

審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アイクルシグ錠15 mg
[一 般 名] ポナチニブ塩酸塩
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 8 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 9 月 9 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、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、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。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審查報告書

平成28年8月30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〕 アイクルシグ錠 15 mg

〔一般名〕 ポナチニブ塩酸塩

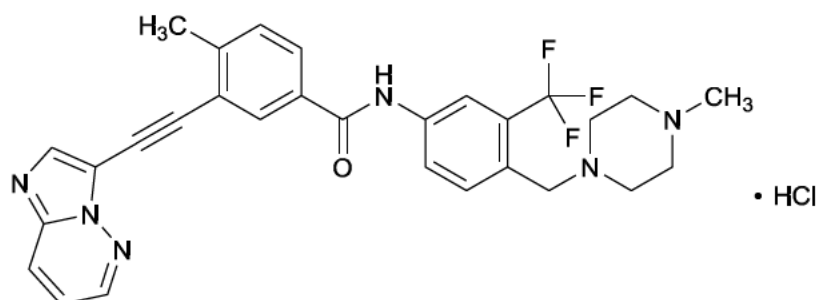
〔申請者〕 大塚製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成28年1月8日

[剤形・含量] 1錠中にポナチニブ塩酸塩 16.03 mg（ポナチニブとして 15 mg）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： $C_{29}H_{27}F_3N_6O \cdot HCl$

分子量：569.02

化学名：

(日 本 名) 3-[2-(イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル)エチニル]-4-メチル-*N*-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}ベンズアミド 一塩酸塩

(英 名) 3-[2-(Imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}benzamide monohydrochloride

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（27 薬）第 365 号、平成 27 年 9 月 14 日付け薬食審査
発 0914 第 1 号）

〔審査担当部〕 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及び再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病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判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、血管閉塞性事象、肝障害、肺炎、骨髄抑制、皮膚障害、感染症、不整脈、心不全、出血、体液貯留、高血圧、腫瘍崩壊症候群及び神経障害について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[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

再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

[用法・用量]

通常、成人にはポナチニブとして 45 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 28 年 7 月 22 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] アイクルシグ錠 15 mg
- [一 般 名] ポナチニブ塩酸塩
- [申 請 者] 大塚製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 1 月 8 日
- [剤形・含量] 1 錠中にポナチニブ塩酸塩 16.03 mg（ポナチニブとして 15 mg）を含有する錠剤
- [申請時の効能・効果] 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病
再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
- [申請時の用法・用量] 通常、成人にはポナチニブとして 45 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	22
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	28
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	36
8. 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	84
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	84

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABL	abelson murine leukemia virus oncogene	
ALL	acute lymphoid leukemia	急性リンパ性白血病
allo-HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ANC	absolute neutrophil count	絶対好中球数
AP-CML	accelerated phase-chronic myeloid leukemia	移行期慢性骨髄性白血病

AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCR	breakpoint cluster region	
BCR-ABL		BCR と ABL の融合タンパク
BCR-ABL ^{T315I}		ABL タンパクの 315 番目のトレオニン (T) がイソロイシン (I) に置換された (T315I) 変異を有する BCR-ABL
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	body mass index	体格指数
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BP-CML	blast phase-chronic myeloid leukemia	急性転化期慢性骨髄性白血病
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCyR	complete cytogenetic response	細胞遺伝学的完全奏効
CI	confidence interval	信頼区間
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CP-CML	chronic phase-chronic myeloid leukemia	慢性期慢性骨髄性白血病
CPK	creatine phospho kinase	クレアチンホスホキナーゼ
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRKL	v-crk avian sarcoma virus CT10 oncogene homolog-like	
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DEREK	Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge	
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
Efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
ELN	European LeukemiaNet	
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLT	high level term	高位用語
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IR	infrared spectroscopy	赤外吸収スペクトル
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MaHR	major hematologic response	血液学的大奏効
MCyR	major cytogenetic response	細胞遺伝学的大奏効
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版

mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐用量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン (CML)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, chronic myelogenous leukemia.	
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴スペクトル
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
$P_{app\ A \rightarrow B}$	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
Ph 染色体	philadelphia chromosome	フィラデルフィア染色体
Ph+ALL	philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia	フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PMR	post marketing requirement	市販後要件
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PRP	platelet-rich plasma	多血小板血漿
PT	preferred term	基本語
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1 日 1 回
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta QTcF$		QTcF のベースラインからの変化量
REMS	risk evaluation and mitigation strategies	リスク評価・リスク緩和戦略
SCID マウス	severe combined immunodeficient mice	重症複合型免疫不全マウス
SD ラット	Sprague-Dawley rat	
SmPC	summary of product characteristics	欧州製品概要
SMQ	standard MedDRA queries	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
STAT5	signal transducer and activator of transcription 5	
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
T3	triiodothyronine	トリヨードサイロニン
T315I 変異		ABL 遺伝子の 315 番目のトレオニン (T) がイソロイシン (I) に置換された変異
T4	thyroxine	サイロキシン
ULN	upper limits of normal	基準値上限
USPI	United States product insert	米国添付文書
UV/VIS	ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V1	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
101 試験		AP24534-07-101 試験
106 試験		AP24534-11-106 試験
109 試験		AP24534-11-109 試験

¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したポナチニブ塩酸塩
201 試験		AP24534-10-201 試験
301 試験		AP24534-12-301 試験
イマチニブ		イマチニブメシル酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
進行期患者		AP-CML、BP-CML 及び Ph+ALL 患者
申請		製造販売承認申請
ダサチニブ		ダサチニブ水和物
ニロチニブ		ニロチニブ塩酸塩水和物
ヌードマウス		胸腺欠損マウス
ボスチニブ		ボスチニブ水和物
本薬		ポナチニブ塩酸塩

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

Ph 染色体は、造血幹細胞における 9 番及び 22 番染色体の相互転座によって出現した異常染色体である。Ph 染色体により産生された BCR-ABL は恒常的に活性化しており、Ph 染色体を有する白血病細胞の増殖に関与していると考えられ、CML 及び Ph+ALL の発症原因となっている。

本薬は、米国 Ariad 社により創製された、ABL 阻害作用を有する低分子化合物である。本薬は ABL を阻害することにより、Ph 染色体を有する白血病細胞の増殖を抑制すると考えられている。また、本薬は、既承認薬のダサチニブ、ニロチニブ等に対して抵抗性を示す BCR-ABL^{T315I} 等の点突然変異を有する BCR-ABL に対して阻害作用を示すこと等から、当該既承認薬に対して抵抗性を示す CML 及び Ph+ALL への有効性が期待されている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Ariad 社により、再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（101 試験）が 2009 年 1 月から実施された。また、米国 Ariad 社により、ダサチニブ若しくはニロチニブに抵抗性若しくは不耐容、又は T315I 変異を有する CP-CML、AP-CML、BP-CML 及び Ph+ALL 患者を対象とした第 II 相試験（201 試験）が 2010 年 9 月から実施された。

米国及び EU では、201 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2012 年 6 月及び 8 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2012 年 12 月に「Iclusig (ponatinib) is indicated for the treatment of adult patients with chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukemia (CML) that is resistant or intolerant to prior tyrosine kinase inhibitor therapy or Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) that is resistant or intolerant to prior tyrosine kinase inhibitor therapy.」、EU では 2013 年 6 月に「Iclusig is indicated in adult patients with chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML) who are resistant to dasatinib or nilotinib; who are intolerant to dasatinib or nilotinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ALL) who are resistant to dasatinib; who are intolerant to dasatinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation.」を効能・効果として、それぞれ承認された。

米国では承認後、101 試験及び 201 試験の追跡調査により、本薬投与による血管閉塞性事象の発現リスクが明らかとなったことを踏まえ、2013 年 10 月に、FDA の要請により、当該事象に対する安全性確保の方策が確定するまでの間、一時的に本薬の販売が中止された。米国 Ariad 社は、FDA からの要請への対応として、①当該事象に対する添付文書の改訂及び REMS の策定、並びに②当該事象の発現率、リスク因子等を評価することを目的とした製造販売後臨床試験を行うこととした。2013 年 12 月に当該対応が FDA により了承され、2014 年 1 月には、効能・効果が「Iclusig is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with T315I-positive chronic myeloid leukemia (chronic phase, accelerated phase, or blast phase) or T315I-positive Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) and treatment of adult patients with chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukemia or Ph+ALL for whom no other tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy is indicated.」に変更された上で、本薬の販売が再開された。

なお、2016 年 5 月時点において、本薬は、CML 及び ALL に係る効能・効果にて 36 カ国で承認されている。

今般、106 試験及び 201 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。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1.1 特性

[illegible]

原薬は[]¹⁾、[]²⁾、[]³⁾ 及び []⁴⁾ を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- 重要工程として、2段階の[]反応による[]⁵⁾合成工程 []による[]⁶⁾合成工程、[]反応によるポナチニブ遊離塩基合成工程及びポナチニブ塩酸塩形成工程が設定され、それぞれの工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（塩化物の定性反応及び IR）、塩化物の定量、純度試験（重金属、類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX（GC）、

1) [REDACTED]

2) _____

3) [REDACTED]

4) [REDACTED]

5) [REDACTED]

6) [REDACTED]

（GC）並びに（GC）及び（分析法）、水分、粒子径、定量法（HPLC）及び結晶形が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）＋	36 カ月
加速試験	パイロットスケール：3 ロット	40℃	75%RH	高密度ポリエチレン製ドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 16.03 mg（ポナチニブとして 15 mg）を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ II ホワイトが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、フィルムコーティング、バルク錠包装及び充填・包装・表示からなる工程により製造される。

重要工程として、工程及び工程が設定され、工程、工程及び工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC 及び UV/VIS）、純度試験（類縁物質（HPLC））、水分、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	25℃	60%RH	高密度ポリエチレン製ボトル＋乾燥剤	18 カ月
		30℃	75%RH		
加速試験	実生産スケール：3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、高密度ポリエチレン製ボトルに乾燥剤とともに入れ、遮光し室温で保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 各種キナーゼに対するリン酸化阻害作用（CTD 4.2.1.1-07、4.2.1.1-08、4.3-22）

108 種類のヒトキナーゼ（組換えタンパク）に対する本薬のリン酸化阻害作用が、 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ -ATP の基質への取込みを指標に検討された。その結果、 IC_{50} 値（個別値）がいずれも 5 nmol/L 未満であったキナーゼは表 3 のとおりであった。

表 3 各種ヒトキナーゼ（組換えタンパク）に対する本薬のリン酸化阻害作用

キナーゼ	IC_{50} 値 (nmol/L)	キナーゼ	IC_{50} 値 (nmol/L)	キナーゼ	IC_{50} 値 (nmol/L)
ABL	0.36、0.38	EPHB2/HEK5	0.53、0.73	KIT ^{V560G}	0.36、0.45
ABL ^{H396P}	0.32、0.36	EPHB3	1.03、1.20	LCK	0.25、0.31
ABL ^{M351T}	0.28、0.32	FGFR1	1.94、2.52	LYN	0.22、0.25
ABL ^{Q252H}	0.40、0.48	FGFR2	1.44、1.85	LYNB	0.20、0.24
ABL ^{T315I}	2.02、2.04	FGFR2 ^{N549H}	0.42、0.48	PDGFR α	1.01、1.17
ABL ^{Y253F}	0.28、0.31	FGR	0.40、0.51	PDGFR α ^{T674I}	2.83、3.20
ABL2/ARG	0.75、0.77	FLT1/VEGFR1	3.77、3.58	PDGFR α ^{V561D}	0.76、0.92
EPHA2	2.05、2.22	FLT4	1.67、2.84	RET	0.11、0.20
EPHA4	1.04、1.14	FRK/PTK5	1.14、1.37	RET ^{V804L}	3.55、3.78
EPHA5	0.64、0.73	FYN	0.35、0.38	RET ^{V804M}	1.22、1.63
EPHA8	2.30、2.61	HCK	0.07、0.14	YES	0.80、0.98
EPHB1	1.12、1.20	KDR/VEGFR2	2.84、2.96		

n=2（個別値）

ヒト ABL（組換えタンパク）に対する本薬及び本薬の代謝物である AP24600（加水分解体）のリン酸化阻害作用が、 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ -ATP の基質への取込みを指標に検討された。その結果、ヒト ABL（組換えタンパク）に対する本薬及び AP24600 の IC_{50} 値は表 4 のとおりであった。

表 4 ヒト ABL（組換えタンパク）に対する本薬及び AP24600 のリン酸化阻害作用

キナーゼ	IC_{50} 値 (nmol/L)	
	本薬	AP24600
ABL	0.40、0.52	>3,000、>3,000
ABL ^{T315I}	0.49、0.61	>3,000、>3,000

n=2（個別値）

ヒト ABL（組換えタンパク）に対する本薬及び本薬の代謝物である AP24567（N-脱メチル体）のリン酸化阻害作用が、時間分解蛍光共鳴エネルギー転移（TR-FRET）法により検討された。その結果、ヒト ABL（組換えタンパク）に対する本薬及び AP24567 の IC_{50} 値は表 5 のとおりであった。

表 5 ヒト ABL（組換えタンパク）に対する本薬及び AP24567 のリン酸化阻害作用

キナーゼ	IC_{50} 値 (nmol/L)	
	本薬	AP24567
ABL	8.7±6.0	2.3
ABL ^{T315I}	40±17.2	17.6

平均値±標準偏差（n=1 の場合は個別値）、n=1 又は 10

3.1.2 BCR-ABL を発現する細胞株に対するアポトーシス誘導作用 (CTD 4.2.1.1-02)

BCR-ABL を発現するヒト CML 由来 K562 細胞株及び BCR-ABL 融合遺伝子を導入したマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株を用いて、本薬、ニロチニブ及びダサチニブのアポトーシス誘導作用が、カスパーゼ 3/7 の活性を指標に検討された。その結果、各細胞株におけるカスパーゼ 3/7 活性に対する本薬、ニロチニブ及びダサチニブの EC₅₀ 値は表 6 のとおりであった。

表 6 BCR-ABL 発現細胞株に対する本薬、ニロチニブ及びダサチニブのアポトーシス誘導作用

細胞株	EC ₅₀ 値 (nmol/L)		
	本薬	ニロチニブ	ダサチニブ
K562	2±0.4	34±13	2±0.5
BCR-ABL 融合遺伝子導入 Ba/F3	16±3	332±54	17±2
BCR-ABL ^{T315I} 融合遺伝子導入 Ba/F3	57±16	>5,000	>5,000

平均値±標準偏差、n=3

3.1.3 BCR-ABL シグナル伝達経路に対する阻害作用

3.1.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-03)

K562 細胞株、及び BCR-ABL 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株を用いて、BCR-ABL 及び BCR-ABL の下流シグナル分子である CRKL に対する本薬、ニロチニブ及びダサチニブのリン酸化阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、各細胞株における BCR-ABL 及び CRKL のリン酸化に対する本薬、ニロチニブ及びダサチニブの IC₅₀ 値は表 7 のとおりであった。

表 7 BCR-ABL 及び CRKL に対する本薬、ニロチニブ及びダサチニブのリン酸化阻害作用

細胞株	標的タンパク	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		
		本薬	ニロチニブ	ダサチニブ
K562	BCR-ABL	6.7±0.5	21.2±1.8	0.28, 0.89
	CRKL	68.1±34.8	606.9±226.4	16.1±0.4
BCR-ABL 融合遺伝子導入 Ba/F3	BCR-ABL	24.9±16.6	41.4, 65.6	2.1, 5.7
	CRKL	82.7±29	125.1±110	14.8, 22.5
BCR-ABL ^{T315I} 融合遺伝子導入 Ba/F3	BCR-ABL	78.2±46.1	>1,000	>1,000
	CRKL	579.8±120.7	>1,000	>1,000

平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、n=2~4

3.1.3.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-12、4.2.1.1-13)

K562 細胞株を皮下移植した SCID マウス (3~5 例/群) に、腫瘍体積が約 800 mm³ に達した時点で、本薬 1、2.5、5 及び 10 mg/kg が単回経口投与され、投与 2、6、16 及び 24 時間後における腫瘍内の BCR-ABL 及び CRKL に対する本薬のリン酸化阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬 2.5 mg/kg の投与により一過性の、本薬 5 及び 10 mg/kg 投与により持続的な、BCR-ABL に対するリン酸化阻害作用が認められ、本薬 10 mg/kg 投与により一過性の CRKL に対するリン酸化阻害作用が認められた。

BCR-ABL^{T315I} 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株を皮下移植したヌードマウス (3~5 例/群) に、腫瘍体積が約 500 mm³ に達した時点で、本薬 2.5、5、10 及び 30 mg/kg が単回経口投与され、投与 2、6、16 及び 24 時間後における腫瘍内の BCR-ABL 及び CRKL に対する本薬のリン酸化阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬 10 mg/kg 投与により一過性の、本薬 30 mg/kg 投与により持続的な、BCR-ABL に対するリン酸化阻害作用が認められた。いずれの用量においても CRKL に対するリン酸化阻害作用は認められなかった。

3.1.4 変異型 BCR-ABL に対する作用 (CTD 4.2.1.1-05)

N-エチル-N-ニトロソウレアを曝露させて突然変異を誘発させた、BCR-ABL 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株に対する本薬 10、20 及び 40 nmol/L の増殖抑制作用が検討された。その結果、本薬 10 又は 20 nmol/L 処理では種々の変異型 BCR-ABL を発現する Ba/F3 細胞株の増殖が認められたが、本薬 40 nmol/L 処理では認められなかった。

3.1.5 BCR-ABL を発現する悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.5.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-04)

BCR-ABL を発現するヒト CML 由来 K562、KY01 及び LAMA 細胞株、並びに BCR-ABL を発現しないヒト AML 由来 Marimo、HEL 及び CMK 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、各細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値は表 8 のとおりであった。

表 8 ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
K562	3.9±1.5	Marimo	2,215.1±193.8
KY01	0.4±0.3	HEL	2,521.5±159.6
LAMA	0.3±0.2	CMK	1,652.2±299.0

平均値±標準偏差、n=3

3.1.5.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-14)

K562 細胞株を皮下移植した SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 200 mm³ に達した時点 (第 0 日目) から、本薬 1、2.5、5 及び 10 mg/kg が 18 日間連日経口投与、又は本薬 30 mg/kg が第 0、3、7、10、14 及び 17 日目に経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、溶媒 (25 mmol/L クエン酸緩衝液 (pH 2.75)) 群と比較して、すべての用量の本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制 (p<0.01、Dunnnett 検定) が認められた。

3.1.6 BCR-ABL 融合遺伝子導入細胞株に対する作用

3.1.6.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-01、4.2.1.1-04、4.2.1.1-06、4.3-22)

BCR-ABL 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、各細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値は表 9 のとおりであった。

表 9 BCR-ABL 融合遺伝子導入細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

点突然変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	点突然変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	点突然変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
なし	0.5±0.4	Y253H	6.2±5.7	F317L	1.1±0.8
M244V	2.2±1.9	E255K	13.7±5.5	F317V	9.5±6.5
G250E	4.1±2.8	E255V	35.7±27.4	M351T	1.5±1.2
Q252H	2.2±1.6	T315A	1.6±1.4	F359V	10.4±6.1
Y253F	2.8±0.5	T315I	11.4±6.4	H396P	1.1±1.2

平均値±標準偏差、n=3

BCR-ABL 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株に対する本薬及び本薬の代謝物である AP24600 の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、各細胞株に対する本薬及び AP24600 の IC₅₀ 値は表 10 のとおりであった。

表 10 BCR-ABL 融合遺伝子導入細胞株に対する本薬及び AP24600 のリン酸化阻害作用

点突然変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	
	本薬	AP24600
なし	1.3	> 10,000
T315I	5.0	> 10,000

n=1

BCR-ABL 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株に対する本薬及び本薬の代謝物である AP24567 の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、各細胞株に対する本薬及び AP24567 の IC₅₀ 値は表 11 のとおりであった。

表 11 BCR-ABL 融合遺伝子導入細胞株に対する本薬及び AP24567 のリン酸化阻害作用

点突然変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	
	本薬	AP24567
なし	1.2±0.7	3.0、5.1
T315I	8.8±4.2	25.7、42.8

平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、n=2、54 又は 57

BCR-ABL 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株に対する本薬、イマチニブ、ニロチニブ及びダサチニブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、各細胞株に対する本薬、イマチニブ、ニロチニブ及びダサチニブの IC₅₀ 値は表 12 のとおりであった。

表 12 BCR-ABL 融合遺伝子導入細胞に対する本薬、イマチニブ、ニロチニブ及びダサチニブの増殖抑制作用

点突然変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
	本薬	イマチニブ	ニロチニブ	ダサチニブ
なし	0.8±0.2	461.5±142.1	21±2.8	0.9±0.1
Y253F	0.9±0.1	3,111.3±661.9	65.7±6.4	0.6±0.1
E255K	3.2±0.8	3,731.3±915.2	106.0±8.7	1.5±0.04
T315I	7.8±2.3	> 10,000	> 10,000	> 10,000
M351T	1.0±0.2	1,429.0±275.1	13.0±3.0	0.9±0.2
H396P	0.6±0.1	995.5±41.6	19.7±5.8	0.4±0.1

平均値±標準偏差、n=6

3.1.6.2 in vivo (CTD 4.2.1.1-09、4.2.1.1-10、4.2.1.1-11)

BCR-ABL 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株を静脈内移植した SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬の生存期間が検討された。移植後第 3 日目から、本薬 0.5、1、2.5、5 及び 10 mg/kg が 19 日間連日経口投与された結果、溶媒 (25 mmol/L クエン酸緩衝液 (pH 2.75)) 群と比較して、すべての用量の本薬群で統計学的に有意な生存期間の延長 (0.5 mg/kg 群: $p < 0.05$ 、1、2.5、5 及び 10 mg/kg 群: $p < 0.01$ 、log-rank 検定) が認められた。

BCR-ABL^{T315I} 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株を静脈内移植した SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬の生存期間が検討された。移植後第 3 日目から、本薬 1.25、2.5、5、15 及び 25 mg/kg が 19 日間連日経口投与された結果、溶媒 (25 mmol/L クエン酸緩衝液 (pH 2.75)) 群と比較して、本薬 5、15 及び 25 mg/kg 群で統計学的に有意な生存期間の延長 ($p < 0.01$ 、log-rank 検定) が認められた。

BCR-ABL^{T315I} 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株を皮下移植したヌードマウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 500 mm³ に達した時点から、本薬 2.5、5、10、30 及び 50 mg/kg が 19 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、溶媒 (25 mmol/L ク

エン酸緩衝液 (pH 2.75)) 群と比較して、本薬 10、30 及び 50 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制 ($p < 0.01$ 、Dunnett 検定) が認められた (図 1)。

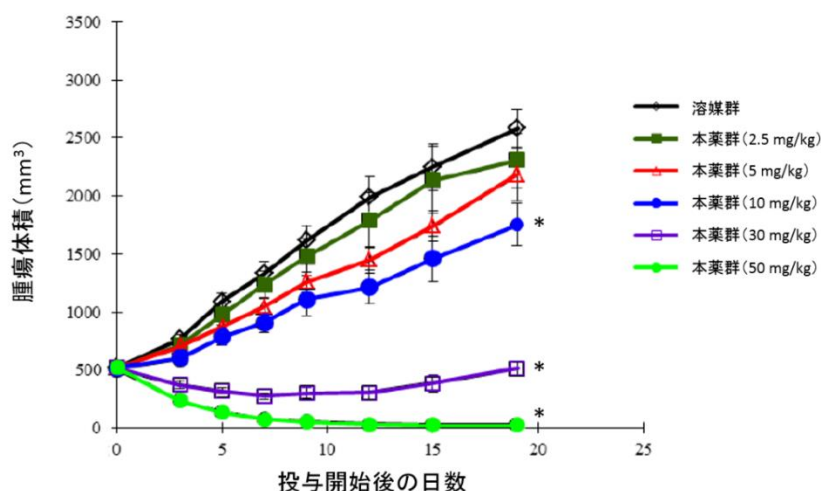


図 1 $BCR-ABL^{T315I}$ 遺伝子導入 Ba/F3 細胞株を皮下移植したマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n=8、平均値±標準誤差、*：溶媒群に対して $p < 0.01$ (Dunnett 検定)

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 FLT3 シグナル伝達経路に対する阻害作用 (CTD4.2.1.2-01)

FLT3-ITD を発現するヒト AML 由来 MV-4-11 細胞株を皮下移植したヌードマウスに、腫瘍体積が約 325 mm³ に達した時点で、本薬 1、2.5、5 及び 10 mg/kg が単回経口投与され、投与 6 時間後における腫瘍内の FLT3 及び STAT5 に対する本薬のリン酸化阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬 2.5 mg/kg 以上の投与により、FLT3 及び STAT5 に対するリン酸化阻害作用が認められた。

3.2.2 FLT3-ITD を発現する悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD4.2.1.2-01、4.2.1.2-02)

MV-4-11 細胞株及び野生型 FLT3 を発現するヒト ALL 由来 RS4;11 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、MV-4-11 及び RS4;11 細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値は、それぞれ 2 及び >100 nmol/L であった。

MV-4-11 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 250 mm³ に達した時点から、本薬 1、2.5、5 及び 10 mg/kg が 21 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、溶媒 (25 mmol/L クエン酸緩衝液 (pH 2.75)) 群と比較して、本薬 2.5、5 及び 10 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制 ($p < 0.01$ 、Dunnett 検定) が認められた。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-02、4.2.1.3-03、4.2.1.3-04)

マウス (10 例/群) に本薬 10、30 及び 100 mg/kg が単回経口投与され、一般行動、神経反射、運動機能、体温、自発運動量及び運動協調性に対する影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-01)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は 2.33 µmol/L であった。

3.3.2.2 心拍数、血圧及び心電図に対する影響 (CTD 4.2.1.3-08)

イヌ (4 例) に本薬 2、5 及び 10 mg/kg が順次単回経口投与され、心拍数、血圧及び心電図に対する影響が検討された。その結果、本薬 10 mg/kg 投与により、一過性の QTc 間隔延長が認められた。QTc 間隔延長については、投与後 60 及び 75 分で認められたものの、投与後 90 分には回復しており、血中本薬濃度が C_{max} に達すると予想される時点 (投与後 8 時間) 以前に回復したことから、当該所見と本薬投与の関連は低いと考える、と申請者は説明している。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-06)

ラット (4 例/群) に本薬 3、10 及び 30 mg/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対する影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.4 その他 (CTD 4.2.1.3-05、4.2.1.3-07、4.2.1.3-09)

ラット (10 例/群) に本薬 3、10 及び 30 mg/kg が単回経口投与され、尿量、尿 pH、電解質濃度、電解質排泄量、腸管運動及び胃内容排出能に対する影響が検討された。その結果、すべての投与群において、尿量及び電解質排泄量の増加、並びに胃内容排出量の低下が認められた。ただし、当該所見については、本薬の臨床試験において、①尿量及び電解質排泄量の増加に関連する事象として、多尿症、低ナトリウム血症及び低カルシウム血症が認められたが、当該事象の発現頻度は低く、多くは非重篤な事象であったこと、並びに②胃内容排出能の低下に関連する事象は認められなかったことを考慮すると、臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

ヒト PRP 及び全血試料を用いて、血小板凝集に対する本薬 0.07、0.7 及び 7 µg/mL の影響が検討された。その結果、本薬 7 µg/mL により、ヒト PRP 及び全血試料において、血小板凝集阻害が認められた。ただし、当該所見について、本薬 0.07 及び 0.7 µg/mL では血小板凝集阻害は認められておらず、臨床推奨用量である 45 mg を投与した際の定常状態における血漿中本薬の C_{max} (111 ng/mL、6.2.1.1 参照) を考慮すると、臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、ABL 阻害作用を有する既承認薬であるイマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ及びボスチニブに対して抵抗性を示す CML 及び Ph+ALL に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序並びに ABL 阻害作用を有する既承認薬であるイマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ及びボスチニブに抵抗性を示す CML 及び Ph+ALL に対する本薬の有効性について、以下のよう

CML 及び Ph+ALL 患者の多くは ABL 阻害作用を有する既承認薬に対して抵抗性を示すようになることが報告されており (J Mol Diagn 2009; 11: 4-11 等)、当該抵抗性を示す機序として、ABL キナーゼドメインの点突然変異 (Y253F、T315I 等) 等が報告されている (Blood 2011; 118: 1208-15 等)。また、各点突然変異を有する BCR-ABL に対する阻害活性については、既承認薬間で差異があるものの、BCR-ABL^{T315I} に対してはすべての既承認薬が阻害作用を示さないことが報告されている (Blood 2006; 108: 28-37 等)。

本薬は、BCR-ABL に結合して ABL のキナーゼ活性を阻害する点では既承認薬と同様であるが、BCR-ABL^{T315I} 等の点突然変異を有する BCR-ABL に対しても阻害作用を示し、BCR-ABL^{T315I} を発現する腫瘍の増殖を抑制したこと (3.1.6 参照) 等から、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ及びボスチニブに抵抗性を示す CML 及び Ph+ALL に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ及びボスチニブに対して抵抗性を獲得する機序と本薬の有効性との関連については、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重要となる可能性があるため、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は、遊離塩基換算量で記載する。

動物における本薬の PK は、マウス、ラット及びサル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、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌性マウスに本薬 2.5、5、10、30 及び 100 mg/kg を単回経口投与し、本薬及び本薬の代謝物である AP24567 (N-脱メチル化体) の血漿中濃度が検討された (表 13)。本薬 2.5~30 mg/kg 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね線形性を示した。一方、10 又は 30 mg/kg 投与時と比較して、100 mg/kg 投与時では C_{max} 及び AUC_{inf} の用量比を上回る上昇、並びに $t_{1/2}$ の延長が認められた。当該理由について、本薬の消化管における加水分解反応及び肝代謝が飽和したこと等に起因すると考える、と申請者は説明している。100 mg/kg 投与時における、本薬に対する AP24567 の C_{max} 及び AUC の比はそれぞれ 0.20 及び 0.22 であった。AP24567 の $t_{1/2}$ は 1.8 時間であり、本薬と比較して速やかに消失した。

雄性ラットに本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与若しくは本薬 15 mg/kg を単回経口投与、又は雄性サルに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与し、7 日間の休薬後に本薬 15 mg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 13)。ラット及びサルにおける本薬の血液/血漿中濃度比をそれぞれ 1.13 及び 1.11 (4.2.3 参照、検討された濃度範囲の平均値) として算出した血液中の CL はそれぞれ 23.5 及び 7.84 mL/min/kg であり、それぞれラット及びサルの肝血流量 (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) の 42.5 及び 18.0% に相当した。ラット及びサルにおける V_{ss} は、それぞれラット及びサルの血液量 (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) の 328 及び 35 倍に相当したことから、本薬は血管外の組織に広範に分布することが示唆された、と申請者は説明している。

表 13 各動物種における本薬の PK パラメータ（単回静脈内又は経口投与）

動物種	投与量 (投与経路)	性別	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	F
マウス*1	2.5 mg/kg (経口)	雌	47.7	2.0	485	3.6	—	—	—
	5 mg/kg (経口)	雌	123	2.0	995	3.2	—	—	—
	10 mg/kg (経口)	雌	210	2.0	2,086	3.2	—	—	—
	30 mg/kg (経口)	雌	416	2.0	4,714	2.9	—	—	—
	100 mg/kg (経口)	雌	3,907	2.0	36,609	4.7	—	—	—
ラット*2	3 mg/kg (静脈内)	雄	—	—	3,088 ±2,090	9.7 ±1.7	27 ±24	18 ±12	—
	15 mg/kg (経口)	雄	453 ±68.7	6.0*4 (6.0, 6.0)	8,320 ±1,786	10 ±2.2	—	—	54 ±12
サル*3	1 mg/kg (静脈内)	雄	1,219 ±525	—	2,096 ±772	5.3 ±2.6	8.7 ±2.4	2.6 ±0.9	—
	15 mg (経口)	雄	96 ±57	4.0*4 (4.0, 4.0)	942 ±438	7.1 ±2.3	—	—	21 ±14

算術平均値±標準偏差、*1：PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=3) に基づき算出、*2：n=3、

