

審議結果報告書

令和 4 年 3 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] セムブリックス錠20mg、同錠40mg
[一 般 名] アシミニブ塩酸塩
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 8 月 10 日

[審 議 結 果]

令和 4 年 3 月 3 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

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

審査報告書

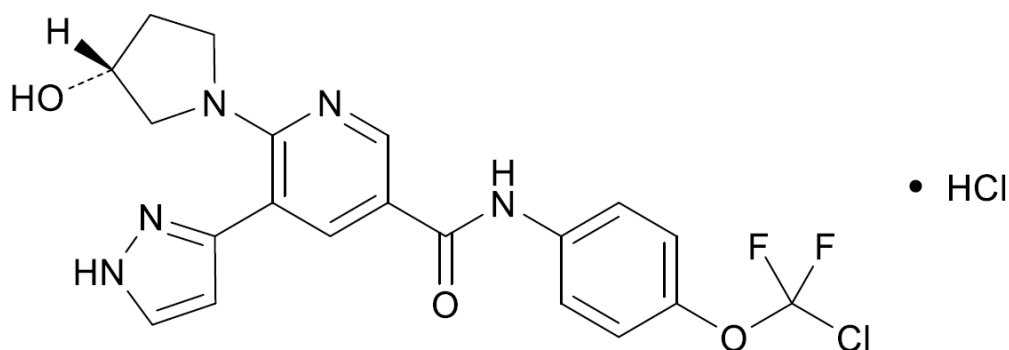
令和 4 年 2 月 9 日

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] セムブリックス錠 20 mg、同錠 40 mg
[一 般 名] アシミニブ塩酸塩
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 3 年 8 月 10 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にアシミニブ塩酸塩 21.620 mg 又は 43.240 mg（アシミニブとして 20 mg 又は 40 mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{20}H_{18}ClF_2N_5O_3 \cdot HCl$

分子量： 486.30

化学名：

（日 本 名） *N*-[4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[(3*R*)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-5-(1*H*-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-カルボキシアミド 一塩酸塩

（英 名） *N*-[4-(Chlorodifluoromethoxy)phenyl]-6-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-(1*H*-pyrazol-3-yl)pyridine-3-carboxamide monohydrochloride

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R3 薬）第 520 号、令和 3 年 8 月 24 日付け薬生薬
審発 0824 第 5 号）

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病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、骨髄抑制、感染症、QT 間隔延長、脾炎、血管閉塞性事象及び光線過敏症について、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

[用法及び用量]

通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40 mg を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承 認 条 件]

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

審査報告（1）

令和3年12月23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〕	セムブリックス錠 20 mg、同錠 40 mg
〔一 般 名〕	アシミニブ塩酸塩
〔申 請 者〕	ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕	令和3年8月10日
〔剤形・含量〕	1 錠中にアシミニブ塩酸塩 21.620 mg 又は 43.240 mg（アシミニブとして 20 mg 又は 40 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
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40 mg を空腹時に 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。

〔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	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.....	5
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.....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
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.....	23
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.....	32
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.....	64
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	65

〔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

CML は、多能性造血幹細胞の異常により生じる白血病であり、95%以上の CML 患者において、9 番染色体上の *ABL* 遺伝子と 22 番染色体上の *BCR* 遺伝子との相互転座により *BCR-ABL* 融合遺伝子が形成されることが報告されている (Nat Rev Mol Cell Biol 2004; 5: 33-44、Lancet Oncol 2007; 8: 1018-29 等)。また、*BCR-ABL* 融合遺伝子を有する CML 患者の多くは既存の TKI に耐性となることが報告されており (Front Oncol 2019; 9: 939 等)、その耐性獲得機序として、ABL キナーゼドメインの耐性変異 (Y253H、T315I 変異等) 等が報告されている (Lancet Oncol 2007; 8: 1018-29 等)。

本薬は、スイス Novartis 社により創製された *BCR-ABL* の *ABL* に対する阻害作用を有する低分子化合物である。本薬は、*BCR-ABL* 融合遺伝子により産生され、CML 細胞の増殖等に関与している融合タンパク (*BCR-ABL*) の *ABL* に結合し、*ABL* のリン酸化を阻害すること等により、*BCR-ABL* 融合遺伝子を有する CML 細胞の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、スイス Novartis 社により、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者等を対象とした国際共同第 I 相試験 (X2101 試験) が 2014 年 4 月から実施された。その後、2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (A2301 試験) が 2017 年 10 月から実施された。

米国では、A2301 試験及び X2101 試験を主要な試験成績として、2021 年 6 月に①前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 及び②T315I 変異を有する CML-CP に係る承認申請が行われ、2021 年 10 月に①「SCEMBLIX is indicated for the treatment of adult patients with: Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP), previously treated with two or more tyrosine kinase inhibitors (TKIs). This indication is approved under accelerated approval based on major molecular response (MMR). Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).」及び②「SCEMBLIX is indicated for the treatment of adult patients with: Ph+ CML in CP with the T315I mutation.」を効能・効果として承認¹⁾された。

EU では、[REDACTED] として、20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月に [REDACTED] に係る承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2021 年 11 月時点において、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML に係る効能・効果にて、米国のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、A2301試験への患者登録が20[REDACTED]年[REDACTED]月から開始された。

今般、A2301試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は、2021 年 8 月に「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R3 薬) 第 520 号)。

¹⁾ ①の効能・効果に対しては迅速承認。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1.1 特性

原薬は白色～微黄色の粉末であり、性状、溶解性、pH、示差走査熱量、酸解離定数、分配係数、吸湿性、粒度分布及び比旋光度について検討されている。原薬には、2種類の[]の結晶形（結晶形 A 及び B 型）、1種類の[]の結晶形（[]）及びアモルファスが認められているものの、実生産における製造方法では室温下で熱力学的に安定な結晶形 []型のみが生成されること及び安定性試験において結晶形 []型は変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、UV-VIS、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -及び ^{19}F -NMR) 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。原薬は、1つの不斉中心を有し、単一の光学異性体となるよう管理されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、①[]、②[]、③[]及び④[]を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定。
- 工程パラメータのリスク評価及び PAR の検討。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
重金属A*	規格及び試験方法
類縁物質	[]、規格及び試験方法
光学異性体	[]、規格及び試験方法
残留溶媒	規格及び試験方法
強熱残分	規格及び試験方法
塩酸含量	規格及び試験方法
結晶形	[]
粒子径	[]、規格及び試験方法

重要工程は、[]工程、並びに[]工程とされ、[]工程において工程管理が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（重金属A*（誘導結合プラズマ発光分光分析法又は誘導結合プラズマ質量分析法）、類縁物質（HPLC）、光学異性体（HPLC）、残留溶媒（GC）、乾燥減量、強熱残分、微生物限度、塩酸含量（[]）、[]）、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：	30℃	75%RH	ポリエチレン袋＋	24 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	4 重薄層ホイル袋 ²⁾	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリエチレン袋に入れ、これを 4 重薄層ホイル袋²⁾に入れてで保存するとき、カ月と設定された。なお、長期保存試験はカ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 21.620 又は 43.240mg（アシミニブとして 20 又は 40 mg）を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖*、セルロース*、ヒドロキシプロピルセルロース*、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸*、ポリビニルアルコール（部分けん化物）*、酸化チタン*、タルク*、大豆レシチン*、三二酸化鉄*、キサンタンガム及び酸化鉄*（40mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合、造粒、最終混合、打錠、フィルムコーティング、一次包装、最終包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 工程パラメータのリスク評価及び PAR の検討。
- 、及びへの RTRT の適用。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
純度試験	規格及び試験方法
製剤均一性	、規格及び試験方法
溶出性	、規格及び試験方法

重要工程は及び工程とされ、、及び工程において工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

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

²⁾ ポリエチレン/ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレートの 4 層からなる袋。

■、■及び■に対しては、工程内試験として実施される RTRT (■
■の■に対して NIR により実施) が製剤の出荷判定試験として設定されている。

RTRT が出荷試験に適用できない場合、予め定められた適合性基準及び実施手順に基づき規格試験が実施され、出荷判定が行われる。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、計画されていた試験方法による成績は安定であった。なお、溶出試験については、安定性試験の開始後に、より識別性の高い試験方法に改良され、長期保存試験の■カ月時点から改良後の試験方法（申請試験方法）で試験が実施された³⁾。

また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
20 及び 40 mg	長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	25℃	60%RH	PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン及びアルミニウム箔）	24 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン及びアルミニウム箔）に包装して 25℃以下で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量及び濃度は、遊離塩基換算量で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ABL に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1-1、4.3; Nature 2017; 543: 733-7）

ヒト ABL（組換えタンパク）に対する本薬の結合部位が、ABL（組換えタンパク）及び本薬の共結晶を用いた X 線結晶構造解析により検討された。その結果、本薬は、ABL のミリストイルポケットに結合することが確認された。

ヒト ABL（組換えタンパク）に対する本薬の結合親和性が、等温滴定熱量測定法⁴⁾により検討された。その結果、本薬の K_D 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 ヒト ABL（組換えタンパク）に対する本薬の結合親和性

キナーゼ	K_D 値 (nmol/L)
ABL	0.32、0.90
ABL ^{T315I}	0.50、0.80

n=2（個別値）

³⁾ 加速試験の■カ月の保存検体について、改良後の溶出試験方法を用いて回顧的に評価した結果、溶出率の■が認められた。一方、長期保存試験では経時的な溶出率の■は認められなかった。

⁴⁾ 野生型 ABL を含有する緩衝液に本薬溶液を滴下し、本薬と ABL が相互作用する際の熱量変化を測定した。

3.1.2 ABL のキナーゼ活性に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-2、4.3; Leukemia Res 2020; 98: 106458)

ヒト ABL (組換えタンパク) のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、 ^{33}P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値 (平均値 $\pm$ 標準偏差、 $n=6$) は、 $2.6 \pm 2.0 \text{ nmol/L}$ であった。

ヒト ABL (組換えタンパク) のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、蛍光標識基質を用いた移動度シフト法により検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値 (平均値 $\pm$ 標準偏差、 $n=6$) は、 $0.5 \pm 0.3 \text{ nmol/L}$ であった。

3.1.3 ABL 以外のキナーゼのキナーゼ活性に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2)

349 種類のヒトキナーゼ (組換えタンパク) のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、 ^{33}P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、本薬 $10 \mu\text{mol/L}$ により 50%以上の阻害作用が認められたキナーゼはなかった。

3.1.4 ABL シグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-7)

BCR-ABL を発現するヒト CML 由来 KCL-22 細胞株を皮下移植したヌードマウス (4~8 例/群) を用いて、移植日を試験開始日 (第 0 日) として、第 14 日目に、本薬 3、7.5、15 及び 30 mg/kg が単回経口投与され、投与 1、4、7、10、12、16 及び 20 時間後における腫瘍内の STAT5 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬 7.5 及び 15 mg/kg 投与により一過性の、また、本薬 30 mg/kg 投与により持続的な、STAT5 のリン酸化に対する阻害作用がそれぞれ認められた。

3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.5.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.3; J Med Chem 2018; 61: 8120-35)

BCR-ABL を発現する 9 種類のヒト CML 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は表 6 のとおりであった。

表 6 ヒト CML 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	IC_{50} 値 (nmol/L)	細胞株	IC_{50} 値 (nmol/L)
BV-173	1.69	KCL-22	3.06
CML-T1	2.11	KYO-1	5.18
MOLM-6	2.15	LAMA-84	5.31
EM-2	2.25	MEG-01	23.5
KU812	2.78		

$n=1$

野生型の BCR-ABL 融合遺伝子及びルシフェラーゼ遺伝子を導入したマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値 ($n=1$) は 0.25 nmol/L であった。

野生型又は変異型の BCR-ABL 融合遺伝子及びルシフェラーゼ遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株に対する本薬、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ及びポナチニブの増殖抑制作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ及びポナチニブの IC_{50} 値は表 7 のとおりであった。

表 7 BCR-ABL 融合遺伝子を導入した細胞株に対する本薬、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ及びボナチニブの増殖抑制作用

変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)					
	本薬	イマチニブ	ニロチニブ	ダサチニブ	ボスチニブ	ボナチニブ
なし	0.61±0.21	90.5±19.2	3.52±1.07	0.30±0.04	204±32	0.37±0.04
G250H ^{*1}	0.74±0.27	77.1±11.8	3.71±1.61	0.29±0.03	146±24	0.34±0.07
E255V ^{*2}	1.17±0.54	874±92	61.6±13.2	0.77±0.31	278±49	1.93±0.79
Y253H ^{*3}	1.71±0.75	836±171	132±52	0.42±0.08	177±78	1.21±0.32
E255K ^{*4}	2.35±0.71	838±64	36.9±8.5	1.44±0.45	356±69	2.60±0.75
E459K ^{*5}	3.01±1.37	201±44	9.21±3.41	0.25±0.09	140±25	0.64±0.27
V299L ^{*6}	6.12±4.21	154±47	5.20±1.93	1.84±1.00	449±58	0.32±0.22
T315I	7.64±3.22	9,650±710	2,260±891	2,560±516	642±100	1.60±0.48
E355G ^{*7}	9.33±2.14	149±6	4.82±1.60	0.21±0.01	128±30	0.28±0.17
Q252H ^{*8}	10.9±3.5	455±55	18.9±4.7	0.98±0.40	243±44	1.89±0.57
F359V ^{*9}	11.5±4.9	249±87	29.6±11.2	0.33±0.05	195±46	1.63±0.50
P223S ^{*10}	15.0±5.7	63.0±17.3	2.90±1.11	0.25±0.04	147±32	0.32±0.02
K294E ^{*11}	18.2±9.8	43.8±18.5	2.40±1.00	0.14±0.29	112±18	0.25±0.07
I502L ^{*12}	30.2±10.3	56.2±16.7	2.68±0.92	0.21±0.03	137±25	0.29±0.09
V468F ^{*13}	322±83	65.3±24.1	2.40±0.86	0.14±0.04	152±11	1.57±0.07
P465S ^{*14}	369±119	92.2±10.2	3.30±1.14	0.25±0.02	161±39	3.64±0.04
A337V ^{*15}	453±70	82.1±21.9	3.67±1.51	0.29±0.08	200±38	3.52±0.08

平均値±標準偏差、n=3、*1：250 番目のグリシンがヒスチジンに置換、*2：255 番目のグルタミン酸がバリンに置換、*3：253 番目のチロシンがヒスチジンに置換、*4：255 番目のグルタミン酸がリシンに置換、*5：459 番目のグルタミン酸がリシンに置換、*6：299 番目のバリンがロイシンに置換、*7：355 番目のグルタミン酸がグリシンに置換、*8：252 番目のグルタミンがヒスチジンに置換、*9：359 番目のフェニルアラニンがバリンに置換、*10：223 番目のプロリンがセリンに置換、*11：294 番目のリシンがグルタミン酸に置換、*12：502 番目のイソロイシンがロイシンに置換、*13：468 番目のバリンがフェニルアラニンに置換、*14：465 番目のプロリンがセリンに置換、*15：337 番目のアラニンがバリンに置換

3.1.5.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.1-8)

KCL-22 細胞株を皮下移植したヌードマウス（6 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、平均腫瘍体積が 238 mm³に達した時点（第 11 日目）から本薬 3、7.5、15 及び 30 mg/kg が BID で 7 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 17 日目において、対照（リン酸緩衝生理食塩水）群と比較して、本薬 7.5、15 及び 30 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（いずれも p<0.05、Dunn の多重比較検定）。

BCR-ABL^{T315I}を発現する KCL-22R 細胞株⁵⁾を皮下移植したヌードマウス（7 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、平均腫瘍体積が 218 mm³に達した時点（第 14 日目）から本薬 3、7.5、15 及び 30 mg/kg が BID で 8 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 21 日目において、対照⁶⁾群と比較して、本薬 7.5、15 及び 30 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 1）。

⁵⁾ KCL-22 細胞株に対しニロチニブを 3 日に 1 回 30 日間投与し、ニロチニブに対する耐性を獲得したクローンから樹立された細胞株。

⁶⁾ 3%塩酸、30%PEG300 及び 6%15-ヒドロキシステアリン酸含有クエン酸緩衝溶液。

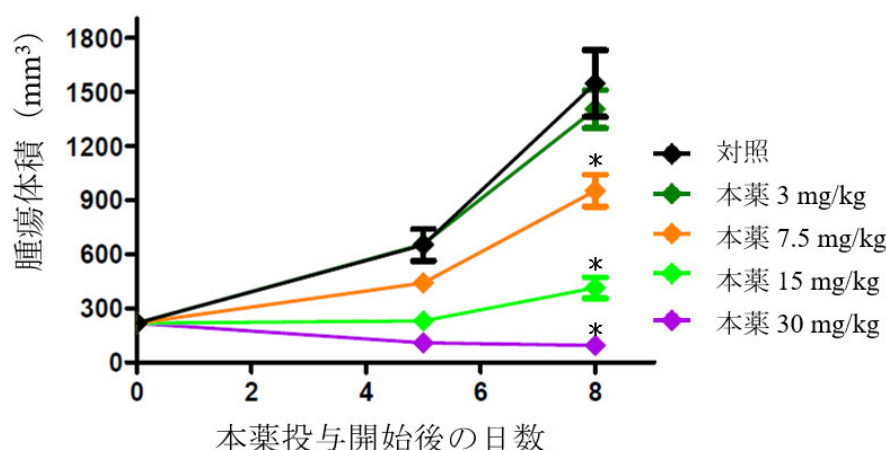


図1 KCL-22R細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n=7、平均値±標準誤差、*：対照群に対して p<0.05 (Dunn の多重比較検定)

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

142 種類の受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の阻害作用が、放射性標識したリガンド等を用いて検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値が 30 µmol/L 未満であったトランスポーター等は、表 8 のとおりであった。

表 8 各種受容体等に対する本薬の阻害作用

	n	IC ₅₀ 値 (µmol/L)
5-リボキシゲナーゼ	1	3.3
小胞モノアミントランスポーター2	1	3.5
5-HT _{2B} 受容体	4	5.9±4.1
アデノシン A3 受容体	3	21±2.5
5-HT _{2A} 受容体	2	18、17
ノルエピネフリントランスポーター	3	22±4.6
AT1	1	29
GABA A アゴニスト部位	1	29

平均値±標準偏差、n=1 又は 2 の場合は個別値

上記の結果について、本薬の臨床推奨用量 (40 mg BID) における血漿中非結合形本薬の C_{max} は 0.073 µmol/L⁷⁾ であったこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、本薬による当該受容体に対する阻害作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬 50、200 及び 600 mg/kg を QD で反復経口投与した際の中枢神経系に対する本薬の影響が、機能観察総合評価法により検討された。その結果、本薬 200 及び 600 mg/kg 群において流涎が認められた。

⁷⁾ 国際共同第Ⅲ相試験 (A2301 試験) において、日本人患者に本薬 40 mg を BID で経口投与した際の第 8 日目における本薬の C_{max} (1,210 ng/mL) (6.2.9 参照) 及び血漿タンパク非結合形分率 (0.027) (4.2.2 参照) に基づき算出された。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流等に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1、4.2.1.3-2 [以上、非 GLP 試験]、4.2.1.3-4)

hERG を導入した CHO 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 0.003、0.03、0.1、0.3、1、3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ の影響が放射性標識したリガンドを用いて検討された。その結果、本薬による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値 $\pm$ 標準偏差、 $n=3$ 又は 4) (%) は、それぞれ 8.7 ± 8.1 、 13 ± 6.7 、 8.7 ± 14 、 12 ± 15 、 18 ± 8.5 、 28 ± 9.9 、 38 ± 15 及び 47 ± 11 であった。

hERG を導入した CHO 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 0.37、1.1、3.3、10、15 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値 $\pm$ 標準偏差、 $n=3$) (%) は、それぞれ 9.4 ± 8.7 、 14.2 ± 10.4 、 18.2 ± 11.4 、 28.3 ± 9.2 、 43.4 ± 15.0 及び 54.9 ± 18.9 であり、 IC_{50} 値は 26.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 1、3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値 $\pm$ 標準誤差) (%) は、それぞれ 11.6 ± 1.3 ($n=3$)、 19.1 ± 1.4 ($n=3$)、 51.7 ± 2.5 ($n=4$) 及び 66.6 ± 1.3 ($n=3$) であり、 IC_{50} 値は 11.4 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ナトリウムチャンネル (Nav1.5) を導入した HEK293 細胞株を用いて、Nav1.5 のイオン電流に対する本薬 0.09、0.3、0.9、3、9.5、30 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値 ($n=1$) は 30 $\mu\text{mol/L}$ であった。

L 型カルシウムチャンネル (Cav1.2) 及び遅発整流性カリウムチャンネル (KvLQT1/minK) をそれぞれ導入した CHO 細胞株を用いて、各イオン電流に対する本薬 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、いずれのイオン電流に対しても、本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ まで 50%以上の阻害作用は認められなかった。

3.3.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-5)

イヌ (4 例) に本薬 3、15、及び 60 mg/kg が順次単回経口投与され、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧)、心拍数、心電図 (PR、QTc、QT 及び QRS 間隔) 等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 60 mg/kg 投与により、収縮期血圧、平均血圧及び脈圧の低下、心拍数の増加並びに QT 間隔の短縮が認められた。

①イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験、並びにサルを用いた②13 週間及び③39 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、①本薬 3、15、又は 60 mg/kg、②本薬 10、30、又は 100 mg/kg、及び③本薬 3、15、又は 50 mg/kg をそれぞれ QD で経口投与した際の、心電図等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

上記の所見について、イヌにおける本薬 60 mg/kg の血漿中非結合形本薬の C_{max} (0.63 $\mu\text{mol/L}$) は、臨床での推奨用量 (40 mg BID) における血漿中非結合形本薬の C_{max} (0.073 $\mu\text{mol/L}$)⁷⁾ の約 8.6 倍であったこと等から、上記の検討で認められた変化が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考えるものの、臨床試験において QT 間隔延長が認められていること (7.R.3.4 参照) から、QT 間隔延長について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する、と申請者は説明している。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響

ラットを用いた4週間反復投与毒性試験(5.2 参照)において、本薬 50、200 及び 600 mg/kg を QD で反復経口投与した際の一回換気量、呼吸数及び分時喚起量に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.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、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び既存の TKI (イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ及びポナチニブ) に抵抗性の CML に対する有効性について、以下のように説明している。

BCR-ABL 融合遺伝子を有する CML 患者の多くは既存の TKI に耐性を示すことが報告されており (Front Oncol 2019; 9: 939 等)、その耐性獲得機序として、ABL キナーゼドメインの耐性変異 (Y253H、T315I 変異等) 等が報告されている (Lancet Oncol 2007: 8; 1018-29 等)。

本薬は、ABL のミリストイルポケットに結合することにより (Nature 2017; 543: 733-37、J Med Chem 2018; 61: 8120-35 等)、ABL のキナーゼ活性を阻害し (3.1.2 参照)、下流のシグナル伝達分子 (STAT5 等) のリン酸化を阻害することにより (3.1.4 参照)、BCR-ABL を発現する CML に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。また、本薬は、既存の TKI に対する耐性変異を有する BCR-ABL 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.5.1 参照) 等を考慮すると、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ及びポナチニブに抵抗性の CML に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、本薬と本邦で承認されている他の TKI (イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ及びポナチニブ) との間の薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

