

## 再審査報告書

令和 2 年 10 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	スプリセル錠 20 mg スプリセル錠 50 mg
有 効 成 分 名	ダサチニブ水和物
申 請 者 名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 慢性骨髄性白血病※ <sup>1</sup> 2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 慢性骨髄性白血病 (1) 慢性期 通常、成人にはダサチニブとして 1 日 1 回 100 mg を経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 140 mg まで増量できる。 (2) 移行期又は急性期 通常、成人にはダサチニブとして 1 回 70 mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 90 mg を 1 日 2 回まで増量できる。 2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 通常、成人にはダサチニブとして 1 回 70 mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 90 mg を 1 日 2 回まで増量できる。
承 認 年 月 日	1. 平成 21 年 1 月 21 日※ <sup>1</sup> 2. 平成 23 年 6 月 16 日
再 審 査 期 間	1. 10 年 2. 残余期間（平成 23 年 6 月 16 日～平成 31 年 1 月 20 日）
承 認 条 件	なし※ <sup>2</sup>
備 考	※ <sup>1</sup> : 初回承認時の効能効果は、「イマチニブに抵抗性の慢性骨髄性白血病患者」であったが、平成 23 年 6 月 16 日付けで「慢性骨髄性白血病」へ承認事項一部変更承認された。 ※ <sup>2</sup> : 承認条件「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ずること。」については、承認取得者から当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、機構における評価の結果、当該承認条件を満たすものと判断された（平成 27 年 3 月 11 日付け事務連絡）。

提出された資料から、本品目の効能効果について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

スプリセル錠 20 mg 及び同錠 50 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2～表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	主な目的は、未知の副作用の把握、本剤の使用実態下における副作用の発生状況の把握、安全性又は有効性等に影響を与えと考えられる要因の把握である。
調査方法	中央登録による全例調査方式
重点調査項目	骨髄抑制／血球減少、出血、体液貯留、心臓血管系事象及び心電図異常 (QT 延長)、肝胆道系障害、間質性肺疾患
対象患者	慢性骨髄性白血病、再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病において、本剤が投与された患者
実施期間	平成 21 年 3 月～平成 27 年 3 月
目標症例数	800 例
観察期間	投与継続が不可能な場合はその時点までとし、本剤の投与を継続した場合は最長 3 年間とする。
実施施設数	363 施設
収集症例数	898 例
安全性解析対象症例数	897 例
有効性解析対象症例数	890 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験 I の概要 (CA180-036)

フィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病に対する継続投与試験 <sup>**</sup>	
目的	フィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病に対する臨床試験 I / II 相試験 (CA180-31) における本剤投与を終了し、治験責任医師により継続投与が必要かつ可能と判断された被験者に対し、本剤を継続投与し、安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同オープン試験
対象患者	臨床試験 I / II 相試験 (CA180-31) に参加し、本剤の継続投与が必要と判断された患者
実施期間	平成 17 年 7 月～平成 21 年 6 月 <sup>*</sup>
用法・用量	本剤 (20 mg 及び 50 mg)、1 回 50 mg、70 mg、90 mg (1 日 2 回) 連続経口投与
観察期間	製造販売するまで <sup>*</sup>
予定症例数	54 例
評価項目	安全性：有害事象 有効性：細胞遺伝学的寛解、血液学的寛解
投与症例数	54 例
安全性解析対象症例数	54 例
有効性解析対象症例数	54 例
備考	<sup>*</sup> : 治験から製造販売後臨床試験への継続投与試験 本試験は治験として開始したが、製造販売承認取得と同時に製造販売後臨床試験に移行し、実施医療機関での本剤の使用が可能となる時期まで継続した (製造販売後臨床試験実施期間：平成 21 年 1 月～平成 21 年 6 月)。

表3 製造販売後臨床試験Ⅱの概要 (CA180-138)

フィラデルフィア染色体陽性又は BCR-ABL 陽性慢性期慢性骨髄性白血病に対する臨床第Ⅱ相試験 <sup>*</sup> の継続試験：1回 100 mg (1日1回) 又は1回 50 mg (1日2回) 投与における検討	
目的	イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者に対して、本剤を1日1回又は1日2回6カ月間連続経口投与した際の有効性について検討する。
試験デザイン	臨床第Ⅱ相多施設共同オープン試験 ・1日1回投与群：1日1回 (開始時1日用量 100 mg) ・1日2回投与群：1日2回 (開始時1日用量 100 mg)
対象患者	イマチニブに対し、治療抵抗性があるか、不耐容のフィラデルフィア染色体陽性又は BCR-ABL 陽性慢性期 CML 患者
実施期間	平成 19 年 5 月～平成 21 年 5 月 <sup>*</sup>
用法・用量	本剤 (20 mg 及び 50 mg) を、1日1回投与群は、1回 100 mg (1日1回)、1日2回投与群は1回 50 mg (1日2回) の投与量にて投与を開始する。いずれの投与群も試験期として6カ月間 (24週間) 連続経口投与する。
観察期間	製造販売するまで <sup>*</sup>
予定症例数	24 例 (1日1回投与群：12 例、1日2回投与群 12 例)
評価項目	安全性：有害事象 有効性：細胞遺伝学的寛解等
投与症例数	23 例
安全性解析対象症例数	23 例
有効性解析対象症例数	23 例
備考	<sup>*</sup> :治験から製造販売後臨床試験への継続投与試験 本試験は治験として開始したが、製造販売承認取得と同時に製造販売後臨床試験に移行し、実施医療機関での本剤の使用が可能となる時期まで継続した (製造販売後臨床試験実施期間：平成 21 年 1 月～平成 21 年 5 月)。

