

審査報告書

令和7年4月8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6年8月9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（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の初発の慢性骨髄性白血病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。また、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係る用法・用量を 40 mg 1 日 2 回投与から 80 mg 1 日 1 回投与に変更することは可能と判断する。

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、以下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。

[効能又は効果]

~~前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病~~

（取消線部削除）

[用法及び用量]

通常、成人にはアシミニブとして 1 回 ~~80~~40 mg を 1 日 ~~12~~ 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状況により適宜減量する。

（下線部追加、取消線部削除）

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和7年3月4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6年8月9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~~

(取消線部削除)

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはアシミニブとして1回 ~~8040~~ mg を1日 ~~12~~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。

(下線部追加、取消線部削除)

[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	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	31
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	32

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、スイス Novartis 社により創製された BCR::ABL1 の ABL1 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::ABL1 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::ABL1) の ABL1 に結合し、ABL1 のリン酸化を阻害すること等により、BCR::ABL1 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。

本邦では、本薬は、2022 年 3 月に「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」を効能・効果として本薬 40 mg BID 投与の用法・用量にて承認されている。

1.2 開発の経緯等

初発の CML に対する本薬の開発として、海外において、スイス Novartis 社により、初発の CML-CP 患者を対象に、本薬 80 mg を QD で経口投与する国際共同第Ⅲ相試験 (J12301 試験) が 2021 年 10 月から実施された。

米国では、J12301 試験を主要な試験成績として、2024 年 5 月に初発の CML に係る承認申請が行われ、2024 年 10 月に「SCEMBLIX is indicated for the treatment of adult patients with: Newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+CML) in chronic phase (CP). This indication is approved under accelerated approval based on major molecular response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in a confirmatory trial(s).」を効能・効果として迅速承認された。

なお、2025 年 1 月時点において、初発の CML に係る効能・効果にて 8 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、J12301 試験への患者登録が 20 年 月 から開始された。

また、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-CP 患者を対象に、本薬 40 mg BID 及び 80 mg QD 投与¹⁾に係る海外第Ⅲb 相試験 (AUS04 試験) が 2021 年 5 月から実施された。

なお、2025 年 1 月時点において、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者に対する本薬 80 mg QD 投与は、32 の国又は地域で承認されている。

今般、J12301 試験を主要な試験成績として、初発の CML 患者に係る効能・効果及び本薬 80 mg QD 投与の用法・用量を追加することに加え、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者に対しては、治療ライン間での用法・用量の統一による医療現場での利便性の向上等を目的として、AUS04 試験の成績等に基づき、既承認の用法・用量 (40 mg BID 投与) を削除し、80 mg QD 投与とする一変申請が行われた。

¹⁾ 米国では、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) 及び 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) の試験成績、並びに両臨床試験のデータを用いた曝露-反応モデルに基づき、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者に対して、本薬 40 mg BID 及び 80 mg QD 投与のいずれの投与方法も承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるが、新たな資料として、ラットを用いた2年間がん原性試験の成績が提出された。なお、本項では、本薬の投与量は、遊離塩基換算量で記載する。

5.1 がん原性試験

ラットを用いた2年間がん原性試験が実施された（表1）。本薬の投与に関連する腫瘍性又は増殖性病変として、卵巣良性セルトリ細胞腫及びセルトリ細胞過形成が認められた。本薬の非発がん量は200 mg/kg/日（雄）及び30 mg/kg/日（雌）と判断され、当該用量投与時の本薬の曝露量（AUC_{0-24h}）は188,000 ng・h/mL（雄）及び29,500 ng・h/mL（雌）であり、本薬①80 mg QD 投与時及び②40 mg BID 投与時の臨床曝露量²⁾と比較して、それぞれ①12.4 倍及び2.0 倍並びに②17.9 倍及び2.8 倍であった。卵巣良性セルトリ細胞腫の発現機序及び当該所見のヒトへの外挿性は不明であることから、当該毒性所見について既に添付文書を用いて医療現場に情報提供を行っている、と申請者は説明している。

²⁾ 国際共同第I相試験（X2101 試験）において、本薬①80 mg QD 及び②40 mg BID 投与したときの定常状態におけるAUC_{tau}はそれぞれ①15,112 及び②10,525 ng・h/mL であった。

表 1 ラットを用いたがん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					対照		本薬 (雄/雌)				
					0*1	0*2	20/10	66/30	200/66		
				匹	雌雄 各 50	雌雄 各 50	雌雄 各 50	雌雄 各 50	雌雄 各 50		
雌雄 ラット (Wistar)	経口	99～105 週間	腫瘍性病変							200 (雄) 30 (雌)	4.2.3.4.1-1
			卵巣良性セルトリ細胞腫	雄	—	—	—	—	—		
				雌	0	0	0	0	5		
			増殖性病変								
			卵巣セルトリ細胞過形成	雄	—	—	—	—	—		
				雌	5	6	10	14	16		
			その他所見								
			生存率 (%)	雄	54	66	60	54	36		
				雌	48	58	40	28	30		
			≥20/10：骨髓細胞充実性増加、脾臓小葉萎縮 (雄) ≥66/30：肝臓好塩基性細胞巢変化・肝細胞肥大・胆管過形成、脾臓髓外造血亢進、ハーダー腺上皮変性・単核細胞浸潤 (雌雄)、骨髓細胞充実性増加、脾臓小葉萎縮 (雌) 200：胃びらん・潰瘍、鼻甲介腔浸出液 (雄)								

—：該当なし、*1：逆浸透水、*2：0.5%メチルセルロース、0.5%ポリソルベート 80 を含む逆浸透水

5.R 機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は本薬の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 国際共同試験

6.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：J12301 試験＜2021 年 10 月～実施中〔データカットオフ日：2023 年 11 月 28 日〕＞）

初発の Ph 陽性 CML-CP 患者 405 例（PK 解析対象は本薬群 29 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした無作為化非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬群では本薬 80 mg を QD で空腹時に反復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 2 のとおりであった。

表 2 第 8 日目における本薬の PK パラメータ

例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)
26	1,470 (38.2)	2.00 (0.883, 3.18)	8,590 (42.2)

幾何平均値（幾何変動係数%）、*：中央値（最小値、最大値）

6.1.2 PPK 解析

国際共同第Ⅲ相試験（J12301 試験）のデータ、国際共同第Ⅰ相試験（X2101 試験³⁾）のうち、CML-BP 及び Ph 陽性 ALL 患者を対象としたデータ、並びに海外第Ⅰ相試験（A2103 試験⁴⁾ 及び A2105 試験⁵⁾）のデータを、初回承認時の PPK 解析に用いられた、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者を対象としたデータ⁶⁾ と統合したデータセットを用いて、初回承認時に構築した本薬の PPK モデル（「令和 4 年 2 月 9 日付け審査報告書 セムブリックス錠 20 mg、同錠 40 mg」参照）が更新された。

更新したモデルには血漿中本薬濃度のデータ（637 例、10,254 測定時点）⁷⁾ が含まれ、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：Monolix Version 2023R1）。なお、本薬の PK は、ラグタイムのある 1 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。

本解析は、① T_{lag} 、② k_a 、③CL 及び④ V_d/F に対する共変量として、それぞれ、①人種（アジア人又は非アジア人）及び剤形（錠剤又はカプセル剤）、②剤形、③1 日の投与量、年齢、性別、体重及び aGFR、並びに④剤形、性別及び体重を組み込んだ基本モデルを用いて、本薬の T_{lag} 、 k_a 、CL 及び V_d/F に対する共変量として、腎機能⁸⁾（正常、軽度、中等度又は重度）、肝機能⁹⁾（正常、軽度、中等度又は重度）、TKI による前治療歴数、臨床試験（J12301 試験、A2103 試験、A2105 試験、X2101 試験又は A2301 試験）、疾患状態（健康成人又は患者）並びに患者集団（CML-CP、CML-AP、CML-BP、Ph 陽性 ALL 又は健康成人）が検討された。なお、検討の過程において T_{lag} に対する共変量から剤形が除かれた。その結果、基本モデルに対して新たな共変量は組み入れられなかった。申請者は、PPK モデルに組み入れられた共変量が本薬の PK に及ぼす影響はいずれも限定的¹⁰⁾ であったことから、当該共変量が本薬の PK に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

³⁾ 前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 及び CML-AP 患者を対象とした国際共同第Ⅰ相試験

⁴⁾ 健康成人及び肝機能障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験

⁵⁾ 健康成人及び腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験

⁶⁾ 国際共同第Ⅰ相試験（X2101 試験）のうち、CML-CP 及び CML-AP 患者を対象としたデータ、並びに国際共同第Ⅲ相試験（A2301 試験）のデータ

⁷⁾ ①解析対象とされた被験者の各背景項目（中央値（最小値、最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
体重：75.8 (34.9, 184.2) kg、性別：男性 387 例、女性 250 例、年齢：54 (18, 88) 歳、aGFR：93.5 (16.8, 278.3) mL/min、人種：アジア人 167 例、非アジア人 470 例、肝機能：正常 540 例、軽度 88 例、中等度 4 例、重度 5 例、腎機能：正常 348 例、軽度 233 例、中等度 48 例、重度 8 例、患者集団：CML-CP 535 例、CML-AP 15 例、CML-BP 14 例、Ph 陽性 ALL 27 例、健康成人 46 例、TKI による前治療歴数：なし 253 例、1 つ 35 例、2 つ 153 例、3 つ 122 例、4 つ 58 例、5 つ 15 例、7 つ 1 例、1 日の投与量：40 mg 単回 46 例、10 mg BID 1 例、20 mg BID 14 例、40 mg BID 192 例、80 mg BID 21 例、150 mg BID 13 例、160 mg BID 28 例、200 mg BID 68 例、280 mg BID 5 例、80 mg QD 215 例、120 mg QD 22 例、200 mg QD 12 例、臨床試験：J12301 試験 197 例、A2103 試験 32 例、A2105 試験 14 例、X2101 試験 240 例、A2301 試験 154 例

②解析対象とされた測定時点のうち、カプセル剤 3,387 時点、錠剤 6,867 時点であった。

⁸⁾ aGFR (mL/min) が①90 以上、②60 以上 90 未満、③30 以上 60 未満、及び④30 未満の場合をそれぞれ①正常、②軽度、③中等度及び④重度とされた。

⁹⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

¹⁰⁾ PPK モデルにより推定した、年齢 56 歳、体重 70 kg、腎機能が正常であり、かつ本薬（錠剤）80 mg を QD で投与した非アジア人の男性患者での曝露量の平均値 (C_{max} (ng/mL)、 AUC_{0-24h} (ng·h/mL) 及び C_{min} (ng/mL) は、それぞれ 1,276、12,560 及び 223) を基準として、以下の条件における曝露量の推定結果と比較した。①カプセル剤を投与した患者、②女性患者及び③アジア人患者における C_{max} (ng/mL)、 AUC_{0-24h} (ng·h/mL) 及び C_{min} (ng/mL) は、それぞれ①1,135、12,881 及び 247、②1,557、14,305 及び 255 並びに③1,260、12,673、及び 226 と推定された。年齢が 25 及び 75%タイル値の患者における C_{max} (ng/mL)、 AUC_{0-24h} (ng·h/mL) 及び C_{min} (ng/mL) は、それぞれ 1,274、12,271 及び 214 並びに 1,271、12,472 及び 219 と推定された。体重が 25 及び 75%タイル値の患者における C_{max} (ng/mL)、 AUC_{0-24h} (ng·h/mL) 及び C_{min} (ng/mL) は、それぞれ 1,314、12,722 及び 225、並びに 1,112、11,192 及び 193 と推定された。腎機能が①軽度、②中程度又は③重度の腎障害を有する患者における C_{max} (ng/mL)、 AUC_{0-24h} (ng·h/mL) 及び C_{min} (ng/mL) は、それぞれ①1,312、13,078 及び 241、②1,342、14,528 及び 289、並びに③1,410、15,936 及び 333 と推定された。