いずれの薬剤も CML 細胞の増殖に寄与する BCR-ABL を阻害する点では同様であるが、既承認薬は ABL の ATP 結合部位に結合することが報告されている (Top Med Chem 2018; 28: 1-37 等) 一方で、本薬は ABL のアロステリック部位 (ミリストイルポケット) に結合する (3.1.1 参照)。また、耐性変異を有する BCR-ABL に対する阻害活性については、各薬剤間で差異があり、BCR-ABL^{T315I} に対してはイマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ及びボスチニブは阻害作用を示さず、本薬及びポナチニブは阻害作用を示す (3.1.5.1 参照)。

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、既存の TKI に対する耐性獲得機序と本薬による腫瘍増殖抑制作用との関連については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択といった観点から重要となる可能性があるため、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

動物における本薬の PK は、イヌ、サル等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性イヌに絶食下で本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 3 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 9）。本薬を経口投与した際の BA は 66%であった。

表 9 本薬の PK パラメータ（雄性イヌ、単回静脈内又は経口投与）

投与量 (投与経路)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
1 mg/kg (静脈内)	2	—	—	2,472、3,183	3.7、3.7	7、5	1.2、0.9
3 mg/kg (経口)	3	1,258±342	0.8±0.3	5,572±2,059	—	—	—

平均値±標準偏差（n=2 の場合は個別値）、—：算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄サルに非絶食下で本薬 3、15 及び 50 mg/kg を QD で 39 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 10）。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。本薬の曝露量は、検討された用量において用量比を上回って増加した。

表 10 本薬の PK パラメータ（雌雄サル、39 週間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{24h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	3	298±159	157±125	1.50±1.00	2.50±1.00	1,670±653	1,140±846
	15	4,560±1,240	5,800±1,150	1.50±1.00	2.50±1.00	42,500±14,600	55,100±11,800
	50	15,100±2,930	19,300±4,260	3.00±0	3.00±0	227,000±60,700	277,000±50,700
28	3	230±17.9	139±60.7	1.50±1.00	1.88±1.31	1,540±71.6	1,070±441
	15	4,500±1,970	6,350±1,700	2.50±1.00	2.50±1.00	46,300±21,800	59,000±22,800
	50	14,900±3,740	16,000±2,230	5.00±2.31	4.00±2.00	236,000±59,600	276,000±51,200
153	3	365±121	149±184	1.50±1.00	2.00±1.15	2,010±784	933±827
	15	4,270±2,650	4,790±1,080	2.50±1.00	3.00±0	34,600±20,800	49,200±13,100
	50	16,500±4,800	19,900±4,780	4.00±2.00	3.00±0	233,000±45,000	281,000±66,900
272	3	26.5±15.3	57.9±36.1	2.50±1.00	2.00±1.15	295±137	468±172
	15	1,960±1,160	4,480±1,290	2.00±1.15	2.50±1.00	15,600±9,200	45,200±18,400
	50	13,400±4,090	14,400±4,570	4.00±2.00	4.00±2.00	190,000±43,900	222,000±79,000

平均値±標準偏差、n=4

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

P-gp ノックアウトイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。本薬 10 µmol/L の P_{app A→B} は 22.1×10⁻⁶ cm/秒であった。当該結果に加え、高膜透過性のキニジン 10 µmol/L の P_{app A→B} は 39.0×10⁻⁶ cm/秒であったこと等を考慮すると、本薬の膜透過性は高い、と申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性アルビノラット及び雌雄有色ラットに非絶食下で ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより、放射能の組織分布が検討された。なお、アルビノラットでは投与 168 時間後、有色ラットでは投与 0.5～168 時間後における組織中の放射能濃度が測定された。

有色ラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において放射能濃度は投与 4 時間後までに最高値に達した。血液中放射能の AUC_{last} に対する組織中放射能の AUC_{last} の比が特に高値を示した組織は、大腸壁、腎皮質、腎髄質、肝臓、小腸壁、膵臓及び副腎皮質（雄でそれぞれ 18.0、17.3、14.0、13.9、13.2、6.94 及び 6.13、並びに雌でそれぞれ 17.8、15.3、5.82、8.09、7.60、5.85 及び 6.33）であった。投与 168 時間後において、アルビノラットでは肝臓のみで放射能が検出された一方で、有色ラットでは肝臓に加えて皮膚及びぶどう膜でも放射能が検出された。当該結果から、本薬又は本薬の代謝物はメラニンに結合することが示されたものの、臨床試験において眼及び皮膚に安全性上の特段の懸念は認められなかったことから、本薬の臨床使用時に、本薬又は本薬の代謝物のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と ^{14}C 標識体 (0.02～50 $\mu\text{g/mL}$) を 37℃で 30 分間インキュベートし、超遠心法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。本薬の血漿タンパク結合率は、いずれの動物種においても濃度によらず概ね一定であり、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける全検討濃度での平均値は、それぞれ 94.5、98.0、95.9 及び 97.3%であった。

4.2.3 血球移行性

ラット、イヌ、サル及びヒトの血液と ^{14}C 標識体 (0.02～50 $\mu\text{mol/L}$) を 37℃で 30 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。本薬の血液/血漿中濃度比は、いずれの動物種においても濃度によらず概ね一定であり、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける全検討濃度での平均値は、それぞれ 0.94、0.93、0.88 及び 0.80 であった。以上より、本薬は血球と比較して血漿に多く分布することが示された、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラット（妊娠 6～17 日目）に非絶食下で本薬 25 及び 150 mg/kg を QD で反復経口投与し、胎児の血漿中本薬濃度が検討された。妊娠 17 日目の投与 3 時間後における胎児の血漿中濃度は、それぞれ 194 及び 944 ng/mL であった。以上より、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行することが示された、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞と ^{14}C 標識体 (2.5～12.5 $\mu\text{mol/L}$) を、37℃で 24 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。ヒト特異的な代謝物は検出されず、ヒト肝細胞における主な代謝物として、M30.5 (o-グルクロン酸抱合体) 及び M39 (ピロリジノール環の酸化的開環体) が検出された（試料中総放射能に対する割合は、それぞれ 7.7～8.3 及び 5.2～6.0%）。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する代謝酵素について、以下の検討が行われた。当該検討結果等に基づき、本薬の酸化代謝には主に CYP3A4、本薬のグルクロン酸抱合には主に UGT2B7 が関与し、グルクロン酸抱合の一部には UGT2B17、1A3 及び 1A4 が関与することが示された、と申請者は説明している。なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.1 クラリスロマイシン、イトラコナゾール、リファンピシン又はキニジンとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識体 ($53\text{ }\mu\text{mol/L}$) を、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 2C19、2C8、2C9、2D6、3A 並びに 4F) の阻害剤⁸⁾ 及び NADPH 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートした。また、ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 2C19、並びに 3A) の阻害剤⁹⁾ を、NADPH 存在下において 37°C で 15 分間インキュベートした後に、 ^{14}C 標識体 ($53\text{ }\mu\text{mol/L}$) と 37°C で 30 分間インキュベートした。本薬の代謝に対する最大阻害率は、CYP2C8、2D6、3A 及び 4F 阻害剤存在下でそれぞれ 28.9、20.0、46.4¹⁰⁾ 及び 29.7%であり、その他の CYP 分子種の阻害剤存在下で 13.7%以下であった。
- ヒト CYP 分子種 (2C8、2D6、2J2、3A4 及び 4F12) を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームと ^{14}C 標識体 ($5.6\sim 273\text{ }\mu\text{mol/L}$ ¹¹⁾) を、NADPH 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートした。本薬の酸化代謝における CYP3A4 の寄与率は 96.0%であり、その他の CYP 分子種の寄与率は 2.08%以下であった。
- ヒト UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17) を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームと ^{14}C 標識体 ($43\text{ }\mu\text{mol/L}$) を、UDPGA 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートした。①UGT1A3 及び 1A4、②UGT2B7 並びに③UGT2B17 存在下で、それぞれ①M36 (N-グルクロン酸抱合体)、②M30.5 及び③M27.5 (N-グルクロン酸抱合体) が主に生成した。
- ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識体 ($48\text{ }\mu\text{mol/L}$) を、UGT 分子種 (1A 及び 2B7) の阻害剤¹²⁾ 及び UDPGA 存在下において 37°C で 2 時間インキュベートした。本薬のグルクロン酸抱合に対する最大阻害率は、UGT1A 及び 2B7 阻害剤存在下でそれぞれ 7.46 及び 56.8%であった。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに非絶食下で ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与又は ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された静脈内及び経口投与 8 時間後までの血漿中には主に未変化体が検出された (血漿中総放射能の $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ に対する割合は、それぞれ 91 及び 86%)。静脈内及び経口投与 72 時間後までの尿中には主に M8 (アミド結合の加水分解体) が検出され (投与放射能に対する割合は、それぞれ 0.99 及び 0.84%、以下、同様)、未変化体も検出された (0.36

⁸⁾ CYP1A2、2B6 及び 2C19、2C8、2C9、2D6 並びに 4F の阻害剤として、それぞれフラフィリン、チクロピジン、モンテルカスト、スルファフェナゾール、キニジン及びロイコトリエン B₄ が用いられた。また、CYP3A の阻害剤としてアザムリン及びケトコナゾールが用いられた。

⁹⁾ CYP1A2、2B6 及び 2C19 並びに 3A の阻害剤として、それぞれフラフィリン、チクロピジン及びアザムリンが用いられた。

¹⁰⁾ CYP3A 阻害剤としてアザムリンを用いた際の最大阻害率。なお、ケトコナゾールを用いた際の最大阻害率は 37.8%であった。

¹¹⁾ CYP2J2 の検討は $0.60\sim 109\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、CYP3A4 の検討は $2.1\sim 273\text{ }\mu\text{mol/L}$ で行われた。

¹²⁾ UGT1A 及び 2B7 の阻害剤として、それぞれアタザナビル及びメフェナム酸が用いられた。

及び 0.24%)。静脈内及び経口投与 48 時間後までの糞中には主に未変化体が検出された (57.5 及び 70.8%)。

- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された静脈内及び経口投与 48 時間後までの胆汁中には主に①M43.3 (ピロリジノール環の酸化的開環及び脱炭酸体)、②未変化体及び③M39 が検出された (①18.7 及び 11.9%、②13.1 及び 12.0%、並びに③12.7 及び 9.40%)。静脈内及び経口投与 48 時間後までの尿中には主に M8 が検出され (1.77 及び 2.18%)、未変化体も検出された (1.73 及び 0.31%)。静脈内及び経口投与 48 時間後までの糞中には主に未変化体が検出された (22.7 及び 37.1%)。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに非絶食下で ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与又は ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討された。その結果、胆管カニューレ未挿入の雄性ラットにおける投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、静脈内投与時ではそれぞれ 2.48 及び 90.9%、経口投与時ではそれぞれ 1.92 及び 94.9% であった。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットにおける静脈内及び経口投与 48 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、静脈内投与時ではそれぞれ 9.78、31.6 及び 62.8%、経口投与時ではそれぞれ 4.79、46.4 及び 47.8% であった。以上より、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄される、と申請者は説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。本薬は BCRP の基質であることが示されたこと (4.5.3 参照) 等を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

以下の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の $C_{\max}$ (0.0475 $\mu\text{mol/L}$ ¹³⁾) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2C8、2C9 及び 3A 並びに UGT1A1 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がある、と申請者は説明している。なお、本薬による CYP2C8、2C9 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.3 ワルファリン、ミダゾラム又はレパグリニドとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.5~100 $\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の基質¹⁴⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は CYP2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質の代謝に対し

¹³⁾ 国際共同第 I 相試験 (X2101 試験) において、本薬 40 mg を BID で空腹時に反復経口投与した際の第 29 日目における $C_{\max}$ (793 ng/mL) (6.2.1.1 参照) 及び血漿タンパク非結合形分率 (0.027) (4.2.2 参照) から算出した値。

¹⁴⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれフェナセチン、クマリン、ブプロピオン、アモジアキシン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、ブフラロール及びクロルゾキサゾンが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

て阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 8、4、3、15、23 及び 1.5¹⁵⁾ µmol/L であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（1～50 µmol/L¹⁶⁾）を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質¹⁷⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- 遺伝子組換えヒト UGT 分子種（1A1 及び 2B7）と本薬（0.5～100 µmol/L）を、UGT 分子種（1A1 及び 2B7）の基質¹⁸⁾ 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、UGT1A1 及び 2B7 に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は UGT1A1 及び 2B7 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 1 及び 35 µmol/L であった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞と本薬（0.2～10 µmol/L¹⁹⁾）を 48 時間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4）及び UGT1A1 の mRNA 発現量等が検討された。本薬は CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現に対して、それぞれ陽性対照²⁰⁾ の最大 7.4 及び 4.2%の誘導作用を示し、①EC₅₀ 値及び②E_{max} はそれぞれ①0.59 及び 2.7 µmol/L 並びに②3.5 及び 4.4 倍であった。一方、その他の CYP 分子種及び UGT1A1 の mRNA 発現量に対して、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。以上の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max}（0.0475 µmol/L¹³⁾）等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2 の誘導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。

4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果に基づき、本薬は P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。しかしながら、本薬の消失には BCRP 以外の複数の経路が関与していること（4.3.1、4.5.3、6.2.3.2 等参照）等を考慮すると、BCRP 阻害剤との併用が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。なお、P-gp を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.1 クラリスロマイシン、イトラコナゾール、リファンピシン又はキニジンとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、P-gp 又は BCRP を介した ¹⁴C 標識体（2.7 µmol/L）の輸送が検討された。¹⁴C 標識体の efflux ratio は、P-gp 及び BCRP 阻害剤²¹⁾ 存在下並びに非存在下において、それぞれ 3.4 及び 12.9 並びに 37.1 であった。
- ヒト肝細胞を用いて、OATP 及び OCT を介した ¹⁴C 標識体（0.10～2.0 µmol/L）の輸送が検討され

¹⁵⁾ CYP3A の基質としてテストステロンを用いた際の IC₅₀ 値。なお、ミダゾラムを用いた際の IC₅₀ 値は 85 µmol/L であった。

¹⁶⁾ CYP2B6、2C8 及び 2C19 の検討は 0.39～100 µmol/L で行われた。

¹⁷⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、ブフラロール及びミダゾラムが用いられた。

¹⁸⁾ UGT1A1 及び 2B7 の基質として、それぞれエストラジオール及びジドブジンが用いられた。

¹⁹⁾ CYP1A2 及び 3A4 に対する EC₅₀ 値及び E_{max} は、本薬 0.01～10 µmol/L で検討した結果に基づき算出された。

²⁰⁾ CYP1A2 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール（50 µmol/L）及びリファンピシン（10 µmol/L）が用いられた。

²¹⁾ P-gp 及び BCRP の阻害剤として、それぞれ LY335979（5.0 µmol/L）及び Ko143（5.0 µmol/L）が用いられた。

た。各トランスポーターの阻害剤²²⁾ 存在下と非存在下との間で、¹⁴C 標識体の肝細胞への取込み量に明確な差異は認められなかった。

- ヒト OCT1 又は OCT2 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK 細胞株を用いて、OCT1 又は OCT2 を介した ¹⁴C 標識体 (2.6 及び 23 µmol/L) の輸送が検討された。OCT1 又は OCT2 発現細胞株と非発現細胞株との間で、¹⁴C 標識体の取込み速度に明確な差異は認められなかった。
- ヒト MATE1 を発現させた HEK 細胞株を用いて、MATE1 を介した ¹⁴C 標識体 (3.4 及び 12 µmol/L) の輸送が検討された。MATE1 発現細胞株と非発現細胞株との間で、¹⁴C 標識体の取込み速度に明確な差異は認められなかった。

また、以下の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} (0.0475 µmol/L¹³⁾)、本薬を申請用法・用量で投与した際の消化管における本薬濃度の推定値 (356 µmol/L) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による消化管の P-gp 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 P-gp を発現させた HEK293 細胞株を用いて、*N*-メチルキニジン (1 µmol/L) の輸送に対する本薬 (0.1~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。本薬は P-gp の基質の輸送に対して阻害作用を示し、K_i 値は 21.7 µmol/L であった。
- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、プラゾシン (1 µmol/L) の輸送に対する本薬 (0.1~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。本薬は BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、K_i 値は 24.3 µmol/L であった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞株、並びにヒト MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²³⁾ の輸送に対する本薬 (0.1~30 µmol/L) の阻害作用が検討された。本薬は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、K_i 値はそれぞれ 2.46、1.92、6.90、1.01、3.41、8.63、6.22 及び 2.36 µmol/L であった。
- ヒト BSEP を発現させた膜小胞を用いて、³H 標識したタウロコール酸 (0.17 µmol/L) の輸送に対する本薬 (1.0~25 µmol/L) の阻害作用が検討された。本薬は BSEP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の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、代謝酵素 (UGT1A1 及び CYP1A2) 及びトランスポーター (P-gp) を介した本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

²²⁾ ①OATP1B1 及び 1B3、②OATP1B1 及び 2B1、③OCT1 並びに④OATP1B1、1B3 及び 2B1 の阻害剤として、それぞれ①リファマイシン SV (10 µmol/L)、②アトルバスタチン (10 µmol/L)、③デシニウム 22 (10 µmol/L) 及び④MK-571 (10 µmol/L) が用いられた。

²³⁾ ①OATP1B1、②OATP1B3、③OAT1、④OAT3 並びに⑤OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として、それぞれ①エストラジオール 17β-D-グルクロニド (1 µmol/L)、②コレシストキニン-8 (1 µmol/L)、③テノホビル (5 µmol/L)、④エストロン-3-硫酸 (1 µmol/L) 及び⑤メトホルミン (10 µmol/L) が用いられた。

in vitro 試験の結果から、本薬による UGT1A1 及び P-gp の阻害を介した薬物動態学的相互作用、並びに CYP1A2 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現することが示唆された（4.5.1、4.5.2 及び 4.5.3 参照）。しかしながら、国際共同第Ⅰ相試験（X2101 試験）²⁴⁾ 及び国際共同第Ⅲ相試験（A2301 試験）における当該代謝酵素又はトランスポーターの基質との併用状況、生理学的薬物速度論モデルによる検討結果等から、本薬と当該基質との併用による安全性上の特段の懸念は示唆されていないこと等を考慮すると、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、UGT1A1、CYP1A2 及び P-gp 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、当該情報については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、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。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は、遊離塩基換算量で記載する。

5.1 単回投与毒性試験

イヌを用いた用量漸増投与毒性試験が実施された（表 11）。また、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験における初回投与後の結果に基づき本薬の急性毒性及び概略の致死量が評価された。①ラット及びイヌ、並びに②カニクイザルにおいて、最大用量（①600 mg/kg 及び②150 mg/kg）まで急性毒性は認められず、経口投与における概略の致死量は、それぞれ①で 600 mg/kg 超、②で 150 mg/kg 超と判断された。

表 11 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄イヌ (ビーグル)	経口	30 (1 日目) 60 (5 日目) 150 (8 日目) 600 (40 日目)	≥60 : 血中ビリルビン高値 ≥150 : 嘔吐 600 : 流涙、下痢、摂餌量低値、血中 AST・ALT 高値、心拍数増加、QT 間隔短縮	>600	4.2.3.1-1

5.2 反復投与毒性試験

ラット（4、13 及び 26 週間）、イヌ（4 週間）及びカニクイザル（13 及び 39 週間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 12）。ラット、イヌ及びカニクイザルに共通した毒性所見として、赤血球系パラメータの低値及び肝機能パラメータの高値、ラットで胆管過形成及び肝細胞壊死、並びにイヌで膵臓外分泌腺の傷害性に関連した変化が認められた。ラットを用いた反復投与毒性試験及びイヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験では最低用量から毒性所見が認められたことから、無毒性量は求められていない。カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験における無毒性量は 50 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与したときの本薬の曝露量（AUC_{0-24h}）は 190,000 ng・h/mL（雄）及び 222,000 ng・h/mL

²⁴⁾ 本薬 40 mg BID 単独投与を開始用量とされ、ベースライン時に T3151 変異のない CML-CP 患者が解析対象とされた。

(雌)であり、臨床曝露量 (AUC_{0-24h}: 10,525 ng・h/mL)²⁵⁾と比較して、約 18 倍 (雄) 及び約 21 倍 (雌)であった。

なお、肝臓への影響に関する機構の判断については、本薬の安全性に係る臨床試験成績を考慮した上で、「7.R.3.8 その他」の項に記載する。

表 12 反復投与毒性試験

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
雌雄ラット (Wistar)	経口	4 週間 (QD) + 回復 4 週間	0 ^{a)} 、50、200、600	≥50: 網状赤血球数高値、脾臓・副腎・肝臓重量高値、脾臓髓外造血亢進 (雌雄) ≥200: 口周囲透明分泌物付着、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値低値、血中 AST 高値、ハーダー腺変性 (雌雄)、流涎過多、胆汁酸高値 (雄)、MCHC 低値、血中 ALT 高値、肝臓炎症、肝臓髓外造血亢進 (雌) 600: 体重増加抑制、摂餌量低値、白血球数高値、血中ビリルビン高値、血中無機リン低値、尿 pH 高値、副腎皮質肥大、十二指腸粘膜肥厚・過形成 (雌雄)、口周囲創傷、体重低値、MCHC 低値、血中 ALT 高値、血中カルシウム低値、尿量高値、尿比重低値 (雄)、胆汁酸高値、血中コレステロール高値 (雌) 回復期間終了後 体重低値、体重増加抑制 (雌雄)、副腎重量高値 (雌)	—	4.2.3.2-2
雌雄ラット (Wistar)	経口	13 週間 (QD)	0 ^{b)} 、200	<u>死亡例</u> 200: 2/20 例 (雌) 胸腺リンパ球壊死・実質消失、脾臓リンパ球枯渇、前胃炎症・潰瘍、肛門直腸移行部炎症 <u>生存例</u> 200: 口周囲透明分泌物付着、異常呼吸音、体重増加抑制、摂餌量低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値低値、網状赤血球数・白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数高値、血中 ALT 高値、脾臓・副腎・肝臓重量高値、肝臓小葉中心性肝細胞肥大、副腎皮質肥大、脾臓髓外造血亢進・色素沈着増加、大腿骨骨髓細胞充実性増加、ハーダー腺変性・萎縮・単核細胞浸潤 (雌雄)、耳介冷触感、MCV 高値、血小板数高値、血中総タンパク・アルブミン・グロブリン・トリグリセリド低値 (雄)、活動性低下、全身蒼白、血中 AST・ビリルビン・コレステロール高値、肝臓胆管過形成・混合細胞浸潤・単核細胞浸潤、胸骨骨髓細胞充実性増加 (雌)	—	4.2.3.2-3
		26 週間 (QD) + 回復 4 週間	0 ^{b)} 、15、50、200	≥15: 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値低値、網状赤血球数高値、肝臓肝細胞壊死 (雄)、肝臓混合細胞浸潤、ハーダー腺変性・萎縮・単核細胞浸潤 (雌) ≥50: 好中球数高値、脾臓重量高値、肝臓小葉中心性肝細胞肥大、ハーダー腺変性・萎縮・単核細胞浸潤 (雄)、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値低値、網状赤血球数高値、血中 ALT 高値、肝臓色素沈着増加・細胞好塩基性化 (雌) 200: 口周囲透明分泌物付着、異常呼吸音、不整呼吸、粗毛、体重増加量低値、摂餌量低値、白血球数・リンパ球数・単球数高値、血中総タンパク・アルブミン低値、副腎・肝臓重量高値、肝臓胆管過形成、副腎皮質肥大、脾臓髓外造血亢進・色素沈着増加、骨髓細胞充実性増加 (雌雄)、MCV・MCHC 高値、血小板数高値、血中 ALT 高値、血中トリグリセリド・グロブリン低値 (雄)、耳介・足冷触感、耳介蒼白、好中球数高値、血中 AST・ビリルビン・コレステロール高値、血中カルシウ		