表4 製造販売後臨床試験Ⅲの概要 (CA180-056)

フィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病患者を対象とした本剤とイマチニブの比較試験	
目的	新たに診断されたフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病患者を対象とした本剤と標準用量のイマチニブ (400 mg) の有効性を比較すること
試験デザイン	非盲検臨床第Ⅲ相多施設共同オープン試験
対象患者	12 カ月以内に新たに診断されたフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病患者
実施期間	平成 19 年 9 月～平成 26 年 2 月 <sup>*1</sup>
用法・用量	・本剤投与群：1日1回 100 mg ・イマチニブ投与群：1日1回 400 mg
観察期間	5 年間 (製造販売するまで <sup>*1</sup> )
予定症例数	518 例
評価項目	安全性：有害事象 有効性：血液学的寛解及び細胞遺伝学的寛解等、無増悪生存期間、全生存期間
投与症例数	516 例 (本剤群：258 例、イマチニブ群：258 例) <sup>*2</sup>
安全性解析対象症例数	516 例 (本剤群：258 例、イマチニブ群：258 例) <sup>*2</sup>
有効性解析対象症例数	516 例 (本剤群：258 例、イマチニブ群：258 例) <sup>*2</sup>
備考	<sup>*1</sup> :治験から製造販売後臨床試験への継続投与試験 本試験は治験として開始したが、製造販売承認取得と同時に製造販売後臨床試験に移行し、実施医療機関での本剤の使用が可能となる時期まで継続した (製造販売後臨床試験実施期間：平成 23 年 6 月～平成 26 年 2 月)。 <sup>*2</sup> :日本人は 49 例 (本剤群：26 例、イマチニブ群 23 例)

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

## 4.1 使用成績調査

### 4.1.1 副作用発現状況

原疾患・病期によって背景が異なることから、原疾患・病期<sup>1)</sup>ごとに集計を行った。本調査における主な副作用発現状況(全症例数の基本語での発現割合が3.0%以上)は表5のとおりであった。このうち、重篤な副作用は332例924件が認められ、重篤な副作用の発現割合は37.0%(332/897例)であった。主な重篤な副作用(基本語で発現件数が20件以上)は、血小板数減少141件、白血球数減少107件、貧血100件、好中球数減少90件、胸水74件、胃腸出血45件、下痢27件、肺炎及び間質性肺疾患各22件であった。

承認時までの臨床試験(CA180031、CA180036及びCA180138)の結果〔副作用発現割合96.1%(74/77例)〕と比較して、発現した副作用の種類には大きな違いはなかった。承認時までには認められなかった副作用として帯状疱疹があるが、既に添付文書の使用上の注意に記載し、注意喚起していることから、新たな注意喚起等を要する情報はないと考えた。

