

# アイクルシグ錠 15 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、大塚製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大塚製薬株式会社

# アイクルシグ錠 15 mg

## 第 1 部

(申請書等行政情報及び添付文書に関する情報)

### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

## 目次

目次 .....	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	3
1.5.1 開発の経緯図 .....	3

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 開発の経緯図

開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

試験項目		
品質	原薬	製造
		管理
		安定性
	製剤	製造
		管理
		安定性
薬理	効力を裏付ける試験	
	副次的薬理試験／安全性薬理試験	
動態	吸収	
	分布	
	代謝	(In Vivo)
		(In Vitro)
	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	
	分析法及びバリデーション	
毒性	単回投与毒性試験	
	反復投与毒性試験	
	遺伝毒性試験	
	がん原性試験	
	生殖発生毒性試験	
	その他の毒性試験	
臨床試験	海外	第 I 相用量漸増試験
		第 II 相ヒトポット試験
		臨床薬理試験
		生物学的同等性(BE)試験
	国内	第 I / II 相

図1. 5-1 開発の経緯図

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

----- : 海外試験  
 ----- : 国内試験

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国における使用状況

本剤は2016年5月現在、米国（2012年）、EU（2013年）、スイス（2014年）、オーストラリア（2014年）、カナダ（2015年）、イスラエル（2015年）の36の国と地域で承認されている。

### 1.6.2 主要国の添付文書の概要

米国及びEUにおける2016年6月現在の最新の添付文書の概要を表1.6.2-1に示し、原文及び和訳を添付する。なお、Company Core Data Sheet（CCDS）についても原文を添付する。

表 1.6.2-1 主要国の添付文書の概要

国名	米国	EU
販売名	Iclusig <sup>®</sup>	Iclusig <sup>®</sup>
剤型・含量	錠剤（15 mg, 30 mg, 45 mg）	錠剤（15 mg, 30 mg, 45 mg）
効能・効果	<p>Iclusig<sup>®</sup>（ポナチブ）は以下の成人患者に適応されるキナーゼ阻害剤である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T315I 変異陽性慢性骨髄性白血病（CML）（慢性期，移行期，または急性転化期）及び T315I 変異陽性フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）患者</li> <li>• 他のチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）が適応されない慢性期，移行期，または急性転化期の CML，または Ph+ ALL 患者</li> </ul> <p>使用の制限： 本剤は新たに診断された慢性期 CML 患者の治療には適応せず，推奨もしない。</p>	<p>Iclusig<sup>®</sup>は以下の成人患者に適応される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ダサチニブまたはニロチニブに抵抗性を示す，あるいはダサチニブまたはニロチニブに不耐容を示し，その後のイマチニブによる治療が臨床的に不適切である，または T315I 変異を有する，慢性期，移行期，または急性転化期の慢性骨髄性白血病（CML）患者</li> <li>• ダサチニブに抵抗性を示す，あるいはダサチニブに不耐容を示し，その後のイマチニブによる治療が臨床的に不適切である，または T315I 変異を有するフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）患者</li> </ul>

表 1.6.2-1 主要国の添付文書の概要（続き）

国名	米国	EU
用法・用量	<p>本剤の最適投与量は明確にされていない。臨床試験における開始用量は、45 mg, 1日1回経口投与とした。しかし、患者の59%において、治療中、1日1回投与を30 mg または15 mg に減量する必要があった。</p> <p>本剤45 mg, 1日1回投与で開始。細胞遺伝学的大奏効に達した慢性期CMLおよび移行期CML患者には、本剤の用量減量を検討すること。</p>	<p>ポナチニブの推奨開始用量は、45 mg, 1日1回投与とする。患者に疾患進行や許容できない毒性が認められない限り、治療を継続すること。</p>

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ICLUSIG safely and effectively. See full prescribing information for ICLUSIG.

ICLUSIG® (ponatinib) tablets, for oral use  
Initial U.S. Approval: 2012

### WARNING: VASCULAR OCCLUSION, HEART FAILURE, and HEPATOTOXICITY

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Vascular Occlusion: Arterial and venous thrombosis and occlusions have occurred in at least 27% of Iclusig treated patients, including fatal myocardial infarction, stroke, stenosis of large arterial vessels of the brain, severe peripheral vascular disease, and the need for urgent revascularization procedures. Patients with and without cardiovascular risk factors, including patients less than 50 years old, experienced these events. Monitor for evidence of thromboembolism and vascular occlusion. Interrupt or stop Iclusig immediately for vascular occlusion. (5.1).**
- **Heart Failure, including fatalities, occurred in 8% of Iclusig-treated patients. Monitor cardiac function. Interrupt or stop Iclusig for new or worsening heart failure (5.2).**
- **Hepatotoxicity, liver failure and death have occurred in Iclusig-treated patients. Monitor hepatic function. Interrupt Iclusig if hepatotoxicity is suspected (2.3, 5.3).**

### RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions (5.1, 5.4)	12/2015
Indications and Usage (1)	06/2016
Warnings and Precautions (5.6)	06/2016

### INDICATIONS AND USAGE

Iclusig is a kinase inhibitor indicated for the:

- Treatment of adult patients with T315I-positive chronic myeloid leukemia (chronic phase, accelerated phase, or blast phase) or T315I-positive Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL).
- Treatment of adult patients with chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukemia or Ph+ ALL for whom no other tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy is indicated. (1)

These indications are based upon response rate. There are no trials verifying an improvement in disease-related symptoms or increased survival with Iclusig.

#### Limitations of use:

Iclusig is not indicated and is not recommended for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase CML (5.6).

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended dose: 45 mg taken orally once daily with or without food (2.1)
- Hepatic Impairment: 30 mg orally once daily (2.5)
- Modify or interrupt dosing for hematologic and non-hematologic toxicity (2.2, 2.3)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 15 mg, 30 mg and 45 mg (3)

### CONTRAINDICATIONS

None (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypertension: Monitor for high blood pressure and manage as clinically indicated (5.4).
- Pancreatitis: Monitor serum lipase monthly; interrupt or discontinue Iclusig (2.3, 5.5).
- Neuropathy: Monitor for symptoms of peripheral and cranial neuropathy (5.7).
- Ocular Toxicity: Conduct comprehensive eye exams at baseline and periodically during treatment (5.8).
- Hemorrhage: Interrupt Iclusig for serious or severe hemorrhage (5.9).
- Fluid Retention: Monitor patients for fluid retention; interrupt, reduce, or discontinue Iclusig (5.10).
- Cardiac Arrhythmias: Monitor for symptoms of arrhythmias (5.11, 6).
- Myelosuppression: Thrombocytopenia, neutropenia, and anemia may require dose interruption or reduction. Monitor complete blood counts every 2 weeks for 3 months and then monthly and as clinically indicated. Interrupt Iclusig for ANC < 1000/mm<sup>3</sup> or thrombocytopenia < 50,000/mm<sup>3</sup> (2.2, 5.12).
- Tumor Lysis Syndrome: Ensure adequate hydration and correct elevated uric acid levels prior to initiating therapy with Iclusig (5.13).
- Compromised Wound Healing and Gastrointestinal Perforation: Temporarily interrupt therapy in patients undergoing major surgical procedures (5.14).
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise women of potential risk to a fetus (5.15, 8.1).

### ADVERSE REACTIONS

The most common non-hematologic adverse reactions (≥ 20%) were hypertension, rash, abdominal pain, fatigue, headache, dry skin, constipation, arthralgia, nausea, and pyrexia. Hematologic adverse reactions included thrombocytopenia, anemia, neutropenia, lymphopenia, and leukopenia (6).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact ARIAD Pharmaceuticals, Inc. at 1-855-55-ARIAD or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### DRUG INTERACTIONS

- Strong CYP3A Inhibitors: Avoid concurrent use, or reduce Iclusig dose if co-administration cannot be avoided (2.4, 7.1)
- Strong CYP3A Inducers: Avoid concurrent use (7.2)

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

The safety and efficacy of Iclusig in patients less than 18 years of age have not been tested (8.4).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: [06/2016]

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***

**WARNING: VASCULAR OCCLUSION, HEART FAILURE, and HEPATOTOXICITY**

**1 INDICATIONS AND USAGE**

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Recommended Dosing
- 2.2 Dose Modifications for Myelosuppression
- 2.3 Dose Modifications for Non-Hematologic Adverse Reactions
- 2.4 Dose Modifications for Use with Strong CYP3A Inhibitors
- 2.5 Dose Modifications for Use in Patients with Hepatic Impairment

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

**4 CONTRAINDICATIONS**

**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Vascular Occlusion
- 5.2 Heart Failure
- 5.3 Hepatotoxicity
- 5.4 Hypertension
- 5.5 Pancreatitis
- 5.6 Increased Toxicity in Newly Diagnosed Chronic Phase CML
- 5.7 Neuropathy
- 5.8 Ocular Toxicity
- 5.9 Hemorrhage
- 5.10 Fluid Retention
- 5.11 Cardiac Arrhythmias
- 5.12 Myelosuppression
- 5.13 Tumor Lysis Syndrome
- 5.14 Compromised Wound Healing and Gastrointestinal Perforation
- 5.15 Embryo-Fetal Toxicity

**6 ADVERSE REACTIONS**

**7 DRUG INTERACTIONS**

- 7.1 Drugs that are Strong Inhibitors of CYP3A Enzymes
- 7.2 Drugs that are Strong Inducers of CYP3A Enzymes
- 7.3 Drugs that Elevate Gastric pH

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

**10 OVERDOSAGE**

**11 DESCRIPTION**

**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES**

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

\*Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

---

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: VASCULAR OCCLUSION, HEART FAILURE, and HEPATOTOXICITY

#### Vascular Occlusion:

- Arterial and venous thrombosis and occlusions have occurred in at least 27% of Iclusig treated patients, including fatal myocardial infarction, stroke, stenosis of large arterial vessels of the brain, severe peripheral vascular disease, and the need for urgent revascularization procedures. Patients with and without cardiovascular risk factors, including patients age 50 years or younger, experienced these events (5.1).
- Monitor for evidence of thromboembolism and vascular occlusion. Interrupt or stop Iclusig immediately for vascular occlusion. A benefit-risk consideration should guide a decision to restart Iclusig therapy (5.1).

#### Heart Failure:

- Heart failure, including fatalities, occurred in 8% of Iclusig-treated patients. Monitor cardiac function. Interrupt or stop Iclusig for new or worsening heart failure (5.2).

#### Hepatotoxicity:

- Hepatotoxicity, liver failure and death have occurred in Iclusig-treated patients. Monitor hepatic function. Interrupt Iclusig if hepatotoxicity is suspected (2.3, 5.3).

## 1 INDICATIONS AND USAGE

Iclusig (ponatinib) is a kinase inhibitor indicated for the:

- Treatment of adult patients with T315I-positive chronic myeloid leukemia (CML) (chronic phase, accelerated phase, or blast phase) or T315I-positive Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL).
- Treatment of adult patients with chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukemia or Ph+ ALL for whom no other tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy is indicated.

These indications are based upon response rate [see *Clinical Studies (14)*]. There are no trials verifying an improvement in disease-related symptoms or increased survival with Iclusig.

Limitations of use:

Iclusig is not indicated and is not recommended for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase CML [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Recommended Dosing

The optimal dose of Iclusig has not been identified. In clinical trials, the starting dose of Iclusig was 45 mg administered orally once daily. However, 59% of the patients required dose reductions to 30 mg or 15 mg once daily during the course of therapy.

Start dosing with 45 mg once daily. Consider reducing the dose of Iclusig for chronic phase (CP) CML and accelerated phase (AP) CML patients who have achieved a major cytogenetic response.

Consider discontinuing Iclusig if response has not occurred by 3 months (90 days).

Iclusig may be taken with or without food. Tablets should be swallowed whole.

### 2.2 Dose Modifications for Myelosuppression

Suggested dose modifications for neutropenia (ANC\* less than  $1.0 \times 10^9/L$ ) and thrombocytopenia (platelet less than  $50 \times 10^9/L$ ) that are unrelated to leukemia are summarized in Table 1.

**Table 1: Suggested Dose Modifications for Myelosuppression**

ANC* < $1 \times 10^9/L$ or platelet < $50 \times 10^9/L$	First occurrence: <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrupt Iclusig and resume initial 45 mg dose after recovery to ANC <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math> and platelet <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
	Second occurrence: <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrupt Iclusig and resume at 30 mg after recovery to ANC <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math> and platelet <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
	Third occurrence: <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrupt Iclusig and resume at 15 mg after recovery to ANC <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math> and platelet <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>

\*ANC = absolute neutrophil count

### 2.3 Dose Modifications for Non-Hematologic Adverse Reactions

If a serious non-hematologic adverse reaction occurs, modify the dose or interrupt treatment. Do not restart Iclusig in patients with arterial or venous occlusive reactions unless the potential benefit outweighs the risk of recurrent arterial or venous occlusions and the patient has no other treatment options. For serious reactions other than arterial or venous occlusion, do not restart Iclusig until the serious event has resolved or the potential benefit of resuming therapy is judged to outweigh the risk.

#### *Hepatic Toxicity*

Recommended modifications for hepatic toxicity are summarized in Table 2.

**Table 2: Recommended Dose Modifications for Hepatic Toxicity**

Elevation of liver transaminase > 3 x ULN* (Grade 2 or higher)	Occurrence at 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Interrupt Iclusig and monitor hepatic function</li><li>Resume Iclusig at 30 mg after recovery to ≤ Grade 1 (&lt; 3 × ULN)</li></ul> Occurrence at 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Interrupt Iclusig and resume at 15 mg after recovery to ≤ Grade 1</li></ul> Occurrence at 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Discontinue Iclusig</li></ul>
Elevation of AST or ALT ≥ 3 x ULN concurrent with an elevation of bilirubin > 2 x ULN and alkaline phosphatase < 2 x ULN	Discontinue Iclusig

\*ULN = Upper Limit of Normal for the lab

#### *Pancreatitis and Elevation of Lipase*

Recommended modifications for pancreatic adverse reactions are summarized in Table 3.

**Table 3: Recommended Dose Modifications for Pancreatitis and Elevation of Lipase**

Asymptomatic Grade 1 or 2 elevation of serum lipase	Consider interruption or dose reduction of Iclusig
Asymptomatic Grade 3 or 4 elevation of lipase (> 2 x ULN*) or asymptomatic radiologic pancreatitis (Grade 2 pancreatitis)	Occurrence at 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Interrupt Iclusig and resume at 30 mg after recovery to ≤ Grade 1 (&lt; 1.5 x ULN)</li></ul> Occurrence at 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Interrupt Iclusig and resume at 15 mg after recovery to ≤ Grade 1</li></ul> Occurrence at 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Discontinue Iclusig</li></ul>
Symptomatic Grade 3 pancreatitis	Occurrence at 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Interrupt Iclusig and resume at 30 mg after complete resolution of symptoms and after recovery of lipase elevation to ≤ Grade 1</li></ul> Occurrence at 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Interrupt Iclusig and resume at 15 mg after complete resolution of symptoms and after recovery of lipase elevation to ≤ Grade 1</li></ul> Occurrence at 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Discontinue Iclusig</li></ul>
Grade 4 pancreatitis	Discontinue Iclusig

\*ULN = Upper Limit of Normal for the lab

### 2.4 Dose Modification for Use With Strong CYP3A Inhibitors

The recommended dose should be reduced to 30 mg once daily when administering Iclusig with strong CYP3A inhibitors [see *Drug Interactions (7.1)*].

### 2.5 Dose Modification for Use in Patients with Hepatic Impairment

The recommended starting dose is 30 mg once daily in patients with hepatic impairment (Child-Pugh A, B, or C) [see Use in Specific Populations (8.6), and Clinical Pharmacology (12.3)].

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

15 mg, 30 mg and 45 mg round, white, film-coated tablets.

### 4 CONTRAINDICATIONS

None.

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Vascular Occlusion

Arterial and venous thrombosis and occlusions, including fatal myocardial infarction, stroke, stenosis of large arterial vessels of the brain, severe peripheral vascular disease, and the need for urgent revascularization procedures have occurred in at least 27% of Iclusig-treated patients from the phase 1 and phase 2 trials. Iclusig can cause fatal and life-threatening vascular occlusion within 2 weeks of starting treatment. Iclusig can also cause recurrent or multi-site vascular occlusion.

