

## 審議結果報告書

平成 29 年 12 月 5 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

- [販 売 名]      ①タシグナカプセル50 mg  
                  ②タシグナカプセル150 mg、同カプセル200 mg
- [一 般 名]      ニロチニブ塩酸塩水和物
- [申 請 者 名]    ノバルティスファーマ株式会社
- [申 請 年 月 日] ①平成 29 年 9 月 13 日  
                  ②平成 29 年 2 月 10 日

### [審 議 結 果]

平成 29 年 11 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請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 4 年とされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 29 年 11 月 6 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] ①タシグナカプセル 50 mg  
②タシグナカプセル 150 mg、同カプセル 200 mg
- [一 般 名] ニロチニブ塩酸塩水和物
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申 請 年 月 日] ①平成 29 年 9 月 13 日  
②平成 29 年 2 月 10 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 カプセル中にニロチニブ塩酸塩水和物 55.15 mg、165.45 mg 又は 220.60 mg (ニロチニブとして 50 mg、150 mg 又は 200 mg) を含有するカプセル剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] ①迅速審査 (平成 29 年 9 月 19 日付け薬生薬審発 0919 第 3 号)  
②なし
- [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、本品目の小児における慢性期又は移行期の慢性骨髄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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、骨髄抑制、QT 間隔延長、心不全、出血 (頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血)、肝毒性、膵炎、体液貯留、間質性肺疾患、感染症、高血糖、動脈閉塞性事象、腫瘍崩壊症候群、心膜炎、皮膚悪性腫瘍、消化管穿孔及び脳浮腫については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

### [効能又は効果]

慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

(変更なし)

[用法及び用量]

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

通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして1回約230 mg/m<sup>2</sup>）を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回投与量
<u>0.32 m<sup>2</sup> 以下</u>	<u>50 mg</u>
<u>0.33～0.54 m<sup>2</sup></u>	<u>100 mg</u>
<u>0.55～0.76 m<sup>2</sup></u>	<u>150 mg</u>
<u>0.77～0.97 m<sup>2</sup></u>	<u>200 mg</u>
<u>0.98～1.19 m<sup>2</sup></u>	<u>250 mg</u>
<u>1.20～1.41 m<sup>2</sup></u>	<u>300 mg</u>
<u>1.42～1.63 m<sup>2</sup></u>	<u>350 mg</u>
<u>1.64 m<sup>2</sup> 以上</u>	<u>400 mg</u>

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

平成29年9月21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]	①タシグナカプセル 50 mg ②タシグナカプセル 150 mg、同カプセル 200 mg
[一般名]	ニロチニブ塩酸塩水和物
[申請者]	ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日]	①平成29年9月13日 ②平成29年2月10日
[剤形・含量]	1カプセル中にニロチニブ塩酸塩水和物 55.15 mg、165.45 mg 又は 220.60 mg (ニロチニブとして 50 mg、150 mg 又は 200 mg) を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病 (変更なし)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはニロチニブとして1回400 mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は300 mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。 <u>通常、小児にはニロチニブとして1回230 mg/m<sup>2</sup>を50 mg単位の用量で食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。ただし、1回あたりの最大投与量は400 mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。</u> (下線部追加)

[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 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
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
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 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
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 .....	4
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 .....	8
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 .....	25
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	25

[略語等一覧]  
別記のとおり。

## 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

本薬は、スイス Novartis Pharma 社により Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害作用を有する化合物の探索研究から 2002 年に見出されたフェニルアミノピリミジン誘導体の経口腫瘍用剤であり、Bcr-Abl チロシンキナーゼ活性等を阻害することにより Ph を有する白血病細胞の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬は、2009 年 1 月に「イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」、2010 年 12 月に「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」を効能・効果として承認され、成人患者に対する用法・用量が設定されている。

### 1.2 開発の経緯等

CML-CP 及び CML-AP の小児患者に対する用法・用量の臨床開発として、海外において、スイス Novartis Pharma 社により、CML-CP、CML-AP 等の小児患者を対象とした第 I 相試験（A2120 試験）が 2012 年 11 月から実施された。また、同社により、CML-CP 及び CML-AP の小児患者を対象とした国際共同第 II 相試験（A2203 試験）が 2013 年 8 月から実施された。

EU では、A2203 試験を主要な試験成績として、2016 年 11 月に CML-CP の小児患者に対する用法・用量に係る本薬の申請が行われ、審査中である。

なお、2017 年 8 月時点において、CML-CP 及び CML-AP の小児患者に対する本薬の用法・用量が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、上記の A2203 試験への患者登録が 2013 年 8 月から開始された。

今般、A2203 試験を主要な試験成績として、CML-CP 及び CML-AP の小児患者に対する本薬の用法・用量を追加する一変申請が行われた。

なお、以下の記載においては、特に断りのない限り、本薬の投与量及び濃度はニロチニブ換算量で記載する。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 5.1 生殖発生毒性試験

小児における本薬の安全性評価を目的として幼若動物を用いた毒性試験が実施された。

### 5.1.1. 幼若ラットを用いた経口投与毒性試験

幼若ラット（Wistar Han、主試験群：雌雄各 40 例/群及び病理評価群：12 例/群）に本薬 0（溶媒：0.5% ヒプロメロース溶液）、2、6 及び 20 mg/kg/日が生後 7 日から 70 日<sup>1)</sup>まで経口投与された。また、主試験群では、投与期間終了後に 5～8 週間の回復期間が設けられた。一般状態の観察及び体重測定に加え、主試験群では摂餌量測定、身体発達検査、感覚機能検査、受胎能検査及び回復期間終了時の病理検査、病理評価群では臨床検査及び投与期間終了時の病理検査が実施された。

死亡例は認められなかった。6 mg/kg/日以上群で下垂体及び甲状腺重量の増加、20 mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量の減少、包皮分離の遅延並びに心臓、腎臓及び脾臓重量の増加が認められた。体重増加抑制、摂餌量の減少及び器官重量の増加については回復性が認められた。包皮分離の遅延については、体重増加抑制に伴う二次的変化と考える、と申請者は説明している。また、6 mg/kg/日以上群で認められた下垂体及び甲状腺重量の増加、並びに 20 mg/kg/日群で認められた脾臓重量の増加については、成熟ラットでは認められていない所見である（「平成 20 年 11 月 18 日付け審査報告書 タシグナカプセル 200 mg」参照）ものの、認められた所見は軽度であり病理組織学的変化を伴っていないこと、及び回復性が認められたことから、毒性学的意義は低いと考える、と申請者は説明している。

以上より、本試験における無毒性量は 6 mg/kg/日と判断された。なお、6 mg/kg/日群の AUC<sub>0-24h</sub> (12,800 ng・h/mL)<sup>2)</sup> は、臨床曝露量<sup>3)</sup>未満であった。

## 5.R 機構における審査の概略

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

## 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

#### 6.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-1：A2127 試験<■年■月～■月>）

健康成人 48 例（PK 解析対象は 48 例）を対象に、本薬の相対的 BA 等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、10 時間以上の絶食の後に、①本薬の 200 mg カプセル 2 つをカプセルのまま単回経口投与、②本薬の 200 mg カプセル 2 つから内容物を取り出して無脂肪プレーンヨーグルトと混和して単回経口投与、又は③本薬の 200 mg カプセル 2 つから内容物を取り出してアップルソースと混和して単回経口投与することとされ、各投与期間の休薬期間は 12 日間とされた。

その結果、上記①の投与方法に対する、上記②及び③の投与方法における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ②1.31 [1.22, 1.41] 及び 1.11 [1.05, 1.16]、並びに③0.95 [0.88, 1.02] 及び 0.99 [0.94, 1.04] であった。

<sup>1)</sup> ヒトで出生後に発達がみられる器官（神経系、腎臓、肺、消化管、免疫系、生殖系及び骨格系）は、ラットで生後 7～70 日に発達がほぼ完了するとの報告がある（Toxicol Pathol 2017; 45: 248-52 等）。

<sup>2)</sup> 生後 70 日における AUC<sub>0-24h</sub> の雌雄平均値。

<sup>3)</sup> A2120 試験において、小児の CML 患者に本薬 230 mg/m<sup>2</sup> を BID で経口投与した際の AUC<sub>tau</sub>（投与間隔を 12 時間とした場合の定常状態における AUC）14,400～15,110 ng・h/mL（6.2.1 参照）から推定した AUC<sub>0-24h</sub> は、28,800～30,220 ng・h/mL であった。

## 6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

### 6.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : A2120 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

1 歳以上 18 歳未満の CML 及び Ph+ALL 患者 15 例 (PK 解析対象は 14 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 1 日目に本薬 230 mg/m<sup>2</sup> 4) を 1 日 1 回経口投与、第 2 日目以降は本薬 230 mg/m<sup>2</sup> を BID で経口投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

初回投与時における本薬の PK パラメータは表 1 のとおりであった。また、定常状態における本薬の AUC<sub>tau</sub><sup>5)</sup> 及び BSA で標準化された CL/F の幾何平均値は①1 歳以上 10 歳未満、②10 歳以上 18 歳未満及び③1 歳以上 18 歳未満において、それぞれ①15,110 ng・h/mL 及び 15.4 L/h/m<sup>2</sup>、②14,400 ng・h/mL 及び 15.9 L/h/m<sup>2</sup>、並びに③14,800 ng・h/mL 及び 15.6 L/h/m<sup>2</sup> であり、年齢区分間で本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかった、と申請者は説明している。

表 1 初回投与時の本薬の PK パラメータ

年齢区分	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng・h/mL)
1 歳以上 10 歳未満	7	405 (42.5)	2.0 (1.0, 7.1)	4,160 (38.5)	2,800 (35.7)
10 歳以上 18 歳未満	7	403 (35.2)	3.0 (2.0, 7.9)	5,710 (51.2)	3,390 (30.4)
1 歳以上 18 歳未満	14	404 (37.3)	2.5 (1.0, 7.9)	4,870 (46.8)	3,080 (33.5)

幾何平均値 (幾何平均変動係数%)、\* : 中央値 (範囲)

### 6.2.2 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : A2203 試験<2013 年 8 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 年 月 日] >)