表5 使用成績調査における主な副作用の発現状況\*

項目	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
副作用の発現症例数	771	326	67	112	260	6
副作用の発現件数	3,374	1,178	295	574	1,310	17
副作用の発現割合(%)	86.0	85.1	89.3	85.5	86.4	85.7
副作用名	発現数 (発現割合)	発現数 (発現割合)	発現数 (発現割合)	発現数 (発現割合)	発現数 (発現割合)	発現数 (発現割合)
血液およびリンパ系障害	349 (38.9)	122 (31.9)	40 (53.3)	57 (43.5)	130 (43.2)	—
貧血	344 (38.4)	121 (31.6)	40 (53.3)	56 (42.7)	127 (42.2)	—
代謝および栄養障害	63 (7.0)	20 (5.2)	6 (8.0)	13 (9.9)	24 (8.0)	—
食欲減退	29 (3.2)	9 (2.3)	2 (2.7)	6 (4.6)	12 (4.0)	—
神経系障害	59 (6.6)	28 (7.3)	7 (9.3)	3 (2.3)	20 (6.6)	1 (14.3)
頭痛	37 (4.1)	20 (5.2)	3 (4.0)	2 (1.5)	12 (4.0)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	334 (37.2)	141 (36.8)	28 (37.3)	51 (38.9)	112 (37.2)	2 (28.6)
間質性肺疾患	32 (3.6)	10 (2.6)	2 (2.7)	5 (3.8)	15 (5.0)	—
胸水	300 (33.4)	127 (33.2)	25 (33.3)	46 (35.1)	101 (33.6)	1 (14.3)
胃腸障害	245 (27.3)	75 (19.6)	27 (36.0)	44 (33.6)	98 (32.6)	1 (14.3)
下痢	110 (12.3)	33 (8.6)	13 (17.3)	21 (16.0)	43 (14.3)	—
胃腸出血	76 (8.5)	18 (4.7)	10 (13.3)	14 (10.7)	34 (11.3)	—
悪心	59 (6.6)	17 (4.4)	4 (5.3)	8 (6.1)	30 (10.0)	—
嘔吐	29 (3.2)	6 (1.6)	5 (6.7)	3 (2.3)	15 (5.0)	—
肝胆道系障害	61 (6.8)	24 (6.3)	2 (2.7)	7 (5.3)	28 (9.3)	—
肝機能異常	39 (4.3)	16 (4.2)	—	3 (2.3)	20 (6.6)	—
皮膚および皮下組織障害	104 (11.6)	38 (9.9)	13 (17.3)	20 (15.3)	33 (11.0)	—
発疹	72 (8.0)	22 (5.7)	9 (12.0)	17 (13.0)	24 (8.0)	—
一般・全身障害および投与部位の状態	200 (22.0)	58 (15.1)	14 (18.7)	34 (26.0)	93 (30.9)	1 (14.3)
全身性浮腫	80 (8.9)	18 (4.7)	4 (5.3)	24 (18.3)	33 (11.0)	1 (14.3)
倦怠感	30 (3.3)	16 (4.2)	3 (4.0)	3 (2.3)	8 (2.7)	—
末梢性浮腫	27 (3.0)	6 (1.6)	2 (2.7)	5 (3.8)	13 (4.3)	1 (14.3)
発熱	64 (7.1)	18 (4.7)	4 (5.3)	7 (5.3)	25 (11.6)	—
臨床検査	540 (60.2)	203 (53.0)	51 (68.0)	89 (67.9)	193 (64.1)	4 (57.1)
AST <sup>**</sup> 増加	75 (8.4)	27 (7.0)	4 (5.3)	12 (9.2)	32 (10.6)	—
ALT <sup>**</sup> 増加	69 (7.7)	25 (6.5)	3 (4.0)	11 (8.4)	30 (10.0)	—
血中乳酸脱水素酵素増加	42 (4.7)	17 (4.4)	1 (1.3)	5 (3.8)	19 (6.3)	—
γ-GTP <sup>**</sup> 増加	32 (3.6)	14 (3.7)	2 (2.7)	7 (5.3)	9 (3.0)	—
好中球数減少	247 (27.5)	74 (19.3)	24 (32.0)	48 (36.6)	98 (32.6)	3 (42.9)
血小板数減少	419 (46.7)	154 (40.2)	46 (61.3)	67 (51.1)	149 (49.5)	3 (42.9)
白血球数減少	292 (32.6)	80 (20.9)	25 (33.3)	67 (51.1)	117 (38.9)	3 (42.9)

<sup>1)</sup> 慢性骨髄性白血病の慢性期「CML-CP」、移行期「CML-AP」及び急性期「CML-BC」、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病「Ph+ALL」、前治療のないPh+ALL及びイマチニブ治療歴のないCML-CPは「その他」

血中アルカリホスファターゼ <sup>*</sup> 増加	33 (3.7)	12 (3.1)	3 (4.0)	5 (3.8)	13 (4.3)	—
-------------------------------	----------	----------	---------	---------	----------	---

\*SOC は発現症例数、PT は発現件数、( ) 内は発現割合 (%) MedDRA/J Version 21.1

\*AST : アラニンアミノトランスフェラーゼ<sup>\*</sup>増加、ALT : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ<sup>\*</sup>、 $\gamma$ -GTP :  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ<sup>\*</sup>増加

#### 4.1.2 重点調査項目

各重点調査項目の副作用発現状況を表 6～表 11 に示した。また、各重点調査項目のプロファイル (Grade3 以上の副作用、投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用の件数) は表 12 のとおりであった。

承認時までの臨床試験の結果と比較して、新たな注意喚起等を要する安全性上の懸念は認められなかった。なお、心突然死 1 例については、担当医は本剤との関連性は明らかではなく、呼吸不全や循環不全による可能性のほか、合併症の可能性をコメントしたことから、本剤との関連性を強く示唆するものではないと考えた。

表 6 骨髄抑制／血球減少の副作用発現状況

項目	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
副作用の発現症例数	520	199	52	85	181	3
副作用の発現割合 (%)	58.0	52.0	69.3	64.9	60.1	42.9
副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
血液およびリンパ系障害						
貧血	344 (38.4)	121 (31.6)	40 (53.3)	56 (42.7)	127 (42.2)	—
骨髄機能不全	1 (0.1)	—	—	—	1 (0.3)	—
胃腸障害						
好中球減少性大腸炎	1 (0.1)	1 (0.1)	—	—	1 (0.1)	—
臨床検査						
好中球数減少	247 (27.5)	74 (19.3)	24 (32.0)	48 (36.6)	98 (32.6)	3 (42.9)
血小板数減少	419 (46.7)	154 (40.2)	46 (61.3)	67 (51.1)	149 (49.5)	3 (42.9)
白血球数減少	292 (32.6)	80 (20.9)	25 (33.3)	67 (51.1)	117 (38.9)	3 (42.9)
発熱性好中球減少症	25 (2.8)	3 (0.8)	2 (0.7)	8 (6.1)	12 (4.0)	—
ヘモグロビン減少	2 (0.2)	2 (0.5)	—	—	—	—
リンパ球数減少	1 (0.1)	—	—	—	1 (0.3)	—
赤血球数減少	1 (0.1)	—	1 (1.3)	—	—	—