In the dose-escalation (phase 1) clinical trial, 49% (32/65) of patients with CML or Ph+ ALL developed vascular occlusive events. The median time to onset of the first vascular occlusion event was 5 months. Iclusig can cause fatal and life-threatening vascular occlusion in patients treated at dose levels as low as 15 mg per day.

Patients with and without cardiovascular risk factors, including patients age 50 years or younger, experienced these events. Vascular occlusion adverse events were more frequent with increasing age and in patients with prior history of ischemia, hypertension, diabetes, or hyperlipidemia (see Table 4).

**Table 4: Vascular Occlusion Incidence in Iclusig-Treated Patients in Phase 2 Trial According to Risk Categories**

	<b>Prior history of ischemia, hypertension, diabetes, or hyperlipidemia</b>	<b>No history of ischemia, hypertension, diabetes, or hyperlipidemia</b>
Age: 49 or younger	18% (6/33)	12% (13/112)
Age: 50 to 74 years	33% (50/152)	18% (21/114)
Age: 75 and older	56% (14/25)	46% (6/13)
All age groups	33% (70/210)	16% (39/239)
Total	24% (110/449)	

#### Arterial Occlusion and Thrombosis

Arterial occlusion and thrombosis occurred in at least 20% (92/449) of Iclusig-treated patients with some patients experiencing events of more than one type. Patients have required revascularization procedures (cerebrovascular, coronary, and peripheral arterial) due to vascular occlusion from Iclusig.

Cardiac vascular occlusion, including fatal and life-threatening myocardial infarction and coronary artery occlusion has occurred in 12% (55/449) of Iclusig-treated patients. Patients have developed heart failure concurrent or subsequent to the myocardial ischemic event.

Cerebrovascular occlusion, including fatal stroke, has occurred in 6% (27/449) of Iclusig-treated patients. Iclusig can cause stenosis over multiple segments in major arterial vessels that supply the brain (e.g., carotid, vertebral, middle cerebral artery).

Peripheral arterial occlusive events, including fatal mesenteric artery occlusion and life-threatening peripheral arterial disease, have occurred in 8% (38/449) of Iclusig-treated patients. Patients have developed digital or distal extremity necrosis and have required amputations. Renal artery stenosis, associated with worsening, labile or treatment-resistant hypertension, has occurred in some Iclusig-treated patients [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

Clinicians should consider whether the benefits of Iclusig treatment are expected to exceed the risks of therapy. In patients suspected of developing arterial thrombotic events, interrupt or stop Iclusig. A benefit-risk consideration should guide a decision to restart Iclusig therapy. [see *Dosage and Administration (2.3)*].

### Venous Thromboembolism

Venous thromboembolic events occurred in 5% (23/449) of Iclusig-treated patients, including deep venous thrombosis (8 patients), pulmonary embolism (6 patients), superficial thrombophlebitis (3 patients), and retinal vein thrombosis (2 patients). Consider dose modification or discontinuation of Iclusig in patients who develop serious venous thromboembolism [see *Dosage and Administration (2.3)*].

## **5.2 Heart Failure**

Fatal and serious heart failure or left ventricular dysfunction occurred in 5% of Iclusig-treated patients (N =22). Eight percent of patients (N= 35) experienced any grade of heart failure or left ventricular dysfunction. Monitor patients for signs or symptoms consistent with heart failure and treat as clinically indicated, including interruption of Iclusig. Consider discontinuation of Iclusig in patients who develop serious heart failure [see *Dosage and Administration (2.3)*].

## **5.3 Hepatotoxicity**

Iclusig can cause hepatotoxicity, including liver failure and death. Fulminant hepatic failure leading to death occurred in an Iclusig-treated patient within one week of starting Iclusig. Two additional fatal cases of acute liver failure also occurred. The fatal cases occurred in patients with blast phase (BP) CML or Ph+ ALL. Severe hepatotoxicity occurred in all disease cohorts.

The incidence of aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) elevation was 56% (all grades) and 8% (grade 3 or 4). Iclusig treatment may result in elevation in ALT, AST, or both. ALT or AST elevation was not reversed by the date of last follow-up in 5% of patients.

Monitor liver function tests at baseline, then at least monthly or as clinically indicated. Interrupt, reduce or discontinue Iclusig as clinically indicated [see *Dosage and Administration (2.3)*].

## **5.4 Hypertension**

Treatment-emergent hypertension occurred in 67% of patients (300/449). Eight patients (2%) treated with Iclusig in clinical trials experienced treatment-emergent symptomatic hypertension as a serious adverse reaction, including hypertensive crisis. Patients may require urgent clinical intervention for hypertension associated with confusion, headache, chest pain, or shortness of breath [see *Adverse Reactions (6)*]. In patients with baseline systolic BP<140 mm Hg and baseline diastolic BP<90mm Hg, 78% (220/282) experienced treatment-emergent hypertension; 49% (139/282) developed Stage 1 hypertension (defined as systolic BP≥140 mm Hg or diastolic BP≥90 mm Hg) while 29% developed Stage 2 hypertension (defined as systolic BP≥160 mm Hg or diastolic BP≥100 mm Hg). In 131 patients with Stage 1 hypertension at baseline, 61% (80/131) developed Stage 2 hypertension. Monitor and manage blood pressure elevations during Iclusig use and treat hypertension to normalize blood pressure. Interrupt, dose reduce, or stop Iclusig if hypertension is not medically controlled. In the event of significant worsening, labile or treatment-resistant hypertension, interrupt treatment and consider evaluating for renal artery stenosis.

## **5.5 Pancreatitis**

Clinical pancreatitis occurred in 6% (28/449) of patients (5% grade 3) treated with Iclusig. Pancreatitis resulted in discontinuation or treatment interruption in 6% of patients (25/449). Twenty-two of the 28 cases of pancreatitis resolved within 2 weeks with dose interruption or reduction. The incidence of treatment-emergent lipase elevation was 41%.

Check serum lipase every 2 weeks for the first 2 months and then monthly thereafter or as clinically indicated. Consider additional serum lipase monitoring in patients with a history of pancreatitis or alcohol abuse. Dose interruption or reduction may be required. In cases where lipase elevations are accompanied by abdominal symptoms, interrupt treatment with Iclusig and evaluate patients for pancreatitis [see *Dosage and Administration (2.3)*]. Do not consider restarting Iclusig until patients have complete resolution of symptoms and lipase levels are less than 1.5 x ULN.

## 5.6 Increased Toxicity in Newly Diagnosed Chronic Phase CML

In a prospective randomized clinical trial in the first line treatment of newly diagnosed patients with chronic phase (CP) CML, single agent Iclusig 45 mg once-daily increased the risk of serious adverse reactions 2-fold compared to single agent imatinib 400 mg once-daily. The median exposure to treatment was less than 6 months. The trial was halted for safety in October 2013.

Arterial and venous thrombosis and occlusions occurred at least twice as frequently in the Iclusig arm compared to the imatinib arm. Compared to imatinib-treated patients, Iclusig-treated patients exhibited a greater incidence of myelosuppression, pancreatitis, hepatotoxicity, cardiac failure, hypertension, and skin and subcutaneous tissue disorders. Iclusig is not indicated and is not recommended for the treatment of patients with newly diagnosed CP-CML.

## 5.7 Neuropathy

Peripheral and cranial neuropathy have occurred in Iclusig-treated patients. Overall, 13% (59/449) of Iclusig-treated patients experienced a peripheral neuropathy event of any grade (2%, grade 3/4). In clinical trials, the most common peripheral neuropathies reported were peripheral neuropathy (4%, 18/449), paresthesia (4%, 17/449), hypoesthesia (2%, 11/449), and hyperesthesia (1%, 5/449). Cranial neuropathy developed in 1% (6/449) of Iclusig-treated patients (<1% grade 3/4).

Of the patients who developed neuropathy, 31% (20/65) developed neuropathy during the first month of treatment. Monitor patients for symptoms of neuropathy, such as hypoesthesia, hyperesthesia, paresthesia, discomfort, a burning sensation, neuropathic pain or weakness. Consider interrupting Iclusig and evaluate if neuropathy is suspected.

## 5.8 Ocular Toxicity

Serious ocular toxicities leading to blindness or blurred vision have occurred in Iclusig-treated patients. Retinal toxicities including macular edema, retinal vein occlusion, and retinal hemorrhage occurred in 3% of Iclusig-treated patients. Conjunctival or corneal irritation, dry eye, or eye pain occurred in 13% of patients. Visual blurring occurred in 6% of patients. Other ocular toxicities include cataracts, glaucoma, iritis, iridocyclitis, and ulcerative keratitis. Conduct comprehensive eye exams at baseline and periodically during treatment [see *Adverse Reactions (6)*].

## 5.9 Hemorrhage

Serious bleeding events, including fatalities, occurred in 5% (22/449) of patients treated with Iclusig. Hemorrhage occurred in 24% of patients. The incidence of serious bleeding events was higher in patients with AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL. Cerebral hemorrhage and gastrointestinal hemorrhage were the most commonly reported serious bleeding events. Most hemorrhagic events, but not all, occurred in patients with grade 4 thrombocytopenia [see *Warnings and Precautions (5.12)*]. Interrupt Iclusig for serious or severe hemorrhage and evaluate [see *Dosage and Administration (2.3)*].

## 5.10 Fluid Retention

Fluid retention events judged as serious occurred in 3% (13/449) of patients treated with Iclusig. One instance of brain edema was fatal. Serious fluid retention events in more than 1 patient included: pericardial effusion (6/449, 1%), pleural effusion (5/449, 1%), and ascites (2/449, <1%).

In total, fluid retention occurred in 23% of the patients. The most common fluid retention events were peripheral edema (16%), pleural effusion (7%), and pericardial effusion (3%).

Monitor patients for fluid retention and manage patients as clinically indicated. Interrupt, reduce, or discontinue Iclusig as clinically indicated [see *Dosage and Administration (2.3)*].

## 5.11 Cardiac Arrhythmias

Symptomatic bradyarrhythmias that led to a requirement for pacemaker implantation occurred in 1% (3/449) of Iclusig-treated patients. The cardiac rhythms (1 case each) identified were complete heart block, sick sinus syndrome, and atrial fibrillation with bradycardia and pauses. Advise patients to report signs and symptoms suggestive of slow heart rate (fainting, dizziness, or chest pain). Interrupt Iclusig and evaluate.

Supraventricular tachyarrhythmias occurred in 5% (25/449) of Iclusig-treated patients. Atrial fibrillation was the most common supraventricular tachyarrhythmia and occurred in 20 patients. The other supraventricular tachyarrhythmias were atrial flutter (4 patients), supraventricular tachycardia (4 patients), and atrial tachycardia (1 patient). For 13 patients, the event led to hospitalization. Advise patients to report signs and symptoms of rapid heart rate (palpitations, dizziness). Interrupt Iclusig and evaluate.

## 5.12 Myelosuppression

Severe (grade 3 or 4) myelosuppression occurred in 48% (215/449) of patients treated with Iclusig. The incidence of these events was greater in patients with AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL than in patients with CP-CML. Obtain complete blood counts every 2 weeks for the first 3 months and then monthly or as clinically indicated, and adjust the dose as recommended [see *Dosage and Administration* (2.2)].

## 5.13 Tumor Lysis Syndrome

Two patients (<1%) treated with Iclusig developed serious tumor lysis syndrome. Both cases occurred in patients with advanced CML. Hyperuricemia occurred in 7% (30/449) of patients; the majority had CP-CML (19 patients). Due to the potential for tumor lysis syndrome in patients with advanced disease (AP-CML, BP-CML, or Ph+ ALL), ensure adequate hydration and treat high uric acid levels prior to initiating therapy with Iclusig.

## 5.14 Compromised Wound Healing and Gastrointestinal Perforation

No formal studies of the effect of Iclusig on wound healing have been conducted. Based on the mechanism of action [see *Clinical Pharmacology* (12.1)], Iclusig could compromise wound healing. Serious gastrointestinal perforation (fistula) occurred in one patient 38 days post-cholecystectomy.

Interrupt Iclusig for at least 1 week prior to major surgery. The decision when to resume Iclusig after surgery should be based on clinical judgment of adequate wound healing.

## 5.15 Embryo-Fetal Toxicity

Iclusig can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on its mechanism of action and findings in animals. Ponatinib caused embryo-fetal toxicity in rats at exposures lower than human exposures at the recommended human dose. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Advise women to avoid pregnancy while taking Iclusig [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

## 6 ADVERSE REACTIONS

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the prescribing information:

- Vascular Occlusion [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Heart Failure [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Hepatotoxicity [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Hypertension [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Pancreatitis [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Increased Toxicity in Newly Diagnosed Chronic Phase CML [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Neuropathy [see *Warnings and Precautions* (5.7)]
- Ocular Toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.8)]
- Hemorrhage [see *Warnings and Precautions* (5.9)]
- Fluid Retention [see *Warnings and Precautions* (5.10)]
- Cardiac Arrhythmias [see *Warnings and Precautions* (5.11)]
- Myelosuppression [see *Dosage and Administration* (2.2) and *Warnings and Precautions* (5.12)]

### Clinical Trial Experience

#### Previously Treated CML or Ph+ ALL

The adverse reactions described in this section were identified in a single-arm, open-label, international, multicenter trial in 449 patients with CML or Ph+ ALL whose disease was considered to be resistant or intolerant to prior tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy including those with the BCR-ABL T315I mutation. All patients received a starting dose of 45 mg Iclusig once daily. At the time of analysis, the median duration of treatment with Iclusig was 337 days in patients with CP-CML, 362 days in patients with AP-CML, 89 days in patients with BP-CML, and 81 days in patients with Ph+ ALL. The median dose intensity was 37 mg or 83% of the expected 45 mg dose. The events of arterial ischemia, cardiac failure, and peripheral neuropathy reported in Tables 5 and 6 below include data from an additional 13 months of follow-up (median duration of treatment CP-CML: 672 days, AP-CML: 590 days, BP-CML: 89 days, Ph+ ALL: 81 days).

Adverse reactions reported in more than 10% of all patients treated with Iclusig in this trial are presented in Table 5. Overall, the most common non-hematologic adverse reactions ( $\geq 20\%$ ) were hypertension, rash, abdominal pain, fatigue, headache, dry skin, constipation, arthralgia, nausea, and pyrexia.

The rates of treatment-emergent adverse events resulting in discontinuation were 13% in CP-CML, 11% in AP-CML, 15% in BP-CML, and 9% in Ph+ ALL. The most common adverse events that led to treatment discontinuation were thrombocytopenia (4%) and infections (1%).

Dose modifications (dose delays or dose reductions) due to adverse reactions occurred in 74% of the patients. The most common adverse reactions ( $\geq 5\%$ ) that led to dose modifications include thrombocytopenia (30%), neutropenia (13%), lipase increased (12%), rash (11%), abdominal pain (11%), pancreatitis (6%), and ALT, AST, or GGT increased (6%).

**Table 5: Adverse Reactions Occurring in  $>10\%$  of Patients, Any Group**

Body System	CP-CML (N=270)		AP-CML (N=85)		BP-CML (N=62)		Ph+ ALL (N=32)	
	Any Grade (%)	Grade 3 / 4 (%)	Any Grade (%)	Grade 3 / 4 (%)	Any Grade (%)	Grade 3 / 4 (%)	Any Grade (%)	Grade 3 / 4 (%)
<b>Cardiac or Vascular disorders</b>								
Hypertension (a)	68	39	71	36	65	26	53	31
Arterial ischemia (b)*	20	11	19	9	10	5	3	0
Cardiac Failure (c)*	7	4	6	4	15	8	6	3
<b>Gastrointestinal disorders</b>								
Abdominal pain (d)	49	10	40	8	34	6	44	6
Constipation	37	2	24	2	26	0	47	3
Nausea	23	1	27	0	32	2	22	0
Diarrhea	16	1	26	0	18	3	13	3
Vomiting	13	2	24	0	23	2	22	0
Oral mucositis (e)	10	1	15	1	23	0	9	3
GI hemorrhage (f)	2	<1	8	1	11	5	9	6
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>								
Febrile neutropenia	1	<1	4	4	11	11	25	25
<b>Infections and infestations</b>								
Sepsis	1	1	5	5	8	8	22	22
Pneumonia	3	2	11	9	13	11	9	3
Urinary tract infection	7	1	12	1	0	0	9	0
Upper respiratory tract infection	11	1	8	0	11	2	0	0
Nasopharyngitis	9	0	12	0	3	0	3	0
Cellulitis	2	1	4	2	11	3	0	0
<b>Nervous system disorders</b>								
Headache	39	3	28	0	31	3	25	0
Peripheral neuropathy (g)*	16	2	11	1	8	0	6	0
Dizziness	11	0	5	0	5	0	3	0
<b>Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders</b>								
Pleural effusion	3	1	11	2	13	0	19	3
Cough	12	0	17	0	18	0	6	0
Dyspnea	11	2	15	2	21	7	6	0
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>								
Rash and related conditions	54	5	48	8	39	5	34	6
Dry skin	39	2	27	1	24	2	25	0
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>								
Arthralgia	26	2	31	1	19	0	13	0
Myalgia	22	1	20	0	16	0	6	0

**Table 5: Adverse Reactions Occurring in >10% of Patients, Any Group**

	CP-CML (N=270)		AP-CML (N=85)		BP-CML (N=62)		Ph+ ALL (N=32)	
Pain in extremity	17	2	17	0	13	0	9	0
Back pain	15	1	11	2	16	2	13	0
Muscle spasms	12	0	5	0	5	0	13	0
Bone pain	12	<1	12	1	11	3	9	3
<b>General disorders and administration site conditions</b>								
Fatigue or asthenia	39	3	36	6	35	5	31	3
Pyrexia	23	1	31	5	32	3	25	0
Edema, peripheral	13	<1	19	0	13	0	22	0
Pain	8	<1	7	0	16	3	6	3
Chills	7	0	11	0	13	2	9	0
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>								
Decreased appetite	8	<1	12	1	8	0	31	0
<b>Investigations</b>								
Weight decreased	6	<1	7	0	5	0	13	0
<b>Psychiatric disorders</b>								
Insomnia	7	0	12	0	8	0	9	0

Adverse drug reactions, reported using MedDRA and graded using NCI-CTC-AE v 4.0 (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) for assessment of toxicity.