*3：n=5、*4：中央値（範囲）、—：算出せず

雄性ラットに本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 15 mg/kg を単回経口投与し、本薬の代謝物である AP24600 の血漿中濃度が検討された。その結果、本薬に対する AP24600 の AUC_t の比は、静脈内及び経口投与時にそれぞれ 0.37 及び 1.49 であった。また、静脈内投与時の AP24600 の AUC_t（算術平均値±標準偏差）は、頸静脈 (481±432 ng・h/mL) と門脈 (512±416 ng・h/mL) で同程度であった。以上より、AP24600 の生成は、肝臓ではなく消化管で起こると考えられる、と申請者は説明している。

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに本薬 1.5 及び 3.0 mg/kg を QD、14 日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 14）。本薬の C_{max} 及び AUC_t は、いずれの測定日においても、検討された用量範囲で概ね線形性を示した。また、本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。

表 14 本薬の PK パラメータ*（雌雄ラット、14 日間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg/日)	測定対象	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _t (ng・h/mL)		t _{1/2} (h)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	1.5	本薬	34.1	42.2	8	8	484	539	7.23	7.21
		AP24600	52.4	54.6	4	4	424	527	5.73	5.44
	3	本薬	88.1	81.5	8	8	1,087	1,100	5.66	—
		AP24600	83.4	113	1	4	830	1,080	5.38	6.99
7	1.5	本薬	35.1	42.5	8	4	528	616	7.55	—
		AP24600	49.4	72.4	4	4	445	670	5.60	5.63
	3	本薬	76.5	74.1	8	8	1,282	1,127	—	—
		AP24600	134	156	1	1	1,271	1,484	5.74	8.06
14	1.5	本薬	36.3	50.2	8	4	652	700	—	—
		AP24600	52.7	97.5	4	4	543	876	6.10	6.47
	3	本薬	92.3	94.8	8	8	1,723	1,615	—	—
		AP24600	167	222	1	1	1,695	2,198	5.91	10.2

*：PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=5) に基づき算出、—：算出せず

4.1.3 in vitro における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 0.5、1 及び 5 µmol/L の P_{app} A→B はそれぞれ 4.56×10⁻⁶、4.30×10⁻⁶ 及び 4.46×10⁻⁶ cm/秒であった。ヒトにおいて、

$P_{app\ A\rightarrow B}$ と吸収率（経口投与された薬物量に対する割合）との間には相関が認められ、 $P_{app\ A\rightarrow B}$ が 1.0×10^{-6} cm/秒を超える薬剤の吸収率が 89%以上であったこと（Biochem Biophys Res Commun 1991; 175: 880-5）を考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える、と申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラット及び雄性アルビノラットに ^{14}C 標識体 9.86 及び 10.17 mg/kg をそれぞれ単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により放射能の組織分布が検討された。その結果、有色ラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において組織内放射能濃度は投与 8 時間後までに最高値を示した。有色ラットにおいて検討されたすべての組織⁷⁾のうち、中枢神経系の組織（小脳、大脳、髄質及び脊髄）、精巣、骨及び水晶体以外の組織における組織内放射能濃度の最高値は、血液中放射能濃度の最高値（1.792 $\mu\text{g Eq./g}$ ）よりも高値を示した。投与 672 時間後において、眼のブドウ膜（46.66 $\mu\text{g Eq./g}$ ）、脳の髄膜（6.70 $\mu\text{g Eq./g}$ ）、副腎（2.572 $\mu\text{g Eq./g}$ ）及び心内膜（1.019 $\mu\text{g Eq./g}$ ）以外の組織における組織内放射能濃度は 1.0 $\mu\text{g Eq./g}$ 未満であった。メラニン含有組織である眼のブドウ膜の組織中放射能濃度の最高値は、アルビノラット（2.099 $\mu\text{g Eq./g}$ ）と比較して有色ラット（86.63 $\mu\text{g Eq./g}$ ）で高値を示したことから、本薬又は本薬の代謝物のメラニンへの親和性が高いことが示唆された、と申請者は説明している。有色ラットとアルビノラットにおける放射能の組織分布は、メラニン含有組織を除いて同様であった。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、サル及びヒトの血漿と本薬 100、300、1,000 及び 3,000 ng/mL を 37°C で 8 時間⁸⁾ インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、サル及びヒトにおいて、検討された濃度範囲で、それぞれ 99.97～100、99.97～100、99.55～100 及び 99.91～99.94% であった。

ヒトの血漿と①本薬（0.145 $\mu\text{mol/L}$ 、以下、同様）、②本薬及びイブプロフェン（195 $\mu\text{mol/L}$ ）、③本薬及びニフェジピン（0.09 $\mu\text{mol/L}$ ）、④本薬及びプロプラノロール（0.4 $\mu\text{mol/L}$ ）、⑤本薬及びサリチル酸（5.6 $\mu\text{mol/L}$ ）並びに⑥本薬及びワルファリン（1.6 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 8 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬の血漿タンパク結合率はそれぞれ①99.53%、②99.56%、③99.62%、④99.61%、⑤99.59%及び⑥99.50%であり、上記の薬剤存在下と非存在下との間で本薬の血漿タンパク結合率に明確な差異は認められなかった。以上より、本薬と上記の薬剤を併用投与した場合に、本薬の遊離型濃度が上昇する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者⁹⁾、並びに肝機能が正常な患者の血漿と、申請用法・用量で投与した際の定常状態の C_{max} に相当する濃度の本薬（0.145 $\mu\text{mol/L}$ ）（6.2.2.1 参照）を 37°C で 8 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、軽度、

⁷⁾ 血液、骨髓、リンパ節、脾臓（脾臓全体、赤髄及び白髄）、胸腺、胆汁、腎皮質、腎髄質、肝臓、膀胱、脳（小脳、大脳、髄質及び髄膜）、脊髄、副腎、下垂体、甲状腺、ハーダー腺、乳腺、睪臓、唾液腺、脂肪（褐色及び白色）、皮膚（色素性及び非色素性）、精巣上体、前立腺、精囊、精巣、骨、心臓（心筋及び心内膜）、骨格筋、肺、盲腸、食道、大腸、口腔粘膜、小腸、胃及び眼（ブドウ膜及び水晶体）

⁸⁾ マウスの血漿の場合には 2 時間インキュベートした。

⁹⁾ 軽度：Child-Pugh 分類 A、中等度：Child-Pugh 分類 B、重度：Child-Pugh 分類 C

中等度及び重度の肝機能障害を有する患者、並びに肝機能が正常な患者における本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 99.65、99.78、99.74%及び 99.69%であり、肝機能障害の有無による本薬の血漿タンパク結合率の明確な差異は認められなかった。以上より、肝機能が正常な患者と比較して、肝機能障害を有する患者において本薬の遊離型濃度が上昇する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、サル及びヒトの血液と本薬（120、300、1,000 及び 3,000 ng/mL）を 37℃で 1 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、本薬の血液/血漿中濃度比は、マウス、ラット、サル及びヒトにおいて、検討された本薬の濃度範囲で、それぞれ 1.14～1.26、1.09～1.18、1.06～1.18 及び 0.94～0.99 であったことから、本薬は血液及び血漿に概ね均等に分布すると考えられる、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。なお、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、本薬 1 及び 3 mg/kg/日を投与した際に、胎児の骨格、内臓等の形態異常の増加が認められていること（5.5.2 参照）から、本薬又は本薬の代謝物は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性があると考え、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、サル及びヒトの肝ミクロソームと ^{14}C 標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ を 37℃で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトにおいても、AP24567（試料中の総放射能に対する割合は、ラット、サル及びヒトでそれぞれ 9.6、13.0 及び 11.2%、以下、同様）及び AP24734（N-オキシド体）（6.3、11.4 及び 4.2%）が検出された。これらの代謝物に加え、サルにおいては、M50（ジヒドロジオール体）（5.6%）、M31（水酸化体）（3.6%）、M23（脱ピペラジニルカルボン酸体）（2.2%）及び M27（AP24567 の水酸化体）（2.0%）も検出された。

ラット、サル及びヒトの肝細胞と ^{14}C 標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ を 37℃で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、上記の肝ミクロソームを用いた検討と同様、いずれの動物種及びヒトにおいても、AP24567（1.3、3 及び 3.8%）が検出された。この代謝物に加え、ラット及びサルでは M46（メチル化体）（1.0 及び 3.5%）が検出され、サルにおいては、AP24734（1.7%）及び M50（1.1%）も検出された。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種について、以下の検討が行われた。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 が関与し、寄与は小さいものの CYP2D6、2C8 及び 3A5 も関与することが考えられる、と申請者は説明している。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種（1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5）と ^{14}C 標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ を 37℃で 1 時間インキュベートした結果、未変化体の残存率（試料中の総放射能に対する未変化体の放射能の割合）は、CYP 分子種非存在下では 95.0%であり、CYP2C8、2D6 及び 3A4 存在下でそれぞれ 64.6、80.6 及び 43.0%に低下した。一方、CYP1A2、2C9、2C19、2E1 及び 3A5 存在下では、本薬はほとんど代謝されず、未変化体の残存率はそれぞれ 93.6、93.6、92.3、92.0 及び 91.1%であった。また、①AP24734 及び②AP24567 の生成率（試料中の総放射能に対する AP24734

又は AP24567 の放射能の割合) は、CYP3A4、2C8、2D6 及び 3A5 存在下ではそれぞれ①7.8、3.7、3.1 及び 0.8%、並びに②38.8、21.9、4.9 及び 1.6%であり、その他の CYP 分子種存在下では、放射能は検出されなかった。

- ^{14}C 標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ を CYP 分子種 (1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) に対する阻害剤¹⁰⁾ 又はモノクローナル抗体存在下で、ヒト肝ミクロソームと 37°C で 1 時間インキュベートした。その結果、各 CYP 分子種の阻害剤 (1A2、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の阻害剤、並びに 3A の阻害剤であるケトコナゾール及びトロレアンドマイシン) 存在下における①AP24734 及び②AP24567 の生成に対する阻害率は、それぞれ①12.5、40.6、46.9、40.6、43.8、96.9 及び 96.9%、並びに②8.6、19.8、18.5、19.8、43.2、80.2 及び 77.8%であった。また、各 CYP 分子種 (1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) のモノクローナル抗体存在下における①AP24734 及び②AP24567 の生成に対する阻害率は、それぞれ①4.2、4.2、8.3、0、4.2 及び 75%、並びに②4.7、8.2、-1.2、15.3、22.4 及び 62.4%であった。

4.3.2 *in vivo*

雄性マウスに本薬 375 mg/kg を単回経口投与し、血漿中の代謝物が検討された。その結果、主な代謝物として AP24600 が検出された (血漿中における未変化体の AUC に対する AP24600 の比は 2.91)。また、海外第 I 相試験 (AP24534-11-104 試験) (6.2.2.2 参照) においてヒトの血漿中に 2% (血漿中の総放射能に対する割合) を超える割合で認められた代謝物 (AP24600、M15 (AP24600 のアシルグルクロニド体)、M23、M24 (M29 の水酸化体) 及び M29 (グルクロン酸抱合体)) のうち、M29 を除く代謝物がマウスの血漿中で検出された。M29 は検出されなかったものの、M24 が検出されたことから、マウスの血漿中においても M29 が生成していると考えられる、と申請者は説明している。

胆管カニューレ未施術及び挿入施術後の雄性ラットに、それぞれ ^{14}C 標識体 9.47 及び 9.39 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞又は胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未施術のラットから採取した投与 24 時間後までの血漿中には主に AP24600¹¹⁾、未変化体及び M34 (AP24600 のメチルエステル体) が認められ (血漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ 50.2、19.1 及び 12.1%、以下、同様)、M15 及び M23 も検出された (それぞれ 1.6%及び 0.5%未満)。
- 胆管カニューレ未施術のラットから採取した投与 72 時間後までの尿中には主に M1 (AP24600 のスルホキシド体) 及び AP24600 が認められ (尿中の総放射能に対する割合は、それぞれ 30.9 及び 30.4%、以下、同様)、未変化体はほとんど検出されなかった (1.0%)。
- 胆管カニューレ未施術のラットから採取した投与 72 時間後までの糞中には主に未変化体及び AP24567 が認められた (糞中の総放射能に対する割合は、それぞれ 39.9 及び 26.1%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後のラットから採取した投与 72 時間後までの胆汁中には主に M34 が認められ (胆汁中の総放射能に対する割合は 23.0%、以下、同様)、未変化体はほとんど検出されなかった (1.9%)。

¹⁰⁾ CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 に対する阻害剤として、それぞれフラフィリン (20 $\mu\text{mol/L}$)、モンテルカスト (5 $\mu\text{mol/L}$)、スルファフェナゾール (10 $\mu\text{mol/L}$)、ベンジルニルパノール (15 $\mu\text{mol/L}$) 及びキニジン (2 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。また、CYP3A に対する阻害剤として、ケトコナゾール (1 $\mu\text{mol/L}$) 及びトロレアンドマイシン (50 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

¹¹⁾ AP24600 とともに微量の M15a (AP24600 のグルクロン酸抱合体) が検出された。

雄性サルに ^{14}C 標識体 14.89 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿及び糞中代謝物について検討され、以下の結果が得られた。

- 投与 24 時間後までの血漿中には主に未変化体が認められ(血漿中の総放射能に対する割合は 56.3%)、M23、M24 及び M29 も検出された (いずれも 1%未満)。
- 投与 48 時間後までの尿中には主に M16 (AP24600 のグルクロン酸抱合体)¹²⁾、M15、AP24600 及び AP24734 が認められ (尿中の総放射能に対する割合は、それぞれ 15.0、13.7、12.0 及び 10.6%、以下、同様)、未変化体も検出された (4.2%)。
- 投与 144 時間後までの糞中には主に未変化体が認められた (糞中の総放射能に対する割合は 34.8%)。

申請者は、上記のラット及びサルの *in vivo* 代謝に関する検討結果、並びに海外第 I 相試験 (AP24534-11-104 試験) (6.2.2.2 参照) の結果を基に、ラット、サル及びヒトの血漿中代謝物について、以下のよう

に説明している。

海外第 I 相試験 (AP24534-11-104 試験) においてヒトの血漿中に 2% (血漿中の総放射能に対する割合) を超える割合で認められた代謝物 (AP24600、M15、M23、M24 及び M29) は、ラット又はサルの血漿中においても検出された。なお、ラット及びヒトの血漿中で主要な代謝物であった AP24600 がサルの血漿中において主要な代謝物として検出されなかった理由については、不明である。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未施術及び挿入施術後の雄性ラットに、それぞれ ^{14}C 標識体 9.47 及び 9.39 mg/kg を単回経口投与、又は雄性サルに ^{14}C 標識体 14.89 mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) について検討され、以下の結果が得られた。当該検討結果に基づき、本薬の主要な排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄であると考え、と申請者は説明している。

- 胆管カニューレ未施術の雄性ラットにおいて、投与 120 時間後までの尿及び糞中排泄率は、それぞれ 10.15 及び 88.38%であった。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットにおいて、投与 72 時間後までの尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 9.68、28.70 及び 54.36%であった。
- 雄性サルにおいて、投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率は、それぞれ 2.17 及び 70.35%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。本薬は脂溶性が高いこと ($\log P$ 値: 5.14) 等を考慮すると、乳汁中に移行する可能性は否定できない、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

以下の検討結果、及び本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における血漿中本薬の $C_{\max}$ (0.207 $\mu\text{mol/L}$ 、6.2.1.1 参照) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考え

¹²⁾ M16 とともに微量の M17 (AP24600 のグリシン抱合体) 及び M18 (AP24600 のタウリン抱合体) が溶出した。

る、と申請者は説明している。

- 本薬 0.1～100 $\mu\text{mol/L}$ 存在下で、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質¹³⁾を肝ミクロソームとインキュベートし、各 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、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質、並びに CYP3A の基質であるテストステロン及びミダゾラムの代謝に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値は、それぞれ 13.3、5.6、6.1、10.8、5.2、11.6、8.3 及び 13.6 $\mu\text{mol/L}$)。
- 本薬 0.1～100 $\mu\text{mol/L}$ を NADPH 存在下又は非存在下で肝ミクロソームとプレインキュベートした後、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質¹³⁾とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の代謝依存的及び時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は、代謝依存的及び時間依存的な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

本薬 0.2～10 $\mu\text{mol/L}$ 存在下で、ヒト初代培養肝細胞を 72 時間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A）の酵素活性及び mRNA 発現量が検討された。その結果、検討された濃度範囲において、いずれの CYP 分子種に対しても、本薬処置による酵素活性及び mRNA 発現量の明確な増加は認められなかった。

4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果に基づき、本薬は P-gp、BCRP、OATP1B1 又は 1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示された、と申請者は説明している。

- Caco-2 細胞株を用いて、本薬（0.5、1 及び 5 $\mu\text{mol/L}$ ）の P-gp 又は BCRP を介した輸送が検討された。その結果、陽性対照であるジゴキシシン（P-gp の基質、10 $\mu\text{mol/L}$ ）及びエストロン-3-硫酸（BCRP の基質、5 $\mu\text{mol/L}$ ）、並びに本薬（検討された濃度範囲における最高値）の efflux ratio は、それぞれ 18.6、99.5 及び 1.95 であった。
- ヒト OATP1B1 若しくは 1B3 又は OCT1 をそれぞれ発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬（0.5、1 及び 2 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、いずれのトランスポーター発現細胞株においても、本薬の細胞内への取込み活性は、トランスポーター非発現細胞株と比較して明確な差異は認められなかった。

また、以下の検討結果に基づき、本薬は P-gp、BCRP 及び BSEP を阻害することが示されたものの、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における血漿中本薬の C_{max} （0.207 $\mu\text{mol/L}$ 、6.2.1.1 参照）、及び本薬の血漿タンパク結合率（99.91～99.94%、4.2.2 参照）を考慮すると、臨床使用時において、本薬による BSEP の阻害を介した薬物動態学的相互作用を発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

¹³⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルフアンが用いられた。また、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介したジゴキシシン (10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 (0.0165～12 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、P-gp を介した輸送に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値 : 0.491 $\mu\text{mol/L}$)。
- ヒト P-gp の発現を抑制した Caco-2 細胞株を用いて、BCRP を介したクラドリビン (10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 (0.0165～12 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、BCRP を介した輸送に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値 : 0.0132 $\mu\text{mol/L}$)。
- ヒト BSEP を発現させた膜小胞を用いて、BSEP を介した ^3H 標識したタウロコール酸の取込みに対する本薬 (0.001～100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は ^3H 標識タウロコール酸の膜小胞内への取込みに対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 31.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト OATP1B1 若しくは 1B3 又は OAT1 をそれぞれ発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 若しくは 1B3 又は OAT1 を介した各トランスポーターの基質¹⁴⁾ の輸送に対する本薬 (2 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、OATP1B1 若しくは 1B3 又は OAT1 を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OCT1 若しくは 2 又は OAT3 をそれぞれ発現させた HEK293 細胞株を用いて、OCT1 若しくは 2 又は OAT3 を介した各トランスポーターの基質¹⁴⁾ の輸送に対する本薬 (2 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、OCT1 若しくは 2 又は OAT3 の基質の輸送をそれぞれ 5.98、14.7 及び 3.49%阻害した。

本薬 0.05～2 $\mu\text{mol/L}$ 存在下で、ヒト初代培養肝細胞を 72 時間インキュベートし、P-gp の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬 2 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度で、mRNA 発現量の明確な増加は認められなかった。

4.R 機構における審査の概略

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考察は受入れ可能と判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、本薬及び本薬の代謝物はメラニン含有組織への親和性が高いことが示唆されていること (4.2.1 参照) から、メラニン含有組織における本薬の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。

有色ラットを用いた組織分布試験の結果を考慮すると、本薬を申請用法・用量で反復投与した場合に、メラニン含有組織に本薬又は本薬の代謝物が蓄積する可能性があると考ええる。しかしながら、下記の点を考慮すると、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は低いと考える。

- サルを用いた 6 カ月間反復経口投与毒性試験において、本薬投与による皮膚、眼等のメラニン含有組織に対する毒性所見は認められていないこと (5.2.4 参照)。

¹⁴⁾ OATP1B1 及び 1B3 の基質としてアトルバスタチン (0.15 $\mu\text{mol/L}$)、OCT1 及び 2 の基質として 1-methyl-4-phenylpyridinium iodide (5 $\mu\text{mol/L}$)、OAT1 の基質として *p*-アミノ馬尿酸 (40 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3 の基質としてフロセミド (0.15 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

- 日本人患者を対象とした 106 試験及び外国人患者を対象とした 201 試験において、①皮膚及び皮下組織障害、並びに②眼障害の有害事象の発現率は、それぞれ①80.0% (28/35 例) 及び 77.5% (348/449 例)、並びに②20.0% (7/35 例) 及び 28.1% (126/449 例) であり、外国人患者と比較して日本人患者において、皮膚及び眼等のメラニン含有組織における有害事象の発現率が明らかに高値を示す傾向は認められなかったこと (7.R.3.7 及び 7.R.3.17 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

4.R.2 薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果、本薬は、P-gp 及び BCRP を阻害すること (4.5.3 参照) が示唆された。申請者は、臨床使用時における P-gp 及び BCRP の基質と本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

101 試験、201 試験及び 106 試験において、P-gp 及び BCRP 基質との併用例において、安全性上の特段の懸念は認められなかったことから、P-gp 及び BCRP の基質を併用した際に薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬と P-gp 及び BCRP の基質との薬物動態学的相互作用については、現時点までに実施された臨床試験において、当該相互作用に起因すると考えられる臨床上的重大な懸念は認められていないと考える。しかしながら、P-gp 及び BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報に関しては本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、今後も情報収集を行い、有益な情報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。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は、遊離塩基換算量で記載する。また、*in vivo* 試験では溶媒として 25 mmol/L クエン酸緩衝液 (pH 2.75) が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 ラット単回経口投与毒性試験

SD ラット (雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、30 及び 100 mg/kg が単回経口投与された。

30 mg/kg 群及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 2/20 例及び 18/20 例の死亡が認められた。死亡例では、敗血症等に起因する二次的影響と考えられる全身性組織変化並びに膵臓外分泌腺及び腸陰窩上皮細胞における単細胞壊死が認められた。30 mg/kg 以上の群で体重、摂餌量及び排便減少、粗毛、フレーク状乾燥皮膚、皮膚紅斑、疎毛、四肢腫脹、鼻及び眼周囲の乾燥赤色物質付着、円背位、嗜眠、網状赤血球数、血小板数、総タンパク、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比の低値並びに単球数、好塩基球数、ALT、GGT 及び BUN の高値、100 mg/kg 群で眼瞼下垂、消瘦、努力呼吸、冷感、ラッセル音、粘膜蒼白化及び AST の高値が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 30 mg/kg と判断された。

5.1.2 サル単回経口投与毒性試験

カンクイザル（雌雄各 2 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、5、15 及び 45 mg/kg が単回経口投与された。

死亡例は認められなかった。5 mg/kg 以上の群で収縮期心雑音が認められた。15 mg/kg 以上の群で体重及び摂餌量減少、皮膚紅斑、フレーク状乾燥皮膚、軟便並びに甲状腺濾胞萎縮、45 mg/kg 群で表皮の角化亢進が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 45 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 ラット 28 日間反復経口投与毒性試験

SD ラット（雌雄各 15 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、1.5、3 及び 6 mg/kg/日が 28 日間反復経口投与された。各群の雌雄各 5 例/群では投与期間終了後に 28 日間の回復期間が設けられた。

1.5 mg/kg/日群及び 3 mg/kg/日群でそれぞれ 1/30 例及び 3/30 例の死亡が認められた。6 mg/kg/日群で第 5～9 日目に 7/30 例の死亡が認められたため、回復群（10/30 例）を除き、その他の動物は第 9 及び 10 日目に切迫屠殺された。6 mg/kg/日群において、回復群の 1/10 例で第 13 日目に死亡が認められた。死亡例では、3 mg/kg/日以上以上の群で摂餌量及び排便減少、粗毛、前肢のフレーク状乾燥皮膚、消瘦、嗜眠、円背位、冷感、眼、鼻、顔面及び前肢周囲の乾燥赤色物質付着、被毛の汚れ、暗黄色尿、眼瞼下垂、努力呼吸並びに消化管拡張、6 mg/kg/日群で副腎皮質及び胸腺の壊死が認められた。

生存例では、1.5 mg/kg/日以上以上の群で体重減少及び T3 の低値、3 mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制、摂餌量減少、好中球数、単球数及び好酸球数の高値、リンパ球数の低値並びに大腿骨骨端軟骨板の軟骨過形成、6 mg/kg/日群で尿潜血、尿中白血球エステラーゼ活性、慢性進行性腎症、骨髓過形成、胃の扁平上皮角化亢進、粘膜下浮腫及び粘膜壊死並びに胸腺壊死が認められた。

28 日間の回復期間後に、3 mg/kg/日群で認められた体重減少を除き、回復または回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 1.5 mg/kg/日未満と判断された。

5.2.2 ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験

SD ラット（雌雄各 25 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.25、0.75 及び 2 mg/kg/日が 6 カ月間反復経口投与された。各群の雌雄各 10 例/群では投与終了後に 2 カ月間の回復期間が設けられた。

0.75 mg/kg/日群及び 2 mg/kg/日群でそれぞれ 2/50 例及び 15/50 例の死亡が認められた。死亡例では、0.75 mg/kg/日群で包皮腺炎、2 mg/kg/日群で胸腺、脾臓及びリンパ節のリンパ球枯渇、大腿骨の骨端軟骨板軟骨細胞数及び骨梁骨の減少並びに骨髓低形成が認められた。

生存例では、0.75 mg/kg/日以上以上の群で体重及び摂餌量減少、好中球数、単球数、好酸球数及びフィブリノゲン濃度の高値、包皮腺炎、陰核腺炎並びに大腿骨骨端軟骨板の軟骨細胞数及び骨梁骨の減少、2 mg/kg/日群で包皮腺及び陰核腺の膿瘍及び肉芽腫性炎、BUN、クレアチニン及び尿タンパクの高値、アルブミン、グロブリン及び総タンパクの低値並びに慢性進行性腎症及び胸腺髓質のリンパ球枯渇が認められた。慢性進行性腎症はげっ歯類に特異的な所見であること（Toxicol Pathol 2004; 32: 171-80）から、本試験で認められた慢性進行性腎症のヒトへの外挿性は低い、と申請者は説明している。

2 カ月間の回復期間後に、0.75 mg/kg/日以上以上の群における大腿骨の骨端軟骨細胞数及び骨梁骨の減少、2 mg/kg/日群における BUN、クレアチニン及び尿タンパクの高値並びに慢性進行性腎症を除き、回復が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 0.25 mg/kg/日と判断された。なお、0.25 mg/kg/日群における AUC_{24h} (92 ng·h/mL) は、臨床曝露量¹⁵⁾ の 0.05 倍であった。

5.2.3 サル 28 日間反復経口投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 5 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、1、2.5 及び 5 mg/kg/日が 28 日間反復経口投与された。各群の雌雄各 2 例/群では投与終了後に 28 日間の回復期間が設けられた。

5 mg/kg/日群で 3/10 例の死亡が認められた。死亡例では、体重及び摂餌量減少、脱水、嗜眠、フレーク状乾燥皮膚、皮膚紅斑、BUN 及びクレアチニンの高値等が認められた。

生存例では、1 mg/kg/日以上で体重減少、体重増加抑制、脱水、腹部膨満、腸管内ガス貯留、収縮期心雑音及び尿タンパク、2.5 mg/kg/日以上で摂餌量減少、軟便、冷感、嗜眠、粘膜蒼白化、肺雑音、甲状腺の多巣性濾胞萎縮、脾臓の限局性線維化又は慢性炎症を伴う退縮した腺房細胞の孤在性再生巣、胸腺、脾臓、リンパ節及び腸管関連リンパ組織のリンパ球枯渇並びに肺の肉芽腫性炎、5 mg/kg/日群でフレーク状乾燥皮膚、皮膚紅斑、眼漏、TSH 及び T4 の高値、T3 の低値、脾臓のびまん性線維化、びまん性肥厚、びまん性腺房細胞壊死、多巣性線維索性急性炎及びびまん性間質線維増殖、皮膚の痂皮形成、精巣の生殖細胞及び生殖細胞上皮の変性、精細管の精子細胞数の減少及び巨細胞の出現、精巣上体の細胞残屑、閉鎖卵胞数の増加、二次卵胞数の減少、三次卵胞の欠如並びに子宮内膜の萎縮が認められた。なお、1 mg/kg/日群で認められた所見については、いずれも軽微であり病理組織学的変化を伴わなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

28 日間の回復期間後に、1 mg/kg/日以上で群における尿タンパク及び 5 mg/kg/日群における甲状腺の多巣性濾胞萎縮を除き、回復が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 1 mg/kg/日と判断された。

5.2.4 サル 6 カ月間反復経口投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 6 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.25、0.75 及び 2 mg/kg/日が 6 カ月間反復経口投与された。各群の雌雄各 2 例/群では投与終了後に 2 カ月間の回復期間が設けられた。

死亡例は認められなかった。0.25 mg/kg/日以上で群で ALT 及び AST の上昇が認められ、2 カ月間の回復期間後に回復した。

以上より、本試験における無毒性量は 0.25 mg/kg/日未満と判断された。また、最大耐量は 2 mg/kg/日と判断された。なお、0.25 mg/kg/日群における AUC_{24h} (18 ng·h/mL) は、臨床曝露量¹⁵⁾ の 0.01 倍であった。

5.3 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、ヒト末梢血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遺伝毒性は示されなかった。

5.4 がん原性試験

SD ラット（雌雄各 75 例/群）に、雄には本薬 0（溶媒対照）、0.05、0.1 及び 0.2 mg/kg/日、雌には本薬 0（溶媒対照）、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg/日が 101 週間反復経口投与された。本薬投与に関連する腫瘍性所

¹⁵⁾ 日本人の CML 患者に本薬 45 mg/日を反復経口投与した際の 8 日目における AUC_{24h} は 1,676 ng·h/mL であった（106 試験）。

見として、0.4 mg/kg/日以上以上の群の雌で卵巣の性索間質性過形成及び混合型性索間質性良性腫瘍、0.8 mg/kg/日群の雌で陰核腺の扁平上皮癌が認められた。非腫瘍性所見として、0.4 mg/kg/日以上以上の群の雌で腸管の拡張、炎症、浮腫及び平滑筋肥大、脾臓の線維化及び萎縮並びに肝臓の胆管過形成が認められた。

以上より、本試験における腫瘍性所見が認められなかった最高用量は 0.2 mg/kg/日と判断された。なお、0.2 mg/kg/日における AUC_{24h} は雄 53.4 ng・h/mL、雌 47.7 ng・h/mL であり、いずれも臨床曝露量¹⁵⁾ の 0.03 倍であった。

5.5 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胚・胎児発生に関する試験が実施された。申請者は、生殖発生毒性試験の結果を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する投与は禁忌とする旨を説明している。

5.5.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

SD ラット（雌雄各 25 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.25、0.75 及び 1.5 mg/kg/日 が反復経口投与された。雄の投与期間は交配前 28 日間並びに無処置動物との交配期間及びその後の継続投与期間（最長 4 週間）中、雌の投与期間は交配前 14 日間、無処置動物との交配期間（最長 4 週間）中及び妊娠 0～7 日までとされた。

雌雄の親動物への影響として、0.75 mg/kg/日以上以上の群で体重減少及び体重増加抑制が認められた。受胎能及び初期胚発生への影響として、1.5 mg/kg/日群で着床数及び生存胚の減少、吸収胚の増加並びに着床前及び着床後胚死亡の増加が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、雌雄ラットの親動物の一般毒性に対して 0.25 mg/kg/日、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に対して 0.75 mg/kg/日、雄ラットの受胎能及び初期胚発生に対して 1.5 mg/kg/日と判断された。

5.5.2 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）、0.3、1 及び 3 mg/kg/日 が妊娠 7 日から 17 日まで反復経口投与された。

3 mg/kg/日群の 1/25 例が一般状態の悪化のため切迫屠殺された。死亡例では、体重、摂餌量及び排便減少、削瘦、軟便、脱水、被毛の汚れ、耳介の蒼白化、膻周囲の被毛への赤色物質付着、色素涙、眼瞼下垂、円背位、自発運動抑制、運動失調、緩徐呼吸並びに早期吸収胚が認められた。