MedDRA/J Version 21.1

表 7 出血の副作用発現状況

項目	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
副作用の発現症例数	105	27	15	17	44	2
副作用の発現割合 (%)	11.7	7.0	20.0	13.0	14.6	28.6
副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
神経系障害						
脳出血	3 (0.3)	1 (0.3)	1 (1.3)	—	—	1 (14.3)
眼障害						
結膜出血	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	—	—	1 (0.3)
網膜出血	1 (0.1)	1 (0.3)	—	—	—	—
血管障害						
出血性ショック	1 (0.1)	—	—	—	—	—
出血	1 (0.1)	1 (0.3)	—	—	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻出血	7 (0.8)	1 (0.3)	1 (1.3)	—	4 (1.3)	1 (14.3)
肺出血	6 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.3)	—	4 (1.3)	—
胃腸障害						
胃出血	2 (0.2)	—	1 (1.3)	1 (0.8)	—	—
胃腸出血	76 (8.5)	18 (4.7)	10 (13.3)	14 (10.7)	34 (11.3)	—

歯肉出血	2 (0.2)	1 (0.3)	—	—	—	1 (14.3)
血便排泄	2 (0.2)	—	—	—	2 (0.7)	—
メレナ	1 (0.1)	—	—	—	1 (0.3)	—
口腔内出血	3 (0.3)	1 (0.3)	1 (1.3)	—	1 (0.3)	—
下部消化管出血	2 (0.2)	1 (0.3)	—	—	1 (0.3)	—
大腸出血	1 (0.1)	1 (0.3)	—	—	—	—
皮膚および皮下組織障害						
皮下出血	2 (0.2)	1 (0.3)	—	—	1 (0.3)	—
点状出血	1 (0.1)	—	—	—	1 (0.3)	—
紫斑	1 (0.1)	—	—	—	1 (0.3)	—
生殖系および乳房障害						
月経過多	1 (0.1)	1 (0.3)	—	—	—	—
傷害、中毒および処置合併症						
硬膜下出血	4 (0.4)	1 (0.3)	—	—	—	—

MedDRA/J Version 21.1

表 8 体液貯留の副作用発現状況

項目	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
副作用の発現症例数	384	149	32	62	140	1
副作用の発現割合 (%)	42.8	38.9	42.7	47.3	46.5	14.3
副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
眼障害						
結膜浮腫	1 (0.1)	—	1 (1.3)	—	—	—
眼瞼浮腫	6 (0.7)	3 (0.8)	—	—	—	3 (1.0)
心臓障害						
心嚢液貯留	21 (2.3)	7 (1.8)	—	5 (3.8)	9 (3.0)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
胸水	300 (0.8)	127 (33.2)	25 (33.3)	46 (35.1)	101 (33.6)	1 (14.3)
肺水腫	11 (1.2)	3 (0.8)	1 (1.3)	1 (0.8)	6 (2.0)	—
胃腸障害						
腹水	11 (1.2)	2 (0.5)	3 (4.0)	1 (0.8)	5 (1.7)	—
舌浮腫	1 (0.1)	—	—	1 (0.8)	—	—
先天性、家族性および遺伝性障害						
陰嚢水腫	2 (0.2)	1 (0.3)	—	—	1 (0.3)	—
一般・全身障害および投与部位の状態						
顔面浮腫	19 (2.1)	3 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.5)	13 (4.3)	—
全身性浮腫	80 (8.9)	18 (4.7)	4 (5.3)	24 (18.3)	33 (11.0)	1 (14.3)
局所腫脹	1 (0.1)	—	1 (1.3)	—	—	—
浮腫	9 (1.0)	3 (0.8)	1 (1.3)	—	4 (1.3)	1 (14.3)
末梢性浮腫	27 (3.0)	6 (1.6)	2 (2.7)	5 (3.8)	13 (4.3)	1 (14.3)
限局性浮腫	1 (0.1)	1 (0.3)	—	—	—	—