²⁵⁾ 国際共同第 I 相試験 (X2101 試験) において、本薬 40 mg を BID で経口投与した際の第 29 日目における本薬の AUC_{0-24h}。

				ム低値、脾臓重量高値、肝臓肝細胞壊死・小葉中心性肝細胞肥大・単核細胞浸潤（雌） 回復期間終了後 脾臓色素沈着増加、ハーダー腺変性・萎縮・単核細胞浸潤（雌雄）		
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4 週間 (QD) +回復 4 週間	0 ^{a)} 、3、 15、60	≥3：膵臓腺房細胞変性・壊死（雄） ≥15：網状赤血球数高値、血中アミラーゼ・リパーゼ高値、膵臓線維化（雌雄）、膵臓腺房細胞変性・壊死（雌） 60：液状便、粘液便、無便、嘔吐、流涎過多、体重・摂餌量低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値・MCHC 低値、MCV・血小板数高値、血中コレステロール・ビリルビン高値、脂肪細胞肥厚、結腸変色（雌雄）、削瘦、活動性低下、脱水、頭部傾斜、皮膚隆起部位、前立腺重量低値、膵臓大型化・肥厚・変色・癒着、十二指腸・空腸・回腸・膀胱変色、膵臓萎縮（雄）、血中 ALT・AST・ALP・胆汁酸高値、膵臓小型化（雌） 回復期間終了後 膵臓小型化・線維化・腺房細胞再生性変化（雄）	—	4.2.3.2-5
雌雄カニク イザル	経口	13 週間 (QD) +回復 4 週間	0 ^{b)} 、10、 30、100 ^{d)}	≥30：血中ビリルビン・グロブリン・コレステロール高値（雌雄）、血中総タンパク高値（雄）、体重・摂餌量低値、体重増加抑制、ヘマトクリット値低値、網状赤血球数高値（雌） 100：嘔吐、流涎、赤血球数・ヘモグロビン低値、好酸球数・APTT 高値、血中尿素窒素・クレアチニン高値、肝臓・腎臓重量高値、副腎変色、肝臓肝細胞肥大、腎臓尿細管上皮細胞肥大、副腎空胞化減少（雌雄）、体重・摂餌量低値、体重増加抑制、ヘマトクリット値低値、網状赤血球数高値（雄）、下痢、軟便、白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数・好塩基球数・大型非染色細胞数高値、血中総タンパク・無機リン高値（雌） 回復期間終了後 なし	30	4.2.3.2-7
雌雄カニク イザル	経口	39 週間 (QD)	0 ^{*b)} 、3、 15、50	≥3：副腎重量高値（雌雄） ≥15：副腎皮質空胞化減少（雄） 50：流涎過多、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値低値、網状赤血球数高値、血中ビリルビン・コレステロール高値、肝臓重量高値、肝臓肝細胞肥大、胸腺・胸骨骨髓色素沈着（雌雄）、副腎皮質空胞化減少（雌）	50	4.2.3.2-8

a) 7.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び 7.5%コポリビドンを含むリン酸緩衝生理食塩液、b) 0.5%メチルセルロース及び 0.5%ポリソルベート 80 を含む水溶液、c) 1.8%ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び 1.8%コポリビドンを含むリン酸緩衝生理食塩液、d) 100 mg/kg/日群の雌 1 例は一般状態悪化のため投与 44～49 日目に休薬された。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験、ラット 4 週間反復投与毒性試験に組み込み、末梢血幼若赤血球を用いた *in vivo* 小核試験が実施され（表 13）、本薬の遺伝毒性は陰性と判断された。

表 13 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA97a、 TA102	S9-/+	0 ^{a)} 、5、15.81、50、158.1、500、 1,581、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-2
	小核試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (3 時間)	0 ^{a)} 、10、40、75 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-4
			S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、5、30、50 µg/mL	陰性	
			S9+ (3 時間)	0 ^{a)} 、10、40、70 µg/mL	陰性	
in vivo	小核試験	雌雄ラット (Wistar)、 4 週間、経口、末梢血		0 ^{b)} 、50、200、600 mg/kg	陰性	4.2.3.3.2-1

a) DMSO、b) 7.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び 7.5%コポリビドンを含むリン酸緩衝生理食塩液

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 14)。ラットにおいて初期胚発生への影響、ラット及びウサギにおいて外表及び内臓奇形が認められた。ラットにおける胚・胎児に対する無毒性量 (25 mg/kg/日) を反復投与した際の本薬の曝露量 (AUC_{0-24h}: 14,500 ng・h/mL) は、臨床曝露量 (AUC_{0-24h}: 10,525 ng・h/mL)²⁵⁾ と比較して約 1.4 倍であった。また、ウサギにおける胚・胎児に対する無毒性量 (15 mg/kg/日) を反復投与した際の本薬の曝露量 (AUC_{0-24h}: 11,300 ng・h/mL) は、臨床曝露量 (AUC_{0-24h}: 10,525 ng・h/mL)²⁵⁾ と比較して約 1.1 倍であった。

上記の試験成績より、本薬は胚・胎児毒性及び催奇形性を有するものの、本薬は重篤かつ治療選択肢の限られた進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることを考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する、と申請者は説明している。

表 14 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
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (Wistar)	経口	雄：交配 4 週間前～交配期間 雌：交配 2 週間前～妊娠 6 日 (QD)	0 ^{a)} 、10、50、200	親動物 ≥ 50：流涎、下顎・鼻腔周囲被毛湿潤 (雄) 200：下顎・鼻腔周囲被毛湿潤 (雌) 初期胚 200：生存胎児数・着床数低値、早期吸収胚数・着床後胚死亡率高値	親動物 (一般毒性)：200 親動物 (生殖能)：50 初期胚発生：50	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～17 日 (QD)	0 ^{a)} 、25、150、600	母動物： 死亡又は瀕死例 600 ^{b)} ：5/24 例 活動性低下、筋緊張性低下、円背位、脱水、立毛、眼瞼下垂、衰弱、冷触感、体重・摂餌量低値、胃限局的陥凹・隆起・暗調・淡色部位・肥厚・拡張、胃・小腸・大腸水溶	母動物 (一般毒性)：150 胚・胎児：25	4.2.3.5.2-1

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
					性・ゼラチン状異常内容物貯留、 副腎腫脹 生存例 150：摂餌量低値 胚・胎児： ≥25：胎児体重高値、舌骨不完全 骨化 ^{o)} 、第1腰椎/14胸椎骨化中心 ^{o)} 150：全身性浮腫 ^{d)} 、口蓋裂 ^{d)} 、巨 心 ^{d)} 、心嚢液貯留 ^{d)} 、大動脈弓狭窄 ^{d)} 、 腕頭動脈欠損 ^{o)} 、腎乳頭小型 ^{o)} 、 尿管拡張 ^{o)} 、頭頂骨・頭頂間骨不完 全骨化 ^{o)} 、胸骨分節癒合 ^{o)} 、第5・ 6胸骨分節未骨化・不完全骨化・半 二分骨化・二分骨化 ^{o)} 、対側骨化中 心・短小過剰肋骨 ^{o)}		
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠7日～ 20日 (QD)	0 ^{a)} 、15、50、 300	母動物： 安楽死例 300 ^{e)} ：6/20例 体重・摂餌量低値、消瘦、糞量減 少、液状便、活動性低下、脱水、 胃暗調・陥凹巣・拡張・肥厚、盲 腸・結腸液状・粘液状内容物、結 腸肥厚、脾臓腫大 生存例 50：糞量減少、妊娠子宮重量低値 胚・胎児： 50：吸収胚数・着床後胚死亡率高 値、生存胎児数・雌胎児数低値、 胎児雄性比高値、大動脈拡張 ^{d)} 、大 動脈弓拡張 ^{d)} 、総動脈幹遺残 ^{d)} 、左 房室弁欠損 ^{d)} 、心室中隔欠損 ^{d)} 、肺 動脈閉鎖 ^{d)}	母動物（一般 毒性）：50 胚・胎児：15	4.2.3.5.2-3

a) 0.5%メチルセルロース及び0.5%ポリソルベート80を含む水溶液、b) 600 mg/kg/日群の母動物（3例）を妊娠7～12日に切迫屠殺（子宮内検査及び胎児検査未実施）、c) 変異所見、d) 奇形所見、e) 300 mg/kg/日群の母動物（6例）を妊娠13～14日に安楽死処分（子宮内検査及び胎児検査未実施）

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 皮膚感作性試験

マウスを用いた皮膚感作性試験が実施された（表15）。当該試験結果から、本薬は皮膚感作性を有する、と申請者は説明している。

表15 皮膚感作性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
局所リンパ節試験	雌マウス (Balb/c)	両耳介背部に0.25、2.5、25%溶液 及び溶媒対照（N,N-ジメチルホル ムアミド）をQDで3日間塗布	0.25%：リンパ節細胞数指数 1.65 皮膚感作性あり	4.2.3.6-1

5.6.2 光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験及びマウスを用いた皮膚光感作性試験が実施された（表 16）。当該試験結果から、本薬は光毒性及び光感作性を有する、と申請者は説明している。また、マウスを用いた皮膚光感作性試験での無毒性量（60 mg/kg）における C_{max} （12,000 ng/mL）は、臨床曝露量（ C_{max} ：793 ng/mL）²⁶⁾ の約 15 倍であった。

なお、光毒性の及ぼす影響に関する機構の判断については、本薬の安全性に係る臨床試験成績を考慮した上で、「7.R.3.7 光線過敏症」の項に記載する。

表 16 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0 ^{a)} 、0.100、0.316、1.00、3.16、10.0、31.6、100、316 μ mol/L UV-A（50 分、5.1 J/cm ² ）を照射	光毒性あり (PIF：42)	4.2.3.7.7-1
皮膚光感作性試験	雌マウス (Balb/c)	0 ^{b)} 、60、200、600 mg/kg/日を QD で 3 日間経口投与し、各投与日の投与終了後に UV-A（45～75 分間、10 J/cm ² ）を照射	200 mg/kg/日以上で光感作性あり	4.2.3.7.7-2

a) DMSO、b) 4.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び 4.5%コポリビドンを含むリン酸緩衝生理食塩液

5.6.3 毒性の発現機序に関する試験

イヌで認められた膵毒性（5.3 参照）の発現機序を検討することを目的とした試験が実施された（表 17）。その結果、本薬の膵毒性の発現機序は明確には解明されなかった。

なお、膵臓への影響に関する機構の判断については、本薬の安全性に係る臨床試験成績を考慮した上で、「7.R.3.5 膵炎」の項に記載する。

表 17 毒性の発現機序に関する試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄イヌ (ビーグル)	0 ^{a)} 、60 mg/kg/日を QD で 3 又は 7 日間経口投与し、膵臓の病理組織学的検査、透過型電子顕微鏡検査及び遺伝子発現解析等を実施	血中アミラーゼ・リパーゼ・膵リパーゼ免疫活性・CRP・トリプシン様免疫活性高値、膵臓肥厚・浮腫、膵腺房・腺管細胞変性・線維増殖・浮腫・混合細胞浸潤、浸潤細胞・線維組織 Ki67 陽性細胞 <u>透過型電子顕微鏡検査</u> 膵腺房細胞チモゲン顆粒減少・核内核小体・ヘテロクロマチン消失・クロマチン辺縁分布・核凝縮・核溶解を伴う変性、腺房周辺細胞外コラーゲン沈着・炎症細胞・線維芽細胞細胞数・突起増加 <u>遺伝子発現解析</u> 上皮間葉転換・活性化膵星細胞・筋線維芽細胞遺伝子シグネチャー発現量増加、腺房細胞分化腺房細胞関連遺伝子シグネチャー発現量減少、膵導管・膵導管前駆細胞分化及びマクロファージ関連遺伝子シグネチャー発現量増加、膵臓関連転写因子 (PTF1a) 発現低下 (<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション)	4.2.3.7.3-2 (参考)

a) 0.5%メチルセルロース及び 0.5%ポリソルベート 80 を含む水溶液

5.6.4 不純物の安全性評価

ICH Q3B ガイドラインで規定された安全性確認の必要な閾値を超える規格値が設定されている製剤の不純物である類縁物質A*の安全性を確認することを目的として、ラットを用いた4週間反復投与毒性試験が実施された（表18）。その結果、不純物曝露に関連した毒性所見は認められなかった。また、*in silico* 解

²⁶⁾ 国際共同第 I 相試験（X2101 試験）において、本薬 40 mg を BID で経口投与した際の第 29 日目における本薬の C_{max} （6.2.1.1 参照）。

析により警告構造が認められた 17 種類の不純物の Ames 試験が実施され、6 種類の不純物で変異原性が認められたことから、当該不純物については、ICHM7 ガイドラインに基づき管理する、と申請者は説明している。

表 18 不純物の一般毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	4 週間 (QD)	0 ^{a)} 、50 ^{b)} 、200 ^{b)}	不純物に由来する毒性所見は認められない	4.2.3.7.6-20

a) 0.5%メチルセルロース及び 0.5%ポリソルベート 80 を含む水溶液、b) 本薬に不純物 類縁物質A*を 〇.〇%含む

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

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の 〇.〇 の経口製剤としてカプセル剤及び錠剤、本薬の経口製剤として錠剤及び市販予定錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された (表 19)。なお、市販予定錠剤の 20 mg 錠と 40 mg 錠との間の生物学的同等性は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号)に従って実施された溶出試験により確認されている。

表 19 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
〇.〇 カプセル剤 (5、20 及び 50 mg)	海外第 I 相試験 (A2101 試験 ^{*1} 及び A2104 試験 ^{*1})、国際共同第 I 相試験 (X2101 試験)
〇.〇 錠剤 (20 mg)	海外第 I 相試験 (A2101 試験)
錠剤 (20 及び 50 mg)	海外第 I 相試験 (A2101 試験 ^{*2})、国際共同第 I 相試験 (X2101 試験)
市販予定錠剤 (20 及び 40 mg)	国内第 I 相試験 (A1101 試験 ^{*3})、国際共同第 I 相試験 (X2101 試験)、国際共同第 III 相試験 (A2301 試験)、海外第 I 相試験 (E2101 試験 ^{*3} 、A2103 試験 ^{*3} 、A2104 試験 ^{*3} 、A2105 試験 ^{*3} 、A2106 試験 ^{*3} 、A2107 試験 ^{*3})

*1: 20 mg カプセル剤が用いられた、*2: 20 mg 錠が用いられた、*3: 40 mg 錠が用いられた

6.1.1 定量法

ヒト血漿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 1.00 ng/mL であった。

6.1.2 国内臨床試験

6.1.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-1: A1101 試験<20 〇 年 〇 月～〇 月>)

健康成人 23 例 (PK 解析対象は 23 例) を対象に、ラベプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 3 期²⁷⁾ 非盲検試験が実施された。用法・用量は、第 1 期

²⁷⁾ 事前に規定した基準 (本薬単独投与時に対するラベプラゾール併用投与時における本薬の AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比がいずれも 0.70 未満) を満たさなかったことから、ファモチジン (H₂ 受容体拮抗剤) 併用投与時における本薬の PK を検討する第 3 期は実施されなかった。

では第1日目に本薬 40 mg を空腹時²⁸⁾ に経口投与、第2期では第1～4日目にラベプラゾール 20 mg を QD で経口投与するとともに、第4日目に本薬 40 mg を空腹時²⁸⁾ に経口投与することとされ、各投与期の休薬期間は4日間とされた。

本薬単独投与時に対するラベプラゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.908 [0.849, 0.972] 及び 0.986 [0.959, 1.01] であった。以上より、本薬とプロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用により、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低い、と申請者は説明している。

6.1.3 海外臨床試験

6.1.3.1 海外第I相試験 (CTD 5.3.1.1-1 : E2101 試験 グループ 2<20 年 月～20 年 月>)

健康成人 24 例 (PK 解析対象は 24 例) を対象に、本薬 (市販予定錠剤) の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 40 mg を空腹時²⁸⁾、低脂肪食 (総カロリー 400 kcal 以下のうち脂質 20%未満) 又は高脂肪食 (総カロリー約 800～1,000 kcal のうち脂質 50%) 摂取後に単回経口投与することとされ、各投与期の休薬期間は7日間とされた。

空腹時投与に対する①低脂肪食後投与及び②高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.652 [0.576, 0.739] 及び 0.700 [0.631, 0.776] 並びに②0.318 [0.282, 0.360] 及び 0.377 [0.341, 0.417] であった。食事の摂取及び脂肪含有量の増加に伴い本薬の曝露量が低下した理由について、食事の摂取に伴い分泌される胆汁酸によって本薬の膜透過性が低下したことが考えられる、と申請者は説明している。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とクラリスロマイシン、イトラコナゾール、リファンピシン、キニジン又はイマチニブとの併用投与時について検討された。また、ワルファリン、ミダゾラム又はレパグリニドの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第I相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : X2101 試験 Arm 1<2014 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 1 月 6 日] >)

前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 及び CML-AP 患者 200 例 (PK 解析対象は 197 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 10～200 mg を空腹時に BID で経口投与、又は本薬 80～200 mg を空腹時に QD で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであった。本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は、BID 投与では用量比を上回って増加した一方で、QD 投与では概ね用量に比例して増加した。本薬 40 mg BID 投与時における本薬の累積比²⁹⁾ は 1.65 であった。第 15 日目と第 29 日目との間で本薬の曝露量は概ね同程度であったことから、第 15 日目までに定常状態に到達すると考える、と申請者は説明している。

²⁸⁾ 10 時間以上 (一晚) 絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

²⁹⁾ 第 1 日目の AUC_{last} に対する第 29 日目の AUC_{last} の比。

表 20 本薬の PK パラメータ

用法・用量	投与日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
10 mg BID	1	1	123	3.00	534	—
	15	1	211	2.17	1,010	—
	29	1	169	2.00	922	—
20 mg BID	1	14	233 (39.1)	2.07 (1.83, 3.10)	990 (41.0)	—
	15	5	325 (33.7)	2.98 (1.97, 4.07)	1,792 (35.0)	—
	29	13	394 (89.2)	2.03 (1.25, 6.00)	1,936 (77.3) ^{*2}	—
40 mg BID	1	30	537 (74.3)	2.10 (1.95, 5.62)	2,247 (69.3)	—
	15	12	718 (57.0)	2.11 (1.97, 4.03)	3,786 (53.0)	—
	29	30	793 (48.9)	2.01 (1.00, 6.00)	3,967 (49.6)	—
80 mg BID	1	12	1,284 (37.0)	2.88 (1.00, 3.93)	5,458 (37.1)	—
	15	11	2,046 (29.0)	2.13 (2.00, 3.00)	10,908 (41.0)	—
	29	11	2,030 (39.6)	2.02 (1.50, 3.97)	10,813 (47.5)	—
150 mg BID	1	13	2,278 (50.8)	2.03 (1.92, 4.00)	10,414 (43.1)	—
	15	12	3,573 (42.6)	2.00 (1.92, 4.07)	19,873 (55.5)	2.88 ^{*3}
	29	10	3,298 (48.5)	2.00 (1.97, 3.00)	17,711 (59.6)	—
160 mg BID	1	11	2,526 (65.5)	2.10 (0.83, 5.98)	9,836 (65.0)	—
	15	11	4,093 (38.9)	2.17 (1.00, 3.92)	21,912 (40.9)	—
	29	10	4,571 (35.3)	2.02 (1.87, 3.03)	24,221 (40.8)	—
200 mg BID	1	61	3,465 (33.6)	2.03 (0.95, 7.28)	14,870 (33.4)	2.00、3.12 ^{*4}
	15	23	5,434 (32.9)	2.10 (0.50, 4.00)	30,274 (31.0)	—
	29	54	5,642 (39.9)	2.00 (0.90, 7.03)	29,925 (41.3)	—
80 mg QD	1	18	1,158 (46.5)	2.06 (1.13, 6.00)	10,752 (42.9)	7.93 (16.1) ^{*5}
	15	16	1,511 (35.8)	2.15 (1.02, 4.37)	13,703 (33.7)	8.88 (14.1) ^{*6}
	29	17	1,781 (23.3)	2.00 (0.95, 4.10)	15,001 (28.3)	8.39 (12.6) ^{*7}
120 mg QD	1	22	2,119 (28.8)	2.04 (1.13, 7.65)	16,874 (31.5)	8.06 (13.3) ^{*8}
	15	20	2,300 (31.4)	2.03 (0.98, 4.00)	19,721 (32.9)	8.79 (10.7) ^{*7}
	29	20	2,453 (28.1)	2.00 (1.00, 3.17)	20,729 (32.0)	8.49 (12.5) ^{*9}
200 mg QD	1	12	3,759 (35.6)	2.00 (1.08, 4.02)	29,861 (39.8)	8.90 (13.6) ^{*10}
	15	8	4,005 (36.0)	2.05 (1.00, 4.00)	38,155 (36.7)	8.80 (16.4) ^{*11}
	29	10	4,161 (46.1)	2.02 (2.00, 3.00)	36,196 (41.8)	8.39 (16.0) ^{*12}

幾何平均値（幾何変動係数％）（n＝1 又は 2 の場合は個別値）、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：n＝12、*3：n＝1、*4：n＝2、*5：n＝14、*6：n＝9、*7：n＝11、*8：n＝17、*9：n＝15、*10：n＝7、*11：n＝4、*12：n＝8、—：算出せず

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：A2102 試験＜20 年 月～ 月＞）

健康成人 4 例（PK 解析対象は 4 例）を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、¹⁴C 標識体 80 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 24 時間後までの血漿中には、主に未変化体、M30.5 (o-グルクロン酸抱合体) 及び M44 (酸化体) が検出された（総放射能の AUC_{24h} に対する割合は、それぞれ 92.7、4.93 及び 1.88%）。

投与 168～216 時間後まで³⁰⁾ の放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下、同様）はそれぞれ 80.0 及び 11.0%であった。投与 48 時間後までの尿中には、主に M30.5 及び未変化体が出検された（それぞれ 7.0 及び 2.5%）。投与 96 又は 168 時間後まで³¹⁾ の糞中には、主に未変化体、M39（ピ

³⁰⁾ 2/4 例では、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率の合計が 90%以上であったことから、投与 168 時間以降の放射能の尿及び糞中排泄率は検討されなかった。また、1/4 例では、投与 192～216 時間後の糞検体が得られなかったことから、投与 192 時間後までの放射能の糞中排泄率が算出された。

³¹⁾ 1/4 例では投与 168 時間後までの糞中代謝物が検討された。なお、当該患者における投与 168 時間後までの放射能の糞中排泄率は 79.2%であり、その他の患者における投与 96 時間後までの放射能の糞中排泄率は 74.9～79.9%であった。

ロリジノール環の酸化的開環体) 及び M43.3 (ピロリジノール環の酸化的開環及び脱炭酸体) が検出された (それぞれ 56.7、7.8 及び 4.6%)。

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 クラリスロマイシン、イトラコナゾール、リファンピシン又はキニジンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-3 : A2107 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康成人 79 例 (PK 解析対象は 79 例)³²⁾ を対象に、クラリスロマイシン及びイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)、リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) 並びにキニジン (P-gp 阻害剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされた³³⁾。

