

審査報告書

令和2年4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] ボシュリフ錠 100 mg
[一般名] ボスチニブ水和物
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和元年7月30日
[剤形・含量] 1錠中にボスチニブ水和物 103.40 mg (ボスチニブとして 100 mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 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、本品目の初発の慢性骨髄性白血病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、肝毒性、胃腸毒性、アナフィラキシーを含む過敏症、体液貯留、骨髄抑制、心臓障害、感染症、出血、発疹、膝炎・リパーゼ増加、腎障害、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、骨代謝異常、肺高血圧症、腎機能障害患者での使用、肝機能障害患者での使用、及び中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

~~前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病~~

(取消線部削除)

[用法及び用量]

通常、成人にはボスチニブとして1日1回500 mgを食後経口投与する。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400 mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回600 mgまで増量できる。

(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)

令和2年3月24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]	ボシュリフ錠 100 mg
[一般名]	ボスチニブ水和物
[申請者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	令和元年7月30日
[剤形・含量]	1錠中にボスチニブ水和物 103.40 mg (ボスチニブとして 100 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 (取消線部削除)
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはボスチニブとして1日1回 500 mg を食後経口投与する。 <u>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400 mg とする。</u> なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回 600 mg まで増量できる。 (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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	2
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.....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
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..	5
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.....	5
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、Wyeth 社（現米国 Pfizer 社）により創製された 4-アニリノキノリン-3-カルボニトリル誘導体の構造を有する低分子化合物である。本薬は、Abl 及び Src チロシンキナーゼに対する阻害剤であり、*BCR-ABL* 融合遺伝子により産生され、CML 細胞の増殖等に関与している融合タンパク（Bcr-Abl）の Abl チロシンキナーゼを阻害すること等により、Ph+ の CML 細胞の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2014 年 9 月に「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

海外において、初発の CML に対する本薬の開発として、申請者により、初発の CML-CP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1008 試験）が 2008 年 2 月から実施された。その後、申請者により、初発の CML-CP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（1053 試験）が 2014 年 7 月から実施された。

米国及び EU では、1053 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2017 年 6 月及び 2017 年 7 月に承認申請が行われ、米国では「BOSULIF is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with: Newly-diagnosed chronic phase Ph+ chronic myelogenous leukemia (CML). This indication is approved under accelerated approval based on molecular and cytogenetic response rates. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and confirmation of clinical benefit in an ongoing long-term follow up trial.」を効能・効果として、2017 年 12 月に迅速承認され、EU では「Bosulif is indicated for the treatment of adult patients with: newly-diagnosed chronic phase (CP) Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia (Ph+ CML).」を効能・効果として、2018 年 4 月に承認された。

なお、2020 年 2 月時点において、本薬は、初発の CML に関する効能・効果にて 40 カ国以上で承認されている。

本邦においては、申請者により、初発の CML-CP 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（1048 試験）が 2017 年 5 月から実施された。

今般、1053 試験及び 1048 試験を主要な試験成績として、初発の CML に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請において、ヒト又は動物由来の生体試料を用いた薬物動態学的相互作用に関する試験成績が提出された。なお、本項では、本薬の投与量及び濃度は無水物としてのボスチニブ量で記載する。

4.1 薬物動態学的相互作用

以下の検討結果、本薬 500 mg を反復経口投与した際の非結合形本薬の C_{max} ($0.027 \mu\text{mol/L}^1$)、及び本薬 500 mg を投与した際の消化管における本薬濃度の推定値 (3.8 mmol/L) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による OCT1 及び消化管の BCRP 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ある、と申請者は説明している。

- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II -LE 細胞株を用いて、ピタバスタチン ($2 \mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 ($0.3 \sim 500 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は $17.3 \mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、ロスバスタチン ($5 \mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 ($0.1 \sim 100 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 16.8 及び $13.8 \mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト OCT1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、 ^{14}C 標識したメトホルミン ($20 \mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 ($0.03 \sim 100 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OCT1 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は $1.3 \mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²⁾ の輸送に対する本薬 ($0.007 \sim 30 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT1 及び OAT3 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。一方、OCT2 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は $4.1 \mu\text{mol/L}$ であった。

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項に示す検討に基づき、非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬による BCRP 及び OCT1 の阻害を介した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。
in vitro 試験の結果から、本薬は BCRP 及び OCT1 を阻害することが示唆された (4.1 参照)。しかしながら、1053 試験及び 1048 試験において本薬と BCRP 及び OCT1 の基質との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったことから、当該基質との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

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、BCRP 及び OCT1 の阻害を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、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判断した。

¹⁾ 日本人の既治療の CML 患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (1007 試験) において、本薬 500 mg を QD で反復経口投与した際の第 15 日目における C_{max} (「平成 26 年 8 月 20 日付け審査報告書 ボシュリフ錠 100 mg」参照)、及び ^{14}C 標識した本薬の血漿タンパク非結合形分率 (0.063) から算出した値。

²⁾ OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質として、それぞれ ^3H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 ($2 \mu\text{mol/L}$)、 ^3H 標識したエストロン-3-硫酸 ($0.2 \mu\text{mol/L}$) 及び ^{14}C 標識したメトホルミン ($10 \mu\text{mol/L}$) が用いられた。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において、初回承認後に追加で実施されたラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、及び幼若動物試験の成績が提出された。

なお、溶媒としては 2%ポリソルベート 80、0.5%メチルセルロース及び 0.06%酢酸の精製水溶液が用いられた。

5.1 生殖発生毒性試験

①ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、及び②幼若動物試験が実施された（表 1）。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、F1 出生児において、30 mg/kg/日以上の投与群で出生児数の減少、出生後の生存率低下等が認められ、母動物において、70 mg/kg/日投与群で削瘦等の一般状態変化、体重増加抑制等が認められた。F1 出生児及び母動物に対する無毒性量（それぞれ 10 及び 30 mg/kg/日）における本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-24} ）は、F1 出生児でそれぞれ 327 ng/mL 及び 3,770 ng·h/mL、母動物でそれぞれ 851 ng/mL 及び 9,120 ng·h/mL であり、臨床曝露量³⁾と比較して、F1 出生児でそれぞれ 1.4 及び 1.0 倍、母動物でそれぞれ 3.8 及び 2.5 倍であった。

上記の結果等を考慮すると、ヒトの母乳を介し本薬が出生児に対し影響を及ぼす可能性があることから、授乳しないことが望ましい旨を添付文書で注意喚起する、と申請者は説明している⁴⁾。

また、幼若動物試験では、10 mg/kg/日以上の投与群で体重減少、死亡等が認められた。幼若動物に対する無毒性量（3 mg/kg/日）における本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-24} ）は、生後 7 日の時点でそれぞれ 1,160 ng/mL 及び 20,100 ng·h/mL であり、臨床曝露量³⁾に対してそれぞれ 5.1 及び 5.4 倍であった。生後 28 日の時点の C_{max} は 5.28 ng/mL であり、臨床曝露量³⁾に対して 0.02 倍であった（ AUC_{0-24} は測定不可能）。生後 28 日の時点と比較して生後 7 日の時点で曝露量が高かったことについて、本薬の主要な薬物代謝酵素である CYP3A4 が幼若動物では未発達であることが要因と考える、と申請者は説明している。

表 1 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日～授乳 20 日	0、10、30、70	母動物： 70：削瘦、四肢冷感、ラッセル音、鼻周囲・泌尿生殖器の赤色物、摂餌量減少、体重増加抑制 F1 出生児： ≥30：出生児数減少、同腹児数減少 70 ^{a)} ：全胚吸収、出生児死亡、生存率低下、体重増加抑制	母動物：30 F1 出生児の発生：10	4.2.3.5.3
幼若動物を用いた試験	雌雄幼若ラット (Sprague Dawley)	経口	生後 7～28 日	0、3、10、30、75 ^{b)}	死亡：0（雌 1/15 例）、10（雄 4/15 例、雌 6/15 例）、30（雄 3/15 例、雌 7/15 例）、75（雄 7/15 例、雌 5/15 例） ≥10：体重減少、一般状態悪化	3	4.2.3.5.4

a) 70 mg/kg/日投与群では離乳後の評価に十分な F1 出生児が得られないと判断され、離乳直後にすべての F1 出生児が安楽死された、b) 10～75 mg/kg/日投与群では、死亡、体重減少等の発現のため、生後 14～21 日までの間に試験が中止された

³⁾ 日本人の既治療の CML 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（1007 試験）における、本薬 500 mg QD 投与時の第 15 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ 226 ng/mL 及び 3,690 ng·h/mL であった。