MedDRA/J Version 21.1

表 9 心臓血管系事象及び心電図異常 (QT 延長) の副作用発現状況

項目	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
副作用の発現症例数	56	21	5	12	18	0
副作用の発現割合 (%)	6.2	5.5	6.7	9.2	6.0	—
副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
心臓障害						
不整脈	2 (0.2)	2 (0.5)	—	—	—	—
心房細動	2 (0.2)	1 (0.3)	—	—	1 (0.3)	—
右脚ブロック	2 (0.2)	2 (0.5)	—	—	—	—
心不全	11 (1.2)	6 (1.6)	—	2 (1.5)	3 (1.0)	—
うっ血性心不全	1 (0.1)	1 (0.3)	—	—	—	—
心拡大	6 (6.7)	1 (0.3)	—	2 (1.5)	3 (1.0)	—
心筋炎	1 (0.1)	—	—	—	1 (0.3)	—
動悸	2 (0.2)	2 (0.2)	—	—	—	—
上室性期外収縮	1 (0.1)	1 (0.3)	—	—	—	—
頻脈	1 (0.1)	—	—	—	1 (0.3)	—

心室性期外収縮	3 (0.3)	1 (0.3)	—	1 (0.8)	1 (0.3)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
肺うっ血	1 (0.1)	—	—	1 (0.8)	—	—
肺高血圧症	3 (0.3)	1 (0.3)	—	—	2 (0.7)	—
肺動脈性高血圧症	3 (0.3)	1 (0.3)	—	1 (0.8)	1 (0.3)	—
一般・全身障害および投与部位の状態						
心突然死	1 (0.1)	—	1 (0.3)	—	—	—
臨床検査						
心胸郭比増加	1 (0.1)	—	—	—	1 (0.3)	—
心電図 QT 延長	21 (2.3)	4 (1.0)	4 (5.3)	6 (4.6)	7 (2.3)	—
心電図 T 波逆転	1 (0.1)	—	—	—	1 (0.3)	—

MedDRA/J Version 21.1

表 10 肝胆道系障害の副作用発現状況

項目	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
副作用の発現症例数	56	21	5	12	18	0
副作用の発現割合 (%)	6.2	5.5	6.7	9.2	6.0	—
副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
神経系障害						
肝性脳症	1 (0.1)	1 (0.3)	—	—	—	—
肝胆道系障害						
急性胆嚢炎	1 (0.1)	—	—	—	1 (0.3)	—
肝機能異常	39 (4.3)	16 (4.2)	—	3 (2.3)	20 (0.6)	—
高ビリルビン血症	3 (0.3)	2 (0.5)	—	1 (0.8)	—	—
黄疸	1 (0.1)	1 (0.3)	—	—	—	—
肝障害	17 (1.9)	5 (1.3)	2 (2.7)	3 (2.3)	7 (2.3)	—
胆道障害	1 (0.1)	—	—	—	1 (0.3)	—
臨床検査						
ALT 増加	75 (8.4)	27 (7.0)	4 (5.3)	12 (9.2)	32 (10.6)	—
AST 増加	69 (7.7)	25 (6.5)	3 (4.0)	11 (8.4)	30 (10.0)	—
血中ビリルビン増加	11 (1.2)	6 (1.6)	—	1 (0.8)	3 (1.0)	1 (14.3)
γ-GTP 増加	32 (3.6)	14 (3.7)	2 (2.7)	7 (5.3)	9 (3.0)	—
肝機能検査異常	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (1.3)	—	—	—
トランスアミナーゼ増加	2 (0.2)	1 (0.3)	—	—	1 (0.3)	—
肝酵素上昇	14 (1.6)	3 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.5)	8 (2.7)	—
肝酵素異常	1 (0.1)	—	—	—	1 (0.3)	—

MedDRA/J Version 21.1

表 11 間質性肺疾患の副作用発現状況

項目	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
間質性肺疾患	32 (3.6)	10 (2.6)	2 (2.7)	5 (3.8)	15 (5.0)	0

MedDRA/J Version 21.1

表 12 各重点調査項目のプロファイル

重点調査項目	副作用発現件数	Grade3 以上の件数	投与中止の件数	転帰死亡の件数
骨髄抑制/血球減少	1,333	991	152	10
出血	119	59	44	12
体液貯留	490	66	99	2
心臓血管系事象及び心電図異常 (QT 延長)	61	19	20	1
肝胆道系障害	269	45	19	0
間質性肺疾患	32	17	18	2

以上より、安全性上の懸念はなく、新たな安全対策を要する点はないと考えた。

#### 4.2 製造販売後臨床試験 I (CA180-036、データカットオフ：平成 21 年 9 月 15 日)

試験期間にみられた副作用発現割合は 100% (CML-CP 30 例、CML-AP 及び CML-BC 11 例、Ph+ALL 13 例) であった。本剤はイマチニブに治療抵抗性又は不耐容の慢性期、移行期及び急性期 CML と、前治療に治療抵抗性又は不耐容の Ph+ALL 患者に対して、いずれの原疾患・病期において長期投与可能な忍容性を示した。臨床試験 I/II (CA180-31) の期間を含めた主な副作用は、表 13 のとおりであった。

以上の結果は、承認時までの状況と大きく異なるものではなかった。

#### 4.3 製造販売後臨床試験 II (CA180-138、データカットオフ：平成 21 年 9 月 5 日)

試験期間にみられた自他覚的副作用発現割合は 96.0% (22/23 例) であり、100 mg を 1 日 1 回投与群 (100 mgQD 群) では 91.0% (10/11 例)、50 mg を 1 日 2 回投与群 (50mg BID 群) では 100% (12/12 例) であった。1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与のいずれの投与方法においても安全性には差はなかった。主な副作用は、表 14 とおりであった。