母動物への影響として、3 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胚・胎児への影響として、1 mg/kg/日以上以上の群で胎児異常を有する母動物の割合及び一腹あたりの異常の認められた胎児割合の増加、心室中隔欠損、頸椎弓形態異常、胸骨分節非対称並びに恥骨骨化不全、3 mg/kg/日群において着床後胚死亡の増加、胎児死亡、同腹児数、生存胎児数及び胎児体重の減少、全身浮腫、腹部膨満、短尾、大動脈弓離断、血管起始部位置異常、動脈幹遺残、右側下行大動脈、大血管転位、肺動脈走行異常、動脈管開存、大動脈半月弁、肺葉、腎臓、生殖器、子宮角、卵巣及び尿管の欠損、腎臓の小型化、停留精巣、子宮角の索状低形成、尿管狭窄及び伸長、胸椎弓癒合、胸椎及び腰椎の半椎、過剰胸腰椎、仙椎弓小型化、尾椎短縮、癒合肋骨、肋骨小型化、胸骨柄の癒合、形態異常及び小型化、胸骨分節の重複及び形態異常、剣状突起の重複、頸腰椎弓骨化不全、胸腰椎体二分骨化、胸椎体の片側性骨化、肋骨

近接、肋骨形態異常並びに胸骨分節の骨化不全及び癒合が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 1 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 0.3 mg/kg/日と判断された。なお、胚・胎児発生に対する無毒性量における AUC_{24h} は 36 ng・h/mL であり、臨床曝露量¹⁵⁾ の 0.02 倍であった。

5.6 その他の試験

5.6.1 幼若動物を用いた毒性試験

15 日齢の SD ラット（雌雄各 15 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.75、1.5 及び 3 mg/kg/日が 20 日間経口投与された。各群の雌雄各 5 例/群では投与期間終了後に 28 日間の休薬期間が設けられた。

3 mg/kg/日群で第 5～7 日目に 21/30 例の死亡が認められたため、その他の動物は第 6～7 日目に切迫屠殺された。死亡例を含む 3 mg/kg/日群では活動性低下、衰弱、眼瞼下垂、脱水、消瘦、眼球陥没、努力呼吸、筋緊張低下、虚脱、黄色便、腹部膨満及び被毛の汚れ、好中球数、単球数及び白血球数の増加、腹腔及び胸腔の淡色の液体及び物質、空腸、十二指腸及び脾臓を含む複数の臓器における炎症性変化、盲腸及び結腸の変性及び壊死、回腸の絨毛及び粘膜萎縮、脾臓、胸腺、リンパ節及び腸管関連リンパ組織の萎縮及び壊死、脾臓の赤脾髄萎縮、骨髄の造血細胞の低形成、心臓の巣状弁膜血栓等が認められ、消化管、脾臓等の複数の臓器における炎症性変化が死因又は一般状態悪化の原因と判断された。

生存例では、0.75 mg/kg/日以上で群で体重増加抑制、体重減少及び脾臓の髄外造血亢進が認められた。いずれの投与群でも腔開口及び包皮分離日等への影響は認められなかった。4 週間の回復期間後に、1.5 mg/kg/日以下の群で認められたいずれの所見についても回復が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 0.75 mg/kg/日未満と判断された。

5.6.2 光毒性試験

有色ラット（雌 3～8 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、2.5、5 及び 10 mg/kg が単回経口投与された後、紫外線照射された。光毒性を示唆する所見として、5 mg/kg 以上の群で水晶体上皮の増殖性変化、10 mg/kg 投与群で角膜浮腫、角膜瘢痕及び角膜実質の好中球浸潤が認められた。

以上より、本薬は眼に対する光毒性を有する可能性があるとは判断された。

5.6.3 不純物に関する安全性評価

安全性の確認が必要な閾値を超えて原薬に含まれる不純物である AP24592 及び AP25874 について、以下の検討結果に基づき、安全性は確認されたものと判断された。

- AP24592 及び AP25874 の一般毒性については、本薬のサル 6 カ月間反復経口投与毒性試験（5.2.4 参照）での最大耐量において、当該不純物の臨床最大投与量¹⁶⁾ に対し同等以上の用量が投与されたこと等から、当該不純物の安全性は確認されたとは判断された。
- 臨床での AP24592 及び AP25874 の遺伝毒性について、①DEREK 及び Leadscope Model Applier を用いた *in silico* 解析により、遺伝毒性の懸念は示唆されなかったこと並びに②AP24592 及び AP25874 の 1 日臨床最大投与量は 1mg 未満であることから、リスクは低いと判断された。

¹⁶⁾ AP24592 及び AP25874 の規格値（上限量）を基に、ヒトに本薬 45 mg/日を投与した際に含まれ得る AP24592 及び AP25874 の最大量を算出。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において本薬の妊婦等への投与を除き、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。

5.R.1 男性患者の受胎能に対する本薬の影響について

機構は、男性患者の受胎能に対する本薬の影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、雄の受胎能への影響が認められなかったこと（5.5.1 参照）等より、本薬が男性患者の受胎能に対して影響を及ぼす可能性は低いと考える。しかしながら、サル 28 日間反復経口投与毒性試験において雄の生殖器に対する本薬の影響が認められていること（5.2.3 参照）を考慮すると、男性患者の受胎能に対する影響は否定できないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

反復投与毒性試験において雄の生殖器に対する本薬の影響が認められていることから、当該試験結果については、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

5.R.2 骨への影響について

機構は、ラット 28 日間反復経口投与毒性試験において大腿骨骨端軟骨板の軟骨過形成が認められたこと（5.2.1 参照）並びにラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験において大腿骨骨端軟骨板の軟骨細胞数及び骨梁骨の減少が認められたこと（5.2.2 参照）から、当該所見の発現機序及び臨床使用時に本薬が骨端軟骨板へ影響を及ぼす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。

ラット 28 日間反復経口投与毒性試験において認められた大腿骨骨端軟骨板の軟骨過形成の発現機序は不明である。ラットでは低栄養状態下において大腿骨骨端軟骨板の細胞増殖が阻害されること（Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 4th edition（Elsevier Science, 2012））から、ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験において認められた大腿骨骨端軟骨板の軟骨細胞数及び骨梁骨の減少については、摂餌量の減少に伴う低栄養状態に起因すると考えられる。ラットでは骨端軟骨板の癒合が最大 162 週齢まで完了しないこと（Birth Defects Research 2003; 68: 86-110）から、成長過程にある動物においては骨端軟骨板への影響が認められるものの、骨端軟骨板の癒合が完了している成人での臨床使用時において、本薬が骨端軟骨板へ影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.3 本薬のがん原性について

機構は、がん原性試験において、腫瘍性所見として卵巣の性索間質性過形成、混合型性索間質性良性腫瘍及び陰核腺の扁平上皮癌が認められたこと（5.4 参照）から、本薬の臨床使用時におけるがん原性に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

卵巣の性索間質性過形成及び混合型性索間質性良性腫瘍については、悪性腫瘍ではないことから、本薬のがん原性リスクを示す所見ではないと考える。また、陰核腺の扁平上皮癌については、本薬のがん原性リスクを示す所見であると考えられるものの、本薬の臨床試験（106 試験、201 試験及び 101 試験）において認められた、本薬との因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍は、基底細胞癌 1/565 例（0.2%）のみであった。

以上より、臨床使用時における本薬のがん原性に関する注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬のがん原性試験において臨床曝露量¹⁵⁾以下の曝露量¹⁷⁾で認められた、卵巣の性索間質性過形成、混合型性索間質性良性腫瘍及び陰核腺の扁平上皮癌については、本薬のがん原性リスクを示す所見であると考えられる。したがって、当該試験結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

5.R.4 本薬の光毒性について

機構は、光毒性試験において本薬が眼に対する光毒性を有する可能性があること（5.6.2 参照）、並びに 106 試験及び 201 試験において本薬投与による眼毒性が認められていること（7.R.3.17 参照）から、本薬の臨床使用時における眼に対する光毒性に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の臨床試験において認められた眼障害と光毒性との関連は明らかではないものの、臨床試験において認められた眼障害については、網膜の事象は血管閉塞に関連すると考えられる等、光毒性に限らない複数の要因が関連することが示唆されることから、臨床試験で認められた眼障害について光毒性が関連する可能性は低く、臨床使用時における本薬の光毒性に関する注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

光毒性試験の結果を踏まえると本薬が眼に対する光毒性を有する可能性は否定できないことから、当該試験結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、原薬又は ¹⁴C 標識体を充填したカプセル剤、製剤化カプセル剤及びフィルムコーティング錠があり、当該製剤を用いて、PK 等が検討された（表 15）。なお、市販予定製剤は、臨床試験で使用されたフィルムコーティング錠 15 mg と同一の処方である。

表 15 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
原薬を充填したカプセル剤（2 mg）	海外第 I 相試験（101 試験）
¹⁴ C 標識体を充填したカプセル剤（15 mg）	海外第 I 相試験（AP24534-11-104 試験）
製剤化カプセル剤（5 及び 15 mg）	海外第 I 相試験（101 試験）
フィルムコーティング錠 （15 及び 45 mg）	国内第 I / II 相試験（106 試験）、海外第 I 相試験（101 試験、AP24534-11-102 試験、AP24534-11-103 試験、AP24534-12-107 試験、AP24534-12-108 試験、109 試験、AP24534-11-111 試験及び AP24534-11-114 試験）、海外第 II 相試験（201 試験）及び海外第 III 相試験（301 試験）

6.1.1 定量法

ヒト血漿における本薬、並びに本薬の代謝物である AP24567（N-脱メチル体）及び AP24600（加水分解体）の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はそれぞれ 0.5 又は 0.1¹⁸⁾、0.1 及び 0.5 ng/mL

¹⁷⁾ 卵巣の性索間質性過形成及び混合型性索間質性良性腫瘍が認められた 0.4 mg/kg/日における AUC_{24h} は雌 127 ng・h/mL であり、陰核腺の扁平上皮癌が認められた 0.8 mg/kg/日における AUC_{24h} は雌 371 ng・h/mL であった。

¹⁸⁾ 101 試験の初期に得られたサンプルについては定量下限 0.1 ng/mL の測定法で測定され、101 試験の途中から定量下限 0.5 ng/mL の測定法で測定された。101 試験以外の臨床試験では定量下限 0.5 ng/mL の測定法で測定されている。なお、両測定法については互換性が確認されている。

であった。

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-3 : AP24534-114 試験< 年 月 月 >)

健康成人 36 例 (PK 解析対象は 34 例) を対象に、フィルムコーティング錠を用いて、15 mg 錠 3 錠と 45 mg 錠 1 錠との間の生物学的同等性を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 45 mg を絶食下で単回経口投与することとされ、第 1 期と第 2 期の間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

その結果、15 mg 錠 3 錠投与時に対する 45 mg 錠 1 錠投与時の、本薬の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.08 [1.01, 1.16] 及び 1.08 [1.02, 1.13] であり、本薬の C_{max} 及び AUC_t の 90%CI はいずれも生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。

以上より、15 mg 錠 3 錠と 45 mg 錠 1 錠は生物学的に同等であることが示された、と申請者は説明している。

6.1.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-1 : AP24534-11-102 試験< 年 月 月 >)

健康成人 24 例 (PK 解析対象は 24 例) を対象に、フィルムコーティング錠を用いて、食事が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 45 mg を空腹時 (10 時間以上絶食後に本薬を投与し、本薬投与後 4 時間以上絶食)、低脂肪食 (総カロリー約 547 kcal のうち脂質 20%以下) 又は高脂肪食 (総カロリー約 900~1,000 kcal のうち脂質約 50%) の摂取を開始してから 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 14~21 日間とされた。

その結果、本薬の t_{max} の中央値は、空腹時投与、低脂肪食後投与及び高脂肪食後投与で、それぞれ 6、5 及び 6 時間であり、同程度であった。また、空腹時投与に対する低脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.94 [0.90, 0.99] 及び 0.98 [0.94, 1.01]、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.94 [0.90, 0.99] 及び 1.10 [1.06, 1.13] であり、いずれも幾何平均値の比の 90%CI は 0.80~1.25 の範囲内であった。

以上より、食事が本薬の PK に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。

6.1.2.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1-3 : AP24534-12-108 試験< 年 月 月 >)

健康成人 20 例 (PK 解析対象は 18 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非対照試験が実施された。用法・用量は、ランソプラゾール 60 mg を第 14~15 日目に QD 反復経口投与するとともに、本薬 45 mg を第 1 及び 15 日目に単回経口投与することとされた。

その結果、 t_{max} の中央値は、本薬単独投与時と比較してランソプラゾール併用投与時で 1 時間延長した。また、本薬単独投与時に対するランソプラゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.75 [0.65, 0.87] 及び 0.93 [0.85, 1.01] であった。ランソプラゾールの併用投与により、本薬の C_{max} が 25%低下したものの、当該 C_{max} の減少は、101 試験において、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における C_{max} の個体間変動 (49.9%) の範囲内であったこと等を考慮すると、臨床上問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とケトコナゾール及びリファンピシンの併用投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : 106 試験<2012 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 年 月 日] >)

ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の CP-CML、AP-CML 及び BP-CML 患者、並びに TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の Ph+ALL 患者 35 例 (PK 解析対象は 15 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非対照試験が実施された。用法・用量は、第 I 相部分において、本薬 30 又は 45 mg を QD 反復経口投与すること、第 II 相部分において、本薬 15¹⁹⁾ 又は 45 mg を QD 反復経口投与することとされ、本薬及び本薬の代謝物である AP24600 の血漿中濃度が検討された (表 16)。

第 1 日目、並びに定常状態である第 8 及び 29 日目に検討された用量範囲において、本薬及び AP24600 の C_{max} 及び AUC_{24h} に線形性は認められなかった。当該理由について、個体間変動が大きかったことに起因した可能性が考えられる、と申請者は説明している。いずれの用量群においても、第 1 日目と比較して第 8 又は 29 日目の本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は高値を示した。

表 16 本薬及び AP24600 の PK パラメータ

測定日	用量 (mg)	測定対象	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	累積係数 ^{*2}
第 1 日目	15	本薬	3	22.8 (30.2)	4.0 (4.0, 6.2)	316 (38.6)	—	—
		AP24600	3	6.23 (63.0)	3.7 (1.0, 4.0)	58.3 (39.1)	—	—
	30	本薬	6	30.4 (28.8)	6.8 (3.9, 8.1)	477 (31.1)	—	—
		AP24600	6	9.23 (39.3)	5.1 (1.0, 8.0)	118 (36.2)	—	—
	45	本薬	6	86.4 (27.6)	5.0 (4.0, 6.0)	1,333 (32.9)	—	—
		AP24600	6	20.6 (24.7)	4.1 (2.0, 6.0)	280 (22.6)	—	—
第 8 日目	15	本薬	3	44.2 (22.1)	4.0 (4.0, 7.8)	806 (26.2)	18.6 (29.4)	2.55 (21.2)
		AP24600	3	6.91 (57.0)	4.0 (1.0, 5.8)	94.9 (32.6)	158 (33.2)	1.63 (14.9)
第 29 日目	30	本薬	5	53.4 (50.1)	4.2 (4.1, 6.3)	963 (58.8)	31.1 (34.2)	2.17 (26.3)
		AP24600	5	13.0 (28.4)	4.2 (4.0, 4.2)	193 (27.4)	155 (27.2)	1.74 (16.5)
	45	本薬	6	111 (24.2)	4.1 (2.0, 5.9)	1,676 (39.1)	26.8 (29.8)	1.26 (42.0)
		AP24600	6	24.3 (21.6)	3.1 (2.0, 5.9)	287 (27.3)	157 (25.1)	1.02 (33.8)

幾何平均値 (変動係数%)、—: 算出せず、*1: 中央値 (範囲)、*2: 投与 8 又は 29 日目の AUC_{24h} /投与 1 日目の AUC_{24h}

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 101 試験<2008 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 年 月 日] >)

再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者 81 例 (PK 解析対象は 81 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非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 2～60 mg を QD 反復経口投与することとされ、本薬及び本薬の代謝物である AP24567 の血漿中濃度が検討された (表 17)。

第 1 及び 29 日目に検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} に線形性は認められなかった。当該理由について、個体間変動が大きかったことに起因した可能性が考えられる、と申請者は説明している。第 1 及び 29 日目に検討された用量範囲において、AP24567 の C_{max} 及び AUC_{24h} に線形性は認

¹⁹⁾ 15 mg 投与群では、本薬 15 mg を 7 日間、QD 反復経口投与し、第 8 日目の PK 評価終了後に第 II 相部分の推奨用量である本薬 45 mg を QD 反復経口投与することとされた。

められなかった。当該理由について、個体間変動が大きかったこと及びヒトにおける CYP3A4 の発現量に個体差が認められること (J Pharmacol Sci 2004; 94: 459-62) に起因した可能性が考えられる、と申請者は説明している。いずれの用量群においても、第 1 日目と比較して第 29 日目の本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は高値を示した。本薬を申請用法・用量で投与した際の第 2、8、15、22 及び 30 日目の投与前における血漿中濃度 (算術平均値：それぞれ 26.83、56.70、43.59、49.26 及び 38.38 ng/mL) 及び本薬の $t_{1/2}$ を考慮すると、本薬の血漿中濃度は第 7 日目までに定常状態に達すると考えられる、と申請者は説明している。

表 17 本薬及び AP24567 の PK パラメータ

測定日	用量 (mg)	測定対象	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	累積係数 ^{*2}
第 1 日目	2	本薬	3	1.04 (36.7)	4.0 (4.0, 4.0)	11.2、25.6 ^{*3}	—	—	—	—
		AP24567	3	0.05 (0.0)	0.5 (0.5, 0.5)	—	—	—	—	—
	4	本薬	6	1.98 (75.9)	4.0 (4.0, 6.0)	29.8 (63.3)	—	—	—	—
		AP24567	6	0.06 (54.1)	0.5 (0.5, 6.0)	—	—	—	—	—
	8	本薬	7	6.11 (29.4)	4.0 (4.0, 23.7)	94.8 (24.3)	—	—	—	—
		AP24567	7	0.12 (56.3)	4.0 (0.5, 24.0)	2.60 (54.5) ^{*4}	—	—	—	—
	15	本薬	8	15.0 (18.0)	4.0 (4.0, 6.0)	220 (12.6) ^{*5}	—	—	—	—
		AP24567	8	0.28 (65.7)	4.1 (4.0, 7.8)	6.04 (36.8) ^{*6}	—	—	—	—
	30	本薬	7	27.0 (41.6)	6.0 (4.0, 8.0)	410 (39.7)	—	—	—	—
		AP24567	7	0.90 (65.6)	6.3 (4.0, 8.0)	12.6 (31.7)	—	—	—	—
	45	本薬	31	52.6 (54.8)	6.0 (2.0, 30.3)	801 (45.1) ^{*7}	—	—	—	—
		AP24567	31	1.21 (125)	6.0 (4.0, 30.3)	20.1 (98.7) ^{*7}	—	—	—	—
第 29 日目	2	本薬	2	1.32、4.59	2.0、8.0	24.9、91.5	35.8、36.0	21.8、80.5	1,128、4,178	2.22、3.57
		AP24567	1	0.14	8.0	2.96	60.0	—	—	—
	4	本薬	6	5.70 (57.0)	4.1 (2.0, 8.0)	97.9 (59.5) ^{*6}	34.6 (22.6) ^{*6}	40.9 ^{*6} (68.4)	2,038 ^{*6} (69.8)	3.24 ^{*6} (56.1)
		AP24567	6	0.21 (63.6)	4.1 (2.0, 8.0)	2.03 (97.7) ^{*6}	51.8 (38.3) ^{*9}	—	—	—
	8	本薬	6	14.6 (21.8)	6.0 (4.0, 8.0)	291 (24.4)	42.3 (41.7)	27.5 (38.4)	1,679 (41.2)	3.03 (30.2)
		AP24567	6	0.43 (31.8)	7.0 (3.4, 8.0)	9.26 (32.5)	126 (122) ^{*6}	—	—	—
	15	本薬	8	25.8 (49.3)	4.0 (2.0, 6.0)	452 (52.3)	29.4 (30.0)	33.2 (53.9)	1,410 (36.9)	1.94 (52.4)
		AP24567	8	0.61 (57.7)	4.0 (2.0, 6.0)	10.9 (59.3)	42.9 (100)	—	—	—
	30	本薬	9	64.6 (28.4)	4.0 (1.9, 6.0)	1,080 (28.5) ^{*10}	23.1 (25.2) ^{*10}	27.8 ^{*10} (29.0)	927 ^{*10} (39.6)	1.83 ^{*10} (28.4)
		AP24567	9	1.57 (29.7)	4.0 (4.0, 8.0)	29.6 (31.8) ^{*10}	28.3 (20.6) ^{*11}	—	—	—
	45	本薬	21	77.4 (49.9)	4.8 (3.9, 8.2)	1,296 (48.1) ^{*12}	22.0 (55.5) ^{*12}	34.7 ^{*12} (54.9)	1,101 ^{*12} (94.2)	1.51 ^{*8} (59.9)
		AP24567	21	1.64 (71.2)	4.1 (0.5, 23.9)	29.0 (83.5) ^{*12}	33.4 (187) ^{*13}	—	—	—
	60	本薬	9	97.5 (49.4)	4.0 (4.0, 6.0)	1,521 (69.5)	19.7 (31.5)	39.4 (42.9)	1,123 (32.6)	1.47 ^{*10} (43.4)
		AP24567	9	1.67 (40.6)	4.3 (4.0, 8.0)	28.6 (62.7)	26.2 (23.3) ^{*10}	—	—	—

幾何平均値 (変動係数%) (n=1 及び 2 の場合は個別値)、—：算出せず、*1：中央値 (範囲)、*2：投与 29 日目の AUC_{24h} /投与 1 日目の AUC_{24h} 、*3：n=2、*4：n=4、*5：n=7、*6：n=5、*7：n=28、*8：n=18、*9：n=3、*10：n=8、*11：n=6、*12：n=20、*13：n=17

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1：AP24534-11-104 試験<■年■月～■月>)

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、マスバランス及び本薬の代謝物を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、¹⁴C 標識体 45 mg を単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

血液及び血漿中放射能の PK パラメータは表 18 のとおりであった。血液及び血漿中の放射能の AUC の差異の程度を踏まえると、本薬及び本薬の代謝物が血球に顕著に移行する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。また、血液及び血漿中の放射能濃度は腸肝循環を示唆する二峰性の推移を示さなかった。投与 24 時間後までの血漿中において、主に未変化体及び AP24600 が検出され（血漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ 25.5 及び 14.9%）、AP24567、M15（AP24600 のグルクロン酸抱合体）、M23（脱ピペラジニルカルボン酸体）、M24（M29 の水酸化体）、M29（グルクロン酸抱合体）及び M36（N-オキシド体）も認められた。

投与 336 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割合）はそれぞれ 5.38 及び 86.6%であった。投与 72 時間後までの尿中において、主に M15 及び M16（AP24600 のグルクロン酸抱合体）が検出され（尿中の総放射能に対する割合は、それぞれ 28.1 及び 19.8%）、尿中の総放射能に対する未変化体の割合は 1%未満であった。また、投与 144 時間後までの糞中において、主に未変化体及び M31（水酸化体）が検出された（糞中の総放射能に対する割合は、それぞれ 23.7 及び 20.4%）。

表18 放射能のPKパラメータ

測定試料	C _{max} (ng Eq./mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _t (ng·h Eq./mL)	AUC _{inf} (ng·h Eq./mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
血液	92.3 (31.5)	8.0 (4.0, 10.0)	7,291 (24.6)	9,139 (29.4)	4.92 (29.4)	942 (10.8)
血漿	138 (26.5)	5.0 (5.0, 5.0)	9,419 (22.7)	11,820 (23.7)	3.81 (23.7)	808 (13.5)

n=6、幾何平均値（変動係数%）、*：中央値（範囲）

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.4.1-1：AP24534-11-103 試験< 年 月～ 月>）

健康成人 24 例（PK 解析対象は 22 例）を対象に、本薬及び本薬の代謝物である AP24567 の PK に及ぼすケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 15 mg を単回経口投与、又はケトコナゾール 400 mg を本薬投与 12 時間前及び第 1～4 日目に QD 反復経口投与するとともに、本薬 15 mg を第 1 日目に単回経口投与することとされ、第 1 期と第 2 期の間の休薬期間は 14～21 日間とされた。

その結果、本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.47 [1.33, 1.62] 及び 1.78 [1.66, 1.91] であった。また、本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時における AP24567 の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.32 [0.28, 0.37] 及び 0.29 [0.20, 0.42] であった。

以上より、本薬と CYP3A 阻害剤との併用により、本薬の曝露量が増加することが示されたことから、本薬と CYP3A 阻害剤との併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

6.2.3.2 リファンピシンとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.4.1-2：AP24534-12-107 試験< 年 月～ 月>）

健康成人 20 例（PK 解析対象は 19 例）を対象に、本薬及び本薬の代謝物である AP24567 の PK に及ぼすリファンピシン（CYP3A 誘導剤）の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、リファンピシン 600 mg を第 8～16 日目に QD 反復経口投与するとともに、本薬 45 mg を第 1 及び 14 日目に単回経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時（第 1 日目）に対するリファンピシン併用投与時（第 14 日目）における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.58 [0.53, 0.64] 及び 0.37 [0.34, 0.41] であった。また、本薬単独投与時（第 1 日目）に対するリファンピシン併用投与時（第 14 日目）における AP24567 の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 3.22 [2.96, 3.51] 及び 2.14 [1.96, 2.34] であった。

以上より、本薬と CYP3A 誘導剤との併用により、本薬の曝露量が低下することが示されたことから、本薬と CYP3A 誘導剤との併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

6.2.4 肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.4.1-4：109 試験< 年 月～ 年 月>）

健康成人 8 例、並びに肝機能障害患者 16 例（軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）がそれぞれ 6、6 及び 4 例）を対象に、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非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 30 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された（表 19）。

その結果、肝機能障害の重症度に伴い本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）が増加する傾向は認められなかった。なお、健康成人と比較して、Child-Pugh 分類 A の患者では本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）が増加した一方、Child-Pugh 分類 B 及び C の患者では曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）が低下した理由については不明である、と申請者は説明している。

また、 $t_{1/2}$ は、健康成人と比較して肝機能障害患者で延長した。肝機能障害患者で $t_{1/2}$ が延長した理由について、個体間変動が大きかったことに起因した可能性がある旨を申請者は説明している。

以上より、肝機能障害が本薬の PK に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。

表 19 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

	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^* (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
健康成人	8	41.1 (40.0)	5.0 (5.0, 6.0)	1,140 (35.3)	35.6 (22.8)	26.3 (42.8)	1,351 (36.3)
軽度 (Child-Pugh 分類 A)	6	43.8 (31.7)	6.0 (5.0, 6.0)	1,400 (40.4)	42.8 (18.3)	21.4 (66.4)	1,322 (44.3)
中等度 (Child-Pugh 分類 B)	6	25.2 (46.8)	5.0 (2.0, 8.0)	1,033 (30.0)	46.1 (21.9)	29.1 (28.4)	1,932 (32.8)
重度 (Child-Pugh 分類 C)	4	25.8 (52.2)	3.0 (1.0, 5.0)	906 (33.0)	43.9 (13.3)	33.1 (37.5)	2,097 (30.1)

幾何平均値（変動係数%）、*：中央値（範囲）

6.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討

海外第 I 相試験（101 試験）において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった 39 例を対象に、血漿中本薬濃度と $\Delta QTcF$ の関係について、線形混合効果モデルを用いて解析された。その結果、血漿中本薬濃度と $\Delta QTcF$ との間に明確な関連は認められなかった。また、60 mg を QD 反復経口投与した際の本薬の C_{max} における推定された $QTcF$ の変化量の平均値及び 95%CI の上限値はそれぞれ -6.4421 及び -0.9124 ms であると予測された。

以上より、本薬の臨床使用により QT 間隔が延長する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.6 PPK 解析

海外第 I 相試験（101 試験、AP24534-11-102 試験、AP24534-11-103 試験、AP24534-12-107 試験及び AP24534-12-108 試験）及び海外第 III 相試験（301 試験）で得られた本薬の PK データ（244 例、2,271 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア:NONMEM version 7.2）。なお、本薬の PK は、吸収過程に 2 つのトランジットコンパートメントを組み込んだ 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①CL/F 及び②V1/F に対する共変量として、それぞれ①BMI、人種、性別、年齢、ALT、CrCL 及び血清アルブミン、並びに②BMI、血清アルブミン、性別及び年齢が検討された。その結果、有意な共変量としてそれぞれ①性別及び血清アルブミン、並びに②BMI が選択された。

申請者は、上記の結果を踏まえ、海外第 I 相試験（101 試験）及び海外第 III 相試験（301 試験）の試験成績を基に、性別、血清アルブミン（40 g/L 未満、40 g/L 以上 44.5 g/L 以下、又は 44.5 g/L 超）及び BMI（25 未満、25 以上 30 未満、又は 30 超）が、本薬を申請用法・用量で 30 日間投与した際の定常状態における C_{max} 及び AUC_{24h} に及ぼす影響を検討した。その結果、性別、血清アルブミン及び BMI が、定常状態における C_{max} 及び AUC_{24h} の変動に及ぼす影響は小さいと推定されたことから、性別、血清アルブミン及び BMI が本薬の PK に臨床問題とな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。

6.2.7 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

海外第 I 相試験（101 試験）から得られたデータに基づき、本薬の曝露量（AUC（1 日あたりの平均値及び 7 日間の平均値））と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.7.1 曝露量と有効性との関連

CP-CML 患者における本薬の曝露量（AUC（1 日あたりの平均値））と 6 及び 12 カ月までの累積 MCyR 率との関連について、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて検討された結果、AUC（1 日あたりの平均値）が増加するに伴い、6 及び 12 カ月までの累積 MCyR 率が高くなる傾向が認められた。

AP-CML、BP-CML 及び Ph+ALL 患者における本薬の曝露量（AUC（1 日あたりの平均値））と 6 及び 12 カ月までの累積 MaHR 率との関連について、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて検討された結果、AUC（1 日あたりの平均値）と 6 及び 12 カ月までの累積 MaHR 率との間に明確な関連は認められなかった。

AP-CML、BP-CML 及び Ph+ALL 患者における本薬の曝露量（AUC（7 日間の平均値））と MaHR との関連について、時間依存性の単変量比例ハザードモデルを用いて検討された結果、AUC（7 日間の平均値）と MaHR との間に関連が認められた。

6.2.7.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量（AUC（1 日あたりの平均値））と、①101 試験で認められた DLT（肺炎及びリパーゼ増加）、②DLT と関連する可能性のある有害事象（高トリグリセリド血症）、③101 試験で発現率が高い有害事象（発疹及び関節痛）、及び④101 試験で発現率が高く治験薬との因果関係が否定できない有害事象（好中球減少症、血小板減少症、ALT 増加及び AST 増加）との関連について、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、CP-CML、AP-CML、BP-CML 及び Ph+ALL 患者のいずれでも、AUC（1 日あたりの平均値）の増加に伴い、肺炎の発現率が増加する傾向が認められた。

海外第Ⅰ相試験（101 試験）に加え、海外第Ⅱ相試験（201 試験）及び海外第Ⅲ相試験（301 試験）から得られたデータに基づき、本薬の 1 日あたりの投与量と、①上記の有害事象（肺炎、リパーゼ増加、高トリグリセリド血症、発疹、関節痛、好中球減少症、血小板減少症、ALT 増加及び AST 増加）、並びに②臨床試験において本薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象（血管閉塞性事象²⁰⁾、心不全及び高血圧）との関連について、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、高トリグリセリド血症及び好中球減少症以外の有害事象の発現の有無と本薬の 1 日あたりの投与量との間に関連が認められた。

6.2.8 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 海外第Ⅰ相試験（AP24534-11-104 試験）の結果、本薬及び本薬の代謝物の尿中排泄率（投与放射能に対する割合）は 5.38%であり、尿中の総放射能に対する未変化体の割合は 1%未満であったこと（6.2.2.2 参照）から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること。
- PPK 解析の結果、CrCL は本薬の CL/F に対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.6 参照）。

6.2.9 PK の国内外差に関する申請者の考察

国内第Ⅰ相試験（106 試験）（6.2.1.1 参照）及び海外第Ⅰ相試験（101 試験）（6.2.2.1 参照）で得られた本薬の PK データに基づき、本薬の PK の国内外差について検討した。その結果、本薬を申請用法・用量で投与した際の第 29 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} （範囲）について、日本人（それぞれ 87.5～165 ng/mL 及び 1,162～3,060 ng・h/mL）と外国人（それぞれ 34.3～179 ng/mL 及び 473.3～2,898 ng・h/mL）との間で概ね類似していたことを考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められない旨を申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 肝機能障害患者に対する本薬の用量調節について