6.1.3 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.3.1 曝露量と有効性との関連

J12301 試験の結果に基づき、本薬の曝露量 ($C_{\min}$ 及び 1 日あたりの AUC) と MMR 率との関係について、ロジスティック回帰モデルにより解析した。その結果、本薬の 80 mg QD 投与により、曝露量の第 2 四分位から第 4 四分位までにおいて、70～80%の MMR 達成が認められた。

6.1.3.2 曝露量と安全性との関連

X2101 試験、A2301 試験¹¹⁾ 及び J12301 試験の結果に基づき、本薬の曝露量¹²⁾ ($C_{\max}$ 及び 1 日あたりの AUC) と臨床検査値異常¹³⁾、高血圧¹⁴⁾、Grade 2 以上の疲労/無力症の有害事象の発現割合との関連についてロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、Grade 3 以上の好中球数減少の発現割合が低下する傾向が認められた。また、本薬の曝露量の増加に伴い、Grade 3 以上のリパーゼ増加の発現割合が増加する傾向が認められた。一方、その他の有害事象の発現割合については本薬の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.4 薬物動態学的相互作用

PBPK モデル¹⁵⁾ を用いて、本薬 80 mg QD 投与がジゴキシン (P-gp 基質) に及ぼす影響を検討した (使用ソフトウェア: Simcyp version 21)。P-gp に対する本薬の K_i 値を保守的に設定した場合の感度分析の結果は表 3 のとおりであった。

申請者は、P-gp 基質であるジゴキシンの $C_{\max}$ 及び AUC の増加の程度を考慮すると、本薬と治療域の狭い P-gp 基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書を用いて注意喚起する旨を説明している。

表 3 P-gp に対する本薬の K_i 値を変化させた際のジゴキシンの PK に及ぼす本薬の影響の変化

	P-gp に対する本薬の K_i 値を 1/100 倍に設定した場合	P-gp に対する本薬の K_i 値を 1/333 に設定した場合
AUC	1.22	1.34
$C_{\max}$	1.38	1.58

6.1.5 PK の国内外差

J12301 試験において、日本人患者と外国人患者との間で、本薬 80 mg を空腹時に QD で経口投与した際の第 8 日目における本薬の PK パラメータは表 4 のとおりであった。申請者は、日本人患者と外国人患者との間で本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったことから、本薬の PK に明確な国内外差はないと考える旨を説明している。

¹¹⁾ 2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象に、本薬 40 mg BID 投与と BOS の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験

¹²⁾ PPK 解析 (6.1.2 参照) による推定値

¹³⁾ Grade 3 以上のアミラーゼ増加及びリパーゼ増加、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、空腹時血糖の上昇及び HbA1c 値の増加

¹⁴⁾ 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。

¹⁵⁾ 本薬のモデルには、1 次吸収モデルを伴う full PBPK モデルが選択された。P-gp に対する本薬の K_i 値は、*in vitro* 試験の結果 (「令和 4 年 2 月 9 日付け審査報告書 セムブリックス錠 20 mg、同錠 40 mg」参照) に基づき、21.7 $\mu\text{mol/L}$ と設定された。生理学的パラメータ及び P-gp 基質に関するパラメータは Simcyp の初期設定値が用いられた。なお、本薬の PBPK モデルの適切性は、X2101 試験で得られた本薬の曝露量の実測値と PBPK モデルから得られた推定値が概ね一致したこと等に基づき確認されている。

表 4 本薬の PK パラメータ

対象	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)
日本人	6	1,680 (15.8)	1.56 (0.883, 3.08)	9,670 (7.7)
外国人	20	1,410 (42.4)	2.00 (0.967, 3.18)	8,300 (48.1)

幾何平均値（幾何変動係数%）、*：中央値（最小値, 最大値）

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 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 80 mg QD 投与の用法・用量について

申請者は、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 80 mg QD 投与の用法・用量について、臨床薬理の観点から以下のように説明している。

PPK 解析 (6.1.2 参照) の結果、①本薬 40 mg BID 投与時及び②本薬 80 mg QD 投与時の C_{max} (ng/mL)、AUC_{0-24h} (ng・h/mL) 及び C_{min} (ng/mL) の算術平均値 (変動係数%) は、それぞれ①829 (33)、12,564 (39) 及び 320 (53) 並びに②1,289 (35)、12,558 (41) 及び 222 (71) と推定され (図 1)、本薬の定常状態の C_{min} は本薬 40 mg BID 投与と比較して本薬 80 mg QD 投与で低値を示すことが予測された。

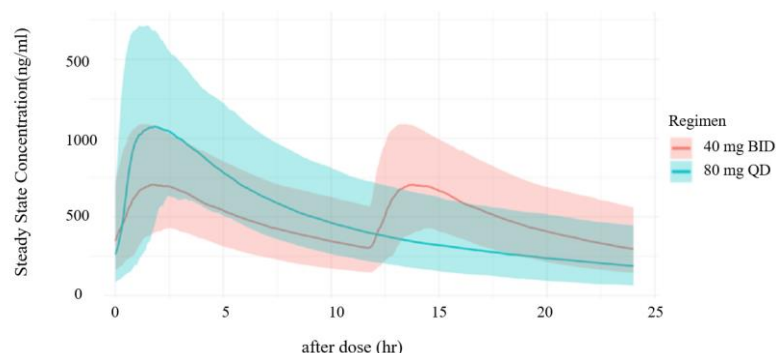


図 1 PPK 解析による血漿中濃度推移の予測

実線は予測値の中央値、網掛け部分は予測値の 10～90 パーセントタイル

一方、初発の CML-CP 患者を対象とした J12301 試験、並びに 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 X2101 試験¹⁶⁾ 及び A2301 試験¹⁷⁾ のデータを用いた曝露－反応解析で推定¹⁸⁾ した結果、①本薬 40 mg BID 又は②80 mg QD 投与時の本薬の曝露量 (C_{min}) 及び%BCR::ABL1 の推定値から予測された MMR 率 (平均値±標準偏差) は、48 週目及び 96 週目時点でそれぞれ①34±2 及び 41±2%並びに②32±2 及び 40±2%であった。以上の曝露－反応解析結果より、本薬 40 mg BID 投与と 80 mg QD 投与との間で MMR 率を推定結果に明確な差異が認められなかったことから、2つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML に対して、既承認用法・用量の本薬 40 mg BID 投与と同様に本薬 80 mg QD 投

¹⁶⁾ X2101 試験には、本薬をそれぞれ 10 mg BID (1 例)、20 mg BID (12 例)、40 mg BID (23 例)、80 mg BID (6 例)、150 mg BID (3 例)、160 mg BID (1 例)、200 mg BID (6 例)、80 mg QD (14 例)、120 mg QD (9 例)、200 mg QD (8 例) 投与の患者のデータが含まれた。

¹⁷⁾ A2301 試験には、本薬 40 mg BID 投与の患者 (150 例) のデータが含まれた。

¹⁸⁾ 本薬 40 mg BID 又は本薬 80 mg QD 投与を実施した 1,000 例の仮想患者データを用いたシミュレーションを 200 回実施した。

与の有効性は期待できると考える。

なお、初発の CML-CP 患者を対象とした J12301 試験、並びに 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 X2101 試験及び A2301 試験における %BCR::ABL1 の経時推移は図 2 のとおりであった。

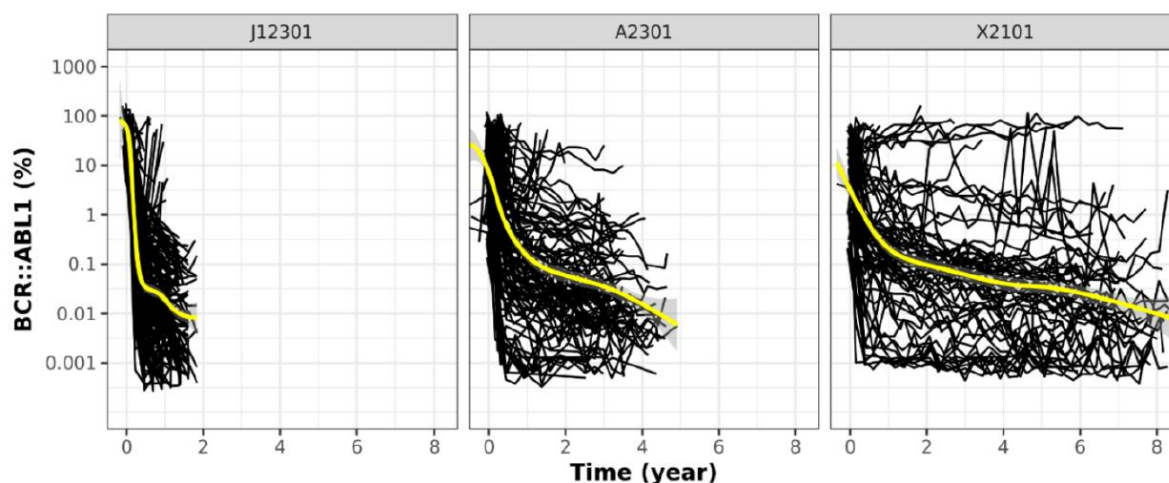


図 2 各試験における %BCR::ABL1 の経時推移

黒線は患者ごとの %BCR::ABL1 の経時推移、黄色線はスムージング、灰色網掛け部分はスムージングの CI を示す。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①初発の CML-CP 患者（J12301 試験）と 2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者（A2301 試験及び X2101 試験）との間で %BCR::ABL1 の経時的推移が異なっていること（図 2）、②各試験における %BCR::ABL1 の経時的推移の個体間差が大きいこと（図 2）、③曝露－反応モデル構築に用いられた 2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者における本薬 80 mg QD 投与のデータが限られることを考慮すると、上記の曝露－反応解析の結果のみに基づき、2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者に対して、既承認用法・用量の本薬 40 mg BID 投与と同様に本薬 80 mg QD 投与の有効性が期待できると判断することには限界があると考ええる。

以上より、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 40 mg BID 投与と 80 mg QD 投与との間の有効性等の比較に基づく用法・用量の適切性については、海外第Ⅲb 相試験（AUS04 試験）の結果に基づき検討する必要があると考えることから、「7.R.6.1 本薬の用法・用量について」の項において議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 5 に示す試験が提出された。

表 5 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	J12301	III	初発の CML-CP 患者	405 ①201 ②204	① 本薬群：本薬 80 mg を QD で経口投与 ② IS-TKI 群：治験責任医師が IMA、NIL、DAS 又は BOS* ¹ からいずれかを選択	有効性 安全性 PK
	海外	AUS04	IIIb	前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者	56 ①26 ②27 ③ 3	①コホート A* ² ：本薬 40 mg を BID で経口投与 ②コホート B* ² ：本薬 80 mg を QD で経口投与 ③コホート C* ³ ：本薬 200 mg を BID で経口投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	A2302	IIIb	2つ以上の TKI の治療歴があり、前治療に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者	169 ①85 ②84	①本薬 40 mg を BID で経口投与 ②本薬 80 mg を QD で経口投与	有効性 安全性