以上の結果は、承認時までの状況と大きく異なるものではなかった。

表 13 製造販売後臨床試験 I の  
主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現症例数 (発現割合)
血液およびリンパ系障害	
貧血	22 (40.7)
神経系障害	
頭痛	25 (46.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
胸水	21 (38.9)
咳嗽	18 (33.3)
鼻咽頭炎	16 (29.6)
胃腸障害	
下痢	28 (51.9)
悪心	17 (31.5)
便秘	16 (29.6)
口内炎	13 (24.1)
嘔吐	12 (22.2)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	19 (35.2)
筋骨格系および結合組織障害	
筋痛	11 (20.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	25 (46.3)
倦怠感	22 (40.7)
浮腫	18 (33.3)
食欲不振	11 (20.3)
臨床検査	
好中球減少	44 (81.5)
血小板数減少	43 (79.6)
白血球数減少	39 (72.2)
リンパ球数減少	37 (68.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	34 (62.9)
AST 増加	33 (61.1)
ALT 増加	32 (59.3)
体重増加	17 (31.5)
体重減少	12 (22.2)

MedDRA/J Version 10.0

表 14 製造販売後臨床試験 II の  
主な副作用の発現状況

項目	100mgQD 群 (11 例)	50mgBID 群 (12 例)
副作用の種類	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
血液およびリンパ系障害		
貧血	6 (54.5)	6 (50.0)
神経系障害		
頭痛	2 (18.2)	3 (25.0)
眼障害		
眼瞼浮腫	3 (27.3)	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
胸水	4 (36.4)	7 (58.3)
咳嗽	3 (27.3)	4 (33.3)
鼻咽頭炎	3 (27.3)	3 (25.0)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	3 (27.3)	3 (25.0)
胃腸障害		
下痢	3 (27.3)	5 (41.6)
便秘	1 (9.1)	3 (25.0)
胃炎	3 (27.3)	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹	4 (36.4)	8 (66.7)
筋骨格系および結合組織障害		
筋痛	3 (27.3)	3 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	3 (27.3)	2 (16.7)
臨床検査		
好中球数減少	7 (63.6)	6 (50.0)
血小板数減少	8 (72.7)	7 (58.3)
白血球数減少	5 (45.5)	6 (50.0)
ALT 増加	2 (18.2)	6 (50.0)
肝機能検査異常	0	3 (25.0)

MedDRA/J Version 10.0



#### 4.4 製造販売後臨床試験Ⅲ（CA180-056、データカットオフ：平成26年3月21日）

試験期間にみられた副作用発現割合は本剤投与群 79.5% (205/228 例)、イマチニブ投与群 82.9% (214/258 例) であった。副作用はイマチニブと同様の重篤性であり、減量や中断、または支持療法により管理可能であった。

副作用発現割合は本剤投与群79.5% (205/258例)、イマチニブ投与群82.9% (214/258例) であった。本剤投与群で10%以上発現した副作用は、胸水28.3% (73/258例)、下痢22.1% (57/258例)、筋骨格痛、皮疹、頭痛各13.6% (35/258例)、疲労、腹痛各10.5% (27/258例) 悪心10.1% (26/258例) であった。以上の結果は、CA180-056試験の安全性について、承認時までの状況と大きく異なるものではなかった。

また、本剤投与群の日本人集団 (26例) と外国人集団 (232例) での副作用発現割合が10%以上異なる副作用は表15のとおりであった。血小板減少症及びヘモグロビン減少以外の副作用は、外国人集団に比べて日本人集団で発現割合が高かった。このうち日本人のみで認められた副作用は出血 [3例 (11.5%)] であった。Grade3~4の副作用のうち、両集団間で10%以上異なる事象は血小板減少症 [日本人1例 (3.8%)、外国人40例 (17.2%)] のみであった。また両集団において発現率が10%以上異なる重篤な副作用は認められなかった。

以上の結果、全Gradeでは日本人集団で発現率が10%以上高い副作用が認められたものの、Grade3~4の副作用では日本人集団で発現率が10%以上高い副作用は認められなかった。また症例数の違いも関連しているものと考えられることより、日本人と外国人における安全性プロファイルに大きな差はないものと考えた。

表15 国内外で副作用発現割合が10%以上異なる副作用

副作用名	日本人集団 (26例)	外国人集団 (232例)
悪心	5 (19.2)	21 (9.1)
便秘	4 (15.4)	7 (3.0)
口内炎	4 (15.4)	2 (0.9)
血小板減少症	1 (3.8)	55 (23.7)
胸水	11 (42.3)	62 (26.7)
顔面浮腫	5 (19.2)	8 (3.4)
発疹	11 (42.3)	19 (8.2)
ヘモグロビン減少	0	25 (10.8)
動悸	4 (15.4)	1 (0.4)
出血	3 (11.5)	0