Treatment-emergent, all causality events

(a) derived from blood pressure (BP) measurement recorded monthly while on trial

(b) includes cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular ischemia

(c) includes cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiogenic shock, cardiopulmonary failure, ejection fraction decreased, pulmonary edema, right ventricular failure

(d) includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, abdominal discomfort

(e) includes aphthous stomatitis, lip blister, mouth ulceration, oral mucosal eruption, oral pain, oropharyngeal pain, pharyngeal ulceration, stomatitis, tongue ulceration

(f) includes gastric hemorrhage, gastric ulcer hemorrhage, hemorrhagic gastritis, gastrointestinal hemorrhage, hematemesis, hematochezia, hemorrhoidal hemorrhage, intra-abdominal hemorrhage, melena, rectal hemorrhage, and upper gastrointestinal hemorrhage

(g) includes burning sensation, skin burning sensation, hyperesthesia, hypoesthesia, neuralgia, neuropathy peripheral, paresthesia, peripheral sensorimotor neuropathy, peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy

\* represents an additional 13 months of follow-up

**Table 6: Serious Adverse Reactions (SAR)**

	N (%)
<b>Cardiovascular disorders</b>	
Arterial ischemic event*	53 (11.8%)
Cardiovascular	28 (6.2%)
Cerebrovascular	18 (4.0%)
Peripheral vascular	16 (3.6%)
Hemorrhage	22 (4.9%)
CNS hemorrhage	10 (2.2%)
Gastrointestinal hemorrhage	10 (2.2%)
Cardiac failure*	22 (4.9%)
Effusions(a)	13 (2.9%)
Atrial fibrillation	11 (2.4%)
Venous thromboembolism	10 (2.2%)
Hypertension	8 (1.8%)
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Pancreatitis	23 (5.1%)
Abdominal pain	17 (3.8%)
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
Febrile neutropenia	13 (2.9%)
Thrombocytopenia	13 (2.9%)

Anemia	12 (2.7%)
<b>Infections</b>	
Pneumonia	24 (5.3%)
Sepsis	11 (2.4%)
<b>General</b>	
Pyrexia	14 (3.1%)

(a) includes pericardial effusion, pleural effusion, and ascites

\* represents an additional 13 months of follow-up

### Laboratory Abnormalities

Myelosuppression was commonly reported in all patient populations. The frequency of grade 3 or 4 thrombocytopenia, neutropenia, and anemia was higher in patients with AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL than in patients with CP-CML (see Table 7).

**Table 7: Incidence of Clinically Relevant Grade 3/4\* Hematologic Abnormalities**

Laboratory Test	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML (N=62) (%)	Ph+ ALL (N=32) (%)
<b>Hematology</b>				
Thrombocytopenia (platelet count decreased)	36	47	57	47
Neutropenia (ANC decreased)	24	51	55	63
Leukopenia (WBC decreased)	14	35	53	63
Anemia (Hgb decreased)	9	26	55	34
Lymphopenia	10	26	37	22

ANC=absolute neutrophil count, Hgb=hemoglobin, WBC=white blood cell count

\*Reported using NCI-CTC-AE v 4.0

**Table 8: Incidence of Clinically Relevant Non-Hematologic Laboratory Abnormalities**

Laboratory Test	Safety Population N=449	
	Any Grade* (%)	CTCAE Grade 3/4 (%)
<b>Liver function tests</b>		
ALT increased	53	8
AST increased	41	4
Alkaline phosphatase increased	37	2
Albumin decreased	28	1
Bilirubin increased	19	1
<b>Pancreatic enzymes</b>		
Lipase increased	41	15
Amylase increased	3	<1
<b>Chemistry</b>		
Glucose increased	58	6
Phosphorus decreased	57	8
Calcium decreased	52	1
Sodium decreased	29	5
Glucose decreased	24	0
Potassium decreased	16	2
Potassium increased	15	2
Sodium increased	10	<1
Bicarbonate decreased	11	<1
Creatinine increased	7	<1
Calcium increased	5	0

Laboratory Test	Safety Population N=449	
	Any Grade* (%)	CTCAE Grade 3/4 (%)
Triglycerides increased	3	<1

ALT=alanine aminotransferase, AST=aspartate aminotransferase.

\*Graded using NCI-CTC-AE v 4.0

## 7 DRUG INTERACTIONS

Based on *in vitro* studies, ponatinib is a substrate of CYP3A and to a lesser extent CYP2C8 and CYP2D6. Ponatinib also inhibits the P-glycoprotein (P-gp), ATP-binding cassette G2 (ABCG2) [also known as BCRP], and bile salt export pump (BSEP) transporter systems *in vitro* [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### 7.1 Drugs That Are Strong Inhibitors of CYP3A Enzymes

In a drug interaction study in healthy volunteers, co-administration of Iclusig with ketoconazole increased plasma ponatinib AUC<sub>0-inf</sub> and C<sub>max</sub> by 78% and 47%, respectively [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. When administering Iclusig with strong CYP3A inhibitors (e.g., boceprevir, clarithromycin, conivaptan, grapefruit juice, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole), the recommended starting dose should be reduced [see *Dosage and Administration* (2.4)]. Patients taking concomitant strong CYP3A inhibitors may be at increased risk for adverse reactions [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### 7.2 Drugs That Are Strong Inducers of CYP3A Enzymes

Coadministration of strong CYP3A inducers (e.g., carbamazepine, phenytoin, rifampin, and St. John's Wort) with Iclusig should be avoided unless the benefit outweighs the risk of decreased ponatinib exposure. Monitor patients for reduced efficacy. Selection of concomitant medication with no or minimal CYP3A induction potential is recommended. In a drug interaction study in healthy volunteers, co-administration of Iclusig following multiple doses of rifampin resulted in decreased ponatinib AUC<sub>0-inf</sub> and C<sub>max</sub> values by 62% and 42%, respectively [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### 7.3 Drugs That Elevate Gastric pH

Iclusig may be co-administered with gastric pH-elevating medications. In a drug interaction study in healthy volunteers, co-administration of Iclusig following multiple doses of lansoprazole resulted in a minimal (6%) decrease in ponatinib exposure. [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Pregnancy Category D

##### Risk Summary

Based on its mechanism of action and findings in animals, Iclusig can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no adequate and well-controlled studies with Iclusig in pregnant women. Advise women to avoid becoming pregnant while taking Iclusig. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus.

##### Animal Data

Ponatinib was studied for effects on embryo-fetal development in pregnant rats given oral doses of 0.3, 1, and 3 mg/kg/day during organogenesis. At the maternally toxic dose of 3 mg/kg/day (equivalent to the AUC in patients receiving the recommended dose of 45 mg/day), ponatinib caused embryo-fetal toxicity as shown by increased resorptions, reduced body weight, external alterations, multiple soft tissue and skeletal alterations, and reduced ossification. Embryo-fetal toxicities also were observed at 1 mg/kg/day (approximately 24% the AUC in patients receiving the recommended dose) and involved multiple fetal soft tissue and skeletal alterations, including reduced ossification.

### **8.3 Nursing Mothers**

It is unknown whether ponatinib is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from ponatinib, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue Iclusig, taking into account the importance of the drug to the mother.

### **8.4 Pediatric Use**

The safety and efficacy of Iclusig in patients less than 18 years of age have not been established.

### **8.5 Geriatric Use**

One hundred and fifty-five of 449 patients (35%) in the clinical trial of Iclusig were 65 years of age and over. In patients with CP-CML, patients of age  $\geq 65$  years had a lower major cytogenetic response rate (38%) as compared with patients  $< 65$  years of age (64%). In patients with AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL, patients of age  $\geq 65$  years had a higher major hematologic response rate (47%) as compared with patients  $< 65$  years of age (40%). Forty-six percent of patients  $\geq 65$  years had vascular occlusion events. Patients of age  $\geq 65$  years are more likely to experience adverse reactions including vascular occlusion, decreased platelet count, peripheral edema, increased lipase, dyspnea, asthenia, muscle spasms, and decreased appetite. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

### **8.6 Hepatic Impairment**

Administer Iclusig at a dose of 30 mg once daily in patients with hepatic impairment (Child-Pugh A, B, or C). [*see Dosage and Administration (2.5) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

In a single-dose (30 mg) pharmacokinetic (PK) study; compared to subjects with normal liver function, no major differences in ponatinib PK were observed in subjects with hepatic impairment (Child-Pugh A, B, or C). However, there was an increased overall incidence of adverse reactions (e.g., gastrointestinal disorders, including a case of severe pancreatitis) in the subjects with hepatic impairment following the single 30 mg dose compared to subjects with normal liver function. The safety of multiple ponatinib doses, or doses higher than 30 mg have not been studied in patients with hepatic impairment.

### **8.7 Renal Impairment**

Iclusig has not been studied in patients with renal impairment. Although renal excretion is not a major route of ponatinib elimination, the potential for moderate or severe renal impairment to affect hepatic elimination has not been determined [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

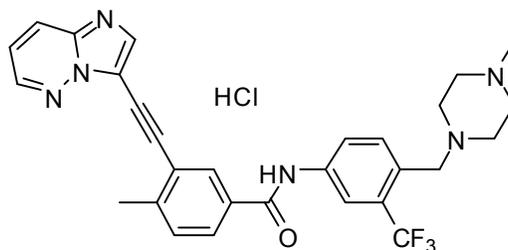
## **10 OVERDOSAGE**

Overdoses with Iclusig were reported in clinical trials. One patient was accidentally administered the entire contents of a bottle of study medication via nasogastric tube. The investigator estimated that the patient received 540 mg of Iclusig. Two hours after the overdose, the patient had an uncorrected QT interval of 520 ms. Subsequent ECGs showed normal sinus rhythm with uncorrected QT intervals of 480 and 400 ms. The patient died 9 days after the overdose from pneumonia and sepsis. Another patient accidentally self-administered 165 mg on cycle 1 day 2. The patient experienced fatigue and non-cardiac chest pain on day 3. Multiple doses of 90 mg per day for 12 days in a patient resulted in pneumonia, systemic inflammatory response, atrial fibrillation, and a moderate pericardial effusion.

In the event of an overdose of Iclusig, stop Iclusig, observe the patient and provide appropriate supportive treatment.

## 11 DESCRIPTION

Iclusig (ponatinib) is a kinase inhibitor. The chemical name for ponatinib hydrochloride is 3-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylethynyl)-4-methyl-N-{{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}benzamide hydrochloride. The molecular formula is C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O which corresponds to a formula weight of 569.02 g/mol. Its structure is shown below:



Ponatinib HCl is an off-white to yellow powder with pKa of 2.77 and 7.8. The solubility of ponatinib in pH 1.7, 2.7, and 7.5 buffers is 7790 mcg/ml, 3.44 mcg/ml, and 0.16 mcg/ml, respectively, indicating a decrease in solubility with increasing pH. Iclusig tablets are available as white, round, film-coated tablets for oral administration. Each tablet contains ponatinib hydrochloride equivalent to 15, 30 or 45 mg ponatinib with the following inactive ingredients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate (type B), colloidal silicon dioxide, magnesium stearate and a tablet coating. The tablet coating consists of talc, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, and titanium dioxide.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Ponatinib is a kinase inhibitor. Ponatinib inhibited the *in vitro* tyrosine kinase activity of ABL and T315I mutant ABL with IC<sub>50</sub> concentrations of 0.4 and 2.0 nM, respectively. Ponatinib inhibited the *in vitro* activity of additional kinases with IC<sub>50</sub> concentrations between 0.1 and 20 nM, including members of the VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH receptors and SRC families of kinases, and KIT, RET, TIE2, and FLT3. Ponatinib inhibited the *in vitro* viability of cells expressing native or mutant BCR-ABL, including T315I. In mice, treatment with ponatinib reduced the size of tumors expressing native or T315I mutant BCR-ABL when compared to controls.

### 12.2 Pharmacodynamics

In a cell-based assay, ponatinib concentrations of 20 nM (10.65 ng/mL) were sufficient to suppress most BCR-ABL mutant clones. However, ponatinib concentrations of 40 nM (21.3 ng/mL) were required to suppress T315I mutants. The median and range of steady-state C<sub>max</sub> and trough (C<sub>min</sub>) concentrations of ponatinib following 29 days of once-daily dosing of 15 mg, 30 mg and 45 mg are listed in Table 9.

**Table 9: Median, Maximum, and Minimum Ponatinib Exposure at Steady-State by Dose Group: PK Evaluable Population**

Dose	Median C <sub>max</sub> (Range) (nM)	Median C <sub>min</sub> (Range) (nM)
15 mg QD (n = 8)	49 (23 – 105)	28 (11 – 68)
30 mg QD (n = 9)	125 (67 – 178)	54 (41 – 89)
45 mg QD (n = 21)	161 (64 – 336)	67 (22 – 137)

Concentrations of ponatinib shown in cell-based assays to suppress unmutated BCR-ABL and most mutant BCR-ABL clones may be achieved at once daily dosing of 15 mg or 30 mg.

The dose intensity-safety relationship indicated that there are significant increases in grade  $\geq 3$  adverse events (hypertension, thrombocytopenia, pancreatitis, neutropenia, rash, ALT increase, AST increase, lipase increase, myelosuppression) over the dose range of 15 to 45 mg once-daily.

*In vitro*, there was no significant inhibition of platelet aggregation with ponatinib at concentrations seen clinically and up to 0.7  $\mu\text{g/mL}$  (1.23  $\mu\text{M}$ ).

#### Cardiac Electrophysiology

A QT assessment was performed in 39 patients with cancer who received 30 mg, 45 mg, or 60 mg Iclusig once daily. No large changes in the mean QTc interval (i.e., > 20 msec) from baseline were detected in the study. However, a small

increase in the mean QTc interval (i.e., < 10 msec) cannot be excluded because of study design limitations. In a phase 3 trial comparing ponatinib with imatinib, the mean change from baseline to worst QTcF value in ponatinib-treated patients (n=124) was < 10 msec.

## 12.3 Pharmacokinetics

The geometric mean (CV%)  $C_{\max}$  and  $AUC_{(0-\tau)}$  of Iclusig 45 mg daily at presumed steady state in patients with advanced hematologic malignancies were 73 ng/mL (74%) and 1253 ng•hr/mL (73%), respectively. Ponatinib administered as an investigational capsule formulation to patients with cancer exhibited approximately dose proportional increases in both  $C_{\max}$  and AUC over the dose range of 15 to 60 mg. A dose intensity safety analysis showed a significant increase in grade 3 or higher adverse reactions (i.e., thrombocytopenia, neutropenia, rash, ALT elevation, AST elevation, pancreatitis, and lipase elevation) with an increase in dose intensity.