1 歳以上 18 歳未満の CML 患者 59 例 (PK 解析対象は 57 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。なお、本試験は、イマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の CML-CP (コホート 1) 及び CML-AP (コホート 2) 並びに初発の CML-CP (コホート 3) 患者の 3 つのコホートで構成され、CML-AP 患者 (コホート 2) は登録されなかった。用法・用量は、本薬 230 mg/m<sup>2</sup> 4) を BID で経口投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

初発及びイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の患者における平均トラフ濃度はそれぞれ、1,274 及び 1,408 ng/mL であり、両患者間で明確な差異は認められなかった、と申請者は説明している。

### 6.2.3 PPK 解析

1 歳以上 18 歳未満の CML 患者等を対象とした国際共同第 II 相試験 (A2203 試験) 及び海外第 I 相試験 (A2120 試験)、並びに 18 歳以上の CML 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (A2303 試験<sup>6)</sup>) 及び海外第 II 相試験 (A2101 試験<sup>6)</sup>) で得られた本薬の PK データ (107 例、1,155 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.3.0)。なお、本薬の PK は 2-コンパートメントモデルにより記述された。

4) 1 回あたりの最大投与量は 400 mg とされた。

5) 初回投与時の AUC<sub>0-12h</sub> 及びトラフ濃度、並びに定常状態のトラフ濃度に基づいて算出された。

6) 本薬が 400 mg BID で経口投与された患者の PK データについて解析対象に含めた。



本解析では、①CL、②V1、③V2、④Q及び⑤相対的BAに対する共変量として、それぞれ①BSA、体重、年齢区分、ALT、AST、総ビリルビン、疾患状態（Ph+ALL、抵抗性若しくは不耐容、又は初発のCML）及び人種、②BSA及び体重、③BSA及び体重、④BSA及び体重、並びに⑤性別が検討された。

その結果、①、②及び③に対する有意な共変量として、それぞれ①BSA及び総ビリルビン、②BSA、並びに③BSAが選択され、④及び⑤に対する有意な共変量は選択されなかった。当該結果について、以下のように考える、と申請者は説明している。

- 2歳以上12歳未満及び12歳以上18歳未満の患者に本薬230 mg/m<sup>2</sup>をBIDで経口投与した場合と、18歳以上の患者に本薬400 mgをBIDで経口投与した場合における、BSAで標準化されたCL/Fは同程度（16.0、13.5及び13.0 L/h/m<sup>2</sup>）であると推測された。また、曝露量（AUC）についても同程度（15,923、16,817及び16,956 ng・h/mL）と推測された。以上より、小児においてBSAあたりの用法・用量を設定することは適切である。
- 総ビリルビンが中央値の患者と比較して、最小値及び最大値の患者でCL/Fはそれぞれ10.7%増加及び22.3%減少したこと、並びにCL/Fの個体間変動が35.9%であったことを考慮すると、総ビリルビンが本薬のPKに及ぼす影響は小さい。

## 6.2.4 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

A2120試験及びA2203試験の結果を基に、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

### 6.2.4.1 本薬の曝露量と有効性との関連

本薬の平均トラフ濃度とMMR率との関連について、ロジスティック回帰分析により検討された。その結果、イマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の患者においては、本薬の平均トラフ濃度の増加に伴い、MMR率が上昇する傾向が認められた一方で、初発の患者においては、本薬の平均トラフ濃度とMMR率との間に明確な関連は認められなかった。

本薬のトラフ濃度<sup>7)</sup>とBCR-ABL1<sup>15</sup>との関連について、線形混合効果モデルにより検討された結果、本薬のトラフ濃度とBCR-ABL1<sup>15</sup>との間に明確な関連は認められなかった。

### 6.2.4.2 本薬の曝露量と安全性との関連

申請者により定義された臨床的に注目すべき有害事象<sup>8)</sup>の発現率と有害事象の発現直前の本薬のトラフ濃度との関連について、ロジスティック回帰分析により検討された。その結果、臨床的に注目すべき有害事象の発現率と有害事象の発現直前の本薬のトラフ濃度との間に明確な関連は認められなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 小児患者と成人患者との間における本薬のPKの差異について

以下の点等を考慮すると、小児患者と成人患者との間で本薬のPKに明確な差異は認められていないと考える、と申請者は説明している。

<sup>7)</sup> サイクル1、3、6、9及び12の第28日目におけるトラフ濃度。

<sup>8)</sup> 肝トランスアミナーゼ及びビリルビン増加関連事象、肝毒性/薬物性肝損傷関連事象、骨髄抑制（血小板減少症）関連事象、皮疹関連事象、QT延長関連事象、体液貯留関連事象（浮腫及びその他の体液貯留関連事象、重大な体液貯留関連事象）、血中コレステロール増加関連事象、血糖増加関連事象、心・血管系関連事象（虚血性脳血管障害関連事象、虚血性心疾患関連事象、その他の心・血管関連事象、末梢動脈閉塞関連事象）、心不全関連事象、膵炎関連事象、腎関連事象、重大な出血関連事象（中枢神経系の出血関連事象、消化管の出血関連事象）。

- 海外第Ⅱ相試験（A2101 試験）において、18 歳以上の患者に本薬 400 mg を BID で経口投与した際の定常状態における AUC<sub>tau</sub> 及び BSA で標準化された CL/F の幾何平均値は、それぞれ 17,100 ng・h/mL 及び 12.0 L/h/m<sup>2</sup> であり、海外第Ⅰ相試験（A2120 試験）で得られた 1 歳以上 18 歳未満の患者に本薬 230 mg/m<sup>2</sup> を BID で経口投与した際の PK パラメータ（6.2.1 参照）と概ね同程度であったこと。
- 海外第Ⅰ相試験（A2120 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（A2203 試験）において、1 歳以上 18 歳未満の患者に本薬 230 mg/m<sup>2</sup> を BID で経口投与した際のトラフ濃度と、海外第Ⅱ相試験（A2101 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（A2303 試験）において、18 歳以上の患者に本薬 400 mg を BID で経口投与した際のトラフ濃度との間で明確な差異が認められなかったこと（表 2）。

表 2 本薬のトラフ濃度 (ng/mL)

測定日		1 歳以上 18 歳未満の患者				18 歳以上の患者			
		n	A2120 試験	n	A2203 試験	n	A2101 試験	n	A2303 試験
サイクル 1	8 日目	12	864 (60.4)	47	1,210 (75.7)	14	1,080 (65.7)	175	1,090 (60.2)
	15 日目	12	775 (52.2)	42	1,100 (55.0)	13	1,360 (85.9)	—	—
	22 日目	12	839 (38.6)	48	1,120 (60.5)	18	833 (211)	—	—
	28 日目	8	1,130 (51.1)	43	1,120 (55.4)	8	1,120 (88.6)	—	—
サイクル 3	28 日目	—	—	37	1,250 (64.7)	—	—	124	1,170 (66.3)
サイクル 6	28 日目	—	—	31	1,430 (58.9)	—	—	126	1,240 (67.3)
サイクル 9	28 日目	—	—	27	1,340 (68.2)	—	—	124	1,250 (64.9)
サイクル 12	28 日目	—	—	25	1,430 (77.7)	—	—	89	1,250 (105)

幾何平均値（幾何平均変動係数%）、—：測定せず

- PPK 解析において、本薬の AUC 及び BSA で標準化された CL/F は、18 歳以上の患者に本薬 400 mg を BID で経口投与した場合と、2 歳以上 18 歳未満の患者に本薬 230 mg/m<sup>2</sup> を BID で経口投与した場合で同程度であることが推測されたこと（6.2.3 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6.R.2 小児患者における本薬の PK の国内外差について

以下の点を考慮すると、小児患者において本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える、と申請者は説明している。

- 国際共同第Ⅱ相試験（A2203 試験）において、日本人患者及び外国人患者における本薬のトラフ濃度は表 3 のとおりであり、両患者間で明確な差異は認められなかったこと。

表 3 本薬のトラフ濃度 (ng/mL)

測定日		n	日本人	n	外国人
サイクル 1	8 日目	8	1,489 (75.6)	39	1,155 (75.8)
	15 日目	8	1,214 (74.1)	34	1,077 (51.3)
	22 日目	7	1,435 (60.9)	41	1,078 (59.9)
	28 日目	6	1,169 (75.2)	37	1,108 (53.3)
サイクル 3	28 日目	6	1,437 (59.8)	31	1,212 (66.2)
サイクル 6	28 日目	5	2,004 (29.3)	26	1,335 (61.0)
サイクル 9	28 日目	4	1,588 (56.1)	23	1,302 (71.2)
サイクル 12	28 日目	3	1,982 (61.6)	22	1,372 (79.7)

幾何平均値（幾何平均変動係数%）

- PPK 解析 (6.2.3 参照) により、2 歳以上 18 歳未満の外国人患者 (64 例) に対する日本人患者 (8 例) の①CL/F の推定値の比 [95%CI] 及び②AUC の推定値の比 [90%CI] を算出した結果、それぞれ① 1.02 [0.72, 1.45] 及び②0.88 [0.66, 1.17] であり、いずれの推定値においても明確な国内外差は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 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 4 に示す小児を対象とした国際共同第 II 相試験 1 試験及び海外第 I 相試験 1 試験、並びに成人を対象とした海外第 I 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。

表 4 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	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	A2203	II	①コホート 1 : CML-CP 患者*1 ②コホート 2 : CML-AP 患者*1 ③コホート 3 : 初発の CML-CP 患者 (1 歳以上 18 歳未満)	59 ①34 ② 0 ③25	本薬 230 mg/m <sup>2</sup> 4) を BID で経口投与	有効性 安全性 PK
				CML 及び Ph+ALL 患者 (1 歳以上 18 歳未満)	15	本薬 230 mg/m <sup>2</sup> 4) を BID*2 で経口投与	安全性 PK
	海外	A2127	I	健康成人	48	本薬 400 mg*3 をクロスオーバーで単回経口投与 (休薬期間 12 日間)	安全性 PK