#### 4.5 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、1,156 例 2,429 件（未知・重篤 178 例 196 件、既知・重篤 1,066 例 2,233 件）及び未知・非重篤 51 例 54 件であった。感染症報告はなかった。

主な副作用は、胸水 226 件、血小板数減少 206 件、貧血 155 件、白血球数減少 147 件、好中球数減少 127 件、胃腸出血 92 件、間質性肺疾患 74 件、肺炎 65 件、肺高血圧症 59 件、心不全 54 件等であった。いずれも現在収集している情報では、本剤との関連性を特定するのは困難と考えられることから、現時点では使用上の注意等の改訂は不要と判断した。

未知・重篤な主な副作用（PT の発現が 3 件以上）は表 16 のとおりであった。悪性新生物進行、

フィラデルフィア染色体陽性、芽球細胞数増加及び骨髄性白血病の芽球発症は、慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性リンパ性白血病の病態より原疾患の自然経過による可能性が高いと考え、使用上の注意等の改訂は不要と判断した。死亡は詳細情報が得られなかった。その他の副作用については、同時に併発していた他の副作用による一連の症状、原疾患、合併症や併用薬等の影響が考えられるが、いずれも入手した情報からは本剤との関連性を特定するのは困難であったことから、使用上の注意等の改訂は不要と判断した。

表 16 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	228	250	178	196	51	54
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	36	38	36	38	0	0
骨髄性白血病の芽球発症	3	3	3	3	0	0
悪性新生物進行	4	4	4	4	0	0
前立腺癌	3	3	3	3	0	0
血液およびリンパ系障害	13	13	12	12	1	1
再生不良性貧血	3	3	3	3	0	0
溶血性貧血	3	3	3	3	0	0
心臓障害	19	19	19	19	0	0
ストレス心筋症	5	5	5	5	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	38	38	35	35	3	3
呼吸不全	13	13	13	13	0	0
気胸	3	3	3	3	0	0
器質化肺炎	4	4	4	4	0	0
乳び胸	6	6	5	5	1	1
皮膚および皮下組織障害	8	8	8	8	0	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	5	5	5	5	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15	15	11	11	4	4
多臓器機能不全症候群	4	4	4	4	0	0
死亡	5	5	5	5	0	0
臨床検査	31	33	11	12	20	21
フィラデルフィア染色体陽性	4	4	4	4	0	0
芽球細胞数増加	4	4	4	4	0	0

MedDRA/J Version 22.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 使用成績調査

調査担当医が血液学的効果 (CHR)、細胞遺伝学的効果 (CCyR)、分子遺伝学的効果 (CMR) の各項目について判定を行い、投与開始からそれぞれの観察時点 (1 カ月、3 カ月、6 カ月、12 カ月、24 カ月、36 カ月) までにおける最良効果 (寛解達成状況) を集計するとともに、投与経験例も含めた全症例での集計を行った。また生存期間について集計した。なお、評価の指標は原疾患・病期によって異なるため、原疾患・病期ごとに集計を行った。

#### 5.1.1 有効割合 (寛解率)

各疾患での有効割合 (寛解率) は表 17 のとおりであった。

承認時までの臨床試験 (CA180031、CA180036、CA180138) では、CMR の判定は実施していないが、承認時の結果 [CHR : CML-CP 90.9% (10/11 例)、CML-AP/BC 18.2% (2/11 例)、Ph+ALL 7.7% (1/13 例)、CCyR : CML-CP 27.3% (3/11 例)、CML-AP/BC 9.1% (1/11 例)、Ph+ALL 46.2%

(6/13 例)] と比較して、ほぼ同等以上の寛解率を示し、これらの結果は承認時の結果を下回るものではなかった。

表 17 原疾患・病期ごとの有効割合（寛解率）

項目	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL
調査症例数（全期間）	383	75	131	301
血液学的効果（CHR）	81.2% (311/383 例)	53.3% (40/75 例)	39.7% (52/131 例)	58.5% (176/301 例)
細胞遺伝学的効果（CCyR）	41.8% (160/383 例)	26.7% (20/75 例)	26.0% (34/131 例)	46.8% (141/301 例)
分子遺伝学的効果（CMR）	21.1% (81/383 例)	14.7% (11/75 例)	6.9% (9/131 例)	27.2% (82/301 例)

### 5.1.2 生存期間

原疾患・病期ごとの無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）について、Kaplan-Meier 法による生存曲線を作成し、生存率を推定した（表 18）。

生存期間については、国内臨床試験では集計解析を行っていないことから、参考として海外臨床試験（CA180034、CA180005、CA180006、CA180015）の結果と比較したところ、概ね海外臨床試験の結果を下回らない生存率が得られた〔CML-CP（36 カ月、167 例）：PFS 73%、OS 87%、CML-AP（24 カ月、174 例）：PFS 45.8%、OS 71.5%、CML-BC（24 カ月、109 例）：PFS 19.6%、OS 35.2%、Ph+ALL（24 カ月、46 例）：PFS 12.2%、OS 31.0%〕。