### Absorption

The absolute bioavailability of ponatinib is unknown. Peak concentrations of ponatinib are observed within 6 hours after Iclusig oral administration. Following ingestion of either a high-fat or low-fat meal by 22 healthy volunteers, plasma ponatinib exposures (AUC and  $C_{\max}$ ) were not different when compared to fasting conditions.

### Distribution

Ponatinib is greater than 99% bound to plasma proteins *in vitro*. There was no plasma protein binding displacement of ponatinib (145 nM) *in vitro* by other highly protein bound medications (ibuprofen, nifedipine, propranolol, salicylic acid, and warfarin). The geometric mean (CV%) apparent steady state volume of distribution is 1223 liters (102%) following oral administration of Iclusig 45 mg once daily for 28 days in patients with cancer. Ponatinib is a weak substrate for both P-gp and ABCG2 *in vitro*. Ponatinib is not a substrate for organic anion transporting polypeptides (OATP1B1, OATP1B3) and organic cation transporter 1 (OCT1) *in vitro*.

### Metabolism

At least 64% of a ponatinib dose undergoes phase I and phase II metabolism. CYP3A4 and to a lesser extent CYP2C8, CYP2D6 and CYP3A5 are involved in the phase I metabolism of ponatinib *in vitro*. Ponatinib is also metabolized by esterases and/or amidases.

### Elimination

The geometric mean (range) terminal elimination half-life of ponatinib was approximately 24 (12 to 66) hours following Iclusig 45 mg oral administration once daily for 28 days in patients with cancer. Exposure increased by approximately 90% (median) [range: 20% to 440%] between the first dose and presumed steady state. Ponatinib is mainly eliminated via feces. Following a single oral dose of [<sup>14</sup>C]-labeled ponatinib, approximately 87% of the radioactive dose is recovered in the feces and approximately 5% in the urine.

## Drug Interactions

### Coadministration of Ponatinib and CYP3A Inhibitors

Coadministration of a single 15 mg oral dose of ponatinib in the presence of ketoconazole (400 mg daily), a strong CYP3A inhibitor, to 22 healthy volunteers, increased the  $AUC_{0-\text{inf}}$  and  $C_{\max}$  of ponatinib by 78% and 47%, respectively, when compared to administration of ponatinib alone [see *Drug Interactions (7.1)*].

### Coadministration of Ponatinib and CYP3A Inducers

Co-administration of a single 45 mg dose of ponatinib in the presence of rifampin (600 mg daily), a strong CYP3A inducer, to 19 healthy volunteers, decreased the  $AUC_{0-\text{inf}}$  and  $C_{\max}$  of ponatinib by 62% and 42%, respectively, when compared to administration of ponatinib alone [see *Drug Interactions (7.2)*].

### Coadministration With Other CYP Substrates

*In vitro* studies indicate that ponatinib does not inhibit the metabolism of substrates for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, or CYP2D6 and does not induce the metabolism of substrates for CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A.

### Coadministration With Substrates of Transporters

*In vitro*, ponatinib is an inhibitor of P-gp and ABCG2, and BSEP.

*In vitro*, ponatinib did not inhibit the human organic anion transporting polypeptides OATP1B1 or OATP1B3, or the organic cation transporters OCT1, OCT2, OAT1, and OAT3.

### Coadministration of Ponatinib and Gastric pH elevating Medications

The aqueous solubility of ponatinib is pH dependent, with higher pH resulting in lower solubility [see Description (11)]. Co-administration of a single 45 mg dose of ponatinib in the presence of lansoprazole (60 mg daily), a proton pump inhibitor, to 18 healthy volunteers decreased the AUC<sub>0-inf</sub> and C<sub>max</sub> of ponatinib by 6% and 25%, respectively, when compared to administration of ponatinib alone [see Drug Interactions (7.3)].

## Pharmacokinetics in Specific Populations

### Hepatic Impairment

A single 30 mg oral dose of ponatinib was administered to subjects with normal liver function (N=8) and to subjects with mild [Child-Pugh A (N=6)], moderate [Child-Pugh B (N=6)], and severe [Child-Pugh C (N=4)] hepatic impairment. Compared to subjects with normal liver function, there was no trend of increased ponatinib exposure in subjects with hepatic impairment. There was an increased incidence of adverse reactions in patients with hepatic impairment compared to subjects with normal liver function [see Dosage and Administration (2.5) and Use in Specific Populations (8.6)].

### Renal Impairment

Iclusig has not been studied in patients with renal impairment. Although renal excretion is not a major route of ponatinib elimination, the potential for moderate or severe renal impairment to affect hepatic elimination has not been determined [see Use in Specific Populations (8.7)].

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been performed with ponatinib.

Ponatinib was not mutagenic in a bacterial mutagenesis (Ames) assay, was not clastogenic in a chromosome aberration assay in human lymphocytes, nor was it clastogenic in an *in vivo* mouse micronucleus assay at oral doses up to 2000 mg/kg.

Ponatinib may impair male and female fertility. Fertility studies using ponatinib were not conducted. However, ponatinib effects on male and female reproductive organs observed during general toxicology studies included degeneration of epithelium of the testes in rats and monkeys and follicular atresia in the monkey ovary with associated endometrial atrophy. Effects seen in rats were at exposures approximating the AUC in patients receiving the recommended dose of 45 mg/day and in monkeys were approximately 4 times the AUC in patients.

## 14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of Iclusig in patients with CML and Ph+ ALL whose disease was considered to be resistant or intolerant to prior tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy were evaluated in a single-arm, open-label, international, multicenter trial. Efficacy results described below should be interpreted within the context of updated safety information [see Boxed Warning, Dosage and Administration (2.1), and Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]

All patients were administered a starting dose of 45 mg of Iclusig once daily. Patients were assigned to one of six cohorts based on disease phase (chronic phase CML [CP-CML]; accelerated phase CML [AP-CML]; or blast phase CML /Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia [BP-CML/Ph+ ALL]), resistance or intolerance (R/I) to prior TKI therapy, and the presence of the T315I mutation.

Resistance in CP-CML while on prior TKI therapy, was defined as failure to achieve either a complete hematologic response (by 3 months), a minor cytogenetic response (by 6 months), or a major cytogenetic response (by 12 months). Patients with CP-CML who experienced a loss of response or development of a kinase domain mutation in the absence of a complete cytogenetic response or progression to AP-CML or BP-CML at any time on prior TKI therapy were also considered resistant. Resistance in AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL was defined as failure to achieve either a major hematologic response (by 3 months in AP-CML, and by 1 month in BP-CML and Ph+ ALL), loss of major hematologic response (at any time), or development of a kinase domain mutation in the absence of a complete major hematologic response while on prior TKI therapy.

Intolerance was defined as the discontinuation of prior TKI therapy due to toxicities despite optimal management in the absence of a complete cytogenetic response in patients with CP-CML or major hematologic response for patients with AP-CML, BP-CML, or Ph+ ALL.

The primary efficacy endpoint in CP-CML was major cytogenetic response (MCyR), which included complete and partial cytogenetic responses (CCyR and PCyR). The primary efficacy endpoint in AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL was major

hematologic response (MaHR), defined as either a complete hematologic response (CHR) or no evidence of leukemia (NEL).

The trial enrolled 449 patients, of which 444 were eligible for efficacy analysis: 267 patients with CP-CML (R/I Cohort: n=203, T315I: n=64), 83 patients with AP-CML, 62 patients with BP-CML, and 32 patients with Ph+ ALL. Five patients were not eligible for efficacy analysis due to lack of confirmation of T315I mutation status, and these patients had not received prior dasatinib or nilotinib.

At the time of analysis, the median follow-up was 10 months (minimum of 6 months of follow-up for all ongoing patients). Baseline demographic characteristics are described in Table 10.

**Table 10: Demographic and Disease Characteristics**

<b>Patient Characteristics at Entry</b>	<b>Efficacy Population N=444</b>
<b>Age</b>	
Median, years (range)	59 (18 to 94)
<b>Gender, n (%)</b>	
Male	236 (53%)
<b>Race, n (%)</b>	
Asian	57 (13%)
Black or African American	25 (6%)
White	349 (79%)
Other	13 (3%)
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>	
ECOG=0 or 1	409 (92%)
<b>Disease History</b>	
Median time from diagnosis to first dose, years (range)	6.1 (0.3 to 28.5)
Resistant to Prior TKI Therapy, n (%)	374 (88%)
Presence of one or more BCR-ABL kinase domain mutations*	244 (55%)
Prior TKI therapy– number of prior approved TKIs, n (%)	
1	29 (7%)
2	166 (37%)
≥3	249 (56%)

\*Of the patients with one or more BCR-ABL kinase domain mutations detected at entry, 37 unique mutations were detected.

At the time of analysis, the median duration of Iclusig treatment was 281 days in patients with CP-CML, 286 days in patients with AP-CML, 89 days in patients with BP-CML, and 81 days in patients with Ph+ ALL. Efficacy results are summarized in Table 11, and Table 12.

**Table 11: Efficacy of Iclusig in Patients With Resistant or Intolerant Chronic Phase CML**

	<b>Overall (N=267)</b>	<b>Cohort</b>	
		<b>R/I Cohort (N=203)</b>	<b>T315I Cohort (N=64)</b>
<b>Cytogenetic Response</b>			
Major <sup>a</sup> (MCyR) % (95% CI)	54% (48,60)	49% (42,56)	70% (58,81)
Complete (CCyR) % (95% CI)	44% (38,50)	37% (31,44)	66% (53,77)

<sup>a</sup> Primary endpoint for CP-CML Cohorts was MCyR, which combines both complete (no detectable Ph+ cells) and partial (1% to 35% Ph+ cells in at least 20 metaphases) cytogenetic responses.

In patients with CP-CML patients who achieved MCyR, the median time to MCyR was 84 days (range: 49 to 334 days). At the time of analysis, the median durations of MCyR had not yet been reached.

**Table 12: Efficacy of Iclusig in Patients With Resistant or Intolerant Advanced Disease  
(includes R/I and T315I cohorts)**

	<b>AP-CML Overall (N=83)</b>	<b>BP-CML Overall (N=62)</b>	<b>Ph+ ALL Overall (N=32)</b>
<b>Hematologic Response</b>			
Major <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	52% (41,63)	31% (20,44)	41% (24,59)
Complete <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	47% (33,55)	21% (12,33)	34% (19,53)

<sup>a</sup> Primary endpoint for patients with AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL was MaHR, which combines complete hematologic responses and no evidence of leukemia.

<sup>b</sup> CHR: WBC ≤ institutional ULN, ANC ≥1000/mm<sup>3</sup>, platelets ≥100,000/mm<sup>3</sup>, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, bone marrow blasts ≤5%, <5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils <5% in peripheral blood, No extramedullary involvement (including no hepatomegaly or splenomegaly).

The median time to MaHR in patients with AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL was 21 days (range: 12 to 176 days), 29 days (range 12 to 113 days), and 20 days (range: 11 to 168 days), respectively. The median duration of MaHR for patients with AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL was 9.5 months (range: 1.1 to 17.7 months), 4.7 months (range: 1.8 to 14.1+ months), and 3.2 months (range: 1.8 to 8.8+ months), respectively.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Iclusig tablets are available in the following configurations:

<b>Strength</b>	<b>NDC Number</b>	<b>Description</b>	<b>Presentation</b>
15 mg	76189-535-30	round, white, film-coated tablets with debossed "A5" on one side and plain on the other side	30 tablets in a wide-mouth white high density polyethylene (HDPE) bottle with child resistant closures that incorporate an induction heat seal liner
	76189-535-60		60 tablets in a wide-mouth white high density polyethylene (HDPE) bottle with child resistant closures that incorporate an induction heat seal liner
	76189-535-80		180 tablets in a wide-mouth white high density polyethylene (HDPE) bottle with child resistant closures that incorporate an induction heat seal liner
30 mg	76189-533-30	round, white, film-coated tablets with debossed "C7" on one side and plain on the other side	30 tablets in a wide-mouth white high density polyethylene (HDPE) bottle with child resistant closures that incorporate an induction heat seal liner
45 mg	76189-534-30	round, white, film-coated tablets with debossed "AP4" on one side and plain on the other side	30 tablets in a wide-mouth white high density polyethylene (HDPE) bottle with child resistant closures that incorporate an induction heat seal liner
	76189-534-90		90 tablets in a wide-mouth white high density polyethylene (HDPE) bottle with child resistant closures that incorporate an induction heat seal liner

Iclusig tablets should be stored at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted to 15° to 30° C (59° to 86° F) [see USP Controlled Room Temperature]. Keep away from children.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-Approved patient labeling (Medication Guide).

**Advise patients of the following and provide a copy of the Medication Guide:**

### Vascular Occlusions

Inform patients that serious arterial thromboses (including arterial stenosis sometimes requiring revascularization) and venous thromboembolism events have occurred. Advise patients to immediately contact their health care provider with any symptoms suggestive of a blood clot such as chest pain, shortness of breath, weakness on one side of the body, speech problems, leg pain, or leg swelling [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

### Heart Failure and Cardiac Arrhythmias

Inform patients of the possibility of heart failure, and abnormally slow or fast heart rates. Advise patients to contact their health care provider if they experience symptoms such as shortness of breath, chest pain, palpitations, dizziness, or fainting [see *Warnings and Precautions* (5.2, 5.11)].

### Hepatotoxicity

Inform patients of the possibility of developing liver function abnormalities and serious hepatic toxicity. Advise patients to immediately contact their health care provider if signs of liver failure occur, including jaundice, anorexia, bleeding or bruising [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

### Hypertension

Inform patients of the possibility of new or worsening of existing hypertension. Advise patients to contact their health care provider for elevated blood pressure or if symptoms of hypertension occur including headache, dizziness, chest pain, or shortness of breath [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

### Pancreatitis

Inform patients of the possibility of developing pancreatitis that may be accompanied by nausea, vomiting, abdominal pain, or abdominal discomfort, and to promptly report these symptoms [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

### Neuropathy

Inform patients of the possibility of developing peripheral or cranial neuropathy while being treated with Iclusig. Advise patients to report symptoms of neuropathy, such as hypoesthesia, hyperesthesia, paresthesia, discomfort, a burning sensation, neuropathic pain, or weakness [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

### Ocular Toxicity

Inform patients of the possibility of ocular toxicity while being treated with Iclusig. Advise patients to report symptoms of ocular toxicity, such as blurred vision, dry eye, or eye pain [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

### Hemorrhage

Inform patients of the possibility of serious bleeding and to immediately contact their health care provider with any signs or symptoms suggestive of hemorrhage such as unusual bleeding or easy bruising [see *Warnings and Precautions* (5.9)].

### Fluid Retention

Inform patients of the possibility of developing fluid retention and to contact their health care provider for symptoms such as leg swelling, abdominal swelling, weight gain, or shortness of breath [see *Warnings and Precautions* (5.10)].

### Myelosuppression

Inform patients of the possibility of developing low blood cell counts; inform patients to report immediately should fever develop, particularly in association with any suggestion of infection [see *Warnings and Precautions* (5.12)].

### Compromised Wound Healing and Gastrointestinal Perforation

Advise patients to inform their health care provider if they plan to undergo a surgical procedure or had recent surgery [see *Warnings and Precautions* (5.14)].

Inform patients that cases of gastrointestinal perforation have been reported [see *Warnings and Precautions* (5.14)].

### Embryo-Fetal Toxicity

Inform patients that Iclusig can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise women of the potential hazard to a fetus and to avoid becoming pregnant [*see Warnings and Precautions (5.15) and Use in Specific Populations (8.1)*].

### Instructions for Taking Iclusig

Advise patients to take Iclusig exactly as prescribed and not to change their dose or to stop taking Iclusig unless they are told to do so by their health care provider. Iclusig may be taken with or without food. Iclusig tablets should be swallowed whole. Patients should not crush or dissolve the tablets.

Patients should not take two doses at the same time to make up for a missed dose.

### Lactose

Inform patients that Iclusig contains 121 mg of lactose monohydrate in a 45 mg daily dose.