⁴⁾ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない旨が既に注意喚起されている。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」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。

「臨床薬理試験に関する資料」として、1053 試験、1008 試験等の成績に基づく、曝露量と有効性及び安全性との関連に関する検討結果等が提出された。

申請者は、①曝露量と有効性との関連について、曝露量と 12 カ月時点の MMR、CCyR 及び CHR 達成との間に関連が認められた旨、②曝露量と安全性との関連について、曝露量と ALT 増加、血小板減少症等の有害事象の発現との間に関連が認められた旨を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

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 2 に示す国内第 II 相試験及び海外第 III 相試験各 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 2 に示す国内第 I / II 相試験、国際共同第 III 相試験、国際共同臨床試験、海外第 I / II 相試験及び海外第 IV 相試験各 1 試験の計 5 試験が提出された。なお、本項では、本薬の投与量は無水物としてのボスチニブ量で記載する。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	1048	II	初発の CML-CP 患者	60	本薬 400 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
	海外	1053	III	初発の CML-CP 患者	536 ①268 ②268	①本薬 400 mg を QD で経口投与 ②イマチニブ 400 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
参考	国内	1007	I / II	既治療の CML 患者	63 ①17 ②46	①本薬 400、500 又は 600 mg を QD で経口投与 ②本薬 500 mg を QD で経口投与	有効性 安全性 PK
	国際共同	1008	III	初発の CML-CP 患者	502 ①250 ②252	①本薬 500 mg を QD で経口投与 ②イマチニブ 400 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
		1040	—	1006 試験又は 1008 試験の患者	282	本薬 500 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
	海外	1006	I / II	既治療の CML 患者又は Ph+ALL 患者	571 ① 18 ②553	①本薬 400、500 又は 600 mg を QD で経口投与 ②本薬 500 mg を QD で経口投与	有効性 安全性 PK
		1039	IV	既治療の CML 患者	163	本薬 500 mg を QD で経口投与	有効性 安全性

—：開発の相の規定なし

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等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：1048 試験＜2017年5月～実施中〔データカットオフ日：2019年3月12日〕＞）

初発の CML-CP 患者（目標症例数：60 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 21 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 400 mg を QD で食後に連日経口投与することとされ、効果が不十分な場合には最大 600 mg QD までの増量が可能とされた。投与中止基準に該当しない限り、最後の被験者が登録された日から最長約 3 年間まで投与を継続することとされた。

本試験に登録された患者 60 例全例に本薬が投与された。当該患者は、b2a2 又は b3a2 の転写産物を有し、かつ Ph+であったため、60 例全例が有効性の解析対象とされた。また、本薬が投与された 60 例全例が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた 12 カ月時点の MMR 率⁵⁾ [90%CI⁶⁾]（データカットオフ日：2019年3月12日）は、55.0% [44.4, 65.6]（33/60 例）であった。

安全性について、本薬の投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：1053 試験＜2014年7月～実施中〔データカットオフ日：2016年8月11日〕＞）

初発の CML-CP 患者（目標症例数：530 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性をイマチニブと比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 146 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 400 mg 又はイマチニブ 400 mg を QD で食後に連日経口投与することとされ、効果が不十分な場合は、本薬では最大 600 mg QD まで、イマチニブでは最大 800 mg QD⁷⁾ までの増量が可能とされた。いずれの群においても、投与中止基準に該当しない限り、最後の被験者が登録された日から約 5 年間投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 536 例（本薬群及びイマチニブ群各 268 例）が ITT 集団とされた。ITT 集団のうち、b2a2 又は b3a2 の転写産物を有し、かつ Ph+の患者 487 例（本薬群 246 例、イマチニブ群 241 例）が mITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 533 例（本薬群 268 例、イマチニブ群 265 例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、12 カ月時点の MMR 率は表 3 のとおりであり、イマチニブ群に対する本薬群の優越性が検証された。

⁵⁾ 初発の CML-CP 患者を対象としたイマチニブの臨床試験成績（N Engl J Med 2010; 362: 2251-9 等）を参考とし、閾値 MMR 率は 25%と設定された。

⁶⁾ 二項分布の正規近似に基づき算出された。

⁷⁾ 初発の CML-CP 患者を対象としたイマチニブの臨床試験成績（J Clin Oncol 2011; 29: 1634-42 等）に基づき、最大 800 mg QD までの増量が可能と設定された。

表3 12カ月時点のMMR率 (mITT集団、2016年8月11日データカットオフ)

	本薬群	イマチニブ群
例数	246	241
MMR達成例	116	89
MMR率 [95%CI] (%)	47.2 [40.9, 53.4]	36.9 [30.8, 43.0]
オッズ比 [95%CI]	1.547 [1.072, 2.233]	
p値 (片側) *	0.010	

*: Sokal スコアによるリスク分類 (低、中又は高)、登録地域 (北米・西欧、東欧・中南米又はその他) を層別因子としたCMH検定、有意水準片側0.025

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、本薬群1/268例(0.4%)、イマチニブ群4/265例(1.5%)に認められた。疾患進行(イマチニブ群1例)以外の死因は、本薬群で心不全1例、イマチニブ群で脳血管発作、敗血症及び肺炎各1例であった。このうち、イマチニブ群の敗血症1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 国内臨床試験

7.2.1.1 国内第I/II相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 1007試験<2007年12月~2015年6月>)

既治療⁸⁾のPh+CML患者(目標症例数:第I相パート:9~18例、第II相パート:45例)を対象に、本薬の有効性、安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内26施設で実施された。

本試験に登録された63例(第I相パート:17例、第II相パート:46例)全例に治験薬が投与され、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投与終了後42日以内の死亡は、第II相パートの1/46例(2.2%)に認められた。死因は脳出血であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 国際共同試験

7.2.2.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 1008試験<2008年2月~2015年5月>)

初発のPh+CML-CP患者(目標症例数:412例)を対象に、本薬の有効性及び安全性をイマチニブと比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む29の国又は地域、135施設で実施された⁹⁾。

本試験に登録された502例のうち、治験薬が投与された499例(本薬群248例、イマチニブ群251例)が安全性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投与終了後28日以内の死亡は、本薬群6/248例(2.4%)、イマチニブ群4/251例(1.6%)に認められた。疾患進行(本薬群1例、イマチニブ群4例)以外の死因は、本薬群でうっ血性心不全、胃腺癌、急性腎障害/胸水/心嚢液貯留、消化管壊死及び突然死各1例であり、

⁸⁾ 第I相パートでは、イマチニブに抵抗性又は不耐容のCML-CP患者が対象とされ、第II相パートでは、①イマチニブに抵抗性又は不耐容のCML-CP患者、②イマチニブによる1次治療後に、2次治療としてのダサチニブ若しくはニロチニブに抵抗性又は不耐容のCML-CP患者、③イマチニブに抵抗性又は不耐容のCML-AP及びCML-BP患者、④イマチニブによる1次治療後に、2次治療としてのダサチニブ若しくはニロチニブに抵抗性又は不耐容のCML-AP及びCML-BP患者が対象とされた。

⁹⁾ 1008試験において主要評価項目とされた、投与開始後1年時点でのCCyR率の最終解析の結果、イマチニブ群に対する本薬(500mg QD投与)群の優越性は示されなかった(「平成26年8月20日付け審査報告書 ボシュリフ錠100mg」参照)。

いずれも治験薬との因果関係は否定された（日本人患者における死亡は認められなかった）。

7.2.2.2 国際共同臨床試験（CTD 5.3.5.4.1：1040 試験＜2013年8月～実施中〔データカットオフ日：20■年■月■日〕＞）

1006 試験又は 1008 試験に組み入れられた CML 患者を対象に、本薬の投与を継続し、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 30 の国又は地域、84 施設で実施された。

本試験に登録された 282 例のうち、209 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、6/209 例（2.9%）に認められた。死因は、くも膜下出血/硬膜下血腫/頭蓋骨骨折、肝細胞癌、急性心不全、死亡、心停止及び心停止/肺炎各 1 例であった。このうち、心停止 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡は認められなかった）。

7.2.3 海外臨床試験

7.2.3.1 海外第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2.3：1006 試験＜2006年1月～2015年8月＞）

既治療の Ph+CML 患者又は Ph+ALL¹⁰⁾ 患者（目標症例数：第 I 相パート各用量 3～6 例、第 II 相パート 511 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 79 施設で実施された。