*1：IMA 400 mg QD、NIL 300 mg BID、DAS 100 mg QD、BOS 400 mg QD でそれぞれ経口投与、2：2つ以上の TKI の治療歴があり、前治療に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象としたコホート、*3：1つ以上の TKI の治療歴があり、前治療に抵抗性又は不耐容の T315I 変異を有する CML-CP 患者を対象としたコホート

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。また、PK に関する試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：J12301 試験＜2021 年 10 月～実施中〔データカットオフ日：2023 年 11 月 28 日〕＞）

初発の Ph 陽性 CML-CP 患者（目標症例数：402 例¹⁹⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を IS-TKI と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 29 の国又は地域、116 施設で実施された。

本試験では、無作為化前に選択された TKI（IMA 又は 2G TKI）等を層別因子としてスクリーニングで適格と判断された患者が本薬又は IS-TKI のいずれかに 1：1 の比で無作為化された。無作為化前に選択される TKI については、治験担当医師がその時点での治療パラダイムや患者特性及び併存疾患を考慮し、患者が IS-TKI 群に無作為化された場合に使用が望ましい TKI として IMA 又は 2G TKI（NIL、DAS 及び BOS）からいずれかを選択することとされた。また、実臨床における初発の CML-CP に対する治療は約半数の患者が IMA、残りの半数の患者が 2G TKI が選択されていること（Am Health Drug Benefits 2019; 12: 333-42 等）を考慮し、IS-TKI 群における IMA 及び 2G TKI（NIL、DAS 及び BOS）の比率がそれぞれ約 50%となるよう組み入れることとされた。

用法・用量は、本薬群では、本薬 80 mg を QD で空腹時に連日経口投与することとされた。IS-TKI 群では、治験責任医師により①IMA 400 mg を QD で食後に経口投与、②NIL 300 mg を BID で空腹時に経口投与、③DAS 100 mg を QD で食後又は空腹時に経口投与、又は④BOS 400 mg を QD で食後に経口投与

¹⁹⁾ 初発の CML-CP 患者に対し、IMA を対照とした NIL、DAS 及び BOS の各臨床試験（N Engl J Med 2010; 362: 2251-9、N Engl J Med 2010; 362: 2260-70、J Clin Oncol 2012; 30: 3486-92 及び J Clin Oncol 2018; 36: 231-7）を参考に、48 週時点における MMR 率を本薬群 52.5%及び IS-TKI 群 36.5%（IMA 28.0%、2G TKI 45.0%）と仮定し、有意水準片側 2.5%の下で、2 つの主要目的に対する帰無仮説のうち一方を棄却する検出力が 94.6%と算出されたことから、目標症例数が 402 例と設定された。

与からいずれか1つを選択することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最後に登録された患者が初回投与を受けてから最長5年間投与を継続することとされた。

本試験における各種解析対象集団は表6のとおりであった。

表6 J12301試験における解析対象集団の一覧

解析対象集団	定義及び例数
FAS	無作為化されたすべての患者：405例 本薬群 201 例、IS-TKI 群 204 例（うち、日本人患者は本薬群 21 例、IS-TKI 群 17 例）
FAS-IMA	FAS のうち、無作為化前に選択された TKI が IMA である患者：203 例 本薬群 101 例、IS-TKI 群 102 例（うち、日本人患者は本薬群 10 例、IS-TKI 群 8 例）
FAS-2G TKI	FAS のうち、無作為化前に選択された TKI が 2G TKI*である患者：202 例 本薬群 100 例、IS-TKI 群 102 例（うち、日本人患者は本薬群 11 例、IS-TKI 群 9 例）
安全性解析対象集団	治験薬が1回以上投与されたすべての患者：401 例 本薬群 200 例、IS-TKI 群 201 例（うち、日本人患者は本薬群 21 例、IS-TKI 群 17 例）

*：NIL、DAS 又は BOS

本試験に登録され、無作為化されたすべての患者（FAS）、FAS のうち無作為化前に選択された TKI が IMA である患者（FAS-IMA）、及び FAS のうち無作為化前に選択された TKI が 2G TKI である患者（FAS-2G TKI）が有効性の解析対象とされた。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった4例（本薬群 1 例、IS-TKI 群 3 例）を除く 401 例（本薬群 200 例、IS-TKI 群 201 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 21 例、IS-TKI 群 17 例）。

本試験の主要評価項目は、中央判定による 48 週時点の MMR 率とされ、①FAS における本薬と IS-TKI（IMA 又は 2G TKI）の比較、及び②FAS-IMA における本薬と IS-TKI（IMA のみ）の比較を本試験の主要目的と設定した上で、①又は②のいずれかで統計学的な有意差が認められた場合に試験成功と判断することとされた。

試験全体の第一種の過誤確率の調整について、グラフィカルゲートキーピング法により、第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御されるよう調整された。上記の 2 つの主要目的を設定することに伴う検定の多重性は、多重検定によって調整後の p 値を算出し、各主要目的に関する帰無仮説のそれぞれの調整後の p 値が 0.025 以下の場合に対応する帰無仮説を棄却することとした。

有効性²⁰⁾について、主要評価項目とされた中央判定による 48 週時点の MMR 率²¹⁾は表7のとおりであり、FAS 及び FAS-IMA のいずれにおいても IS-TKI 群に対する本薬群の優越性が検証された。

²⁰⁾ 初発の CML-CP の患者に対しては、AP 又は BC への進行のリスクを低減するため、確定診断後可能な限り早期に TKI 治療を開始する必要があること（Am J Clin Oncol 2020; 43: 517-25, Clin Ther 2015; 37: 124-33）から、無作為化前に最長 2 週間の TKI の投与が可能とされた。なお、無作為化前に TKI が投与された症例は、本薬群 24 例、IS-TKI 群 10 例であり、当該患者を除外した 48 週時点の MMR 率は、本薬群 68.36%、IS-TKI 群 48.97%であった。

²¹⁾ 48 週時点の PCR 検査の欠測は非 MMR として扱うが、36 及び 60 週時点で MMR であった場合に限り、48 週時点の検査を MMR として補完することとされた。

表 7 48 週時点での MMR 率 (J12301 試験、FAS 及び FAS-IMA、中央判定、2023 年 11 月 28 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	FAS		FAS-IMA	
	本薬群 201 例	IS-TKI 群 204 例	本薬群 101 例	IS-TKI 群 102 例
MMR 達成例	136	100	70	41
MMR 率 [95%CI*1] (%)	67.66 [60.72, 74.07]	49.02 [41.97, 56.10]	69.31 [59.34, 78.10]	40.20 [30.61, 50.37]
共通リスク差*2 [95%CI]	18.88 [9.59, 28.17]		29.55 [16.91, 42.18]	
調整 p 値*3	<0.001		<0.001	

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : ELTS リスクスコアグループ (低、中、高) 【FAS 及び FAS-IMA】及び無作為化前に選択された TKI (IMA 又は 2G TKI) 【FAS のみ】を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量、*3 : ELTS リスクスコアグループ (低、中、高) 【FAS 及び FAS-IMA】及び無作為化前に選択された TKI (IMA 又は 2G TKI) 【FAS のみ】を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定、有意水準片側 0.025

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

7.1.2 海外試験

7.1.2.1 海外第Ⅲb 相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : AUS04 試験<2021 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 9 月 20 日] >)

前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者²²⁾ (目標症例数 : 115 例 (コホート A : 45 例、コホート B : 45 例、コホート C : 25 例)) を対象に、本薬の安全性²³⁾、有効性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 21 施設で実施された。

用法・用量は、コホート A では本薬 40 mg を BID、コホート B では本薬 80 mg を QD 及びコホート C では本薬 200 mg を BID でそれぞれ空腹時に連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り最後に登録された患者が初回投与を受けてから最長 72 週間まで投与を継続することとされた。以下、本審査報告書では、コホート A 及び B に関する内容を中心に記載する。

本試験に登録された 53 例 (コホート A : 26 例、コホート B : 27 例) 全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、FAS のうち、本薬が投与されなかった 1 例を除く 52 例 (コホート A : 25 例、コホート B : 27 例) が安全性の解析対象とされた。

本試験の副次評価項目とされた中央判定による各評価時点での MMR 率は、表 8 のとおりであった。

²²⁾ 試験の対象は、①コホート A 及び B では 2 つ以上の TKI 投与歴があり、直近の治療に対して抵抗性又は不耐容と判断された患者、②コホート C では 1 つ以上の TKI 投与歴があり、直近の治療に対して抵抗性又は不耐容と判断され、T315I 変異を有する患者とされた。

²³⁾ AUS04 試験の主要評価項目は、コホート A 及び B における 24 週時点までの本薬の有害事象の発現割合とされた。

表 8 各評価時点での MMR 率
(AUS04 試験、FAS、中央判定、2023 年 9 月 20 日データカットオフ)

		例数 (%)	
		コホート A (40 mg BID) 26 例 ^{*1}	コホート B (80 mg QD) 27 例
12 週時点	MMR 達成例 ^{*2}	9/25	12/27
	MMR 率 [95%CI ^{*3}] (%)	36.0 [18.0, 57.5]	44.4 [25.5, 64.7]
24 週時点	MMR 達成例 ^{*2}	9/25	16/27
	MMR 率 [95%CI ^{*3}] (%)	36.0 [18.0, 57.5]	59.3 [38.8, 77.6]
48 週時点	MMR 達成例 ^{*2}	8/25	12/27 ^{*4}
	MMR 率 [95%CI ^{*3}] (%)	32.0 [15.0, 53.5]	44.4 [25.5, 64.7]
72 週時点	MMR 達成例 ^{*2}	6/25 ^{*5}	8/27 ^{*6}
	MMR 率 [95%CI ^{*3}] (%)	24.0 [9.4, 45.1]	29.6 [13.8, 50.2]

*1：コホート A の 26 例のうち、本薬が投与されなかった 1 例は除外された、*2：評価時点にて MMR であった患者数/評価時点にて MR を評価した患者数、*3：Clopper-Pearson 法、*4：評価時点に未達の患者 2 例も含まれる、*5：評価時点に未達の患者 3 例も含まれる、*6：評価時点に未達の 8 例も含まれる

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、コホート A では認められず、コホート B の 2 例 (7.4%) に認められた。疾患進行 1 例以外の死因は、敗血症 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外第Ⅲb 相試験 (CTD 5.3.5.1-4：A2302 試験<2021 年 10 月～実施中 [データカットオフ日：2024 年 3 月 12 日] >)

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、40 mg BID 群では認められず、80 mg QD 群で 1/100 例 (1.0%) に認められた。死因は脳卒中であり、本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、初発の CML-CP に対する本薬の有効性及び安全性については、初発の CML-CP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (J12301 試験) を評価する方針とし、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)」の一部改正について (令和 3 年 12 月 10 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、J12301 試験に基づき体系的に検討する方針とした。

また、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP に対する本薬 80 mg QD 投与の有効性及び安全性については、2 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者等を対象とした海外第Ⅲb 相試験 (AUS04 試験) を評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、初発の CML-CP 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、J12301 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。