コホート 1 及び 6 : 第 1 及び 9 日目に本薬 40 mg を空腹時に経口投与するとともに、第 5~12 日目にイトラコナゾール (コホート 1 : 液剤、コホート 6 : カプセル剤) 200 mg を QD で経口投与。

コホート 2 : 第 1 及び 7 日目に本薬 40 mg を空腹時に経口投与するとともに、第 5~10 日目にキニジン 300 mg を TID で経口投与。

コホート 3 : 第 1 及び 9 日目に本薬 40 mg を空腹時に経口投与するとともに、第 5~10 日目にリファンピシン 600 mg を QD で経口投与。

コホート 5 : 第 1 及び 9 日目に本薬 40 mg を空腹時に経口投与するとともに、第 5~12 日目にクラリスロマイシン 500 mg を BID で経口投与。

本薬単独投与時に対するイトラコナゾール、キニジン、リファンピシン及びクラリスロマイシン併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、表 21 のとおりであった。

表 21 P-gp 阻害剤、並びに強い CYP3A 阻害剤及び誘導剤による本薬の PK に及ぼす影響

コホート	併用薬	幾何平均値の比 [90%CI]	
		C_{max}	AUC_{inf}
1	イトラコナゾール (液剤*1、強い CYP3A 阻害剤)	0.499 [0.419, 0.594]	0.598 [0.509, 0.703]
2	キニジン (P-gp 阻害剤)	0.887 [0.778, 1.01]	0.871 [0.786, 0.966]
3	リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤)	1.09 [0.996, 1.20]	0.851 [0.804, 0.902]
5	クラリスロマイシン (強い CYP3A 阻害剤)	1.19 [1.10, 1.30]	1.36 [1.27, 1.46]
6	イトラコナゾール (カプセル剤*2、強い CYP3A 阻害剤)	1.04 [0.908, 1.20]	1.04 [0.938, 1.15]

*1 : HP- β -CD を含有する、*2 : HP- β -CD を含有しない

上記の結果において、キニジン及びリファンピシンとの併用により本薬の曝露量に明確な影響は認められなかったことから、本薬と P-gp 阻害剤及び CYP3A 誘導剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。また、クラリスロマイシンとの併用による本薬の曝露量の増加の程度は限定的であったこと、及びイトラコナゾールとの薬物動態学的相互作用に関する考察 (6.R.2 参照) を考慮すると、本薬と CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要である、と申請者は説明している。なお、本薬とイトラコナゾールとの薬物動態学的相互作用 (コホート 1 及び 6) については、「6.R.2 薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

³²⁾ コホート 1、2、3、5 及び 6 で、それぞれ 18、19、18、14 及び 10 例 (PK 解析対象は、それぞれ 18、19、18、14 及び 10 例) が対象とされた。

³³⁾ コホート 3 において、事前に規定した基準 (本薬 40 mg 単独投与に対するリファンピシン併用投与時における本薬の AUC_{last} 及び AUC_{inf} 幾何平均値の比が 0.3 以上 0.7 以下) を満たさなかったことから、コホート 4 (本薬 200 mg とリファンピシンとの薬物相互作用の検討) は実施されなかった。

6.2.3.2 イマチニブとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.1.1-1：E2101 試験 グループ 1<20 年 月～20 年 月>）

健康成人 23 例（PK 解析対象は 23 例）を対象に、イマチニブが本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 9 日目に本薬 40 mg を低脂肪食摂取後に経口投与するとともに、第 5～12 日目にイマチニブ 400 mg を QD で経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するイマチニブ併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.59 [1.45, 1.75] 及び 2.08 [1.93, 2.24] であった。

上記の結果を踏まえ、本薬の消失には CYP3A4、UGT 及び BCRP を含む複数の経路が関与していること（4.3.1、4.5.3 等参照）、イマチニブは CYP3A、UGT 及び BCRP に対する阻害作用を示す旨が報告されていること（Pharm Res 2016; 33: 1204-19 等）等から、イマチニブ併用投与時に認められた本薬の曝露量の増加は、イマチニブが本薬の消失に関与する複数の経路（CYP3A、UGT 及び BCRP）を阻害したことと起因すると考えられる。しかしながら、①イマチニブを含め、CYP3A、UGT 及び BCRP に対する阻害作用を有する薬剤は限られること、並びに②当該薬剤が臨床において本薬と併用される可能性は低いことから、当該薬剤との併用投与に関する注意喚起は不要である、と申請者は説明している。

6.2.3.3 ワルファリン、ミダゾラム又はレパグリニドとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-2：A2106 試験<20 年 月～20 年 月>）

健康成人 47 例（PK 解析対象は 47 例）³⁴⁾ を対象に、本薬がワルファリン（CYP2C9 基質）、ミダゾラム（CYP3A 基質）又はレパグリニド（CYP2C8 基質）の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされた。

ステージ 1：第 1 及び 11 日目にカクテル基質（ワルファリン 5 mg 及びミダゾラム 4 mg）を経口投与するとともに、第 9～13 日目に本薬 40 mg を空腹時に BID で経口投与。

ステージ 2：第 1 及び 5 日目にレパグリニド 0.5 mg を経口投与するとともに、第 3～5 日目に本薬 40 mg を空腹時に BID で経口投与。

ワルファリン、ミダゾラム及びレパグリニド単独投与時に対する本薬併用投与時における S-ワルファリン、ミダゾラム及びレパグリニドの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、表 22 のとおりであった。

表 22 本薬による各 CYP 分子種基質の PK に及ぼす影響

ステージ	測定対象	幾何平均値の比 [90%CI]	
		C_{max}	AUC_{inf}
1	S-ワルファリン（CYP2C9 基質）	1.08 [1.04, 1.13]	1.41 [1.37, 1.45]
	ミダゾラム（CYP3A 基質）	1.11 [0.957, 1.28]	1.28 [1.15, 1.43]
2	レパグリニド（CYP2C8 基質）	1.14 [1.01, 1.28]	1.08 [1.02, 1.14]

上記の結果に基づき、本薬と CYP2C8 及び 3A 基質との併用により、臨床的に意義のある薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えること等から、本薬と CYP2C8 及び 3A 基質との併用投与に関する注意喚起は不要である、と申請者は説明している。なお、本薬と CYP2C9 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.R.2 薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

³⁴⁾ ステージ 1 及び 2 でそれぞれ 22 及び 25 例（PK 解析対象はそれぞれ 22 及び 25 例）が対象とされた。

6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-1：A2103 試験＜2016 年 5 月～2017 年 7 月＞）

健康成人 8 例（PK 解析対象は 8 例）、並びに軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者 24 例（各 8 例、PK 解析対象は各 8 例）を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 40 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 23 のとおりであった。

表 23 肝機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害を有する患者/健康成人)	
				C _{max}	AUC _{inf}
結合形+非結合形					
正常	578 (15.1)	4,910 (21.1)	8.15 (21.1)	—	—
軽度	731 (19.0)	5,980 (34.2)	6.69 (34.2)	1.26 [1.05, 1.52]	1.22 [0.964, 1.54]
中等度	568 (14.0)	5,050 (23.8)	7.93 (23.8)	0.983 [0.819, 1.18]	1.03 [0.813, 1.30]
重度	746 (33.2)	8,160 (32.0) *	4.90 (32.0) *	1.29 [1.08, 1.55]	1.66 [1.30, 2.12] *
非結合形					
正常	5.30 (14.7)	45.0 (18.6)	—	—	—
軽度	6.32 (27.3)	51.7 (32.3)	—	1.19 [1.01, 1.41]	1.15 [0.919, 1.44]
中等度	5.26 (16.2)	46.7 (26.3)	—	0.993 [0.839, 1.18]	1.04 [0.831, 1.30]
重度	6.34 (19.6)	67.9 (28.2) *	—	1.20 [1.01, 1.42]	1.51 [1.20, 1.90] *

幾何平均値（幾何変動係数%）、n=8、*：n=7、—：算出せず

上記の結果に基づき、以下の点等から、肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である、と申請者は説明している。

- 軽度及び中程度の肝機能障害は本薬の PK に明確な影響を及ぼさなかったこと。
- 健康成人と比較して重度の肝機能障害を有する患者で本薬の曝露量が高値を示したものの、忍容可能な安全性プロファイルが示された国際共同第 I 相試験（X2101 試験）における本薬の曝露量（6.2.1.1 及び 7.1.2.1 参照）を考慮すると、重度の肝機能障害を有する患者における本薬の曝露量の増加が安全性上問題となる可能性は低いこと。

6.2.5 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-2：A2105 試験＜2018 年 11 月～2019 年 4 月＞）

健康成人 6 例（PK 解析対象は 6 例）、及び重度の腎機能障害（体表面積未補正の eGFR が 30 mL/min 未満）を有する患者 8 例（PK 解析対象は 8 例）を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 40 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 24 のとおりであった。なお、腎機能障害の重症度を eGFR (mL/min/1.73 m²) に基づき分類した場合³⁵⁾、健康成人（5 例）に対する重度の腎機能障害を有する患者（7 例）における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.06 [0.680, 1.66] 及び 1.57 [1.02, 2.42] であった。

³⁵⁾ 健康成人（6 例）のうち 1 例が軽度の腎機能障害、重度の腎機能障害患者（8 例）のうち 1 例が中等度の腎機能障害に分類された。

表 24 腎機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

腎機能障害の重症度	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	幾何平均値の比 [90%CI] (腎機能障害を有する患者/健康成人)	
					C _{max}	AUC _{inf}
結合形＋非結合形						
正常	6	564 (30.0)	5,550 (28.7)	7.21 (28.7)	－	－
重度	8	607 (52.1)	8,630 (50.7)	4.64 (50.7)	1.08 [0.719, 1.61]	1.56 [1.05, 2.30]
非結合形						
正常	6	6.97 (27.7)	68.6 (26.4)	583 (26.4)	－	－
重度	8	7.64 (51.1)	109 (44.1)	368 (44.1)	1.10 [0.740, 1.62]	1.58 [1.12, 2.25]

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず

上記の結果において、eGFR 又は体表面積未補正の eGFR のいずれの腎機能の指標に基づき腎機能障害の重症度を分類した場合でも、健康成人と比較して重度の腎機能障害を有する患者で本薬の曝露量が高値を示した。しかしながら、忍容可能な安全性プロファイルが示された国際共同第 I 相試験（X2101 試験）における本薬の曝露量（6.2.1.1 及び 7.1.2.1 参照）を考慮すると、重度の腎機能障害を有する患者における本薬の曝露量の増加が安全性上問題となる可能性は低いことから、当該患者に対する本薬の用量調節は不要である、と申請者は説明している。

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国際共同第 I 相試験（X2101 試験）の Arm1 及び Arm5 において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった 239 例のデータに基づき、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度の上昇に伴い ΔQTcF が延長することが示唆されたものの、臨床試験で検討された最大用量である本薬 200 mg を BID で反復経口投与した際の C_{max}（幾何平均値：5,589 ng/mL）における、ΔQTcF の 90%CI の上限値は 10 ms を下回ることが推定された。なお、臨床試験等における QT 間隔延長の発現状況、当該発現状況等に基づく QT 間隔延長の注意喚起に関する検討は、「7.R.3.4 心臓障害（QT 間隔延長を含む）」の項に記載する。

6.2.7 PPK 解析

国際共同第 I 相試験（X2101 試験）及び国際共同第 III 相試験（A2301 試験）で得られた本薬の PK データ（353 例、6,603 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：MONOLIX Version 2019 R2）。なお、本薬の PK は、ラグタイムのある一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、CL に 1 日あたりの用量の影響を組み込んだモデルが構築された。本薬の①CL、②V1 及び③ka に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、性別、人種（アジア人又は非アジア人）、人種（日本人又は非日本人）、腎機能障害³⁶⁾、T315I 変異の有無、製剤及び臨床試験、②体重並びに③製剤が検討された。その結果、（i）CL 及び（ii）ka に対する有意な共変量として、それぞれ（i）体重及び腎機能障害並びに（ii）製剤が選択された。当該共変量が本薬の PK パラメータに及ぼす影響はいずれも限定的であったことから、当該共変量が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

³⁶⁾ 体表面積未補正の eGFR（mL/min）が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度の腎機能障害と分類された。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅰ相試験（X2101 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（A2301 試験）における CML-CP 患者の結果に基づき、本薬の曝露量³⁷⁾（ C_{max} 、 C_{min} 及び 1 日あたりの AUC）と BCR-ABL 融合遺伝子の転写量（%BCR-ABL）との関連について、 E_{max} モデル等を用いて検討された。その結果、本薬の曝露量と BCR-ABL 融合遺伝子の転写量との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第Ⅰ相試験（X2101 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（A2301 試験）における CML-CP 及び CML-AP 患者の結果に基づき、本薬の曝露量³⁸⁾（ C_{max} 、 C_{min} 及び 1 日あたりの AUC）と①臨床検査値異常³⁹⁾、高血圧⁴⁰⁾、疲労/無力症及び Grade 3 以上の有害事象の発現率、②本薬の減量又は休薬に至った有害事象が発現するまでの期間、並びに③血清クレアチニンのベースラインからの変化量との関連について、それぞれ①ロジスティック回帰モデル、②拡張 Cox モデル及び③線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、①～③のいずれの検討項目も、本薬の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.9 本薬の PK の国内外差

以下の点等を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められていない、と申請者は説明している。

- 国内第Ⅰ相試験（A1101 試験）及び海外第Ⅰ相試験（A2104 試験）において、本薬（市販予定錠剤）40 mg を空腹時に単回経口投与した際の本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（表 25）。
- 国際共同第Ⅲ相試験（A2301 試験）の日本人患者と外国人患者との間で、本薬 40 mg を空腹時に BID で経口投与した際の第 8 日目における本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（表 25）。また、当該試験における第 8 日目のトラフ濃度（幾何平均値（幾何変動係数%））について、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと（日本人患者：303 (41.4) ng/mL、外国人患者：290 (58.5) ng/mL）。

表 25 本薬の PK パラメータ

試験名	測定日	対象	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{*1} (h)	AUC _{12h} (ng·h/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
A1101	単回	日本人	23	943 (27.4)	2.00 (1.00, 4.00)	—	9,200 (18.5)	12.6 (10.0)
A2104	投与後	外国人	20	672 (26.0)	2.04 (1.01, 4.99)	—	6,800 (27.5) ^{*2}	10.4 (11.1)
A2301	反復投与 第 8 日目	日本人	5	1,210 (18.8)	1.12 (0.983, 2.07)	6,450 (22.8)	6,310 (22.7)	—
		外国人	9	804 (51.6)	2.02 (1.00, 3.33)	5,370 (39.4) ^{*3}	4,560 (55.2)	—

幾何平均値（幾何変動係数%）、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：n=18、*3：n=8、—：算出せず

³⁷⁾ PPK 解析（6.2.7 参照）による推定値。

³⁸⁾ PPK 解析（6.2.7 参照）による推定値（該当する事象の発現前 5 日間の平均値。なお、本薬投与第 5 日目より前に該当する事象が発現した場合は、本薬投与開始から該当する事象が発現する前日までの平均値）。

³⁹⁾ 全 Grade 及び Grade 3 以上のアミラーゼ増加及びリパーゼ増加、Grade 3 以上の血小板数減少、好中球数減少及びヘモグロビン減少、Grade 2 以上の AST 増加、ALT 増加及び総ビリルビン増加、並びに全 Grade のトリグリセリド増加。

⁴⁰⁾ 収縮期血圧が 160 mmHg 以上又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上と定義された。

6.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、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 本薬の投与時期について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（E2101 試験）グループ 2 の結果、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、空腹時投与と比較して食後投与でそれぞれ約 35～68 及び 30～62%低下することが示唆された（6.1.3.1 参照）。また、国際共同第 III 相試験（A2301 試験）において、本薬の投与時期を「食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以上後」と規定することにより、本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

以上より、本薬は空腹時に投与することが適切であると考えことから、用法・用量に当該内容を明記した上で、用法・用量に関連する注意の項において、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間において本薬の投与は避ける旨を注意喚起する（7.R.6.1 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬とイトラコナゾール（液剤）及び CYP2C9 基質との併用投与について、それぞれ以下のように説明している。

① イトラコナゾール（液剤）との併用について：

海外第 I 相試験（A2107 試験）のコホート 1 の結果、イトラコナゾール（液剤、強い CYP3A 阻害剤）との併用により本薬の AUC_{inf} が約 40%低下した（6.2.3.1 参照）。当該結果に加えて、（i）当該コホートで用いられたイトラコナゾール（液剤）には添加剤として HP- β -CD⁴¹⁾ が含まれていること、（ii）HP- β -CD によりデキサメタゾンの溶解性は向上する一方で膜透過性は低下する旨が報告されていること（PLoS One 2013; 8: e68237）等を踏まえ、強い CYP3A 阻害剤及び HP- β -CD が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的として、A2107 試験にクラリスロマイシン（強い CYP3A 阻害剤）を用いたコホート 5 及びイトラコナゾール（HP- β -CD を含有しないカプセル剤）を用いたコホート 6 をそれぞれ追加し、当該影響を検討した。その結果、クラリスロマイシンとの併用による本薬の曝露量の増加の程度は限定的であり、また、イトラコナゾール（カプセル剤）との併用では本薬の曝露量に明確な影響は認められなかった（6.2.3.1 参照）。加えて、本薬と CD との相互作用について *in situ* で予備的に検討した結果、CD を添加した空腹時人工腸液において本薬の溶解性は向上した一方で膜透過性は低下した。以上の検討結果より、イトラコナゾール（液剤）との併用により本薬の曝露量が低下した原因は、イトラコナゾール（液剤）に含まれる HP- β -CD が本薬を消化管内で包接することにより、消化管における本薬の吸収が減少したことに起因すると考える。しかしながら、本薬の曝露量と有効性との間に明確な関連は認められなかったこと（6.2.8.1 参照）を考慮すると、イトラコナゾール（液剤）との併用により本薬の

⁴¹⁾ イトラコナゾール 200 mg（A2107 試験における 1 回用量）に添加剤として含まれる HP- β -CD の含量は 8 g であり、当該含量は、本邦で製造販売承認されているイトラコナゾール（液剤）の 1 回用量（200 mg）に含まれる HP- β -CD の含量と同一である。

有効性が減弱する可能性は低いことから、本薬とイトラコナゾール（液剤）との併用投与に関する注意喚起は不要である。

② CYP2C9 基質との併用について：

海外第 I 相試験（A2106 試験）の結果、本薬との併用により S-ワルファリンの AUC_{inf} は 1.41 倍高値を示した（6.2.3.3 参照）。本薬との併用時における S-ワルファリンの曝露量の増加の程度を考慮すると、治療域の狭い CYP2C9 基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。一方、上記以外の CYP2C9 基質については、本薬との併用により臨床的に意義のある曝露量の増加は認められないことから、当該基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

イトラコナゾール（液剤）との併用投与について、当該併用により本薬の曝露量が低下したこと（6.2.3.1 参照）、及び曝露量の低下の程度等を考慮すると、イトラコナゾール（液剤）との併用により本薬の有効性が減弱する可能性は低い旨の申請者の説明は根拠が薄弱である。したがって、本薬とイトラコナゾール（液剤）との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起することが適切であると判断した。

また、CYP2C9 基質との併用投与について、当該併用により S-ワルファリンの曝露量が増加したこと（6.2.3.3 参照）に加えて、曝露量の増加の程度を考慮すると、治療域の狭い CYP2C9 基質以外の CYP2C9 基質との併用により臨床的に意義のある曝露量の増加は認められない旨の申請者の説明は根拠が薄弱であること等から、治療域の広さにかかわらず、CYP2C9 基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起することが適切であると判断した。

7. 臨床的有效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 26 に示す国内第 I 相試験、国際共同第 I 相試験及び国際共同第 III 相試験各 1 試験、並びに海外第 I 相試験 6 試験の計 9 試験が提出された。また、参考資料として、表 26 に示す海外第 I 相試験 2 試験が提出された。

表 26 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	A1101	I	健康成人	23	本薬 40 mg を第 1 日目に単回経口投与（空腹時）後、ラベプラゾールとの併用で、本薬 40 mg を第 4 日目に単回経口投与（空腹時）	PK
	国際 共同	X2101	I	Arm 1～4： 前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 及び CML-AP 患者 Arm 5： 前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-BP 及び Ph 陽性 ALL 患者	317 ①200 ② 26 ③ 25 ④ 23 ⑤ 43	①Arm 1： （用量漸増パート） 本薬 10～200 mg を BID で単回経口投与、又は本薬 80、120 及び 200 mg を QD で単回経口投与（拡大パート） CML-CP 及び CML-AP 患者は本薬 40 mg を BID、T315I 変異を有する CML-CP 及び CML-AP 患者は本薬 200 mg を BID で単回経口投与 ②Arm 2：本薬とニロチニブを併用投与 ③Arm 3：本薬とイマチニブを併用投与 ④Arm 4：本薬とダサチニブを併用投与 ⑤Arm 5：本薬 40～280 mg を BID で単回経口投与	安全性 PK
		A2301	III	2つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者	233 ①157 ② 76	①本薬 40 mg を BID で経口投与（空腹時） ②ボスチニブ 500 mg を QD で経口投与（食後）	有効性 安全性 PK
	海外	E2101	I	健康成人	47 ①23 ②24	①グループ 1：本薬 40 mg を第 1 日目に単回経口投与（低脂肪食後）後、イマチニブとの併用で、第 9 日目に単回経口投与（低脂肪食後） ②グループ 2：本薬 40 mg を第 1、8 及び 15 日目に、単回経口投与（それぞれ空腹時、低脂肪食後及び高脂肪食後）	PK
		A2102	I	健康成人	4	本薬（ ¹⁴ C 標識体）80 mg を単回経口投与（空腹時）	PK
		A2103	I	健康成人又は肝機能障害患者	32	本薬 40 mg を単回経口投与（空腹時）	PK
		A2105	I	健康成人又は腎機能障害患者	14	本薬 40 mg を単回経口投与（空腹時）	PK
		A2106	I	健康成人	47 ①22 ②25	①ステージ 1：カクテル基質（ワルファリン及びミダゾラム）との併用で、本薬 40 mg を BID で 5 日間反復経口投与（空腹時） ②ステージ 2：レバグリニドとの併用で、本薬 40 mg を BID で 3 日間反復経口投与（空腹時）	PK
		A2107	I	健康成人	79 ①18 ②19 ③18 ④14 ⑤10	本薬 40 mg を第 1 日目に単回経口投与（空腹時）後、以下の薬剤との併用下で、①、③～⑤は第 9 日目、②は第 7 日目に、本薬 40 mg を単回経口投与（空腹時） ①コホート 1：イトラコナゾール（液剤） ②コホート 2：キニジン ③コホート 3：リファンピシン ④コホート 5：クラリスロマイシン ⑤コホート 6：イトラコナゾール（カプセル剤）	PK
参考	海外	A2101	I	健康成人	45 ①22 ②23	①本薬（塩酸塩として 40 mg、カプセル剤又は錠剤）を第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与 ②本薬（遊離塩基として 40 mg、カプセル剤又は錠剤）を第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与	PK
		A2104	I	健康成人	20	本薬 40 mg（カプセル剤又は錠剤）を第 1 及び 6 日目に経口投与	PK