申請者は、肝機能障害患者に対する本薬の用量調節について、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（109 試験）において、肝機能障害の重症度に伴い本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）が増加する傾向は認められなかった（6.2.4 参照）。しかしながら、下記の点を考慮すると、肝機能障害患者には本薬を慎重に投与する必要があり、本薬の開始用量を 30 mg に減量することが推奨される。

- 本薬の 1 日あたりの投与量と ALT 増加及び AST 増加との間に関連が認められたこと（6.2.7.2 参照）。
- 海外第Ⅰ相試験（101 試験）及び海外第Ⅱ相試験（201 試験）において、本薬を申請用法・用量で投与した肝機能障害患者²¹⁾は 2 例であり、肝機能障害患者に対して本薬 30 mg を超える用量を投与した経験が限られていること。

²⁰⁾ 虚血及び血栓に関連する MedDRA/J ver.17.1 の PT を集計した。

²¹⁾ ベースライン時の AST 及び ALT が NCI-CTCAE Grade 3 に該当した患者。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

肝機能障害患者に対しては本薬を慎重に投与する必要があるものの、開始用量を 30 mg と設定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等から、肝機能障害患者において本薬の開始用量を 30 mg に減量することを推奨する根拠は乏しいと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 20 に示す国内第 I / II 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 8 試験及び海外第 II 相試験 1 試験の計 10 試験が提出された。また、参考資料として、表 20 に示す海外第 I 相試験 2 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。

表 20 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	AP24534-11-106	I / II	①ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の CP-CML、AP-CML 及び BP-CML 患者、並びに②TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の Ph+ALL 患者	35 ①17 ②18	第Ⅰ相部分：本薬 30 又は 45 mg QD 投与 第Ⅱ相部分：本薬 45 mg QD 投与	有効性 安全性
	海外	AP24534-07-101	I	再発又は難治性の CML 患者及び他の造血器悪性腫瘍患者	81	本薬 2、4、8、15、30、45 又は 60 mg QD 投与	安全性
		AP24534-11-102	I	健康成人	24	空腹時又は低脂肪食若しくは高脂肪食後に本薬 45 mg 単回投与	PK 安全性
		AP24534- ■-114	I	健康成人	36	本薬 45 mg (45 mg 錠 1 錠又は 15 mg 錠 3 錠) 単回投与	PK 安全性
		AP24534-11-104	I	健康成人	6	¹⁴ C 標識体 45 mg 単回投与	PK 安全性
		AP24534-11-103	I	健康成人	23	本薬 15 mg 単回投与、又はケトコナゾール 400 mg QD 投与し、ケトコナゾール投与開始 12 時間後に本薬 15 mg 単回投与	PK 安全性
		AP24534-12-107	I	健康成人	20	第 1 及び 14 日目に本薬 45 mg 単回投与し、8～16 日目にリファンピシン 300 mg QD 投与	PK 安全性
		AP24534-12-108	I	健康成人	20	第 1 及び 15 日目に本薬 45 mg 単回投与し、第 14 及び 15 日目にランソプラゾール 60 mg QD 投与	PK 安全性
		AP24534- ■-109	I	健康成人及び肝機能障害を有する成人	24	本薬 30 mg 単回投与	PK 安全性
		AP24534-10-201	II	ダサチニブ若しくはニロチニブに抵抗性若しくは不耐容、又は T315I 変異を有する CP-CML、AP-CML、BP-CML 及び Ph+ALL 患者	449	本薬 45 mg QD 投与	有効性 安全性
参考	AP24534- ■-111	I	健康成人	24	本薬 45 mg (異なる 2 つのロットのいずれか) 単回投与	PK 安全性	
	AP24534-14-112	I	健康成人	36	本薬 30 mg (30 mg 錠 1 錠又は 15 mg 錠 2 錠) 単回投与	PK 安全性	
	AP24534-12-301	III	未治療の CP-CML 患者	306 ①154 ②152	①本薬 45 mg QD 投与 ②イマチニブ 400 mg QD 投与	有効性 安全性	

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象」の項に記載した。また、PK に関する試験成績は「6.1 生物薬剤学試験及び分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人又は肝機能障害患者を対象とした以下の臨床薬理試験 7 試験が提出され(6.1 及び 6.2 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。

7.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-1 : AP24534-11-102 試験< 年 月～ 年 月>)

7.1.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-3 : AP24534-11-114 試験< 年 月～ 年 月>)

7.1.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : AP24534-11-104 試験< 年 月～ 年 月>)

7.1.1.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1-1 : AP24534-11-103 試験< 年 月～ 年 月>)

7.1.1.5 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1-2 : AP24534-12-107 試験< 年 月～ 年 月>)

7.1.1.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1-3 : AP24534-12-108 試験< 年 月～ 年 月>)

7.1.1.7 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1-4 : 109 試験< 年 月～ 年 月>)

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : 106 試験<2012 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 年 月 日] >)

ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の CP-CML、AP-CML 及び BP-CML 患者、並びに TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の Ph+ALL 患者 (目標症例数: CP-CML 患者 17 例、進行期患者 17 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、国内 12 施設で実施された。

用法・用量は、第 I 相部分では、本薬 30 又は 45 mg を QD 経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。30 mg 群は、本試験において本薬 45 mg QD の忍容性が確認された後に、45 mg に増量することが許容された。第 II 相部分では、第 I 相部分で決定した用量である本薬 45 mg を QD 経口投与することとされ、PK の解析のため、3 例では本薬 15 mg QD で開始し、7 日間投与後に 45 mg に増量することとされた。

本試験に登録され、本薬が投与された 35 例 (第 I 相部分: 30 mg 群及び 45 mg 群各 6 例、第 II 相部分: 23 例) が安全性の解析対象とされた。また、同一の集団が有効性の解析対象とされた。

1 サイクル 28 日間とされ、第 I 相部分において、第 1 サイクルが DLT の評価期間とされた。30 mg 群では 1/6 例 (Grade 5 の肝不全)、45 mg 群では 1/6 例 (Grade 4 のリパーゼ増加/Grade 3 のアミラーゼ増加) に DLT が認められ、45 mg までの忍容性が確認された。

有効性について、CP-CML 患者における主要評価項目とされた 12 カ月目までの累積 MCyR 率は 64.7% (11/17 例)、進行期患者における主要評価項目とされた 6 カ月目までの累積 MaHR 率は 61.1% (11/18 例) であり、それぞれの片側 95%CI の下限値は 42.0 及び 39.2%であった。なお、事前に設定された CP-CML 患者における閾値 MCyR 率及び進行期患者における閾値 MaHR 率は、いずれも 10%²²⁾であった。

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後 30 日以内の死亡は 3/35 例 (8.6%) に認められた。疾患進行による死亡 2 例 (第 I 相部分 45 mg 群 AP-CML 患者及び第 II 相部分 BP-CML 患者各 1 例) を除く死因は肝不全 1 例 (第 I 相部分 30 mg 群 Ph+ALL 患者) であり、本薬との因果関係は否定されな

²²⁾ 106 試験の対象となった CP-CML 患者における 12 カ月までの累積 MCyR 率、及び進行期患者における 6 カ月までの累積 MaHR 率に関して、閾値は当該患者に対して確立した標準治療がないことから 10%と設定され、期待値は 201 試験の結果に基づき 40%と設定された。

かった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.2-2：101 試験＜2008 年 6 月～実施中〔データカットオフ日：■■■■ 年■■月■■日〕＞）

再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者（目標症例数：100 例）を対象に、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2、4、8、15、30、45 又は 60 mg を QD 経口投与することとされた。

本試験に登録され、本薬が投与された 81 例（2 mg 群 3 例、4 mg 群 6 例、8 mg 群及び 30 mg 群各 7 例、15 mg 群 8 例、45 mg 群 31 例並びに 60 mg 群 19 例）が安全性の解析対象とされた。

1 サイクル 28 日間とされ、第 1 サイクルが DLT の評価期間とされた。45 mg 群 1 例（Grade 3 の発疹）及び 60 mg 群 6 例（Grade 3 の疼痛/Grade 2 の肺炎/Grade 1 のリパーゼ増加、Grade 3 の腹痛/Grade 3 のリパーゼ増加、Grade 4 のリパーゼ増加/Grade 3 のアミラーゼ増加、Grade 3 のリパーゼ増加、Grade 3 の ALT 増加/Grade 3 の AST 増加及び Grade 3 の疲労各 1 例）に DLT が認められ、MTD は 45 mg とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後 30 日以内の死亡は、20/81 例（24.7%）に認められた。疾患進行による死亡 6 例を除く死因は、多臓器不全 3 例、敗血症性ショック 2 例、呼吸不全、肺炎、腸管虚血、肺感染/多臓器不全/敗血症、骨髄機能不全/頭蓋内出血/接合真菌症、呼吸困難/肺炎、代謝性脳症、頭蓋内出血及び肺炎/敗血症各 1 例であった。このうち、腸管虚血及び肺炎各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.3.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-4：201 試験＜2010 年 9 月～実施中〔データカットオフ日：■■■■ 年■■月■■日〕＞）

ダサチニブ若しくはニロチニブに抵抗性若しくは不耐容、又は T315I 変異を有する CP-CML、AP-CML、BP-CML 及び Ph+ALL 患者（目標症例数：450 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 68 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 45 mg を QD 経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。1 サイクルは 28 日間とされた。

本試験に登録された 449 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、中央判定の結果、T315I 変異が検出されず、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容ではなかった 5 例（CP-CML 患者 3 例及び AP-CML 患者 2 例）を除く 444 例²³⁾ が有効性の解析対象とされた。

有効性について、CP-CML 患者における主要評価項目とされた 12 カ月目までの累積 MCyR 率、及び進行期患者における主要評価項目とされた 6 カ月目までの累積 MaHR 率は、表 21 のとおりであった。

²³⁾ コホート A：ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の CP-CML 患者（203 例）、コホート B：T315I 変異を有する CP-CML 患者（64 例）、コホート C：ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の AP-CML 患者（65 例）、コホート D：T315I 変異を有する AP-CML 患者（18 例）、コホート E：ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の BP-CML 患者及び Ph+ALL 患者（48 例）、コホート F：T315I 変異を有する BP-CML 患者及び Ph+ALL 患者（46 例）

なお、事前に設定された CP-CML 患者における閾値 MCyR 率及び進行期患者における閾値 MaHR 率は、コホート A で 20%、コホート B～F でいずれも 10%²⁴⁾ であった。

表 21 MCyR 率又は MaHR 率の解析結果（有効性の解析対象集団、■■■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ）

	コホート					
	A 203 例	B 64 例	C 65 例	D 18 例	E 48 例	F 46 例
MCyR 又は MaHR 例*	104	45	37	10	17	15
MCyR 率又は MaHR 率 [95%CI] (%)	51.2 [44.1, 58.3]	70.3 [57.6, 81.1]	56.9 [44.0, 69.2]	55.6 [30.8, 78.5]	35.4 [22.2, 50.5]	32.6 [19.5, 48.0]

*：CP-CML 患者では 12 カ月目までに MCyR を達成した患者、進行期患者では 6 カ月目までに MaHR を達成した患者

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後 30 日以内の死亡は 51/449 例（11.6%）に認められた。疾患進行による死亡 25 例を除く死因は、心停止及び敗血症性ショック各 3 例、敗血症及び多臓器不全各 2 例、肺炎、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、心肺不全、感染性小腸結腸炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、脳虚血、頭蓋内出血、出血性脳梗塞、脱水、出血性胃炎、過粘稠度症候群、真菌性肺炎、小腸閉塞、髄膜転移及び外傷性頭蓋内出血各 1 例であり、うち、心停止、敗血症及び敗血症性ショック各 2 例、急性心筋梗塞、真菌性肺炎、出血性胃炎、小腸閉塞及び心肺不全各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 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、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。

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-3：AP24534-■■■-111 試験＜■■■ 年 ■ 月～■■■ 年 ■ 月＞）

7.2.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-3：AP24534-14-112 試験＜■■■ 年 ■ 月～■■■ 年 ■ 月＞）

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：301 試験＜2012 年 8 月～■■■ 年 ■ 月中止〔データカットオフ日：■■■ 年 ■ 月 ■ 日〕＞）

未治療の CP-CML 患者（目標症例数：528 例）を対象に、本薬とイマチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化試験が、海外 171 施設で実施された。

本試験に登録された 307 例のうち、本薬が投与されなかった本薬群 1 例を除く 306 例（本薬群 154 例、イマチニブ群 152 例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は治験薬投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 1/154 例（0.6%）、イマチニブ群 2/152 例（1.3%）に認められた。死因は、本薬群で肺炎 1 例、イマチニブ群で肺炎及び傍脊椎膿瘍各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

²⁴⁾ 201 試験の各コホートにおける主要評価項目に関する統計学的仮説は、いずれのコホートの対象となる患者においても確立した標準的な治療がないこと、CP-CML 患者においては進行期患者よりも高い奏効率が想定されること、コホート A に組み入れられる患者数が最も多くなることが想定されること等から、閾値及び期待値を、それぞれコホート A で 20%及び 35%、コホート B で 10%及び 35%、並びにコホート C～F で 10%及び 30%と設定された。

なお、101 試験及び 201 試験の追跡調査において本薬投与による血管閉塞性事象の発現リスクが明らかとなり、未治療の CP-CML 患者に対する本薬の投与継続は許容されないと判断されたことから、本試験は 年 月に中止された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の CP-CML、AP-CML 及び BP-CML 患者、並びに TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の Ph+ALL 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（106 試験）、及びダサチニブ若しくはニロチニブに抵抗性若しくは不耐容、又はいずれかの TKI による治療後に T315I 変異が認められた CP-CML、AP-CML、BP-CML 及び Ph+ALL 患者を対象とした海外第 II 相試験（201 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。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の CP-CML、AP-CML 及び BP-CML 患者、TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の Ph+ALL 患者、並びに T315I 変異を有する CP-CML、AP-CML、BP-CML 及び Ph+ALL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 評価項目について

機構は、106 試験及び 201 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。

CP-CML 患者に対する主要評価項目について、106 試験及び 201 試験の計画時点に国内外で主に用いられていた 2009 年版 ELN ガイドラインにおいて、12 カ月時点で MCyR に達していること等が、イマチニブによる 1 次治療後の CP-CML に対する 2 次治療の成功の目安とされていたことから、12 カ月までの累積 MCyR 率と設定した。

また、進行期患者に対する主要評価項目について、下記の点等から、6 カ月までの累積 MaHR 率と設定した。

- 国内外の診療ガイドラインにおいて、前治療に抵抗性又は不耐容の AP-CML 及び BP-CML、並びに再発又は難治性の Ph+ALL に対して、allo-HSCT が推奨されており、HSCT の治療成績は非寛解期よりも寛解期で優れること（Blood 2008; 12: 903-9、Haematologica 2006; 91: 513-21 等）から、allo-HSCT の適応がある進行期患者に対して化学療法を行う目的は、寛解期での allo-HSCT を可能にすることであると考えること。
- HSCT の適応がない患者においても、MaHR が得られることによる腫瘍細胞減少から症状緩和が期待できること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CP-CML 患者に対する主要評価項目について、上記の申請者の説明は理解可能である。ただし、下記の点を考慮すると、CP-CML 患者に対する本薬の有効性については、主要評価項目である 12 カ月までの累積 MCyR 率に加えて、2013 年版 ELN ガイドラインの効果判定基準で定められた 12 カ月時点及び各時点での評価指標の結果も併せて確認する方針とした。また、進行期患者に対する主要評価項目につい

て、申請者の説明を了承した。

- 「12 カ月時点」での MCyR 率が 2 次治療の成功の目安とされていることに対して、106 試験及び 201 試験の CP-CML 患者に対する主要評価項目である 12 カ月までの累積 MCyR 率では、MCyR が得られた後に 12 カ月時点で MCyR を喪失した患者も「有効」として扱われ、12 カ月後まで効果が持続しているか否かの評価ができないこと。
- 2013 年版 ELN ガイドラインでは、BCR-ABL の mRNA 発現量に基づく評価も追加されていること。
- 2013 年版 ELN ガイドラインでは、2 次治療に対する効果判定基準は 12 カ月時点に限定されていないこと。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

① CP-CML について：

106 試験の CP-CML 患者、並びに 201 試験の CP-CML 患者を対象としたコホート A 及びコホート B における 12 カ月までの累積 MCyR 率は、いずれも事前に設定された閾値奏効率を上回った（7.1.3.1 及び 7.1.3.2 参照）。なお、106 試験における開始用量別の 12 カ月までの累積 MCyR 率は、開始用量 15 mg で 50.0%（1/2 例）、開始用量 30 mg で 100%（1/1 例）、開始用量 45 mg で 64.3%（9/14 例）であった。

本薬投与の治療ライン別及び直前の治療に対する反応性別の 12 カ月までの累積 MCyR 率は表 22 のとおりであった。

表 22 CP-CML 患者における本薬投与の治療ライン別及び直前の治療に対する反応性別の 12 カ月までの累積 MCyR 率（106 試験及び 201 試験）

	106 試験 17 例	201 試験 267 例
本薬投与の治療ライン		
2 次治療	1/1 (100)	13/16 (81.3)
3 次治療	6/9 (66.7)	69/107 (64.5)
4 次治療以降	4/7 (57.1)	67/144 (46.5)
直前の治療への反応性		
ダサチニブ抵抗性	4/6 (66.7)	50/90 (55.6)
ダサチニブ不耐容	0/1 (0)	18/30 (60.0)
ニロチニブ抵抗性	3/5 (60.0)	55/102 (53.9)
ニロチニブ不耐容	1/1 (100)	10/24 (41.7)
その他*	3/4 (75.0)	16/21 (76.2)

*: 直前の治療がダサチニブ又はニロチニブではなかった患者、ダサチニブ又はニロチニブに対する反応性が抵抗性又は不耐容の基準を満たさなかった患者等

106 試験及び 206 試験における 2013 年版 ELN ガイドラインの 2 次治療に対する効果判定基準に基づく各時点の治療反応性の結果は、表 23 のとおりであった。

表 23 ELN ガイドラインにおける効果判定基準による判定（106 試験及び 201 試験の CP-CML 患者）

		106 試験 17 例	201 試験 267 例
3 カ月時点	Optimal response	11 (64.7)	158 (59.2)
	Warning	2 (11.8)	87 (32.6)
	Failure	4 (23.5)	7 (2.6)
	治療中止*1	0	12 (4.5)
	判定不能*2	0	3 (1.1)

		106 試験 17 例	201 試験 267 例
6 カ月時点	Optimal response	10 (58.8)	149 (55.8)
	Warning	0	4 (1.5)
	Failure	5 (29.4)	66 (24.7)
	治療中止*1	2 (11.8)	42 (15.7)
	判定不能*2	0	6 (2.2)
12 カ月時点	Optimal response	6 (35.3)	97 (36.3)
	Warning	3 (17.7)	20 (7.5)
	Failure	4 (23.5)	50 (18.7)
	治療中止*1	4 (23.5)	87 (32.6)
	判定不能*2	0	13 (4.9)
12 カ月超の いずれかの時点	Optimal response	4 (23.5)	85 (31.8)
	Warning	3 (17.7)	7 (2.6)
	Failure	2 (11.8)	81 (30.3)
	治療中止*1	4 (23.5)	92 (34.5)
	判定不能*2	4 (23.5)	2 (0.7)

*1：評価前に治療中止となった患者、*2：治療継続中であるが、評価の欠測により上記カテゴリーのいずれにも分類できなかった患者

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

106 試験及び 201 試験の対象とされた①CP-CML 患者に対して、①T315I 変異を有する患者を含め、本薬投与により事前に設定された閾値を上回る累積 MCyR 率が認められたこと、②2013 年版 ELN ガイドラインにおける 2 次治療に対する効果判定基準に基づき 12 カ月時点において、MCyR に相当する optimal response 又は warning と判定された患者が一定数認められたこと、③2013 年版 ELN ガイドラインにおける 2 次治療に対する効果判定基準に基づく各時点での optimal response と判定された患者が一定数認められたこと等から、本薬の一定の有効性は示されていると判断した。

② AP-CML について：

106 試験の AP-CML 患者における 6 カ月までの累積 MaHR 率は 100% (2/2 例) (開始用量 30 mg : 100% (1/1 例)、開始用量 45 mg : 100% (1/1 例)) であった。また、201 試験において、AP-CML 患者を対象としたコホート C 及びコホート D の 6 カ月までの累積 MaHR 率は、いずれも事前に設定された閾値奏効率を上回った (7.1.3.2 参照)。AP-CML 患者における本薬投与の治療ライン別及び直前の治療に対する反応性別の 6 カ月までの累積 MaHR 率は表 24 のとおりであった。

表 24 AP-CML 患者における本薬投与の治療ライン別及び直前の治療に対する反応性別の 6 カ月までの累積 MaHR 率 (106 試験及び 201 試験)

	106 試験 2 例	201 試験 83 例
本薬投与の治療ライン		
2 次治療	0	3/4 (75.0)
3 次治療	0	21/33 (63.6)
4 次治療以降	2/2 (100)	23/46 (50.0)
直前の治療への反応性		
ダサチニブ抵抗性	0	18/34 (52.9)
ダサチニブ不耐容	0	5/7 (71.4)
ニロチニブ抵抗性	1/1 (100)	20/33 (60.6)
ニロチニブ不耐容	0	1/2 (50.0)
その他*	1/1 (100)	3/7 (42.9)

*：直前の治療がダサチニブ又はニロチニブではなかった患者、ダサチニブ又はニロチニブに対する反応性が抵抗性又は不耐容の基準を満たさなかった患者等

③ BP-CML について：

106 試験の BP-CML 患者における 6 カ月までの累積 MaHR 率は、50% (2/4 例) (いずれも開始用量 45 mg)、201 試験の BP-CML 患者における 6 カ月までの累積 MaHR 率は、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の患者で 34.2% (13/38 例)、及び T315I 変異を有する患者で 33.3% (8/24 例)であった。BP-CML 患者における本薬投与の治療ライン別及び直前の治療に対する反応性別の 6 カ月までの累積 MaHR 率は表 25 のとおりであった。

表 25 BP-CML 患者における本薬投与の治療ライン別及び直前の治療に対する反応性別の 6 カ月までの累積 MaHR 率 (106 試験及び 201 試験)

	106 試験 4 例	201 試験 62 例
本薬投与の治療ライン		
2 次治療	0	2/2 (100)
3 次治療	2/4 (50.0)	10/24 (41.7)
4 次治療以降	0	9/36 (25.0)
直前の治療への反応性		
ダサチニブ抵抗性	1/2 (50.0)	11/27 (40.7)
ダサチニブ不耐容	0	1/3 (33.3)
ニロチニブ抵抗性	0	6/23 (26.1)
ニロチニブ不耐容	0	0/1 (0)
その他*	1/2 (50.0)	3/8 (37.5)

*: 直前の治療がダサチニブ又はニロチニブではなかった患者、ダサチニブ又はニロチニブに対する反応性が抵抗性又は不耐容の基準を満たさなかった患者等

④ Ph+ALL について：

106 試験の Ph+ALL 患者における 6 カ月までの累積 MaHR 率は、58.3% (7/12 例) (開始用量 15 mg : 0% (0/1 例)、開始用量 30 mg : 50.0% (2/4 例)、開始用量 45 mg : 71.4% (5/7 例))であった。また、201 試験の Ph+ALL 患者における 6 カ月までの累積 MaHR 率は、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の患者及び T315I 変異を有する患者でそれぞれ 50.0% (5/10 例) 及び 36.4% (8/22 例)であった。Ph+ALL 患者における本薬投与の治療ライン別及び直前の治療に対する反応性別の 6 カ月までの累積 MaHR 率は表 26 のとおりであった。

表 26 Ph+ALL 患者における本薬投与の治療ライン別及び直前の治療に対する反応性別の 6 カ月までの累積 MaHR 率 (106 試験及び 201 試験)

	106 試験 12 例	201 試験 32 例
本薬投与の治療ライン		
2 次治療	3/4 (75.0)	3/6 (50.0)
3 次治療以降	4/8 (50.0)	10/26 (38.5)
直前の治療への反応性		
ダサチニブ抵抗性	6/10 (60.0)	8/17 (47.1)
ダサチニブ不耐容	1/1 (100)	0/1 (0)
その他*	0/1 (0)	5/14 (35.7)

*: 直前の治療がダサチニブではなかった患者、ダサチニブに対する反応性が抵抗性又は不耐容の基準を満たさなかった患者等

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

106 試験及び 201 試験の対象である②AP-CML、③BP-CML 及び④Ph+ALL 患者に対して、T315I 変異を有する患者を含め、本薬投与により MaHR が認められていること等から、当該患者における本薬の一定の有効性は示されていると判断した。

7.R.2.3 BCR-ABL 融合遺伝子の変異別の有効性

106 試験及び 201 試験の組入れ時に 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を有する患者における、変異の種類別での本薬の有効性について、申請者は以下のように説明している。

変異の種類別での本薬の有効性の結果は表 27 のとおりであり、T315I 変異以外の変異を有する患者においても、本薬投与により MCyR 又は MaHR が得られた。

表 27 組入れ時における BCR-ABL 融合遺伝子の変異*1 別の本薬の有効性 (106 試験及び 201 試験)

	MCyR 又は MaHR*2 が得られた例数/評価可能例数 (%)			
	106 試験		201 試験	
	CP-CML 患者 17 例	進行期患者 18 例	CP-CML 患者 267 例	進行期患者 177 例
変異なし	4/9 (44.4)	0/3 (0)	66/136 (48.5)	28/64 (43.8)
変異あり	4/5 (80.0)	8/12 (66.7)	83/131 (63.3)	51/113 (45.1)
T315I	2/3 (66.7)	7/11 (63.6)	45/64 (70.3)	25/64 (39.1)
F317L	1/1 (100)	-	11/22 (50.0)	9/14 (64.3)
E255K	-	1/2 (50.0)	6/8 (75.0)	2/10 (20.0)
F359V	-	-	6/13 (46.2)	2/4 (50.0)
G250E	-	-	7/8 (87.5)	1/6 (16.7)
Y253H	-	-	1/2 (50.0)	2/8 (25.0)
V299L	1/1 (100)	-	3/5 (60.0)	3/4 (75.0)
E255V	-	-	1/2 (50.0)	2/6 (33.3)
M244V	-	-	3/5 (60.0)	2/3 (66.7)
F359C	-	-	1/4 (25.0)	1/2 (50.0)
H396R	-	-	1/5 (20.0)	0/1 (0)
F359I	-	-	3/4 (75.0)	-
E355A	-	-	1/2 (50.0)	0/1 (0)
E459K	-	-	3/3 (100)	-
F311L	-	-	1/1 (100)	1/2 (50.0)
L248V	-	-	1/2 (50.0)	1/1 (100)
E450G	-	-	1/1 (100)	0/1 (0)
F317I	-	-	-	2/2 (100)
K247R	-	-	1/2 (50.0)	-
L298V	-	-	0/1 (0)	1/1 (100)
M351T	-	-	0/1 (0)	0/1 (0)

*1: いずれかの試験で 2 例以上に認められた変異、*2: CP-CML 患者では MCyR、進行期患者では MaHR

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

T315I 変異以外の各 BCR-ABL 融合遺伝子の変異を有する患者における有効性について、変異の種類ごとに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、現時点において結論付けることは困難であると考え。したがって、T315I 変異以外のダサチニブ又はニロチニブの抵抗性と関連する BCR-ABL 変異を有する CML 及び Ph+ALL 患者に対する本薬の有効性については引き続き製造販売後に情報収集する必要があると考える。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 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、以下に示す検討の結果、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の CP-CML、AP-CML 及び BP-CML 患者、TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の Ph+ALL 患者、並びに T315I 変異を有する CP-CML、AP-CML、BP-CML 及び Ph+ALL 患者に対する本薬投与時に、特に注意を要する有害事象は、血管閉塞性事象、肝障害、肺炎、骨髄抑制、皮膚障害、感染症、不整脈、心不全、出血、体液貯留、高血圧、TLS 及び神経障害であり、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。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止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。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

106 試験について、申請後に 年 月 日までの安全性の評価結果が提出された。

申請者は、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の CML 患者、並びに TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の Ph+ALL 患者における、本薬の安全性プロファイルについて、106 試験及び 201 試験において認められた安全性情報を基に、以下のように説明している。

106 試験及び 201 試験における安全性の概要は表 28 及び 29 のとおりであった。201 試験において、CP-CML、AP-CML、BP-CML 及び Ph+ALL 患者で全有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率に明確な差異は認められなかった。CP-CML 患者と比較して AP-CML、BP-CML 及び Ph+ALL 患者では死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められた。

表 28 106 試験における安全性の概要

	例数 (%)					
	CP-CML 患者		進行期患者		全体	
	開始用量 45 mg 14 例	すべての 開始用量 17 例	開始用量 45 mg 12 例	すべての 開始用量 18 例	開始用量 45 mg 26 例	すべての 開始用量 35 例
全有害事象	14 (100)	17 (100)	12 (100)	18 (100)	26 (100)	35 (100)
Grade 3 以上の有害事象	13 (92.9)	16 (94.1)	12 (100)	18 (100)	25 (96.2)	34 (97.1)
死亡に至った有害事象	0	0	2 (16.7)	3 (16.7)	2 (7.7)	3 (8.6)
重篤な有害事象	6 (42.9)	8 (47.1)	4 (33.3)	7 (38.9)	10 (38.5)	15 (42.9)
投与中止に至った有害事象	0	2 (11.8)	2 (16.7)	4 (22.2)	2 (7.7)	6 (17.1)
休薬に至った有害事象	10 (71.4)	13 (76.5)	4 (33.3)	5 (27.8)	14 (53.8)	18 (51.4)
減量に至った有害事象	6 (42.9)	7 (41.2)	2 (16.7)	2 (11.1)	8 (30.8)	9 (25.7)

表 29 201 試験における安全性の概要

	例数 (%)				
	CP-CML 患者	AP-CML 患者	BP-CML 患者	Ph+ALL 患者	全体
	270 例	85 例	62 例	32 例	449 例
全有害事象	269 (99.6)	85 (100)	62 (100)	32 (100)	448 (99.8)
Grade 3 以上の有害事象	229 (84.8)	76 (89.4)	58 (93.5)	28 (87.5)	391 (87.1)
死亡に至った有害事象	11 (4.1)	8 (9.4)	28 (45.2)	7 (21.9)	54 (12.0)
重篤な有害事象	145 (53.7)	54 (63.5)	53 (85.5)	25 (78.1)	277 (61.7)
投与中止に至った有害事象	49 (18.1)	14 (16.5)	17 (27.4)	6 (18.8)	86 (19.2)
休薬に至った有害事象	224 (83.0)	67 (78.8)	39 (62.9)	11 (34.4)	341 (75.9)
減量に至った有害事象	168 (62.2)	48 (56.5)	15 (24.2)	4 (12.5)	235 (52.3)

106 試験又は 201 試験における発現率が 20%以上の有害事象は表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象 (106 試験及び 201 試験)