\*1 : イマチニブ又はダサチニブに抵抗性<sup>9)</sup> 又は不耐容<sup>10)</sup> の CML 患者、\*2 : 第 1 日目のみ 1 日 1 回投与、\*3 : 200 mg カプセル 2 つを用いて、①カプセルのまま、②カプセルの内容物を無脂肪プレーンヨーグルトに混ぜて、又は③カプセルの内容物をアップルソースに混ぜて投与

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、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」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

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 1 試験が提出され (6.1 参照)、当該試験において治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

##### 7.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-1 : A2127 試験<■■■■年■■月〜■■月>)

<sup>9)</sup> イマチニブ又はダサチニブ治療中に以下のいずれかを満たす場合とされた。

①血液学的再発又は一次耐性を示唆する白血球数増加又は血小板数増加、②細胞遺伝学的効果又は分子遺伝学的効果が、ELN 基準の suboptimal response (治療効果が不十分な奏効)、warning (A2120 試験では設定なし) 又は failure に該当、③CML-AP 又は CML-BC への移行、④CCyR 達成後の骨髄中 Ph 陽性細胞の再出現、⑤骨髄中又は末梢血中の Ph 陽性細胞の 30%以上の増加、⑥分子遺伝学的効果の消失。

<sup>10)</sup> イマチニブ又はダサチニブ投与中の有害事象 (用量及び期間を問わない) により投与を中止した場合とされた。

## 7.1.2 国際共同試験

### 7.1.2.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : A2203 試験<2013年8月～実施中 [データカットオフ日 : 年 月 日] >)

1歳以上18歳未満のCML患者を対象に、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、本邦を含む13カ国36施設で実施された。なお、本試験は、イマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容のCML-CP (コホート1) 及びCML-AP (コホート2) 並びに初発のCML-CP (コホート3) 患者 (目標症例数 : コホート1及びコホート3に各15例以上を含む50例) の3つのコホートで構成された。

用法・用量は、1サイクルを28日間として、本薬230mg/m<sup>2</sup><sup>4)</sup>をBIDで経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り66サイクルまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された59例 (コホート1 : 34例、コホート3 : 25例) のうち、本薬が投与されなかった患者1例を除く58例 (コホート1 : 33例、コホート3 : 25例) が有効性及び安全性の解析対象とされた。なお、CML-AP患者 (コホート2) は登録されなかった。

本試験の主要評価項目は、コホート1では、サイクル6終了時点のMMR<sup>11)</sup>率とされ、コホート3では、サイクル12終了時点までの最良のMMR率及びサイクル12終了時点のCCyR<sup>12)</sup>率とされた。

有効性について、主解析<sup>13)</sup>時点 (データカットオフ : 年 月 日) での、全体集団及び日本人集団における上記の主要評価項目の結果は、それぞれ表5及び6のとおりであった。

表5 コホート1の解析結果 (有効性の解析対象、年 月 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	全体集団 33例	日本人集団 8例
サイクル6終了時点のMMR達成例 (MMR率 [95%CI*] (%))	13 (39.4 [22.9, 57.9])	6 (75.0 [34.9, 96.8])

\* : Clopper-Pearson法

表6 コホート3の解析結果 (有効性の解析対象、年 月 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	全体集団 25例	日本人集団 1例
サイクル12終了時点までの最良のMMR達成例 (MMR率 [95%CI*] (%))	16 (64.0 [42.5, 82.0])	1 (100)
サイクル12終了時点のCCyR達成例 (CCyR率 [95%CI*] (%))	16 (64.0 [42.5, 82.0])	1 (100)

\* : Clopper-Pearson法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

<sup>11)</sup> リアルタイム定量PCRにより測定したBCR-ABL1転写量がベースライン標準値から3log以上減少すること又はBCR-ABL1<sup>18</sup>が0.1%以下であること。

<sup>12)</sup> 骨髄中の分裂期細胞のPh陽性率が0%であること。

<sup>13)</sup> すべての患者が、サイクル12終了時点の評価を終了又はそれ以前に投与を中止した時点での解析。

### 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 : A2120 試験< 年●月～ 年●月 >)

1 歳以上 18 歳未満の CML 及び Ph+ALL 患者 (目標症例数 : 1 歳以上 10 歳未満 (Group 1) 及び 10 歳以上 18 歳未満 (Group 2) 各 7 例以上、合計 14~24 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 12 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、本薬 230 mg/m<sup>2</sup><sup>4)</sup> を BID で経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り 24 サイクルまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、本薬が投与された 15 例<sup>4)</sup> (イマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者 11 例及び Ph+ALL 患者 4 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

### 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、提出された評価資料のうち、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、小児の CML 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (A2203 試験) であると判断し、当該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、小児の CML-CP 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 有効性の評価項目について

申請者は、A2203 試験のコホート 3 (初発の CML-CP) 及び 1 (イマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の CML-CP) における主要評価項目について、それぞれ以下のように説明している。

初発の CML-CP を対象としたコホート 3 における主要評価項目については、下記の点等から、サイクル 12 終了時点までの最良の MMR 率及びサイクル 12 終了時点の CCyR 率と設定した。

- 初発の成人の CML-CP 患者を対象としたイマチニブの国際共同第 III 相試験 (IRIS 試験) において、治療開始 12 カ月時点で CCyR を達成した患者で疾患進行のリスクが低下することが示唆されたこと (NEJM 2006; 355: 2408-17) を踏まえ、ELN2009 の効果判定基準 (J Clin Oncol 2009; 27: 6041-51) では、初発の CML-CP に対する TKI による一次治療の成功の目安 (Optimal response) として治療開始 12 カ月時点において CCyR を達成することが推奨されていたこと。
- 初発の成人の CML-CP 患者を対象とした本薬の国際共同第 III 相試験 (A2303 試験) において、早期に MMR 以上の寛解を達成した患者で *BCR-ABL1* 遺伝子の突然変異のリスク及び疾患進行のリスクが低下し、生存期間の延長に寄与する可能性が示唆されたこと (Blood 2013; 121: 3703-8, Lancet Oncol 2011; 12: 841-51 等) を踏まえ、ELN2013 の効果判定基準 (Blood 2013; 122: 872-84) では、初発の CML-CP に対する TKI による一次治療の Optimal response として、治療開始 12 カ月時点において MMR を達成すること等が推奨されていたこと。

<sup>14)</sup> Group 1 に 8 例 (イマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者 5 例、Ph+ALL 患者 3 例)、Group 2 に 7 例 (イマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者 6 例、Ph+ALL 患者 1 例) が登録された。初発の CML-CP 患者及びイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の CML-AP 患者は登録されなかった。

また、イマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の CML-CP を対象としたコホート 1 における主要評価項目については、下記の点等から、サイクル 6 終了時点の MMR 率と設定した。

- イマチニブに抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者等を対象とした本薬の海外第 II 相試験 (A2101 試験) において、治療開始 3 又は 6 カ月時点で BCR-ABL1<sup>IS</sup> ≤10% を達成した患者等で、生存期間の延長に寄与する可能性が示唆されたこと (Leukemia 2013; 27: 107-12) 等を踏まえ、ELN2013 の効果判定基準では、イマチニブによる一次治療後の CML-CP に対する二次治療の Optimal response として、治療開始 3 又は 6 カ月時点で BCR-ABL1<sup>IS</sup> ≤10% を達成すること、12 カ月後のいずれかの時点で MMR を達成すること等が推奨されていたこと。
- CML-CP に対する二次治療においても、一次治療と同様、早期の MMR 達成に意義があると考えたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2203 試験で設定された CML-CP 患者に対する主要評価項目について、ELN2013 の効果判定基準では、CML-CP に対する一次治療及び二次治療の有効性については、複数の評価時点及び評価指標の組合せで評価することが推奨されていること等を考慮すると、小児の CML-CP 患者に対する本薬の有効性については、A2203 試験で設定されたそれぞれの主要評価項目に加えて、ELN2013 の効果判定基準で定められた各時点の評価指標の結果も併せて確認することが適切であると判断した。

### 7.R.2.2 有効性の評価結果について

#### ①初発の CML-CP について

A2203 試験のコホート 3 におけるサイクル 12 終了時点までの最良の MMR 率 [95%CI] (%) 及びサイクル 12 終了時点の CCyR 率 [95%CI] (%) はいずれも 64.0 [42.5, 82.0] (16/25 例) であった。また、当該コホートの日本人集団におけるサイクル 12 終了時点までの最良の MMR 率 (%) 及びサイクル 12 終了時点の CCyR 率 (%) はいずれも 100 (1/1 例) であった (7.1.2 参照)。

A2203 試験のコホート 3 における ELN2013 (一次治療) の効果判定基準に基づく各時点の評価結果<sup>15)</sup> 及び MMR 率は、表 7 のとおりであった。

表 7 ELN2013 (一次治療) の効果判定基準に基づく判定及び MMR 率 (A2203 試験、コホート 3)

評価時点	例数 (%)				
	コホート 3 25 例				
	ELN2013 (一次治療) の効果判定基準				MMR 達成
	Optimal response	Warning	Failure	判定不能	
3 カ月	19 (76.0)	4 (16.0)	0	2 (8.0)	3 (12.0)
6 カ月	20 (80.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	13 (52.0)
12 カ月	15 (60.0)	2 (8.0)	4 (16.0)	4 (16.0)	15 (60.0)
それ以降のいずれかの時点	11 (44.0)	0	2 (8.0)	12 (48.0)	11 (44.0)

<sup>15)</sup> ELN2013 における 3、6 及び 12 カ月時点の評価をそれぞれサイクル 3、6 及び 12 終了時点に行った。ただし、A2203 試験においては、①サイクル 3 終了時点の細胞遺伝学的評価の設定がなく、②データカットオフ時点における投与期間の中央値は、初発の CML-CP 患者及びイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者において、それぞれ 14.6 及び 15.6 カ月であった。

なお、初発の成人の CML-CP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A2303 試験）において、主要評価項目とされた 12 カ月時点の MMR 率<sup>16)</sup>（%）は、本薬 400 mg BID 群で 42.7（120/281 例）であった（「平成 22 年 11 月 11 日付け審査報告書 タシグナカプセル 150 mg、同カプセル 200 mg」参照）。

②イマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の CML-CP について

A2203 試験のコホート 1 におけるサイクル 6 終了時点の MMR 率 [95%CI]（%）は、39.4 [22.9, 57.9]（13/33 例）であった。また、当該コホートの日本人集団におけるサイクル 6 終了時点の MMR 率（%）は 75.0（6/8 例）であった（7.1.2 参照）。なお、当該コホートにおいて、ベースライン時に MMR を達成していた患者が 7 例<sup>17)</sup>（イマチニブ抵抗性：6 例<sup>18)</sup>、イマチニブ不耐容：1 例）組み入れられており、ベースライン時の MMR 達成の有無別のサイクル 6 終了時点の MMR 率（%）は、MMR 達成患者で 85.7（6/7 例<sup>19)</sup>）であり、MMR 未達成患者で 26.9（7/26 例）であった。

A2203 試験のコホート 1 における ELN2013（二次治療）の効果判定基準に基づく各時点の評価結果<sup>15)</sup>及び MMR 率は、表 8 のとおりであった。

表 8 ELN2013（二次治療）の効果判定基準に基づく判定及び MMR 率（A2203 試験、コホート 1）

評価時点	例数（%）				
	コホート 1 33 例				
	ELN2013（二次治療）の効果判定基準				MMR 達成
Optimal response	Warning	Failure	判定不能		
ベースライン	—				7 (21.2)
3 カ月	29 (87.9)	2 (6.1)	0	2 (6.1)	12 (36.4)
6 カ月	28 (84.8)	0	3 (9.1)	2 (6.1)	13 (39.4)
12 カ月	23 (69.7)	3 (9.1)	1 (3.0)	6 (18.2)	16 (48.5)
それ以降のいずれかの時点	12 (36.4)	7 (21.2)	0	14 (42.4)	12 (36.4)

なお、イマチニブに抵抗性又は不耐容の成人の CML-CP 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（A2101 試験）では 6 カ月時点の MMR 率は評価されていなかったものの、初回承認時以降に得られた A2101 試験の 24 カ月時点のデータ（データカットオフ日：2008 年 4 月 20 日（投与期間中央値：18.4 カ月））に基づく最良の MMR 率（%）は、27.9（82/294 例<sup>20)</sup>）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、小児の CML-CP 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。

- A2203 試験のコホート 3 及び 1 の対象患者において、MMR を達成した患者及び ELN2013 の効果判定基準に基づき Optimal response と判定された患者が一定数認められたこと。
- A2203 試験のコホート 3 及び 1 の対象患者における MMR 率は、成人の CML-CP 患者を対象とした

<sup>16)</sup> A2303 試験では、12 カ月時点での PCR に基づく評価が欠測していた患者は、9 及び 15 カ月時点の評価でいずれも MMR を達成していた場合に、12 カ月時点においても MMR を達成しているものとみなし、データが補間された（「平成 22 年 11 月 11 日付け審査報告書 タシグナカプセル 150 mg、同カプセル 200 mg」参照）。

<sup>17)</sup> ベースライン時点の BCR-ABL1<sup>IS</sup> は、>0.01-0.1%が 5 例、>0.0032-0.01%及び ≤0.0032%が各 1 例であった。

<sup>18)</sup> イマチニブに抵抗性の患者 6 例のうち、4 例が ELN 基準の suboptimal response（治療効果が不十分な奏効）に該当し、その他 2 例はそれぞれイマチニブ治療中に分子遺伝学的効果を消失及びイマチニブ治療中に骨髄中の Ph 陽性細胞を再度検出した患者であった。

<sup>19)</sup> MMR 達成が認められなかった 1 例は、サイクル 6 時点で ABL 遺伝子のコピー数不足による測定不能例であった。

<sup>20)</sup> A2101 試験に登録された 321 例のうち、本薬投与後に BCR-ABL 転写量比のデータが得られた患者。

臨床試験(A2303 試験及び A2101 試験)の成績と比較して明確に劣る傾向は認められなかったこと。

- A2203 試験における日本人の患者数は限られており、評価には限界があるものの、日本人集団の有効性は、全体集団と比較して明確に異なる傾向は認められなかったこと (7.1.2 参照)。

### 7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 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、小児の CML 患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象等 (骨髓抑制、心臓関連有害事象 (QT 間隔延長、心不全、心膜炎)、出血、肝胆道系有害事象、肺炎、皮膚障害、体液貯留、ILD、消化管穿孔、脳浮腫、感染症、高血糖、動脈閉塞性事象及び TLS) (「平成 22 年 11 月 11 日付け審査報告書 タシグナカプセル 150 mg、同カプセル 200 mg」、「タシグナカプセルの添付文書」等参照) 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る必要があると判断した。

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対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、小児の CML 患者に対して本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、A2203 試験及び A2120 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

A2203 試験及び A2120 試験における安全性の概要は、表 9 のとおりであった。

表 9 安全性の概要 (A2203 試験及び A2120 試験)

	例数 (%)					
	A2203 試験			A2120 試験		
	コホート 1 33 例	コホート 3 25 例	全体 58 例	Group 1*1 8 例	Group 2*2 7 例	全体 15 例
全有害事象	33 (100)	25 (100)	58 (100)	8 (100)	7 (100)	15 (100)
Grade 3 以上の有害事象	15 (45.5)	16 (64.0)	31 (53.4)	3 (37.5)	3 (42.9)	6 (40.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	6 (18.2)	2 (8.0)	8 (13.8)	2 (25.0)	3 (42.9)	5 (33.3)
投与中止に至った有害事象	5 (15.2)	4 (16.0)	9 (15.5)	0	1 (14.3)	1 (6.7)
休薬又は減量に至った有害事象	19 (57.6)	17 (68.0)	36 (62.1)	4 (50.0)	3 (42.9)	7 (46.7)

\*1: 1 歳以上 10 歳未満、\*2: 10 歳以上 18 歳未満

A2203 試験のいずれかのコホートにおいて、発現率が 20%以上の有害事象は表 10 のとおりであった。



表 10 いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象 (A2203 試験)

PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)					
	A2203 試験					
	コホート 1 33 例		コホート 3 25 例		全体 58 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	33 (100)	15 (45.5)	25 (100)	16 (64.0)	58 (100)	31 (53.4)
頭痛	13 (39.4)	1 (3.0)	14 (56.0)	0	27 (46.6)	1 (1.7)
発熱	12 (36.4)	0	7 (28.0)	0	19 (32.8)	0
血中ビリルビン増加	11 (33.3)	2 (6.1)	7 (28.0)	0	18 (31.0)	2 (3.4)
ALT 増加	8 (24.2)	3 (9.1)	9 (36.0)	3 (12.0)	17 (29.3)	6 (10.3)
発疹	6 (18.2)	2 (6.1)	11 (44.0)	1 (4.0)	17 (29.3)	3 (5.2)
上気道感染	9 (27.3)	1 (3.0)	6 (24.0)	0	15 (25.9)	1 (1.7)
悪心	7 (21.2)	0	7 (28.0)	0	14 (24.1)	0
AST 増加	7 (21.2)	1 (3.0)	7 (28.0)	0	14 (24.1)	1 (1.7)
高ビリルビン血症	5 (15.2)	0	7 (28.0)	4 (16.0)	12 (20.7)	4 (6.9)
嘔吐	4 (12.1)	0	7 (28.0)	1 (4.0)	11 (19.0)	1 (1.7)
鼻咽頭炎	5 (15.2)	0	5 (20.0)	0	10 (17.2)	0
腹痛	2 (6.1)	0	7 (28.0)	0	9 (15.5)	0
疲労	0	0	6 (24.0)	0	6 (10.3)	0
血小板数減少	0	0	5 (20.0)	2 (8.0)	5 (8.6)	2 (3.4)

A2203 試験において、いずれかのコホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で発熱及び胃腸炎各 2 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。いずれかのコホートで 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で血中ビリルビン増加 2 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

また、CML-CP の小児患者及び成人患者の安全性プロファイルは、①及び②のとおりであった。

①初発の CML-CP について

初発の CML-CP の小児患者を対象とした臨床試験 (A2203 試験のコホート 3) 及び成人患者を対象とした臨床試験 (A2303 試験の本薬 300 及び 400 mg BID 投与群) における安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

表 11 安全性の概要 (初発の CML-CP の小児及び成人患者の安全性の概要)

	例数 (%)		
	小児患者	成人患者	
	本薬 230 mg/m <sup>2</sup> BID 投与 25 例	本薬 300 mg BID 投与 279 例	本薬 400 mg BID 投与 277 例
全有害事象	25 (100)	274 (98.2)	273 (98.6)
Grade 3 以上の有害事象	16 (64.0)	127 (45.5)	143 (51.6)
死亡に至った有害事象	0	2 (0.7)	1 (0.4)
重篤な有害事象	2 (8.0)	34 (12.2)	48 (17.3)
投与中止に至った有害事象	4 (16.0)	19 (6.8)	30 (10.8)
休薬又は減量に至った有害事象	17 (68.0)	141 (50.5)	166 (59.9)

申請者により定義された臨床的に注目すべき有害事象<sup>8)</sup>のうち、成人患者 (300 及び 400 mg BID 投与群の併合解析) と比較して小児患者で発現率が 10%以上高かった有害事象は、肝トランスアミナーゼ及

びビリルビン増加関連事象<sup>21)</sup>（小児患者：14例（56.0%）、成人患者：222例（39.9%）、以下、同順）、  
 皮疹関連事象<sup>22)</sup>（14例（56.0%）、229例（41.2%））及び骨髄抑制（血小板減少症）関連事象<sup>23)</sup>（8例  
 （32.0%）、119例（21.4%））であった。成人患者と比較して、小児患者で発現率が10%以上高かった  
 Grade 3以上の有害事象は、肝トランスアミナーゼ及びビリルビン増加関連事象（6例（24.0%）、56例  
 （10.1%））であった。成人患者と比較して、小児患者で発現率が10%以上高か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。