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、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 7 試験が提出された（6.1 及び 6.2 参照）。当該試験において、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。

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-1 : A1101 試験<20 年 月 月～ 月 月>）

7.1.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1-1 : E2101 試験<20 年 月 月～20 年 月 月>）

7.1.1.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1 : A2102 試験<20 年 月 月～ 月 月>）

7.1.1.4 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-1 : A2103 試験<2016 年 5 月～2017 年 7 月>）

7.1.1.5 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-2 : A2105 試験<2018 年 11 月～2019 年 4 月>）

7.1.1.6 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-2 : A2106 試験<20 年 月 月～20 年 月 月>）

7.1.1.7 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-3 : A2107 試験<20 年 月 月～20 年 月 月>）

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2 : X2101 試験<2014 年 4 月～実施中〔有効性のデータカットオフ日：2020 年 4 月 2 日、安全性のデータカットオフ日：2021 年 1 月 6 日〕>）

前治療薬に抵抗性又は不耐容⁴²⁾ の CML-CP 及び CML-AP 患者（目標症例数：約 330 例、Arm 1 の用量漸増パート 60～70 例、Arm 1 の拡大パート最大 60 例、Arm 2～4⁴³⁾ の用量漸増パートそれぞれ 12～18 例、Arm 2～4 の拡大パートそれぞれ 10～12 例）、並びに前治療薬に抵抗性又は不耐容⁴⁴⁾ の CML-BP 及び Ph 陽性 ALL 患者（目標症例数：Arm 5：用量漸増パート 12～18 例、拡大パート 10～12 例）を対象に、本薬の安全性等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 10 の国又は地域、18 施設で実施された。以下、本審査報告書では、本薬単独投与が検討された Arm 1 及び Arm 5 に関する内容を中心に記載する。

Arm 1 及び Arm 5 の用法・用量は以下のとおり⁴⁵⁾ とされ、いずれの Arm も投与中止基準に該当しない限り、継続することとされた。

- Arm 1：（i）用量漸増パートでは、本薬 10、20、40、80、150、160 若しくは 200 mg を BID、又は本薬 80、120 若しくは 200 mg を QD で連日経口投与、（ii）拡大パートでは、スクリーニング時に、T315I 変異のない患者には本薬 40 mg を BID、T315I 変異を有する患者には本薬 200 mg を BID で連日経口投与。
- Arm 5⁴⁶⁾：用量漸増パートでは、本薬 40、80、160、200 又は 280 mg を BID で連日経口投与。

本試験に登録された Arm 1 200 例（用量漸増パート 132 例、拡大パート 68 例）及び Arm 5 43 例（用量漸増パートのみ）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は Arm 1 8

⁴²⁾ 試験の対象は、①2 つ以上の TKI 投与後に、再発、難治性又は不耐容と判断された患者、②1 つ以上の TKI 投与後に T315I 変異に関連する再発が認められ、かつ他に有効な治療がない患者のいずれかとされた。

⁴³⁾ Arm 2、3 及び 4 は、それぞれ、ニロチニブ、イマチニブ及びダサチニブとの併用コホートが設定された。

⁴⁴⁾ 1 つ以上の TKI 投与後に、再発、難治性又は不耐容と判断された患者。

⁴⁵⁾ CML 患者では第 2 サイクル（1 サイクル 28 日間）終了後以降、Ph 陽性 ALL 患者では第 1 サイクル終了後以降、同一被験者内の用量漸増が可能とされた。次用量への増量可否の判断は、本薬との因果関係が関連ありと判断された Grade 2 以上の非血液学的毒性の発現が認められないこと、及び MTD を超えないことが条件とされた。

⁴⁶⁾ Arm 5 では、データカットオフの時点で、拡大パートの用量は決定されていなかった。

例、Arm 5 5 例の計 13 例⁴⁷⁾)。安全性の解析対象のうち、Arm 1 132 例及び Arm 5 34 例が DLT の評価対象とされた。

DLT 評価期間（初回投与後 28 日間）における、Arm 1 及び Arm 5 での DLT の発現状況は以下のとおりであった。

- Arm 1 : 40 mg BID コホートで 1/12 例（Grade 3 のリパーゼ増加）、80 mg BID コホートで 1/12 例（Grade 2 の関節痛/筋肉痛）、150 mg BID コホートで 1/13 例（Grade 3 の急性冠動脈症候群）、160 mg BID コホートで 1/11 例（Grade 4 の血小板減少症）、200 mg BID コホートで 1/26 例（Grade 3 の気管支痙攣）、200 mg QD コホートで 3/12 例（Grade 3 の肺炎 2 例、Grade 3 のリパーゼ増加 1 例）に DLT が認められたが、MTD には達しなかった。
- Arm 5 : 160 mg BID コホートで 2/13 例（Grade 2 の肺炎/Grade 4 のリパーゼ増加及び Grade 3 の ALT 増加/AST 増加/血中 ALP 増加各 1 例）、280 mg BID コホートで 2/6 例（Grade 4 の AST 増加/ALT 増加/SGT 増加及び Grade 3 の脳血管発作各 1 例）に DLT が認められ、拡大パートの推奨用量が推定されず、拡大パートは開始されなかった。

安全性について、本薬の投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、以下のとおりであった。

- Arm 1 において 7/200 例（3.5% : 80 mg BID コホート 2/12 例（16.7%）、150 mg BID コホート 2/13 例（15.4%）、160 mg BID コホート 1/11 例（9.1%）、200 mg BID コホート 1/62 例（1.6%）及び 80 mg QD コホート 1/18 例（5.6%））に死亡が認められた（日本人患者における死亡は 1 例⁴⁸⁾ に認められた）。疾患進行（3 例）以外の死因は、80 mg BID コホートで全身健康状態異常及び自殺既遂各 1 例、200 mg BID コホートで COVID-19 肺炎 1 例、80 mg QD コホートで心停止 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。
- Arm 5 において 6/43 例（14.0% : 40 mg BID コホート 1/4 例（25.0%）、80 mg BID コホート 2/9 例（22.2%）、160 mg BID コホート 2/18 例（11.1%）及び 200 mg BID コホート 1/6 例（16.7%））に死亡が認められた（日本人患者における死亡は 1 例⁴⁹⁾ に認められた）。疾患進行（3 例）以外の死因は、80 mg BID コホートで敗血症及び肺敗血症各 1 例、160 mg BID コホートで腹痛 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 : A2301 試験<2017 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 1 月 6 日] >）

2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者⁵⁰⁾（目標症例数 : 222 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性をボス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 25 の国又は地域、87 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 40 mg を BID で空腹時に連日経口投与することとされた。ボスチニブ群では、ボスチニブ 500 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、

⁴⁷⁾ 内訳は、①Arm 1 の CML-CP 患者 6 例（20 mg BID、40 mg BID、80 mg BID、150 mg BID、120 mg QD 及び 200 mg QD 各 1 例）、CML-AP 患者 2 例（150 mg BID 及び 120 mg QD 各 1 例）、②Arm 5 の CML-BP 患者 1 例（160 mg BID）、Ph 陽性 ALL 患者 4 例（40 mg BID 及び 160 mg BID 各 2 例）。

⁴⁸⁾ CML-AP 患者の 150 mg BID で、死因は疾患進行。

⁴⁹⁾ Ph 陽性 ALL 患者の 40 mg BID で、死因は疾患進行。

⁵⁰⁾ ボスチニブは T315I 及び V299L 変異に対して活性を示さないため、T315I 又は V299L 変異の既往が確認された患者は本試験から除外された。また、試験開始後に T315I 又は V299L 変異が検出された患者は、治験薬の投与を中止することとされた。

ボスチニブ 600 mg QD⁵¹⁾ までの増量が可能とされた。なお、ボスチニブ群では、投与期間中に ELN ガイドライン（2013 版）に従い治療不成功と判定された患者は、最後の患者のランダム化後 96 週間以内に本薬投与に切替え可能とされた。治験薬の投与期間は、最後に登録された患者が初回投与を受けてから最長 96 週間後、又はボスチニブから本薬に切り替えてから最長 48 週間後のいずれか遅い時点までとされた。

本試験に登録され、無作為化された 233 例（本薬群 157 例及びボスチニブ群 76 例）が FAS⁵²⁾ とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 13 例、ボスチニブ群 3 例）。FAS のうち、治験薬が投与された 232 例（本薬群 156 例⁵³⁾、ボスチニブ群 76 例）が安全性の解析対象とされた（日本人患者は全例に治験薬が投与され、有効性の解析対象と同一の集団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、24 週時点の MMR 率は表 27 のとおりであり、ボスチニブ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 27 24 週時点の MMR 率（FAS、2020 年 5 月 25 日データカットオフ）

	本薬群	ボスチニブ群
例数	157	76
MMR 達成例	40	10
MMR 率 [95%CI] (%)	25.48 [18.87, 33.04]	13.16 [6.49, 22.87]
MMR 率の群間差 [95%CI]	12.32 [2.11, 22.53]	
共通リスク差*1 [95%CI]	12.24 [2.19, 22.30]	
p 値（両側）*2	0.029	

*1：スクリーニング時の細胞遺伝学的寛解の状態（MCyR、minor CyR 以下）を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量、

*2：スクリーニング時の細胞遺伝学的寛解の状態（MCyR、minor CyR 以下）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 0.05

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、本薬群 2/156 例（1.3%）、ボスチニブ群 1/76 例（1.3%）に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。死因は、本薬群で動脈塞栓症及び虚血性脳卒中各 1 例、ボスチニブ群で敗血症性ショック 1 例であった。このうち、ボスチニブ群の敗血症性ショック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 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 2 試験が提出された。当該試験において、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。

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-1：A2101 試験<20 年 月～20 年 月>）

7.2.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-2：A2104 試験<20 年 月～ 月>）

⁵¹⁾ ボスチニブ 500 mg QD を投与中の患者で、Grade 3 以上の有害事象が発現していないことを前提に、①8 週時点までに CHR が達成されていない、又は②12 週時点までに CCyR が達成されていない場合は、600 mg QD への増量を検討することとされた。

⁵²⁾ ランダム化により治験薬が割り付けられたすべての被験者、と定義された。

⁵³⁾ 本薬群の 1 例では無作為化後に血球減少症が発現し、治験担当医師の判断により治験薬が投与されなかった。

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試験は、2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A2301 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。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、A2301 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の 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、A2301 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。

A2301試験の計画当時（2017年）、ELNガイドライン（2013年版）等において、TKIであるイマチニブ、ニロチニブ又はダサチニブが初発のCML-CP患者に対する標準的な治療とされており、当該治療に対して抵抗性又は不耐容となった場合、二次治療以降においてはダサチニブ、ニロチニブ又はボスチニブのうち、前治療と異なるTKIを使用することが推奨されていた。三次治療として標準的な治療は確立されていなかったものの、ボスチニブは、2つ以上のTKIに抵抗性又は不耐容のCML-CP患者を対象とした臨床試験で臨床的有用性が報告されていたこと⁵⁴⁾等から（Blood 2012; 119:3403-12）、A2301試験の対照群としてボス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、A2301 試験の主要評価項目（24 週時点の MMR 率）について、以下のように説明している。

MMR を達成した CML 患者では生存期間が長い傾向が示されており（Leukemia 2017; 31:2398-406 等）、MMR は臨床的に意義がある指標である。A2301 試験の計画時点（2017 年）において、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、二次治療において 12 カ月超で MMR を達成することが治療成功の指標とされていた。また、最新の CML に係る診療ガイドライン（ELN ガイドライン（2020 年版））においては、12 カ月時点で MMR を達成していることが一次治療及び二次治療での治療目標とされている（Leukemia 2020; 34:966-84）。一方、A2301 試験の対象は、2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者であり、当該患者における TKI の治療効果は限定的である。また、当該患者で TKI による十分な治療効果が得られなかった場合には、同種造血幹細胞移植を考慮することとされていること等から（Leukemia 2020; 34:966-84）、MMR のような深い

⁵⁴⁾ ニロチニブ及びダサチニブは、イマチニブに抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とした臨床試験成績に基づき承認された。

寛解をより早期に達成できることには臨床的意義があると考え、A2301 試験の主要評価項目として 24 週時点の MMR 率を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者に対する本薬の有効性を評価する上で、主要評価項目として 24 週時点の 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（2020 年版）における、CML-CP に対する一次治療及び二次治療での効果判定基準等を考慮し、24 週時点の 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、OS 及び治療ライン別の有効性等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

A2301 試験において、主要評価項目とされた 24 週時点の MMR 率について、ボスチニブ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.2.2 参照）。

A2301 試験における、ELN ガイドライン（2020 年版）の一次治療及び二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 28 のとおりであった。

表 28 ELN ガイドライン（2020 年版）の効果判定基準に基づく判定結果（A2301 試験）

		例数（%）	
		本薬群 157 例	ボスチニブ群 76 例
3 カ月（12 週）時点	Optimal response	99（63.1）	33（43.4）
	Warning	13（8.3）	9（11.8）
	Failure	28（17.8）	20（26.3）
	治療中止*1	12（7.6）	10（13.2）
	判定不能*2	5（3.2）	4（5.3）
6 カ月（24 週）時点	Optimal response	77（49.0）	18（23.7）
	Warning	21（13.4）	12（15.8）
	Failure	23（14.6）	17（22.4）
	治療中止*1	23（14.6）	22（28.9）
	判定不能*2	13（8.3）	7（9.2）
12 カ月（48 週）時点	Optimal response	46（29.3）	10（13.2）
	Warning	27（17.2）	6（7.9）
	Failure	13（8.3）	5（6.6）
	治療中止*1	50（31.8）	52（68.4）
	判定不能*2	21（13.4）	3（3.9）
12 カ月超の いずれかの時点*3	Optimal response	51（32.5）	11（14.5）
	Warning	25（15.9）	4（5.3）
	Failure	8（5.1）	3（3.9）
	治療中止*1	53（33.8）	54（71.1）
	判定不能*2	20（12.7）	4（5.3）

*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、*3：60 週時点で効果判定が実施された。

A2301 試験の FAS において、OS イベントは本薬群 4 例⁵⁵⁾、ボスチニブ群 1 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 98.0 [93.8, 99.3]、ボスチニブ群 98.6 [90.2, 99.8] であった。

A2301 試験における、治療ライン別及び直前の TKI の反応性別（抵抗性又は不耐容）の 24 週時点での MMR 率の部分集団解析結果は表 29 のとおりであった。

表 29 本薬投与の治療ライン別及び直前の TKI に対する反応性別の 24 週時点での MMR 率 (A2301 試験)

		MMR 達成例/評価可能例数 (%)	
		本薬群 157 例	ボスチニブ群 76 例
本薬投与の治療ライン			
三次治療		24/82 (29.3)	6/30 (20.0)
四次治療		11/44 (25.0)	4/29 (13.8)
五次治療以降		5/31 (16.1)	0/17 (0)
直前の TKI 及びその反応性 ^{*1, *2}			
イマチニブ	抵抗性	3/10 (30.0)	0/5 (0)
	不耐容	3/8 (37.5)	1/2 (50.0)
ニロチニブ	抵抗性	8/31 (25.8)	2/8 (25.0)
	不耐容	6/13 (46.2)	2/6 (33.3)
ダサチニブ	抵抗性	8/40 (20.0)	1/29 (3.45)
	不耐容	9/30 (30.0)	3/9 (33.3)
ポナチニブ	抵抗性	0/12 (0)	0/12 (0)
	不耐容	2/8 (25.0)	1/5 (20.0)

*1：直前の治療薬として radotinib（本邦未承認）抵抗性が本薬群に 2 例含まれており、MMR 達成例は 1/2 例（50.0%）であった（radotinib 不耐容は該当なし）、*2：直近の治療薬の中止理由が不明と判断された本薬群の 3 例は解析から除外。

また、A2301 試験の日本人集団における 24 週時点の MMR 率は表 30 のとおりであった。

表 30 24 週時点の MMR 率 (FAS、2020 年 5 月 25 日データカットオフ)

	本薬群	ボスチニブ群
例数	13	3
MMR 達成例	4	0
MMR 率 [95%CI] (%)	30.8 [9.09, 61.4]	0 [0, 70.8]
MMR 率の群間差 [95%CI]	30.8 [5.68, 55.9]	
共通リスク差* [95%CI]	17.9 [-8.21, 44.0]	

*：スクリーニング時の細胞遺伝学的寛解の状態（MCyR、minor CyR 以下）を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量

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、2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- A2301 試験において、主要評価項目とされた 24 週時点の MMR 率について、ボスチニブ群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ得られた結果は臨床的に意義があると考えること。
- A2301 試験において、ELN ガイドライン（2020 年版）の一次及び二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ボス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。
- 治療ライン別及び直前の TKI に対する反応性別の 24 週時点の MMR 率の結果において、ボスチニブ

⁵⁵⁾ 治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡 2 例（動脈塞栓症及び虚血性脳卒中各 1 例）は、本薬との因果関係は否定され（7.1.2.2 参照）、また、治験薬投与期間外に死亡した 2 例はいずれも疾患進行による死亡であった。

ブ群と比較して本薬群で高い傾向が認められたこと。

- A2301 試験の OS の結果について、観察期間が限られているものの、12 カ月間の観察期間ではボスチニブ群と本薬群との間で明確に異なる傾向は認められていないこと。
- A2301 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、全体集団と比較して日本人集団で、本薬の有効性に明確な差異は認められなかったこと等から、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.2.4 BCR-ABL 融合遺伝子の変異別の有効性

申請者は、BCR-ABL 融合遺伝子の ABL チロシンキナーゼ領域の点突然変異を有する患者における、変異の種類別での本薬の有効性について、以下のように説明している。

A2301 及び X2101 試験における変異の種類別での本薬の有効性の結果は表 31 のとおりであり、BCR-ABL 融合遺伝子変異を有する患者の検討例数は限られているものの、当該変異を有する患者集団と当該変異のない患者集団との間で、本薬の有効性に明確な差異は認められなかった。

表 31 ベースライン時におけるBCR-ABL 融合遺伝子の変異別の 24 週時点での MMR 率 (A2301 試験及び X2101 試験)

	MMR 達成例/評価可能例数 (%) ^{*1}		
	A2301 試験		X2101 試験
	本薬群 142 例	ボスチニブ群 71 例	本薬 40 mg BID (CML-CP 患者) 24 例
変異なし	31/125 (24.8)	7/63 (11.1)	2/18 (11.1)
変異あり ^{*2}	6/17 (35.3)	2/8 (25.0)	1/6 (16.7)
M244V	—	0/2 (0)	—
L248V	0/1 (0)	—	0/1 (0)
G250E	1/2 (50.0)	—	0/1 (0)
Q252H	—	0/1 (0)	—
Y253H	1/3 (33.3)	—	—
E255K	2/2 (100)	—	1/2 (50.0)
E255V	1/1 (100)	0/1 (0)	—
V299L	—	—	0/2 (0)
F317L	0/3 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)
F359C	0/1 (0)	—	—
F359I	—	1/1 (100)	—
F359V	0/3 (0)	—	—
E459K	0/1 (0)	—	—
R473Q	—	1/1 (100)	—
W478R	1/1 (100)	—	—
F486S	0/1 (0)	—	—

*1：①BCR-ABL 融合遺伝子変異の有無が不明であった症例 (A2301 試験の本薬群 12 例、ボスチニブ群 3 例、X2101 試験の 1 例) 及び②A2301 試験においてベースラインに T315I 又は V299L 変異が検出された患者 (A2301 試験の本薬群 3 例、ボスチニブ群 2 例) (当該変異が検出された患者は試験を中止することが規定されていた) は解析から除外、*2：A2301 試験の①L248V 及び F317L の 1 例、並びに②Y253H 及び F486S の 1 例、X2101 試験の L248V、G250E 及び V299L の 1 例は同一症例、—：該当なし

なお、X2101 試験では、T315I 変異を有する CML-CP 患者に対して本薬 200 mg BID が投与され、一定の有効性が認められた⁵⁶⁾ものの、本薬 40 mg BID で実施された A2301 試験においては、対照群のボスチニブが T315I 変異及び V299L 変異を有する BCR-ABL に対する阻害活性を示さないことから、いずれか

⁵⁶⁾ 外国人の T315I 変異を有する CML-CP 患者における 24 週時点の MMR 率は 17/45 例 (37.8%) であった。なお、日本人の T315I 変異を有する CML-CP 患者での 200 mg BID の投与経験はない。

の遺伝子変異が確認された患者は組入れから除外した。以上より、現時点において、当該変異を有する患者に対する本薬 40 mg BID の有効性について明確に結論付けることは困難である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の検討結果において、*BCR-ABL* 融合遺伝子変異を有する患者集団と当該変異のない患者集団との間で本薬の有効性に明確な差異は認められなかった。しかしながら、A2301 試験では組入れ基準として T315I 変異及び V299L 変異を有する患者は除外されていたこと、臨床試験における変異の種類毎に評価可能な患者数は極めて限定的であること等から、現時点において、*BCR-ABL* 融合遺伝子変異の種類別の有効性について、明確に結論付けることは困難であり、*BCR-ABL* 融合遺伝子変異を有する CML-CP 患者に対する本薬の有効性については引き続き製造販売後に情報収集することが適切であると判断した。なお、A2301 試験において T315I 及び V299L 変異を有する患者が除外された旨については、添付文書等により、医療現場へ適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、QT 間隔延長、肺炎、血管閉塞性事象及び光線過敏症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

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、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者における本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した（7.R.7 参照）。

7.R.3.1 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

申請者は、A2301 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。

A2301 試験における安全性の概要は、表 32 のとおりであった。

表 32 安全性の概要（A2301 試験）

	例数 (%)					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	本薬群 156 例	ボスチニブ群 76 例	本薬群 13 例	ボスチニブ群 3 例	本薬群 143 例	ボスチニブ群 73 例
全有害事象	142 (91.0)	74 (97.4)	11 (84.6)	3 (100)	131 (91.6)	71 (97.3)
Grade 3 以上の有害事象	85 (54.5)	51 (67.1)	6 (46.2)	2 (66.7)	79 (55.2)	49 (67.1)
死亡に至った有害事象	2 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (1.4)	1 (1.4)
重篤な有害事象	24 (15.4)	18 (23.7)	1 (7.7)	2 (66.7)	23 (16.1)	16 (21.9)
投与中止に至った有害事象	11 (7.1)	19 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)	9 (6.3)	17 (23.3)
休薬に至った有害事象	60 (38.5)	42 (55.3)	6 (46.2)	2 (66.7)	54 (37.8)	40 (54.8)
減量に至った有害事象	11 (7.1)	20 (26.3)	0	0	11 (7.7)	20 (27.4)

A2301 試験において、ボスチニブ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、血小板減少症（本薬群：36 例（23.1%）、ボスチニブ群：11 例（14.5%）、以下、同順）、関節痛（19 例（12.2%）、

3 例 (3.9%))、高血圧 (19 例 (12.2%)、4 例 (5.3%))、上咽頭炎 (17 例 (10.9%)、3 例 (3.9%))、不眠症 (11 例 (7.1%)、1 例 (1.3%)) 及び筋痙攣 (8 例 (5.1%)、0 例) であった。同様に、発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症 (28 例 (17.9%)、5 例 (6.6%)) 及び好中球減少症 (24 例 (15.4%)、9 例 (11.8%)) であった。同様に、発現率が 1%以上高かった重篤な有害事象は、尿路感染症 (2 例 (1.3%)、0 例) であった。同様に、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、血小板減少症 (22 例 (14.1%)、6 例 (7.9%)) であった。同様に、発現率が 1%以上高かった死亡に至った有害事象、3%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