	例数 (%)					
	106 試験				201 試験	
	開始用量 45 mg		すべての開始用量			
	26 例		35 例		449 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	26 (100)	25 (96.2)	35 (100)	34 (97.1)	449 (99.8)	391 (87.1)
血液及びリンパ系障害						
貧血	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (5.7)	2 (5.7)	100 (22.3)	67 (14.9)
発熱性好中球減少症	6 (23.1)	6 (23.1)	7 (20.0)	7 (20.0)	23 (5.1)	23 (5.1)
胃腸障害						
腹痛	1 (3.8)	0	1 (2.9)	0	185 (41.2)	38 (8.5)
便秘	8 (30.8)	0	8 (22.9)	0	165 (36.7)	10 (2.2)
悪心	4 (15.4)	0	6 (17.1)	0	125 (27.8)	5 (1.1)
下痢	8 (30.8)	1 (3.8)	10 (28.6)	1 (2.9)	92 (20.5)	8 (1.8)
嘔吐	5 (19.2)	0	5 (14.3)	0	92 (20.5)	6 (1.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	3 (11.5)	0	3 (8.6)	0	131 (29.2)	12 (2.7)
発熱	16 (61.5)	4 (15.4)	23 (65.7)	5 (14.3)	128 (28.5)	10 (2.2)
末梢性浮腫	7 (26.9)	0	9 (25.7)	0	75 (16.7)	2 (0.4)
臨床検査						
ALT 増加	4 (15.4)	1 (3.8)	8 (22.9)	2 (5.7)	73 (16.3)	20 (4.5)
AST 増加	4 (15.4)	1 (3.8)	8 (22.9)	2 (5.7)	65 (14.5)	16 (3.6)
血小板数減少	18 (69.2)	14 (53.8)	24 (68.6)	20 (57.1)	197 (43.9)	160 (35.6)
好中球数減少	11 (42.3)	11 (42.3)	14 (40.0)	14 (40.0)	112 (24.9)	99 (22.0)
リパーゼ増加	9 (34.6)	5 (19.2)	11 (31.4)	6 (17.1)	92 (20.5)	53 (11.8)
GGT 増加	7 (26.9)	2 (7.7)	9 (25.7)	2 (5.7)	30 (6.7)	11 (2.4)
白血球数減少	7 (26.9)	7 (26.9)	9 (25.7)	9 (25.7)	21 (4.7)	14 (3.1)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	6 (23.1)	0	7 (20.0)	0	124 (27.6)	9 (2.0)
筋肉痛	4 (15.4)	0	5 (14.3)	0	94 (20.9)	3 (0.7)
神経系障害						
頭痛	5 (19.2)	0	7 (20.0)	0	164 (36.5)	10 (2.2)
皮膚及び皮下組織障害						
皮膚乾燥	8 (30.8)	0	11 (31.4)	0	159 (35.4)	10 (2.2)
発疹	8 (30.8)	0	12 (34.3)	0	182 (40.5)	18 (4.0)
血管障害						
高血圧	13 (50.0)	11 (42.3)	17 (48.6)	14 (40.0)	118 (26.3)	43 (9.6)

106 試験及び 201 試験の対象患者における本薬と ABL 阻害作用を有する既承認薬（イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ及びボスチニブ、以下、同様）との安全性プロファイルを比較した臨床試験は実施していないことから、本薬と ABL 阻害作用を有する既承認薬との安全性プロファイルについて、未治療の CP-CML を対象として本薬とイマチニブの有効性及び安全性を比較した 301 試験に基づき検討した（表 31）。

表 31 安全性の概要 (301 試験)

	例数 (%)	
	本薬群	イマチニブ群
	154 例	152 例
全有害事象	147 (95.5)	145 (95.4)
Grade 3 以上の有害事象	91 (59.1)	44 (28.9)
死亡に至った有害事象	1 (0.6)	2 (1.3)
重篤な有害事象	49 (31.8)	13 (8.6)
投与中止に至った有害事象	13 (8.4)	2 (1.3)
休薬に至った有害事象	98 (63.6)	40 (26.3)
減量に至った有害事象	42 (27.3)	9 (5.9)

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、発疹（本薬群：58/154 例（37.7%）、イマチニブ群：25/152 例（16.4%）、以下、同順）、腹痛（55/154 例（35.7%）、15/152 例（9.9%））、頭痛（50/154 例（32.5%）、20/152 例（13.2%））、リパーゼ増加（41/154 例（26.6%）、11/152 例（7.2%））、便秘（41/154 例（26.6%）、3/152 例（2.0%））、血小板数減少（38/154 例（24.7%）、21/152 例（13.8%））、発熱（28/154 例（18.2%）、7/152 例（4.6%））、皮膚乾燥（27/154 例（17.5%）、5/152 例（3.3%））、高血圧（27/154 例（17.5%）、3/152 例（2.0%））、ALT 増加（20/154 例（13.0%）、2/152 例（1.3%））、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リパーゼ増加（22/154 例（14.3%）、3/152 例（2.0%））、血小板数減少（19/154 例（12.3%）、10/152 例（6.6%））、発疹（10/154 例（6.5%）、2/152 例（1.3%））、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、膵炎（6/154 例（3.9%）、0 例）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与時には、106 試験及び 201 試験において Grade 3 以上の事象の発現率が高かった事象及び 301 試験において本薬群でイマチニブ群よりも Grade 3 以上の有害事象又は重篤な有害事象の発現率が高かった事象である、貧血、発熱性好中球減少症、発熱、血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少、高血圧、リパーゼ増加に加えて、301 試験において、本薬群でイマチニブ群よりも Grade 3 以上の有害事象又は重篤な有害事象の発現率が高かった、膵炎及び発疹に、特に注意する必要があると考える。なお、201 試験において、CP-CML 患者と比較して AP-CML、BP-CML 及び Ph+ALL 患者では死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められたことについては、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供することが適切と考える。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、日本人患者を対象とした 106 試験と外国人患者を対象とした 201 試験の有害事象発現状況に基づき、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

外国人患者と比較して日本人患者において発現率が 20%以上高かった全有害事象は、血小板数減少、発熱、高血圧、白血球数減少、外国人患者と比較して日本人患者において発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症、血小板数減少、好中球数減少、リパーゼ増加、白血球数減少、高血圧、低リン酸血症（日本人患者：4/35 例（11.4%）、外国人患者：6/449 例（1.3%）、以下、同順）、アミラーゼ増加（3/35 例（8.6%）、11/449 例（2.4%））及び心筋梗塞（3/35 例（8.6%）、9/449 例（2.0%））、外国人患者と比較して日本人患者において発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、心筋梗塞（3/35 例（8.6%）、10/449 例（2.2%））であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が高かった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については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、日本人患者における本薬の安全性情報は限られることから、引き続き製造販売後には情報収集し、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。

機構は、以下の項では、ABL 阻害作用を有する既承認薬の添付文書の重大な副作用の項で注意喚起されている事象を考慮した上で、106 試験及び 201 試験における主な事象について検討を行った。

7.R.3.3 血管閉塞性事象

申請者は、本薬投与による血管閉塞性事象に関して、①臨床試験における発現状況、②本薬投与によるリスク因子及び③製造販売後の安全対策について、以下のように説明している。

① 臨床試験における血管閉塞性事象の発現状況：

血管閉塞性事象に関する有害事象として、MedDRA SMQ（106 試験は MedDRA/J ver.18.0、201 試験及び 101 試験は MedDRA/J ver.16.0、以下、同様）「中枢神経系出血及び脳血管性損傷に伴う状態」、「動脈の塞栓及び血栓」、「静脈の塞栓及び血栓」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓及び血栓」、「出血性脳血管障害」、「心筋梗塞」及び「その他の虚血性心疾患」、並びに MedDRA HLT「虚血性冠動脈障害」、「末梢血管障害 NEC」、「末梢血管収縮、壊死及び血行不全」に該当する PT（血管閉塞性事象ではないと判断した「播種性血管内凝固」、「心電図異常 T 波」、「レイノー現象」及び「末梢冷感」を除く）を集計した。106 試験、201 試験及び 101 試験における全 Grade 又は Grade 3 以上の血管閉塞性事象の発現状況は表 32、106 試験、201 試験及び 101 試験における重篤な血管閉塞性事象の発現状況は表 33 のとおりであった。106 試験、201 試験及び 101 試験における追跡期間の中央値（範囲）は、それぞれ 760（9～1,176）日、848（2～1,200）日、及び 927（14～1,655）日であった。

表 32 106 試験若しくは 101 試験で 2 例以上又は 201 試験で発現率が 2%以上の血管閉塞性事象の発現状況
(106 試験、201 試験及び 101 試験)

PT*1	例数 (%)					
	106 試験 35 例		201 試験 449 例		101 試験 65 例*2	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血管閉塞性事象	5 (14.3)	3 (8.6)	101 (22.5)	63 (14.0)	24 (36.9)	20 (30.8)
動脈閉塞性事象	5 (14.3)	3 (8.6)	86 (19.2)	51 (11.4)	22 (33.8)	19 (29.2)
心筋梗塞	3 (8.6)	3 (8.6)	10 (2.2)	9 (2.0)	3 (4.6)	3 (4.6)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (2.9)	0	12 (2.7)	10 (2.2)	3 (4.6)	2 (3.1)
狭心症	0	0	19 (4.2)	5 (1.1)	7 (10.8)	2 (3.1)
冠動脈疾患	0	0	11 (2.4)	9 (2.0)	1 (1.5)	1 (1.5)
脳血管発作	0	0	9 (2.0)	1 (0.2)	2 (3.1)	2 (3.1)
間欠性跛行	0	0	9 (2.0)	3 (0.7)	0	0
急性心筋梗塞	0	0	6 (1.3)	5 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
末梢性虚血	0	0	5 (1.1)	3 (0.7)	2 (3.1)	2 (3.1)
心筋虚血	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (4.6)	3 (4.6)
末梢血管障害	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (4.6)	1 (1.5)
トロポニン増加	0	0	0	0	2 (3.1)	2 (3.1)
静脈閉塞性事象	0	0	23 (5.1)	14 (3.1)	3 (4.6)	1 (1.5)
深部静脈塞栓症	0	0	10 (2.2)	5 (1.1)	2 (3.1)	0

*1：106 試験は MedDRA ver.18.0、201 試験及び 101 試験は MedDRA ver.16.0、*2：CML 患者及び Ph+ALL 患者のみ

表 33 106 試験若しくは 101 試験において 1 例以上又は 201 試験において 2 例以上認められた
重篤な血管閉塞性事象の発現状況 (106 試験、201 試験及び 101 試験)

PT*1	例数 (%)					
	106 患者 35 例		201 患者 449 例		101 患者 65 例*	
	全事象	因果関係が否 定されなかつ た事象	全事象	因果関係が否 定されなかつ た事象	全事象	因果関係が否 定されなかつ た事象
重篤な血管閉塞性事象	4 (11.4)	4 (11.4)	72 (16.0)	48 (10.7)	16 (24.6)	9 (13.8)
動脈閉塞性事象	4 (11.4)	4 (11.4)	61 (13.6)	41 (9.1)	16 (24.6)	9 (13.8)
心筋梗塞	3 (8.6)	3 (8.6)	10 (2.2)	5 (1.1)	3 (4.6)	2 (3.1)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (2.9)	1 (2.9)	7 (1.6)	5 (1.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
不安定狭心症	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0
脳幹梗塞	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	9 (2.0)	7 (1.6)	2 (3.1)	0
冠動脈疾患	0	0	9 (2.0)	6 (1.3)	1 (1.5)	1 (1.5)
急性心筋梗塞	0	0	6 (1.3)	5 (1.0)	1 (1.5)	1 (1.5)
狭心症	0	0	6 (1.3)	3 (0.7)	1 (1.5)	1 (1.5)
末梢性虚血	0	0	4 (0.9)	1 (0.2)	2 (3.1)	1 (1.5)
脳梗塞	0	0	4 (0.9)	4 (0.9)	1 (1.5)	1 (1.5)
一過性脳虚血発作	0	0	4 (0.9)	2 (0.4)	1 (1.5)	0
急性冠症候群	0	0	3 (0.7)	2 (0.4)	1 (1.5)	1 (1.5)
頸動脈狭窄	0	0	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0
末梢動脈狭窄	0	0	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0
脳動脈狭窄	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
冠動脈狭窄	0	0	2 (0.4)	0	0	0
脳虚血	0	0	2 (0.4)	0	0	0
トロポニン増加	0	0	0	0	2 (3.1)	1 (1.5)
塞栓性脳卒中	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
心電図 T 波逆転	0	0	0	0	1 (1.5)	0
不全片麻痺	0	0	0	0	1 (1.5)	0
片麻痺	0	0	0	0	1 (1.5)	0
虚血性潰瘍	0	0	0	0	1 (1.5)	0
心筋虚血	0	0	0	0	1 (1.5)	0
静脈閉塞性事象	0	0	14 (3.1)	8 (1.8)	0	0
深部静脈血栓症	0	0	5 (1.1)	3 (0.7)	0	0
肺塞栓症	0	0	5 (1.1)	3 (0.7)	0	0

*1：106 試験は MedDRA ver.18.0、201 試験及び 101 試験は MedDRA ver.16.0、*2：CML 患者及び Ph+ALL 患者のみ

106 試験において、投与中止に至った血管閉塞性事象は認められなかった。

201 試験において、死亡に至った血管閉塞性事象は 3/449 例 (0.7%：急性心筋梗塞、脳虚血、出血性脳梗塞及び末梢性虚血各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、急性心筋梗塞 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った血管閉塞性事象は 8/449 例 (1.8%：冠動脈疾患及び脳梗塞各 2 例、脳血管狭窄、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作、末梢性虚血及び網膜静脈血栓症各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

101 試験において、投与中止に至った血管閉塞性事象は 3/65 例 (4.6%：心筋梗塞、脳梗塞及び末梢血管障害各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

106 試験、201 試験及び 101 試験における血管閉塞性事象の初回発現時期別の発現状況は表 34 のとおりであり、初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 216 (94~425) 日、304 (3~951) 日及び 330 (0~927) 日であった。本薬投与開始後 1 年後以降においても、血管閉塞性事象の初回発現が認められた。

表 34 血管閉塞性事象の初回発現時期別の発現状況（106 試験、201 試験及び 101 試験）

	本薬投与開始後の時期（カ月）									
	1 未満	1～3	3～6	6～9	9～12	12～15	15～18	18～21	21～24	24 超
106 試験	35 例	34 例	26 例	20 例	16 例	14 例	13 例	12 例	12 例	12 例
血管閉塞性事象	0	0	2 (7.7)	1 (5.0)	0	1 (7.1)	0	0	0	0
動脈閉塞性事象	0	0	2 (7.7)	1 (5.0)	0	1 (7.1)	0	0	0	0
静脈閉塞性事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
201 試験	449 例	427 例	363 例	306 例	263 例	246 例	231 例	220 例	210 例	196 例
血管閉塞性事象	10 (2.2)	8 (1.9)	17 (4.7)	14 (4.6)	7 (2.7)	9 (3.7)	8 (3.5)	7 (3.2)	2 (1.0)	7 (3.6)
動脈閉塞性事象	9 (2.0)	4 (0.9)	14 (3.9)	14 (4.6)	7 (2.7)	9 (3.7)	8 (3.5)	8 (3.6)	1 (0.5)	6 (3.1)
静脈閉塞性事象	2 (0.4)	5 (1.2)	3 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)
101 試験*	65 例	58 例	51 例	44 例	42 例	39 例	38 例	36 例	36 例	34 例
血管閉塞性事象	4 (6.2)	2 (3.4)	2 (3.9)	0	3 (7.1)	3 (7.7)	0	0	1 (2.8)	4 (11.8)
動脈閉塞性事象	4 (6.2)	2 (3.4)	2 (3.9)	0	2 (4.8)	3 (7.7)	0	0	1 (2.8)	4 (11.8)
静脈閉塞性事象	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (2.9)

発現例数（割合%）、*：CML 患者及び Ph+ALL 患者のみ

また、FDA からの要請に基づき、血管閉塞性事象として取り扱っていなかった腎血管障害²⁵⁾について、201 試験及び 101 試験におけるデータカットオフ日（いずれも 2017 年 12 月 1 日）以降に発現した事象を含めて検討した。201 試験及び 101 試験において腎血管障害はそれぞれ 3/449 例（1.3%：腎動脈狭窄 3 例）及び 2/65（3.1%：腎動脈狭窄 2 例）に認められた。201 試験における 3 例の腎血管障害は Grade 3 かつ重篤な事象であり、当該患者においては治療抵抗性の高血圧又は不安定な高血圧も認められた。106 試験において、腎血管障害は認められなかった。

② 本薬投与による血管閉塞性事象のリスク因子：

101 試験、201 試験及び 301 試験のデータを用いた用量強度-反応解析（2017 年 12 月 1 日時点で本薬を投与された 683 例のうち、ロジスティック回帰分析モデルに含めた共変量²⁶⁾を有さなかった 12 例を除外した 671 例が対象）において、血管閉塞性事象の発現と本薬の用量強度に関連が認められ（調整オッズ比 1.60）、本薬の用量強度以外に、血管閉塞性事象の発現と虚血性疾患の既往歴及び年齢に関連が認められた（それぞれ調整オッズ比 2.37 及び 1.52）。したがって、虚血性疾患の既往歴は本薬投与によるリスク因子であると考えられることから、虚血性疾患の既往歴を有する患者においては、本薬の投与の可否について慎重に検討すべきであると考ええる。また、一般的に血管閉塞性事象の発現に寄与すると考えられている心血管リスク因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症等）を有する患者では、血管閉塞性事象の発現リスクが増加することが懸念され、本薬投与量と血管閉塞性事象の発現に関連が認められることを考慮し、虚血性疾患の既往歴を有する患者及び高齢者に加えて、心血管リスク因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症等）を有する患者に本薬を投与する場合には、低用量から開始することを検討すべきと考える。

③ 製造販売後の安全対策：

106 試験及び 201 試験における血管閉塞性事象に対する安全対策の内容は下記のとおりであった。

- 試験開始当初から活動性又は重篤な心血管系疾患（心筋梗塞、不整脈、不安定狭心症、心不全等）

²⁵⁾ MedDRA SMQ (ver.18.0) の「腎血管障害」に該当する PT が集計された。

²⁶⁾ 試験開始前の糖尿病の既往歴の有無、試験開始前の虚血性疾患の既往歴の有無、試験開始時の年齢、ベースライン時の血小板数の対数値、ベースライン時の好中球数の対数値、TKI による前治療数、及び診断から試験開始時点までの期間（年）

の既往を有する患者を除外し、定期的な心臓超音波検査（第3サイクルの第28日目）を実施するよう規定した。

- 本薬と血管閉塞性事象との関連が明らかとなったことから、■年■月以降、治験責任医師が本薬 45 mg QD を投与することによる血管閉塞性事象のリスクが許容できると判断しない限り、進行期患者及び MCyR が認められていない CP-CML 患者では本薬 30 mg QD、奏効が認められた CP-CML 患者では本薬を 15 mg QD に減量することを推奨することとした。

また、本薬投与と血管閉塞性事象との関連が明らかとなって以降に実施した臨床試験においては、①投与開始後1年間は3カ月ごと、その後は6カ月ごとに十二誘導心電図、血圧、コレステロール値、血糖値、HbA1c 値及び BNP 値を測定すること、並びに②投与開始後1年ごとの心臓超音波検査を実施することを規定し、心血管リスク因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症等）の管理を行うこととした。

臨床試験（101 試験及び 201 試験）の追跡調査結果から、本薬投与と血管閉塞性事象との関連が明らかになった際の、欧米における対応は下記のとおりであった。

- 米国においては、2013 年 10 月に FDA からの要請により本薬の販売が一時的に中止されたが、下記の USPI 改訂及び PMR の追加、並びに REMS の策定を行い、2014 年 1 月に販売が再開された。
 - USPI：適応症を他の治療選択肢のない患者に限定²⁷⁾した上で、投与開始3カ月後までに奏効が得られなかった場合には投与中止を検討する旨、並びに CP-CML 患者及び AP-CML 患者において MCyR 達成後の減量を検討する旨の注意喚起が追加された。
 - PMR：①臨床試験及び製造販売後の成績に基づき血管閉塞性事象のリスク因子、処置及び転帰を評価するファーマコビジランス試験（AP24534-■-402 試験）、②本薬が投与された CP-CML 患者を対象に血管閉塞性事象の発現率、リスク因子及び転帰を評価するコホート観察試験（AP24534-14-401 試験）、並びに③少なくとも2つの TKI に抵抗性の CP-CML 患者を対象に、3つの開始用量（15、30 又は 45 mg QD）における本薬の有効性及び安全性を検討するための非盲検無作為化第Ⅱ相試験（AP24534-14-203 試験）を新たに実施することとなった。
- EU においては、下記の製品情報の改訂を行うとともに、リスク最小化活動として、本薬投与による血管閉塞性事象に関する医療専門家向け教育資材が作成された。
 - SmPC：高血圧、心不全、抗凝固薬併用による出血のリスクに関する警告、並びに本薬投与前に心血管系の状態を評価し、適宜、代替治療を考慮する旨、及び投与開始3カ月後までに血液学的奏効が認められなかった場合は投与中止を検討する旨の注意喚起を追加することとされ、MCyR を達成した CP-CML 患者における用量減量後の安全性及び有効性データが追記された。

本邦においては、血管閉塞性事象に対する安全管理対策として、添付文書における注意喚起に加えて、下記の内容を実施予定である。

- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向けの資材（適正使用ガイド）を作成し、本薬による治療開始前の心血管リスク因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症等）の評価及び本薬による治療中の心血管リスク因子の管理及び血管閉塞性事象のモニタリングの必要性について、医療従事者への注意喚起を行う。

²⁷⁾ 変更前：TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の CML 及び Ph+ALL 患者、変更後：T315I 変異を有する、又は他の TKI が適応とならない CML 及び Ph+ALL 患者

- 追加の安全性監視活動として、全症例を対象とした使用成績調査を行い、血管閉塞性事象を重点調査項目に設定する。また、血管閉塞性事象のリスク因子等についても検討を行う（7.R.6 参照）。

なお、血管閉塞性事象に対する抗血栓薬の予防投与について、106 試験、201 試験及び 101 試験において、予防投与に関する規定はなく、現時点において、血管閉塞性事象に対する抗血栓薬の予防投与の効果を示す臨床試験成績は得られていない。現在、米国における PMR として実施中である、本薬が投与された CP-CML 患者を対象に血管閉塞性事象の発現率、リスク因子及び転帰を評価するコホート観察試験（AP24534-14-401 試験）において、抗血栓薬との併用投与による血管閉塞性事象の発現率及びリスク因子についても評価する計画としており、■■■■ 年 ■■ 月に当該試験結果が得られる予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬と因果関係が否定できない死亡に至った血管閉塞性事象を認めていることから、本薬投与による当該事象については注意する必要がある、特に血管閉塞性事象のリスク因子を有すると考えられる患者に対する本薬の投与は、慎重に判断する必要があると考える。したがって、臨床試験における血管閉塞性事象の発現状況（発現時期の特徴を含む）及びモニタリングの内容、血管閉塞性事象のリスク因子等について情報提供するとともに、下記の点について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。なお、虚血性疾患の既往歴を有する患者、心血管リスク因子を有する患者及び高齢者に対して本薬を低用量から投与した際の有効性及び安全性は不明であり、当該内容を推奨する根拠は乏しいと考える。

- 本薬の投与に際しては、血管閉塞性事象のリスク因子及び心血管リスク因子の評価を実施すること。
- 他の治療選択肢も十分に検討した上で本薬を投与すること。
- 本薬投与中は心血管リスク因子の管理を実施すること。
- 本薬投与中は血管閉塞性事象のモニタリング等を定期的に行い、異常が認められた場合には本薬を中止する等の適切な処置を行うこと。

また、製造販売後の安全対策としては、血管閉塞性事象について医療従事者及び患者に対する十分な注意喚起、並びに当該事象発現時に、必要に応じて、血管閉塞性事象の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで、速やかな対応が可能となるような管理体制の構築が必要であると考え。さらに、現在実施中の臨床試験及び国内外の製造販売後調査において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。

投与開始 3 カ月後までに血液学的奏効が認められなかった患者に対する注意喚起については、「7.R.5.2 本薬投与開始後 3 カ月時点における投与継続の判断について」の項において議論する。

7.R.3.4 肝障害

申請者は、本薬投与による肝障害について、以下のように説明している。

肝障害に関する有害事象として、MedDRA SMQ の「肝臓に関連する凝固及び出血障害」、「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸」及び「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状（狭域）」に該当する PT を集計した。106 試験及び 201 試験における肝障害の発現状況は表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの試験で発現率が 3%以上の肝障害の発現状況（106 試験及び 201 試験）

PT*	例数 (%)			
	106 試験 35 例		201 試験 449 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝障害	20 (57.1)	7 (20.0)	125 (27.8)	49 (10.9)
GGT 増加	9 (25.7)	2 (5.7)	30 (6.7)	11 (2.4)
ALT 増加	8 (22.9)	2 (5.7)	73 (16.3)	20 (4.5)
AST 増加	8 (22.9)	2 (5.7)	65 (14.5)	16 (3.6)
血中 ALP 増加	5 (14.3)	0	34 (7.6)	3 (0.7)
低アルブミン血症	2 (5.7)	1 (2.9)	10 (2.2)	1 (0.2)
肝機能異常	2 (5.7)	1 (2.9)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (2.9)	0	17 (3.8)	6 (1.3)

*：106 試験は MedDRA ver.18.0、201 試験は MedDRA ver.16.0

106 試験において、死亡に至った肝障害は 1/35 例（2.9%：肝不全）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な肝障害は 3/35 例（8.6%：肝不全、肝腫大、ALT 増加、AST 増加、GGT 増加及び肝酵素増加各 1 例（重複あり））、投与中止に至った肝障害は 1/35 例（2.9%：肝不全）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

201 試験において、重篤な肝障害は 8/449 例（1.8%：ALT 増加 3 例、腹水、GGT 増加、血中 ALP 増加及び血中ビリルビン増加各 2 例、肝腫大、AST 増加及び肝機能検査異常各 1 例（重複あり））、投与中止に至った肝障害は 2/449 例（0.4%：GGT 増加及び肝機能検査異常各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬と因果関係が否定できない死亡に至った肝障害が認められていること、並びに Grade 3 以上の肝障害及び重篤な肝障害の発現率は外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向が認められることから、本薬投与による肝障害については注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における肝障害の発現状況について情報提供するとともに、本薬投与中には定期的に肝機能検査を実施し、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医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.5 膵炎

申請者は、本薬投与による膵炎について、以下のように説明している。

106 試験及び 201 試験では、膵炎のリスクとなる既往歴又は合併症（膵炎又はアルコール濫用の既往歴、コントロール不良な高トリグリセリド血症）を有する患者は除外された。また、本薬投与前及び投与後には定期的に血清アミラーゼ値及び血清リパーゼ値が評価された。

膵炎に関する有害事象として、MedDRA SMQ の「急性膵炎（狭域）」に該当する PT を集計した。106 試験及び 201 試験における膵炎の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 膵炎の発現状況 (106 試験及び 201 試験)

PT*	例数 (%)			
	106 試験 35 例		201 試験 449 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
膵炎及び膵酵素増加	12 (34.3)	7 (20.0)	113 (25.2)	71 (15.8)
リパーゼ増加	11 (31.4)	6 (17.1)	92 (20.5)	53 (11.8)
アミラーゼ増加	4 (11.4)	3 (8.6)	32 (7.1)	11 (2.4)
膵炎	0	0	30 (6.7)	25 (5.6)

* : 106 試験は MedDRA ver.18.0、201 試験は MedDRA ver.16.0

106 試験において、重篤な膵炎及び投与中止に至った膵炎は認められなかった。

201 試験において、重篤な膵炎は 30/449 例 (6.7% : 膵炎 25 例、リパーゼ増加及びアミラーゼ増加各 8 例 (重複あり)) に認められ、膵炎 1 例以外の事象では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った膵炎は 1/449 例 (0.2% : 膵炎) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った膵炎は 44/449 例 (9.8% : リパーゼ増加 35 例、膵炎 11 例、アミラーゼ増加 9 例 (重複あり)) に認められ、うち、リパーゼ増加 33 例、膵炎 10 例、アミラーゼ増加 8 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。減量に至った膵炎は 11/449 例 (2.4% : リパーゼ増加 8 例、膵炎及びアミラーゼ増加各 2 例 (重複あり)) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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な膵炎が認められていること及び 301 試験において Grade 3 以上のリパーゼ増加及び重篤な膵炎の発現率はイマチニブ群と比較して本薬群で高い傾向が認められることから、本薬投与による膵炎及び膵酵素増加については注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における膵炎の発現状況について情報提供するとともに、本薬投与中は定期的に膵酵素の検査等を行い、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医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.6 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。

骨髄抑制に関する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による 2 種以上の血球減少症」、「造血障害による赤血球減少症」、「造血障害による白血球減少症」及び「造血障害による血小板減少症」に該当する PT を集計した。106 試験及び 201 試験における骨髄抑制の発現状況は表 37 のとおりであった。

表 37 いずれかの試験で発現率が 3%以上の骨髄抑制の発現状況 (106 試験及び 201 試験)

PT*	例数 (%)			
	106 試験 35 例		201 試験 449 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	28 (80.0)	26 (74.3)	262 (58.4)	225 (50.1)
血小板数減少	24 (68.6)	20 (57.1)	197 (43.9)	160 (35.6)
好中球数減少	14 (40.0)	14 (40.0)	112 (24.9)	99 (22.0)
白血球数減少	9 (25.7)	9 (25.7)	21 (4.7)	14 (3.1)
発熱性好中球減少症	7 (20.0)	7 (20.0)	23 (5.1)	23 (5.1)
リンパ球数減少	3 (8.6)	2 (5.7)	7 (1.6)	3 (0.7)
貧血	2 (5.7)	2 (5.7)	100 (22.3)	67 (14.9)

* : 106 試験は MedDRA ver.18.0、201 試験は MedDRA ver.16.0

106 試験において、重篤な骨髄抑制は 1/35 例（2.9%：発熱性好中球減少症）、投与中止に至った骨髄抑制は 1/35 例（2.9%：血小板数減少）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

201 試験において、重篤な骨髄抑制は 48/449 例（10.7%：貧血 15 例、血小板数減少 14 例、発熱性好中球減少症 13 例、汎血球減少症及び好中球減少症各 6 例、骨髄異形成症候群 3 例（重複あり））に認められ、うち、貧血 10 例、血小板数減少 9 例、発熱性好中球減少症 7 例、好中球数減少 6 例、汎血球減少症 5 例、骨髄異形成症候群 2 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は 11/449 例（2.4%：血小板数減少 7 例、骨髄異形成症候群 2 例、貧血及び汎血球減少症各 1 例）に認められ、うち、血小板数減少 6 例、骨髄異形成症候群、貧血及び汎血球減少症各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬投与による Grade 3 以上の骨髄抑制の発現率は外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向が認められていること、及び本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制も認められていることから、本薬投与による骨髄抑制については注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況について情報提供するとともに、本薬投与中は定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた場合には本薬の休薬・減量、感染症の管理、輸血等の適切な処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.7 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害に関する有害事象として、MedDRA SOC の「皮膚及び皮下組織障害」に該当する PT を集計した。106 試験及び 201 試験における皮膚障害の発現状況は表 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの試験で発現率が 3%以上の皮膚障害の発現状況（106 試験及び 201 試験）

PT*	例数 (%)			
	106 試験 35 例		201 試験 449 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚及び皮下組織障害	28 (80.0)	1 (2.9)	348 (77.5)	49 (10.9)
発疹	12 (34.3)	0	182 (40.5)	18 (4.0)
皮膚乾燥	11 (31.4)	0	159 (35.4)	10 (2.2)
薬疹	6 (17.1)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	3 (8.6)	1 (2.9)	4 (0.9)	0
紅斑	3 (8.6)	0	41 (9.1)	3 (0.7)
そう痒症	3 (8.6)	0	40 (8.9)	1 (0.2)
紫斑	2 (5.7)	0	2 (0.4)	0
皮膚剥脱	1 (2.9)	0	24 (5.3)	1 (0.2)
過角化	1 (2.9)	0	9 (2.0)	1 (0.2)
そう痒性皮膚炎	0	0	37 (8.2)	1 (0.2)
脱毛症	0	0	35 (7.8)	0
寝汗	0	0	31 (6.9)	0
多汗症	0	0	26 (5.8)	0
剥脱性発疹	0	0	16 (3.6)	0
点状出血	0	0	14 (3.1)	0

*：106 試験は MedDRA ver.18.0、201 試験は MedDRA ver.16.0

106 試験において、重篤な皮膚障害及び投与中止に至った皮膚障害は認められなかった。

201 試験において、重篤な皮膚障害は 15/449 例（3.3%：発疹 3 例、血管浮腫 2 例、急性熱性好中球皮膚症、剥脱性皮膚炎、糖尿病性足病変、紅斑、多形紅斑、過角化、紫斑、皮膚出血、皮膚腫脹及び皮膚潰瘍各 1 例）に認められ、うち、発疹 3 例、血管浮腫、剥脱性皮膚炎、紅斑、多形紅斑、過角化、紫斑及び皮膚出血各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った皮膚障害は 2/449 例（0.4%：剥脱性紅斑及び発疹各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

301 試験において Grade 3 以上の発疹の発現率はイマチニブ群と比較して本薬群で高い傾向が認められること（7.R.3.2 参照）、及び臨床試験において、剥脱性皮膚炎、多形紅斑等の本薬との因果関係が否定されない重篤な皮膚障害も認められていることから、本薬投与による皮膚障害については注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況について情報提供するとともに、観察を十分行い、異常が認められた際には適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.8 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。