表 18 無増悪生存率及び全生存率

項目			0 年	1 年	2 年	3 年
CML-CP	PFS	Patient at risk 無増悪生存率	339 100%	250 92.7%	206 87.4%	162 82.8%
	OS	Patient at risk 全生存率	340 100%	264 98.7%	220 96.3%	177 94.8%
CML-AP	PFS	Patient at risk 無増悪生存率	73 100%	38 69.6%	27 55.5%	19 46.6%
	OS	Patient at risk 全生存率	73 100%	45 86.7%	33 71.7%	23 62.0%
CML-BC	PFS	Patient at risk 無増悪生存率	125 100%	17 23.6%	8 16.1%	7 14.1%
	OS	Patient at risk 全生存率	125 100%	28 45.1%	13 29.5%	8 21.4%
Ph+ALL	PFS	Patient at risk 無増悪生存率	294 100%	78 39.5%	48 31.0%	33 26.7%
	OS	Patient at risk 全生存率	294 100%	99 57.0%	55 42.6%	36 35.7%

以上より、有効性については、新たな懸念はないと考えた。

## 5.2 製造販売後臨床試験 I～III

治験から切り替えて実施された製造販売後臨床試験 I～III の 3 試験（CA180-036、CA180-138、CA180-056）は、製造販売後臨床試験部分のみを切り離した検討は行っておらず、全体を総括した。各臨床試験の結果は表 19～表 21 のとおりであり、いずれも承認時の結果と変わらないものであった。

表 19 製造販売後臨床試験Ⅰの有効割合（CA180-036:データカットオフ：平成 21 年 9 月 15 日）

項目	CML-CP	CML-AP/-BC	Ph+ALL
調査症例数（全期間）	30	11	13
血液学的効果（CHR）	63% (19/30 例)	55% (6/11 例)	15% (2/13 例)
細胞遺伝学的効果（CCyR）	77% (23/30 例)	—	—
分子遺伝学的効果（CMR）	—	—	—

表 20 製造販売後臨床試験Ⅱの有効割合（CA180-138:データカットオフ：平成 21 年 9 月 5 日）

項目	1 日 1 回 100 mg	1 日 2 回 50 mg
調査症例数（全期間）	11	12
細胞遺伝学的効果（CCyR）	27% (3/11 例)	58% (7/12 例)

表 21 製造販売後臨床試験Ⅲの有効割合（CA180-056:データカットオフ：平成 26 年 3 月 21 日）

項目	本剤投与群	イマチニブ投与群
調査症例数（全期間）	259	260
細胞遺伝学的効果（CCyR）（12 カ月）	76.8%	66.2%
PFS（60 カ月）	88.9%	89.2%
OS（60 カ月）	90.9%	89.6%

なお、製造販売後臨床試験Ⅲ（CA180-056）における本剤群 259 例（日本人含む）及び日本人集団 26 例の無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）のイベント発生数を解析した結果、PFS イベント発生数は、本剤群は 26 例、日本人では 0 例であり、OS のイベント発生数は、本剤群は 26 例、日本人では 1 例であった。本剤群の全体集団と日本人集団で PFS 及び OS の結果は概ね一貫していると考えた。

## 6. 措置及報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中において、国内における緊急安全性情報の配布、回収及び出荷停止等の措置はなかった。

再審査期間中において、外国の措置報告は 9 件、研究報告は 2 件あった（表 22）。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 22 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>①再発性神経膠芽細胞腫患者を対象としたロムスチン単独療法とロムスチン+ダサチニブ併用療法とを比較するランダム化第Ⅱ相試験（CA180274）の中止決定（平成 23 年 4 月）</li> <li>②フランス保健製品衛生安全庁、カナダ保健省及び英国医薬品庁から、本肺動脈高血圧症に関するドクターレターの発出（平成 23 年 4 月）</li> <li>③初発の慢性期慢性骨髄性白血病を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CA180056）の結果に基づく欧州製品概要の改訂（平成 24 年 9 月）</li> <li>④企業中核データシート（CCDS）が改訂され、妊娠中に本剤を服用した患者への注意喚起（平成 25 年 7 月）</li> <li>⑤小児を対象とした第Ⅱ相多施設共同比較試験（CA180372）における死亡症例の報告（平成</li> </ul>
------	--

	25年12月) ⑥中毒性皮膚反応の医薬品リスク管理計画への追記とCCDSの改訂(平成26年5月) ⑦初発の慢性期慢性骨髄性白血病を対象とした国際共同第Ⅲ臨床試験(CA180056)の結果に伴うCCDSの改訂(平成26年11月) ⑧ファーマコビジランス・リスク・アセスメント委員会の評価報告に基づき、B型肝炎再活性化の追記に伴うCCDSの改訂(平成28年3月) ⑨ネフローゼ症候群のCCDSへの追記(平成28年12月)
研究報告	①ラットにおける経口投与ががん原性試験の結果報告書への追記内容(平成24年4月) ②本剤の肺動脈性肺高血圧症に関する研究報告(平成24年4月)
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上