本試験に登録された 571 例のうち、本薬が投与された 570 例（第 I 相パート：18 例、第 II 相パート：552 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投与終了後 30 日以内の死亡は、49/570 例（8.6%）に認められた。疾患進行（26 例）以外の死因は、肺炎 3 例、うっ血性心不全及び心筋梗塞各 2 例、アシドーシス、下部消化管出血、冠動脈疾患、急性心筋梗塞、菌血症、死亡、自殺既遂、心不全、脳血管発作、脳梗塞、脳室内出血、脳出血、敗血症、敗血症/肺炎、肺水腫及び呼吸不全各 1 例であった。このうち、下部消化管出血、心筋梗塞及びアシドーシス各 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3.2 海外第 IV 相試験（CTD 5.3.5.4.2：1039 試験＜2014年11月～実施中〔データカットオフ日：20■年■月■日〕＞）

既治療の Ph+CML 患者（目標症例数：150 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 41 施設で実施された。

本試験に登録された 163 例のうち、本薬が投与された 158 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投与終了後 28 日以内の死亡は、3/158 例（1.9%）に認められた。死因は、出血性ショック、心原性ショック及び未分化大細胞型リンパ腫各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

¹⁰⁾ Ph+ALL 患者は第 II 相パートのみ対象とされた。

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試験は、初発の CML-CP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（1053 試験）であると判断した。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、初発の CML-CP 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（1048 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、b2a2 又は b3a2 の転写産物を有し、かつ Ph+ の初発の CML-CP 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、1053 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

1053 試験の計画当時（2013 年）、ELN ガイドライン（2013 年版）等において、初発の CML-CP 患者に対して、イマチニブ等の TKI による治療が推奨されていたことから、1053 試験の対照群としてイマチニブ群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、1053 試験及び 1048 試験の主要評価項目として 12 カ月時点の MMR 率を設定した理由について、以下のように説明している。

下記の点等から、1053 試験及び 1048 試験の主要評価項目として 12 カ月時点の MMR 率を設定した。

- 初発の CML 患者において、12 カ月時点で MMR を達成しなかった患者に比べて、MMR を達成した患者では生存期間が長い傾向が示唆されていること（J Clin Oncol 2011; 29: 1634-42、BMC Cancer 2018; 18: 782）。
- 1053 試験の計画当時（2013 年）、国内外の診療ガイドライン（ELN ガイドライン（2013 年版）、造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版）では、12 カ月時点で MMR を達成していること等が、初発の CML-CP に対する治療成功の指標とされていたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

初発の CML-CP 患者に対する有効性を評価する上で、主要評価項目として 12 カ月時点の MMR 率を設定したことについて、上記の申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、ELN ガイドライン（2013 年版）の効果判定基準では、初発の CML-CP に対する治療の効果判定は 12 カ月時点の判定に限定されていないこと等を考慮し、12 カ月時点の MMR 率に加えて、副次評価項目とされた、当該ガイドラインの効果判定基準で定められた各時点での評価指標の結果及び OS の結果も併せて確認する方針とした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

1053 試験において、主要評価項目とされた 12 カ月時点の MMR 率について、イマチニブ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.2.1 参照）。また、1048 試験において、12 カ月時点の MMR 率の 90%CI

の下限值は、イマチニブの臨床試験成績を基に事前に設定された閾値 MMR 率 (25%) を上回った (7.1.1.1 参照)。

1053 試験及び 1048 試験における ELN ガイドライン (2013 年版) の 1 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 4 のとおりであった。

表 4 ELN ガイドライン (2013 年版) の効果判定基準に基づく判定結果 (1053 試験及び 1048 試験)

		例数 (%)		
		1053 試験		1048 試験
		本薬群 246 例	イマチニブ群 241 例	60 例
3 カ月時点	Optimal response	198 (80.5)	167 (69.3)	51 (85.0)
	Warning	31 (12.6)	62 (25.7)	1 (1.7)
	Failure	0	0	0
	治療中止*1	15 (6.1)	8 (3.3)	7 (11.7)
	判定不能*2	2 (0.8)	4 (1.7)	1 (1.7)
6 カ月時点	Optimal response	175 (71.1)	143 (59.3)	41 (68.3)
	Warning	25 (10.2)	54 (22.4)	5 (8.3)
	Failure	16 (6.5)	11 (4.6)	0
	治療中止*1	29 (11.8)	32 (13.3)	14 (23.3)
	判定不能*2	1 (0.4)	1 (0.4)	0
12 カ月時点	Optimal response	116 (47.2)	89 (36.9)	33 (55.0)
	Warning	67 (27.2)	71 (29.5)	9 (15.0)
	Failure	18 (7.3)	34 (14.1)	0
	治療中止*1	44 (17.9)	46 (19.1)	18 (30.0)
	判定不能*2	1 (0.4)	1 (0.4)	0
12 カ月超の いずれかの時点	Optimal response	102 (41.5)	91 (37.8)	31 (51.7)
	Warning	47 (19.1)	55 (22.8)	2 (3.3)
	Failure	1 (0.4)	0	0
	治療中止*1	48 (19.5)	48 (19.9)	18 (30.0)
	判定不能*2	48 (19.5)	47 (19.5)	9 (15.0)

*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

1053 試験の mITT 集団において、OS イベントは本薬群 1 例、イマチニブ群 6 例で認められ、12 カ月時点における全生存率の推定値 [95%CI] は、本薬群 99.6% [97.0, 99.9]、イマチニブ群 97.9% [95.0, 99.1] であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、b2a2 又は b3a2 の転写産物を有し、かつ Ph+ の初発の CML-CP 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。なお、1053 試験の OS について、12 カ月間の観察期間ではイマチニブ群と本薬群とで異なる傾向は認められていないものの、観察期間が限られており、イベント数が少ないことから、当該指標に基づく本薬の有効性は現時点で不明であると判断した。

- 1053 試験において、主要評価項目とされた 12 カ月時点の MMR 率について、イマチニブ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと。
- 1053 試験において、ELN ガイドライン (2013 年版) の 1 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、optimal response と判定された患者がイマチニブ群と比較し本薬群においていずれも高い傾向が認められたこと。
- 1048 試験で検討された日本人症例数は限られていることから、本薬の有効性を評価することには限界があるものの、1053 試験と比較して 1048 試験で、本薬の有効性に明確な差異は認められなかつ

たこと等から、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考えること。

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、初発の CML-CP 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、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象（骨髄抑制、心臓障害、浮腫・体液貯留、胸水・心嚢液貯留、出血、過敏反応、感染症、肝機能障害、発疹、胃腸障害、膵炎・リパーゼ増加、間質性肺疾患、腎不全、肺高血圧症、腫瘍崩壊症候群、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑）（「平成 26 年 8 月 20 日付け審査報告書 ボシユリフ錠 100 mg」参照及び「ボシユリフ錠 100 mg 添付文書」）であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様に、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

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 本薬投与に係る安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、1053 試験（データカットオフ日：20██年██月██日）及び 1048 試験（データカットオフ日：2019 年 3 月 12 日）において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、以下のように説明している。

1053 試験及び 1048 試験における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要（1053 試験及び 1048 試験）

	例数 (%)		
	1053 試験		1048 試験
	本薬群 268 例	イマチニブ群 265 例	本薬群 60 例
全有害事象	263 (98.1)	258 (97.4)	60 (100)
Grade 3 以上の有害事象	172 (64.2)	127 (47.9)	45 (75.0)
死亡に至った有害事象	1 (0.4)	4 (1.5)	0
重篤な有害事象	71 (26.5)	50 (18.9)	14 (23.3)
投与中止に至った有害事象	51 (19.0)	31 (11.7)	18 (30.0)
休薬に至った有害事象	162 (60.4)	103 (38.9)	42 (70.0)
減量に至った有害事象	108 (40.3)	58 (21.9)	33 (55.0)

1053 試験において、イマチニブ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、下痢（本薬群：193 例（72.0%）、イマチニブ群：96 例（36.2%）、以下、同順）、血小板減少症（95 例（35.4%）、51 例（19.2%））、ALT 増加（85 例（31.7%）、14 例（5.3%））、AST 増加（62 例（23.1%）、17 例（6.4%））及び腹痛（52 例（19.4%）、20 例（7.5%））であった。イマチニブ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加（56 例（20.9%）、4 例（1.5%））、血小板減少症（37 例（13.8%）、16 例（6.0%））、リパーゼ増加（29 例（10.8%）、13 例（4.9%））、AST 増加（27 例（10.1%）、5 例（1.9%））及び下痢（22 例（8.2%）、2 例（0.8%））であった。イマチニブ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった重篤な有害事象は、ALT 増加（5 例（1.9%）、0 例）、胃腸炎（5 例（1.9%）、1 例（0.4%））及び下痢（4 例（1.5%）、1 例（0.4%））であった。イマチニブ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加（11