感染症に関する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

106 試験及び 201 試験における全 Grade 及び Grade 3 以上の感染症の発現状況は表 39、重篤な感染症の発現状況は表 40 のとおりであった。

表 39 いずれかの試験で発現率が 3%以上の感染症の発現状況（106 試験及び 201 試験）

PT*	例数 (%)			
	106 試験 35 例		201 試験 449 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	21 (60.0)	4 (11.4)	280 (62.4)	89 (19.8)
鼻咽頭炎	6 (17.1)	0	45 (10.0)	0
結膜炎	5 (14.3)	0	0	0
胃腸炎	3 (8.6)	0	11 (2.4)	2 (0.4)
皮膚感染	2 (5.7)	0	7 (1.6)	1 (0.2)
歯肉炎	2 (5.7)	0	2 (0.4)	0
咽頭炎	2 (5.7)	0	2 (0.4)	0
肺炎	1 (2.9)	0	38 (8.5)	28 (6.2)
副鼻腔炎	1 (2.9)	0	24 (5.3)	0
気管支炎	1 (2.9)	0	23 (5.1)	2 (0.4)
上気道感染	0	0	49 (10.9)	3 (0.7)
尿路感染	0	0	43 (9.6)	5 (1.1)
毛包炎	0	0	21 (4.7)	0
蜂巣炎	0	0	18 (4.0)	6 (1.3)
インフルエンザ	0	0	14 (3.1)	0

*：106 試験は MedDRA ver.18.0、201 試験は MedDRA ver.16.0

表 40 106 試験において 1 例以上又は 201 試験において 2 例以上認められた
重篤な感染症の発現状況（106 試験及び 201 試験）

PT*1	例数 (%)			
	106 試験 35 例		201 試験 449 例	
	全事象	因果関係が否 定されなかつ た事象	全事象	因果関係が否 定されなかつ た事象
重篤な感染症	4 (11.4)	4 (11.4)	87 (19.4)	40 (8.9)
敗血症*2	1 (2.9)	1 (2.9)	8 (1.8)	5 (1.1)
感染	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (0.4)	1 (0.2)
感染性腸炎	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
レジオネラ肺炎	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
肺炎	0	0	29 (6.5)	15 (3.3)
尿路感染症	0	0	6 (1.3)	3 (0.7)
蜂巣炎	0	0	6 (1.3)	2 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	5 (1.1)	1 (0.2)
菌血症	0	0	4 (0.9)	1 (0.2)
敗血症性ショック	0	0	3 (0.7)	2 (0.4)
上気道感染	0	0	3 (0.7)	2 (0.4)
憩室炎	0	0	3 (0.7)	0
気管支炎	0	0	2 (0.4)	0
胃腸炎	0	0	2 (0.4)	0
限局性感染	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
肺感染	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
虫垂炎	0	0	2 (0.4)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
クレブシエラ敗血症	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
骨髄炎	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
処置後感染	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)

*1: 106 試験は MedDRA ver.18.0、201 試験は MedDRA ver.16.0、*2: Grade 5 の敗血症が 3 例認められ、うち、1 例の事象は死亡に至った有害事象として取り扱われていない。当該事象の本薬との因果関係は否定されている。

106 試験において、投与中止に至った感染症は認められなかった。

201 試験において、死亡に至った感染症は 10/449 例（2.2%：敗血症性ショック 3 例、肺炎及び敗血症各 2 例、感染性腸炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び真菌性肺炎各 1 例）に認められ、うち、敗血症性ショック及び敗血症各 2 例、肺炎及び真菌性肺炎各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った感染症は 8/449 例（1.8%：肺炎 3 例、敗血症 2 例、憩室炎、感染性胃腸炎及び血腫感染各 1 例）に認められ、うち、肺炎 2 例、敗血症及び憩室炎各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

申請者は、既存の ABL の阻害作用を有する既承認薬において、HBV の再活性化が報告されていること、ラット及びサルを用いた毒性試験において、本薬投与によって組織中のリンパ球枯渇所見が認められており（5.2 参照）、本薬投与により免疫抑制効果が認められる可能性があると考えられること等から、本薬投与時にも当該事象が発現する可能性が考えられ、これまでに本薬投与による HBV の再活性化は認められていないものの、当該事象について注意喚起が必要である旨を説明している。

機構は、①本薬投与による HBV の再活性化に加えて、結核の再活性化、PML、帯状疱疹等の日和見感染の発現状況、及び②HBV の再活性化に対する対応について説明を求め、申請者は以下のように回答し

た。

①について、106 試験及び 201 試験において、HBV の再活性化及び PML は認められなかった。日和見感染²⁸⁾ はそれぞれ 2/35 例 (5.7%) 及び 26/449 例 (5.8%) に認められ、いずれかの試験で 3 例以上に認められた事象は、201 試験におけるクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 7 例、帯状疱疹 6 例及びクロストリジウム・ディフィシレ感染 4 例であった。また、製造販売後の使用経験 (■■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日 データカットオフ) において、本薬投与による HBV の再活性化は認められず、帯状疱疹は 6 例及び PML は 1 例に認められた。うち、重篤な事象は帯状疱疹及び PML 各 1 例に認められ、PML 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

②について、本薬投与前に HBV 感染の有無を確認するとともに、本薬投与後には継続して HBV 再活性化の徴候を観察する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験における本薬投与による感染症の発現率が高いこと、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、死亡に至った感染症も認められていることから、本薬投与による感染症には注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

また、下記の点を踏まえ、HBV の再活性化が発現する可能性がある旨、並びに本薬投与前に HBV 感染の有無を確認すること及び本薬投与後の HBV 再活性化の徴候に関するモニタリングの必要性についても、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

- HBV の再活性化について、本薬の投与による発現は認められていないものの、ABL の阻害作用を有する既承認薬において当該事象の発現が認められていることから、本薬においても当該事象の発現に注意が必要であると考えること。

7.R.3.9 心不全

申請者は、本薬投与による心不全について、以下のように説明している。

106 試験及び 201 試験では、心不全の既往に関する除外基準を設けるとともに、左室駆出率を評価するために本薬投与前、及び本薬投与後において臨床的に必要と判断された場合に、心臓超音波検査が実施された。

心不全に関する有害事象として、MedDRA SMQ の「心不全 (狭域)」に該当する PT 及び MedDRA PT の「左室機能不全」、「右室機能不全」及び「心室機能不全」を集計した。106 試験及び 201 試験における心不全の発現状況は表 41 のとおりであった。

²⁸⁾ MedDRA HLT の「結核感染」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「気管支肺アスペルギルス症」、「クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」、「接合真菌症」、「帯状疱疹」、「クレブシエラ性敗血症」、「クロストリジウム・ディフィシレ感染」、「ヘルペス性食道炎」、「JC ウイルス感染」、「食道カンジダ症」、「真菌性肺炎」、「クロストリジウム感染」、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」及び「レジオネラ菌性肺炎」を集計。

表 41 心不全の発現状況（106 試験及び 201 試験）

PT*	例数 (%)			
	106 試験 35 例		201 試験 449 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心不全	1 (2.9)	0	37 (8.2)	24 (5.3)
心不全	1 (2.9)	0	11 (2.4)	10 (2.2)
肺水腫	1 (2.9)	0	3 (0.7)	1 (0.2)
駆出率減少	0	0	14 (3.1)	6 (1.3)
うっ血性心不全	0	0	11 (2.4)	8 (1.8)
左室機能不全	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
心原性ショック	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
心肺不全	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
右室不全	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

*：106 試験は MedDRA ver.18.0、201 試験は MedDRA ver.16.0

106 試験において、重篤な心不全は 1/35 例（2.9%：肺水腫）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った心不全は認められなかった。

201 試験において、死亡に至った心不全は 2/449 例（0.4%：うっ血性心不全及び心肺不全各 1 例）に認められ、うち、心肺不全 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な心不全は 23/449 例（5.1%：うっ血性心不全及び心不全²⁹⁾ 各 8 例、駆出率減少 4 例、心原性ショック及び心肺不全各 2 例、左室機能不全及び右室機能不全各 1 例（重複あり）に認められ、うち、心不全 6 例、うっ血性心不全及び駆出率減少各 4 例、心肺不全 2 例、右室機能不全 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った心不全は 1/449 例（0.2%：心不全）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った心不全が認められていること等から、本薬投与による心不全については注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における心不全の発現状況について情報提供するとともに、本薬投与中は定期的に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が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.10 不整脈

申請者は、本薬投与による不整脈について、以下のように説明している。

不整脈に関する有害事象として、MedDRA SMQ の「不整脈」（MedDRA SMQ の「先天性及び新生児不整脈」を除く）に該当する PT を集計した。106 試験及び 201 試験における不整脈の発現状況は表 42 のとおりであった。

²⁹⁾ Grade 5 のうっ血性心不全が 2 例、Grade 5 の心不全が 1 例認められ、うち、うっ血性心不全及び心不全各 1 例の事象は死亡に至った有害事象として取り扱われていない。当該事象の本薬との因果関係は否定されている。

表 42 いずれかの試験で発現率が 1%以上の不整脈の発現状況 (106 試験及び 201 試験)

PT*	例数 (%)			
	106 試験 35 例		201 試験 449 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
不整脈	5 (14.3)	2 (5.7)	76 (16.9)	28 (6.2)
心房細動	4 (11.4)	1 (2.9)	26 (5.8)	13 (2.9)
徐脈	2 (5.7)	0	7 (1.6)	2 (0.4)
動悸	1 (2.9)	0	9 (2.0)	0
完全房室ブロック	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (0.2)	1 (0.2)
頻脈	0	0	11 (2.4)	1 (0.2)
失神	0	0	7 (1.6)	5 (1.1)
心電図 QT 延長	0	0	6 (1.3)	1 (0.2)
洞性徐脈	0	0	5 (1.1)	1 (0.2)

* : 106 試験は MedDRA ver.18.0、201 試験は MedDRA ver.16.0

106 試験において、重篤な不整脈は 1/35 例 (2.9% : 完全房室ブロック) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った不整脈は認められなかった。

201 試験において、死亡に至った不整脈は 4/449 例 (0.9% : 心停止 4 例) に認められ、うち、3 例では本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な不整脈は 28/449 例 (6.2% : 心房細動 15 例、心停止 4 例、徐脈及び失神各 2 例、頻脈、完全房室ブロック、心房粗動、心房性頻脈、心肺停止、洞不全症候群、洞性頻脈及び意識消失各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、心房細動 10 例、心停止 3 例、徐脈、心房性頻脈及び失神各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った不整脈は 2/449 例 (0.4% : 心房細動及び意識消失各 1 例) に認められ、うち、心房細動 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

106 試験、201 試験及び 101 試験では、定期的に十二誘導心電図検査が実施された。106 試験、201 試験及び 101 試験における本薬投与による QTcF の変化は表 43 のとおりであった。

表 43 本薬投与による QTcF 値の変化 (106 試験、201 試験及び 101 試験)

	例数 (%)		
	106 試験 35 例	201 試験 449 例*	101 試験 65 例*
最大値			
450 msec 超	2 (5.7)	30 (6.7)	15 (23.1)
480 msec 超	0	6 (1.3)	6 (9.2)
500 msec 超	1 (2.9)	0	4 (6.2)
ベースラインからの増加 (最大値)			
30 msec 超	4 (11.4)	49 (10.9)	21 (32.3)
60 msec	1 (2.6)	11 (2.5)	5 (7.7)
ベースラインからの増加 (最大値) の平均値 [95%CI] (msec)			
	6.1 [-1.89, 14.18]	3.7 [1.26, 6.05]	22.6 [16.68, 28.46]

* : 201試験及び101試験において本薬投与前及び投与後の両方で評価された患者はそれぞれ427及び63例

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬と因果関係が否定できない重篤な不整脈を認めていること、十二誘導心電図検査の結果から QTc 間隔の延長例が認められていること等から、本薬投与による不整脈については注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における不整脈の発現状況について情報提供するとともに、本薬投与中は定期的に十二誘導心電図検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.11 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。

出血に関する有害事象として、MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当する PT を集計した。106 試験及び 201 試験における出血の発現状況は表 44 のとおりであった。

表 44 いずれかの試験で発現率が 3%以上の出血の発現状況（106 試験及び 201 試験）

PT*	例数 (%)			
	106 試験 35 例		201 試験 449 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	8 (22.9)	2 (5.7)	115 (25.6)	28 (6.2)
結膜出血	2 (5.7)	0	6 (1.3)	0
紫斑	2 (5.7)	0	2 (0.4)	0
播種性血管内凝固	2 (5.7)	1 (2.9)	1 (0.2)	0
鼻出血	0	0	32 (7.1)	3 (0.7)
点状出血	0	0	14 (3.1)	0

*：106 試験は MedDRA ver.18.0、201 試験は MedDRA ver.16.0

106 試験において、重篤な出血は 2/35 例（5.7%：播種性血管内凝固及び性器出血各 1 例）、投与中止に至った出血は 1/35 例（2.9%：播種性血管内凝固）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

201 試験において、死亡に至った出血は 4/449 例（0.9%：頭蓋内出血、出血性胃炎、外傷性頭蓋内出血及び出血性脳梗塞各 1 例）に認められ、うち、出血性胃炎 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な出血は 26/449 例（5.8%：胃腸出血及び硬膜下血腫³⁰⁾ 各 3 例、痔出血、後腹膜出血、処置後出血、外傷性頭蓋内出血、脳出血及び鼻出血各 2 例、胃出血、出血性胃潰瘍、出血性胃炎、腹膜出血、直腸出血、上部消化管出血、血腫感染、後腹膜血腫、頭蓋内出血、出血性脳梗塞、卒中の出血性変化、くも膜下出血、血尿、出血性卵巣嚢腫、咽頭出血、紫斑及び皮膚出血各 1 例（重複あり））に認められ、うち、鼻出血 2 例、胃腸出血、痔出血、出血性胃潰瘍、出血性胃炎、直腸出血、上部消化管出血、外傷性頭蓋内出血、卒中の出血性変化、くも膜下出血、咽頭出血、紫斑及び皮膚出血各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った出血は 3/449 例（0.7%：血腫感染、頭蓋内出血及び脳出血各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った出血が認められていること等から、本薬投与による出血については注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における出血の発現状況について情報提供するとともに、異常が認められた場合には適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.12 体液貯留

申請者は、本薬投与による体液貯留について、以下のように説明している。

体液貯留に関する有害事象として、MedDRA SMQ の「血行動態的浮腫、蓄水及び体液過負荷（狭域）」に該当する PT を集計した。106 試験及び 201 試験における体液貯留の発現状況は表 45 のとおりであっ

³⁰⁾ 死亡に至った有害事象として取り扱われていない Grade 5 の硬膜下血腫が 1 例認められた。当該事象の本薬との因果関係は否定されている。

た。

表 45 いずれかの試験で発現率が 3%以上の体液貯留の発現状況 (106 試験及び 201 試験)

PT*	例数 (%)			
	106 試験 35 例		201 試験 449 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
体液貯留	16 (45.7)	3 (8.6)	126 (28.1)	19 (4.2)
末梢性浮腫	9 (25.7)	0	76 (16.9)	2 (0.4)
体液貯留	6 (17.1)	1 (2.9)	5 (1.1)	1 (0.2)
胸水	5 (14.3)	2 (5.7)	34 (7.6)	6 (1.3)
心嚢液貯留	1 (2.9)	0	17 (3.8)	4 (0.9)

* : 106 試験は MedDRA ver.18.0、201 試験は MedDRA ver.16.0

106 試験において、重篤な体液貯留は 2/35 例 (5.7% : 体液貯留及び肺水腫各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った体液貯留は認められなかった。

201 試験において、重篤な体液貯留は 17/449 例 (3.8% : 胸水及び心嚢液貯留各 6 例、腹水 2 例、末梢性浮腫、体液貯留、水分過負荷、脳浮腫及び皮膚腫脹各 1 例 (重複あり)) に認められ、皮膚腫脹、心嚢液貯留及び脳浮腫³¹⁾ 各 1 例以外の事象では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った体液貯留は 3/449 例 (0.7% : 心嚢液貯留 2 例、胸水 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬と因果関係が否定できない重篤な体液貯留が認められていること等から、本薬投与による体液貯留については注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における体液貯留の発現状況について情報提供するとともに、本薬投与中は体重を定期的に測定する等の観察を行い、異常が認められた場合には適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.13 高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧について、以下のように説明している。

高血圧に関する有害事象として、MedDRA SMQ の「高血圧 (狭域)」に該当する PT を集計した。106 試験及び 201 試験における高血圧の発現状況は表 46 のとおりであった。

表 46 高血圧の発現状況 (106 試験及び 201 試験)

PT*	例数 (%)			
	106 試験 35 例		201 試験 449 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧	17 (48.6)	14 (40.0)	120 (26.7)	45 (10.0)
高血圧	17 (48.6)	14 (40.0)	118 (26.3)	43 (9.6)
高血圧クリーゼ	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
高アルドステロン症	0	0	1 (0.2)	0
収縮期血圧上昇	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

* : 106 試験は MedDRA ver.18.0、201 試験は MedDRA ver.16.0

³¹⁾ 死亡に至った有害事象として取り扱われていない Grade 5 の脳浮腫が 1 例認められた。当該事象の本薬との因果関係は否定されている。

106 試験において、重篤な高血圧及び投与中止に至った高血圧は認められなかった。

201 試験において、重篤な高血圧は 10/449 例 (2.2%: 高血圧 9 例、高血圧クリーゼ 1 例) に認められ、うち、高血圧 5 例では本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った高血圧は認められなかった。

海外の製造販売後の使用経験について、本薬の安全性に関する Ariad 社のデータベース (■■■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ) において、重篤な高血圧は 130 例 (高血圧 80 例、血圧上昇 37 例、高血圧クリーゼ 6 例、収縮期血圧上昇 5 例、高血圧緊急症 2 例、コントロール不良の血圧及び拡張期血圧上昇各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による Grade 3 以上の高血圧の発現率は外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向が認められること、並びに臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において本薬と因果関係が否定できない高血圧クリーゼを含む重篤な高血圧が認められていることから、本薬投与による高血圧については注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における高血圧の発現状況について情報提供するとともに、本薬投与中は定期的に血圧の測定を行う等、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が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.14 TLS

申請者は、本薬投与による TLS について、以下のように説明している。

TLS に関する有害事象として、MedDRA PT の「出血性腫瘍壊死」、「腫瘍崩壊症候群」及び「腫瘍壊死」を集計した。

106 試験において、TLS は 2/35 例 (5.7%: 腫瘍崩壊症候群 2 例) に認められ、いずれも Grade 3 以上の事象であった。重篤な TLS 及び投与中止に至った TLS は認められなかった。

201 試験において、TLS は 3/449 例 (0.7%: 腫瘍崩壊症候群 3 例) に認められ、いずれも Grade 3 以上の事象であった。重篤な TLS は 2/449 例 (0.4%) に認められ、うち、1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った TLS は認められなかった。

海外の製造販売後の使用経験について、Ariad 社の安全性データベース (■■■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ) で重篤な TLS は 7 例 (腫瘍崩壊症候群 7 例) に認められ、うち、6 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない重篤な TLS が認められていること等から、本薬投与による TLS については注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における TLS の発現状況について、情報提供するとともに、異常が認められた場合には適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.15 急性腎不全

申請者は、本薬投与による急性腎不全について、以下のように説明している。

急性腎不全に関する有害事象として、MedDRA SMQ の「急性腎不全 (狭域)」に該当する PT 及び MedDRA PT の「腎障害」を集計した。106 試験及び 201 試験における急性腎不全の発現状況は表 47 の

とおりであった。

表 47 急性腎不全の発現状況（106 試験及び 201 試験）

PT*	例数（%）			
	106 試験 35 例		201 試験 449 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
急性腎不全	4 (11.4)	1 (2.9)	21 (4.7)	9 (2.0)
急性腎不全	2 (5.7)	1 (2.9)	13 (2.9)	5 (1.1)
腎機能障害	2 (5.7)	0	1 (0.2)	0
腎不全	0	0	7 (1.6)	3 (0.7)
無尿	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
急性腎前性腎不全	0	0	1 (0.2)	0
腎障害	0	0	1 (0.2)	0
乏尿	0	0	1 (0.2)	0

*：106 試験は MedDRA ver.18.0、201 試験は MedDRA ver.16.0

106 試験において、重篤な急性腎不全は 1/35 例（2.9%：急性腎不全）、投与中止に至った急性腎不全は 1/35 例（2.9%）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

201 試験において、重篤な急性腎不全は 8/449 例（1.8%：急性腎不全³²⁾ 6 例、腎不全 2 例）に認められ、うち、急性腎不全 3 例、腎不全 2 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った急性腎不全は 1/449 例（0.2%：急性腎不全）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

海外の製造販売後の使用経験について、Ariad 社のデータベース（ 年 月 日データカットオフ）において、死亡に至った急性腎不全は 2 例（腎不全 2 例）に認められ、うち、1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な急性腎不全は 38 例（腎不全 21 例、急性腎不全 14 例及び腎機能障害 2 例、血液透析 1 例）に認められ、うち、32 例（腎不全 17 例、急性腎不全 12 例及び腎機能障害 2 例、血液透析 1 例）では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において重篤な急性腎不全が認められていること等を考慮すると、本薬投与による急性腎不全については注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における急性腎不全の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、急性腎不全の発現状況については、引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.16 肺高血圧症

申請者は、本薬投与による肺高血圧症について、以下のように説明している。

肺高血圧症に関する有害事象として、MedDRA PT の「肺高血圧症」及び「肺動脈性肺高血圧症」を集計した。

106 試験において、肺高血圧症は認められなかった。

201 試験において、肺高血圧症は 9/449 例（2.0%：肺高血圧症 9 例）に認められ、うち、4 例は Grade 3 以上の事象であった。重篤な肺高血圧症は 3/449 例（0.7%：肺高血圧症 3 例）に認められ、うち、2 例

³²⁾ 死亡に至った有害事象として取り扱われていない Grade 5 の急性腎不全が 1 例認められた。当該事象の本薬との因果関係は否定されている。

では本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った肺高血圧症は認められなかった。

海外の製造販売後の使用経験について、Ariad 社のデータベース（ 年 月 日データカットオフ）において、重篤な肺高血圧症は 5 例（肺高血圧症 2 例、肺動脈性肺高血圧症 3 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において重篤な肺高血圧症が認められていること等を考慮すると、本薬投与による肺高血圧症については注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における肺高血圧症の発現状況について、添付文書等を用いて臨床現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、肺高血圧症の発現状況については、引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.17 その他

申請者は、FDA からの要請に基づき、神経障害及び眼障害に関する新たな注意喚起を追加する USPI の改訂を 2013 年 8 月に行った旨を説明していることから、機構は、以下の項では、本薬投与による神経障害及び眼障害に着目して検討を行った。

① 神経障害：

申請者は、本薬投与による神経障害について、以下のように説明している。

神経障害による有害事象として、MedDRA HLT の「脳ニューロパチー」及び「末梢性ニューロパチー」に該当する PT を集計した。106 試験及び 201 試験における神経障害の発現状況は表 48 のとおりであった。

表 48 いずれかの試験で発現率が 3%以上の神経障害の発現状況（106 試験及び 201 試験）				
PT*	例数 (%)			
	106 試験 35 例		201 試験 449 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経障害	6 (17.1)	0	87 (19.4)	12 (2.7)
感覚鈍麻	2 (5.7)	0	13 (2.9)	3 (0.7)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (5.7)	0	3 (0.7)	1 (0.2)
神経痛	2 (5.7)	0	2 (0.4)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	18 (4.0)	3 (0.7)
錯感覚	0	0	17 (3.8)	0

*：106 試験は MedDRA ver.18.0、201 試験は MedDRA ver.16.0

106 試験において、重篤な神経障害及び投与中止に至った神経障害は認められなかった。

201 試験において、重篤な神経障害は 8/449 例（1.8%：第Ⅶ脳神経麻痺及び感覚鈍麻各 2 例、歩行障害、顔面不全麻痺、第Ⅲ脳神経麻痺、第Ⅳ脳神経麻痺、末梢性ニューロパチー及び錯感覚各 1 例（重複あり））に認められ、錯感覚 1 例以外の事象の本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った神経障害は 1/449 例（0.2%：第Ⅳ脳神経麻痺）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

海外の製造販売後の使用経験について、Ariad 社の安全性データベース（ 年 月 日データカ

ットオフ)において、死亡に至った神経障害は1例(末梢性ニューロパチー)、重篤な神経障害は35例(第Ⅶ脳神経麻痺13例、末梢性ニューロパチー6例、筋力低下5例、感覚鈍麻4例、錯感覚2例、歩行障害、灼熱感、ギラン・バレー症候群、視神経炎、末梢性運動ニューロパチー、感覚消失及び皮膚灼熱感各1例(重複あり))に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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な神経障害が認められていること等から、本薬投与による神経障害については注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における神経障害の発現状況について情報提供するとともに、異常が認められた場合には適切に対応されるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

② 眼障害：

申請者は、本薬投与による眼障害について、以下のように説明している。

眼障害として、MedDRA SOCの「眼障害」に該当するPTを集計した。106試験及び201試験における眼障害の発現状況は表49のとおりであった。

表49 いずれかの試験で発現率が3%以上の眼障害の発現状況(106試験及び201試験)

PT*	例数 (%)			
	106 試験 35 例		201 試験 449 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	7 (20.0)	0 (0)	126 (28.1)	12 (2.7)
結膜出血	2 (5.7)	0	6 (1.3)	0
眼乾燥	1 (2.9)	0	29 (6.5)	2 (0.4)
眼痛	1 (2.9)	0	14 (3.1)	0
霧視	0	0	19 (4.2)	0

*：106試験はMedDRA ver.18.0、201試験はMedDRA ver.16.0

106試験において、重篤な眼障害及び投与中止に至った眼障害は認められなかった。

201試験において、重篤な眼障害は4/449例(0.9%：白内障、嚢胞様黄斑浮腫、網膜動脈閉塞、網膜静脈血栓症及び潰瘍性角膜炎各1例(重複あり))に認められ、うち、白内障、嚢胞様黄斑浮腫、網膜動脈閉塞、潰瘍性角膜炎及び網膜静脈血栓症各1例では、本薬との因果関係は否定されなかった。網膜動脈閉塞1例では片眼の視力喪失に至った。投与中止に至った眼障害は1/449例(0.2%：網膜静脈血栓症1例)に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

海外の製造販売後の使用経験について、Ariad社の安全性データベース(年 月 日データカットオフ)において、重篤な眼障害は22例(眼出血6例、白内障、眼の障害、霧視及び視力障害各2例、一過性失明、片側失明、複視、眼乾燥、角膜炎、黄斑変性、高眼圧症、網膜動脈閉塞、網膜動脈血栓症、網膜出血、網膜静脈閉塞及び結膜出血各1例(重複あり))に認められ、結膜出血1例以外の事象の本薬との因果関係は否定されなかった。網膜動脈閉塞1例は片眼の視力喪失、網膜出血1例では一過性の視力喪失に至った。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において認められた眼障害の多くはGrade 2以下の事象であるものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害として血管閉塞性事象が認められていることから、本薬投与中は血管閉塞性

事象として眼の事象の発現にも注意する必要があると考える。したがって、血管閉塞性事象として眼の事象の発現状況についても情報提供するとともに、本薬投与中は定期的に眼科検査を行い、異常が認められた場合は、適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・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」及び「再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 染色体検査又は遺伝子検査により CML 又は Ph+ALL と診断された患者に使用すること。
- 未治療の CML 又は Ph+ALL に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「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、適応患者の選択を行うこと。
- 前治療の TKI に不耐容の患者に本薬を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用の発現に注意すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び 7.R.3「安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、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」及び「再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」と設定し、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。

- 染色体検査又は遺伝子検査により CML 又は Ph+ALL と診断された患者に使用すること。
- 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。
- 前治療に不耐容の患者に本薬を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用の発現に注意すること。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML、及び再発又は難治性の Ph+ALL に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (CML) (v.4.2016) :
T315I 変異を有する CML 及び 2 種類以上の他の TKI に奏効を示さない CML に対して、本薬は推奨される (Category 2A³³⁾)。また、再発又は難治性の Ph+ALL に対して、本薬は推奨される (Category 2A)。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI PDQ) (2016 年 3 月 9 日版) :
201 試験の結果から、T315I 変異を有する患者のうち 60%の患者に分子学的奏効が認められた。ま

³³⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

た、複数の前治療に抵抗性の CP-CML 及び AP-CML 又は BP-CML の約 1/3 の患者において有効性が認められた。

- ELN ガイドライン (2013 年版) :

本薬は、CP-CML に対しては、イマチニブ、ニロチニブ又はダサチニブによる初回治療が無効となった後の 2 次治療、及び 2 つの TKI による治療が無効又は不耐容となった後の 3 次治療の選択肢の一つ、並びに T315I 変異を有する場合は全ての治療ラインに対して推奨されている。また、TKI による前治療を有する CP-CML から進行した AP-CML 及び BP-CML に対する治療選択肢の一つとして推奨されている。

- 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 日本血液学会編 (金原出版株式会社、2013 年) :

CML に対する TKI 治療中に T315I 変異が確認された場合は、同種造血幹細胞移植又は本薬の臨床試験を選択することが考慮される。

<教科書>

- Williams Hematology 9th edition (McGraw-Hill Education, 2016, USA) :

本薬は、承認を受けた TKI の中で唯一 T315I 変異に対して活性を有する薬剤であり、201 試験の結果、ダサチニブ若しくはニロチニブに抵抗性若しくは不耐容、又は T315I 変異を有する既治療の CML 及び Ph+ALL 患者において、約半数が MCyR を達成したが、レトロスペクティブ解析により動脈閉塞事象が観察されたことから、一時的に販売が中止された。現在は基本的には T315I 変異を有する、又は他の複数の TKI による治療に失敗した場合に適応となる。

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2015, USA) :

201 試験において、T315I 変異を有する患者に対して本薬の投与により CCyR 率 46%と高い奏効率が得られた。

- Wintrobe's Clinical Hematology, 13th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2013, USA) :

本薬は、ダサチニブ若しくはニロチニブに抵抗性若しくは不耐容、又は T315I 変異を有する CML 又は Ph+ALL に対して有効な TKI である。

- 新臨床腫瘍学 改訂第 4 版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2015 年) :

本薬は、CML 及び Ph+ALL における T315I 変異による耐性化例への有効性が期待され、臨床開発が行われている。

機構は、CML 及び Ph+ALL 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。

① CML について :

CML に対する治療については、1 次治療としてイマチニブ、ダサチニブ又はニロチニブのいずれかを

用いた薬物治療が実施されるが、いずれの TKI においても抵抗性又は不耐容となる患者が一定の割合で

存在する (Blood 2014; 123: 2317-24 及び Blood 2011; 117: 1141-5)。既治療の CML に対する治療につい

て、イマチニブによる 1 次治療に抵抗性又は不耐容となった CML 患者に対しては、ダサチニブ又はニ

ロチニブによる 2 次治療の有効性が報告されているものの、ダサチニブ及びニロチニブによる 2 次治療

を受けた CP-CML 患者のそれぞれ 72 及び 61%が当該治療を中止している (Blood 2014. 123: 2317-24 及

び Blood 2011;117:1141-5)。また、ダサチニブ又はニロチニブによる 2 次治療に抵抗性又は不耐容とな

った CML 患者に対するボスチニブの有効性が報告されている (Am J Hematol 2014; 89:732-42)。しかし

ながら、T315I 変異を有する CML に対するダサチニブ、ニロチニブ及びボスチニブの有効性は限定的であり、T315I 変異を有する CML にも有効な新たな薬剤の開発が望まれている。

以上のような状況下で、106 試験及び 201 試験において、本薬はダサチニブ若しくはニロチニブに抵抗性若しくは不耐容、又は T315I 変異を有する CML 患者に対する一定の有効性及び安全性が示された。また、106 試験及び 201 試験において、2 次治療としてボスチニブを使用した CML 患者が組み入れられており、当該患者において、主要評価項目を達成した患者が認められた³⁴⁾。したがって、本薬は、下記の CML 患者に対する治療選択肢の一つとなると考える。