J12301 試験の計画当時の国内外の診療ガイドライン²⁴⁾において、初発の CML-CP 患者に対して、IMA 及び 2G TKI (NIL、DAS 及び BOS) の投与が推奨された上で、患者背景、各 TKI の安全性プロファイル等を考慮して個々の患者に適切な TKI を選択する旨が記載されていた。以上より、J12301 試験の対照群として、IMA、NIL、DAS 及び BOS から治験責任医師が患者の状態等を考慮していずれかの治療を選択する設定とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、対照群で選択された各 TKI の差異が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性があることから、対照群で選択された各 TKI と本薬を比較した有効性の評価結果について確認することとした (7.R.2.3 参照)。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、J12301 試験の主要評価項目 (48 週時点の MMR 率) について、以下のように説明している。

J12301 試験の計画当時の国内外の診療ガイドライン²⁴⁾において、CML-CP では、急性転化への移行を阻止することが治療目標の一つとされ、CML-CP に対する TKI による治療の至適奏効 (Optimal response) として、治療開始後 12 カ月 (48 週) 時点で MMR を達成していること等が推奨されていた。以上の点等から、J12301 試験の主要評価項目として 48 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。

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) における効果判定基準では、治療の継続又は変更の必要性を適切に評価するため、3、6、12 カ月時点及び 12 カ月以降の任意の時点でのモニタリングが推奨され、CML-CP に対する治療の効果判定は 48 週時点の判定に限定されていないこと等を考慮し、48 週時点の MMR 率に加えて、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等も含めて総合的に検討することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

J12301 試験において、主要評価項目とされた中央判定による 48 週時点の MMR 率²⁵⁾ について、FAS 及び FAS-IMA のいずれにおいても IS-TKI 群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

なお、FAS-2G TKI における中央判定による 48 週時点の MMR 率²⁵⁾ は、表 9 のとおりであった。

²⁴⁾ NCCN ガイドライン (v2.2021)、ELN ガイドライン (2020 年版) (Leukemia 2020; 34: 966-84) 及び造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年度補訂版 (日本血液学会編、2020)

²⁵⁾ 48 週時点の PCR 検査の欠測に対する補完ルール (36 及び 60 週時点でいずれも MMR の場合に限り、48 週時点を MMR とする: 7.1.1.1 参照) により補完された症例は、本薬群で 1 例、IS-TKI 群で 2 例 (IMA 群で 1 例) であった。なお、当該患者を MMR 非達成例と扱った場合の結果から、主解析との頑健性が確認されている。

表 9 48 週時点での MMR 率 (J12301 試験、FAS-2G TKI、中央判定、2023 年 11 月 28 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 100 例	IS-TKI 群 102 例
MMR 達成例	66	59
MMR 率 [95%CI*1] (%)	66.00 [55.85, 75.18]	57.84 [47.66, 67.56]
共通リスク差*2 [95%CI]	8.17 [-5.14, 21.47]	

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : ELTS リスクスコアグループ (低、中、高) を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量

J12301 試験における、各評価時点の MMR 率及び ELN ガイドライン (2020 年版) の効果判定基準に基づく各時点の治療反応性の結果は、それぞれ表 10 及び表 11 のとおりであった。

表 10 各評価時点での MMR 率
(J12301 試験、FAS 及び FAS-IMA、中央判定、2023 年 11 月 28 日データカットオフ)

		例数 (%)			
		FAS		FAS-IMA	
		本薬群 201 例	IS-TKI 群 204 例	本薬群 101 例	IS-TKI 群 102 例
12 週時点	MMR 達成例	60	15	32	2
	MMR 率 [95%CI*1] (%)	29.85 [23.62, 36.69]	7.35 [4.17, 11.84]	31.68 [22.78, 41.69]	1.96 [0.24, 6.90]
	共通リスク差*2 [95%CI]	22.55 [15.32, 29.79]			
24 週時点	MMR 達成例	116	69	62	27
	MMR 率 [95%CI*1] (%)	57.71 [50.56, 64.63]	33.82 [27.36, 40.76]	61.39 [51.18, 70.91]	26.47 [18.22, 36.13]
	共通リスク差*2 [95%CI]	24.12 [14.95, 33.29]			
48 週時点	MMR 達成例	136	100	70	41
	MMR 率 [95%CI*1] (%)	67.66 [60.72, 74.07]	49.02 [41.97, 56.10]	69.31 [59.34, 78.10]	40.20 [30.61, 50.37]
	共通リスク差*2 [95%CI]	18.88 [9.59, 28.17]			

1 : Clopper-Pearson 法、*2 : ELTS リスクスコアグループ (低、中、高) 【FAS 及び FAS-IMA】及び無作為化前に選択された TKI (IMA 又は 2G TKI) 【FAS のみ】を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量

表 11 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（J12301 試験、FAS 及び FAS-IMA）

		例数 (%)			
		FAS		FAS-IMA	
		本薬群 201 例	IS-TKI 群 204 例	本薬群 101 例	IS-TKI 群 102 例
3 カ月 (12 週) 時点	Optimal	180 (89.6)	143 (70.1)	88 (87.1)	60 (58.8)
	Warning	9 (4.5)	32 (15.7)	3 (3.0)	23 (22.5)
	Failure	4 (2.0)	12 (5.9)	3 (3.0)	9 (8.8)
	中止*1	5 (2.5)	9 (4.4)	4 (4.0)	5 (4.9)
	Missing*2	3 (1.5)	8 (3.9)	3 (3.0)	5 (4.9)
6 カ月 (24 週) 時点	Optimal	179 (89.1)	130 (63.7)	89 (88.1)	54 (52.9)
	Warning	7 (3.5)	40 (19.6)	2 (2.0)	26 (25.5)
	Failure	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)
	中止*1	13 (6.5)	28 (13.7)	8 (7.9)	18 (17.6)
	Missing*2	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)
12 カ月 (48 週) 時点	Optimal	133 (66.2)	96 (47.1)	68 (67.3)	39 (38.2)
	Warning	40 (19.9)	47 (23.0)	16 (15.8)	22 (21.6)
	Failure	5 (2.5)	12 (5.9)	3 (3.0)	9 (8.8)
	中止*1	19 (9.5)	39 (19.1)	11 (10.9)	27 (26.5)
	Missing*2	4 (2.0)	10 (4.9)	3 (3.0)	5 (4.9)
12 カ月超の いずれかの時点*3	Optimal	121 (60.2)	97 (47.5)	47 (46.5)	30 (29.4)
	Warning	20 (10.0)	25 (12.3)	6 (5.9)	8 (7.8)
	Failure	0	2 (1.0)	0	0
	中止*1	24 (11.9)	49 (24.0)	14 (13.9)	35 (34.3)
	Missing*2	7 (3.5)	6 (2.9)	5 (5.0)	4 (3.9)
	Not reached assessment at data cutoff*4	29 (14.4)	25 (12.3)	29 (28.7)	25 (24.5)

*1：評価時点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、*3：12 カ月後の治験薬の投与終了又はそれ以前に投与中止したすべての患者での結果、*4：データカットオフ時点で利用可能なデータがなかった患者

J12301 試験における OS イベントは、FAS において本薬群 2 例²⁶⁾、IS-TKI 群 3 例²⁷⁾で認められ、無作為化から 1 年経過した時点における全生存率の推定値[95%CI] (%) は、本薬群 99.5[96.5, 99.9]、IS-TKI 群 98.9[95.7, 99.7]であった。また、FAS-IMA において本薬群 1 例、IS-TKI 群 3 例で認められ、無作為化から 1 年経過した時点における全生存率の推定値[95%CI] (%) は、本薬群 100[100, 100]、IS-TKI 群 97.6[90.7, 99.4]であった。

J12301 試験における AP 又は BP への移行率について、本薬群で 2.0% (4/201 例)、IS-TKI 群で 2.9% (6/204 例) であった²⁸⁾。

J12301 試験の日本人集団における各評価時点の MMR 率及び ELN ガイドライン（2020 年版）の効果判定基準に基づく各時点の治療反応性の結果は、それぞれ表 12 及び表 13 のとおりであった。

²⁶⁾ 死因は、処置後合併症及び遠隔転移を伴う気管支癌各 1 例であり、遠隔転移を伴う気管支癌は治験薬との因果関係は否定された。処置後合併症は、治験薬との因果関係が報告されていない。

²⁷⁾ 死因は、病勢進行、肺性心及び遠隔転移を伴う胃癌各 1 例であり、遠隔転移を伴う胃癌は治験薬との因果関係は否定された。病勢進行及び肺性心は、治験薬との因果関係が報告されていない。

²⁸⁾ 本薬群、IS-TKI 群のいずれの患者も 48 週時点の MMR は未達成であった。

表 12 日本人集団における各評価時点での MMR 率
(J12301 試験、FAS 及び FAS-IMA、中央判定、2023 年 11 月 28 日データカットオフ)

		例数 (%)			
		FAS		FAS-IMA	
		本薬群 21 例	IS-TKI 群 17 例	本薬群 10 例	IS-TKI 群 8 例
12 週時点	MMR 達成例	6	0	3	0
	MMR 率 [95%CI*1] (%)	28.57 [11.28, 52.18]	0 [0, 19.51]	30.00 [6.67, 65.25]	0 [0.00, 36.94]
	共通リスク差*2 [95%CI]	31.85 [10.90, 52.80]			
24 週時点	MMR 達成例	17	3	10	1
	MMR 率 [95%CI*1] (%)	80.95 [58.09, 94.55]	17.65 [3.80, 43.43]	100 [69.15, 100.00]	12.50 [0.32, 52.65]
	共通リスク差*2 [95%CI]	67.97 [41.28, 94.66]			
48 週時点	MMR 達成例	17	8	10	2
	MMR 率 [95%CI*1] (%)	80.95 [58.09, 94.55]	47.06 [22.98, 72.19]	100 [69.15, 100.00]	25.00 [3.19, 65.09]
	共通リスク差*2 [95%CI]	38.43 [6.30, 70.57]			

1 : Clopper-Pearson 法, *2 : ELTS リスクスコアグループ (低、中、高) 【FAS 及び FAS-IMA】及び無作為化前に選択された TKI (IMA 又は 2G TKI) 【FAS のみ】を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量

表 13 日本人集団における 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
(J12301 試験、FAS 及び FAS-IMA)

		例数 (%)			
		FAS		FAS-IMA	
		本薬群 21 例	IS-TKI 群 17 例	本薬群 10 例	IS-TKI 群 8 例
3 カ月 (12 週) 時点	Optimal	21 (100)	12 (70.6)	10 (100)	4 (50.0)
	Warning	0	3 (17.6)	0	3 (37.5)
	Failure	0	0	0	0
	中止*1	0	2 (11.8)	0	1 (12.5)
	Missing*2	0	0	0	0
6 カ月 (24 週) 時点	Optimal	20 (95.2)	9 (52.9)	10 (100)	3 (37.5)
	Warning	0	4 (23.5)	0	2 (25.0)
	Failure	0	0	0	0
	中止*1	1 (4.8)	4 (23.5)	0	3 (37.5)
	Missing*2	0	0	0	0
12 カ月 (48 週) 時点	Optimal	17 (81.0)	8 (47.1)	10 (100)	2 (25.0)
	Warning	2 (9.5)	3 (17.6)	0	2 (25.0)
	Failure	0	1 (5.9)	0	0
	中止*1	2 (9.5)	5 (29.4)	0	4 (50.0)
	Missing*2	0	0	0	0
12 カ月超の いずれかの時点*3	Optimal	13 (61.9)	7 (41.2)	5 (50.0)	1 (12.5)
	Warning	1 (4.8)	2 (11.8)	0	1 (12.5)
	Failure	0	0	0	0
	中止*1	2 (9.5)	6 (35.3)	0	5 (62.5)
	Missing*2	0	1 (5.9)	0	0
	Not reached assessment at data cutoff*4	5 (23.8)	1 (5.9)	5 (50.0)	1 (12.5)