Manufactured for:

ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

26 Landsdowne Street

Cambridge, MA 02139-4234

## 添付文書中の重要点

ここに示した重要点に、ICLUSIGの安全かつ効果的な使用に必要なすべての情報が盛り込まれているわけではない。使用の際には、ICLUSIGに関する添付文書の全文を参照すること。

経口投与用の ICLUSIG® (ポナチニブ) 錠  
米国における最初の承認：2012年

### 警告：血管閉塞、心不全、及び肝毒性

枠囲み警告に関する全ての情報については、添付文書の本文も参照のこと。

- 血管閉塞：Iclusigを投与した患者の27%以上で動脈及び静脈の血栓症及び閉塞（致死的な心筋梗塞、脳卒中、大脳動脈血管狭窄、重度の末梢血管疾患、及び緊急の血管再建術が必要な場合を含む）が発現した。心血管リスク因子の有無を問わず、50歳未満の患者を含め、これらの事象が発現した。血栓塞栓症及び血管閉塞の所見がないか観察を行うこと。血管閉塞が認められた場合は、Iclusigの投与を直ちに中断又は中止すること（5.1項）。
- Iclusigを投与した患者の8%で心不全（死亡例を含む）が発現した。心機能の観察を行うこと。新規心不全又は心不全の増悪が認められた場合は、Iclusigの投与を中断又は中止すること（5.2項）。
- Iclusigを投与した患者で肝毒性（肝不全及び死亡を含む）が発現した。肝機能の観察を行うこと。肝毒性が疑われた場合はIclusigの投与を中断すること（2.3項、5.3項）。

### -----最近の主要変更箇所-----

警告及び使用上の注意（5.1項、5.4項）	2015年12月
効能・効果（1項）	2016年6月
警告及び使用上の注意（5.6項）	2016年6月

### -----効能・効果-----

Iclusigは以下の成人患者に適応されるキナーゼ阻害剤である。

- T315I変異陽性慢性骨髄性白血病（CML）（慢性期、移行期、又は急性転化期）及びT315I変異陽性フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）患者
- 他のチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）が適応されない慢性期、移行期、又は急性転化期のCML、又はPh+ ALL患者（1項）

これらの適応症は奏効率に基づいている。Iclusigによる疾患関連症状の改善又は生存期間の延長を検証した試験はない。

### 使用の制限：

Iclusigは新たに診断された慢性期CML患者の治療には適応せず、推奨もしない（5.6項）。

### -----用法・用量-----

- 推奨用量：食事の有無に関係なく45mg 1日1回経口投与（2.1項）
- 肝障害患者：30mg 1日1回経口投与（2.5項）
- 血液学的毒性及び非血液学的毒性が生じた場合は、用量調節を行うか、又は投与を中断すること（2.2項、2.3項）。

### -----剤形及び含量-----

- 錠剤：15mg、30mg及び45mg（3項）

### -----禁忌-----

- なし（4）

### -----警告及び使用上の注意-----

- 高血圧：血圧上昇がないか観察を行い、臨床上の必要に応じて管理すること（5.4項）。
- 肺炎：血清リパーゼ値の観察を毎月行うこと。Iclusigの投与を中断又は中止すること（2.3項、5.5項）。
- ニューロパチー：末梢性ニューロパチー及び脳ニューロパチーの症状がないか観察を行うこと（5.7項）。
- 眼毒性：投与前及び投与中、定期的に総合的な眼科検査を実施すること（5.8項）。
- 出血：重篤又は重度の出血が生じた場合はIclusigの投与を中断すること（5.9項）。
- 体液貯留：体液貯留がないか観察を行う。Iclusigの投与を中断、減量、又は中止すること（5.10項）。
- 不整脈：不整脈の症状がないか観察を行うこと（5.11項、6項）。
- 骨髄抑制：血小板減少症、好中球減少症、及び貧血が生じた場合は投与中断又は減量が必要なことがある。投与開始から3ヵ月間は2週間毎及びそれ以降は毎月、並びに臨床上の必要に応じて観察する。好中球絶対数（ANC）が1000/mm<sup>3</sup>未満となるか、又は血小板数が50,000/mm<sup>3</sup>未満の血小板減少症が生じた場合はIclusigの投与を中断すること（2.2項、5.12項）。
- 腫瘍崩壊症候群：十分な水分補給を必ず行い、Iclusigの投与開始前のレベルまでに尿酸値上昇を是正すること（5.13項）。
- 創傷治癒障害及び消化管穿孔：大手術を実施する場合は、投与を一時的に中断すること（5.14項）。
- 胚・胎児毒性：胎児に害を及ぼす可能性がある。胎児に対する潜在的リスクを女性に説明すること（5.15項、8.1項）。

### -----副作用-----

最も多く認められた非血液学的副作用（≥20%）は、高血圧、発疹、腹痛、疲労、頭痛、皮膚乾燥、便秘、関節痛、悪心、及び発熱であった。血液学的副作用には、血小板減少症、貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、及び白血球減少症などがあつた（6項）。

副作用と思われる事象が発現した場合は、下記までご連絡下さい。

Ariad社 Tel：1-855-55-ARIAD

又はFDA Tel：1-800-FDA-1088 又は [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)

### -----薬物相互作用-----

- CYP3Aの強力な阻害薬：併用投与を避けるか、又は避けられない場合はIclusigを減量すること（2.4項、7.1項）。
- CYP3Aの強力な誘導薬：併用投与を避けること（7.2項）。

### -----特殊な集団への投与-----

18歳未満の患者に対するIclusigの安全性及び有効性は検討されていない（8.4項）。

17「患者へのカウンセリング情報」及び「患者向け服薬ガイド」を参照のこと。

改訂：2016年6月

**警告：血管閉塞，心不全，及び肝毒性**

**1 効能・効果**

**2 用法・用量**

- 2.1 推奨用量
- 2.2 骨髄抑制に対する用量調節
- 2.3 非血液学的副作用に対する用量調節
- 2.4 CYP3A の強力な阻害薬との併用投与時の用量調節
- 2.5 肝障害患者に対する投与時の用量調節

**3 剤形及び含量**

**4 禁忌**

**5 警告及び使用上の注意**

- 5.1 血管閉塞
- 5.2 心不全
- 5.3 肝毒性
- 5.4 高血圧
- 5.5 膵炎
- 5.6 新たに診断された慢性期 CML 患者における毒性の増加
- 5.7 ニューロパチー
- 5.8 眼毒性
- 5.9 出血
- 5.10 体液貯留
- 5.11 不整脈
- 5.12 骨髄抑制
- 5.13 腫瘍崩壊症候群
- 5.14 創傷治癒障害及び消化管穿孔
- 5.15 胚・胎児毒性

**6 副作用**

**7 薬物相互作用**

- 7.1 CYP3A の強力な阻害薬
- 7.2 CYP3A の強力な誘導薬
- 7.3 胃内 pH を上昇させる薬剤
- 7.4 P-gp 又は ABCG2 トランスポーターの基質となる薬剤

**8 特殊な集団への投与**

- 8.1 妊娠
- 8.3 授乳婦
- 8.4 小児への使用
- 8.5 高齢者への使用
- 8.6 肝障害
- 8.7 腎障害

**10 過量投与**

**11 組成・性状**

**12 臨床薬理**

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬理作用
- 12.3 薬物動態

**13 非臨床毒性**

- 13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害

**14 臨床試験**

**16 供給形態／保管及び取り扱い**

**17 患者へのカウンセリング情報**

\*添付文書（全文）から省略された項目又は小項目は記載していない。

## 添付文書（全文）

### 警告：血管閉塞，心不全，及び肝毒性

#### 血管閉塞：

- Iclusig を投与した患者の 27%以上で動脈及び静脈の血栓症及び閉塞（致死的な心筋梗塞，脳卒中，大脳動脈血管狭窄，重度の末梢血管疾患，及び緊急の血管再建術が必要な場合を含む）が発現した。心血管リスク因子の有無を問わず，50 歳以下の患者を含め，これらの事象が発現した（5.1 項）。
- 血栓塞栓症及び血管閉塞の所見がないか観察を行うこと。血管閉塞が認められた場合は，Iclusig の投与を直ちに中断又は中止すること。ベネフィット・リスクの検討に基づき，Iclusig の投与を再開するかどうかを決定すること（5.1 項）。

#### 心不全：

- Iclusig を投与した患者の 8%で心不全（死亡例を含む）が発現した。心機能の観察を行うこと。新規心不全又は心不全の増悪が認められた場合は，Iclusig の投与を中断又は中止すること（5.2 項）。

#### 肝毒性：

- Iclusig を投与した患者で肝毒性が発現した。肝機能の観察を行うこと。肝毒性が疑われた場合は Iclusig の投与を中断すること（2.3 項，5.3 項）。

## 1 効能・効果

Iclusig（ポナチニブ）は以下の成人患者に適応されるキナーゼ阻害剤である。

- T315I 変異陽性慢性骨髄性白血病（CML）（慢性期，移行期，又は急性転化期）及び T315I 変異陽性フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）患者
- 他のチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）が適応されない慢性期，移行期，又は急性転化期の CML，又は Ph+ ALL 患者

これらの適応症は奏効率に基づいている [臨床試験（14 項）参照]。Iclusig による疾患関連症状の改善又は生存期間の延長を検証した試験はない。

#### 使用の制限：

Iclusig は新たに診断された慢性期 CML 患者の治療には適応せず，推奨もしない [警告及び使用上の注意（5.6 項）参照]。

## 2 用法・用量

### 2.1 推奨用量

Iclusig の至適用量は明らかになっていない。臨床試験における Iclusig 開始用量は 45 mg 1 日 1 回経口投与であった。しかし，投与期間中に患者の 59%で 30 mg 又は 15 mg 1 日 1 回投与への減量が必要となった。

開始用量は 45 mg 1 日 1 回投与とすること。慢性期（CP）の CML 患者及び移行期（AP）の CML 患者のうち，細胞遺伝学的大奏効を達成した患者については，Iclusig の減量を検討すること。

3 ヶ月後（90 日後）までに奏効が得られない場合は，Iclusig の投与中止を検討すること。

Iclusig は食事の有無に関係なく服用できる。錠剤は噛まずにそのまま飲み込むこと。

### 2.2 骨髄抑制に対する用量調節

白血病と関連のない好中球減少症（ANC\* <  $1.0 \times 10^9/L$ ）及び血小板減少症（血小板数 <  $50 \times 10^9/L$ ）に対する推奨用量調節法を表 1 に示す。

表 1：骨髄抑制に対する推奨用量調節

ANC* < $1 \times 10^9/L$ 又は 血小板数 < $50 \times 10^9/L$	初回発現時： <ul style="list-style-type: none"><li>• 投与中断し，ANC <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math> 及び血小板数 <math>\geq 75 \times 10^9/L</math> に回復後，当初の用量である 45 mg で再開する。</li></ul>
	2 回目発現時： <ul style="list-style-type: none"><li>• 投与中断し，ANC <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math> 及び血小板数 <math>\geq 75 \times 10^9/L</math> に回復後，30 mg で再開する。</li></ul>

	3回目発現時： <ul style="list-style-type: none"> <li>投与中断し、ANC <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math> 及び血小板数 <math>\geq 75 \times 10^9/L</math> に回復後、15 mg で再開する。</li> </ul>
--	---

\*ANC = 好中球絶対数

## 2.3 非血液学的副作用に対する用量調節

重篤な非血液学的副作用が発現した場合は、用量調節を行うか、又は投与を中断すること。動脈閉塞性副作用又は静脈閉塞性副作用がある場合は Iclusig の投与を再開しないこと。ただし、ベネフィットが再発性動脈閉塞又は再発性静脈閉塞のリスクを上回り、他に治療の選択肢がない場合はこの限りではない。動脈閉塞又は静脈閉塞以外の重篤な副作用が発現した場合は、当該重篤事象が回復するか、又は Iclusig の投与を再開するベネフィットがリスクを上回ると判断されるまで、Iclusig の投与を再開しないこと。

### 肝毒性

肝毒性に対する推奨用量調節法を表 2 に示す。

表 2：肝毒性に対する推奨用量調節

> 3 × ULN*の肝トランスアミナーゼ増加（グレード 2 以上）	45 mg で発現したとき： <ul style="list-style-type: none"> <li>投与中断し、肝機能を観察する。</li> <li>グレード 1 以下 (&lt; 3 × ULN) に回復後、30 mg で再開する。</li> </ul> 30 mg で発現したとき： <ul style="list-style-type: none"> <li>投与中断し、グレード 1 以下に回復後、15 mg で再開する。</li> </ul> 15 mg で発現したとき： <ul style="list-style-type: none"> <li>投与を中止する。</li> </ul>
> 2 × ULN のビリルビン増加及び < 2 × ULN のアルカリホスファターゼ増加を伴う $\geq 3 \times ULN$ の AST 増加又は ALT 増加	投与を中止する。

\*ULN = 検査施設基準値上限

### 膵炎及びリパーゼ増加

膵臓の副作用に対する推奨用量調節法を表 3 に示す。

表 3：膵炎及びリパーゼ増加に対する推奨用量調節

無症候性の、グレード 1 又は 2 の血清リパーゼ増加	投与中断又は減量を検討する。
無症候性の、グレード 3 若しくは 4 のリパーゼ増加 (> 2 × ULN*) 又は無症候性の、放射線検査上の膵炎（グレード 2 の膵炎）	45 mg で発現したとき： <ul style="list-style-type: none"> <li>投与中断し、グレード 1 以下 (&lt; 1.5 × ULN) に回復後、30 mg で再開する。</li> </ul> 30 mg で発現したとき： <ul style="list-style-type: none"> <li>投与中断し、グレード 1 以下 (&lt; 1.5 × ULN) に回復後、15 mg で再開する。</li> </ul> 15 mg で発現したとき： <ul style="list-style-type: none"> <li>投与を中止する。</li> </ul>
症候性の、グレード 3 の膵炎	45 mg で発現したとき： <ul style="list-style-type: none"> <li>投与中断し、症状の完全回復後及びリパーゼ増加のグレード 1 以下への回復後、30 mg で再開する。</li> </ul> 30 mg で発現したとき： <ul style="list-style-type: none"> <li>投与中断し、症状の完全回復後及びリパーゼ増加のグレード 1 以下への回復後、15 mg で再開する。</li> </ul> 15 mg で発現したとき： <ul style="list-style-type: none"> <li>投与を中止する。</li> </ul>

表 3：膵炎及びリパーゼ増加に対する推奨用量調節

グレード 4 の膵炎	投与を中止する。
------------	----------

\*ULN = 検査施設基準値上限

## 2.4 CYP3A の強力な阻害薬との併用投与時の用量調節

CYP3A の強力な阻害薬との併用により Iclusig を投与する場合は、推奨用量から 30 mg 1 日 1 回投与に減量すること [薬物相互作用 (7.1 項) 参照]。

## 2.5 肝障害患者に対する投与時の用量調節

肝障害 (Child-Pugh 分類 A, B, 又は C) がある患者に投与する場合の推奨開始用量は 30 mg 1 日 1 回投与である [特殊な集団への投与 (8.6 項) 及び臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

## 3 剤形及び含量

15 mg, 30 mg 及び 45 mg の、円形、白色フィルムコーティング錠

## 4 禁忌

なし

## 5 警告及び使用上の注意

### 5.1 血管閉塞

第 I 相試験及び第 II 相試験において Iclusig を投与した患者のうち 27% 以上で、動脈及び静脈の血栓症及び閉塞 (致死的な心筋梗塞, 脳卒中, 大脳動脈血管狭窄, 重度の末梢血管疾患, 及び緊急の血管再建術が必要な場合を含む) が発現した。Iclusig は投与開始から 2 週間以内に致死性及び生命を脅かす血管閉塞を引き起こす可能性がある。Iclusig は、再発性血管閉塞又は多部位血管閉塞を引き起こす可能性がある。

用量漸増 (第 I 相) 試験において、CML 又は Ph+ ALL 患者の 49% (32/65 例) で血管閉塞性事象が発現した。初回血管閉塞性事象の発現までの期間の中央値は 5 ヶ月であった。Iclusig は 15 mg/日の低用量レベルでの投与例においても、致死性及び生命を脅かす血管閉塞を引き起こす可能性がある。

心血管リスク因子の有無を問わず、50 歳以下の患者を含め、上記事象が発現した。血管閉塞性有害事象は加齢、及び虚血、高血圧、糖尿病、又は高脂血症の既往歴を有する患者で発現率が高かった (表 4 参照)。

表 4：第 II 相試験における Iclusig を投与した患者でのリスク区分別血管閉塞発現率

	虚血、高血圧、糖尿病、 又は高脂血症の既往歴あり	虚血、高血圧、糖尿病、 又は高脂血症の既往歴なし
年齢：49 歳以下	18% (6/33)	12% (13/112)
年齢：50～74 歳	33% (50/152)	18% (21/114)
年齢：75 歳以上	56% (14/25)	46% (6/13)
全年齢群	33% (70/210)	16% (39/239)
計	24% (110/449)	