例（4.1%）、0例）及びAST増加（7例（2.6%）、0例）であった。イマチニブ群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、ALT増加（53例（19.8%）、4例（1.5%））、血小板減少症（39例（14.6%）、15例（5.7%））、AST増加（31例（11.6%）、4例（1.5%））、下痢（30例（11.2%）、6例（2.3%））及びリパーゼ増加（23例（8.6%）、6例（2.3%））であった。イマチニブ群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、ALT増加（19例（7.1%）、2例（0.8%））、血小板減少症（19例（7.1%）、4例（1.5%））及びリパーゼ増加（15例（5.6%）、1例（0.4%））であった。イマチニブ群と比較して本薬群で発現率が1%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

安全性の国内外差について、1053試験の本薬群及び1048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10%以上高かった有害事象は、下痢（日本人患者：52例（86.7%）、外国人患者：193例（72.0%）、以下、同順）、ALT増加（33例（55.0%）、85例（31.7%））、AST増加（28例（46.7%）、62例（23.1%））、上咽頭炎（17例（28.3%）、31例（11.6%））、血中ALP増加（16例（26.7%）、15例（5.6%））、リパーゼ増加（16例（26.7%）、44例（16.4%））、GGT増加（11例（18.3%）、7例（2.6%））及び肝障害（7例（11.7%）、0例）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象は、ALT増加（20例（33.3%）、56例（20.9%））、AST増加（11例（18.3%）、27例（10.1%））、下痢（9例（15.0%）、22例（8.2%））、肝障害（5例（8.3%）、0例）、リンパ球減少症（4例（6.7%）、1例（0.4%））及びリンパ球数減少（4例（6.7%）、1例（0.4%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、肝障害（2例（3.3%）、0例）及び脱水（2例（3.3%）、0例）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT増加（6例（10.0%）、11例（4.1%））及びAST増加（5例（8.3%）、7例（2.6%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、肝障害（6例（10.0%）、0例）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、ALT増加（13例（21.7%）、19例（7.1%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が1%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構は、初発のCML-CP患者に対する本薬投与と既承認の前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者に対する本薬投与との安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

1053試験の本薬群と前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者を対象とした海外第I/II相試験（1006試験）における安全性の概要は、表6のとおりであった。

表6 安全性の概要（1053試験及び1006試験）

	例数 (%)	
	1053試験 268例	1006試験 546例*
全有害事象	263 (98.1)	544 (99.6)
Grade 3以上の有害事象	172 (64.2)	425 (77.8)
死亡に至った有害事象	1 (0.4)	41 (7.5)
重篤な有害事象	71 (26.5)	235 (43.0)
投与中止に至った有害事象	51 (19.0)	125 (22.9)
休薬に至った有害事象	162 (60.4)	363 (66.5)
減量に至った有害事象	108 (40.3)	252 (46.2)

*：1006試験に組み入れられたPh+ALL患者24例を除く

1006 試験と比較して 1053 試験の本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、ALT 増加（1053 試験の本薬群 85 例（31.7%）、1006 試験 96 例（17.6%）、以下、同順）であった。1006 試験と比較して 1053 試験の本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加（56 例（20.9%）、38 例（7.0%））、リパーゼ増加（29 例（10.8%）、27 例（4.9%））及び AST 増加（27 例（10.1%）、18 例（3.3%））であった。1006 試験と比較して 1053 試験の本薬群で発現率が 1%以上高かった重篤な有害事象は、ALT 増加（5 例（1.9%）、1 例（0.2%））及び胃腸炎（5 例（1.9%）、2 例（0.4%））であった。1006 試験と比較して 1053 試験の本薬群で発現率が 2%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加（11 例（4.1%）、11 例（2.0%））であった。1006 試験と比較して 1053 試験の本薬群で発現率が 5%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は ALT 増加（53 例（19.8%）、40 例（7.3%））、AST 増加（31 例（11.6%）、29 例（5.3%））及びリパーゼ増加（23 例（8.6%）、16 例（2.9%））であった。1006 試験と比較して 1053 試験の本薬群で発現率が高かった死亡に至った有害事象、及び発現率が 5%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

なお、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者を対象とした使用成績調査（目標症例数：659 例）は実施中であるものの、当該調査の中間解析結果（安全性解析対象症例数：302 例）¹¹⁾からは、新たな安全性上の懸念は認められていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1053 試験において、イマチニブ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については注意が必要である。また、安全性の国内外差について、日本人患者数が限られていることから、1048 試験の結果を基に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が、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る。しかしながら、①上記の事象はいずれも本薬の既知の有害事象であること、②既承認の前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML と比較して、初発の CML-CP で本薬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等を考慮すると、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等の適切な対応がなされるのであれば、初発の CML-CP 患者に対しても本薬投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 長期投与時の安全性について

申請者は、本薬の長期投与時の安全性について、以下のように説明している。

1006 試験、1007 試験、1008 試験、1039 試験、1040 試験、1048 試験及び 1053 試験の 7 試験併合解析における本薬の時期別の有害事象の発現率は、表 7 のとおりであった。

¹¹⁾ 2019 年 3 月 3 日データカットオフ。

表7 いずれかの時期で10%以上に認められた時期別の有害事象発現率 (7 試験併合解析)

SOC PT (MedDRA/J ver21.1)	例数 (%)				
	6 カ月未満 1,367 例	6 カ月以上 12 カ月未満 980 例	12 カ月以上 18 カ月未満 806 例	18 カ月以上 24 カ月未満 691 例	24 カ月以上 575 例
全有害事象	1,326 (97.0)	627 (64.0)	460 (57.1)	334 (48.3)	400 (69.6)
胃腸障害					
下痢	1,040 (76.1)	12 (1.2)	6 (0.7)	6 (0.9)	7 (1.2)
悪心	499 (36.5)	19 (1.9)	11 (1.4)	7 (1.0)	18 (3.1)
嘔吐	389 (28.5)	27 (2.8)	4 (0.5)	12 (1.7)	14 (2.4)
腹痛	216 (15.8)	22 (2.2)	8 (1.0)	6 (0.9)	27 (4.7)
上腹部痛	156 (11.4)	18 (1.8)	11 (1.4)	7 (1.0)	11 (1.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態					
発熱	207 (15.1)	34 (3.5)	17 (2.1)	10 (1.4)	34 (5.9)
疲労	203 (14.9)	20 (2.0)	14 (1.7)	10 (1.4)	22 (3.8)
血液及びリンパ系障害					
血小板減少症	425 (31.1)	18 (1.8)	9 (1.1)	4 (0.6)	11 (1.9)
貧血	258 (18.9)	26 (2.7)	22 (2.7)	11 (1.6)	35 (6.1)
好中球減少症	176 (12.9)	19 (1.9)	4 (0.5)	2 (0.3)	8 (1.4)
呼吸器、胸郭及び縦郭障害					
胸水	44 (3.2)	12 (1.2)	11 (1.4)	8 (1.2)	58 (10.1)
神経系障害					
頭痛	192 (14.0)	24 (2.4)	12 (1.5)	12 (1.7)	23 (4.0)
代謝及び栄養障害					
食欲減退	138 (10.1)	8 (0.8)	4 (0.5)	3 (0.4)	10 (1.7)
皮膚及び皮下組織障害					
発疹	306 (22.4)	27 (2.8)	4 (0.5)	9 (1.3)	27 (4.7)
臨床検査					
ALT 増加	324 (23.7)	22 (2.2)	10 (1.2)	0	16 (2.8)
AST 増加	248 (18.1)	22 (2.2)	8 (1.0)	4 (0.6)	13 (2.3)

投与開始 24 カ月以上の時期において、他の時期と比較して発現率が高かった有害事象が認められているものの、①6 カ月以上 24 カ月未満の時期で有害事象の発現に増加傾向は認められなかったこと、及び②24 カ月以上の集計には、6 カ月間以上の観察期間が含まれているため、発現率が高く認められた可能性があることを考慮すると、本薬の長期投与時に特有の注意すべき有害事象は認めら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。

初発の CML-CP 患者に対して本薬は長期間投与されることが想定されるが、現時点で本薬の長期投与時において、安全性上の新たな問題は認められていないと判断した。ただし、さらに長期間投与した際の安全性情報については、現在継続されている臨床試験等により引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供を行う必要があると判断した。