## ②前治療<sup>24)</sup>のTKIに抵抗性又は不耐容のCML-CPについて

前治療のTKIに抵抗性又は不耐容のCML-CPの小児患者を対象とした臨床試験（A2203試験のコホー  
 ト1及びA2120試験のCML-CP患者の併合解析）及び成人患者を対象とした臨床試験（A2101試験）に  
 おける安全性の概要は、表12のとおりであった。

**表12 安全性の概要（前治療のTKIに抵抗性又は不耐容のCML-CPの小児及び成人患者の安全性の概要）**

	例数 (%)	
	小児患者 本薬 230 mg/m <sup>2</sup> BID 投与 44例	成人患者 本薬 400 mg BID 投与 321例
全有害事象	44 (100)	319 (99.4)
Grade 3以上の有害事象	19 (43.2)	252 (78.5)
死亡に至った有害事象	0	8 (2.5)
重篤な有害事象	8 (18.2)	120 (37.4)
投与中止に至った有害事象	5 (11.4)	68 (21.2)
休薬又は減量に至った有害事象	24 (54.5)	202 (62.9)

申請者により定義された臨床的に注目すべき有害事象<sup>8)</sup>のうち、成人患者と比較して小児患者で発現  
 率が10%以上高かった有害事象は、肝トランスアミナーゼ及びビリルビン増加関連事象<sup>21)</sup>（小児患者：  
 23例（52.3%）、成人患者：98例（30.5%））であった。成人患者と比較して、小児患者で発現率が10%  
 以上高かったGrade 3以上の有害事象、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。

以上より、成人患者と比較して、小児患者で肝トランスアミナーゼ及びビリルビン増加関連事象、皮  
 疹関連事象及び骨髄抑制（血小板減少症）関連事象の発現率が高かったものの、当該事象の多くは臨床  
 検査値等のモニタリングによる経過観察や本薬の減量又は休薬により管理可能であり、小児患者に対し  
 て特別な管理が必要となる有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2203試験で得られた小児のCML患者における安全性プロファイルについて、小児のCML患者に対  
 する本薬投与の安全性情報は限られること、本薬の用法・用量等が異なっていること等から、評価には

<sup>21)</sup> MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.19.0, 17.1) の「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状 (SMQ 広域検索)」及び「肝臓に起  
 因する胆汁うっ滞及び黄疸 (SMQ 広域検索)」に該当するPT。

<sup>22)</sup> MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.0, 17.1) の発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、  
 斑水疱性皮疹、麻疹様発疹、新生児発疹、丘疹性皮疹、丘疹落屑性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、風疹状皮疹、猩  
 紅熱様発疹、小水疱性皮疹、新生児中毒性紅斑、固定疹及び皮膚粘膜発疹。

<sup>23)</sup> MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.19.0, 17.1) の「造血障害による血小板減少症 (SMQ 狭域検索)」に該当するPT。

<sup>24)</sup> 前治療のTKIについて、小児患者ではイマチニブ又はダサチニブとされ、成人患者ではイマチニブとされた。

限界があるものの、認められた事象はいずれも成人患者で既知の有害事象であったこと等を考慮すると、小児の CML 患者への本薬投与時に新たに問題となる有害事象の発現は認められていないと判断した。ただし、成人患者と比較して小児患者で発現率が高かった有害事象の発現状況については、臨床検査値のモニタリングを行う等適切な対応がなされるよう、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

また、A2120 試験において、年齢別の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったことから、現時点において、小児の CML 患者に対して年齢別に分けて注意喚起を行う必要性は低いと判断した。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、A2203 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。

A2203 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 13 のとおりであった。

**表 13 安全性の国内外差の概要 (A2203 試験)**

	例数 (%)	
	日本人患者 9 例	外国人患者 49 例
全有害事象	9 (100)	49 (100)
Grade 3 以上の有害事象	5 (55.6)	26 (53.1)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	2 (22.2)	6 (12.2)
投与中止に至った有害事象	2 (22.2)	7 (14.3)
休薬又は減量に至った有害事象	5 (55.6)	31 (63.3)

A2203 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象は、血中ビリルビン増加（日本人患者：7 例（77.8%）、外国人患者：11 例（22.4%）、以下、同順）、インフルエンザ（3 例（33.3%）、0 例）、鼻咽頭炎（4 例（44.4%）、6 例（12.2%））、ALT 増加（5 例（55.6%）、12 例（24.5%））、食欲減退（3 例（33.3%）、2 例（4.1%））、脱毛症（3 例（33.3%）、3 例（6.1%））、AST 増加（4 例（44.4%）、10 例（20.4%））、節足動物咬傷（2 例（22.2%）、0 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2 例（22.2%）、0 例）、筋骨格痛（2 例（22.2%）、0 例）、上気道感染（4 例（44.4%）、11 例（22.4%））、皮膚乾燥（2 例（22.2%）、1 例（2.0%））及び耳下腺炎（2 例（22.2%）、1 例（2.0%））であった。A2203 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血中ビリルビン増加（2 例（22.2%）、0 例）であった。A2203 試験において、外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 20%以上高かった重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者数が限られていることから、A2203 試験の結果を基に本薬の安全性プロファイルの国内外差について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、A2203 試験の外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況については、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判断した。

### 7.R.3.3 小児患者における本薬の長期投与時の安全性について

機構は、イマチニブが長期投与された小児の CML 患者において低身長等の成長障害が報告されていること (J Pediatr. 2011; 159: 676-81) 及びイマチニブが投与された成人の CML 患者において骨代謝 (骨吸収及び骨形成) を阻害する可能性が示唆されていること (NEJM 2006; 354: 2006-13) から、小児患者における本薬の長期投与時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。

A2203 試験におけるコホート 1 及びコホート 3 の投与期間の中央値 (範囲) (カ月) は、それぞれ 15.6 (0.7~30.9) 及び 14.6 (1.4~27.6) と限られているものの、当該試験で設定された成長及び骨代謝に関する各評価項目のうち、身長、BMI、骨代謝マーカー (血清 CTX 及び BALP) 及び骨密度の SD スコア<sup>25)</sup> は表 14 のとおりであり、本薬投与前と比較して投与後に明確な変化は認められなかった。また、Tanner ステージによる評価では、二次性徴の遅延<sup>26)</sup> は認められなかった。なお、本薬の初回承認時から実施中の製造販売後調査に登録され、調査票が回収された 18 歳未満の患者 (7 例) における投与期間の中央値 (範囲) (カ月) は 31.1 (4.0~36.6) であり、当該患者では成長障害に関連すると考えられる有害事象は認められなかった。

以上より、現時点で本薬が小児患者の成長に影響を及ぼすことは示唆されなかった。

表 14 成長及び骨代謝に関する評価項目の SD スコア

	n	ベースライン	n	サイクル 12	n	サイクル 24
身長	58	-0.41±1.15	50	-0.60±1.23	18	-0.48±1.05
BMI	58	-0.23±1.45	50	-0.23±1.64	18	-0.30±1.62
血清 CTX	12	-0.46±1.18	33	-0.86±0.73	15	-0.47±0.89
血清 BALP	51	-0.48±1.16	52	-0.38±1.15	16	-0.12±0.75
骨密度 (腰椎、DEXA 法)	45	-0.43±1.36	41	-0.55±1.37	14	-0.32±1.17

平均値±標準偏差

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2203 試験におけるコホート 1 及びコホート 3 の最長投与期間は、それぞれ 30.9 及び 27.6 カ月と限られているものの、現時点で得られている A2203 試験の結果からは成長障害等を示唆する所見は認められていないこと、及び幼若ラットを用いた経口投与毒性試験において臨床使用時に問題となるような事象は認められなかったこと (5.1.1 参照) から、現時点において成長障害等に関する注意喚起を行う必要はないと判断した。ただし、イマチニブが長期投与された小児患者において成長障害の発現が報告されていること等を考慮すると、イマチニブと同様の作用機序を有する本薬においても低身長等の成長障害が発現する可能性は否定できないことから、A2203 試験の追跡データを含め製造販売後も引き続き情報収集を行い、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判断した。

### 7.R.3.4 小児患者における本薬とイマチニブ又はダサチニブとの交差不耐容について

機構は、イマチニブ又はダサチニブに不耐容の CML-CP の小児患者における有害事象 (交差不耐容) の発現状況について申請者に照会中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) に記載する。

<sup>25)</sup> (実測値-平均値)/標準偏差。

<sup>26)</sup> 男児では、14 歳までに Tanner ステージ 2 に到達しない場合、女児では、13 歳までに Tanner ステージ 2 に到達しない又は 15 歳まで若しくは Tanner ステージ 2 に到達後 5 年以内に初経が認められない場合とされた。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬は、「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」を効能・効果として既に承認されており、本申請において、効能・効果の変更はなされていない。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、既承認の添付文書において注意喚起されている以下の内容が設定されていた。

- 染色体検査又は遺伝子検査により CML と診断された患者に使用すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- イマチニブ抵抗性の CML 患者に対する本薬の投与は、イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない患者を対象とすること。
- イマチニブに忍容性のない患者に本薬を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。

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・効果を変更する必要はなく、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、申請どおり設定することが適切であると判断した。

##### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び血液学・臨床腫瘍学の代表的な教科書における、小児の CML 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>

- 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016年版：小児の CML-CP 患者に対しては、より深い分子遺伝学的寛解を目標として本薬を含む TKI の内服を行うことが強く推奨される（推奨グレード：1A）。また、初発の CML-AP の小児患者に対しては、本薬を含む TKI による治療を開始し、抵抗性を示した場合は同種造血幹細胞移植を行うことが強く推奨される（推奨グレード：1B）。
- NCCN ガイドライン（CML）（v.1.2018）：小児腫瘍専門医の多くは、成人の CML における診療ガイドラインに基づき治療を実施している。また、前治療の TKI に抵抗性の CML の小児患者に対する本薬投与による有効例が報告されており、初発の CML の小児患者を対象とした第Ⅱ相試験（A2203 試験）が実施中である。

##### <教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10<sup>th</sup> edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2015, USA）：小児の CML に対して、成人と同様に治療を行うことが推奨されており、イマチニブ以外の TKI については、成人と同様の臨床試験が実施中である。
- Principles and Practice of Pediatric Oncology 7<sup>th</sup> edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2016, USA）：小児の CML に対して本薬による治療を実施した報告は極めて限定的であるものの、CML-AP を含む小児の CML に対して一定の有効性を示しており、安全性プロファイルは良好であった。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のよう説明している。