## 動脈閉塞及び動脈血栓症

Iclusig を投与した患者の 20%以上 (92/449 例) で動脈閉塞及び動脈血栓症が発現した。一部の被験者では 2 種類以上の事象が発現した。Iclusig に起因する血管閉塞により、血管再建術 (脳血管、冠動脈、及び末梢動脈) が必要となった。

Iclusig を投与した患者の 12% (55/449 例) で心血管閉塞 (致死的及び生命を脅かす心筋梗塞及び冠動脈閉塞を含む) が発現した。心筋虚血性事象と同時、又は後に心不全が発現した。

Iclusig を投与した患者の 6% (27/449 例) で脳血管閉塞 (致死的な脳卒中を含む) が発現した。Iclusig は、脳に血液を供給する主幹動脈 (頸動脈、椎骨動脈、中大脳動脈など) の複数の部位に狭窄を引き起こす可能性がある。

Iclusig を投与した患者の 8% (38/449 例) で末梢動脈閉塞性事象 (致死的な腸間膜動脈閉塞及び生命を脅かす末梢動脈疾患を含む) が発現した。指壊死又は四肢遠位部の壊死が発現し、切断が必要となった。Iclusig を投与した一部の患者で高血圧の悪化、不安定高血圧又は治療抵抗性の高血圧を伴う腎動脈狭窄症が発現した [警告及び使用上の注意 (5.4 項) 参照]。

医師は、Iclusig 投与のベネフィットがそのリスクを上回ると予想されるかどうか検討すること。動脈血栓性事象の発現が疑われた場合は、Iclusig の投与を中断するか、又は中止すること。ベネフィット・リスクの検討に基づき、Iclusig の投与を再開するかどうかを決定すること [用法・用量 (2.3 項) 参照]。

## 静脈血栓塞栓症

Iclusig を投与した患者の 5% (23/449 例) で静脈血栓塞栓性事象 [深部静脈血栓症 (8 例)、肺塞栓症 (6 例)、表在性血栓性静脈炎 (3 例)、及び網膜静脈血栓症 (2 例) を含む] が発現した。重篤な静脈血栓塞栓症が発現した場合は、Iclusig の用量調節又は投与中止を検討すること [用法・用量 (2.3 項) 参照]。

## 5.2 心不全

Iclusig を投与した患者の 5% (N = 22) で致死的及び重篤な心不全又は左室機能不全が発現した。グレードを問わない心不全又は左室機能不全は患者の 8% (N = 35) で発現した。心不全に一致する徴候又は症状がないか観察を行い、臨床上の必要に応じて、Iclusig の投与中断を含む処置を行うこと。重篤な心不全が生じた場合は Iclusig の投与中止を検討すること [用法・用量 (2.3 項) 参照]。

## 5.3 肝毒性

Iclusig は、肝不全及び死亡を含む肝毒性を引き起こす可能性がある。Iclusig を投与した患者 1 例は、投与開始から 1 週間以内に劇症肝不全を発現し死亡に至った。その他、急性肝不全による死亡例が 2 例報告された。これらの死亡例は、急性転化期 (BP) の CML 患者又は Ph+ ALL 患者であった。全疾患のコホートで重度の肝毒性が発現した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加の発現率は、56% (全グレード) 及び 8% (グレード 3 又は 4) であった。Iclusig の投与により、ALT、AST、又はその両方が増加することがある。患者の 5%で、追跡調査の最終日まで ALT 又は AST の増加は回復しなかった。

投与開始前、それ以降は少なくとも月 1 回以上、又は臨床上の必要に応じて、肝機能検査値を観察すること。臨床上の必要に応じて、Iclusig の投与を中断、減量、又は中止すること [用法・用量 (2.3) 参照]。

## 5.4 高血圧

高血圧は、患者の 67% (300/449 例) で治験薬投与下で発現した。臨床試験では、Iclusig を投与した患者 8 例 (2%) に、治験薬投与下で症候性高血圧 (高血圧クリーゼを含む) が重篤な副作用として発現した。錯乱、頭痛、胸痛、又は息切れを伴う高血圧が生じた場合は、緊急に臨床介入が必要になることがある [副作用 (6) 参照]。ベースライン時の収縮期血圧 (BP) が 140 mm Hg 未満及びベースライン時の拡張

期血圧が 90 mm Hg 未満の患者のうち、78% (220/282 例) に治験薬投与下で高血圧が発現した。49% (139/282 例) にステージ 1 の高血圧 (収縮期血圧 140 mm Hg 以上又は拡張期血圧 90 mm Hg 以上と定義) が発現した。29% にステージ 2 の高血圧 (収縮期血圧 160 mm Hg 以上又は拡張期血圧 100 mm Hg 以上と定義) が発現した。ベースライン時にステージ 1 の高血圧が認められた 131 例中、61% (80/131 例) にステージ 2 の高血圧が発現した。Iclusig の投与期間中は、血圧上昇の観察と管理を行い、高血圧が認められた場合は治療し、血圧を正常化させる。薬物療法によって高血圧をコントロールできない場合は、Iclusig の投与を中断、減量、又は中止すること。高血圧の著しい悪化、不安定高血圧又は治療抵抗性の高血圧が認められた場合は、治療を中断し、腎動脈狭窄症の評価を考慮すること。

## 5.5 膵炎

Iclusig を投与した患者の 6% (28/449 例) で臨床的に診断された膵炎が発現した (5% はグレード 3)。患者の 6% (25/449 例) で、膵炎が原因で投与中止又は中断に至った。膵炎を発現した 28 例中 22 例は、投与中断又は減量により 2 週間以内に回復した。治験薬投与下で発現したリパーゼ増加の発現率は 41% であった。

投与開始から 2 ヶ月間は 2 週間毎及びそれ以降は月 1 回、又は臨床上の必要に応じて血清リパーゼ値を確認すること。膵炎又はアルコール乱用の既往歴がある場合は、これ以外にも血清リパーゼの観察を検討すること。投与中断又は減量が必要になることがある。リパーゼ増加が腹部症状を伴う場合は、Iclusig の投与を中断し、膵炎がないか評価すること [用法・用量 (2.3 項) 参照]。症状が完全に回復し、リパーゼ値が  $1.5 \times \text{ULN}$  未満になるまで、Iclusig の投与再開を検討しないこと。

## 5.6 新たに診断された慢性期 CML 患者における毒性の増加

新たに慢性期 (CP) の CML と診断された患者への一次治療としてのプロスペクティブな無作為化臨床試験において、Iclusig 45 mg の 1 日 1 回単独投与は、イマチニブ 400 mg の 1 日 1 回単独投与に比べ、重篤な有害事象のリスクが 2 倍増加した。治療期間における曝露の中央値は 6 ヶ月未満であり、試験は 2013 年 10 月に安全性を考慮し中止した。

動脈及び静脈の血栓症及び閉塞は、イマチニブ群に比べ Iclusig 群に少なくとも 2 倍の頻度で発現した。イマチニブ治療を受けた患者と比較し、Iclusig 治療を受けた患者に、骨髄抑制、膵炎、肝毒性、心不全、高血圧、並びに皮膚および皮下組織障害の高い発現が認められた。Iclusig は新たに診断された慢性期 CML 患者の治療に適応せず、推奨もしない。

## 5.7 ニューロパチー

Iclusig を投与した患者で末梢性ニューロパチー及び脳ニューロパチーが発現した。全体として、末梢性ニューロパチーが Iclusig を投与した患者の 13% (59/449 例、全グレード) で発現した (グレード 3、4 は 2%)。臨床試験で報告された主な末梢性ニューロパチーは、末梢性ニューロパチー (4%、18/449 例)、錯感覚 (4%、17/449 例)、感覚鈍麻 (2%、11/449 例)、及び知覚過敏 (1%、5/449 例) であった。Iclusig を投与した患者の 1% (6/449 例) で脳ニューロパチーが発現した (グレード 3、4 は 1% 未満)。

ニューロパチー発現例の 31% (20/65 例) では、投与開始から 1 ヶ月以内にニューロパチーが発現した。ニューロパチーの症状 (感覚鈍麻、知覚過敏、錯感覚、不快感、灼熱感、神経障害性疼痛又は脱力など) がないか観察を行うこと。ニューロパチーが疑われた場合は、Iclusig の投与中断を検討し、評価すること。

## 5.8 眼毒性

Iclusig を投与した患者で失明又は霧視に至った重篤な眼毒性が発現した。Iclusig を投与した患者の 3% に網膜毒性 (黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、及び網膜出血を含む) が発現した。患者の 13% に結膜刺激、角膜刺激、眼乾燥、又は眼痛が発現した。患者の 6% に霧視が発現した。その他の眼毒性には、白内障、緑内障、虹彩炎、虹彩毛様体炎、及び潰瘍性角膜炎などがあった。投与前及び投与中は定期的に総合的な眼科検査を実施すること [副作用 (6 項) 参照]。

## 5.9 出血

Iclusig を投与した患者の 5% (22/449 例) に重篤な出血事象 (死亡例を含む) が発現した。患者の 24% に出血が発現した。重篤な出血事象の発現率は AP-CML, BP-CML 及び Ph+ ALL 患者の方が高かった。最も高頻度に報告された重篤な出血事象は脳出血及び胃腸出血であった。ほとんどの出血事象はグレード 4 の血小板減少症が認められる患者に発現したが、すべての出血事象がこれに当てはまるわけではない [警告及び使用上の注意 (5.12 項) 参照]。重篤又は重度の出血が生じた場合は Iclusig の投与を中断し、評価を行うこと [用法・用量 (2.3 項) 参照]。

## 5.10 体液貯留

Iclusig を投与した患者の 3% (13/449 例) で重篤な体液貯留が発現した。1 件の脳浮腫は致死的であった。2 例以上に発現した重篤な体液貯留には、心嚢液貯留 (6/449 例, 1%), 胸水 (5/449 例, 1%), 及び腹水 (2/449 例, <1%) などがあった。

全体として、患者の 23% で体液貯留が発現した。主な体液貯留は、末梢性浮腫 (16%), 胸水 (7%), 及び心嚢液貯留 (3%) であった。

体液貯留がないか観察を行い、臨床上の必要に応じて管理すること。臨床上の必要に応じて、Iclusig の投与を中断、減量、又は中止すること [用法・用量 (2.3 項) 参照]。

## 5.11 不整脈

Iclusig を投与した患者の 1% (3/449 例) でペースメーカー植え込み術が必要な症候性の徐脈性不整脈が発現した。特定された心調律は、完全心ブロック、洞不全症候群、並びに徐脈及び休止を伴う心房細動 (各 1 件) であった。心拍数減少を示唆する徴候及び症状 (失神、浮動性めまい、又は胸痛) があれば報告するよう患者に指導すること。Iclusig の投与を中断し、評価すること。

Iclusig を投与した患者の 5% (25/449 例) で上室性頻脈性不整脈が発現した。最も高頻度にみられた上室性頻脈性不整脈は心房細動であり、本事象は 20 例に発現した。その他の上室性頻脈性不整脈は、心房粗動 (4 例)、上室性頻脈 (4 例)、及び心房頻脈 (1 例) であった。13 例は当該事象により入院に至った。心拍数増加の徴候及び症状 (動悸、浮動性めまい) があれば報告するよう患者に指導すること。Iclusig の投与を中断し、評価すること。

## 5.12 骨髄抑制

Iclusig を投与した患者の 48% (215/449 例) で重度 (グレード 3 又は 4) の骨髄抑制が発現した。本事象の発現率は、CP-CML 患者よりも、AP-CML 患者、BP-CML 患者、及び Ph+ ALL 患者で高かった。投与開始から 3 ヶ月間は 2 週間毎及びそれ以降は毎月、又は臨床上の必要に応じて血算を入手し、推奨事項に従って用量調節を行うこと [用法・用量 (2.2) 参照]。

## 5.13 腫瘍崩壊症候群

Iclusig を投与した患者で 2 例 (<1%) で重篤な腫瘍崩壊症候群が発現した。いずれも進行 CML 患者であった。患者の 7% (30/449 例) で高尿酸血症が発現した。当該患者の大半 (19 例) は CP-CML 患者であった。進行例 (AP-CML 患者、BP-CML 患者、又は Ph+ ALL 患者) では腫瘍崩壊症候群が発現する可能性があるため、十分な水分補給を必ず行い、Iclusig の投与開始前のレベルまでに尿酸値上昇を治療すること。

## 5.14 創傷治癒障害及び消化管穿孔

創傷治癒に対する Iclusig の影響について、正式な試験は実施していない。作用機序 [臨床薬理 (12.1 項) 参照] に基づき、Iclusig は創傷治癒を損なう可能性がある。1 例で、胆嚢切除から 38 日後に重篤な消化管穿孔 (瘻) が発現した。

大手術前は、Iclusig の投与を 1 週間以上中断すること。術後の投与再開時期は、創傷が十分に治癒したとの臨床判断に基づき決定すること。

## 5.15 胚・胎児毒性

Iclusig は、作用機序及び動物実験での所見に基づき、妊婦への投与時に胎児に害を及ぼす可能性がある。ポナチニブは、ヒトに対する推奨用量で得られるヒト曝露量を下回る曝露量で、ラットの胚・胎児毒性を引き起こした。本剤を妊娠中に投与する場合、又は患者が本剤服用中に妊娠した場合は、胎児に対する潜在的危険を患者に説明すること。Iclusig 服用中は妊娠しないよう女性に指導すること [特殊な集団への投与 (8.1 項) 参照]。

## 6 副作用

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験と直接的に比較することはできない。また、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現率が通常診療で観察される発現率を反映しないおそれがある。

下記の副作用について、本添付文書の他の項でより詳細に考察する。

- 血管閉塞 [警告及び使用上の注意 (5.1 項) 参照]
- 心不全 [用法・用量 (2.3 項) 及び警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]
- 肝毒性 [用法・用量 (2.3 項) 及び警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]
- 高血圧 [警告及び使用上の注意 (5.4 項) 参照]
- 膵炎 [用法・用量 (2.3 項) 及び警告及び使用上の注意 (5.5 項) 参照]
- 新たに診断された慢性期 CML 患者における毒性の増加 [警告及び使用上の注意 (5.6 項) 参照]
- ニューロパチー [警告及び使用上の注意 (5.7 項) 参照]
- 眼毒性 [警告及び使用上の注意 (5.8 項) 参照]
- 出血 [警告及び使用上の注意 (5.9 項) 参照]
- 体液貯留 [警告及び使用上の注意 (5.10 項) 参照]
- 不整脈 [警告及び使用上の注意 (5.11 項) 参照]
- 骨髄抑制 [用法・用量 (2.2 項) 及び警告及び使用上の注意 (5.12 項) 参照]

### 臨床試験における経験

#### 前治療歴のある CML 又は Ph+ ALL

本項に記載する副作用は、TKI による前治療に抵抗性又は不耐容を示したと判断された 449 例の CML 又は Ph+ ALL 患者 (BCR-ABL T315I 変異を有する例を含む) を対象とする単群、非盲検、国際共同、多施設共同試験で認められたものである。開始用量を 45 mg として 1 日 1 回全例に Iclusig を投与した。解析時において、Iclusig の投与期間の中央値は、CP-CML 患者で 337 日間、AP-CML 患者で 362 日間、BP-CML 患者で 89 日間、及び Ph+ ALL 患者で 81 日間であった。用量強度の中央値は 37 mg であり、予定用量である 45 mg の 83% であった。下記の表 5 及び表 6 に報告する動脈虚血、心不全、及び末梢性ニューロパチーには、更に 13 ヶ月間追跡調査を実施して得られたデータが含まれている (投与期間の中央値は、CP-CML 患者で 672 日間、AP-CML 患者で 590 日間、BP-CML 患者で 89 日間、及び Ph+ ALL 患者で 81 日間)。

本試験において Iclusig を投与した全患者のうち 10% を上回る患者から報告された副作用を表 5 に示す。全体として、最も多く認められた非血液学的副作用 (≥ 20%) は、高血圧、発疹、腹痛、疲労、頭痛、皮膚乾燥、便秘、関節痛、悪心、及び発熱であった。

治験薬投与下で発現し、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は CP-CML 患者で 13%、AP-CML 患者で 11%、BP-CML 患者で 15%、及び Ph+ ALL 患者で 9% であった。治験薬の投与中止に至った主な有害事象は血小板減少症 (4%) 及び感染 (1%) であった。