*1 : 評価時点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 : 12 カ月後の治験薬の投与終了又はそれ以前に投与中止したすべての患者での結果、*4 : データカットオフ時点で利用可能なデータがなかった患者

また、申請者は、無作為化前に選択された TKI 別の有効性が本薬の有効性評価に及ぼす影響について、以下のように説明している。

無作為化前に選択された TKI 別の中央判定による 48 週時点の MMR 率は、表 14 のとおりであった。

表 14 48 週時点での MMR 率 (J12301 試験、中央判定、2023 年 11 月 28 日データカットオフ)

無作為化前に選 択された TKI	例数 (%)							
	IMA		NIL		DAS		BOS	
	本薬群 101 例	IS-TKI 群 102 例	本薬群 55 例	IS-TKI 群 49 例	本薬群 41 例	IS-TKI 群 42 例	本薬群 4 例	IS-TKI 群 11 例
MMR 達成例	70	41	38	26	24	23	4	10
MMR 率	69.31	40.20	69.09	53.06	58.54	54.76	100	90.91
[95%CI*] (%)	[59.34, 78.10]	[30.61, 50.37]	[55.19, 80.86]	[38.27, 67.47]	[42.11, 73.68]	[38.67, 70.15]	[39.76, 100]	[58.72, 99.77]

* : Clopper-Pearson 法

2G TKI 別の有効性について、部分集団解析結果に基づき検討することには限界があるものの、無作為化前に 2G TKI (NIL、DAS 又は BOS) が選択された部分集団における 48 週時点の MMR 率は、いずれも IS-TKI 群と比較して本薬群で高い傾向が認められていることを踏まえると、FAS における本薬の有効性は、本薬と IMA との間の有効性の差のみを反映しているわけではなく、無作為化前に選択された TKI 別の有効性の差異が本薬の有効性評価に影響を及ぼした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。

下記の点等から、初発の CML-CP 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。なお、J12301 試験の OS について、1 年間の観察期間では本薬群と IS-TKI 群との間で異なる傾向は認められていないものの、観察期間及びイベント数が限られていること、また TKI (IMA 又は 2G TKI) 投与により至適奏効が得られた CML-CP 患者では、年齢等に応じた平均余命まで生存を期待できるようになったこと (Am J Hematol 2022; 97: 1236-56 等) を踏まえると、当該指標に基づく本薬の有効性評価は困難であると考え。

- J12301 試験の FAS 及び FAS-IMA において、主要評価項目とされた 48 週時点の MMR 率について、IS-TKI 群に対する本薬群の優越性が検証されたこと
- J12301 試験の FAS 及び FAS-IMA において、ELN ガイドライン (2020 年版) の効果判定基準に基づく各時点の治療反応性の結果、いずれの時点においても、至適奏効 (Optimal response) と判定された患者の割合が IS-TKI 群と比較して本薬群で高い傾向が認められたこと
- J12301 試験における日本人症例数は限られていること等から評価には限界があるものの、日本人集団における各評価時点の MMR 率の結果及び ELN ガイドライン (2020 年版) の効果判定基準に基づく各時点の治療反応性の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと

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

機構は、以下に示す検討の結果、初発の CML-CP 患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、本薬で既知の事象²⁹⁾であり、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・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。

²⁹⁾ 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 (「令和 4 年 2 月 9 日付け審査報告書 セムブリックス錠 20 mg、同錠 40 mg」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

① 本薬 80 mg QD 投与の安全性について

申請者は、J12301 試験において認められた安全性情報を基に、本薬 80 mg QD 投与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。

J12301 試験における安全性の概要は、表 15 のとおりであった。

表 15 安全性の概要 (J12301 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		無作為化前に選択された TKI が IMA の集団	
	本薬群 200 例	IS-TKI 群 201 例	本薬群 100 例	IS-TKI 群 99 例
全有害事象	187 (93.5)	195 (97.0)	94 (94.0)	93 (93.9)
Grade 3 以上の有害事象	76 (38.0)	100 (49.8)	41 (41.0)	44 (44.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	22 (11.0)	32 (15.9)	13 (13.0)	12 (12.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	9 (4.5)	21 (10.4)	6 (6.0)	11 (11.1)
治験薬の休薬に至った有害事象	60 (30.0)	80 (39.8)	28 (28.0)	34 (34.3)
治験薬の減量に至った有害事象	11 (5.5)	38 (18.9)	7 (7.0)	14 (14.1)

J12301 試験の全体集団又は無作為化前に選択された TKI が IMA の集団のいずれかの本薬群で一定以上³⁰⁾ の発現が認められた有害事象は表 16 のとおりであった。なお、死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 16 本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象 (J12301 試験)

基本語 (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	全体集団		無作為化前に選択された TKI が IMA の集団	
	本薬群 200 例	IS-TKI 群 201 例	本薬群 100 例	IS-TKI 群 99 例
全有害事象				
COVID-19	35 (17.5)	39 (19.4)	12 (12.0)	18 (18.2)
下痢	31 (15.5)	52 (25.9)	11 (11.0)	26 (26.3)
好中球数減少	29 (14.5)	37 (18.4)	12 (12.0)	16 (16.2)
血小板数減少	29 (14.5)	32 (15.9)	11 (11.0)	14 (14.1)
疲労	28 (14.0)	32 (15.9)	13 (13.0)	14 (14.1)
血小板減少症	27 (13.5)	31 (15.4)	15 (15.0)	14 (14.1)
頭痛	27 (13.5)	30 (14.9)	15 (15.0)	8 (8.1)
筋肉痛	26 (13.0)	32 (15.9)	12 (12.0)	17 (17.2)
発疹	26 (13.0)	32 (15.9)	7 (7.0)	10 (10.1)
貧血	23 (11.5)	49 (24.4)	10 (10.0)	26 (26.3)
リパーゼ増加	23 (11.5)	25 (12.4)	19 (19.0)	14 (14.1)
白血球数減少	22 (11.0)	30 (14.9)	10 (10.0)	17 (17.2)
好中球減少症	21 (10.5)	31 (15.4)	12 (12.0)	15 (15.2)
関節痛	19 (9.5)	15 (7.5)	10 (10.0)	8 (8.1)
高血圧	14 (7.0)	8 (4.0)	10 (10.0)	6 (6.1)
Grade 3 以上の有害事象				
血小板減少症	16 (8.0)	11 (5.5)	9 (9.0)	4 (4.0)
好中球数減少	11 (5.5)	16 (8.0)	2 (2.0)	8 (8.1)
血小板数減少	10 (5.0)	9 (4.5)	3 (3.0)	2 (2.0)
好中球減少症	9 (4.5)	19 (9.5)	5 (5.0)	9 (9.1)
高血圧	8 (4.0)	5 (2.5)	6 (6.0)	3 (3.0)

³⁰⁾ 全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は 5%以上、重篤な有害事象並びに治験薬の投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は 1%以上

リパーゼ増加	6 (3.0)	5 (2.5)	6 (6.0)	1 (1.0)
重篤な有害事象				
大腸穿孔	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象				
リパーゼ増加	3 (1.5)	0	3 (3.0)	0
血小板減少症	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0
治験薬の休薬に至った有害事象				
血小板減少症	16 (8.0)	14 (7.0)	9 (9.0)	6 (6.1)
好中球数減少	11 (5.5)	10 (5.0)	2 (2.0)	7 (7.1)
血小板数減少	10 (5.0)	10 (5.0)	3 (3.0)	3 (3.0)
好中球減少症	8 (4.0)	9 (4.5)	4 (4.0)	5 (5.1)
ALT 増加	4 (2.0)	9 (4.5)	3 (3.0)	1 (1.0)
COVID-19	3 (1.5)	6 (3.0)	0	1 (1.0)
白血球数減少	2 (1.0)	7 (3.5)	1 (1.0)	5 (5.1)
治験薬の減量に至った有害事象				
血小板減少症	4 (2.0)	8 (4.0)	2 (2.0)	3 (3.0)
好中球減少症	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (2.0)	0
白血球数減少	2 (1.0)	4 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
ALT 増加	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (1.0)	0
好中球数減少	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)
血小板数減少	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)

② 本薬 80 mg QD 投与の安全性の国内外差について

申請者は、J12301 試験の全体集団において認められた安全性情報を基に、本薬 80 mg QD 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

J12301 試験の全体集団における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 17 のとおりであった。

表 17 安全性の国内外差の概要 (J12301 試験)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬群 21 例	IS-TKI 群 17 例	本薬群 179 例	IS-TKI 群 184 例
全有害事象	21 (100)	17 (100)	166 (92.7)	178 (96.7)
Grade 3 以上の有害事象	9 (42.9)	9 (52.9)	67 (37.4)	91 (49.5)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (9.5)	2 (11.8)	20 (11.2)	30 (16.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	4 (23.5)	9 (5.0)	17 (9.2)
治験薬の休薬に至った有害事象	7 (33.3)	10 (58.8)	53 (29.6)	70 (38.0)
治験薬の減量に至った有害事象	1 (4.8)	4 (23.5)	10 (5.6)	34 (18.5)

J12301 試験の全体集団の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高く、かつ複数例で認められた有害事象は表 18 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高く、かつ複数例で認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象並びに本薬の投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 18 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象
(J12301 試験、本薬群)

基本語 (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 21 例	外国人患者 179 例
全有害事象*1		
好中球数減少	9 (42.9)	20 (11.2)
血小板数減少	8 (38.1)	21 (11.7)
白血球数減少	7 (33.3)	15 (8.4)
アミラーゼ増加	5 (23.8)	5 (2.8)
リンパ球数減少	5 (23.8)	5 (2.8)
貧血	6 (28.6)	17 (9.5)
上咽頭炎	4 (19.0)	8 (4.5)
リパーゼ増加	5 (23.8)	18 (10.1)
口腔咽頭痛	3 (14.3)	2 (1.1)
Grade 3 以上の有害事象*2		
好中球数減少	4 (19.0)	7 (3.9)
血小板数減少	3 (14.3)	7 (3.9)
治験薬の休薬に至った有害事象*3		
好中球数減少	4 (19.0)	7 (3.9)
血小板数減少	3 (14.3)	7 (3.9)

*1：発現割合が 10%以上高かった事象、*2：発現割合が 5%以上高かった事象、*3：発現割合が 3%以上高かった事象

③ 本薬 80 mg QD 投与と本薬 40 mg BID 投与の安全性について

申請者は、AUS04 試験において認められた安全性情報を基に、本薬 80 mg QD 投与と本薬 40 mg BID 投与の安全性について、以下のように説明している。

AUS04 試験における安全性の概要は、表 19 のとおりであった。

表 19 安全性の概要 (AUS04 試験)

	例数 (%)	
	コホート A (40 mg BID) 25 例	コホート B (80 mg QD) 27 例
全有害事象	24 (96.0)	26 (96.3)
Grade 3 以上の有害事象	15 (60.0)	13 (48.1)
死亡に至った有害事象	0	1 (3.7)
重篤な有害事象	4 (16.0)	3 (11.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (12.0)	1 (3.7)
治験薬の休薬に至った有害事象	8 (32.0)	11 (40.7)
治験薬の減量に至った有害事象	3 (12.0)	4 (14.8)