- ダサチニブ、ニロチニブ又はボスチニブによる 2 次治療に対して抵抗性又は不耐容である患者。
- イマチニブによる一次治療に抵抗性又は不耐容であり、ダサチニブ、ニロチニブ又はボス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、ダサチニブ、ニロチニブ又はボスチニブの使用が適切でないと考えられる患者。
- ダサチニブ又はニロチニブによる 1 次治療に抵抗性又は不耐容である患者。

② Ph+ALL について：

初発の Ph+ALL に対する治療については、イマチニブ等を併用する多剤併用化学療法が実施されるが、耐性の出現等により、再発又は難治性となる患者が一定の割合で存在する (Haematologica 2015; 100; 295-9)。イマチニブ等を併用する多剤併用化学療法による初回治療後に再発又は難治性となった Ph+ALL に対しては、ダサチニブ等による治療が実施される。しかしながら T315I 変異を有する Ph+ALL に対するダサチニブの有効性は限定的であり、T315I 変異を有する Ph+ALL 患者にも有効な新たな薬剤の開発が望まれている。

以上のような状況下で、106 試験及び 201 試験において、前治療の TKI に抵抗性若しくは不耐容、又は T315I 変異を有する Ph+ALL 患者に対する一定の有効性及び安全性が示された。したがって、本薬は、下記の Ph+ALL 患者に対する治療選択肢の一つとなると考える。

- イマチニブによる治療後に、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、ダサチニブの使用が適切でないと考えられる再発又は難治性の患者。
- ダサチニブに抵抗性又は不耐容の患者。

以上より、申請者は、上記の①及び②における検討を踏まえ、本薬の効能・効果を「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」及び「再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」と設定し、添付文書の臨床成績の項において 106 試験及び 201 試験の対象患者は、ダサチニブ若しくはニロチニブ抵抗性若しくは不耐容、又は T315I 変異を有する CML 及び Ph+ALL 患者であった旨を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起する旨を説明している。

- 染色体検査又は遺伝子検査により CML 又は Ph+ALL と診断された患者に使用すること。
- 未治療の CML 又は Ph+ALL に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、最新の治療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、適応患者の選択を行うこと。

³⁴⁾ 106 試験に組み入れられた 2 次治療のボスチニブに抵抗性又は不耐容の BP-CML 患者 1 例、並びに 201 試験に組み入れられた 2 次治療のボスチニブに抵抗性又は不耐容の CP-CML 患者 8 例及び BP-CML 患者 3 例のうち、201 試験における CP-CML 患者 5 例は主要評価項目を達成した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

106 試験及び 201 試験の結果を踏まえ、本薬はダサチニブ若しくはニロチニブに抵抗性若しくは不耐容、又は T315I 変異を有する CML 及び Ph+ALL に対する治療選択肢の一つとなり得ると考える。ただし、本薬は致死的な血管閉塞性事象の発現リスクを有することを考慮すると、他の ABL 阻害作用を有する既承認薬による有効性が期待できる場合には、当該治療を優先させることが望ましく、本薬の適用については、本薬以外の治療選択肢を考慮した上で、慎重に検討するべきであると考ええる。

以上を踏まえ、適切な患者選択が可能となるよう、添付文書の警告欄及び重要な基本的注意の項において本薬による致死的な血管閉塞性事象のリスクに関する注意喚起を行うとともに、添付文書の臨床成績の項において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）の情報提供を行い、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を前提として、効能・効果を申請どおり「前治療に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」及び「再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」と設定することは可能と考える。

- 染色体検査又は遺伝子検査により CML 又は Ph+ALL 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、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。

7.R.4.2 本薬とダサチニブ又はニロチニブとの交差不耐容について

106 試験及び 201 試験においては、ダサチニブ又はニロチニブに不耐容の患者も対象とされており、当該患者において、本薬投与後にダサチニブ又はニロチニブと同様の有害事象が発現する交差不耐容が懸念された。

申請者は、106 試験及び 201 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。

106 試験において、前治療であるダサチニブ又はニロチニブに不耐容であった CP-CML 患者 6 例及び進行期患者 3 例において、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が中止された患者は認められなかった。

201 試験において、ダサチニブに不耐容であった CP-CML 患者 73 例及び進行期患者 34 例のうち、ダサチニブに不耐容の原因となった有害事象により本薬投与が中止された患者はそれぞれ 6/73 例（8.2%）及び 1/34 例（2.9%）に認められ、事象の内訳は CP-CML 患者において血小板減少症 4 例並びに胸水及びうっ血性心不全各 1 例、進行期患者において血小板減少症 1 例であった。また、ニロチニブに不耐容であった CP-CML 患者 44 例及び進行期患者 14 例のうち、ニロチニブに不耐容の原因となった有害事象により本薬投与が中止された患者は CP-CML 患者 7/44 例（15.9%）に認められ、事象の内訳は血小板減少症 5 例並びに心房細動及び骨痛/四肢痛各 1 例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が、ダサチニブ又はニロチニブによる治療歴を有する患者に対して使用される薬剤であり、201 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いることを考慮すると、ダサチニブ又はニロチニブによる治療不耐容例に対する投与には注意が必要であると考ええる。したがって、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、前治療に不耐容の患者への本薬の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。また、交

差不耐容に関する上記の検討結果についても、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはボナチニブとして 45 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- CP-CML において MCyR を達成した場合、本薬の減量を考慮すること。MCyR が喪失した場合、患者の状態に応じて用量を戻すことを検討すること。
- 3 カ月（90 日）間投与しても、十分な血液学的効果が見られない場合は、本薬の投与中止を検討すること。
- 有害事象発現時の本薬の休薬・減量・中止及び減量方法の目安について。
- 他の抗悪性腫瘍薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起し、用法・用量を申請どおり「通常、成人にはボナチニブとして 45 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬を漫然と投与しないよう、定期的に血液検査、骨髄検査、染色体検査等を行い、本薬の投与継続の可否を検討すること。
- 他の抗悪性腫瘍薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与により血管閉塞性事象又は Grade 3 以上の心不全が発現した場合は、直ちに本薬を中止すること。なお、副作用が消失し、治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合は、本薬投与を再開できるが、再開する際には、本薬の減量を考慮すること。
- 本薬の投与により血管閉塞性事象及び Grade 3 以上の心不全以外の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。

1) 血液系の副作用と投与量調節基準

副作用	好中球数/血小板数	投与量調節
骨髄抑制 (好中球減少症、血小板減少症)	ANC < $1.0 \times 10^9/L$ 又は血小板数 < $50 \times 10^9/L$	45 mg 投与時の最初の発現： • ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 45 mg で再開する。 45 mg 投与時の再発： • ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。 発現時の用量が 30 mg： • ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。 発現時の用量が 15 mg： • 本薬を中止する。

2) 非血液系の副作用と投与量調節基準

副作用	重症度	投与量調節
肝障害	肝トランスアミナーゼ値 ＞3×ULN（Grade 2 以上）	発現時の用量が 45 mg： • Grade 1 以下（＜3×ULN）になるまで本薬を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。 発現時の用量が 30 mg： • Grade 1 以下（＜3×ULN）になるまで本薬を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。 発現時の用量が 15 mg： • 本薬を中止する。
	以下の 3 つを満たす場合 • 肝トランスアミナーゼ値 ≥3×ULN • ビリルビン値＞2×ULN • アルカリホスファターゼ値＜2×ULN	本薬を中止する。
膵炎/リパーゼ及びアミラーゼの増加	無症候性の Grade 3 又は 4 のリパーゼ又はアミラーゼ増加（＞2×ULN）のみ	発現時の用量が 45 mg： • Grade 1 以下（≤1.5×ULN）になるまで本薬を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。 発現時の用量が 30 mg： • Grade 1 以下（≤1.5×ULN）になるまで本薬を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。 発現時の用量が 15 mg： • 本薬を中止する。
	Grade 3 の膵炎	発現時の用量が 45 mg： • Grade 1 以下になるまで本薬を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。 発現時の用量が 30 mg： • Grade 1 以下になるまで本薬を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。 発現時の用量が 15 mg： • 本薬を中止する。
	Grade 4 の膵炎	本薬を中止する。
心不全	Grade 2	45 mg 投与時の最初の発現： • Grade 1 以下になるまで本薬を休薬し、回復後は 45 mg で再開する。 45 mg 投与時の再発： • Grade 1 以下になるまで本薬を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。 発現時の用量が 30 mg： • Grade 1 以下になるまで本薬を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。 発現時の用量が 15 mg： • 本薬を中止する。
その他非血液系の副作用	7 日間を超えて持続する Grade 2	45 mg 投与時の最初の発現： • Grade 1 以下になるまで本薬を休薬し、回復後は 45 mg で再開する。 45 mg 投与時の再発： • Grade 1 以下になるまで本薬を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。 発現時の用量が 30 mg： • Grade 1 以下になるまで本薬を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。 発現時の用量が 15 mg： • 本薬を中止する。
	Grade 3 以上	発現時の用量が 45 mg： • Grade 1 以下になるまで本薬を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。 発現時の用量が 30 mg： • Grade 1 以下になるまで本薬を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。 発現時の用量が 15 mg： • 本薬を中止する。

Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 による。

7.R.5.1 開始用法・用量、並びに減量及び再増量の推奨について

申請者は、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者、及び再発又は難治性の Ph+ALL 患者に対する

本薬の開始用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

101 試験において、MTD は 45 mg とされたこと（7.1.3.1 参照）、及び 106 試験の第 I 相部分において、45 mg までの忍容性が確認されたこと（7.1.2.1 参照）を考慮し、201 試験及び 106 試験の第 II 相部分では、本薬の開始用法・用量を 45 mg QD と設定した。

しかしながら、本薬の臨床試験の追跡調査により、本薬と血管閉塞性事象との関連が明らかとなったことから、2013 年 10 月、Ariad 社により本薬の減量が推奨された（7.R.3.3 参照）。106 試験、201 試験において、当該減量推奨に従い MCyR 又は MaHR 達成後に減量を行った患者、及び減量を行わなかった患者における本薬の有効性は表 50 のとおりであり、MCyR 又は MaHR 達成後に減量を行った患者においても奏効が維持された。

表 50 MCyR 又は MaHR 達成後の減量の有無ごとの MCyR 又は MaHR の維持（106 試験及び 201 試験*1）

	106 試験		201 試験	
	減量あり 6 例	減量なし 4 例	減量あり 72 例	減量なし 48 例
MCyR 又は MaHR の維持*2				
CP-CML 患者	4/4 (100)	1/2 (50.0)	61/64 (95.3)	39/42 (92.9)
進行期患者	0/2 (0)	0/2 (0)	7/8 (87.5)	5/6 (83.3)

*1：106 試験は 年 月 日データカットオフ、201 試験は 年 月 日データカットオフの成績、*2：CP-CML 患者では MCyR、進行期患者では MaHR が持続した患者数/評価例数（割合%）

106 試験及び 201 試験で Ariad 社により本薬の減量が推奨された時点で本薬の投与を継続していた患者の多くは CP-CML 患者であり（それぞれ 16/23 及び 144/181 例）、MCyR を達成していた CP-CML 患者のうち、減量した患者（それぞれ 4 及び 64 例）において、減量後もそれぞれ 4 及び 61 例で MCyR が維持されていたこと、及び本薬投与による血管閉塞性事象は用量強度と相関していたことを考慮すると、血管閉塞性事象の発現リスクを減らす方法として本薬の減量が考えられることから、CP-CML 患者においては MCyR 達成後に本薬の減量が推奨されると考える。また、未治療の CP-CML 患者において、イマチニブの投与中に CCyR が喪失した患者において、イマチニブ増量後に CCyR が得られた患者が認められた旨が報告されていること（Leukemia 2009; 23: 1054-61）等を考慮し、CP-CML において MCyR に達成後に減量した場合、本薬減量後に奏効を喪失した患者においては、本薬を減量前の用量に戻すことを検討する必要があると考える。一方、進行期患者については、106 試験及び 201 試験で MaHR 達成後に減量した患者は少なく、本薬の減量後に MaHR が維持されるか否かは明確でないことから、MaHR 達成後に本薬の減量を推奨する根拠は得られていないと考える。

なお、本薬の開始用量を追加検討する目的で、2 種類以上の TKI による治療歴を有する CP-CML 患者を対象として、本薬の開始用量 15、30 及び 45 mg QD における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国際共同第 II 相試験（AP24534-14-203 試験）を実施中であり、当該試験では、MCyR を達成した場合に、一律に 15mg に減量することが規定されている。開始用量及び MCyR 達成後に 15mg に減量することの適切性について考察する計画であり、 年 月に当該試験成績が得られる予定である。

以上より、本薬の申請用法・用量を「通常、成人にはポナチニブとして 45 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起する予定である。

- CP-CML において MCyR に達成した場合、本薬の減量を考慮すること。MCyR が喪失した場合、患者の状態に応じて用量に戻すことを検討すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の開始用法・用量について、106 試験及び 201 試験の用量設定に際し、十分な検討はなされておらず、45 mg QD が最適であるか否かは明らかではないものの、106 試験及び 201 試験において、本薬の臨床的有用性が認められており、45 mg QD と設定することは受入れ可能と考える。

CP-CML において MCyR に達成した場合、本薬の減量を考慮する旨及び当該減量後に MCyR を喪失した場合に本薬の再増量を検討する旨の注意喚起については、当該用量調節を強く推奨する根拠は得られておらず、用法・用量に関連する使用上の注意の項において当該注意喚起を行うまでの必要性はないと考える。ただし、各患者におけるベネフィット・リスク評価に基づいて本薬の用量調節を検討するにあたり、用量強度と血管閉塞性事象発現との関連、並びに 106 試験及び 201 試験における MCyR 又は MaHR 達成後の減量の有無別の有効性の情報も考慮されるものと考えことから、当該情報については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、AP24534-14-203 試験の結果が得られ次第、医療現場に情報提供する等、遅滞なく適切に対応する必要があると考える。

7.R.5.2 本薬投与開始後 3 カ月時点における投与継続の判断について

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬投与開始後 3 カ月時点における投与継続の判断についての注意喚起を設定した経緯について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

106 試験及び 201 試験において、主要評価項目を達成した CP-CML 患者について、3 カ月目までに血液学的奏効等を達成しなかった患者は 201 試験の 1/149 例のみであった。また、主要評価項目を達成した AP-CML 患者、BP-CML 患者及び Ph+ALL 患者について、3 カ月目までに血液学的奏効を達成しなかった患者は 201 試験ではそれぞれ 6/49、4/19 及び 1/13 例であり、106 試験では認められなかった。本薬の投与を継続することにより有害事象が発現する可能性が高くなること、及び本薬の有効性が認められたほとんどの患者で 3 カ月以内に血液学的奏効を達成したことから、3 カ月以内に血液学的奏効を達成しなかった患者においては、治療中止を検討すべきと考える。なお、ELN ガイドラインにおいて、イマチニブによる治療歴を有する CML 患者の 2 次治療について、3 カ月時点で血液学的奏効が得られなかった場合は治療不成功と判断され、治療の変更を考慮する旨が推奨されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

106 試験及び 201 試験の結果を踏まえ、投与開始後 3 カ月時点における血液学的奏効の有無の確認は、本薬による治療継続を判断する目安の一つになると考えるものの、本薬投与は致死的な血管閉塞性事象の発現リスクを有すること（7.R.3.3 参照）を考慮すると、投与開始後 3 カ月時点に限らず、診療ガイドライン等に基づき、定期的に本薬の効果が評価され、本薬投与継続の必要性について適切に判断されるものと考え。したがって、106 試験及び 201 試験における主要評価項目を達成した患者における血液学的奏効を達成した時期及び最新の診療ガイドラインについて資材等を用いて情報提供した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切と考える。

- 定期的に本薬の投与継続の可否について検討し、本薬を漫然と投与しないこと。

7.R.5.3 用量調節について

用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定されていた、本薬の用量調節の目安の設定の経緯について、申請者は以下のように説明している。

106 試験及び 201 試験において、本薬の臨床的有用性が確認されたことから、106 試験及び 201 試験において設定した本薬の投与中止・休薬・減量の基準に準じて、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、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、膵炎/膵酵素増加、血管閉塞性事象及びその他の非血液毒性）に関する本薬の投与中止・休薬・減量基準を設定した。当該投与中止・休薬・減量基準は、106 試験及び 201 試験で設定した基準から、下記の変更を行った。また、106 試験及び 201 試験において、それぞれ 4 及び 77 例が減量後に用量を戻す増量をしており、減量後に増量した患者のうち、1 及び 25 例で増量後に減量に至った有害事象と同じ有害事象（1 及び 4 例で認められた事象は重篤）を発現し、3 及び 31 例で MCyR 又は MaHR が維持された³⁵⁾。有害事象により本薬を減量した場合、減量前の用量に増量することにより効果が維持される可能性もあると考えることから、臨床的に適切と考えられる場合に、本薬の減量前の用量への増量を検討するよう注意喚起する。

- 201 試験では本薬 15 mg QD 投与時に Grade 3 以上の骨髄抑制が再発した場合は、本薬の投与を中止する基準を設定していた³⁶⁾ が、106 試験及び 201 試験において、治験薬と関連のある骨髄抑制により投与中止に至った患者はそれぞれ 1/35 例及び 11/449 例と限られていたこと、及び骨髄抑制は ABL 阻害作用を有する既承認薬においても認められる事象であり、本薬を使用する医師により本薬による骨髄抑制は管理可能と考えられることから、当該基準は設定しなかった。
- 201 試験では、試験開始時点で得られていた本薬の安全性情報が限られていたことから、保守的に Grade 2 の左室機能不全/うっ血性心不全及び最適な治療を 7 日間行っても持続する Grade 2 の肝機能障害、膵炎/膵酵素増加、血管閉塞性事象及び左室機能不全/うっ血性心不全以外の非血液毒性発現時に本薬を休薬・減量する基準を設定しており、106 試験においても同じ基準を設定した。しかしながら、①Grade 2 の左室機能不全/うっ血性心不全により用量調節を行った患者は 106 試験及び 201 試験においてそれぞれ 1/35 例及び 3/449 例と限られていたこと、並びに②本薬の対象となる患者の疾患重症度等を考慮すると、当該基準による用量調節は不要と考えることから、当該基準は設定しなかった。
- Grade 3 の左室機能不全/うっ血性心不全が発現時には本薬を休薬・減量し、Grade 4 の左室機能不全/うっ血性心不全発現時には本薬の投与を中止する基準を設定していたが、緊急性の高い事象であること等を考慮し、Grade 3 以上の心不全が発現時には、直ちに本薬を休薬し、治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合のみ本薬投与を再開するよう注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

106 試験及び 201 試験において、有害事象が発現した場合の用量調節基準を設定し、本薬の臨床的有用性が確認されたことを考慮すると、本薬 15 mg QD 投与時に Grade 3 以上の骨髄抑制が発現した場合、並びに Grade 2 の左室機能不全/うっ血性心不全及び最適な治療を 7 日間行っても持続する Grade 2 の肝機能障害、膵炎/膵酵素増加、血管閉塞性事象及び左室機能不全/うっ血性心不全以外の非血液毒性が発

³⁵⁾ 増量時点では MCyR 又は MaHR を喪失しており、増量後に MCyR 又は MaHR が得られた患者を含む。

³⁶⁾ 106 試験では開始用量として 15 mg が設定されており、本薬 15 mg QD 投与時に Grade 3 以上の骨髄抑制が再発した場合は、本薬を休薬し、骨髄抑制が Grade 1 まで回復した後に 15 mg 隔日投与で再開し、15 mg 隔日投与時に Grade 3 以上の骨髄抑制が再発した場合は、本薬の投与を中止する基準が設定されていた。

現した場合の基準についても、本薬の用量調節にあたり参考にする基準として、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。その他の血液毒性及び非血液毒性が発現した際の用量調節基準について、申請者の説明は了承した。

また、有害事象による減量後に減量前の用量に増量することについては、106 試験及び 201 試験の結果から、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要性は乏しいと考える。

7.R.5.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者、及び再発又は難治性の Ph+ALL 患者において、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は確立していないことから、当該併用投与は推奨されない旨を、用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する予定である旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

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、本薬が投与されたすべての患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、臨床試験（101 試験、201 試験及び 106 試験）の結果に基づき、発現率が高かった事象及び治療継続に影響を及ぼすと考えられる事象を考慮し、肺炎/リパーゼ及びアミラーゼ増加、骨髄抑制（血小板減少症、好中球減少症、貧血等）、肝障害、血管閉塞性事象、高血圧並びに不整脈（頻脈、心房細動、心電図 QT 延長）を設定した。

目標症例数については、上記の重点調査項目に設定した事象のうち、海外臨床試験（301 試験）及び海外の製造販売後の使用経験において、死亡に至った症例も含めて重篤な血管閉塞性事象の報告が集積されていること等から血管閉塞性事象に着目し、当該事象に関連する有害事象を一定の検出力で検出可能となる例数として、160 例と設定した。なお、臨床試験（101 試験、201 試験及び 106 試験）における発現率を考慮すると、当該設定により、血管閉塞性事象以外の重点調査項目に対しても一定の検出力が担保されると考える。

観察期間については、臨床試験（101 試験、201 試験及び 106 試験）の結果に基づき、重点調査項目に設定した各事象の発現時期を検討した結果、当該各事象の初回発現は多くの患者で本薬投与開始後 2 年以内に認められていること等から、2 年間で設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者における本薬投与時の安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査として、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。また、「7.R.3.3 血管閉塞性事象について」の項における検討を踏まえ、本調査においては、血管閉塞性事象の発現状況に関する情報収集に加えて、当該事象のリスク因子に関する解析も行い、得られた結果について速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。したがって、重点調査項目については、血管閉塞性事象のみを設定し、申請者が挙げた重点

調査項目のうち、血管閉塞性事象以外の事象については、安全性検討事項として当該事象の発現状況に関する情報を収集することも一案であると考ええる。

目標症例数については、血管閉塞性事象のリスク因子に関する検討も可能となる例数を設定する必要があると考える。本調査の観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと考える。

7.3 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「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」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。

7.3.1 国内第 I / II 相試験 (106 試験)

有害事象は開始用量 15 mg で 3/3 例 (100%)、30 mg で 6/6 例 (100%)、45 mg で 26/26 例 (100%) に認められ、全例で本薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。開始用量 15 mg 若しくは 30 mg で 2 例以上又は開始用量 45 mg で発現率が 20%以上の有害事象は表 51 のとおりであった。

表 51 開始用量 15 mg 若しくは 30 mg で 2 例以上又は開始用量 45 mg で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	開始用量 15 mg		開始用量 30 mg		開始用量 45 mg	
	3 例		6 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3(100)	3(100)	6(100)	6(100)	26(100)	25(96.2)
血液及びリンパ系障害						
発熱性好中球減少症	1(33.3)	1(33.3)	0	0	6(23.1)	6(23.1)
胃腸障害						
下痢	0	0	2(33.3)	0	8(30.8)	1(3.8)
便秘	0	0	0	0	8(30.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	3(100)	1(33.3)	4(66.7)	0	16(61.5)	4(15.4)
末梢性浮腫	1(33.3)	0	1(16.7)	0	7(26.9)	0
臨床検査						
ALT 増加	2(66.7)	1(33.3)	2(33.3)	0	4(15.4)	1(3.8)
AST 増加	2(66.7)	1(33.3)	2(33.3)	0	4(15.4)	1(3.8)
血小板数減少	2(66.7)	2(66.7)	4(66.7)	4(66.7)	18(69.2)	14(53.8)
好中球数減少	2(66.7)	2(66.7)	1(16.7)	1(16.7)	11(42.3)	11(42.3)
白血球数減少	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	7(26.9)	7(26.9)
リパーゼ増加	0	0	2(33.3)	1(16.7)	9(34.6)	5(19.2)
GGT 増加	0	0	2(33.3)	0	7(26.9)	2(7.7)
代謝及び栄養障害						
体液貯留	0	0	0	0	6(23.1)	1(3.8)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	0	0	1(16.7)	0	6(23.1)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)						
癌疼痛	0	0	2(33.3)	1(16.7)	1(3.8)	1(3.8)
神経系障害						
頭痛	0	0	2(33.3)	0	5(19.2)	0
精神障害						
不眠症	0	0	0	0	6(23.1)	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	2(66.7)	0	2(33.3)	0	8(30.8)	0
皮膚乾燥	2(66.7)	0	1(16.7)	0	8(30.8)	0
薬疹	0	0	0	0	6(23.1)	0
血管障害						
高血圧	2(66.7)	2(66.7)	2(33.3)	1(16.7)	13(50.0)	11(42.3)

重篤な有害事象は開始用量 15 mg で 2/3 例 (66.7%)、開始用量 30 mg で 3/6 例 (50.0%)、開始用量 45 mg で 10/26 例 (38.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、開始用量 15 mg で発熱性好中球減少症及び喉頭扁平上皮癌各 1 例 (33.3%)、開始用量 30 mg で播種性血管内凝固、腸憩室、イレウス、発熱、肝不全及び急性腎不全各 1 例 (16.7%)、開始用量 45 mg で心筋梗塞 3 例 (11.5%)、発熱及び新生物進行各 2 例 (7.7%)、不安定狭心症、完全房室ブロック、胆嚢炎、感染性腸炎、感染、レジオネラ菌性肺炎、敗血症、ALT 増加、AST 増加、GGT 増加、肝酵素上昇、体液貯留、脳幹梗塞、糖尿病性腎症、性器出血、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫及び末梢動脈閉塞性疾患各 1 例 (3.8%) であり、うち、開始用量 15 mg の発熱性好中球減少症及び喉頭扁平上皮癌各 1 例、開始用量 30 mg の播種性血管内凝固、腸憩室、肝不全及び急性腎不全各 1 例、開始用量 45 mg の心筋梗塞 3 例、発熱 2 例、不安定狭心症、完全房室ブロック、胆嚢炎、感染性腸炎、感染、レジオネラ菌性肺炎、敗血症、ALT 増加、AST 増加、GGT 増加、肝酵素上昇、体液貯留、脳幹梗塞、性器出血、肺水腫及び末梢動脈閉塞性疾患各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は開始用量 15 mg で 3/3 例 (100%)、開始用量 30 mg で 1/6 例 (16.7%)、開始用量 45 mg で 2/26 例 (7.7%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、開始用量 15 mg で血小板数減少、喉頭扁平上皮癌及び尿細管間質性腎炎各 1 例 (33.3%)、開始用量 30 mg で播種性血管内凝固、肝不全及び急性腎不全各 1 例 (16.7%)、開始用量 45 mg で新生物進行 2 例 (7.7%) であり、うち、開始用量 15 mg の血小板数減少、喉頭扁平上皮癌及び尿細管間質性腎炎各 1 例、開始用量 30 mg の播種性血管内凝固、肝不全及び急性腎不全では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.2 海外第 I 相試験 (101 試験)

有害事象は全例 (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、コホート 1 (2 mg、カプセル剤) で 3/3 例 (100%)、コホート 2 (4 mg、カプセル剤) で 6/6 例 (100%)、コホート 3 (8 mg、カプセル剤) で 6/7 例 (85.7%)、コホート 4 (15 mg、カプセル剤) で 8/8 例 (100%)、コホート 5 (30 mg、カプセル剤) で 7/7 例 (100%)、コホート 6 (60 mg、カプセル剤) で 12/13 例 (92.3%)、コホート 7 (45 mg、カプセル剤) で 13/13 例 (100%)、コホート 8/9 (45 mg、錠剤) で 17/18 例 (94.4%)、コホート 10 (60 mg、錠剤) で 6/6 例 (100%) に認められた。

各コホートで発現率が 50%以上の有害事象は、コホート 1 で下痢、悪心及び嘔吐各 2/3 例 (66.7%)、コホート 2 で関節痛 4/6 例 (66.7%)、貧血、眼乾燥、便秘、悪心、疲労、浮動性めまい及び口腔咽頭痛各 3/6 例 (50.0%)、コホート 3 で便秘及び低カリウム血症各 5/7 例 (71.4%)、下痢、悪心、嘔吐、末梢性浮腫、発熱、肺炎及び高血圧各 4/7 例 (57.1%)、コホート 4 で腹痛、末梢性浮腫及び高血圧各 5/8 例 (62.5%)、貧血、嘔吐、上気道感染、リパーゼ増加、高トリグリセリド血症、関節痛、筋痙攣、浮動性めまい、頭痛、皮膚乾燥及び発疹各 4/8 例 (50.0%)、コホート 5 で疲労、上気道感染、血小板数減少各 5/7 例 (71.4%)、疼痛、関節痛、骨痛、頭痛及び発疹各 4/7 例 (57.1%)、コホート 6 で腹痛、疲労及び発疹各 7/13 例 (53.8%)、コホート 7 で腹痛、疲労及び発疹各 9/13 例 (69.2%)、コホート 10 で関節痛、発疹及び高血圧各 4/6 例 (66.7%)、発熱性好中球減少症、腹痛、便秘、悪心、嘔吐、疲労、ALT 増加、好中球数減少、食欲減退、浮動性めまい及び頭痛各 3/6 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象はコホート 1 で 1/3 例 (33.3%)、コホート 2 で 3/6 例 (50.0%)、コホート 3 で 7/7 例 (100%)、コホート 4 で 6/8 例 (75.0%)、コホート 5 で 5/7 例 (71.4%)、コホート 6 で 10/13 例 (76.9%)、コホート 7 で 8/13 例 (61.5%)、コホート 8/9 で 17/18 例 (94.4%)、コホート 10 で 6/6 例 (100%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート 3 で発熱 4 例 (57.1%)、肺

炎 3 例 (42.9%)、膵炎、多臓器不全及び呼吸困難各 2 例 (28.6%)、コホート 4 で肺炎 2 例 (25.0%)、コホート 5 で心房細動 2 例 (28.6%)、コホート 6 で新生物進行 3 例 (23.1%)、膵炎、発熱、脱水、精神状態変化及び末梢動脈閉塞性疾患各 2 例 (15.4%)、コホート 7 で腹痛 3 例 (23.1%)、心房細動、発熱及び呼吸困難が各 2 例 (15.4%)、コホート 8/9 で発熱性好中球減少症 6 例 (33.3%)、肺炎 4 例 (22.2%)、膵炎、肺感染及び新生物進行各 3 例 (16.7%)、急性腎不全、急性皮膚移植片対宿主病、敗血症、血小板数減少、多臓器不全及び好中球減少性敗血症各 2 例 (11.1%)、コホート 10 で発熱性好中球減少症 2 例 (33.3%) であった。このうち、コホート 3 の膵炎 2 例、コホート 4 の肺炎 1 例、コホート 5 の心房細動 2 例、コホート 6 の膵炎及び末梢動脈閉塞性疾患各 2 例、脱水 1 例、コホート 7 の心房細動及び腹痛各 1 例、コホート 8/9 の膵炎 3 例、急性腎不全、血小板数減少及び肺炎各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はコホート 2 で 1/6 例 (16.7%)、コホート 3 で 3/7 例 (42.9%)、コホート 4 で 2/8 例 (25.0%)、コホート 5 で 2/7 例 (28.6%)、コホート 6 で 7/13 例 (53.8%)、コホート 7 で 3/13 例 (23.1%)、コホート 8/9 で 6/18 例 (33.3%)、コホート 10 で 3/6 例 (50.0%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、コホート 2 で好中球数減少 1 例 (16.7%)、コホート 3 で腸管虚血、多臓器不全、発熱及びリパーゼ増加各 1 例 (14.3%)、コホート 4 で眼痛、霧視、発熱、ブドウ球菌性眼感染及び末梢血管障害各 1 例 (12.5%)、コホート 5 で心房細動、うっ血性心不全、心筋症、駆出率減少、骨痛及び芽球発症各 1 例 (14.3%)、コホート 6 で新生物進行 2 例 (15.4%)、骨髓機能不全、頻脈、固定瞳孔、膵炎、発熱、接合真菌症、血中クレアチニン増加、呼吸音異常、意識レベルの低下、頭蓋内出血、腎不全、誤嚥性肺炎及び低血圧各 1 例 (7.7%)、コホート 7 で発熱、脳梗塞及び内臓動脈虚血各 1 例 (7.7%)、コホート 8/9 で心筋梗塞、高血糖、頻脈、膵炎、多臓器不全、急性皮膚移植片対宿主病、肺感染、新生物進行及び頭蓋内出血各 1 例 (5.6%)、コホート 10 で発熱性好中球減少症、好中球数減少、骨痛、頭痛及び点状出血各 1 例 (16.7%) であった。このうち、コホート 2 の好中球数減少 1 例、コホート 3 の腸管虚血及びリパーゼ増加各 1 例、コホート 4 の眼痛及び末梢血管障害各 1 例、コホート 5 の心房細動、うっ血性心不全、心筋症及び駆出率減少各 1 例、コホート 6 の膵炎及び血中クレアチニン増加各 1 例、コホート 7 の脳梗塞及び内臓動脈虚血各 1 例、コホート 8/9 の心筋梗塞及び膵炎各 1 例、コホート 10 の好中球数減少及び頭痛各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (AP24534-11-102 試験)