7.R.3.3 本薬投与中の BCR-ABL 融合遺伝子変異の発現について

申請者は、1053 試験及び 1048 試験における BCR-ABL 融合遺伝子変異の発現について、以下のように説明している。

1053 試験及び 1048 試験において、①投与期間終了若しくは投与中止時、②12 カ月時点で MMR 未到達、又は③MMR 消失かつ BCR-ABL 転写産物の最小値からの 5 倍以上の増加時に BCR-ABL 融合遺伝子変異解析を実施した。

1053 試験では、本薬群 78/246 例 (31.7%) 及びイマチニブ群 95/241 例 (39.4%) に *BCR-ABL* 融合遺伝子変異の検査が実施され、本薬群 4 例及びイマチニブ群 10 例で遺伝子変異が認められた。このうち、本薬群の 4 例及びイマチニブ群の 1 例に T315I 変異、イマチニブ群の 9 例に T315I 変異以外の遺伝子変異¹²⁾ が認められ、本薬群 3 例及びイマチニブ群 10 例では治験薬の投与が中止された。

1048 試験では、18 例に *BCR-ABL* 融合遺伝子変異の検査が実施され、全例で遺伝子変異は認められなかった。

なお、海外の診療ガイドラインで本薬への抵抗性に関係するとされている T315I 及び V299L 変異を有する患者に対しては、本薬以外の治療を考慮する旨を本薬の資材を用いて引き続き情報提供する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BCR-ABL 融合遺伝子変異の発現について、遺伝子変異の種類だけではなく発現頻度についても重要であることから、当該遺伝子変異に関する情報を引き続き収集するとともに、1053 試験及び 1048 試験で認められた *BCR-ABL* 融合遺伝子変異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を行う必要があると判断した。

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、「慢性骨髄性白血病」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、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 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。

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、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を申請どおり上記のように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、初発の CML-CP 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 (v.2.2020) : 初発の CML-CP 患者に対して、本薬 400 mg QD 投与が推奨される (Category 1¹³⁾) 。

<教科書>

- Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2018 USA) : 初発の CML-CP に対して、12 カ月時点の MMR 率において、イマチニブに対する本薬 400 mg QD 投与の優越性が認められた。

¹²⁾ E459K、F359V 及び Y253H 各 2 例、G250E、L248V、E255V、E355G 及び M244V 各 1 例 (重複あり)。

¹³⁾ 高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。

機構は、初発の CML-CP 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。

国内外の診療ガイドラインで初発の CML-CP 患者への投与が推奨されている、本薬以外の TKI として、イマチニブ、ニロチニブ及びダサチニブがある。以上のような状況において、1053 試験及び 1048 試験において、初発の CML-CP 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、本薬と上記の TKI との使い分けについて、①本薬とニロチニブ又はダサチニブと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こと、②国内外の診療ガイドラインでは初発の CML-CP に対して、本薬、イマチニブ、ニロチニブ及びダサチニブの投与が推奨された上で¹⁴⁾、患者背景、各 TKI の安全性プロファイル等を考慮して個々の患者に適切な TKI を選択する旨が記載されていること（NCCN ガイドライン（v.2.2020）等）等を考慮すると、現時点で本薬と他の TKI との使い分けについて明確に結論付けることは困難であり、患者の全身状態や合併症の有無等を考慮して選択されるものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

機構は、以下の①及び②の初発の CML 患者に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① 初発の CML-CP 患者について

1053 試験及び 1048 試験において、有効性の解析対象とされた b2a2 又は b3a2 の転写産物を有し、かつ Ph+ の初発の CML-CP 患者（mITT 集団）に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、当該患者に対して本薬の投与は推奨されると考える。

また、Ph- の初発の CML-CP 患者及び b2a2 又は b3a2 以外の転写産物を有する初発の CML-CP 患者について、十分な臨床試験成績は得られていないが、下記の点を考慮すると、当該患者を本薬の効能・効果から除外する必要性は低いと考える。

- 1053 試験に組み入れられた初発の CML-CP 患者（ITT 集団¹⁵⁾）の 12 カ月時点の MMR 率は、本薬群 46.6%（125/268 例）、イマチニブ群 36.2%（97/268 例）であり、有効性の解析対象とされた mITT 集団における 12 カ月時点の MMR 率と同様であったこと。
- （i）CML は *BCR-ABL* 融合遺伝子の発現によって発症する疾患であることから、Ph- の CML 患者においても *BCR-ABL* 融合遺伝子は発現していること、（ii）b2a2 又は b3a2 は *BCR-ABL* 融合遺伝子より産生される主な転写産物であるが、その他の転写産物も Abl チロシンキナーゼ活性を有することに加えて、本薬の作用機序を考慮すると、*BCR-ABL* 融合遺伝子検査によって確定診断された CML 患者であれば本薬の有効性は期待できること。

¹⁴⁾ イマチニブについては、low risk 患者には他の TKI と同様に Category 1、intermediate 又は high risk 患者においては、Category 2A（比較的低レベルのエビデンスに基づいて、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）として推奨されている。

¹⁵⁾ 染色体検査による Ph 同定の有無や転写産物の種類を問わず、*BCR-ABL* 融合遺伝子検査によって CML と確定診断された患者。

② 初発の CML-AP 及び CML-BP 患者について

初発の CML-AP 及び CML-BP 患者を対象に、本薬の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、初発の CML-AP 及び CML-BP 患者に対して本薬の投与は推奨されないと考える。しかしながら、下記の点等を考慮すると、初発の CML-AP 及び CML-BP を本薬の効能・効果から除外する必要性は低いと考える。

- CML-AP 及び CML-BP 患者を対象とした本薬又はイマチニブの臨床試験成績での外部比較の結果は表 8 のとおりであり、イマチニブと比較して本薬で高い有効性が期待できると考えること。
- 本薬は、初発の CML-CP 患者に対してイマチニブよりも高い有効性が認められていること。

表 8 イマチニブ及び本薬の CML-AP 及び CML-BP 患者における有効性

	例数 (%)			
	CML-AP		CML-BP	
	イマチニブ*1	本薬*3	イマチニブ*2	本薬*3
CHR	61/181 (33.7)	16/39 (41.0)	18/229 (7.9)	8/33 (24.2)
CCyR	30/181 (16.6)	14/42 (33.3)	17/229 (7.4)	9/29 (31.0)

*1 : TKI による前治療歴のない CML-AP 患者のデータ (Blood 2002; 99: 1928-37)、*2 : TKI による前治療歴のない CML-BP 患者のデータ (Blood 2002; 99: 3530-9)、*3 : 1006 試験におけるイマチニブによる前治療歴を有する患者のデータ

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①の患者について、申請者の説明を了承した。

上記②の患者について、当該患者に対する本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていない。しかしながら、イマチニブ抵抗性の CML-AP 及び CML-BP 患者を対象とした 1006 試験の成績、並びに初発の CML-CP 患者を対象とした 1053 試験の成績に加え、CML の発症原因及び本薬の作用機序を考慮すると、初発の CML-AP 及び CML-BP に対して本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は理解可能である。加えて、本薬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り使用される薬剤であること等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項で 1053 試験の対象とされた患者の情報を記載し、効能・効果に関連する注意において、既承認の効能・効果と同様に、下記の旨を注意喚起することを前提として、初発の CML-AP 及び CML-BP を本薬の効能・効果から除外する必要性は低いと判断した。

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

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはボスチニブとして 1 日 1 回 500 mg を食後経口投与する。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 400 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 600 mg まで増量できる。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬の用法及び用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や前治療歴に応じて選択すること。
- 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。
- 副作用がなく、十分な効果が認められない場合の増量について。
- 副作用発現時の用量調節基準について。

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・用量に関連する注意を以下のように記載整備¹⁶⁾した上で、用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 本薬の用法及び用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や前治療歴に応じて選択すること。
- 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。
- 重篤な（Grade 3 以上）副作用がなく、十分な血液学的効果、細胞遺伝学的効果又は分子遺伝学的効果がみられない場合は、100 mg ずつ 1 日 1 回 600 mg まで本薬を増量することができる。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

血液系の副作用に対する本薬の減量・休薬・中止基準

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

非血液系の副作用に対する本薬の減量・休薬・中止基準

副作用	処置
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 5 倍超	施設正常値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 1 日 1 回 400 mg で投与を再開する。 休薬後 4 週間以内に回復しない場合は投与を中止する。
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 3 倍以上、ビリルビン値が施設正常値上限 2 倍超及び ALP が施設正常値上限 2 倍未満	投与を中止する。
Grade 3 又は 4 の下痢	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は、1 日 1 回 400 mg で投与を再開する。
上記以外の非血液系中等度又は重度の副作用	回復するまで休薬する。回復後は、1 回量を 100 mg 減量した上で投与を再開する。必要に応じて開始用量へ増量する。