AUS04 試験のいずれかのコホートで一定以上³¹⁾ の発現が認められた有害事象は表 20 のとおりであった。なお、いずれかのコホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象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。

³¹⁾ 全有害事象は 20%以上、Grade 3 以上の有害事象は 5%以上、治験薬の休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は 2 例以上、死亡に至った有害事象は全例

表 20 いずれかのコホートで一定以上の発現が認められた有害事象 (AUS04 試験)

基本語 (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	コホート A (40 mg BID)	コホート B (80 mg QD)
	25 例	27 例
全有害事象		
疲労	9 (36.0)	9 (33.3)
悪心	3 (12.0)	8 (29.6)
頭痛	9 (36.0)	7 (25.9)
COVID-19	7 (28.0)	1 (3.7)
関節痛	6 (24.0)	8 (29.6)
下痢	6 (24.0)	5 (18.5)
腹痛	6 (24.0)	4 (14.8)
発疹	6 (24.0)	2 (7.4)
呼吸困難	5 (20.0)	5 (18.5)
咳嗽	5 (20.0)	5 (18.5)
四肢痛	5 (20.0)	0
Grade 3 以上の有害事象		
関節痛	1 (4.0)	3 (11.1)
疲労	0	3 (11.1)
高血圧	3 (12.0)	3 (11.1)
低カリウム血症	0	2 (7.4)
血小板数減少	2 (8.0)	1 (3.7)
血小板減少症	2 (8.0)	1 (3.7)
好中球数減少	2 (8.0)	0
リパーゼ増加	2 (8.0)	0
死亡に至った有害事象		
敗血症	0	1 (3.7)
本薬の休薬に至った有害事象		
関節痛	0	3 (11.1)
リパーゼ増加	1 (4.0)	2 (7.4)
咳嗽	0	2 (7.4)
血小板数減少	2 (8.0)	1 (3.7)
好中球数減少	2 (8.0)	0
本薬の減量に至った有害事象		
疲労	0	2 (7.4)
好中球数減少	2 (8.0)	0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

J12301 試験の本薬群及び AUS04 試験のコホート B (80 mg QD 投与) で認められた上記の事象は概ね本薬で既知の有害事象であり、また日本人患者で比較的発現割合が高い事象も既に注意喚起されていること、AUS04 試験において前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者に対する本薬 80 mg QD 投与と 40 mg BID 投与との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・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、CML-CP 患者において本薬 80 mg QD 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 長期投与の安全性について

申請者は、本薬の長期投与時の安全性について、以下のように説明している。

J12301 試験、前治療薬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) 及び国際共同第Ⅰ相試験 (X2101 試験) の併合解析における本薬の時期別の有害事象の発現割合は、表 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの時期で 5%以上に認められた時期別の有害事象の発現状況（併合解析）

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver. 26.1)	例数 (%) *1						
	3 カ月以下	3 カ月超	6 カ月超	12 カ月超	18 カ月超	24 カ月超	30 カ月超
	556 例	6 カ月以下 519 例	12 カ月以下 484 例	18 カ月以下 432 例	24 カ月以下 297 例	30 カ月以下 225 例	210 例
全有害事象*2	480 (86.3)	333 (64.2)	336 (69.4)	219 (50.7)	157 (52.9)	118 (52.4)	152 (72.4)
血液およびリンパ系障害	159 (28.6)	66 (12.7)	53 (11.0)	16 (3.7)	13 (4.4)	8 (3.6)	14 (6.7)
血小板減少症	94 (16.9)	40 (7.7)	28 (5.8)	8 (1.9)	4 (1.3)	2 (0.9)	4 (1.9)
好中球減少症	64 (11.5)	32 (6.2)	16 (3.3)	5 (1.2)	4 (1.3)	4 (1.8)	4 (1.9)
貧血	45 (8.1)	15 (2.9)	12 (2.5)	3 (0.7)	0	3 (1.3)	10 (4.8)
胃腸障害	187 (33.6)	75 (14.5)	92 (19.0)	45 (10.4)	33 (11.1)	19 (8.4)	68 (32.4)
下痢	61 (11.0)	16 (3.1)	23 (4.8)	5 (1.2)	2 (0.7)	0	20 (9.5)
悪心	52 (9.4)	17 (3.3)	21 (4.3)	4 (0.9)	7 (2.4)	4 (1.8)	7 (3.3)
嘔吐	29 (5.2)	17 (3.3)	23 (4.8)	7 (1.6)	9 (3.0)	3 (1.3)	13 (6.2)
腹痛	31 (5.6)	13 (2.5)	15 (3.1)	7 (1.6)	7 (2.4)	0	17 (8.1)
便秘	31 (5.6)	4 (0.8)	15 (3.1)	1 (0.2)	5 (1.7)	1 (0.4)	11 (5.2)
一般・全身障害および投与部位の 状態	129 (23.2)	60 (11.6)	75 (15.5)	30 (6.9)	21 (7.1)	15 (6.7)	45 (21.4)
疲労	60 (10.8)	24 (4.6)	27 (5.6)	8 (1.9)	8 (2.7)	4 (1.8)	12 (5.7)
発熱	14 (2.5)	13 (2.5)	9 (1.9)	6 (1.4)	2 (0.7)	2 (0.9)	11 (5.2)
感染症および寄生虫症	100 (18.0)	77 (14.8)	102 (21.1)	56 (13.0)	44 (14.8)	28 (12.4)	74 (35.2)
上気道感染	21 (3.8)	11 (2.1)	20 (4.1)	6 (1.4)	6 (2.0)	5 (2.2)	15 (7.1)
臨床検査	176 (31.7)	85 (16.4)	86 (17.8)	48 (11.1)	30 (10.1)	27 (12.0)	67 (31.9)
リパーゼ増加	56 (10.1)	27 (5.2)	28 (5.8)	12 (2.8)	11 (3.7)	13 (5.8)	23 (11.0)
アミラーゼ増加	26 (4.7)	15 (2.9)	15 (3.1)	7 (1.6)	4 (1.3)	3 (1.3)	14 (6.7)
ALT 増加	16 (2.9)	10 (1.9)	15 (3.1)	3 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.8)	12 (5.7)
血小板数減少	43 (7.7)	15 (2.9)	6 (1.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	2 (1.0)
好中球数減少	42 (7.6)	9 (1.7)	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.7)	0	2 (1.0)
白血球数減少	28 (5.0)	4 (0.8)	3 (0.6)	2 (0.5)	0	1 (0.4)	3 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	158 (28.4)	68 (13.1)	85 (17.6)	50 (11.6)	29 (9.8)	25 (11.1)	65 (31.0)
関節痛	44 (7.9)	16 (3.1)	25 (5.2)	21 (4.9)	15 (5.1)	4 (1.8)	27 (12.9)
筋肉痛	42 (7.6)	12 (2.3)	12 (2.5)	4 (0.9)	3 (1.0)	2 (0.9)	12 (5.7)
背部痛	27 (4.9)	9 (1.7)	9 (1.9)	5 (1.2)	5 (1.7)	2 (0.9)	14 (6.7)
神経系障害	123 (22.1)	41 (7.9)	62 (12.8)	33 (7.6)	23 (7.7)	22 (9.8)	50 (23.8)
頭痛	75 (13.5)	22 (4.2)	22 (4.5)	12 (2.8)	6 (2.0)	4 (1.8)	14 (6.7)
浮動性めまい	22 (4.0)	5 (1.0)	14 (2.9)	3 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.8)	21 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	79 (14.2)	33 (6.4)	57 (11.8)	23 (5.3)	17 (5.7)	13 (5.8)	43 (20.5)
咳嗽	20 (3.6)	9 (1.7)	18 (3.7)	8 (1.9)	3 (1.0)	5 (2.2)	13 (6.2)
呼吸困難	10 (1.8)	3 (0.6)	9 (1.9)	4 (0.9)	3 (1.0)	0	11 (5.2)
皮膚および皮下組織障害	144 (25.9)	63 (12.1)	69 (14.3)	27 (6.3)	19 (6.4)	16 (7.1)	40 (19.0)
発疹	40 (7.2)	19 (3.7)	21 (4.3)	7 (1.6)	7 (2.4)	3 (1.3)	9 (4.3)
そう痒症	35 (6.3)	12 (2.3)	11 (2.3)	4 (0.9)	1 (0.3)	0	5 (2.4)
血管障害	53 (9.5)	29 (5.6)	34 (7.0)	21 (4.9)	14 (4.7)	11 (4.9)	24 (11.4)
高血圧	35 (6.3)	20 (3.9)	26 (5.4)	7 (1.6)	6 (2.0)	9 (4.0)	19 (9.0)

*1：分母は、区間開始時点で試験治療を中止していない患者数。*2：同じ期間内に同じ有害事象が複数回発生した患者は、その期間内に 1 回のみカウントされた。

上記の結果に加え、本薬の製造販売後の安全性情報³²⁾において認められた事象は概ね本薬の既知の有害事象であったことを踏まえると、本薬の長期投与時に特有の注意すべき有害事象は認められていないと考える。なお、投与開始 30 カ月超の時期には、観察期間が長い臨床試験³³⁾における本薬の安全性情

³²⁾ 本薬の国際誕生日（2021 年 10 月 29 日）から 2024 年 10 月 29 日までに約 11,983 例/年に投与されたと推定されている。

³³⁾ 本薬の曝露期間の中央値（範囲）（週）について、J12301 試験では 69.79（0.7～107.7）、A2301 試験では 156.00（0.1～256.3）、X2101 試験では 215.4（0～439）であった。

報も含めて集計されているため、他の時期と比較して有害事象の発現割合が高く認められた可能性があると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

初発の CML-CP 患者に対して本薬は長期間投与されることが想定されるが、現時点で本薬の長期投与において、安全性上の新たな問題は認められていないと判断した。ただし、さらに長期間投与した際の安全性情報については、現在実施中の J12301 試験等により引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供を行う必要があると判断した。

7.R.4 本薬投与後の *BCR::ABL1* 融合遺伝子変異の発現について

申請者は、J12301 試験における本薬投与後の *BCR::ABL1* 融合遺伝子変異の発現について、以下のよう

に説明している。

J12301 試験では、*BCR::ABL1* 融合遺伝子変異は、ベースライン時、第 24、48 及び 96 週の第 1 日目投与前、並びに投与終了時若しくは治療不成功³⁴⁾と判定された時点、又は治験担当医師が臨床的に必要と判断した場合に評価することとされた。

その結果、本薬群 8 例、IS-TKI 群 4 例で、治験薬投与開始後に *BCR::ABL1* 融合遺伝子変異が認められた（表 22）。なお、当該遺伝子変異が認められた患者のうち、本薬群で効果不十分³⁵⁾ 7 例、病勢進行 1 例³⁶⁾、IS-TKI 群で効果不十分 3 例であり、いずれも治験薬投与が中止された。IS-TKI 群の 1 例は、24 週時点の検査で当該遺伝子変異が検出されたものの、効果不十分³⁷⁾ 又は病勢進行と診断されず、治験薬の投与は継続されている。