有害事象は 13/24 例 (54.2%) 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 11/24 例 (45.8%) に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は頭痛 5/24 例 (20.8%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (AP24534-11-103 試験)

有害事象は 11/23 例 (47.8%) 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 10/23 例 (43.5%) 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。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (AP24534-12-104 試験)

有害事象は 5/6 例 (83.3%) に認められ、うち、全例で治験薬との因果関係が否定できない有害事象が

認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、頭痛 5/6 例（83.3%）、疼痛 3/6 例（50.0%）であった。
重篤な有害事象及び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。

7.3.6 海外第 I 相試験（AP24534-12-107 試験）

有害事象は本薬群 3/20 例（15.0%）、Rifampin 群 17/20 例（85.0%）、本薬＋Rifampin 群 6/19 例（31.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 3/20 例（15.0%）、Rifampin 群 16/20 例（80.0%）、本薬＋Rifampin 群 6/19 例（31.6%）に認められた。各群で発現率が 20%以上の有害事象は、Rifampin 群で着色尿 14/20 例（70.0%）であった。

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本薬群 1/20 例（5.0%）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血中甲状腺刺激ホルモン増加 1 例（5.0%）であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.7 海外第 I 相試験（AP24534-11-108 試験）

有害事象は本薬群 7/20 例（35.0%）、本薬＋ランソプラゾール群 2/18 例（11.1%）に認められ、うち、全例で治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。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本薬群 2/20 例（10.0%）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アミラーゼ増加、リパーゼ増加、嘔吐、下痢及び口腔咽頭痛各 1/20 例（5.0%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.8 海外第 I 相試験（109 試験）

有害事象は肝機能障害患者群 4/16 例（25.0%）、健康被験者群 2/8 例（25.0%）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肝機能障害患者群 3/16 例（18.8%）、健康被験者群 1/8 例（12.5%）に認められた。いずれの群においても発現率が 20%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は肝機能障害患者群 1/16 例（6.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 1 例（6.3%）であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.9 海外第 I 相試験（AP24534-114 試験）

有害事象は 24/36 例（66.7%）に認められ、うち、全例で本薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。発現率が 30%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.10 海外第 II 相試験（201 試験）

有害事象はコホート A（ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の CP-CML）で 203/203 例（100%）、コホート B（T315I 変異を有する CP-CML）で 63/64 例（98.4%）、コホート C（ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の AP-CML）で 65/65 例（100%）、コホート D（T315I 変異を有する AP-CML）で 18/18 例（100%）、コホート E（ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の BP-

CML/Ph+ALL) で 48/48 例 (100%)、コホート F (T315I 変異を有する BP-CML/Ph+ALL) で 46/46 例 (100%)、非割付け例で 5/5 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コホート A で 202/203 例 (99.5%)、コホート B で 61/64 例 (95.3%)、コホート C で 64/65 例 (98.5%)、コホート D で 17/18 例 (94.4%)、コホート E で 39/48 例 (81.3%)、コホート F で 43/46 例 (93.5%)、非割付け例で 5/5 例 (100%) に認められた。いずれかのコホートで発現率が 30%以上の有害事象は表 52 のとおりであった。

表 52 いずれかのコホートで発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)					
	コホート A		コホート B		コホート C	
	203 例		64 例		65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	203 (100)	183 (90.1)	63 (98.4)	46 (71.9)	65 (100)	59 (90.8)
血液及びリンパ系障害						
貧血	39 (19.2)	22 (10.8)	5 (7.8)	3 (4.7)	21 (32.3)	11 (16.9)
胃腸障害						
腹痛	93 (45.8)	20 (9.9)	25 (39.1)	5 (7.8)	26 (40.0)	7 (10.8)
便秘	84 (41.4)	3 (1.5)	21 (32.8)	4 (6.3)	17 (26.2)	2 (3.1)
悪心	47 (23.2)	3 (1.5)	23 (35.9)	1 (1.6)	21 (32.3)	0
下痢	40 (19.7)	3 (1.5)	10 (15.6)	0	17 (26.2)	2 (3.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	57 (28.1)	5 (2.5)	21 (32.8)	1 (1.6)	21 (32.3)	2 (3.1)
発熱	52 (25.6)	3 (1.5)	14 (21.9)	0	22 (33.8)	3 (4.6)
感染症及び寄生虫症						
尿路感染	19 (9.4)	3 (1.5)	6 (9.4)	0	9 (13.8)	1 (1.5)
臨床検査						
血小板数減少	103 (50.7)	81 (39.9)	18 (28.1)	14 (21.9)	39 (60.0)	32 (49.2)
好中球数減少	47 (23.2)	39 (19.2)	5 (7.8)	5 (7.8)	25 (38.5)	25 (38.5)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	65 (32.0)	6 (3.0)	16 (25.0)	2 (3.1)	21 (32.3)	1 (1.5)
筋痙攣	28 (13.8)	0	6 (9.4)	0	3 (4.6)	0
筋骨格痛	21 (10.3)	3 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.6)	4 (6.2)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)						
新生物進行	5 (2.5)	5 (2.5)	2 (3.1)	1 (1.6)	7 (10.8)	7 (10.8)
神経系障害						
頭痛	85 (41.9)	6 (3.0)	26 (40.6)	2 (3.1)	18 (27.7)	0
腎及び尿路障害						
血尿	2 (1.0)	0	0	0	2 (3.1)	2 (3.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
呼吸困難	29 (14.3)	6 (3.0)	12 (18.8)	2 (3.1)	12 (18.5)	1 (1.5)
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	89 (43.8)	6 (3.0)	31 (48.4)	4 (6.3)	25 (38.5)	3 (4.6)
皮膚乾燥	81 (39.9)	6 (3.0)	27 (42.2)	2 (3.1)	20 (30.8)	1 (1.5)
剥脱性発疹	7 (3.4)	0	2 (3.1)	0	4 (6.2)	0
血管障害						
高血圧	61 (30.0)	23 (11.3)	17 (26.6)	6 (9.4)	11 (16.9)	5 (7.7)

表 52 いずれかのコホートで発現率が 30%以上の有害事象 (続き)

SOC PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)							
	コホート D		コホート E		コホート F		非割付け例	
	18 例		48 例		46 例		5 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
全有害事象	18 (100)	15 (83.3)	48 (100)	46 (95.8)	46 (100)	40 (87.0)	5 (100)	2 (40.0)
血液及びリンパ系障害								
貧血	6 (33.3)	5 (27.8)	16 (33.3)	16 (33.3)	13 (28.3)	10 (21.7)	0	0
胃腸障害								
腹痛	7 (38.9)	0	14 (29.2)	2 (4.2)	17 (37.0)	4 (8.7)	3 (60.0)	0
便秘	6 (33.3)	0	21 (43.8)	0	13 (28.3)	1 (2.2)	3 (60.0)	0
悪心	5 (27.8)	0	16 (33.3)	1 (2.1)	12 (26.1)	0	1 (20.0)	0
下痢	8 (44.4)	0	13 (27.1)	2 (4.2)	4 (8.7)	1 (2.2)	0	0
一般・全身障害及び投 与部位の状態								
疲労	7 (38.9)	1 (5.6)	15 (31.3)	1 (2.1)	9 (19.6)	2 (4.3)	1 (20.0)	0
発熱	11 (61.1)	2 (11.1)	15 (31.3)	2 (4.2)	14 (30.4)	0	0	0
感染症及び寄生虫症								
尿路感染	3 (16.7)	0	3 (6.3)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	2 (40.0)	0
臨床検査								
血小板数減少	5 (27.8)	4 (22.2)	20 (41.7)	18 (37.5)	11 (23.9)	10 (21.7)	1 (20.0)	1 (20.0)
好中球数減少	6 (33.3)	6 (33.3)	18 (37.5)	14 (29.2)	11 (23.9)	10 (21.7)	0	0
筋骨格系及び結合組織 障害								
関節痛	5 (27.8)	0	10 (20.8)	0	6 (13.0)	0	1 (20.0)	0
筋痙攣	1 (5.6)	0	3 (6.3)	0	4 (8.7)	0	2 (40.0)	0
筋骨格痛	2 (11.1)	0	3 (6.3)	0	4 (8.7)	1 (2.2)	2 (40.0)	0
良性、悪性及び詳細不 明の新生物（嚢胞及び ポリープを含む）								
新生物進行	3 (16.7)	2 (11.1)	15 (31.3)	15 (31.3)	8 (17.4)	8 (17.4)	0	0
神経系障害								
頭痛	7 (38.9)	0	15 (31.3)	0	12 (26.1)	2 (4.3)	1 (20.0)	0
腎及び尿路障害								
血尿	0	0	0	0	0	0	2 (40.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔 障害								
呼吸困難	4 (22.2)	1 (5.6)	11 (22.9)	1 (2.1)	3 (6.5)	2 (4.3)	2 (40.0)	0
皮膚及び皮下組織障害								
発疹	7 (38.9)	1 (5.6)	17 (35.4)	3 (6.3)	12 (26.1)	1 (2.2)	1 (20.0)	0
皮膚乾燥	3 (16.7)	0	15 (31.3)	1 (2.1)	9 (19.6)	0	4 (80.0)	0
剥脱性発疹	0	0	0	0	1 (2.2)	0	2 (40.0)	0
血管障害								
高血圧	7 (38.9)	2 (11.1)	12 (25.0)	5 (10.4)	8 (17.4)	2 (4.3)	2 (40.0)	0

重篤な有害事象はコホート A で 115/203 例 (56.7%)、コホート B で 30/64 例 (46.9%)、コホート C で 40/65 例 (61.5%)、コホート D で 13/18 例 (72.2%)、コホート E で 41/48 例 (85.4%)、コホート F で 37/46 例 (80.4%)、非割付け例で 1/5 例 (20.0%) に認められた。各コホートで 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート A で膵炎 13 例 (6.4%)、肺炎 9 例 (4.4%)、腹痛 8 例 (3.9%)、高血圧 7 例 (3.4%)、心房細動 6 例 (3.0%)、貧血、新生物進行、脳血管発作及び末梢動脈閉塞性疾患各 5 例 (2.5%)、コホート B で膵炎 5 例 (7.8%)、コホート C で肺炎 7 例 (10.8%)、血小板数減少及び新生物進行各 6 例 (9.2%)、膵炎及び発熱各 5 例 (7.7%)、コホート E で新生物進行 14 例 (29.2%)、発熱性好中球減少症 5 例 (10.4%)、コホート F で新生物進行 8 例 (17.4%)、発熱性好中球減少症及び肺炎各 5 例 (10.9%) であった。このうち、コホート A の膵炎 12 例、腹痛 8 例、心房細動、肺炎及び高血

庄各 5 例、貧血及び末梢動脈閉塞性疾患各 4 例、脳血管発作 3 例、コホート B の肺炎 5 例、コホート C の肺炎 5 例、肺炎及び血小板数減少の各 4 例、コホート E の発熱性好中球減少症 2 例、コホート F の肺炎 3 例、発熱性好中球減少症 2 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はコホート A で 40/203 例 (19.7%)、コホート B で 9/64 例 (14.1%)、コホート C で 10/65 例 (15.4%)、コホート D で 4/18 例 (22.2%)、コホート E で 14/48 例 (29.2%)、コホート F で 9/46 例 (19.6%) に認められた。各群で 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、コホート A で血小板数減少 14 例 (6.9%)、新生物進行 3 例 (1.5%)、肺炎及び骨髓異形成症候群各 2 例 (1.0%)、コホート B で冠動脈疾患、大脳動脈狭窄及び脳梗塞各 2 例 (3.1%)、コホート C で血小板数減少 4 例 (6.2%)、新生物進行 3 例 (4.6%)、コホート E で新生物進行 5 例 (10.4%)、血小板数減少 2 例 (4.2%)、コホート F で新生物進行 2 例 (4.3%) であった。このうち、コホート A の血小板数減少 14 例、肺炎及び骨髓異形成症候群各 1 例、コホート B の冠動脈疾患及び脳梗塞各 2 例、大脳動脈狭窄 1 例、コホート C の血小板数減少 4 例、コホート E の血小板数減少 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.11 海外第 I 相試験 (AP24534-111 試験)

有害事象は 8/24 例 (33.3%) に認められ、うち、全例で本薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。発現率が 30%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 1/24 例 (4.2%) 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リパーゼ増加であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.12 海外第 I 相試験 (AP24534-14-112 試験)

有害事象は 18/36 例 (50.0%) 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 16/36 例 (44.4%) に認められた。発現率が 30%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 3/36 例 (8.3%) 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、前立腺炎、嘔吐及び胸痛各 1 例 (2.8%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.13 海外第 III 相試験 (301 試験)

有害事象は本薬群 147/154 例 (95.5%)、イマチニブ群 145/152 例 (95.4%) 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群 143/154 例 (92.9%)、イマチニブ群 138/152 例 (90.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 53 のとおりである。

表 53 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬群 154 例		イマチニブ群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	147 (95.5)	91 (59.1)	145 (95.4)	44 (28.9)
眼障害				
眼窩周囲浮腫	1 (0.6)	0	33 (21.7)	0

SOC PT (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬群 154 例		イマチニブ群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害				
腹痛	55 (35.7)	4 (2.6)	15 (9.9)	0
便秘	41 (26.6)	0	3 (2.0)	0
悪心	34 (22.1)	2 (1.3)	52 (34.2)	0
下痢	20 (13.0)	1 (0.6)	41 (27.0)	1 (0.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	32 (20.8)	1 (0.6)	30 (19.7)	0
臨床検査				
リパーゼ増加	41 (26.6)	22 (14.3)	11 (7.2)	3 (2.0)
血小板数減少	38 (24.7)	19 (12.3)	21 (13.8)	10 (6.6)
筋骨格系及び結合組織障害				
筋肉痛	40 (26.0)	1 (0.6)	27 (17.8)	0
筋痙攣	11 (7.1)	0	52 (34.2)	2 (1.3)
神経系障害				
頭痛	50 (32.5)	1 (0.6)	20 (13.2)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	58 (37.7)	10 (6.5)	25 (16.4)	2 (1.3)

重篤な有害事象は本薬群 49/154 例 (31.8%)、イマチニブ群 13/152 例 (8.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で脾炎 5 例 (3.2%)、心房細動及び血小板数減少各 3 例 (1.9%)、急性心筋梗塞、狭心症、心不全、肺炎、腹痛、発熱及び末梢動脈閉塞性疾患各 2 例 (1.3%)、イマチニブ群で胸水及び骨髄性白血病の芽球発症各 2 例 (1.3%) であった。このうち、本薬群の脾炎 5 例、心房細動及び血小板数減少の各 3 例、急性心筋梗塞、狭心症、心不全、腹痛及び末梢動脈閉塞性疾患の各 2 例、発熱 1 例、イマチニブ群の胸水 1 例では、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 13/154 例 (8.4%)、イマチニブ群 2/152 例 (1.3%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、本薬群で腹痛 3 例 (1.9%)、血小板数減少及び発疹各 2 例 (1.3%)、急性心筋梗塞、下痢、悪心、脾炎、疲労、ALT 増加、AST 増加、体重減少、頭痛、剥脱性発疹、そう痒性皮疹、末梢動脈血栓症及び末梢動脈閉塞性疾患各 1 例 (0.6%)、イマチニブ群で硝子体出血及び下痢各 1 例 (0.7%) であった。このうち、本薬群の腹痛 3 例、血小板数減少及び発疹各 2 例、急性心筋梗塞、下痢、悪心、脾炎、疲労、体重減少、頭痛、剥脱性発疹、そう痒性皮疹、末梢動脈血栓症及び末梢動脈閉塞性疾患各 1 例、イマチニブ群の硝子体出血及び下痢各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

8. 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

8.1 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。

8.2 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。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 及び再発又は難治性の Ph+ALL に対する

本薬の有効性は示され、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、Ph染色体により産生され、白血病細胞の増殖等に関与している BCR-ABL を阻害することにより、Ph染色体を有する白血病細胞の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 及び再発又は難治性の Ph+ALL 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、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 28 年 8 月 30 日

申請品目

〔販 売 名〕	アイクルシグ錠 15 mg
〔一 般 名〕	ポナチニブ塩酸塩
〔申 請 者〕	大塚製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 1 月 8 日

1. 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。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、国内第 I / II 相試験（AP24534-11-106 試験、以下、「106 試験」）及び海外第 II 相試験（AP24534-10-201 試験、以下、「201 試験」）の T315I 変異³⁷⁾ を有する患者を対象としたコホート等において、事前に設定された閾値を上回ったこと等から、106 試験及び 201 試験で対象とされた慢性骨髄性白血病（以下、「CML」）及びフィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病（以下、「Ph+ALL」）に対するポナチニブ塩酸塩（以下、「本薬」）の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、血管閉塞性事象、肝障害、膵炎、骨髄抑制、皮膚障害、感染症、不整脈、心不全、出血、体液貯留、高血圧、腫瘍崩壊症候群及び神経障害であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止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、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。

³⁷⁾ abelson murine leukemia virus oncogene（以下、「ABL」）と breakpoint cluster region（以下、「BCR」）の融合タンパク（以下、「BCR-ABL」）における ABL タンパクの 315 番目のトレオニン (T) がイソロイシン (I) に置換された変異。

- CML 患者を対象とした臨床試験 10 試験のメタアナリシスにおいて、イマチニブメシル酸塩（以下、「イマチニブ」）と比較して、本薬、ダサチニブ水和物（以下、「ダサチニブ」）及びニロチニブ塩酸塩水和物（以下、「ニロチニブ」）では血管閉塞性事象の発現リスクが高いこと（イマチニブと比較したオッズ比 [95%信頼区間] はそれぞれ 3.47 [1.23, 9.78]、3.86 [1.33, 11.18] 及び 3.42 [2.07, 5.63]）が報告されている（JAMA oncol 2016; 2: 625-32）。ABL 阻害作用を有する既承認薬と比較した本薬投与による血管閉塞性事象のプロファイルの特徴について、医療現場に情報提供する必要がある。
- 米国において一時販売中断となったことから、本邦での製造販売後の安全管理対策を徹底する必要がある。

機構は、ABL 阻害作用を有する既承認薬と比較した本薬投与による血管閉塞性事象のプロファイルの特徴について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

イマチニブと比較した本薬投与による血管閉塞性事象に関して、未治療の慢性期 CML 患者を対象として、本薬とイマチニブの有効性及び安全性を比較した AP24534-12-301 試験（以下、「301 試験」）における血管閉塞性事象の発現状況は表 54 のとおりであった。イマチニブ以外の ABL 阻害作用を有する既承認薬と比較した本薬との血管閉塞性事象のプロファイルの特徴について、ニロチニブ、ダサチニブ及びボスチニブ水和物（以下、「ボスチニブ」）においても血管閉塞性事象の発現リスクに関する報告（JAMA oncol 2016; 2: 625-32）があるものの、本薬とダサチニブ、ニロチニブ又はボスチニブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていない。慢性期 CML 患者を対象に、二次治療におけるニロチニブと本薬の有効性及び安全性を検討する AP24534-15-303 試験（以下、「OPTIC-2L 試験」）を 2015 年 12 月から実施しており、当該試験結果は 年 月 に得られる見込みであることから、当該結果に基づきニロチニブと比較した本薬の血管閉塞性事象のプロファイルの特徴について検討できると考える。なお、本薬は ABL 以外に、血小板由来成長因子ファミリー、線維芽細胞増殖因子受容体ファミリー、血管内皮増殖因子受容体ファミリー、エフリン等のリン酸化阻害作用も有すること（審査報告（1）3.1.1 参照）から、本薬投与による血管閉塞性事象にはこれらのキナーゼのリン酸化阻害作用も関与している可能性があると考えられるものの、現時点において本薬投与による血管閉塞性事象の発現機序は不明である。

表 54 いずれかの群で発現率が 1%以上の血管閉塞性事象の発現状況（301 試験）

PT (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬群 154 例		イマチニブ群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血管閉塞性事象	13 (8.4)	7 (4.5)	9 (5.9)	3 (2.0)
動脈閉塞性事象	12 (7.8)	7 (4.5)	9 (5.9)	3 (2.0)
急性心筋梗塞	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
狭心症	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0
心電図 ST 部分異常	0	0	2 (1.3)	0
静脈閉塞性事象	1 (0.6)	0	0	0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

301 試験の本薬群及びイマチニブ群における血管閉塞性事象の発現状況について、医療現場に情報提供するとともに、ABL 阻害作用を有する既承認薬と比較した本薬と血管閉塞性事象のプロファイルの特

徴について引き続き情報収集し、OPTIC-2L 試験の結果を含め、新たな情報が得られた場合には、医療現場に遅滞なく適切に情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、製造販売後の安全管理対策を徹底するとともに、上記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。

1.3 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「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、ダサチニブ若しくはニロチニブに抵抗性若しくは不耐容、又は T315I 変異を有する CML 及び Ph+ALL に対する治療選択肢になり得ると考える。ただし、本薬は致死的な血管閉塞性事象の発現リスクを有することを考慮すると、ABL 阻害作用を有する既承認薬による有効性が期待できる場合には、当該治療を優先させることが望ましく、本薬の使用については、本薬以外の治療選択肢を考慮した上で、慎重に検討するべきであると考え。したがって、本薬の効能・効果については、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」及び「再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」と設定することは可能であるものの、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起する必要があると判断した。

- 染色体検査又は遺伝子検査により CML 又は Ph+ALL 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、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。
- 前治療に不耐容の患者に本薬を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用の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。

- 科学技術の進歩に伴い、ABL 阻害作用を有する既承認薬に対する耐性変異が今後も発見され、診療ガイドラインが変化していくと考えること等から、特定の耐性変異の種類を効能・効果で限定する必要はない。しかしながら、適正使用の観点から、ABL 阻害作用を有する既承認薬による有効性が期待できる BCR-ABL 融合遺伝子の変異に対しては、当該治療が優先されるよう、BCR-ABL 融合遺伝子の変異の種類別の有効性の結果について、医療現場に適切に注意喚起することが望ましい。

以上より、機構は、上記のように効能・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。また、機構は、ABL 阻害作用を有する既承認薬による有効性が期待できる場合には、既承認薬が優先されるよう、医療現場に適切に注意喚起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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、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した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人

にはポナチニブとして 45 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬を漫然と投与しないよう、定期的に血液検査、骨髄検査、染色体検査等を行い、本薬の投与継続の可否を検討すること。
- 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。
- 血管閉塞性事象又は Grade 3 以上の心不全が発現した場合は、直ちに本薬を中止すること。なお、副作用が消失し、治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合は、本薬投与を再開できるが、再開する際には、本薬の減量を考慮すること。
- 血管閉塞性事象及び Grade 3 以上の心不全以外の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、減量又は投与中止すること。

1) 血液系の副作用と投与量調節基準

副作用	好中球数/血小板数	投与量調節
骨髄抑制（好中球減少症、血小板減少症）	好中球絶対数（ANC） $< 1.0 \times 10^9/L$ 又は血小板数 $< 50 \times 10^9/L$	45 mg 投与時の最初の発現： ANC$\geq 1.5 \times 10^9/L$ 及び血小板数$\geq 75 \times 10^9/L$ に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。
		45 mg 投与時の再発： ANC$\geq 1.5 \times 10^9/L$ 及び血小板数$\geq 75 \times 10^9/L$ に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。
		発現時の用量が 30 mg： ANC$\geq 1.5 \times 10^9/L$ 及び血小板数$\geq 75 \times 10^9/L$ に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。
		発現時の用量が 15 mg： 本薬を投与中止する。

2) 非血液系の副作用と投与量調節基準

副作用	重症度	投与量調節
肝機能障害	肝トランスアミナーゼ値 $> 3 \times$ 基準値上限 (ULN) (Grade 2 以上)	発現時の用量が 45 mg： Grade 1 以下 ($< 3 \times$ ULN) に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。
	以下の 3 つを満たす場合 - 肝トランスアミナーゼ値$\geq 3 \times$ ULN - ビリルビン値$> 2 \times$ ULN - アルカリホスファターゼ値$< 2 \times$ ULN	発現時の用量が 30 mg： Grade 1 以下 ($< 3 \times$ ULN) に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。
		発現時の用量が 15 mg： 本薬を投与中止する。

副作用	重症度	投与量調節
膵炎/リパーゼ及びアミラーゼの増加	無症候性の Grade 3 又は 4 のリパーゼ又はアミラーゼ増加 ($> 2 \times \text{ULN}$) のみ	発現時の用量が 45 mg : - Grade 1 以下 ($\leq 1.5 \times \text{ULN}$) に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。 発現時の用量が 30 mg : - Grade 1 以下 ($\leq 1.5 \times \text{ULN}$) に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。 発現時の用量が 15 mg : - 本薬を投与中止する。
	Grade 3 の膵炎	発現時の用量が 45 mg : - Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。 発現時の用量が 30 mg : - Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。 発現時の用量が 15 mg : - 本薬を投与中止する。
	Grade 4 の膵炎	本薬を投与中止する。
心不全	Grade 2	45 mg 投与時の最初の発現 : - Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 45 mg で再開する。 45 mg 投与時の再発 : - Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。 発現時の用量が 30 mg : - Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。 発現時の用量が 15 mg : - 本薬を投与中止する。
その他非血液系の副作用	7 日間を超えて持続する Grade 2	45 mg 投与時の最初の発現 : - Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 45 mg で再開する。 45 mg 投与時の再発 : - Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。 発現時の用量が 30 mg : - Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。 発現時の用量が 15 mg : - 本薬を投与中止する。
	Grade 3 又は 4	発現時の用量が 45 mg : - Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。 発現時の用量が 30 mg : - Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。 発現時の用量が 15 mg : - 本薬を投与中止する。

Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 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。

1.5 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、本薬が投与されたすべての患者を対象とする、目標症例数 160 例、観察期間 2 年間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 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、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とする調査として、迅速かつ偏りなく情報を収集し、

得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本調査において、特に血管閉塞性事象については、発現状況に関する情報収集に加えて、リスク因子に関する解析も行い、得られた結果について速やかに医療現場に情報提供する必要があると判断した。

さらに、機構は、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、特に注目すべき事象である血管閉塞性事象のみを設定することも一案である。
- 目標症例数については、血管閉塞性事象のリスク因子に関する検討も可能となる例数を設定する必要がある。
- 観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えない。

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。

- 本調査においては、複数の疾患・病態が含まれる血管閉塞性事象に関する安全性情報を適切に収集できるよう調査票を検討する必要がある。

機構は、上記内容に基づき、本調査計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 重点調査項目については、血管閉塞性事象のみを設定する。また、当該事象について、安全性情報を適切に収集できるよう、調査票における調査事項の設定等を工夫する。
- 目標症例数については、血管閉塞性事象のリスク因子に関する検討も可能となる例数として、500例と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、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、表 55 に示す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、並びに表 56 に示す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。

表 55 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
• 血管閉塞性事象 • 肝機能障害 • 膵炎 • 骨髄抑制 • 重度の皮膚障害（多型紅斑、剥脱性皮膚炎等） • 感染症 • 不整脈 • 心不全 • 出血 • 体液貯留 • 高血圧 • 腫瘍崩壊症候群 • ニューロパチー	• 急性腎不全 • 肺高血圧症 • CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	• 設定なし
有効性に関する検討事項		
• 使用実態下における有効性		

表 56 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 - 製造販売後調査（全例調査） - 製造販売後臨床試験（106 試験の継続試験）	- 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 - 患者向け資材の作成及び提供

表 57 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	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
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	2 年間
予定症例数	500 例
主な調査項目	重点調査項目：血管閉塞性事象 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、疾患及び病期、Performance Status、フィラデルフィア染色体の有無、bcr-abl 遺伝子変異の有無及び変異型、既往歴又は合併症等）、原疾患に対する前治療歴、本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象（臨床検査値の変動も含む）等

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- 実施医療機関の長の下承を受ける前の治験協力者による治験関連業務（治験に係る文書への署名）の実施

3. 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、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと判断する。本品目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、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、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

再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

[用法・用量]

通常、成人にはポナチニブとして 45 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 心筋梗塞、脳梗塞、網膜動脈閉塞、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓塞栓症等の重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあり、心筋梗塞等により死亡に至った例も報告されている。本剤の投与開始前に、虚血性疾患（心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患等）、静脈血栓塞栓症等の既往歴の有無、心血管系疾患の危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症）の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、胸痛、腹痛、四肢痛、片麻痺、視力低下、息切れ、しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。
3. 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

[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女性

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- (1) 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用すること。
- (2) 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。

- (3) 前治療に不耐容の患者に本剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用の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) 本剤を漫然と投与しないよう、定期的に血液検査、骨髄検査、染色体検査等を行い、本剤の投与継続の要否を検討すること。
- (2) 他の抗悪性腫瘍薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 血管閉塞性事象又は Grade 3 以上の心不全が発現した場合は、直ちに本剤を投与中止すること。なお、副作用が消失し、治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合は、本剤投与を再開できるが、再開する際には、本剤の減量を考慮すること。
- (4) 血管閉塞性事象及び Grade 3 以上の心不全以外の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、減量又は投与中止すること。

1) 血液系の副作用と投与量調節基準

副作用	好中球数/血小板数	投与量調節
骨髄抑制（好中球減少症、血小板減少症）	好中球絶対数 (ANC) $< 1.0 \times 10^9/L$ 又は血小板数 $< 50 \times 10^9/L$	45 mg 投与時の最初の発現： ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 45 mg で再開する。
		45 mg 投与時の再発： ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。
		発現時の用量が 30 mg： ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。
		発現時の用量が 15 mg： 本剤を投与中止する。

2) 非血液系の副作用と投与量調節基準

副作用	重症度	投与量調節
肝機能障害	肝トランスアミナーゼ値 $> 3 \times$ 基準値上限 (ULN) (Grade 2 以上)	発現時の用量が 45 mg： Grade 1 以下 ($< 3 \times$ ULN) に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30 mg で再開する。
	以下の 3 つを満たす場合 - 肝トランスアミナーゼ値 $\geq 3 \times$ ULN - ビリルビン値 $> 2 \times$ ULN - アルカリホスファターゼ値 $< 2 \times$ ULN	発現時の用量が 30 mg： Grade 1 以下 ($< 3 \times$ ULN) に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15 mg で再開する。
		発現時の用量が 15 mg： 本剤を投与中止する。
		本剤を投与中止する。

副作用	重症度	投与量調節
膵炎/リパーゼ 及びアミラーゼ の増加	無症候性の Grade 3 又は 4 のリパーゼ又はアミラー ゼ増加 (>2×ULN) のみ	発現時の用量が 45 mg : • Grade 1 以下 ($\leq 1.5 \times \text{ULN}$) に回復するまで本剤を休薬し、回復 後は 30 mg で再開する。 発現時の用量が 30 mg : • Grade 1 以下 ($\leq 1.5 \times \text{ULN}$) に回復するまで本剤を休薬し、回復 後は 15 mg で再開する。 発現時の用量が 15 mg : • 本剤を投与中止する。
	Grade 3 の膵炎	発現時の用量が 45 mg : • Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30 mg で再 開する。 発現時の用量が 30 mg : • Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15 mg で再 開する。 発現時の用量が 15 mg : • 本剤を投与中止する。
	Grade 4 の膵炎	本剤を投与中止する。
心不全	Grade 2	45 mg 投与時の最初の発現 : • Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 45 mg で再 開する。 45 mg 投与時の再発 : • Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30 mg で再 開する。 発現時の用量が 30 mg : • Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15 mg で再 開する。 発現時の用量が 15 mg : • 本剤を投与中止する。
その他非血液系 の副作用	7 日間を超えて持続する Grade 2	45 mg 投与時の最初の発現 : • Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 45 mg で再 開する。 45 mg 投与時の再発 : • Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30 mg で再 開する。 発現時の用量が 30 mg : • Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15 mg で再 開する。 発現時の用量が 15 mg : • 本剤を投与中止する。
	Grade 3 又は 4	発現時の用量が 45 mg : • Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30 mg で再 開する。 発現時の用量が 30 mg : • Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15 mg で再 開する。 発現時の用量が 15 mg : • 本剤を投与中止する。

Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 による。