副作用に起因する用量調節 (休薬又は減量) は被験者の 74% で実施した。用量調節に至った主な副作用 (≥ 5%) には、血小板減少症 (30%)、好中球減少症 (13%)、リパーゼ増加 (12%)、発疹 (11%)、腹痛 (11%)、膵炎 (6%)、ALT 増加 (6%)、AST 増加 (6%)、及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 増加 (6%) などがあつた。



表 5 : 全群での発現率が 10%を超える副作用

	CP-CML (N = 270)		AP-CML (N = 85)		BP-CML (N = 62)		Ph+ ALL (N = 32)	
不眠症	7	0	12	0	8	0	9	0

毒性の評価を目的として、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を用いて報告され、かつ National Cancer Institute 有害事象共通用語規準 (NCI-CTC-AE) 第 4 版を用いてグレード判定された副作用

治験薬投与下で発現した、因果関係を問わない事象

- (a) 試験期間中、毎月記録された血圧 (BP) 測定値に基づく。
- (b) 心血管、脳血管、及び末梢血管虚血を含む。
- (c) 心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、心肺不全、駆出率減少、肺水腫、右室不全を含む。
- (d) 腹痛、上腹部痛、下腹部痛、腹部不快感を含む。
- (e) アフタ性口内炎、口唇水疱、口腔内潰瘍形成、口腔粘膜疹、口腔内痛、口腔咽頭痛、咽頭潰瘍、口内炎、舌潰瘍を含む。
- (f) 胃出血、出血性胃潰瘍、出血性胃炎、胃腸出血、吐血、血便排泄、痔出血、腹腔内出血、メレナ、直腸出血、及び上部消化管出血を含む。
- (g) 灼熱感、皮膚灼熱感、知覚過敏、感覚鈍麻、神経痛、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性感覚運動ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、多発ニューロパチーを含む。

\*追加の 13 ヶ月間の追跡調査結果を示す。

表 6 : 重篤な副作用 (SAR)

	N (%)
<b>心血管系障害</b>	
動脈虚血事象*	53 (11.8%)
心血管	28 (6.2%)
脳血管	18 (4.0%)
末梢血管	16 (3.6%)
出血	22 (4.9%)
中枢神経系出血	10 (2.2%)
胃腸出血	10 (2.2%)
心不全*	22 (4.9%)
滲出液 (a)	13 (2.9%)
心房細動	11 (2.4%)
静脈血栓塞栓症	10 (2.2%)
高血圧	8 (1.8%)
<b>胃腸障害</b>	
膵炎	23 (5.1%)
腹痛	17 (3.8%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	
発熱性好中球減少症	13 (2.9%)
血小板減少症	13 (2.9%)
貧血	12 (2.7%)
<b>感染症</b>	
肺炎	24 (5.3%)
敗血症	11 (2.4%)
<b>一般</b>	
発熱	14 (3.1%)

(a) 心嚢液貯留、胸水、及び腹水を含む。

\*追加の 13 ヶ月間の追跡調査結果を示す。

### 臨床検査値の異常

全被験者集団で骨髄抑制が高頻度に報告された。グレード 3 又は 4 の血小板減少症，好中球減少症，及び貧血の発現率は，CP-CML 患者より AP-CML 患者，BP-CML 患者，及び Ph+ ALL 患者の方が高かった（表 7 参照）。

表 7：臨床的に意味のあるグレード 3，4\*の血液学的異常の発現率

臨床検査	CP-CML (N = 270) (%)	AP-CML (N = 85) (%)	BP-CML (N = 62) (%)	Ph+ ALL (N = 32) (%)
<b>血液学的検査</b>				
血小板減少症（血小板数減少）	36	47	57	47
好中球減少症（ANC 減少）	24	51	55	63
白血球減少症（WBC 減少）	14	35	53	63
貧血（Hgb 減少）	9	26	55	34
リンパ球減少症	10	26	37	22

ANC = 好中球絶対数，Hgb = ヘモグロビン，WBC = 白血球数

\* NCI-CTC-AE v 4.0 を用いて報告された。

表 8：臨床的に意味のある非血液学的な臨床検査値の異常の発現率

臨床検査	安全性解析対象集団 N = 449	
	全グレード* (%)	CTCAE グレード 3, 4 (%)
<b>肝機能検査</b>		
ALT 増加	53	8
AST 増加	41	4
アルカリホスファターゼ増加	37	2
アルブミン減少	28	1
ビリルビン増加	19	1
<b>膵酵素</b>		
リパーゼ増加	41	15
アミラーゼ増加	3	<1
<b>血液生化学検査</b>		
ブドウ糖増加	58	6
リン減少	57	8
カルシウム減少	52	1
ナトリウム減少	29	5
ブドウ糖減少	24	0
カリウム減少	16	2
カリウム増加	15	2
ナトリウム増加	10	<1
重炭酸塩減少	11	<1
クレアチニン増加	7	<1
カルシウム増加	5	0
トリグリセリド増加	3	<1

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

\*NCI-CTC-AE v 4.0 を用いてグレード判定した。

## 7 薬物相互作用

*In vitro* 試験の結果、ポナチニブは CYP3A の基質であった。また、程度はそれよりも低い CYP2C8 と CYP2D6 の基質でもあった。ポナチニブは *in vitro* で P-gp (P-糖タンパク質), BCRP [乳癌耐性タンパク質 ATP-binding cassette G2 (ABCG2)], 及び BSEP (胆汁酸塩輸送ポンプ) トランスポーターに対し阻害作用も示した [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

### 7.1 CYP3A の強力な阻害薬

健康成人を対象とする薬物相互作用試験で、Iclusig とケトコナゾールを併用投与したところ、ポナチニブの 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC<sub>0-inf</sub>) 及び最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) がそれぞれ 78% 及び 47% 増加した [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。Iclusig と CYP3A の強力な阻害薬 (ボセプレビル, クラリスロマイシン, コニパプタン, グレープフルーツジュース, インジナビル, イトラコナゾール, ケトコナゾール, ロピナビル/リトナビル, ネファゾドン, ネルフィナビル, ポサコナゾール, リトナビル, サキナビル, テラプレビル, エリスロマイシン, ポリコナゾールなど) を併用投与する場合は、推奨開始用量から減量すること [用法・用量 (2.4 項) 参照]。CYP3A の強力な阻害薬を併用している場合は、副作用のリスクが増大するおそれがある [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

### 7.2 CYP3A の強力な誘導薬

Iclusig との併用による CYP3A の強力な誘導薬 (カルバマゼピン, フェニトイン, リファンピシン, 及びセントジョンズワートなど) の投与を避けること。ただし、ベネフィットがポナチニブの曝露量低下のリスクを上回る場合はこの限りではない。効果減弱がないか観察を行うこと。CYP3A 誘導作用がないか、又は軽微な併用薬を選択することが望ましい。健康成人を対象とする薬物相互作用試験で、リファンピシン反復投与時に Iclusig を併用投与したところ、ポナチニブの AUC<sub>0-inf</sub> 値及び C<sub>max</sub> 値がそれぞれ 62% 及び 42% 低下した [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

### 7.3 胃内 pH を上昇させる薬剤

胃内 pH を上昇させる薬剤との併用により Iclusig を投与して差し支えない。健康成人を対象とする薬物相互作用試験で、ランソプラゾール反復投与時に Iclusig を併用投与したところ、ポナチニブの曝露量が軽微に (6%) 減少した [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

### 7.4 P-gp 又は ABCG2 トランスポーターの基質となる薬剤

*In vitro* 試験から、Iclusig が P-gp 及び ABCG2 トランスポーターを阻害することが示された。P-gp トランスポーターに感受性のある基質 (アリスキレン, アンブリセンタン, コルヒチン, ダビガトランエテキシラート, ジゴキシシン, エベロリムス, フェキソフェナジン, イマチニブ, ラパチニブ, マラビロク, ニロチニブ, ポサコナゾール, ラノラジン, サキサグリプチン, シロリムス, シタグリプチン, トルバプタン, トポテカンなど) 及び ABCG2 トランスポーターに感受性のある基質 (メトトレキサート, ミトキサントロン, イマチニブ, イリノテカン, ラパチニブ, ロスバスタチン, スルファサラジン, トポテカンなど) との併用により Iclusig を投与したときのこれらの基質の曝露量に対する影響については、臨床試験で検討していない。

## 8 特殊な集団への投与

### 8.1 妊娠

#### 妊娠カテゴリー D

##### リスクの要約

Iclusig は、作用機序及び動物実験での所見に基づき、妊婦への投与時に胎児に害を及ぼす可能性がある。妊婦を対象とした十分な試験のデータは得られていないため、Iclusig 服用中は妊娠しないよう女性に指導

すること。本剤を妊娠中に投与する場合、又は患者が本剤服用中に妊娠した場合は、胎児に対する潜在的危険を患者に説明すること。

#### 動物のデータ

器官形成期の妊娠ラットにポナチニブ 0.3, 1, 及び 3 mg/kg/日を経口投与し、胚・胎児発生に対する影響を検討した。ポナチニブは母体毒性用量である 3 mg/kg/日（推奨用量 45 mg/日を投与された患者の AUC と同等）で、吸収胚の増加、体重減少、外表異常、軟部組織及び骨格の多発性変化、並びに骨化遅延という胚・胎児毒性を引き起こした。胚・胎児毒性は 1 mg/kg/日（推奨用量を投与された患者の AUC の約 24%）でも観察された（骨化遅延を含む胎児軟部組織及び骨格の多発性変化）。

### 8.3 授乳婦

ポナチニブがヒト乳汁中に移行するかは不明である。ヒト乳汁中に移行する薬剤は多く、ポナチニブ投与により乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、母体への Iclusig の重要性を考慮の上、授乳中止か、又は Iclusig の服用中止を決定すること。

### 8.4 小児への使用

18 歳未満の患者に対する Iclusig の安全性及び有効性は確立されていない。

### 8.5 高齢者への使用

Iclusig の臨床試験において、449 例中 155 例（35%）が 65 歳以上であった。CP-CML 患者のうち、65 歳以上の被験者の細胞遺伝学的大奏効率（38%）は、65 歳未満（64%）より低かった。AP-CML, BP-CML, 及び Ph+ ALL 患者のうち、65 歳以上の被験者の血液学的大奏効率（47%）は 65 歳未満（40%）より高かった。65 歳以上の被験者の 46%に血管閉塞性事象が認められた。65 歳以上の被験者の方が副作用（血管閉塞、血小板数減少、末梢性浮腫、リパーゼ増加、呼吸困難、無力症、筋痙縮、及び食欲減退を含む）を発現する可能性が高かった。一般に高齢患者に対する用量選択は、肝、腎、又は心機能が低下していることが多く、また、他の随伴疾患を有する、あるいは他の併用療法を使用する頻度が高いことを考慮して慎重に投与すること。

### 8.6 肝障害

肝障害（Child-Pugh 分類 A, B, 又は C）が認められる患者には Iclusig 30 mg を 1 日 1 回投与すること [用法・用量 (2.5 項) 及び臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

単回投与（30 mg）薬物動態（PK）試験において、肝機能が正常な被験者と比較して、肝障害（Child-Pugh 分類 A, B, 又は C）がある被験者のポナチニブの PK に大きな差は認められなかった。しかし、肝障害がある被験者に 30 mg を単回投与したとき、肝機能が正常な被験者と比較して、副作用（1 件の重度膵炎を含む胃腸障害など）の総発現率が増加した。ポナチニブの反復投与の安全性又は 30 mg を超える用量について、肝障害がある被験者を対象とする試験は実施していない。

### 8.7 腎障害

腎障害がある被験者を対象とする Iclusig の試験は実施していない。腎排泄はポナチニブの主要排泄経路ではないが、中等度又は重度の腎障害が肝からの消失に影響を及ぼす可能性は明らかではない [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

## 10 過量投与

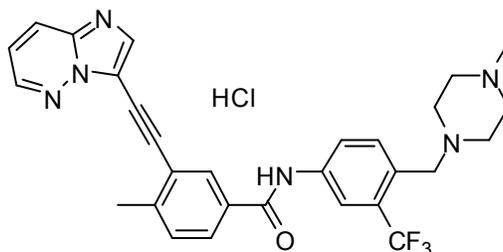
臨床試験において、Iclusig の過量投与が報告された。1 例に、誤って治験薬 1 瓶のすべての内容物が経鼻胃管から投与された。治験担当医師は Iclusig 540 mg がこの被験者に投与されたと推定した。過量投与から 2 時間後、非補正 QT 間隔が 520 ms であった。その後の心電図（ECG）で正常洞調律が認められ、非補正 QT 間隔は 480 ms 及び 400 ms であった。被験者は、過量投与から 9 日後に肺炎及び敗血症により死亡した。別の被験者は、サイクル 1 の 2 日目に誤って 165 mg を服用した。3 日目に疲労及び非心臓性胸痛が

発現した。1例で1日当たり90 mgが12日間反復投与され、肺炎、全身性炎症反応、心房細動、及び中等度心嚢液貯留が発現した。

Iclusigの過量投与が生じた場合は、投与を中止し、観察を行い、適切な支持療法を実施すること。

## 11 組成・性状

Iclusig（ポナチニブ）はキナーゼ阻害薬である。ポナチニブ塩酸塩の化学名は 3-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-ylethynyl)-4-methyl-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}benzamide hydrochloride である。分子式は C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O であり、その分子量は 569.02 g/mol である。構造式を以下に示す。



ポナチニブ塩酸塩はオフホワイトないし黄色の粉末であり、酸解離定数 (pKa) は 2.77 及び 7.8 である。pH 1.7, 2.7, 及び 7.5 の緩衝液におけるポナチニブの溶解度は、それぞれ 7790 µg/mL, 3.44 µg/mL, 及び 0.16 µg/mL であり、pH の上昇に伴う溶解度の低下が示された。Iclusig 錠は、経口投与用の、白色、円形フィルムコート錠である。1錠中にポナチニブに換算して 15, 30 又は 45 mg のポナチニブ塩酸塩を含有し、添加物として乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム (タイプ B)、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、及び錠剤コーティング剤を含有する。錠剤コーティング剤は、タルク、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、及び酸化チタンから成る。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

ポナチニブはキナーゼ阻害薬である。ポナチニブは、ABL と T315I 変異型 ABL のチロシンキナーゼ活性を *in vitro* で阻害し、50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) はそれぞれ 0.4 nM 及び 2.0 nM であった。この他に、ポナチニブは血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)、血小板由来成長因子受容体 (PDGFR)、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR)、エリスロポエチン産生肝細胞 (EPH) 受容体及びラウス肉腫発癌遺伝子産物タンパク質 PP60 (V-SRC) と同族のチロシンキナーゼ (SRC) ファミリーのキナーゼ、並びに幹細胞因子受容体 (KIT)、ret 癌原遺伝子 (RET)、内皮細胞特異的受容体チロシンキナーゼ 2 (TIE2)、及び Fms 様チロシンキナーゼ-3 (FLT3) などの *in vitro* での活性を 0.1~20 nM の IC<sub>50</sub> 値で阻害した。ポナチニブは天然型 BCR-ABL 又は変異型 BCR-ABL (T315I を含む) を発現した細胞の生存を *in vitro* で阻害した。マウスにポナチニブを投与したとき、天然型 BCR-ABL 又は T315I 変異型 BCR-ABL を発現した腫瘍が対照群と比較して縮小した。

### 12.2 薬理作用

細胞を用いた試験において、20 nM (10.65 ng/mL) のポナチニブ濃度でほとんどの BCR-ABL 変異体クローンが抑制された。しかし、T315I 変異体を抑制するには、40 nM (21.3 ng/mL) が必要であった。表 9 に、ポナチニブ 15 mg, 30 mg 及び 45 mg を 1日1回 29日間投与したときのポナチニブの定常状態 C<sub>max</sub> 及びトランプ濃度 [最低血漿中濃度 (C<sub>min</sub>)] の中央値及び範囲を示す。

表 9：定常状態におけるボナチニブ曝露量の各用量群の中央値，最大値，及び最小値：PK 評価可能集団

用量	C <sub>max</sub> 中央値 (範囲) (nM)	C <sub>min</sub> 中央値 (範囲) (nM)
15 mg QD (n = 8)	49 (23 – 105)	28 (11 – 68)
30 mg QD (n = 9)	125 (67 – 178)	54 (41 – 89)
45 mg QD (n = 21)	161 (64 – 336)	67 (22 – 137)

細胞を用いた試験において，変異のない BCR-ABL 及びほとんどの BCR-ABL 変異体クローンを抑制できることが示されたボナチニブ濃度は，15 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回投与で達成されると考えられる。