A2203 試験の結果、小児の CML-CP 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、本薬は小児の CML-CP 患者における治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、現時点において、小児の CML-AP 患者を対象とした臨床試験成績は得られていないものの、下記の点等を考慮すると、小児の CML-AP 患者に対する本薬の投与は許容可能と考える。

- イマチニブに抵抗性又は不耐容の CML-AP の成人患者において、本薬の臨床的有用性が認められていること（「平成 20 年 11 月 18 日付け審査報告書 タシグナカプセル 200 mg」参照）。
- 成人と小児との間で、CML-AP を含む CML の病態、診断及び治療体系に明確な差異は認められていないこと（小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版）。
- CML-CP 患者を対象とした臨床試験成績等から、成人と小児との間で本薬の有効性、安全性及び PK に明確な差異は認められなかったこと（6.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

以上より、CML-CP 及び CML-AP の小児患者における本薬の臨床的位置付けは成人と同様であり、本薬の効能・効果を「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」と設定し、添付文書の臨床成績の項において A2203 試験に組み入れられた小児の CML 患者の病期等を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、既承認の添付文書と同様の内容を注意喚起することが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、小児にはニロチニブとして 1 回 230 mg/m<sup>2</sup> を 50 mg 単位の用量で食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 400 mg とする。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ついては、既承認の添付文書において注意喚起されている内容に加えて、以下の旨が設定されていた。

- 小児患者へ投与する場合の体表面積別の本薬の 1 回投与量について。
- 小児の CML-CP 患者における本薬の休薬・減量・中止の目安について。

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」、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項において、小児患者についてそれぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして 1 回約 230 mg/m<sup>2</sup>）を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回投与量
0.32 m <sup>2</sup> 以下	50 mg
0.33～0.54 m <sup>2</sup>	100 mg
0.55～0.76 m <sup>2</sup>	150 mg
0.77～0.97 m <sup>2</sup>	200 mg
0.98～1.19 m <sup>2</sup>	250 mg
1.20～1.41 m <sup>2</sup>	300 mg
1.42～1.63 m <sup>2</sup>	350 mg
1.64 m <sup>2</sup> 以上	400 mg

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- 食後に本薬を投与した場合、本薬の血中濃度が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- 副作用により、本薬を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。

	休薬・減量基準	投与量調節
血液系の副作用	好中球数 < 1,000 /mm <sup>3</sup> 又は 血小板数 < 50,000 /mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 好中球数 1,500 /mm<sup>3</sup> 以上又は血小板数 75,000 /mm<sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。</li> <li>• 2 週間以内に回復した場合は、230 mg/m<sup>2</sup> BID の用量で再開する。</li> <li>• 2 週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、230 mg/m<sup>2</sup> 1 日 1 回に減量する。</li> <li>• 減量後に再発した場合は、本薬の投与を中止する。</li> </ul>
肝機能検査値 (ビリルビン、 AST (GOT)、 ALT (GPT))	ビリルビン値 > 施設正常値上限の 1.5 倍 又は AST 値、ALT 値 > 施設正常値上限の 5 倍	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ビリルビン値については施設正常値上限の 1.5 倍未満、AST、ALT 値については 3 倍未満に低下するまで本薬を休薬する。</li> <li>• 休薬前に 230 mg/m<sup>2</sup> BID を投与していた場合は、230 mg/m<sup>2</sup> 1 日 1 回に減量して再開する。休薬前に 230 mg/m<sup>2</sup> 1 日 1 回を投与していた場合は、4 週間以内に上記の値まで回復しなければ本薬の投与を中止する。</li> </ul>
腎機能検査値 (リパーゼ)	リパーゼ値 > 施設正常値上限の 2 倍	<ul style="list-style-type: none"> <li>• リパーゼ値が施設正常値上限の 1.5 倍未満に低下するまで本薬を休薬する。</li> <li>• 休薬前に 230 mg/m<sup>2</sup> BID を投与していた場合は、230 mg/m<sup>2</sup> 1 日 1 回に減量して再開する。休薬前に 230 mg/m<sup>2</sup> 1 日 1 回を投与していた場合は、本薬の投与を中止する。</li> </ul>
QT 間隔延長	480 msec 以上の延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本薬を休薬する。</li> <li>• 2 週間以内に、450 msec 未満かつベースライン値からの延長が 20 msec 以内に回復した場合、休薬前に 230 mg/m<sup>2</sup> BID を投与していた場合は、230 mg/m<sup>2</sup> 1 日 1 回に減量して再開する。休薬前に 230 mg/m<sup>2</sup> 1 日 1 回を投与していた場合は、本薬の投与を中止する。</li> <li>• 2 週間の休薬以降も、450 msec 以上の場合は、本薬の投与を中止する。</li> <li>• 投与を再開した後に、再度、450 msec 以上の延長が認められた場合は、本薬の投与を中止する。</li> </ul>
<p>グレード 2 以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合（グレード 2 の皮疹の初回発現時は、適切な治療を行っても回復しない場合、下痢、嘔吐の発現時は、グレード 3 以上が発現した場合）は、グレード 1 以下に回復するまで、本薬を休薬すること。投与を再開する場合には、休薬前に 230 mg/m<sup>2</sup> BID を投与していた場合は、230 mg/m<sup>2</sup> 1 日 1 回に減量して再開すること。休薬前に 230 mg/m<sup>2</sup> 1 日 1 回を投与していた場合は、本薬の投与を中止すること（グレードは NCI-CTC に準じる）。</p>		

### 7.R.5.1 本薬の用法・用量の設定について

申請者は、小児の CML 患者に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

成人の CML 患者を対象とした下記の臨床試験成績等に基づき、小児の CML 患者において成人に対する本薬 400 mg BID 投与と同程度の曝露量が得られる用法・用量として、成人の平均体表面積で補正した

本薬 230 mg/m<sup>2</sup> BID 投与を基準量として設定した。なお、初発の CML-CP の成人患者における本薬の用法・用量については、A2303 試験の結果に基づき、安全性がより良好な用法・用量である 300 mg BID が設定されたものの、小児患者に対する用法・用量については、①当該試験において本薬 400 mg BID 投与も忍容可能であったこと、②小児の CML 患者等を対象とした海外第 I 相試験（A2120 試験）では 230 mg/m<sup>2</sup> BID のみが検討されたこと等から、成人に対する本薬 400 mg BID 投与に相当する用法・用量を設定した。

本薬 230 mg/m<sup>2</sup> BID 投与の用法・用量を用いて A2203 試験が実施され、小児の CML 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、A2203 試験において設定された用法・用量に基づき、小児の CML 患者に対する本薬の申請用法・用量を設定した。

- イマチニブに抵抗性又は不耐容の CML-CP 及び CML-AP 患者を対象とした A2101 試験において、本薬 400 mg BID 投与の有効性及び安全性が認められたこと（「平成 20 年 11 月 18 日付け審査報告書 タシグナカプセル 200 mg」参照）。
- 初発の CML-CP 患者を対象とした A2303 試験において、本薬 300 mg BID 及び 400 mg BID 投与の有効性及び安全性が認められたこと（「平成 22 年 11 月 11 日付け審査報告書 タシグナカプセル 150 mg、同カプセル 200 mg」参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意の項において設定されている、小児の CML 患者に対する本薬の用量調節基準の設定根拠について、以下のように説明している。

A2203 試験では、本薬投与による有害事象が発現した場合の本薬の休薬・減量・中止基準を規定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったことから、本薬投与により副作用が発現した場合の用量調節の目安を、A2203 試験における本薬の休薬・減量・中止基準に基づき設定した。

また、下記の点等を考慮し、小児の CML-CP 患者における肝機能検査値に基づく用量調節基準に関して、ビリルビン値の増加が認められた場合でも、条件<sup>27)</sup>によっては医師の判断により減量することなく継続することが可能である旨を設定した。なお、A2203 試験において当該基準に該当した症例の有無についてはデータを収集していない。

- A2203 試験の小児患者における肝機能障害の発現頻度が、A2101 試験及び A2303 試験における成人患者よりも高かったこと。
- 臨床試験以外での本薬の小児の CML 患者への使用経験を有する医師は極めて限られていること。

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、小児の CML 患者におけるビリルビン値が増加した場合の用量調節基準については、A2203 試験における当該基準への該当の有無が確認できなかったこと、本薬が造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用されること等を考慮すると、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低いと判断した。

<sup>27)</sup> 溶血が原因であることが否定され、膵酵素増加を伴わない間接ビリルビンのみによるビリルビン値増加が発現した場合。



## 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、本薬が投与された小児の CML 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査においては、成人の CML 患者を対象とした製造販売後調査における検討項目等を踏まえ、QT 間隔延長、骨髄抑制、動脈閉塞性事象、出血（頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血）、感染症、肝毒性、膵炎、体液貯留及び高血糖の発現状況を中心に検討する。

目標症例数については、小児患者の症例数が極めて限られていることから、実施可能性等を考慮し、7 例と設定した。

観察期間については、A2203 試験において、①安全性検討事項として設定する事象の大部分は本薬投与開始後 1 年以内に認められていること、②投与継続に伴い発現率が増加傾向を示す事象は認められなかったこと等から、1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2203 試験に組み入れられた日本人の小児患者は限定的であること等から、小児患者における使用実態下での本薬の安全性情報について情報収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、申請者が設定した事象に加え、本薬の安全性検討事項として設定が必要と考える心不全、心膜炎、ILD、消化管穿孔、脳浮腫及び TLS を追加する必要がある。

目標症例数については、申請者が計画した内容とすることで差し支えないと考える。ただし、本薬の初回承認時から実施中の製造販売後調査（全例調査）においても、極めて限定的であるものの、小児患者が登録されていることから、当該症例の情報も含めて、使用実態下における小児患者に対する本薬の安全性について検討及び考察することが望ましい。