Grade は NCI-CTCAE ver 4.0 による。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

1053 試験及び 1048 試験での本薬の用法・用量（開始用量：400 mg QD）は、初発の Ph+CML-CP 患者を対象に、本薬 500 mg QD 投与とイマチニブ 400 mg QD 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（1008 試験）の下記の結果等を考慮して、本薬 400 mg QD 投与と設定した。なお、1008 試験では、いずれの群においても治療効果が得られない場合、600 mg QD 投与への増量が可能とされた。

- 1008 試験で主要評価項目とされた CCyR 率について、イマチニブ群に対する本薬群の優越性は検証されなかった（「平成 26 年 8 月 20 日付け審査報告書 ボシュリフ錠 100 mg」参照）。

¹⁶⁾ 既承認の効能・効果に係る用法・用量に関連する注意と共通の内容を含む。

- 1008 試験では、イマチニブ群と比較して本薬群で、有害事象により投与中止に至った患者の割合が高く（本薬群 27.4%、イマチニブ群 9.2%）、特に、本薬群で初回の評価時点までの間に投与中止に至った患者の割合が高かった（本薬群 6.4%、イマチニブ群 0%）。
- 本薬の投与量を 500 mg QD から 400 mg QD へ減量することにより、有害事象の発現率が減少し、かつ本薬の有効性は維持されていた。

上記の設定で 1053 試験及び 1048 試験が実施された結果、初発の CML に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬の申請用法・用量を、当該試験の設定に基づき、400 mg QD と設定した。

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、初発の CML-CP 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。

1053 試験及び 1048 試験では、下記の条件をすべて満たす場合、本薬を 100 mg ずつ増量し、600 mg QD まで増量できる旨が設定された。

- 投与開始後 3 カ月時点で optimal response（BCR-ABL 転写産物が 10%以下¹⁷⁾、又は Ph+細胞が 35%以下¹⁸⁾である）に達していないこと。
- 増量時点で Grade 3 又は 4 の有害事象が認められていないことに加え、当該時点までに Grade 3 又は 4 の有害事象が認められていた場合には、Grade 1 以下（支持療法で管理可能な非血液毒性（悪心、腹痛、発疹等）では、Grade 2 以下）に回復し、かつ回復後において休薬前の用量から減量して投与が再開されていること。
- 増量時点までに Grade 2 の非血液毒性が認められていた場合、Grade 1 以下に回復していること。

また、下記の条件を満たす場合、本薬の増量を推奨する旨が設定された。

- 投与開始後 6 カ月時点で、optimal response（BCR-ABL 転写産物が 1%未満¹⁷⁾、又は Ph+細胞が検出されない）が認められないこと。
- CHR 若しくは CCyR の消失、又は MMR の消失かつ PCR で 5 倍の増加が認められること。

上記の設定により試験が実施された結果、1053 試験では、本薬 500 及び 600 mg が投与された患者はそれぞれ 46¹⁹⁾ 及び 15 例であり、うち、増量後に初めて MMR を達成した患者はそれぞれ 9¹⁹⁾ 及び 2 例であった。1048 試験では、本薬 500 及び 600 mg が投与された患者はそれぞれ 6 及び 1 例であり、増量後に初めて MMR を達成した患者は認められなかった²⁰⁾。

また、1053 試験及び 1048 試験において、本薬 500 及び 600 mg が投与された患者に新たな安全性の懸念は認められなかった。

¹⁷⁾ real-time quantitative PCR 法による国際指標で補正された値

¹⁸⁾ 骨髓有核細胞中の Ph+細胞の陽性率

¹⁹⁾ 本薬 600 mg が投与された患者を含む。

²⁰⁾ 本薬 600 mg が投与された 1 例については、データカットオフ時点で増量後の有効性が評価されていない。

以上より、1053 試験及び 1048 試験で設定された増量規定に準じて、本薬を 600 mg QD まで増量することは可能と判断した。

また、1053 試験及び 1048 試験では、既承認時の有害事象発現時の本薬の減量・休薬・中止基準と同様の基準を設定し、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等から、既承認時と同様の減量・休薬・中止基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1053 試験及び 1048 試験で設定された増量規定に基づき本薬が投与された結果、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）、本薬を 600 mg QD まで増量することは可能と判断した。ただし、当該試験における増量規定については、既承認の効能・効果である前治療薬に抵抗性又は不耐容の場合の増量規定も含めて、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。また、1048 試験において本薬を増量した日本人患者は限られていることから、本薬増量時の安全性等について引き続き情報収集を行う必要があると判断した。

また、本薬の減量・休薬・中止基準に関する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、以下の理由等から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、初発の CML-CP 患者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承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 1053 試験の本薬群と既承認の効能・効果における本薬投与時（1006 試験の本薬群）との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと（7.R.3.1 参照）。
- 1053 試験の本薬群及び 1048 試験の結果から、本薬の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないこと（7.R.3.1 参照）。
- 1006 試験、1007 試験、1008 試験、1039 試験、1040 試験、1048 試験及び 1053 試験の 7 試験の併合解析の結果から、本薬の長期投与に伴う特段の安全性上の懸念は認められていないこと（7.R.3.2 参照）。
- 前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者を対象とした使用成績調査（目標症例数：659 例）は実施中であるものの、当該調査の中間解析結果（安全性解析対象症例数：302 例）¹¹⁾からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。
- 海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与時の安全性に関する新たな懸念は認められないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①日本人の初発の CML-CP 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、②前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者を対象とした使用成績調査が実施中であること、③当該調査の中間解析結果において、本薬服薬開始時の服薬量の中央値は 200.0 mg（500 mg 未満が 89.4%（270/302 例）、500 mg が 10.6%（32/302 例））であり、通常用量である 500 mg を超えて服薬した症例はなかったこと等を考慮すると、本邦での使用実態下における初発の CML-CP 患者での本薬投与時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する必要があると判断した。

当該調査の安全性検討事項については、既承認の前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者と初発の CML-CP 患者との間で、本薬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(7.R.3.1 参照)等を考慮し、現在実施中の製造販売後調査における安全性検討事項²¹⁾と同一の事象等を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、当該調査の安全性検討事項に設定することが適切であると考える事象の臨床試験における発現状況等を考慮した上で、検討する必要があると判断した。

7.R.7 小児における開発について

機構は、本薬の初回承認時において、小児 CML を対象とした開発について、海外では臨床試験が計画段階であったこと等を踏まえ、日本人の小児 CML を対象とした開発が海外から遅滞なく実施されるよう、適切な対応を講じるべきと判断している(「平成 26 年 8 月 20 日付け審査報告書 ポシユリフ錠 100 mg」参照)ことから、当該開発状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外では、小児の CML 患者を対象とした第 I / II 相試験が実施中である。

一方、本邦では、本薬の初回承認時(2014 年)以降の検討結果に加え、下記の点等を考慮し、現時点で小児 CML 患者を対象とした本薬の開発予定はない。

- 小児の CML の新規患者数は年間約 20 例と非常に少ないことから、臨床試験の実施が困難であること。
- CML-AP 及び CML-CP に係る効能・効果で承認されているニロチニブについて、小児に対する用法・用量が 2017 年 12 月に承認されたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本邦の医療現場における小児 CML に対する本薬の臨床開発の必要性を精査するとともに、海外での開発計画の情報等について遅滞なく入手し、海外臨床試験への参加等も含め、本邦において適切な対応を講じる必要があると判断した。

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 海外第Ⅲ相試験(1053 試験)

有害事象は、本薬群で 263/268 例(98.1%)、イマチニブ群で 258/265 例(97.4%)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、本薬群で 251/268 例(93.7%)、イマチニブ群で 240/265 例(90.6%)に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は、表 9 のとおりであった。

²¹⁾ 安全性検討事項として、肝毒性、胃腸毒性、アナフィラキシーを含む過敏症、体液貯留、骨髄抑制、心臓障害、感染症、出血、発疹、膵炎・リパーゼ増加、腎障害、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、骨代謝異常、肺高血圧症、腎機能障害患者での使用、肝機能障害患者での使用、及び中毒性皮膚壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑が設定されている。