A2301 試験の本薬群において、日本人患者で複数例に認められ、かつ外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 15%以上高かった有害事象は、上咽頭炎 (日本人患者 4 例 (30.8%)、外国人患者 13 例 (9.1%) 例、以下、同順)、好中球数減少 (3 例 (23.1%)、4 例 (2.8%)) 及び血小板数減少 (3 例 (23.1%)、7 例 (4.9%)) 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 Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 (3 例 (23.1%)、3 例 (2.1%)) 及び血小板数減少 (2 例 (15.4%)、5 例 (3.5%)) であった。日本人患者で複数例に認められ、かつ外国人患者と比較して日本人患者で 5%以上発現率が高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少 (3 例 (23.1%)、3 例 (2.1%)) 及び血小板数減少 (2 例 (15.4%)、5 例 (3.5%)) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった死亡に至った有害事象及び減量に至った有害事象、並びに外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高く、かつ複数例に認められ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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2301 試験において、ボス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り、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

本薬の安全性の国内外差について、A2301 試験に組み入れられた日本人患者数は限られていることから明確に結論付けることは困難であるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象が認められていることを考慮すると、日本人患者における有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要がある。また、日本人患者における本薬の安全性情報は限られていることから、引き続き製造販売後に情報収集し、新しい知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に A2301 試験における安全性の結果を基に、A2301 試験の本薬群において認められた重篤な有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.2 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制の発現状況について、以下のように説明している。

骨髓抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血小板減少症（狭域）」「造血障害による白血球減少症（狭域）」「造血障害による赤血球減少症（広域）」及び「造血障害による 2 種以上の血球減少症（狭域）」に該当する PT を集計した。

A2301 試験における骨髓抑制の発現状況は、表 33 のとおりであった。

表 33 骨髓抑制の発現状況（A2301 試験）

MedDRA PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 156 例		ボスチニブ群 76 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髓抑制	59 (37.8)	42 (26.9)	28 (36.8)	28 (23.7)
血小板減少症	36 (23.1)	28 (17.9)	11 (14.5)	5 (6.6)
好中球減少症	30 (19.2)	24 (15.4)	13 (17.1)	9 (11.8)
貧血	15 (9.6)	2 (1.3)	6 (7.9)	3 (3.9)
血小板数減少	10 (6.4)	7 (4.5)	4 (5.3)	2 (2.6)
好中球数減少	7 (4.5)	6 (3.8)	4 (5.3)	3 (3.9)
白血球数減少	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (3.9)	2 (2.6)
白血球減少症	2 (1.3)	0	2 (2.6)	0
発熱性好中球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
リンパ球数減少	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
正球性貧血	0	0	1 (1.3)	0
汎血球減少症	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

A2301 試験において、重篤な骨髓抑制は、本薬群 2 例（1.3%：発熱性好中球減少症、血小板数減少及び血小板減少症各 1 例（重複あり））、ボスチニブ群 1 例（1.3%：汎血球減少症 1 例）に認められ、いずれも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骨髓抑制は、本薬群 6 例（3.8%）、ボスチニブ群 4 例（5.3%）、治験薬の休薬に至った骨髓抑制は、本薬群 36 例（23.1%）、ボスチニブ群 13 例（17.1%）、治験薬の減量に至った骨髓抑制は、本薬群 9 例（5.8%）、ボスチニブ群 3 例（3.9%）に認められた。死亡に至った骨髓抑制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。

A2301 試験において、本薬との因果関係が否定されていない重篤な骨髓抑制が複数例に認められていること、本薬群での Grade 3 以上の骨髓抑制の発現率はボスチニブ⁵⁷⁾ 群と同程度であったこと等を考慮すると、本薬投与時には骨髓抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髓抑制の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた場合には本薬の休薬・減量・投与中止等の対応が可能となるように、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.3 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する PT を集計した。

A2301 試験における感染症の発現状況は、表 34 のとおりであった。

⁵⁷⁾ 添付文書において、重大な副作用として「骨髓抑制」が注意喚起されている（「ボシユリフ錠 100 mg 添付文書」参照）。

表 34 いずれかの群で 2%以上に認められた感染症の発現状況 (A2301 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 156 例		ボスチニブ群 76 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	68 (43.6)	6 (3.8)	21 (27.6)	3 (3.9)
上咽頭炎	17 (10.9)	0	3 (3.9)	0
上気道感染	11 (7.1)	1 (0.6)	4 (5.3)	0
鼻炎	7 (4.5)	0	0	0
インフルエンザ	5 (3.2)	0	2 (2.6)	0
尿路感染	5 (3.2)	2 (1.3)	0	0
咽頭炎	5 (3.2)	0	0	0
COVID-19	5 (3.2)	2 (1.3)	0	0
毛包炎	4 (2.6)	0	3 (3.9)	0
副鼻腔炎	3 (1.9)	0	2 (2.6)	0
気管支炎	2 (1.3)	0	2 (2.6)	0
気道感染	2 (1.3)	0	2 (2.6)	0
歯感染	0	0	2 (2.6)	0

A2301 試験において、死亡に至った感染症はボスチニブ群 1 例 (1.3%：敗血症性ショック) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は、本薬群 7 例 (4.5%：尿路感染 2 例、肺炎、COVID-19、術後創感染、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、上気道感染及び尿路性敗血症各 1 例 (重複あり))、ボスチニブ群 2 例 (2.6%：敗血症性ショック、腹膜炎及び気道感染各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、ボスチニブ群の敗血症性ショック及び気道感染各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った感染症は、本薬群 4 例 (2.6%)、ボスチニブ群 2 例 (2.6%)、治験薬の減量に至った感染症は本薬群 2 例 (1.3%) に認められた。治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。

機構は、A2301 試験及び X2101 試験における①日和見感染症 (ウイルスの再活性化を含む) 及び HBV 感染に対するスクリーニング及びモニタリングの実施状況、並びに②日和見感染症及び HBV 感染症の発現状況及び予防投与の実施状況について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

上記①について、既存の ABL の阻害作用を有する TKI において、HBV の再活性化が報告されていること (Hematology 2017; 22: 592-8) から、X2101 試験では治験実施計画書を改訂し、HBV 陽性患者では定期的に経過観察されることとされた⁵⁸⁾。また、A2301 試験では、HBV 感染症の既往を有する患者は除外することとされた。

上記②について、本薬の非臨床及び臨床試験成績から、HBV、CMV、結核菌、ニューモシスチス・イロベチイ及び VZV による感染症と本薬との間での関連性を示唆する知見は得られていなかったことから、A2301 試験では、日和見感染症及び HBV 感染に対する予防投与に関する規定は設定していなかった。

⁵⁸⁾ X2101 試験では、試験開始時より急性又は慢性の B 型肝炎患者は除外基準に設定されていたが、治験実施計画書改訂第 8 版 (2017 年 1 月 26 日付) において、HBV 検査について具体的に実施できるように採血項目を追記し、HBV 陽性の患者は実施医療機関のガイドラインに従って定期的に経過観察された。

本薬群⁵⁹⁾での日和見感染症及びHBV感染症に関連する有害事象⁶⁰⁾の発現状況は、A2301試験では带状疱疹及び口腔ヘルペスが各3例(1.9%)、X2101試験では、带状疱疹が1例(2.3%：40 mg BID コホート)、口腔ヘルペスが3例(6.8%：20 mg BID コホート1例及び40 mg BID コホート2例)であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2301試験において、本薬投与による感染症の発現率は高く、かつGrade 3以上の感染症の発現も認められていること、ボスチニブ⁶¹⁾群と比較して全Gradeの感染症の発現率が高いこと等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。また、A2301試験においてHBVの再活性化は認められなかったものの、A2301試験ではHBV陽性の患者が除外され、他のTKIでHBVの再活性化が認められていることを考慮すると、本薬投与時にはHBVの再活性化についても注意が必要である。したがって、本薬投与前にHBV感染の有無を確認すること、及び本薬投与後のHBV再活性化の徴候に関するモニタリングの必要性について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.4 心臓障害 (QT 間隔延長を含む)

申請者は、本薬投与による心臓障害の発現状況について、以下のように説明している。

心臓障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQの「心不全(狭域)」及び「トルサード ド ポアント/QT延長(広域)」に該当するPTを集計した。

A2301試験における心臓障害 (QT延長を含む) の発現状況は、表35のとおりであった。

表 35 心臓障害の発現状況 (A2301 試験)				
MedDRA PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 156 例		ボスチニブ群 76 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	8 (5.1)	5 (3.2)	2 (2.6)	1 (1.3)
失神	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.3)	0
心電図 QT 延長	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0
心停止	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
心不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
駆出率減少	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
心室性頻脈	1 (0.6)	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

A2301試験において、重篤な心臓障害は、本薬群3例(1.9%：心停止、心不全及び駆出率減少各1例)、ボスチニブ群1例(1.3%：うっ血性心不全1例)に認められ、うち、本薬群の駆出率減少1例は治験薬

⁵⁹⁾ A2301試験の本薬群、X2101試験のArm 1の10、20及び40 mg BID コホートのCML-CP患者(T315I変異を有する患者を除く)について検討した。

⁶⁰⁾ MedDRA SMQの「日和見感染(広域)」に該当するPT、並びにMedDRA PTの「急性B型肝炎」、「無症候性ウイルス性肝炎」、「慢性B型肝炎」、「HBV-DNAポリメラーゼ増加」、「B型肝炎」、「B型肝炎DNA測定陽性」、「B型肝炎DNA増加」、「B型肝炎抗体異常」、「B型肝炎抗体陽性」、「B型肝炎抗原陽性」、「B型肝炎コア抗体陽性」、「B型肝炎コア抗原陽性」、「B型肝炎e抗体陽性」、「B型肝炎e抗原陽性」、「B型肝炎再活性化」、「B型肝炎表面抗体陽性」、「B型肝炎表面抗原陽性」、「B型肝炎ウイルス検査陽性」、「慢性活動性肝炎」、「慢性持続性肝炎」、「ウイルス性肝炎」、「肝炎ウイルス検査陽性」、「肝炎ウイルスキャリアー」及び「投薬中断後肝炎」を集計した。このうち、HBV、CMV、結核菌、ニューモシスチス・イロベチイ及びVZVによる感染症に関連する有害事象を検討した。

⁶¹⁾ 添付文書において、重大な副作用として「感染症」が注意喚起されている(「ボシユリフ錠 100 mg 添付文書」参照)。

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心臓障害は本薬群 1 例（0.6%）、治験薬の休薬に至った心臓障害は、本薬群 1 例（0.6%）、ボスチニブ群 1 例（1.3%）に認められた。死亡に至った心臓障害及び治験薬の減量に至った心臓障害は認められなかった。

X2101 試験⁶²⁾において、心臓障害は 40 mg BID コホートのみで認められ、全 Grade の心臓障害は 3 例（10.0%：急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、駆出率減少、肺水腫及び失神各 1 例（重複あり））に認められた。Grade 3 以上の心臓障害は 1 例（3.3%：急性肺水腫、うっ血性心不全及び肺水腫各 1 例（重複あり））に認められた。重篤な心臓障害は 1 例（3.3%：急性肺水腫、うっ血性心不全及び肺水腫各 1 例（重複あり））に認められ、本薬との因果関係が否定された。本薬の休薬に至った心臓障害は 1 例（3.3%）に認められた。死亡に至った心臓障害、本薬の投与中止及び本薬の減量に至った心臓障害は認められなかった。

また、申請者は、本薬投与時における QT 間隔延長について、以下のように説明している。

A2301 試験及び X2101 試験では、定期的に十二誘導心電図検査が実施され、QTcF 値の変化は表 36 のとおりであった。

表 36 QTcF 値が測定された患者における QTcF 値の変化（A2301 試験、X2101 試験）		
	例数 (%)	
	A2301 試験 156 例	X2101 試験（40 mg BID） 30 例
最大値		
450 ms 以下	143 (91.7)	26 (86.7)
450 ms 超 480 ms 以下	12 (7.7)	2 (7.1) *
480 ms 超 500 ms 以下	0	0
500 ms 超	1 (0.6)	0
ベースラインからの増加（最大値）		
0 ms 未満	22 (14.1)	2 (6.7)
0 ms 以上 30 ms 以下	115 (73.7)	23 (76.7)
30 ms 超 60 ms 以下	18 (11.5)	5 (16.7)
60 ms 超	1 (0.6)	0

*：QTcF のベースライン値が「450 ms 超 480 ms 以下」に該当した 2 例は集計対象から除外された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験における心臓障害（QT 間隔延長を含む）の発現例数は限られていること等を考慮すると、現時点で、本薬投与と心臓障害との関連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、①QTcF 値が高値を示した患者が認められたこと（表 36）、②A2301 試験及び X2101 試験において、心電図の定期的検査、カリウム値及びマグネシウム値を測定し、低値である場合は補正を行うこととされていたこと等を考慮すると、QT 間隔延長等の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における QT 間隔延長の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬の投与前及び投与中において必要に応じて心電図検査等を実施し、カリウム及びマグネシウムの電解質の補正を施行し、異常が認められた場合には本薬の休薬・減量・投与中止等の対応が可能となるように、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 肺炎

⁶²⁾ X2101 試験の 10、20 及び 40 mg BID コホートの CML-CP 患者（T315I 変異を有する患者を除く）について検討した。

申請者は、本薬投与による膵炎（膵酵素増加を含む）の発現状況について、以下のように説明している。

膵炎（膵酵素増加を含む）に関連する有害事象として、特定の MedDRA PT に該当する事象⁶³⁾を集計した。

A2301 試験において、全 Grade の膵炎は、本薬群 13 例（8.3%：アミラーゼ増加 9 例及びリパーゼ増加 8 例（重複あり））、ボスチニブ群 7 例（9.2%：リパーゼ増加 5 例及びアミラーゼ増加 4 例（重複あり））に認められた。Grade 3 以上の膵炎は、本薬群 6 例（3.8%：リパーゼ増加 6 例及びアミラーゼ増加 1 例（重複あり））、ボスチニブ群 4 例（5.3%：リパーゼ増加 4 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った膵炎は本薬群 2 例（1.3%）、治験薬の休薬に至った膵炎は、本薬群 6 例（3.8%）、ボスチニブ群 3 例（3.9%）に認められた。死亡に至った膵炎、重篤な膵炎及び治験薬の減量に至った膵炎は認められなかった。

X2101 試験⁶²⁾において、全 Grade の膵炎は、10 mg BID コホート 1 例（100%：アミラーゼ増加）、20 mg BID コホート 5 例（38.5%：リパーゼ増加 5 例）、40 mg BID コホート 17 例（56.7%：リパーゼ増加 15 例、アミラーゼ増加 7 例、高リパーゼ血症及び膵炎各 2 例及び急性膵炎 1 例（重複あり））に認められた。Grade 3 以上の膵炎は、40 mg BID コホート 10 例（33.3%：リパーゼ増加 7 例、アミラーゼ増加 3 例、高リパーゼ血症 2 例及び膵炎 1 例（重複あり））に認められた。重篤な膵炎は、40 mg BID コホート 2 例（6.7%：アミラーゼ増加及び急性膵炎各 1 例）に認められ、うち、急性膵炎は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った膵炎は 40 mg BID コホート 3 例（10%）、本薬の休薬に至った膵炎は 40 mg BID コホート 5 例（16.7%）及び本薬の減量に至った膵炎は 40 mg BID コホート 3 例（10%）に認められた。死亡に至った膵炎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。

X2101 試験において、本薬との因果関係が否定されていない重篤な膵炎が認められたこと、Grade 3 以上の膵炎が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には膵炎の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における膵炎の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与中は定期的な膵酵素の検査等を実施し、異常が認められた場合には本薬の休薬・減量・投与中止等の対応が可能となるように、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 血管閉塞性事象

申請者は、本薬投与による血管閉塞性事象の発現状況について、以下のように説明している。

血管閉塞性事象に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「虚血性心疾患（狭域）」、「塞栓および血栓」及び「虚血性中枢神経系血管障害」に該当する PT を集計した。

⁶³⁾ 「アミラーゼ異常」、「アミラーゼクレアチニンクリアランス比異常」、「アミラーゼ増加」、「血中トリブシン増加」、「カレン徴候」、「グレイ・ターナー徴候」、「出血性壊死性膵炎」、「遺伝性膵炎」、「高アミラーゼ血症」、「高リパーゼ血症」、「免疫性膵炎」、「虚血性膵炎」、「リパーゼ異常」、「リパーゼ増加」、「尿中リパーゼ増加」、「浮腫性膵炎」、「膵膿瘍」、「膵嚢胞ドレナージ」、「膵酵素異常」、「膵酵素検査異常」、「膵酵素増加」、「膵臓出血」、「膵フレグモーネ」、「膵仮性動脈瘤」、「膵仮性嚢胞」、「膵仮性嚢胞ドレナージ」、「膵仮性嚢胞出血」、「膵仮性嚢胞破裂」、「膵炎」、「急性膵炎」、「出血性膵炎」、「壊死性膵炎」、「再発性膵炎」、「膵腎症候群」、「亜急性膵炎」及び「被包化膵壊死」。

A2301 試験において、全 Grade の血管閉塞性事象は、本薬群 9 例（5.8%：心筋虚血 2 例、脳梗塞、冠動脈疾患、深部静脈血栓症、虚血性脳卒中、腸間膜動脈塞栓、腸間膜動脈血栓症、心筋梗塞及び表在性血栓性静脈炎各 1 例（重複あり））、ボスチニブ群 2 例（2.6%：急性冠動脈症候群及び不全片麻痺各 1 例）に認められた。Grade 3 以上の血管閉塞性事象は、本薬群 4 例（2.6%：脳梗塞、深部静脈血栓症、虚血性脳卒中、腸間膜動脈塞栓及び腸間膜動脈血栓症各 1 例（重複あり））、ボスチニブ群 2 例（2.6%：急性冠動脈症候群及び不全片麻痺各 1 例）に認められた。死亡に至った血管閉塞性事象は本薬群 2 例（1.3%：虚血性脳卒中及び腸間膜動脈血栓症各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な血管閉塞性事象は、本薬群 5 例（3.2%：脳梗塞、深部静脈血栓症、虚血性脳卒中、腸間膜動脈塞栓、腸間膜動脈血栓症及び心筋虚血各 1 例（重複あり））、ボスチニブ群 2 例（2.6%：急性冠動脈症候群及び不全片麻痺各 1 例）に認められ、うち、本薬群の脳梗塞及び心筋虚血各 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血管閉塞性事象は本薬群 1 例（0.6%）、治験薬の休薬に至った血管閉塞性事象は、本薬群 2 例（1.3%）、ボスチニブ群 1 例（1.3%）に認められた。治験薬の減量に至った血管閉塞性事象は認められなかった。

X2101 試験⁶²⁾において、全 Grade の血管閉塞性事象は、20 mg BID コホート 1 例（7.7%：末梢動脈閉塞性疾患及び移植血管閉塞（重複あり））、40 mg BID コホート 1 例（3.3%：不全片麻痺）に認められた。Grade 3 以上の血管閉塞性事象は、20 mg BID コホート 1 例（7.7%：末梢動脈閉塞性疾患及び移植血管閉塞（重複あり））、40 mg BID コホート 1 例（3.3%：不全片麻痺）に認められた。重篤な血管閉塞性事象は、20 mg BID コホート 1 例（7.7%：末梢動脈閉塞性疾患及び移植血管閉塞（重複あり））、40 mg BID コホート 1 例（3.3%：不全片麻痺）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。本薬の休薬に至った血管閉塞性事象は 20 mg BID コホート 1 例（7.7%）、本薬の減量に至った血管閉塞性事象は、20 mg BID コホート 1 例（7.7%）及び 40 mg BID コホート 1 例（3.3%）に認められた。死亡に至った血管閉塞性事象及び本薬の投与中止に至った血管閉塞性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。

本薬との因果関係が否定されていない重篤な血管閉塞性事象が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には血管閉塞性事象の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における血管閉塞性事象の発現状況について、医療現場に適切に情報提供し、異常が認められた場合には本薬の休薬・減量・投与中止等の対応が可能となるように、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 光線過敏症

申請者は、本薬投与による光線過敏症の発現状況について、以下のように説明している。

光線過敏症に関連する有害事象として、特定の MedDRA PT に該当する事象⁶⁴⁾を集計した。

A2301 試験において、光線過敏症は認められなかった。

X2101 試験において⁶²⁾、全 Grade の光線過敏症は、10 mg BID コホート 1 例（100%：サンバーン）、20 mg BID コホート 2 例（14.3%：光線過敏性反応及び網膜光毒性各 1 例）、40 mg BID コホート 2 例

⁶⁴⁾ 「偽性ポルフィリン症」、「光線性皮膚症」、「適用部位光線過敏反応」、「日光皮膚炎」、「慢性光線性皮膚炎」、「光線過敏性反応」、「サンバーン」、「光線性爪甲剥離症」、「日光蕁麻疹」、「網膜光毒性」、「注射部位光線過敏反応」、「多形日光疹」、「注入部位光線過敏反応」、「埋込み部位光線過敏」、「種痘様水疱症」及び「若年性春期丘疹」。

(5.7%：光線過敏性反応及びサンバーン各 1 例) に認められ、20 mg BID コホートの網膜光毒性及び 40 mg BID コホートの光線過敏性反応は、本薬との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の光線過敏症、死亡に至った光線過敏症、重篤な光線過敏症、本薬の投与中止、休薬及び減量に至った光線過敏症は認められなかった。なお、本薬は非臨床試験において光毒性が示唆されていたこと (5.6.2 参照) から、X2101 試験及び A2301 試験では、治験実施計画書において本薬投与中は長時間の日光への曝露を避け、紫外線曝露の対策 (日焼け止め) を行うよう被験者に助言する旨が規定されていた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において認められた光線過敏症の発現例数は極めて限られていることから、現時点において本薬投与による光線過敏症の発現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、①マウス線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験において本薬は光毒性を有する可能性が示唆されていること (5.6.2 参照)、②紫外線曝露に対する予防措置が推奨された上で臨床試験が実施されていたこと等を考慮すると、臨床試験における光線過敏症の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後において引き続き当該事象の発現状況について情報収集する必要があると判断した。

7.R.3.8 その他

本薬の海外添付文書において注意喚起されている上記以外の事象である高血圧及び過敏症、並びに、本薬と同様の作用機序を有する他の TKI (イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ及びポナチニブ) において注意が必要とされている事象のうち、上記で検討した以外の事象 (腎障害、体液貯留、消化管毒性、消化管閉塞、出血、肝機能障害、末梢性ニューロパチー、肺高血圧症、消化管穿孔、間質性肺疾患、頭蓋内圧上昇、心膜炎、横紋筋融解症及び腫瘍崩壊症候群) の本薬投与による有害事象の発現状況は以下のとおりであった。なお、消化管穿孔、間質性肺疾患、頭蓋内圧上昇、心膜炎、横紋筋融解症及び腫瘍崩壊症候群については、A2301 試験及び X2101 試験⁶⁵⁾ では本薬投与による発現は認められなかった。

① 高血圧について

高血圧に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「高血圧 (狭域)」に該当する PT を集計した。