また、観察期間については、本調査の安全性検討事項に追加で設定すべきと考える上記の安全性検討事項の発現状況を考慮した上で、再検討する必要があると判断した。

## 7.2 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」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。

### 7.2.1 国際共同第Ⅱ相試験（A2203 試験）

有害事象は全例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート 1 で 28/33 例（84.8%）及びコホート 3 で 22/25 例（88.0%）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 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	コホート 1 33 例		コホート 3 25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	33 (100)	15 (45.5)	25 (100)	16 (64.0)
胃腸障害				
悪心	7 (21.2)	0	7 (28.0)	0
嘔吐	4 (12.1)	0	7 (28.0)	1 (4.0)
腹痛	2 (6.1)	0	7 (28.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	12 (36.4)	0	7 (28.0)	0
疲労	0	0	6 (24.0)	0
肝胆道系障害				
高ビリルビン血症	5 (15.2)	0	7 (28.0)	4 (16.0)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	9 (27.3)	1 (3.0)	6 (24.0)	0
鼻咽頭炎	5 (15.2)	0	5 (20.0)	0
臨床検査				
血中ビリルビン増加	11 (33.3)	2 (6.1)	7 (28.0)	0
ALT 増加	8 (24.2)	3 (9.1)	9 (36.0)	3 (12.0)
AST 増加	7 (21.2)	1 (3.0)	7 (28.0)	0
血小板数減少	0	0	5 (20.0)	2 (8.0)
神経系障害				
頭痛	13 (39.4)	1 (3.0)	14 (56.0)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	6 (18.2)	2 (6.1)	11 (44.0)	1 (4.0)

重篤な有害事象は、コホート 1 で 6/33 例 (18.2%)、コホート 3 で 2/25 例 (8.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で発熱及び胃腸炎各 2 例 (6.1%)、白血球増加症、成長ホルモン欠乏症、末梢腫脹、扁桃炎、肉離れ、脱水及び充血各 1 例 (3.0%)、コホート 3 で腹痛、下痢、高ビリルビン血症、心電図 QT 延長、体重減少、頭痛、失神及び発疹各 1 例 (4.0%) であった。このうち、コホート 1 の成長ホルモン欠乏症 1 例、コホート 3 の下痢、腹痛、高ビリルビン血症、心電図 QT 延長及び発疹各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で 5/33 例 (15.2%)、コホート 3 で 4/25 例 (16.0%) 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、コホート 1 で血中ビリルビン増加 2 例 (6.1%)、貧血、悪心、倦怠感、高ビリルビン血症、食欲減退、四肢痛、頭痛、発疹及び毛孔性角化症各 1 例 (3.0%)、コホート 3 で高ビリルビン血症、ALT 増加、AST 増加、血小板数減少、発疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例 (4.0%) であった。このうち、コホート 1 の頭痛 1 例以外は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.2.2 海外第 I 相試験 (A2120 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は Group 1 で 6/8 例 (75.0%) 及び Group 2 で 6/7 例 (85.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は、表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	Group 1 8 例		Group 2 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	8 (100)	3 (37.5)	7 (100)	3 (42.9)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	0	0	2 (28.6)	2 (28.6)
耳及び迷路障害				
耳痛	0	0	2 (28.6)	0
胃腸障害				
嘔吐	3 (37.5)	0	3 (42.9)	0
下痢	1 (12.5)	0	3 (42.9)	0
腹痛	1 (12.5)	0	2 (28.6)	0
悪心	0	0	3 (42.9)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	2 (25.0)	0	0	0
肝胆道系障害				
高ビリルビン血症	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (28.6)	0
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	4 (50.0)	0	0	0
鼻炎	3 (37.5)	0	1 (14.3)	0
毛包炎	0	0	2 (28.6)	0
皮膚感染	0	0	2 (28.6)	0
臨床検査				
血中ビリルビン増加	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (42.9)	0
ALT 増加	3 (37.5)	0	1 (14.3)	0
AST 増加	3 (37.5)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	2 (28.6)	0
血中尿素増加	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)
血中尿酸増加	0	0	2 (28.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
四肢痛	3 (37.5)	0	1 (14.3)	0
関節痛	0	0	3 (42.9)	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)				
皮膚乳頭腫	2 (25.0)	0	0	0
神経系障害				
頭痛	4 (50.0)	0	2 (28.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	2 (25.0)	0	2 (28.6)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	3 (37.5)	0	2 (28.6)	0
湿疹	2 (25.0)	0	1 (14.3)	0
皮膚乾燥	0	0	2 (28.6)	0

重篤な有害事象は、Group 1 で 2/8 例 (25.0%)、Group 2 で 3/7 例 (42.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、Group 1 で発熱、インフルエンザ様疾患及び虫垂障害各 1 例 (12.5%)、Group 2 で好中球減少症 2 例 (28.6%)、腎不全 1 例 (14.3%) であった。このうち、Group 2 の好中球減少症 2 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、Group 2 で 1/7 例 (14.3%) 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、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加及び血中尿酸増加各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

### 7.2.3 海外第 I 相試験 (A2127 試験)

有害事象は 16/48 例 (33.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、11/48 例 (22.9%) に認められた。複数例に発現が認められた有害事象は、頭痛 10 例 (20.8%)、悪心 3 例 (6.3%)、下痢 2 例 (4.2%) 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。

## 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、慢性期又は移行期の CML の小児患者に対する本薬の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、慢性期又は移行期の CML の小児患者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。また、機構は、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 29 年 11 月 6 日

### 申請品目

[販 売 名]	①タシグナカプセル 50 mg ②タシグナカプセル 150 mg、同カプセル 200 mg
[一 般 名]	ニロチニブ塩酸塩水和物
[申 請 者]	ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日]	①平成 29 年 9 月 13 日 ②平成 29 年 2 月 10 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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、1 歳以上 18 歳未満の CML 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (A2203 試験) の結果、初発及びイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者において、いずれも MMR を達成した患者及び ELN2013 の効果判定基準に基づき Optimal response と判定された患者が一定数認められたこと等から、小児の CML-CP 患者に対する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、上記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、小児の CML 患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、心臓関連有害事象 (QT 間隔延長、心不全、心膜炎)、出血、肝胆道系有害事象、膵炎、皮膚障害、体液貯留、ILD、消化管穿孔、脳浮腫、感染症、高血糖、動脈閉塞性事象及び TLS であると判断した。

また、機構は、小児の CML 患者への使用にあたって、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対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、小児の CML 患者に対して本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員により支持された。

また、審査報告(1)の作成時点において申請者に確認中であった、小児患者における本薬とイマチニブ又はダサチニブとの交差不耐容について、申請者は以下のように説明している。

イマチニブ又はダサチニブに不耐容の CML-CP の小児患者を対象とした A2203 試験及び A2120 試験では、イマチニブ又はダサチニブに不耐容の原因となった有害事象に関する情報を収集していないことから、小児患者における本薬とイマチニブ又はダサチニブとの交差不耐容について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、A2203 試験のコホート 1 及び A2120 試験において、イマチニブに不耐容であった CML-CP の小児患者 10 例<sup>28)</sup>のうち、有害事象により本薬投与が中止された患者は 3 例(血中ビリルビン増加/発疹、悪心/頭痛/食欲減退/四肢痛/倦怠感及び貧血/血中ビリルビン増加各 1 例)認められており、当該 3 例において交差不耐容が発現した可能性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。

現時点において、小児患者における本薬とイマチニブ又はダサチニブとの交差不耐容について検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該交差不耐容に関して明確に結論付けることは困難である。しかしながら、交差不耐容は既承認の添付文書において注意喚起されており、小児患者においても同様のリスクが想定されることから、小児においても成人と同様に、前治療に不耐容の患者へ本薬を投与する際には慎重な経過観察等が必要である旨を添付文書により注意喚起することが適切である。加えて、イマチニブ又はダサチニブによる治療不耐容の患者に対する本薬投与に関する情報については、本薬の製造販売後において引き続き情報収集を行い、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判断した。

### 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、本薬は小児の CML-CP 患者における治療選択肢の一つとして位置付けられること、並びに CML-CP 及び CML-AP の小児患者における本薬の臨床的位置付けは成人と同様であることを考慮すると、添付文書の臨床成績の項において A2203 試験に組み入れられた小児の CML 患者の病期等を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、既承認の添付文書と同様の内容を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」と設定することが適切であると判断した。

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。

<sup>28)</sup> 不耐容のみ、不耐容かつ抵抗性が各 5 例。ダサチニブに不耐容の患者は登録されなかった。

## 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、本薬の小児に係る用法・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した上で、用法・用量を下記のとおり設定することが適切であると判断した。

### <用法・用量>

通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして1回約230 mg/m<sup>2</sup>）を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回投与量
0.32 m <sup>2</sup> 以下	50 mg
0.33～0.54 m <sup>2</sup>	100 mg
0.55～0.76 m <sup>2</sup>	150 mg
0.77～0.97 m <sup>2</sup>	200 mg
0.98～1.19 m <sup>2</sup>	250 mg
1.20～1.41 m <sup>2</sup>	300 mg
1.42～1.63 m <sup>2</sup>	350 mg
1.64 m <sup>2</sup> 以上	400 mg

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- 食後に本薬を投与した場合、本薬の血中濃度が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- 副作用により、本薬を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。