表9 いずれかの群で10%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)			
	本薬群 (400 mg QD) 268 例		イマチニブ群 265 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	263 (98.1)	172 (64.2)	258 (97.4)	127 (47.9)
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	65 (24.3)	24 (9.0)	31 (11.7)	11 (4.2)
貧血	55 (20.5)	10 (3.7)	53 (20.0)	13 (4.9)
好中球減少症	27 (10.1)	17 (6.3)	45 (17.0)	28 (10.6)
胃腸障害				
下痢	193 (72.0)	22 (8.2)	96 (36.2)	2 (0.8)
悪心	98 (36.6)	0	106 (40.0)	0
腹痛	52 (19.4)	5 (1.9)	20 (7.5)	1 (0.4)
嘔吐	50 (18.7)	3 (1.1)	47 (17.7)	0
便秘	31 (11.6)	0	15 (5.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	60 (22.4)	2 (0.7)	50 (18.9)	0
発熱	39 (14.6)	2 (0.7)	26 (9.8)	0
無力症	33 (12.3)	0	21 (7.9)	1 (0.4)
末梢性浮腫	14 (5.2)	0	38 (14.3)	1 (0.4)
感染症及び寄生虫症				
上咽頭炎	31 (11.6)	1 (0.4)	26 (9.8)	0
上気道感染	27 (10.1)	1 (0.4)	30 (11.3)	0
眼障害				
眼窩周囲浮腫	4 (1.5)	0	41 (15.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	42 (15.7)	2 (0.7)	41 (15.5)	1 (0.4)
背部痛	27 (10.1)	1 (0.4)	22 (8.3)	1 (0.4)
四肢痛	18 (6.7)	1 (0.4)	34 (12.8)	0
筋肉痛	11 (4.1)	1 (0.4)	45 (17.0)	2 (0.8)
筋痙縮	10 (3.7)	0	73 (27.5)	1 (0.4)
神経系障害				
頭痛	56 (20.9)	3 (1.1)	37 (14.0)	3 (1.1)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	30 (11.2)	1 (0.4)	17 (6.4)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	57 (21.3)	1 (0.4)	36 (13.6)	3 (1.1)
そう痒症	27 (10.1)	0	7 (2.6)	0
臨床検査値				
ALT 増加	85 (31.7)	56 (20.9)	14 (5.3)	4 (1.5)
AST 増加	62 (23.1)	27 (10.1)	17 (6.4)	5 (1.9)
リパーゼ増加	44 (16.4)	29 (10.8)	26 (9.8)	13 (4.9)
血小板数減少	32 (11.9)	15 (5.6)	20 (7.5)	5 (1.9)
血中 CK 増加	13 (4.9)	3 (1.1)	27 (10.2)	6 (2.3)

重篤な有害事象は、本薬群で 71/268 例 (26.5%)、イマチニブ群で 50/265 例 (18.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で ALT 増加、胃腸炎及び肺炎各 5 例 (1.9%)、下痢 4 例 (1.5%)、発熱 3 例 (1.1%)、AST 増加、パートナーの妊娠、冠動脈疾患、肝炎、胸水、血尿、心筋虚血、心房細動及び予定外妊娠各 2 例 (0.7%)、イマチニブ群で肺炎及び貧血各 3 例 (1.1%)、血管浮腫、呼吸困難、尿路感染、敗血症、発熱性好中球減少症、皮下組織膿瘍及び蜂巣炎各 2 例 (0.8%) であった。このうち、本薬群の ALT 増加 5 例、胃腸炎及び下痢各 4 例、肺炎、肝炎及び AST 増加各 2 例、胸水及び血尿各 1 例、イマチニブ群の貧血 2 例、肺炎、呼吸困難、敗血症及び発熱性好中球減少症各 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、本薬群で 51/268 例 (19.0%)、イマチニブ群で 31/265 例 (11.7%) に認められた。3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で ALT 増加 11 例 (4.1%)、AST 増加 7 例 (2.6%)、リパーゼ増加 4 例 (1.5%)、好中球減少症 3 例 (1.1%)、イマチニブ群で下痢、筋肉痛及び血小板減少症各 3 例 (1.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国内第Ⅱ相試験 (1048 試験)

有害事象は、60/60 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、59/60 例 (98.3%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、下痢 52 例 (86.7%)、ALT 増加 33 例 (55.0%)、AST 増加 28 例 (46.7%) であった。

重篤な有害事象は、14/60 例 (23.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、下痢、肝障害及び脱水各 2 例 (3.3%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、18/60 例 (30.0%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加 6 例 (10.0%)、AST 増加 5 例 (8.3%)、リパーゼ増加、多形紅斑及び蕁麻疹各 2 例 (3.3%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験 (1008 試験)

有害事象は、本薬群で 240/248 例 (96.8%)、イマチニブ群で 245/251 例 (97.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 233/248 例 (94.0%)、イマチニブ群で 228/251 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 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)			
	本薬群 (500 mg QD) 248 例		イマチニブ群 251 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	240 (96.8)	183 (73.8)	245 (97.6)	160 (63.7)
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	72 (29.0)	30 (12.1)	74 (29.5)	36 (14.3)
貧血	66 (26.6)	23 (9.3)	61 (24.3)	16 (6.4)
胃腸障害				
下痢	174 (70.2)	30 (12.1)	69 (27.5)	2 (0.8)
悪心	87 (35.1)	3 (1.2)	94 (37.5)	2 (0.8)
嘔吐	86 (34.7)	8 (3.2)	43 (17.1)	1 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害				
筋痙縮	13 (5.2)	0	61 (24.3)	0
代謝及び栄養障害				
低リン酸血症	26 (10.5)	6 (2.4)	55 (21.9)	26 (10.4)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	64 (25.8)	4 (1.6)	49 (19.5)	2 (0.8)
臨床検査値				
ALT 増加	85 (34.3)	48 (19.4)	27 (10.8)	8 (3.2)
AST 増加	70 (28.2)	21 (8.5)	28 (11.2)	9 (3.6)

重篤な有害事象は、本薬群で 90/248 例 (36.3%)、イマチニブ群で 57/251 例 (22.7%) に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で胸水 11 例 (4.4%)、下痢 9 例 (3.6%)、肺炎 8 例 (3.2%)、ALT 増加及び発熱各 7 例 (2.8%)、貧血 6 例 (2.4%)、急性腎障害、血小板減少症及び心嚢

液貯留各 5 例 (2.0%)、イマチニブ群で貧血 8 例 (3.2%)、血小板減少症 7 例 (2.8%)、好中球減少症 5 例 (2.0%) であった。このうち、本薬群の下痢 8 例、胸水及び ALT 増加各 7 例、血小板減少症 5 例、心嚢液貯留 3 例、肺炎及び発熱各 1 例、イマチニブ群の貧血 7 例、血小板減少症 6 例、好中球減少症 4 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、本薬群で 68/248 例 (27.4%)、イマチニブ群で 23/251 例 (9.2%) に認められた。3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で ALT 増加 11 例 (4.4%)、胸水及び血小板減少症各 6 例 (2.4%)、嘔吐 4 例 (1.6%)、リパーゼ増加及び好中球減少症各 3 例 (1.2%)、イマチニブ群で血小板減少症 5 例 (2.0%)、好中球減少症 3 例 (1.2%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 国内第 I / II 相試験 (1007 試験)

有害事象は、63/63 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象も全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、下痢 60 例 (95.2%)、発疹及び上咽頭炎各 36 例 (57.1%)、悪心、嘔吐、リンパ球減少症及び ALT 増加各 24 例 (38.1%)、血小板減少症及び AST 増加各 19 例 (30.2%)、眼障害 18 例 (28.6%)、肝胆道系障害、食欲減退及びリパーゼ増加各 15 例 (23.8%)、好中球減少症 14 例 (22.2%)、白血球減少症、貧血及び低リン酸血症各 13 例 (20.6%) であった。

重篤な有害事象は、21/63 例 (33.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、胃腸炎、胸水及び白内障各 2 例であった。このうち、胸水 2 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、17/63 例 (27.0%) に認められた。3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、AST 増加 4 例 (6.3%)、ALT 増加及び肝機能異常各 3 例 (4.8%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第 I / II 相試験 (1006 試験)

有害事象は、567/570 例 (99.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、562/570 例 (98.6%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、下痢 465 例 (81.6%)、悪心 268 例 (47.0%)、嘔吐 223 例 (39.1%)、血小板減少症 195 例 (34.2%)、発疹 187 例 (32.8%) であった。

重篤な有害事象は、252/570 例 (44.2%) に認められた。10 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 29 例 (5.1%)、胸水 27 例 (4.7%)、発熱 19 例 (3.3%)、呼吸困難 13 例 (2.3%)、下痢及び疾患進行各 12 例 (2.1%)、頭痛 10 例 (1.8%) であった。このうち、胸水 13 例、発熱 9 例、下痢 8 例、肺炎及び呼吸困難各 3 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、127/570 例 (22.3%) に認められた。10 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、血小板減少症 26 例 (4.6%)、ALT 増加 11 例 (1.9%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第IV相試験 (1039 試験)

