCAE ver3.0 による