A2301 試験において、全 Grade の高血圧は、本薬群 20 例 (12.8%：高血圧 19 例、高血圧クリーゼ 1 例)、ボスチニブ群 4 例 (5.3%：高血圧 4 例) に認められた。Grade 3 以上の高血圧は、本薬群 10 例 (6.4%：高血圧 9 例、高血圧クリーゼ 1 例)、ボスチニブ群 3 例 (3.9%：高血圧 3 例) に認められた。死亡に至った高血圧及び重篤な高血圧は認められなかった。

X2101 試験⁶²⁾ において、全 Grade の高血圧は、11 例 (25.0%：高血圧 10 例、血圧上昇 1 例) に認められた。Grade 3 以上の高血圧は 4 例 (9.1%：高血圧) に認められた。死亡に至った高血圧及び重篤な高血圧は認められなかった。

② 過敏症について

過敏症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「過敏症 (狭域)」に該当する PT を集計した。

⁶⁵⁾ X2101 試験の Arm 1 の 40 mg BID コホートの CML-CP 患者 (T315I 変異を有する患者を除く) について検討した。

A2301 試験において、全 Grade の過敏症は、本薬群 30 例（19.2%：複数例に認められた事象は発疹 12 例、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹、ざ瘡様皮膚炎、眼窩周囲浮腫及び膿疱性皮疹各 2 例）、ボスチニブ群 26 例（34.2%：発疹 18 例、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹、湿疹及び顔面浮腫各 2 例）に認められた。Grade 3 以上の過敏症は、本薬群 1 例（0.6%：ざ瘡様皮膚炎）、ボスチニブ群 7 例（9.2%：発疹 3 例、アレルギー性皮膚炎、薬疹、多形紅斑及び斑状丘疹状皮疹各 1 例）に認められた。重篤な過敏症はボスチニブ群 4 例（5.3%：発疹 2 例、アレルギー性皮膚炎及び薬疹各 1 例）に認められ、うち、発疹 2 例及び薬疹 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った過敏症は認められなかった。

X2101 試験⁶²⁾において、全 Grade の過敏症は 20 例（45.5%：複数例に認められた事象は、発疹 14 例、蕁麻疹 3 例、皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹及び膿疱性皮疹各 2 例（重複あり））に認められた。Grade 3 以上の過敏症は 2 例（4.5%：気管支痙攣及び水疱性皮膚炎各 1 例）に認められた。重篤な過敏症は 1 例（2.3%：気管支痙攣）に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った過敏症は認められなかった。

③ 腎障害について

腎障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「腎障害」に該当する PT を集計した。

A2301 試験において、全 Grade の腎障害は、本薬群 1 例（0.6%：高窒素血症）、ボスチニブ群 1 例（1.3%：急性腎障害）に認められた。Grade 3 以上の腎障害は、ボスチニブ群 1 例（1.3%：急性腎障害）に認められた。重篤な腎障害はボスチニブ群 1 例（1.3%：急性腎障害）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った腎障害は認められなかった。

X2101 試験⁶⁵⁾において、全 Grade の腎障害は 1 例（3.3%：腎機能障害）に認められた。Grade 3 以上の腎障害、死亡に至った腎障害及び重篤な腎障害は認められなかった。

④ 体液貯留

体液貯留に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷」に該当する PT を集計した。

A2301 試験において、全 Grade の体液貯留は、本薬群 13 例（8.3%：複数例に認められた事象は、末梢性浮腫 9 例、胸水 2 例）、ボスチニブ群 7 例（9.2%：胸水 3 例、末梢性浮腫 2 例）に認められた。Grade 3 以上の体液貯留はボスチニブ群 3 例（3.9%：胸水 2 例、胸水症 1 例）に認められた。重篤な体液貯留はボスチニブ群 1 例（1.3%：胸水）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った体液貯留は認められなかった。

X2101 試験⁶⁵⁾において、全 Grade の体液貯留は 7 例（23.3%：複数例に認められた事象は、末梢性浮腫 6 例）、Grade 3 以上の体液貯留は 1 例（3.3%：急性肺水腫、胸水及び肺水腫（重複あり））に認められた。重篤な体液貯留は 1 例（3.3%：急性肺水腫、胸水及び肺水腫（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡に至った体液貯留は認められなかった。

⑤ 消化管毒性

消化管毒性に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「消化管の非特異的症状および処置」に該当する PT を集計した。

A2301 試験において、全 Grade の消化管毒性は、本薬群 51 例（32.7%：10 例以上に認められた事象は下痢及び悪心各 18 例、嘔吐 11 例）、ボスチニブ群 60 例（78.9%：10 例以上に認められた事象は、下痢

54 例、悪心 35 例、嘔吐 20 例、腹痛 12 例（重複あり））に認められた。Grade 3 以上の消化管毒性は、本薬群 4 例（2.6%：嘔吐及び非心臓性胸痛各 2 例、悪心 1 例（重複あり））、ボスチニブ群 9 例（11.8%：下痢 8 例、腹痛、上腹部痛及び鼓腸各 1 例（重複あり））に認められた。重篤な消化管毒性は、本薬群 2 例（1.3%：悪心、嘔吐及び非心臓性胸痛各 1 例（重複あり））、ボスチニブ群 1 例（1.3%：嘔吐）に認められ、うち、ボスチニブ群の嘔吐 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った消化管毒性は認められなかった。

X2101 試験⁶⁵⁾において、全 Grade の消化管毒性 21 例（70.0%：5 例以上に認められた事象は腹痛 10 例、下痢 9 例、嘔吐 8 例、悪心 6 例）、Grade 3 以上の消化管毒性 1 例（3.3%：嘔吐）に認められた。重篤な消化管毒性は 1 例（3.3%：非心臓性胸痛）に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った消化管毒性は認められなかった。

⑥ 消化管閉塞

消化管閉塞に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「消化管の閉塞」に該当する PT を集計した。

A2301 試験において、全 Grade の消化管閉塞は本薬群 2 例（1.3%：消化管運動障害及び亜イレウス各 1 例）に認められた。重篤な消化管閉塞は本薬群 1 例（0.6%：亜イレウス）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。Grade 3 以上の消化管閉塞、死亡に至った消化管閉塞は認められなかった。

X2101 試験⁶⁵⁾において、全 Grade の消化管閉塞 1 例（3.3%：小腸閉塞）、Grade 3 以上の消化管閉塞 1 例（3.3%：小腸閉塞）、重篤な消化管閉塞 1 例（3.3%：小腸閉塞）に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った消化管閉塞は認められなかった。

⑦ 出血

出血に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「出血」に該当する PT を集計した。

A2301 試験において、全 Grade の出血は、本薬群 18 例（11.5%：複数例に認められた事象は、挫傷 5 例、重度月経出血 4 例、血尿 2 例）、ボスチニブ群 8 例（10.5%：複数例に認められた事象は血尿 2 例）に認められた。Grade 3 以上の出血は、本薬群 3 例（1.9%：血腫、口腔内出血及び上部消化管出血各 1 例）、ボスチニブ群 1 例（1.3%：胃腸出血）に認められた。重篤な出血は本薬群 2 例（1.3%：血腫及び上部消化管出血各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った出血は認められなかった。

X2101 試験⁶⁵⁾において、全 Grade の出血は 7 例（23.3%：複数例に認められた事象は、鼻出血 3 例、挫傷 2 例）、Grade 3 以上の出血は 1 例（3.3%：鼻出血）に認められた。死亡に至った出血及び重篤な出血は認められなかった。

⑧ 肝機能障害

肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」及び「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」に該当する PT を集計した。

A2301 試験において、全 Grade の肝機能障害は、本薬群 14 例（9.0%：3 例以上に認められた事象は、AST 増加 8 例、ALT 増加 6 例、血中ビリルビン増加 3 例（重複あり））、ボスチニブ群 24 例（31.6%：3 例以上に認められた事象は、ALT 増加 22 例、AST 増加 16 例（重複あり））に認められた。Grade 3 以上の肝機能障害は、本薬群 3 例（1.9%：AST 増加 3 例、ALT 増加及び GGT 増加各 1 例（重複あり））、

ボスチニブ群 13 例 (17.1% : ALT 増加 11 例、AST 増加 5 例、トランスアミナーゼ上昇 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った肝機能障害及び重篤な肝機能障害は認められなかった。

X2101 試験⁶⁵⁾において、全 Grade の肝機能障害は 6 例 (20.0% : 複数例に認められた事象は、血中ビリルビン増加及び GGT 増加各 2 例) に認められた。Grade 3 以上の肝機能障害、死亡に至った肝機能障害及び重篤な肝機能障害は認められなかった。

⑨ 末梢性ニューロパチー

末梢性ニューロパチーに関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「末梢性ニューロパチー」に該当する PT を集計した。

A2301 試験において、全 Grade の末梢性ニューロパチーは、本薬群 1 例 (0.6% : 末梢性感覚ニューロパチー)、ボスチニブ群 1 例 (1.3% : 末梢性ニューロパチー) に認められた。Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー、死亡に至った末梢性ニューロパチー及び重篤な末梢性ニューロパチーは認められなかった。

X2101 試験⁶⁵⁾において、全 Grade の末梢性ニューロパチーは 3 例 (10.0% : 末梢性ニューロパチー 2 例、末梢性感覚ニューロパチー 1 例) に認められた。Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー、死亡に至った末梢性ニューロパチー及び重篤な末梢性ニューロパチーは認められなかった。

⑩ 肺高血圧症

肺高血圧症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「肺高血圧症」に該当する PT を集計した。

A2301 試験において、全 Grade の肺高血圧症は、本薬群で 1 例 (0.6% : 肺動脈弁閉鎖不全症及び三尖弁閉鎖不全症 (重複あり)) に認められた。Grade 3 以上の肺高血圧症、死亡に至った肺高血圧症及び重篤な肺高血圧症は認められなかった。

X2101 試験⁶⁵⁾において肺高血圧症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。

高血圧、過敏症、腎障害、体液貯留、消化管毒性、消化管閉塞、出血、肝機能障害、末梢性ニューロパチー及び肺高血圧症について、A2301 試験及び X2101 試験で認められた当該事象の発現例数は限られていることに加え、認められた重篤な事象の殆どは本薬との因果関係が否定されていること等を考慮すると、現時点において当該事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象については、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。なお、高血圧については、A2301 試験において定期的なバイタルサインの確認により管理されていたこと等を踏まえ、当該試験で設定されていた血圧の管理方法 (血圧測定、降圧剤投与等) につい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。

7.R.4 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、A2301 試験及び X2101 試験における *BCR-ABL* 融合遺伝子変異の発現状況について、以下のように説明している。

BCR-ABL 融合遺伝子変異の発現状況について、①A2301 試験では、ベースライン時（治験薬投与開始第 1 日目）、MMR の喪失時及び治験薬投与終了時⁶⁶⁾、②X2101 試験では、スクリーニング時、奏効喪失時又は必要に応じて評価を実施した⁶⁷⁾。

その結果、A2301 試験では、本薬群 7 例及びボスチニブ群 2 例、X2101 試験⁶²⁾ では 3 例で当該遺伝子変異⁶⁸⁾ が認められた。当該遺伝子変異が認められた患者全例で MMR は得られず⁶⁹⁾、治験薬の投与が中止された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による *BCR-ABL* 融合遺伝子変異の発現について、現時点で得られている情報は限られており、本薬が及ぼす影響は不明である。しかしながら、得られている情報は本薬の治療継続等の判断に重要であると考えことから、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、A2301 試験及び X2101 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する必要があると判断した。

7.R.5. 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」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慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。
- 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病については、慢性期の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・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」と設定することが適切であると判断した。

- 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 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容で、慢性期の慢性骨髄性白血病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。

⁶⁶⁾ 治験薬投与開始第 1 日目に遺伝子変異が検出された場合は、治験薬の投与終了時まで 12 週ごとに遺伝子変異が評価された。

⁶⁷⁾ 遺伝子変異が検出された場合は、遺伝子変異が検出されなくなるまで 3 サイクル（1 サイクル 28 日間）ごと又は治験担当医師の判断に応じて評価された。

⁶⁸⁾ 新たに認められた *BCR-ABL* 融合遺伝子変異は、①A2301 試験の本薬群では M244V 3 例、T315I、A337T、E355G 及び P465S 各 1 例、ボスチニブ群では、V299L 及び T315I 各 1 例、②X2101 試験では M244V、V468F/I502L 及び G463S 各 1 例であった。

⁶⁹⁾ X2101 試験の 1 例は、MMR が得られていたが、MMR 喪失時の検査で新たな遺伝子変異が検出された（ベースラインで E255K 変異があり、新たに G463S 変異が発現した）。

7.R.5.1 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血液学の代表的な教科書における、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP に関する本薬の記載について、NCCN ガイドライン（v2.2022）及び Williams Hematology, 10th Edition（The McGraw-Hill Company, Inc, 2021, USA）では、CML に対して開発中の薬剤として本薬が記載されており、本薬の第 I 相試験の有効性の結果等が記載されている。

機構は、前治療薬に抵抗性又は不耐容の 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。

CML-CP に対する一次治療として、TKI である、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ又はボスチニブ⁷⁰⁾ が推奨されており、年齢、合併症、各 TKI の安全性プロファイル等を考慮した上でいずれかの薬剤が選択される（NCCN ガイドライン（v2.2021）等）。当該一次治療に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者に対する二次治療としては、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ又はポナチニブの中から前治療薬として未使用の薬剤の選択が推奨されているが（NCCN ガイドライン（v2.2021）等）、当該 TKI による治療を行った場合であっても抵抗性又は不耐容となることが報告されている（Blood 2014; 123: 2317-24 等）。三次治療としては、ボスチニブが 2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とした臨床試験成績に基づき承認されているものの、標準的な治療は確立されていない（NCCN ガイドライン（v2.2021）等）。

以上のような状況において、2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とした A2301 試験において、ボスチニブ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.2.2 参照）ことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして投与が推奨され则认为る。

なお、本薬と既存の TKI（イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ又はポナチニブ）との間の使い分けについて、当該薬剤間で臨床的有用性を比較した試験成績は得られていないものの、本薬は既存の TKI とは異なり BCR-ABL の ABL の ATP 結合部位に作用せず、アロステリック部位（ミリストイルポケット）に結合し、ABL を阻害する新規の作用機序を有する薬剤（3.1.1 参照）であること、直前の TKI に対する反応性別の結果（7.R.2.3 参照）等を考慮すると、前治療として実施された TKI（イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ又はポナチニブ）の種類を問わず、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者に対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.5.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

① 患者の病期について

前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-AP 及び CML-BP 患者に対する本薬の投与経験は X2101 試験のみであり、得られている情報が限定的であること等を考慮すると、現時点において、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-AP 及び CML-BP 患者に対する臨床的有用性は不明であることから、本薬投与は推奨されないと考える。

⁷⁰⁾ A2301 試験開始後に、ボスチニブは初発（一次治療）の CML へ適応が拡大された（本邦における承認は 2020 年 6 月）。

② 患者の前治療歴について

2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とした A2301 試験において本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該患者に対する本薬投与は推奨される。

また、1 つの TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者に対する本薬投与について、当該患者を対象とした検証的な臨床試験成績は得られていないものの、A2301 試験の本薬群における 48 週時点の MMR 率の結果 (29.3%) (7.R.2.3 参照) は、当該患者に対して本邦既承認の TKI (ニロチニブ、ダサチニブ及びボスチニブ) における 48 週時点の MMR 率の結果 (約 30~35% (Leukemia 2020; 34: 966-84 等)) と同程度であったこと等を考慮すると、当該患者に対して本薬の投与は許容可能と考える。

一方、現時点において、初発の CML-CP 患者を対象とした本薬の臨床試験成績は得られていないことから、初発の CML-CP 患者に対する本薬投与は推奨されない⁷¹⁾ と考える。

③ BCL-ABL 融合遺伝子変異について

A2301 試験では、(i) BCR-ABL 融合遺伝子変異の有無を問わない CML-CP 患者⁷²⁾ が組み入れられ、本薬の臨床的有用性が示されたこと、(ii) BCR-ABL 融合遺伝子変異の有無別で有効性に明確な差異は認められなかったこと (7.R.2.4 参照) 等を考慮すると、本薬の投与対象を BCR-ABL 融合遺伝子変異の有無を問わない患者とすることは許容可能と考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項等において、A2301 試験の対象患者の前治療歴等を記載するとともに、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」と設定した。

- 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。
- 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病については、慢性期の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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

患者の病期に関する申請者の説明を了承した。

一方、患者の前治療歴について、本薬の臨床的有用性が示された A2301 試験の対象は、2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者であることから、初発の CML-CP 患者及び 1 つの TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

また、BCR-ABL 融合遺伝子変異について、上記の申請者の説明に加えて、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って使用されること等を考慮すると、概ね受け入れ可能である。ただし、A2301 試験で対象とされた患者の BCR-ABL 融合遺伝子変異に関する情報については、添付文書の臨床成績等で適切に情報提供する必要があると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」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慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。
- 2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容で、慢性期の慢性骨髄性白血病患者に使用すること。

⁷¹⁾ 初発の CML-CP 患者を対象とした検証的位置付けの臨床試験 (J12301 試験) が実施中である。

⁷²⁾ T315I 及び V299L 変異を有する患者のみ除外された。

- 「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.6 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはアシミニブとして1回40mgを空腹時に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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。なお、本承認申請後に、用法・用量に関連する注意の副作用発現時の用量調節の目安について、基準の明確化のため、血液系の副作用の再発時についてはGradeによる基準に変更された。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本薬を投与した場合、本薬の血中濃度が低下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。
- 本薬の飲み忘れ時の対応について。
- 副作用発現時の用量調節の目安について。

機構は、「6.R.1 本薬の投与時期について」、「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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記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、成人にはアシミニブとして1回40mgを1日2回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 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、本薬の血中濃度が低下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。
- 本薬の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。なお、減量した投与量で忍容性が認められた場合には1回のみ開始用量まで再増量することができる。

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

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。2 週間以内に回復した場合は、開始時の投与量で再開できる。2 週間を超えて回復した場合は、1 回 20 mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。再開した後に再び発現した場合、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。回復後は 1 回 20 mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。
無症候性で血清リパーゼ又は血清アミラーゼが施設正常値上限の 2 倍超	施設正常値上限の 1.5 倍未満に回復するまで休薬する。回復後は 1 回 20 mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。再開後に再発した場合は、投与を中止する。
上記以外の Grade 3 以上の非血液学的事象(臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く)	回復するまで休薬する。回復後は 1 回 20 mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。

* : Grade は NCI-CTCAE に基づく。

7.R.6.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者等を対象とした国際共同第 I 相試験（X2101 試験）において、本薬単独投与の忍容性及び次相の推奨用量が検討され、下記の結果等を踏まえ、CML-CP 患者（T315I 変異のない患者）に対する本薬の推奨用量は 40 mg BID と判断された。

- 有効性、PPK 解析及び曝露－反応解析の結果から、40 mg BID 以上の用量でより高い有効性が得られることが示唆された。
- 本薬単独投与は MTD に到達せず忍容可能であったものの、80 mg BID 以上の用量で、脾炎に関する有害事象、Grade 3 以上の有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象の発現率が高くなる傾向が認められた。

また、食事の影響を検討することを目的とした海外第 I 相試験（E2101 試験）の結果、食後投与により本薬の曝露量が低下したこと（6.R.1 参照）から、A2301 試験では本薬を空腹時（服薬の最低 2 時間前から 1 時間後までの食事を避ける）に投与することとされた。

以上の検討を踏まえ、本薬 40 mg BID 投与の国際共同第Ⅲ相試験（A2301 試験）が実施され、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）、当該試験の設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。なお、本薬は 1 日 2 回投与であり、飲み忘れにより服用間隔が短くなった場合に本薬の曝露量が増加する懸念があることを考慮し、用法・用量に関連する注意の項において、飲み忘れ時の対応に関する注意喚起を行うこととした。

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、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項に設定された、本薬の服用間隔の目安（12 時間毎）、及び飲み忘れ時の対応に関する内容は、薬剤の適正使用にあたり一般的な注意事項であることから、設定不要と判断した。

以上より、本薬の用法・用量を下記のように整備し、設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40 mg を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7.R.6.2 本薬の用量調節について

申請者は、副作用発現時における本薬の用量調節について、以下のように説明している。

A2301 試験において、副作用発現時の本薬の休薬・減量・投与中止の基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、下記の変更を加えた上で、A2301 試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

- A2301 試験では、非血液学的事象として、血清クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、肝酵素 (AST 及び ALT) 上昇、高血圧、肺炎、下痢、発疹/光線過敏症、疲労/無力症及び QTcF 延長に対する用量調節基準 (休薬及び投与中止) をそれぞれ設定していたが、以下の点を考慮し、添付文書においては、「臨床的に重要で中等度又は重度の非血液系の副作用の発現」として一つに纏めた基準⁷³⁾ を設定した。
 - 上記の事象それぞれに対して、CTCAE に基づく Grade や施設基準値に基づく用量調節基準が設定されていたものの、A2301 試験では当該基準に該当しなかった事象 (血清クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、肺炎、下痢及び発疹/光線過敏症) が認められたこと。
 - 用量調節基準に含まれていた肝酵素上昇、高血圧、疲労/無力症及び QTcF 延長については、通常の診療の一部として適宜調節されると考えることから、具体的な基準の設定は不要と考えること。
 - 非血液学的事象の Grade と臨床的に重要な副作用の重症度は必ずしも一致しないことから、担当医師が判断する重症度により適宜用量調節されることが適切であると考えること。
 - A2301 試験において、骨髄抑制では好中球数が 1,000 /mm³ 未満又は血小板数が 50,000 /mm³ 未満が 42 日以内に少なくとも Grade 2 に改善しない場合、非血液学的事象により 28 日間を超える投与中断が必要となった場合、及び Grade 4 の非血液学的事象について、本薬の投与を中止することとしていたが、投与中止となった事象⁷⁴⁾ は殆ど認められていなかったことから、投与中止の可否は担当医師が判断することとし、明確な基準の設定は不要と考えること。

また、本薬の減量後の再増量について、A2301 試験では、本薬 20 mg BID に減量⁷⁵⁾ 後に 40 mg BID へ再増量した患者は 8 例認められ、本薬の減量に至った有害事象は、血小板減少症 4 例、好中球減少症 2 例、血小板数減少、好中球数減少、口腔内出血、貧血、高血圧及び COVID-19 各 1 例 (重複あり) であった。A2301 試験の設定に基づき本薬の休薬、再開及び増量を行った患者のうち、3/8 例では再増量後に再び同一の有害事象⁷⁶⁾ が認められたものの、再減量又は投与中止に至った患者は認められず、管理可能であった。有効性について、2/8 例で有効性の欠如を理由に本薬の投与が中止されたものの、6/8 例では投与が継続可能であり、うち、2 例では MMR を達成した。以上より、本薬の再増量を行った症例数は限られているものの、減量した投与量で忍容性が認められた場合には再増量を行うことは可能であると考えことから、A2301 試験の用量調節基準に基づき再増量の基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁷³⁾ 回復するまで休薬する。回復した場合は減量した投与量で再開する。また、回復しない場合は投与を中止する。

⁷⁴⁾ 血小板減少症 3 例、好中球減少症、血小板数減少及び好中球数減少各 2 例、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、駆出率減少、大脳障害及び虚血性脳卒中各 1 例。