³⁴⁾ ELN ガイドライン（2020 年版）に基づき、以下のいずれかの基準に該当した場合に治療不成功と判断された。

- 治療開始後 3 カ月時点（その後 1～3 カ月以内に再確認された場合）：*BCR::ABL1* の比率が 10% IS 超
- 治療開始後 6 カ月時点：*BCR::ABL1* の比率が 10% IS 超
- 治療開始後 12 カ月又はそれ以降の時点：*BCR::ABL1* の比率が 1% IS 超
- 治療開始後の任意の時点：治験薬に対する耐性を引き起こす可能性のある *BCR::ABL1* 融合遺伝子変異の検出、又は Ph 陽性細胞における高リスクの付加的染色体異常の検出

³⁵⁾ 治療開始後の任意の時点で、ELN ガイドライン（2020 年版）に基づく治療不成功が 6 例、その他の理由が 1 例（投与終了時点（治療開始後 45 週）で *BCR::ABL1* 比率が 4.77% IS）であった。

³⁶⁾ 投与終了来院時に CML-BP と診断され、多剤併用化学療法、ポナチニブ投与及び HSCT を受け、HSCT 後の合併症により死亡した。

³⁷⁾ 治療開始後の任意の時点で、ELN ガイドライン（2020 年版）に基づく治療不成功が 3 例であった。

表 22 BCR::ABL1 融合遺伝子変異：投与開始後（J12301 試験、FAS）

	例数 (%)	
	本薬群 201 例	IS-TKI 群 204 例
変異あり	8 (4.0)	4 (2.0)
A337T ^{*1} /A344P ^{*1} /I502N ^{*1} /P465Q ^{*1}	1 (0.5)	0
A337T ^{*1} /F497L	1 (0.5)	0
A337T ^{*1} /L340Q ^{*1}	1 (0.5)	0
A337T ^{*1} /V506M ^{*1}	1 (0.5)	0
A337V ^{*1} /V506M ^{*1}	1 (0.5)	0
A433D ^{*1}	2 (1.0)	0
L340Q ^{*1}	1 (0.5)	0
E255V ^{*2} /G250E ^{*2} /L248V ^{*2}	0	1 (0.5)
E450G/L248V ^{*2}	0	1 (0.5)
Y253H ^{*2}	0	2 (1.0)

*1：ミリストイルポケット内またはミリストイルポケットに隣接する変異、*2：ATP 結合部位に隣接する P ループ内の変異

J12301 試験において BCR::ABL1 融合遺伝子変異が検出された患者は限られており、本薬投与後の BCR::ABL1 融合遺伝子変異の発現について明確に結論付けることは困難であるものの、NCCN ガイドライン（v3.2025）では、TKI の投与中に BCR::ABL1 遺伝子変異が認められた場合には他の TKI への切り替えを行う旨が記載されていること等を踏まえると、本薬の投与継続の可否等を判断する上で重要な情報と考えることから、J12301 試験での本薬投与後の BCR::ABL1 融合遺伝子変異の発現状況については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供を行う予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、下表のように設定されていた（現行の内容から取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病	- 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。 「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、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

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³⁸⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書³⁹⁾における、初発の CML-CP に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v3.2025) : ELTS リスクスコアグループ (低、中、高) を問わず、初発の CML-CP 患者に対して本薬投与が推奨される (Category 1⁴⁰⁾)。
- NCI-PDQ (Chronic Myeloid Leukemia) (2024 年 7 月 15 日版) : 初発の CML-CP 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられている。

申請者は、初発の CML-CP に対する本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

海外の診療ガイドラインでは、初発の CML-CP 患者に対して TKI である本薬、IMA、NIL、DAS 及び BOS が推奨されており、患者の年齢及び合併症、各 TKI の安全性プロファイル等を考慮した上で、いずれかの薬剤を選択する旨が記載されている (NCCN ガイドライン (v3.2025) 等)。

以上のような状況において、初発の CML-CP 患者を対象とした J12301 試験において、本薬の臨床的有用性が示されたことから (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、①本薬と IMA 及び②本薬と 2G TKI (NIL、DAS 及び BOS) との使い分けについては、それぞれ下記のように考える。

① 本薬と IMA との使い分けについて

以下の点を踏まえると、本薬は IMA よりも優先して使用されるものとする。

- J12301 試験の FAS-IMA において、主要評価項目とされた 48 週時点の MMR 率について、本薬群は IS-TKI 群に対して統計学的に有意な改善が示されたこと (7.R.2.3 参照)
- 本薬は IMA と比較して、Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象の発現割合が低い傾向であったこと (7.R.3.1 参照)

② 本薬と 2G TKI (NIL、DAS 及び BOS) との使い分けについて

J12301 試験は、2G TKI に対する本薬の有効性を検証する試験計画ではないものの、以下の点等を踏まえると、本薬は 2G TKI よりも優先して使用されるものとする。

- J12301 試験の FAS-2G TKI における無作為化前に選択された TKI 別の 48 週時点の MMR 率について、いずれの薬剤においても IS-TKI 群と比較して本薬群で高い傾向が認められたこと (7.R.2.3 参照)
- 本薬は NIL、DAS 及び BOS と比較して Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象の発現割合が低い傾向であったこと (表 23)

³⁸⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 (日本血液学会編、2024)、NCCN ガイドライン (v3.2025)、ELN ガイドライン (2020 年版) (Leukemia 2020; 34: 966-984)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol. 2017; 28:41-51) 及び米国 NCI-PDQ Chronic Myeloid Leukemia Treatment (2024 年 7 月 15 日版)

³⁹⁾ 血液専門医テキスト改訂第 4 版 (日本血液学会編、2023)、新臨床腫瘍学改訂第 7 版 (日本臨床腫瘍学会編、2024)、Williams Hematology, 10th Edition (McGraw Hill Medical, 2021, USA)、Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition (Wolters Kluwer, 2024, USA) 及び Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA)

⁴⁰⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

表 23 安全性の概要 (J12301 試験、FAS-2G TKI)

無作為化前に選択された TKI 投与群	例数 (%)					
	NIL		DAS		BOS	
	本薬群 55 例	IS-TKI 群 49 例	本薬群 41 例	IS-TKI 群 42 例	本薬群 4 例	IS-TKI 群 11 例
全有害事象	50 (90.9)	49 (100)	39 (95.1)	42 (100)	4 (100)	11 (100)
Grade 3 以上の有害事象	19 (34.5)	25 (51.0)	14 (34.1)	23 (54.8)	2 (50.0)	8 (72.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	5 (9.1)	6 (12.2)	4 (9.8)	9 (21.4)	0	5 (45.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1.8)	4 (8.2)	2 (4.9)	5 (11.9)	0	1 (9.1)
治験薬の休薬に至った有害事象	18 (32.7)	21 (42.9)	13 (31.7)	19 (45.2)	1 (25.0)	6 (54.5)
治験薬の減量に至った有害事象	3 (5.5)	10 (20.4)	1 (2.4)	10 (23.8)	0	4 (36.4)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床的位置付けに関する申請者の説明は理解可能である。

一方、①J12301 試験の FAS 2G-TKI における有効性の評価は探索的な位置付けであり、現時点で 2G TKI よりも本薬を優先して投与することが推奨できる根拠は得られていないと考えること、②J12301 試験の FAS-IMA において IS-TKI 群に対する本薬群の優越性が検証されたものの、TKI による長期間の治療が想定される CML-CP 患者において、本薬を 48 週間を超えて長期投与した際の臨床的有用性を IMA と比較した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、現時点で本薬と他の TKI との使い分けについて明確に結論付けることは困難であり、患者の状態や各 TKI の安全性プロファイル等を考慮して適切な TKI が選択されるものとする。

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。

初発の CML-CP と診断され、細胞遺伝学的に Ph 染色体が確認された患者を対象とした J12301 試験において、本薬の臨床的有用性が示されたことから (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、当該患者に対して本薬の投与は推奨されると考える。

なお、Ph 染色体が検出されない CML 患者も少数存在し (Mol Cytogenet 2008; 1: 14)、当該患者に対する本薬の投与経験は得られていないものの、CML は *BCR::ABL1* 融合遺伝子の発現により発症する疾患であること、及び本薬は *BCR::ABL1* のアロステリック部位 (ミリストイルポケット) に結合し、*ABL1* を阻害する作用機序を有する薬剤であること (「令和 4 年 2 月 9 日付け審査報告書 セムブリックス錠 20 mg、同錠 40 mg」参照) を考慮すると、Ph 染色体の有無にかかわらず、*BCR::ABL1* 融合遺伝子が確認された CML 患者であれば、本薬の有効性は期待できると考える。

一方、初発の CML-AP 及び CML-BP 患者に対する本薬の投与経験はないことから、当該患者に対して本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において、現行の添付文書と同一の下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を、既承認の効能・効果である「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」から「前治療薬に抵抗性又は不耐容の」を削除し、「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 CML と診断された患者に使用すること。
- CML-CP 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、申請者の説明を了承した。

7.R.6 用法・用量について

本一変申請において、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項については、それぞれ以下のよう設定・変更されていた。

＜用法・用量＞（既承認の内容から下線部追記、取消線部削除）

通常、成人にはアシミニブとして1回 80~~40~~ mg を1日 12-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。⁴¹⁾
- 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。⁴¹⁾
- 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 <u>40</u> 20 mg を1日 <u>12</u> -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 <u>40</u> 20 mg を1日 <u>12</u> -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 <u>40</u> 20 mg を1日 <u>12</u> -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 <u>40</u> 20 mg を1日 <u>12</u> -回に減量して再開できる。

Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に基づく。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、申請どおり設定することは可能であると判断した。

⁴¹⁾ 既承認効能・効果である前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML に対する設定と同一。

7.R.6.1 本薬の用法・用量について

申請者は、CML-CP 患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

初発の CML-CP 患者を対象とした J12301 試験における本薬の用法・用量は、下記の検討結果等に基づき、80 mg QD 投与と設定された。その結果、初発の CML-CP 患者に対する本薬 80 mg QD 投与の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

- X2101 試験及び A2301 試験から得られたデータに基づき、PPK モデル（「令和 4 年 2 月 9 日付け審査報告書 セムブリックス錠 20 mg、同錠 40 mg」参照）を用いたシミュレーションが実施され、 AUC_{0-24h} に明確な差異は認められなかった。なお、40 mg BID 投与と比較して 80 mg QD 投与では C_{max} の増加及び C_{min} の低下が認められたものの、曝露－反応解析の結果、40 mg BID 投与と 80 mg QD 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと考えられたこと

また、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 AUS04 試験では、医療現場での利便性の向上等を目的として、下記の点も考慮し、80 mg QD 投与の有効性等を検討するコホートも設定された。

- X2101 試験（データカットオフ日：2019 年 8 月 30 日）の結果、①本薬 80 mg QD 投与及び②40 mg BID 投与での定常状態における AUC_{0-24h} (ng・h/mL)、 C_{min} (ng/mL) 及び C_{max} (ng/mL) の幾何平均値（変動係数%）は、それぞれ①14,144 (29)、208 (45) 及び 1,511 (36)、並びに②9,666⁴²⁾、255 (82) 及び 718 (57) であった。以上の結果に加え、以下の点等から、本薬 40 mg BID 投与と 80 mg QD 投与との間での C_{min} 及び C_{max} の差異が、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えたこと
 - 本薬の C_{min} は、40 mg BID 投与と比較して 80 mg QD 投与で低値を示したものの、変動係数等を考慮すると、個体間のばらつきの範囲内と考えること
 - 本薬の C_{max} は、40 mg BID 投与と比較して 80 mg QD 投与で高値を示したものの、X2101 試験で検討された用法・用量の範囲（10～200 mg BID）で MTD に到達せず、忍容可能であったこと