	休薬・減量基準	投与量調節
血液系の副作用	好中球数<1,000 /mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000 /mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 好中球数 1,500 /mm<sup>3</sup> 以上又は血小板数 75,000 /mm<sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。</li> <li>• 2週間以内に回復した場合は、230 mg/m<sup>2</sup> BID の用量で再開する。</li> <li>• 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回に減量する。</li> <li>• 減量後に再発した場合は、本薬の投与を中止する。</li> </ul>
肝機能検査値 (ビリルビン、 AST (GOT)、 ALT (GPT))	ビリルビン値>施設正常 値上限の1.5倍 又は AST値、ALT値>施設正常 値上限の5倍	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ビリルビン値については施設正常値上限の1.5倍未満、AST、ALT値については3倍未満に低下するまで本薬を休薬する。</li> <li>• 休薬前に230 mg/m<sup>2</sup> BIDを投与していた場合は、230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回に減量して再開する。休薬前に230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、4週間以内に上記の値まで回復しなければ本薬の投与を中止する。</li> </ul>
腎機能検査値 (リパーゼ)	リパーゼ値>施設正常値 上限の2倍	<ul style="list-style-type: none"> <li>• リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本薬を休薬する。</li> <li>• 休薬前に230 mg/m<sup>2</sup> BIDを投与していた場合は、230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回に減量して再開する。休薬前に230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、本薬の投与を中止する。</li> </ul>
QT 間隔延長	480 msec 以上の延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本薬を休薬する。</li> <li>• 2週間以内に、450 msec 未満かつベースライン値からの延長が20 msec 以内に回復した場合、休薬前に230 mg/m<sup>2</sup> BIDを投与していた場合は、230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回に減量して再開する。休薬前に230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、本薬の投与を中止する。</li> <li>• 2週間の休薬以降も、450 msec 以上の場合は、本薬の投与を中止する。</li> <li>• 投与を再開した後に、再度、450 msec 以上の延長が認められた場合は、本薬の投与を中止する。</li> </ul>

グレード 2 以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合（グレード 2 の皮疹の初回発現時は、適切な治療を行っても回復しない場合、下痢、嘔吐の発現時は、グレード 3 以上が発現した場合）は、グレード 1 以下に回復するまで、本薬を休薬すること。投与を再開する場合には、休薬前に 230 mg/m<sup>2</sup> BID を投与していた場合は、230 mg/m<sup>2</sup> 1 日 1 回に減量して再開すること。休薬前に 230 mg/m<sup>2</sup> 1 日 1 回を投与していた場合は、本薬の投与を中止すること（グレードは NCI-CTC に準じる）。

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、本薬が投与された小児の CML 患者を対象に、目標症例数を 7 例、観察期間を本薬投与開始後 1 年間とする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、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の情報を医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、本調査の実施計画については、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、申請者が設定した事象（審査報告（1）7.R.6 参照）に加え、心不全、心膜炎、ILD、消化管穿孔、脳浮腫及び TLS を設定することが適切である。
- 目標症例数については、申請者が設定した内容とすることで差し支えない。
- 観察期間については、安全性検討事項に追加する上記の事象の発現状況を考慮して、再検討する必要がある。

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

- 本薬は長期投与が想定されることから、成長障害についても情報収集することが望ましい。

機構は、上記の検討に基づき、本調査の実施計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項については、心不全、心膜炎、ILD、消化管穿孔、脳浮腫及び TLS を追加する。また、成長障害に関する情報を収集する。
- 観察期間については、安全性検討事項に追加する上記の事象の発現時期を考慮し、本薬投与開始後 1 年間と設定する。

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、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 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 18 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 17 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制</li> <li>QT 間隔延長</li> <li>心不全</li> <li>出血（頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血）</li> <li>肝毒性</li> <li>膵炎</li> <li>体液貯留</li> <li>ILD</li> <li>感染症</li> <li>高血糖</li> <li>動脈閉塞性事象</li> <li>TLS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>心膜炎</li> <li>皮膚悪性腫瘍</li> <li>消化管穿孔</li> <li>脳浮腫</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>設定なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での小児の CML 患者における有効性</li> </ul>		

**表 18 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計画及びリスク最小化計画の概要**

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>小児の CML 患者を対象とした特定使用成績調査</li> <li>製造販売後臨床試験（A2203 試験の継続試験）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び配布</li> </ul>

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

**表 19 製造販売後調査計画の骨子（案）**

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	小児の CML 患者
観察期間	本薬投与開始後 1 年間
予定症例数	7 例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制、QT 間隔延長、心不全、出血（頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血）、肝毒性、膵炎、体液貯留、ILD、感染症、高血糖、動脈閉塞性事象、TLS、心膜炎、消化管穿孔及び脳浮腫 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、合併症、病期分類等）、本薬の使用状況、併用薬、身長及び体重、Tanner ステージ、有害事象等

## 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 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 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、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る用法・用量の再審査期間は4年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (変更なし)

慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

[用法・用量] (下線部追加)

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

通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量(ニロチニブとして1回約230 mg/m<sup>2</sup>)を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回投与量
<u>0.32 m<sup>2</sup> 以下</u>	<u>50 mg</u>
<u>0.33～0.54 m<sup>2</sup></u>	<u>100 mg</u>
<u>0.55～0.76 m<sup>2</sup></u>	<u>150 mg</u>
<u>0.77～0.97 m<sup>2</sup></u>	<u>200 mg</u>
<u>0.98～1.19 m<sup>2</sup></u>	<u>250 mg</u>
<u>1.20～1.41 m<sup>2</sup></u>	<u>300 mg</u>
<u>1.42～1.63 m<sup>2</sup></u>	<u>350 mg</u>
<u>1.64 m<sup>2</sup> 以上</u>	<u>400 mg</u>

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

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

[禁忌] (変更なし)

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

[効能・効果に関連する使用上の注意] (変更なし)

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

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 成人における本剤の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。
2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
3. 食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
4. 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。

1) 血液系の副作用と投与量調節の基準

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

	休薬・減量基準	投与量調節
300 mg 1日2回 投与中の初発の慢性期の慢性骨髄性白血病 (CML)	好中球数 < 1,000 /mm <sup>3</sup> 又は 血小板数 < 50,000 /mm <sup>3</sup> 又は ヘモグロビン < 8.0 g/dL	1. 好中球数 1,500 /mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数 75,000 /mm <sup>3</sup> 以上又はヘモグロビン 10.0 g/dL以上に戻り回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、300 mg 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400 mg 1日1回に減量する。
400 mg 1日2回 投与中のイマチニブ抵抗性の慢性期 CML	好中球数 < 1,000 /mm <sup>3</sup> 又は 血小板数 < 50,000 /mm <sup>3</sup>	1. 好中球数 1,000 /mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数 50,000 /mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400 mg 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400 mg 1日1回に減量する。
400 mg 1日2回 投与中のイマチニブ抵抗性の移行期 CML	好中球数 < 500 /mm <sup>3</sup> 又は 血小板数 < 10,000 /mm <sup>3</sup>	1. 好中球数 1,000 /mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数 20,000 /mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400 mg 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400 mg 1日1回に減量する。
<u>小児の CML</u>	<u>好中球数 &lt; 1,000 /mm<sup>3</sup></u> 又は <u>血小板数 &lt; 50,000 /mm<sup>3</sup></u>	1. <u>好中球数 1,500 /mm<sup>3</sup>以上又は血小板数 75,000 /mm<sup>3</sup>以上に回復するまで休薬する。</u> 2. <u>2週間以内に回復した場合は、230 mg/m<sup>2</sup> 1日2回の用量で再開する。</u> 3. <u>2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回に減量する。</u> 4. <u>減量後に再発した場合は、本剤の投与を中止する。</u>

2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準

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

a) 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病

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

b) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

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

c) 小児の慢性骨髄性白血病

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値 (ビリルビン、 AST (GOT)、 ALT (GPT))	ビリルビン値>施設正常値 上限の1.5倍 又は AST 値、ALT 値>施設正常 値上限の5倍	1. <u>ビリルビン値については施設正常値上限の1.5倍未満、AST、ALT 値については3倍未満に低下するまで本剤を休薬する。</u> 2. <u>休薬前に230 mg/m<sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回に減量して再開する。休薬前に230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、4週間以内に上記1の値まで回復しなければ本剤の投与を中止する。</u>
膵機能検査値 (リパーゼ)	リパーゼ値>施設正常値上 限の2倍	1. <u>リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。</u> 2. <u>休薬前に230 mg/m<sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回に減量して再開する。休薬前に230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、本剤の投与を中止する。</u>
QT 間隔延長	480 msec 以上の延長	1. <u>本剤を休薬する。</u> 2. <u>2週間以内に、450 msec未満かつベースライン値からの延長が20 msec以内に回復した場合、休薬前に230 mg/m<sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回に減量して再開する。休薬前に230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、本剤の投与を中止する。2週間の休薬以降も、450 msec以上の場合は、本剤の投与を中止する。</u> 3. <u>投与を再開した後に、再度、450 msec以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。</u>
<p><u>グレード2以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合（グレード2の皮疹の初回発現時は、適切な治療を行っても回復しない場合、下痢、嘔吐の発現時は、グレード3以上が発現した場合）は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、休薬前に230 mg/m<sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回に減量して再開すること。休薬前に230 mg/m<sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、本剤の投与を中止すること（グレードはNCI-CTCに準じる）。</u></p>		

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABL	abelson murine leukemia virus oncogene	
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
A2101 試験		CAMN107A2101 試験
A2120 試験		CAMN107A2120 試験
A2127 試験		CAMN107A2127 試験
A2203 試験		CAMN107A2203 試験
A2303 試験		CAMN107A2303 試験
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BALP	bone specific alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
BCR	breakpoint cluster region	
Bcr-Abl		BCR と ABL の融合タンパク
BCR-ABL1 <sup>IS</sup>		国際指標 (international scale : IS) で補正した BCR-ABL1/ABL の転写量比
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
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
CML-AP	CML in accelerated phase	移行期慢性骨髄性白血病
CML-BC	CML in blast crisis	急性転化期慢性骨髄性白血病
CML-CP	CML in chronic phase	慢性期慢性骨髄性白血病
CTX	C-telopeptide	C-テロペプチド
DEXA	dual energy X-ray absorptiometry	
ELN	European LeukemiaNet	
ELN2009		2009 年改訂版 ELN ガイドライン「CML」
ELN2013		2013 年改訂版 ELN ガイドライン「CML」
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
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
MMR	major molecular response	分子遺伝学的大奏効
NCCN ガイドライン (CML)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Myeloid Leukemia.	
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria	
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
Ph	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
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態

PT	preferred term	基本語
Q	inter-compartmental clearance	コンパートメント間のクリアランス
SMQ	standard MedDRA queries	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
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
V1	volume of distribution of the central compartment	中央コンパートメント分布容積
V2	volume of distribution of the peripheral compartment	末梢コンパートメント分布容積
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
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
ダサチニブ		ダサチニブ水和物
本薬		ニロチニブ塩酸塩水和物