有害事象は、155/158 例 (98.1%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、153/158 例 (96.8%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、下痢 136 例 (86.1%)、悪心 62 例 (39.2%)、嘔吐 49 例 (31.0%) であった。

重篤な有害事象は、41/158 例 (25.9%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、胸水、背部痛、発熱及び末梢動脈閉塞性疾患各 3 例 (1.9%) であり、うち、胸水、背部痛及び末梢動脈閉塞性疾患各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、29/158 例 (18.4%) に認められた。3 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加 7 例 (4.4%)、AST 増加及び悪心各 3 例 (1.9%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7 国際共同臨床試験 (1040 試験)

有害事象は、165/209 例 (78.9%) 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、107/209 例 (51.2%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、下痢 52 例 (24.9%)、胸水 23 例 (11.0%) であった。

重篤な有害事象は、49/209 例 (23.4%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、胸水 8 例 (3.8%)、肺炎及び発熱各 3 例 (1.4%) であり、うち、胸水 5 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、13/209 例 (6.2%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、胸水、心停止、肺炎及び肺高血圧症各 2 例 (1.0%) であり、うち、胸水及び肺高血圧症各 2 例、心停止 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

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

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。

8.2 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、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

- 治験実施計画書からの逸脱 (併用禁止薬に係る規定の不遵守)

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、本品目の初発の CML に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は初発の CML に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、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)

令和2年4月28日

申請品目

[販売名] ボシュリフ錠 100 mg
[一般名] ボスチニブ水和物
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和元年7月30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、初発の CML-CP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(1053 試験)において、主要評価項目とされた 12 カ月時点の MMR について、イマチニブ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、b2a2 又は b3a2 の転写産物を有し、かつ Ph+ の初発の CML-CP 患者に対する本薬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、初発の CML-CP 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、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要とされた事象(骨髄抑制、心臓障害、浮腫・体液貯留、胸水・心嚢液貯留、出血、過敏反応、感染症、肝機能障害、発疹、胃腸障害、膵炎・リパーゼ増加、間質性肺疾患、腎不全、肺高血圧症、腫瘍崩壊症候群、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)及び多形紅斑)であると判断した。

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・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

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。

1.3 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、添付文書の臨床成績の項において、1053試験における主要評価項目の評価対象がb2a2又はb3a2の転写産物を有し、かつPh+の初発のCML-CPであった旨を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「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。

- 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。

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・効果に関連する注意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。

1.4 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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、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、成人にはボスチニブとして1日1回500mgを食後経口投与する。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400mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬の用法及び用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や前治療歴に応じて選択すること。
- 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。
- 重篤な(Grade3以上)副作用がなく、十分な血液学的効果、細胞遺伝学的効果又は分子遺伝学的効果がみられない場合は、100mgずつ1日1回600mgまで本薬を増量することができる。
- 副作用が発現した際の、本薬の休薬等の目安

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・用量に関連する注意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、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、初発の CML-CP 患者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承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

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、本邦での使用実態下における初発の CML-CP 患者での本薬投与時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する必要があると判断した。また、本調査の計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項については、既承認の前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者と初発の CML-CP 患者との間で、本薬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等を考慮し、現在実施中の製造販売後調査における安全性検討事項と同一の事象等を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定することが適切であると考える事象の臨床試験における発現状況等を考慮した上で、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。

機構は、上記の検討を踏まえ、初発の CML-CP 患者を対象とした製造販売後調査を実施することを申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 下記の検討等及び前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者を対象とした調査が実施中であることを踏まえ、現在実施中の製造販売後調査について、調査対象を①前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者及び②初発の CML-CP 患者に変更した上で当該調査を継続する。また、安全性検討事項に設定した事象の臨床試験における発現率等を考慮し、本調査（調査予定症例数：659 例）における初発の CML-CP 患者の登録予定症例数を 60 例と設定する。
 - 既承認の前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者と初発の CML-CP 患者との間で、本薬の安全性プロファイル及び安全性検討事項に設定した事象の発現時期に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、本調査の安全性検討事項及び観察期間を変更する必要はないと考えること。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論及び審査報告（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 11 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 12 及び表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 11 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"> 肝毒性 胃腸毒性 アナフィラキシーを含む過敏症 体液貯留 骨髄抑制 心臓障害 感染症 出血 発疹 膵炎・リパーゼ増加 腎障害 間質性肺疾患 中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑 	<ul style="list-style-type: none"> 腫瘍崩壊症候群 骨代謝異常 肺高血圧症 腎機能障害患者での使用 肝機能障害患者での使用 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性（前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML） 		

今般の一変申請において変更なし

表 12 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 製造販売後臨床試験（1048 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資料の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 13 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された①前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者及び②初発の CML-CP 患者
観察期間	24 週間
調査予定症例数	659 例（初発の CML-CP 患者については 60 例を登録予定）
主な調査項目	安全性検討事項：肝毒性、胃腸毒性、アナフィラキシーを含む過敏症、体液貯留、骨髄抑制、心臓障害、感染症、出血、発疹、膵炎・リパーゼ増加、腎障害、間質性肺疾患、中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑、腫瘍崩壊症候群、骨代謝異常、肺高血圧症、腎機能障害患者での使用、及び肝機能障害患者での使用 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、有害事象等

2. 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、再審査期間は残余期間（令和 6 年 9 月 25 日まで）と設定する。

[効能・効果]（取消線部削除）

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

[用法・用量] (下線部追加)

通常、成人にはボスチニブとして1日1回500mgを食後経口投与する。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400mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。

[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)

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁忌] (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女性

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

- ~~1. 未治療の慢性骨髄性白血病に対する本剤の有効性は確立していない。~~
12. 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。
- ~~23. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、最新のガイドライン等を参考にして、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。~~

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

1. 本剤の用法及び用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や前治療歴に応じて選択すること。
- ~~21. 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。~~
32. 本剤の増量は、~~重篤な~~ (グレード^{注)} 3以上) 副作用がなく、十分な血液学的効果、細胞遺伝学的効果又は分子遺伝学的効果がみられない場合は、100mgずつ1日1回600mgまで本剤を増量することができる下記のいずれかに該当する場合に限る。
- ~~本剤を8週間投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合~~
- ~~本剤を12週間投与しても、十分な細胞遺伝学的効果がみられない場合~~
43. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準

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

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

非血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準

副作用	処置
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 5 倍超	施設正常値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 1 日 1 回 400 mg 1 日 1 回で投与を再開する。 休薬後 4 週間以内に回復しない場合は投与を中止する。
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 3 倍以上、ビリルビン値が施設正常値上限 2 倍以上超及び ALP が施設正常値上限 2 倍未満	投与を中止する。
グレード ^{注)} 3 又は 4 の下痢	グレード ^{注)} 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は、1 日 1 回 400 mg 1 日 1 回で投与を再開する。
上記以外の非血液系中等度又は重度の副作用	回復するまで休薬する。回復後は、400 mg 1 日 1 回 1 回量を 100 mg 減量した上で投与を再開する。必要に応じて 500 mg 1 日 1 回開始用量へ増量する。

注) グレードは NCI-CTCAE ver 4.0 による。

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
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCR	breakpoint cluster region	
BCR-ABL		BCR と ABL の融合タンパク
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
CCyR	complete cytogenetic response	細胞遺伝学的完全奏効
CHR	complete hematologic response	血液学的完全奏効
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CML-AP	chronic myeloid leukemia-accelerated phase	移行期 CML
CML-BP	chronic myeloid leukemia-blast phase	急性転化期 CML
CML-CP	chronic myeloid leukemia-chronic phase	慢性期 CML
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ELN	European Leukemia Net	
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
ITT	intent-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
MMR	major molecular response	分子遺伝学的大寛解
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
mITT	modified intent-to-treat	
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.	
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
OS	overall survival	全生存期間
Ph	philadelphia chromosome	フィラデルフィア染色体
Ph+	philadelphia chromosome +	Ph 陽性
Ph-	philadelphia chromosome -	Ph 陰性
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
SMQ	standard MedDRA queries	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類

略語	英語	日本語
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
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
1006 試験		B1871006 試験
1007 試験		B1871007 試験
1008 試験		B1871008 試験
1039 試験		B1871039 試験
1040 試験		B1871040 試験
1048 試験		B1871048 試験
1053 試験		B1871053 試験
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
本薬		ボスチニブ水和物