上記の設定で実施された AUS04 試験の結果、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP に対する本薬 80 mg QD 投与は、40 mg BID 投与と同様の有効性及び安全性が認められた（7.1.2.1 及び 7.R.3.1 参照）。

本邦において既承認の効能・効果である前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML に対する用法・用量として 40 mg BID 投与が承認されているが、下記の点等を考慮し、本一変申請における本薬の用法・用量について、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP に対する 40 mg BID 投与は削除し、80 mg QD 投与のみを設定した。

- 本薬が空腹時の服用であることを考慮すると、BID 投与より QD 投与の方が内服回数も少ないため、飲み忘れの際の対処が行いやすく、治療アドヒアランスが向上すると考えること
- 40 mg BID 投与及び 80 mg QD 投与の 2 種類の用法・用量の設定から生じうる医療現場での混乱を避けるため、治療ライン間での用法・用量を統一することが適切と考えたこと

⁴²⁾ 本薬 40 mg BID 投与における AUC_{0-24h} は、 AUC_{tau} (ng・h/mL) の幾何平均値 (4,833) の 2 倍と推定し、算出した。

初発の CML-CP に対する用法・用量について、申請者の説明を了承した。

- AUS04 試験において、本薬 40 mg BID 投与と 80 mg QD 投与との間で、有効性及び安全性の結果は概ね同程度であったこと（7.1.2.1 及び 7.R.3.1 参照）
- 医療現場での混乱を避けるため、治療ライン間での用法・用量を統一し、80 mg QD 投与のみ設定する旨の申請者の説明は一定の理解が可能であること

7.R.6.2 本薬の用量調節について

J12301 試験及び AUS04 試験の 80 mg QD 群における本薬の休薬・減量・投与中止基準は、既承認の前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML に対する本薬 40 mg BID 投与に係る臨床試験と開始時及び減量時の投与量を除き概ね同様の設定であり、本薬 80 mg QD 投与も当該基準に従うことにより忍容可能であったことから、本薬 80 mg QD 投与に係る本薬の用量調節基準は既承認の効能・効果時と同様の内容を設定した。

7.R.7 小児における開発について

1 つ以上の TKI による治療歴を有する CML-CP の 1 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (CABL001112201 試験) が実施中である。

29

7.R.8 RMP（案）について

機構は、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.7 小児における開発について」の項における検討を踏まえ、本一変申請に係る RMP（案）において、表 24 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 24 RMP（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
・ 脾炎 ・ 骨髄抑制 ・ QT 間隔延長 ・ 血管閉塞性事象 ・ 感染症	・ 光線過敏症 ・ 胚・胎児毒性	・ <u>長期投与における安全性</u> ・ <u>小児患者への使用</u>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：本一変申請において追加する事項

7.R.9 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、初発の CML-CP 患者における本薬 80 mg QD 投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変承認後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- ・ J12301 試験において発現が認められた有害事象は、本薬の既知の有害事象であると考えること（7.R.3 参照）
- ・ 本薬について、既承認の効能・効果の患者を対象とした製造販売後調査⁴³⁾において、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されており、当該調査において収集された安全性情報からは新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

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、「7.R.3.2 長期投与の安全性について」の項における検討を踏まえ、現在実施中の J12301 試験等により、長期投与の安全性に関する情報を収集する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（J12301 試験）

有害事象は、本薬群で 187/200 例（93.5%）、対照群で 195/201 例（97.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 150/200 例（75.0%）、対照群で 180/201 例（89.6%）に認め

⁴³⁾ 前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者に係る使用成績調査：2023 年 11 月 28 日までに本薬が投与された患者において本調査の対象として登録された 550 例全例の調査票が収集され、安全性解析対象外とされた症例（本薬の使用歴あり、適応外疾患又は本調査対象外疾患、本薬未投与、本薬投与開始日等の未記載）を除く 529 例に対して安全性解析が実施された。

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の概要は表 15 参照、本薬群で一定以上の発現が認められた全有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 16 参照）。

7.3.2 海外第Ⅲb 相試験（AUS04 試験）

有害事象は、コホート A で 24/25 例（96.0%）、コホート B で 26/27 例（96.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート A で 20/25 例（80.0%）、コホート B で 19/27 例（70.4%）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の概要は表 19 参照、いずれかのコホートで一定以上の発現が認められた全有害事象は表 20 参照、いずれかのコホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象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）。

7.3.3 海外第Ⅲb 相試験（A2302 試験）

有害事象は、40 mg BID 群で 89/98 例（90.8%）、80 mg QD 群で 90/100 例（90.0%）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、40 mg BID 群で 53/98 例（54.1%）、80 mg QD 群で 65/100 例（65.0%）に認められた。

各群で発現率が 10%以上の有害事象は、40 mg BID 群でそう痒症 15 例（15.3%）、COVID19 14 例（14.3%）、関節痛 13 例（13.3%）、頭痛 10 例（10.2%）、80 mg QD 群で関節痛 17 例（17.0%）、疲労 13 例（13.0%）、COVID-19 及び頭痛各 12 例（12.0%）、悪心 11 例（11.0%）、下痢及びそう痒症各 10 例（10.0%）であった。

重篤な有害事象は、40 mg BID 群で 13/98 例（13.3%）、80 mg QD 群で 14/100 例（14.0%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、40 mg BID 群では認められず、80 mg QD 群で高トリグリセリド血症及び狭心症各 2 例（2.0%）であった。このうち、狭心症 1 例を除き、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、40 mg BID 群で 6/98 例（6.1%）、80 mg QD 群で 6/100 例（6.0%）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、40 mg BID 群では認められず、80 mg QD 群で血小板減少症 2 例（2.0%）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。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の初発の CML に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は初発の CML に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、本品目の前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML における本薬の用法・用量について、80 mg QD に変更することは可能と考える。機構は、本薬の臨床的位置付け、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和7年4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6年8月9日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、初発の CML-CP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（J12301 試験）の FAS 及び FAS-IMA において、主要評価項目とされた中央判定による 48 週時点の MMR 率について、IS-TKI 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、初発の CML-CP 患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、本薬で既知の事象であり、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、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、添付文書の臨床成績の項に、J12301 試験における対象が初発の Ph 陽性 CML-CP 患者であった旨を記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「慢性骨髄性白血病」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 染色体検査又は遺伝子検査により CML と診断された患者に使用すること。
- CML-CP 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。

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、初発の CML に係る用法・用量を 80 mg QD 投与と設定すること、及び既承認の前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML に係る用法・用量である 40 mg BID 投与を 80 mg QD 投与に変更することは可能であり、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり、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 80 mg を 1 日 1 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 40 mg を 1 日 1 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 40 mg を 1 日 1 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 40 mg を 1 日 1 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 40 mg を 1 日 1 回に減量して再開できる。

Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に基づく。

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

- 既承認の前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML に対する用法・用量（40 mg BID 投与）が削除されることについて、医療現場に適切に情報提供することが望ましい。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、既承認の 40 mg BID 投与から 80 mg QD 投与に変更されることにより医療機関及び患者に対して混乱を招かないための方策について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

医療従事者及び患者の双方が本薬の用法・用量について十分に理解した上で、本薬が適切に使用されるよう、下記の内容を医療従事者及び患者に対して資材を用いて情報提供を行う。

- 初発の CML-CP 患者を対象とした J12301 試験において本薬 80 mg QD 投与の臨床的有用性が示されたこと、及び前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とした海外第Ⅲb 相試験（AUS04 試験）等において、本薬 40 mg BID 投与と 80 mg QD 投与との間で、有効性及び安全性の結果は概ね同程度であったこと
- 前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者に対して本薬 40 mg BID 投与を継続中の患者においては、承認後、可及的速やかに 80 mg QD 投与に切り替えること
- 本薬 40 mg BID 投与から 80 mg QD 投与への切替えにあたっては、最後の本薬 40 mg 投与から 12 時間空けること

機構は、申請者の回答を了承した。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP（案）について、表 25 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 25 RMP（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
- 肺炎 - 骨髄抑制 - QT 間隔延長 - 血管閉塞性事象 - 感染症	- 光線過敏症 - 胚・胎児毒性	- 長期投与における安全性 - 小児患者への使用
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：本一変申請において追加する事項

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.9 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、初発の CML-CP 患者における安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集するとともに、現在実施中の J12301 試験等により、長期投与の安全性に関する情報を収集する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、長期投与の安全性に関する情報収集の実施を検討するよう申請者に指示し、申請者は J12301 試験を製造販売後臨床試験として継続し、追加の医薬品安全性監視活動として設定する旨を回答した。

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 RMP（案）について、表 26 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 26 RMP（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
・ <u>製造販売後臨床試験 (J12301 試験の継続試験)</u>	該当なし	・ <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 14 年 3 月 27 日まで）と設定する。

[効能・効果]（取消線部削除）

~~前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病~~

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除）

通常、成人にはアシミニブとして 1 回 8040 mg を 1 日 12 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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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

[禁忌]（変更なし）

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〕（取消線部削除）

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〕（下線部追加、取消線部削除）

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 4020 mg を 1 日 12 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 4020 mg を 1 日 12 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 4020 mg を 1 日 12 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 4020 mg を 1 日 12 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 oncogene/protein	Abelson がん原遺伝子/蛋白
aGFR	absolute glomerular filtration rate	絶対糸球体濾過量
ALL	acute lymphoid leukemia	急性リンパ性白血病
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	accelerated phase	移行期
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	AUC from time zero to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{0-last}	AUC from time zero to the last measurable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
BCR	breakpoint cluster region	
BCR::ABL1	Chimeric BCR::ABL1 oncogene	
BID	bis in die	1 日 2 回
BOS	bosutinib hydrate	ボスチニブ水和物
BP	blast phase	急性転化期
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
C _{min}	minimum concentration	最低濃度
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CML-AP	chronic myeloid leukemia accelerated phase	移行期の慢性骨髄性白血病
CML-BP	chronic myeloid leukemia blast phase	急性転化期の慢性骨髄性白血病
CML-CP	chronic myeloid leukemia chronic phase	慢性期の慢性骨髄性白血病
CP	chronic phase	慢性期
DAS	dasatinib hydrate	ダサチニブ水和物
ELN	European LeukemiaNet	
ELTS	EUTOS long-term survival	
ESMO	European Society of Medical Oncology	
EUTOS	European Treatment and Outcome Study	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
2G TKI	second generation tyrosine kinase inhibitor	第二世代 TKI
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IMA	imatinib mesilate	イマチニブメシル酸塩
IS-TKI	Investigator Selected-tyrosine kinase inhibitor	医師選択 TKI
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
MMR	major molecular response	分子遺伝学的大奏効
MR	molecular response	分子遺伝学的奏効
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in	

略語	英語	日本語
	Oncology, chronic myelogenous leukemia	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NIL	nilotinib hydrochloride hydrate	ニロチニブ塩酸塩水和物
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
Ph	philadelphia chromosome	フィラデルフィア染色体
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
T _{lag}	lag-time	遅滞時間
t _{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
V _c /F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
A2103 試験		CABL001A2103 試験
A2105 試験		CABL001A2105 試験
A2301 試験		CABL001A2301 試験
A2302 試験		CABL001A2302 試験
AUS04 試験		CABL001AUS04 試験
J12301 試験		CABL001J12301 試験
X2101 試験		CABL001X2101 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		アシミニブ塩酸塩