⁷⁵⁾ 本薬の減量に至った有害事象は 11 例に認められた。

⁷⁶⁾ 再増量後に再び認められた有害事象は、Grade 1 の血小板減少症 2 例及び Grade 3 の好中球減少症 1 例であった。

本薬の用量調節基準について、A2301 試験に準じた設定とすることは受入れ可能と考える。ただし、非血液学的事象に係る用量調節基準については、「臨床的に重要で中等度又は重度」という判断基準は不明確であることから、A2301 試験での設定に基づき「Grade 3 以上」とした上で、電解質等の臨床検査値のみの異常では用量調節は行われていなかったことを考慮し、「Grade 3 以上の非血液学的事象（臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く）」と設定することが適切であると判断した。

7.R.6.3 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、以下のように説明している。

本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与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、現時点において、当該併用投与は推奨されないと考える。したがって、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、A2301 試験における発現状況等を踏まえ、本薬投与時に特に注意すべき事象である、瘵毒性、骨髄抑制及び QT 延長を設定した。

調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象の A2301 試験における有害事象の発現率等を考慮し、400 例と設定した。

観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の A2301 試験における発現時期を考慮し、48 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、骨髄抑制、感染症、QT 間隔延長、瘵炎、血管閉塞性事象及び光線過敏症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、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の臨床試験における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.R.8 小児における開発について

機構は、小児の前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP に対する本薬の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。

1 歳以上 18 歳未満で、かつ 1 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（I12201 試験）を計画しており、当該試験には本邦からも参加予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

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 国内第 I 相試験（A1101 試験）

有害事象は認められなかった。

7.3.2 国際共同第 I 相試験（X2101 試験）

7.3.2.1 Arm 1

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①10 mg BID コホートで 0/1 例、②20 mg BID コホートで 5/14 例（35.7%）、③40 mg BID コホートで 18/35 例（51.4%）、④80 mg BID コホートで 6/12 例（50.0%）、⑤150 mg BID コホートで 4/13 例（30.8%）、⑥160 mg BID コホートで 5/11 例（45.5%）、⑦200 mg BID コホートで 26/62 例（41.9%）、⑧80 mg QD コホートで 12/18 例（66.7%）、⑨120 mg QD コホートで 12/22 例（54.5%）、⑩200 mg QD コホートで 7/12 例（58.3%）に認められた。

各コホートで、複数例に認められかつ発現率が 30%以上の有害事象は、②で頭痛及びそう痒症各 7 例（50.0%）、悪心、嘔吐、リパーゼ増加、関節痛及び発疹各 5 例（35.7%）、③でリパーゼ増加 15 例（42.9%）、疲労 13 例（37.1%）、④で嘔吐及び関節痛各 6 例（50.0%）、筋肉痛及び頭痛各 5 例（41.7%）、悪心、下痢、便秘及び低リン酸血症各 4 例（33.3%）、⑤で発疹 6 例（46.2%）、発熱 5 例（38.5%）、高血圧 4 例（30.8%）、⑥で下痢 5 例（45.5%）、⑦で疲労 19 例（30.6%）、⑧で上気道感染 8 例（44.4%）、疲労 7 例（38.9%）、下痢、関節痛、頭痛及び高血圧各 6 例（33.3%）、⑨で関節痛 12 例（54.5%）、血小板減少症 8 例（36.4%）、発疹 7 例（31.8%）、⑩で疲労 7 例（58.3%）、頭痛 6 例（50.0%）、悪心、下痢、腹痛及び筋肉痛各 5 例（41.7%）、動悸、便秘、上気道感染、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、高トリグリセリド血症、不眠症、うつ病、口腔咽頭痛及び高血圧各 4 例（33.3%）であった（①は該当なし）。

重篤な有害事象は、①で 1/1 例（100%）、②で 6/14 例（42.9%）、③で 14/35 例（40.0%）、④で 7/12 例（58.3%）、⑤で 6/13 例（46.2%）、⑥で 6/11 例（54.5%）、⑦で 19/62 例（30.6%）、⑧で 8/18 例（44.4%）、⑨で 9/22 例（40.9%）、⑩で 8/12 例（66.7%）に認められた。各コホートで複数例に認められた重篤な有害事象は、③で非心臓性胸痛、発熱及び肺炎各 2 例（5.7%）、⑦で胸水 3 例（4.8%）、腹痛、嘔吐、肺炎、COVID-19 及び COVID-19 肺炎各 2 例（3.2%）、⑩で心筋梗塞 2 例（16.7%）であった（①、②、④～⑥、⑧及び⑨は該当なし）。このうち、③の非心臓性胸痛 1 例、⑦の胸水 1 例、⑩の心筋梗塞 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、③で 4/35 例（11.4%）、④3/12 例（25.0%）、⑤で 2/13 例（15.4%）、⑦で 8/62 例（12.9%）、⑧で 3/18 例（16.7%）、⑨で 2/22 例（9.1%）、⑩で 1/12 例（8.3%）に認められ

た(①、②及び⑥は該当なし)。各コホートで複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、⑦で COVID-19 肺炎 2 例 (3.2%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.3.2.2 Arm 5

有害事象は、①40 mg BID コホートで 4 例 (100%)、②80 mg BID コホートで 8/9 例 (88.9%)、③160 mg BID コホートで 17/18 例 (94.4%)、④200 mg BID コホートで 6/6 例 (100%)、⑤280 mg BID コホートで 6/6 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 3/4 例 (75.0%)、②で 5/9 例 (55.6%)、③で 15/18 例 (83.3%)、④で 5/6 例 (83.3%)、⑤で 3/6 例 (50.0%) に認められた。

各コホートで発現率が 30%以上の有害事象は、①で貧血、好中球減少症、関節痛及び呼吸困難各 2 例 (50.0%)、②で呼吸困難 3 例 (33.3%)、③で頭痛 8 例 (44.4%)、貧血、悪心、ALT 増加、GGT 増加及び AST 増加各 7 例 (38.9%)、発熱及び血中 ALP 増加各 6 例 (33.3%)、④で嘔吐 5 例 (83.3%)、悪心 4 例 (66.7%)、貧血、下痢、上腹部痛、疲労、ALT 増加、関節痛、咳嗽及びそう痒症各 3 例 (50.0%)、腹痛、便秘、発熱、悪寒、末梢性浮腫、肺炎、気管支炎、GGT 増加、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、背部痛、骨痛、筋肉痛、筋痙攣、頭痛、浮動性めまい、失神、呼吸困難及び低血圧各 2 例 (33.3%)、⑤で疲労及び肺炎各 3 例 (50.0%)、貧血、悪心、嘔吐、腹痛、尿路感染、GGT 増加、リパーゼ増加、食欲減退、咳嗽及びそう痒症各 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は、①で 3/4 例 (75.0%)、②で 5/9 例 (55.6%)、③で 12/18 例 (66.7%)、④で 4/6 例 (66.7%)、⑤で 4/6 例 (66.7%) に認められた。各コホートで複数例に認められた重篤な有害事象は、②で発熱性好中球減少症及び敗血症各 2 例 (22.2%)、③で発熱性好中球減少症、ALT 増加、AST 増加及びリパーゼ増加各 2 例 (11.1%)、④で嘔吐及び肺炎各 2 例 (33.3%)、⑤肺炎 3 例 (50.0%) であった(①は該当なし)。このうち、③のリパーゼ増加 2 例、発熱性好中球減少症、ALT 増加及び AST 増加各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1/4 例 (25.0%)、②で 2/9 例 (22.2%)、③で 2/18 例 (11.1%)、⑤で 1/6 例 (16.7%) に認められた(④は該当なし)。各コホートで複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、②で敗血症 2 例 (22.2%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験 (A2301 試験)

有害事象は、本薬群で 142/156 例 (91.0%)、ボスチニブ群で 74/76 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 103/156 例 (66.0%)、ボスチニブ群で 68/76 例 (89.5%) 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 37 のとおりであった。

表 37 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.23.1)	例数 (%)			
	本薬群 156 例		ボスチニブ群 76 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	142 (91.0)	85 (54.5)	74 (97.4)	51 (67.1)
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	36 (23.1)	28 (17.9)	11 (14.5)	5 (6.6)
好中球減少症	30 (19.2)	24 (15.4)	13 (17.1)	9 (11.8)
胃腸障害				
悪心	18 (11.5)	1 (0.6)	35 (46.1)	0

SOC PT (MedDRA/J ver.23.1)	例数 (%)			
	本薬群 156 例		ボスチニブ群 76 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	142 (91.0)	85 (54.5)	74 (97.4)	51 (67.1)
下痢	18 (11.5)	0	54 (71.1)	8 (10.5)
嘔吐	11 (7.1)	2 (1.3)	20 (26.3)	0
腹痛	9 (5.8)	0	12 (15.8)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	21 (13.5)	1 (0.6)	7 (9.2)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	17 (10.9)	0	3 (3.9)	0
臨床検査				
ALT 増加	6 (3.8)	1 (0.6)	22 (28.9)	11 (14.5)
AST 増加	8 (5.1)	3 (1.9)	16 (21.1)	5 (6.6)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	19 (12.2)	0	3 (3.9)	0
神経系障害				
頭痛	29 (18.6)	3 (1.9)	11 (14.5)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	12 (7.7)	0	18 (23.7)	3 (3.9)
血管障害				
高血圧	19 (12.2)	9 (5.8)	4 (5.3)	3 (3.9)

重篤な有害事象は、本薬群で 24/156 例 (15.4%)、ボスチニブ群で 18/76 例 (23.7%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、本薬群で発熱及び尿路感染各 2 例 (1.3%)、ボスチニブ群で発疹 2 例 (2.6%) であった。このうち、ボスチニブ群の発疹 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 11/156 例 (7.1%)、ボスチニブ群で 19/76 例 (25.0%) に認められた。複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で血小板減少症 3 例 (1.9%)、好中球減少症、血小板数減少及び好中球数減少各 2 例 (1.3%)、ボスチニブ群で ALT 増加 4 例 (5.3%)、好中球減少症 3 例 (3.9%)、下痢、AST 増加及び胸水各 2 例 (2.6%) であった。このうち、本薬群の血小板減少症、好中球数減少及び血小板数減少各 2 例、好中球減少症 1 例、ボスチニブ群の ALT 増加 4 例、好中球減少症 3 例、下痢、AST 増加及び胸水各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (E2101 試験)

有害事象は、①グループ 1 で 14/23 例 (60.9%)、②グループ 2 で 11/24 例 (45.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 10/23 例 (43.5%)、②で 2/24 例 (8.3%) に認められた。

各グループで発現率が 5%以上の有害事象は、①で頭痛 5 例 (21.7%)、関節痛、紅斑、疲労、熱感、鼻閉、上咽頭炎及び嘔吐各 2 例 (8.7%)、②で口腔咽頭炎及び鼻炎各 2 例 (8.3%) であった。

重篤な有害事象は、いずれのグループにおいても認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1/23 例 (4.3%) に認められた (②は該当なし)。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は嘔吐であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (A2102 試験)

有害事象は 3/4 例 (75.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 3/4 例 (75.0%) に認められた。

発現率が 50%以上の有害事象は、羞明及び頭痛各 2 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験 (A2103 試験)

有害事象は、①軽度の肝機能障害を有する患者で 1/8 例 (12.5%)、②中等度の肝機能障害を有する患者で 1/8 例 (12.5%)、③重度の肝機能障害を有する患者で 1/8 例 (12.5%)、④健康成人で 1/8 例 (12.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、③で 1/8 例 (12.5%)、④で 1/8 例 (12.5%) に認められた (①及び②は該当なし)。

認められた有害事象は、①で傾眠 1 例 (12.5%)、②で低血糖 1 例 (12.5%)、③で頭痛 1 例 (12.5%)、④で頭痛 1 例 (12.5%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象はいずれの集団においても認められなかった。

7.3.7 海外第 I 相試験 (A2105 試験)

有害事象は、①重度の腎機能障害を有する患者で 6/8 例 (75.0%)、②健康成人で 1/6 例 (16.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 4/8 例 (50.0%)、②で 1/6 例 (16.7%) に認められた。

各集団で発現率が 20%以上の有害事象は、①で好中球減少症及びアミラーゼ増加各 3 例 (37.5%)、頭痛 2 例 (25.0%) であった (②は該当なし)。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象はいずれの集団においても認められなかった。

7.3.8 海外第 I 相試験 (A2106 試験)

有害事象は、①ステージ 1 (ミダゾラム及びワルファリン併用時) で 18/22 例 (81.8%)、②ステージ 2 (レパグリニド併用時) で 6/25 例 (24.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 15/22 例 (68.2%)、②で 3/25 例 (12.0%) に認められた。

各ステージで発現率が 5%以上の有害事象は、①で疲労 9 例 (40.9%)、浮動性めまい 5 例 (22.7%)、頭痛 4 例 (18.2%)、発声障害 3 例 (13.6%)、腹部不快感、腹痛、下痢、消化不良、呼吸困難、熱感及び傾眠各 2 例 (9.1%)、②で頭痛及び筋肉痛各 2 例 (8.0%) であった。

重篤な有害事象は、いずれのステージにおいても認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、②で 1/25 例 (4.0%) に認められた (①は該当なし)。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は感情的苦悩であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.9 海外第 I 相試験 (A2107 試験)

有害事象は、①コホート 1 (イトラコナゾール (液剤) 併用時) で 6/18 例 (33.3%)、②コホート 2 (キニジン併用時) で 14/19 例 (73.7%)、③コホート 3 (リファンピシン併用時) で 2/18 例 (11.1%)、④コホート 5 (クラリスロマイシン併用時) で 6/14 例 (42.9%)、⑤コホート 6 (イトラコナゾール (カプセル剤) 併用時) で 5/10 例 (50.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①

で 2/18 例 (11.1%)、②で 12/19 例 (63.2%)、③で 2/18 例 (11.1%)、④で 5/14 例 (35.7%)、⑤で 5/10 例 (50.0%) に認められた。

各コホートで発現率が 10%以上の有害事象は、②で頭痛 5 例 (26.3%)、下痢及び心電図 QT 延長各 3 例 (15.8%)、浮動性めまい、呼吸困難及びほてり各 2 例 (10.5%)、④で味覚不全 2 例 (14.3%)、⑤で鼓腸 4 例 (40.0%)、疲労 2 例 (20.0%)、無力症、下痢、熱感、頭痛及び医療機器使用部位反応各 1 例 (10.0%) であった (①及び③は該当なし)。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、②で 3/19 例 (15.8%) に認められた (①、③、④及び⑤は該当なし)。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は心電図 QT 延長 3 例 (15.8%) 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。

重篤な有害事象はいずれのコホートにおいても認められなかった。

7.3.10 海外第 I 相試験 (A2101 試験)

有害事象は、①Arm 1 で 9/22 例 (40.9%)、②Arm 2 で 11/23 例 (47.8%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 7/22 例 (31.8%)、②で 8/23 例 (34.8%) に認められた。

各 Arm で発現率が 5%以上の有害事象は、①で頭痛 4 例 (18.2%)、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 2 例 (9.1%)、②で頭痛 4 例 (17.4%)、疲労、挫傷及び紅斑各 2 例 (8.7%) であった。

重篤な有害事象は、いずれの Arm においても認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 4/22 例 (18.2%)、②で 3/23 例 (13.0%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①でアミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 2 例 (9.1%)、骨折 1 例 (4.5%)、②でアミラーゼ増加、リパーゼ増加及び嘔吐各 1 例 (4.3%) であった。このうち、①のアミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 2 例、②のアミラーゼ増加、リパーゼ増加及び嘔吐は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.11 海外第 I 相試験 (A2104 試験)

有害事象は 3/20 例 (15.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/20 例 (5.0%) に認められた。

認められた有害事象は、鼓腸、悪心、歯痛、熱感、及び乾性咳嗽各 1 例 (5.0%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/20 例 (5.0%) に認められ、認められた本薬の投与中止に至った有害事象は歯痛であり、本薬との因果関係は否定された。

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、本品目の前治療薬に抵抗性又は不耐容の 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。本品目は、BCR-ABL の ABL に結合し、ABL のリン酸化を阻害すること等により、BCR-ABL 融合遺伝子を有する CML における腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、本薬の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果等については、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4年2月8日

申請品目

[販 売 名] セムブリックス錠 20 mg、同錠 40 mg
[一 般 名] アシミニブ塩酸塩
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年8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、2つ以上のTKIに抵抗性又は不耐容のCML-CP患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A2301試験）において、主要評価項目とされた24週時点のMMR率について、ボス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、当該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、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、QT間隔延長、膵炎、血管閉塞性事象及び光線過敏症であると判断した。

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.5 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、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「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」と設定することが適切であると判断した。

- 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つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容で、慢性期の慢性骨髄性白血病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.6 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・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、成人にはアシミニブとして1回 40 mg を1日2回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 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、本薬の血中濃度が低下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。
- 本薬の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。なお、減量した投与量で忍容性が認められた場合には1回のみ開始用量まで再増量することができる。

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

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。2週間以内に回復した場合は、開始時の投与量で再開できる。2週間を超えて回復した場合は、1回 20 mg を1日2回に減量して再開できる。再開した後に再び発現した場合、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。回復後は1回 20 mg を1日2回に減量して再開できる。
無症候性で血清リパーゼ又は血清アミラーゼが施設正常値上限の2倍超	施設正常値上限の1.5倍未満に回復するまで休薬する。回復後は1回 20 mg を1日2回に減量して再開できる。再開後に再発した場合は、投与を中止する。
上記以外の Grade 3 以上の非血液学的事象(臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く)	回復するまで休薬する。回復後は1回 20 mg を1日2回に減量して再開できる。

*: Grade は NCI-CTCAE に基づく。

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た。

申請者は、一部整備⁷⁷⁾をした上で、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を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 400 例、観察期間を 48 週間と設定した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.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実実施計画について、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、骨髄抑制、感染症、QT 間隔延長、肺炎、血管閉塞性事象及び光線過敏症を設定することが適切である。
- 本調査の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事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で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。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、骨髄抑制、感染症、QT 間隔延長、肺炎、血管閉塞性事象及び光線過敏症を設定する。
- 本調査の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事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討し、それぞれ 400 例及び 48 週間と設定する。

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 38 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 39 及び 40 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 38 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
• 骨髄抑制 • 感染症 • QT 間隔延長 • 肺炎 • 血管閉塞性事象	• 光線過敏症 • 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

⁷⁷⁾ 副作用発現時の用量調節について、A2301 試験の設定に準じて、基準を明確化するために記載整備された。

表 39 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
- 市販直後調査 - 使用成績調査（全例調査） - 製造販売後臨床試験（A2301 試験の継続試験） - 製造販売後臨床試験（ロールオーバー試験*）	該当なし	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資料の作成及び提供

*：本薬の臨床試験において規定の投与期間が終了した患者を対象とした継続投与試験

表 40 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	48 週間
調査予定症例数	400 例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制、感染症、QT 間隔延長、肺炎、血管閉塞性事象及び光線過敏症 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、BCR-ABL 遺伝子変異の有無及び変異型、既往歴又は合併症等）、前治療歴、本薬の投与状況、併用薬、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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2）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。ただし、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

- 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、

生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

[用法・用量]

通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40 mg を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

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

[警告]

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]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。
2. 2 つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容で、慢性期の慢性骨髄性白血病患者に使用すること。
3. 「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。

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が低下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。
3. 本剤の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。なお、減量した投与量で忍容性が認められた場合には 1 回のみ開始用量まで再増量することができる。

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

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。2 週間以内に回復した場合は、開始時の投与量で再開できる。2 週間を超えて回復した場合は、1 回 20 mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。再開した後に再び発現した場合、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。回復後は 1 回 20 mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。
無症候性で血清リパーゼ又は血清アミラーゼが施設正常値上限の 2 倍超	施設正常値上限の 1.5 倍未満に回復するまで休薬する。回復後は 1 回 20 mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。再開後に再発した場合は、投与を中止する。
上記以外の Grade 3 以上の非血液学的副作用 (臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く)	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は 1 回 20 mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。

Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に基づく。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABL	abelson murine leukemia virus oncogene	
ALL	acute lymphoid leukemia	急性リンパ性白血病
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
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AT1	angiotensin II receptor type 1	
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCR	breakpoint cluster region	
BCR-ABL		BCR と ABL の融合タンパク
BCR-ABL ^{T315I}		ABL タンパクの 315 番目のトレオニン (T) がイソロイシン (I) に置換された (T315I) 変異を有する BCR-ABL
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
CCyR	complete cytogenetic response	細胞遺伝学的完全奏効
CD	cyclodextrin	シクロデキストリン
CHO 細胞株	chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CHR	complete hematologic response	血液学的完全奏効
CI	confidence interval	信頼区間
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CML-AP	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
COVID-19		重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CRP	c-reactive protein	C 反応性タンパク
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
E255K 変異		ABL 遺伝子の 255 番目のグルタミン酸 (E) をコードする配列がリシン (K) に置換された変異
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ELN	European Leukemia Net	

G463S 変異		ABL 遺伝子の 463 番目のグリシン (G) をコードする配列がセリン (S) に置換された変異
GABA	γ -aminobutyric acid	γ -アミノ酪酸
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HP- β -CD	hydroxypropyl- β -cyclodextrin	ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-ヒドロキシトリプタミン
ICH M7 ガイドライン		「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」 (平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号)
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」 (平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」 (平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号)
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
K _D	dissociation constant	解離定数
K _i	inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
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	MedDRA 日本語版
minor CyR	minor cytogenetic response	細胞遺伝学的小奏効
MMR	major molecular response	分子遺伝学的大奏効
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリッ酸
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, chronic myelogenous leukemia.	

NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NIR	near infrared spectrum	近赤外吸収スペクトル
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
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
P _{app} A→B	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
PAR	proven acceptable range	立証された許容範囲
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
Ph	philadelphia chromosome	フィラデルフィア染色体
PIF	photo irritation factor	光毒性係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1 日 1 回
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
ΔQTcF		QTcF のベースラインからの変化量
RTRT	real time release testing	リアルタイムリリース試験
SMQ	standard MedDRA queries	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
STAT	signal transducer and activator of transcription	
T315I 変異		ABL 遺伝子の 315 番目のトレオニン (T) をコードする配列がイソロイシン (I) に置換された変異
TID	ter in die	1 日 3 回
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V1	volume of distribution of the central compartment	中央コンパートメント分布容積
V299L 変異		ABL 遺伝子の 299 番目のバリン (V) をコードする配列がロイシン (L) に置換された変異
VZV	varicella zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
Y253H 変異		ABL 遺伝子の 253 番目のチロシン (Y) をコードする配列がヒスチジン (H) に置換された変異
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したアシミニブ塩酸塩又はアシミニブ
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
キニジン		キニジン硫酸塩水和物
A1101 試験		CABL001A1101 試験
A2101 試験		CABL001A2101 試験
A2102 試験		CABL001A2102 試験
A2103 試験		CABL001A2103 試験
A2104 試験		CABL001A2104 試験
A2105 試験		CABL001A2105 試験
A2106 試験		CABL001A2106 試験
A2107 試験		CABL001A2107 試験
A2301 試験		CABL001A2301 試験
E2101 試験		CABL001E2101 試験
X2101 試験		CABL001X2101 試験
申請		製造販売承認申請
ダサチニブ		ダサチニブ水和物
ニロチニブ		ニロチニブ塩酸塩水和物
ボスチニブ		ボスチニブ水和物
ポナチニブ		ポナチニブ塩酸塩
本薬		アシミニブ塩酸塩
ワルファリン		ワルファリンカリウム