用量強度と安全性の関係から，15 mg 1 日 1 回投与から 45 mg 1 日 1 回投与の用量範囲において，グレード 3 以上の有害事象（高血圧，血小板減少症，膵炎，好中球減少症，発疹，ALT 増加，AST 増加，リパーゼ増加，骨髄抑制）の有意な増加が示された。

*In vitro* において，臨床濃度及び 0.7 µg/mL (1.23 µM) までの濃度で，血小板凝集能に対するボナチニブの著しい阻害作用は認められなかった。

#### 心臓電気生理学

Iclusig 30 mg，45 mg，又は 60 mg を 1 日 1 回投与された 39 例のがん患者を対象に，QT 評価を実施した。本試験で，心拍数補正 QT 間隔 (QTc) の平均値に，ベースラインからの大きな変化（すなわち，> 20 msec）は認められなかった。しかし，試験デザイン上の制限があるため，平均 QTc 間隔の軽微な延長（すなわち，< 10 msec）は除外できない。ボナチニブをイマチニブと比較する第 III 相試験において，ボナチニブ治療を受けた患者 (N=124) の最大 QTcF 値のベースラインからの平均変化量は < 10 msec であった。

## 12.3 薬物動態

進行期造血器腫瘍患者に Iclusig 45 mg を連日投与したとき，推定定常状態における C<sub>max</sub> と AUC<sub>(0-τ)</sub> の幾何平均値 [パーセント変動係数 (CV%)] は，それぞれ 73 ng/mL (74%) 及び 1253 ng•hr/mL (73%) であった。ボナチニブの治験用カプセル製剤をがん患者に投与したとき，15~60 mg の用量範囲において，C<sub>max</sub> と AUC はいずれもほぼ用量比例性に増加した。用量強度・安全性解析の結果，用量強度の増加に伴い，グレード 3 以上の副作用（すなわち，血小板減少症，好中球減少症，発疹，ALT 増加，AST 増加，膵炎，及びリパーゼ増加）の有意な増加が認められた。

#### 吸収

ボナチニブの絶対的バイオアベイラビリティは不明である。Iclusig の経口投与から 6 時間以内にボナチニブの最高濃度が認められた。健康成人 22 名に高脂肪食又は低脂肪食を摂取させたとき，血漿中ボナチニブ曝露量 (AUC 及び C<sub>max</sub>) は，空腹時と比較して差がなかった。

#### 分布

*In vitro* でボナチニブの血漿蛋白結合率は 99%を超える。*In vitro* でボナチニブ (145 nM) は，血漿蛋白結合率の高い他剤（イブプロフェン，ニフェジピン，プロプラノロール，サリチル酸及びワルファリン）によって血漿蛋白結合部位から置換されなかった。がん患者に対し Iclusig 45 mg を 1 日 1 回 28 日間経口投与したとき，定常状態における見かけの分布容積の幾何平均値 (CV%) は 1223 L (102%) であった。*In vitro* でボナチニブは P-gp 及び ABCG2 の基質として弱い作用を示す。*In vitro* でボナチニブは有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP1B1, OATP1B3) 及び有機カチオン輸送体 1 (OCT1) の基質ではない。

#### 代謝

ボナチニブの投与量の 64%以上が第 I 相及び第 II 相の代謝を受ける。*In vitro* でのボナチニブの第 I 相代謝には，CYP3A4 並びにこれよりも程度は低い CYP2C8, CYP2D6 及び CYP3A5 が関与している。ボナチニブはエステラーゼ及び/又はアミダーゼによっても代謝される。

#### 排泄

がん患者に対し Iclusig 45 mg を 1 日 1 回 28 日間経口投与したとき、ポナチニブの最終消失相の半減期の幾何平均値（範囲）は約 24 時間（12～66 時間）であった。初回投与時に対して定常状態で曝露は約 90%（中央値）（範囲：20%～440%）上昇した。ポナチニブの主要排泄経路は糞中である。<sup>[14C]</sup>標識ポナチニブを単回経口投与したとき、投与した放射能の約 87%が糞中、約 5%が尿中から回収された。

## 薬物相互作用

### ポナチニブと CYP3A 阻害薬の併用投与

CYP3A の強力な阻害薬であるケトコナゾール（400 mg 連日投与）とポナチニブ 15 mg を健康成人 22 名に単回経口投与したとき、ポナチニブ単独投与時と比較して、ポナチニブの AUC<sub>0-inf</sub> 及び C<sub>max</sub> がそれぞれ 78%及び 47%上昇した [薬物相互作用 (7.1 項) 参照]。

### ポナチニブと CYP3A 誘導薬の併用投与

CYP3A の強力な誘導薬であるリファンピシン（600 mg 連日投与）とポナチニブ 45 mg を健康成人 19 名に併用、単回投与したとき、ポナチニブ単独投与時と比較して、ポナチニブの AUC<sub>0-inf</sub> 及び C<sub>max</sub> がそれぞれ 62%及び 42%低下した [薬物相互作用 (7.2 項) 参照]。

### 他の CYP 基質との併用投与

*In vitro* 試験から、ポナチニブが CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, 又は CYP2D6 の基質の代謝を阻害しないこと、また、CYP1A2, CYP2B6, 又は CYP3A の基質の代謝を誘導しないことが示された。

### 輸送体基質との併用投与

*In vitro* でポナチニブは P-gp, ABCG2, 及び BSEP を阻害した [薬物相互作用 (7.4) 参照]。

*In vitro* でポナチニブはヒト有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1B1, 若しくは OATP1B3, あるいは有機カチオン輸送体 OCT1, OCT2, OAT1, そして OAT3 を阻害しなかった。

### ポナチニブと胃内 pH を上昇させる薬剤の併用投与

ポナチニブの水への溶解度は pH 依存性であり、pH が高いほど溶解度が低下する [組成・性状 (11 項) 参照]。

プロトンポンプ阻害薬であるランソプラゾール（60 mg 連日投与）とポナチニブ 45 mg を健康成人 18 名に併用、単回投与したとき、ポナチニブ単独投与時と比較して、ポナチニブの AUC<sub>0-inf</sub> 及び C<sub>max</sub> がそれぞれ 6%及び 25%低下した [薬物相互作用 (7.3 項) 参照]。

## 特殊な集団の薬物動態

### 肝障害

肝機能が正常な被験者（N = 8）, 並びに軽度 [Child-Pugh 分類 A (N = 6) ] , 中等度 [Child-Pugh 分類 B (N = 6) ] , 及び重度 [Child-Pugh 分類 C (N = 4) ] 肝障害がある被験者に対し、ポナチニブ 30 mg を単回経口投与した。肝機能が正常な被験者と比較して、肝障害がある被験者のポナチニブ曝露量は増加する傾向はなかった。肝機能が正常な被験者と比較して、肝障害がある被験者の副作用の発現率が増加した [用法・用量 (2.5 項) 及び特殊な集団への投与 (8.6 項) 参照]。

### 腎障害

腎障害がある被験者を対象とする Iclusig の試験は実施していない。腎排泄はポナチニブの主要排泄経路ではないが、中等度又は重度の腎障害が肝からの消失に影響を及ぼす可能性は明らかではない [特殊な集団への投与 (8.7 項) 参照]。

## 13 非臨床毒性

### 13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害

ポナチニブのがん原性試験は実施していない。

細菌を用いた変異原性（Ames）試験でポナチニブに変異原性はなかった。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で染色体異常誘発作用はなかった。*In vivo* マウス小核試験で，2000 mg/kg までの経口投与時に，染色体異常誘発作用はなかった。

ポナチニブは雌雄の受胎能を低下させる可能性がある。ポナチニブの受胎能試験は実施していない。しかし，一般毒性試験中に観察された雌雄生殖器官に対するポナチニブの影響には，ラット及びサル精巣上皮の変性，並びにサル卵巣の濾胞閉鎖及び関連する子宮内膜萎縮などがあつた。ラットの毒性所見は，推奨用量 45 mg/日を患者に投与したときの AUC に近い曝露量で観察され，サルの毒性所見は患者の AUC の約 4 倍の曝露量で観察された。

## 14 臨床試験

TKI による前治療に抵抗性又は不耐容を示したと判断された CML 患者及び Ph+ ALL 患者に対する Iclusig の安全性及び有効性を単群，非盲検，国際共同，多施設共同試験で検討した。以下に記載する有効性成績は，最新の安全性情報と併せて解釈する必要がある [枠囲みの警告，用法・用量 (2.1 項)，及び警告及び使用上の注意 (5.1 項，5.2 項) 参照]。

開始用量を 45 mg として 1 日 1 回全例に Iclusig を投与した。病期（CP-CML，AP-CML，又は BP-CML/Ph+ ALL），TKI による前治療に対する抵抗性/不耐容（R/I），及び T315I 変異の有無に基づき設定した 6 コホートのいずれかに被験者を割り付けた。

TKI による前治療実施中における CP-CML 患者の抵抗性例は，血液学的完全奏効（3 ヶ月までに），細胞遺伝学的小奏効（6 ヶ月までに），又は細胞遺伝学的大奏効（12 ヶ月までに）のいずれかを達成できない患者と定義した。CP-CML 患者のうち，TKI による前治療実施中のいずれかの時点において，奏効が消失した患者，細胞遺伝学的完全奏効を達成せずにキナーゼ領域変異が出現した患者，又は AP-CML 若しくは BP-CML への進行が認められた患者も抵抗性例とみなした。AP-CML 患者，BP-CML 患者，及び Ph+ ALL 患者の抵抗性例は，TKI による前治療実施中，血液学的大奏効を達成できない患者（AP-CML 患者は 3 ヶ月までに，BP-CML/Ph+ ALL 患者は 1 ヶ月までに），血液学的大奏効が消失した患者（随時），又は完全な血液学的大奏効が得られずにキナーゼ領域変異が出現した患者と定義した。

不耐容の定義は，CP-CML 患者では細胞遺伝学的完全奏効，AP-CML 患者，BP-CML 患者，又は Ph+ ALL 患者では血液学的大奏効が得られず，最適な管理を行っても，毒性によって TKI による前治療が中止された場合とした。

CP-CML 患者の有効性主要評価項目は細胞遺伝学的大奏効（MCyR） [細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）及び細胞遺伝学的部分奏効（PCyR）を含む] とした。AP-CML 患者，BP-CML 患者，及び Ph+ ALL 患者の有効性主要評価項目は血液学的大奏効（MaHR） [血液学的完全奏効（CHR）又は白血病の所見なし（NEL）と定義] とした。

本試験は 449 例を登録し，このうち 444 例が有効性解析の適格例であつた。内訳は，267 例の CP-CML 患者（R/I コホート n=203，T315I コホート n=64），83 例の AP-CML 患者，62 例の BP-CML 患者，及び 32 例の Ph+ ALL 患者であつた。5 例は，T315I 変異の状況を確認できなかったため，有効性解析の不適格例となつた。これらの被験者はダサチニブ又はニロチニブによる前治療を受けていなかった。

解析時における追跡調査期間の中央値は 10 ヶ月（本試験を継続していた全例で 6 ヶ月以上）であつた。ベースライン時の人口統計学的データを表 10 に記載する。

表 10：人口統計学的データ及び疾患特性

登録時の患者背景	有効性解析対象集団 N = 444
<b>年齢</b>	
中央値, 歳 (範囲)	59 (18~94)
<b>性別, n (%)</b>	
男性	236 (53%)
<b>人種, n (%)</b>	
アジア系	57 (13%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	25 (6%)
白人	349 (79%)
その他	13 (3%)
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>	
ECOG = 0 又は 1	409 (92%)
<b>既往歴</b>	
診断から初回投与までの期間の中央値, 年 (範囲)	6.1 (0.3~28.5)
TKIによる前治療に対する抵抗性例, n (%)	374 (88%)
1種類以上の BCR-ABL キナーゼ領域変異あり*	244 (55%)
TKIによる前治療-既承認の前治療 TKI 数, n (%)	
1	29 (7%)
2	166 (37%)
≥ 3	249 (56%)

\*登録時に1種類以上のBCR-ABL キナーゼ領域変異が検出された被験者。37種類の固有の変異が検出された。

解析時における Iclusig 投与期間の中央値は、CP-CML 患者で 281 日間、AP-CML 患者で 286 日間、BP-CML 患者で 89 日間、及び Ph+ ALL 患者で 81 日間であった。表 11 及び表 12 に有効性成績をまとめる。

表 11：抵抗性又は不耐容を示す CP-CML 患者に対する Iclusig の有効性

	全体 (N = 267)	コホート	
		R/I コホート (N = 203)	T3151 コホート (N = 64)
<b>細胞遺伝学的奏効</b>			
大奏効 <sup>a</sup> (MCyR) % (95% CI)	54% (48,60)	49% (42,56)	70% (58,81)
完全奏効 (CCyR) % (95% CI)	44% (38,50)	37% (31,44)	66% (53,77)

<sup>a</sup> CP-CML コホートの主要評価項目は、細胞遺伝学的完全奏効（検出可能なフィラデルフィア染色体陽性細胞なし）と細胞遺伝学的部分奏効（20個以上の分裂中期細胞において、フィラデルフィア染色体陽性細胞 1~35%）を合わせた MCyR とした。

MCyR を達成した CP-CML 患者の MCyR 到達期間の中央値は 84 日間（範囲：49~334 日間）であった。解析時点で、MCyR 持続期間の中央値に達していなかった。

表 12：抵抗性又は不耐容を示す進行例に対する Iclusig の有効性  
(R/I 及び T315I コホートを含む)

	AP-CML 全体 (N = 83)	BP-CML 全体 (N = 62)	Ph+ ALL 全体 (N = 32)
血液学的奏効			
大奏効 <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	52% (41,63)	31% (20,44)	41% (24,59)
完全奏効 <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	47% (33,55)	21% (12,33)	34% (19,53)

<sup>a</sup> AP-CML 患者、BP-CML 患者、及び Ph+ ALL 患者の主要評価項目は、血液学的完全奏効と白血病の所見なしを合わせた MaHR とした。

<sup>b</sup> CHR : WBC ≤ 施設 ULN, ANC ≥ 1000/mm<sup>3</sup>, 血小板数 ≥ 100,000/mm<sup>3</sup>, 末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない, 骨髄芽球 ≤ 5%, 末梢血中の骨髄球 + 後骨髄球 < 5%, 末梢血中の好塩基球 < 5%, 髄外病変 (肝腫及び脾腫を含む) なし。

AP-CML 患者、BP-CML 患者、及び Ph+ ALL 患者の MaHR 到達期間の中央値は、それぞれ 21 日間 (範囲：12～176 日間), 29 日間 (範囲：12～113 日間), 及び 20 日間 (範囲：11～168 日間) であった。AP-CML 患者、BP-CML 患者、及び Ph+ ALL 患者の MaHR 持続期間の中央値は、それぞれ 9.5 カ月 (範囲：1.1～17.7 カ月), 4.7 カ月 (範囲：1.8～14.1+カ月), 及び 3.2 カ月 (範囲：1.8～8.8+カ月) であった。

## 16 供給形態／保管及び取り扱い

Iclusig 錠の供給形態は下記のとおりである。

含量	NDC 番号	組成・性状	外観
15 mg	76189-535-30	円形、白色フィルムコーティング錠で、片面に「A5」の刻印があり、もう片面は無地である。	30 錠入りの、加熱密封ライナーを組み込んだ小児用安全栓付き、広口、白色、高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル
	76189-535-60		60 錠入りの、加熱密封ライナーを組み込んだ小児用安全栓付き、広口、白色、高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル
	76189-535-80		180 錠入りの、加熱密封ライナーを組み込んだ小児用安全栓付き、広口、白色、高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル
30 mg	76189-533-30	円形、白色フィルムコーティング錠で、片面に「C7」の刻印があり、もう片面は無地である。	30 錠入りの、加熱密封ライナーを組み込んだ小児用安全栓付き、広口、白色、高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル
45 mg	76189-534-30	円形、白色フィルムコーティング錠で、片面に「AP4」の刻印があり、もう片面は無地である。	30 錠入りの、加熱密封ライナーを組み込んだ小児用安全栓付き、広口、白色、高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル
	76189-534-90		90 錠入りの、加熱密封ライナーを組み込んだ小児用安全栓付き、広口、白色、高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル

Iclusig 錠は 20～25°C (68～77°F) で保管する。15～30°C (59～86°F) の範囲内の逸脱は許容される [USP 管理室温参照]。小児の手の届かない場所に保管する。

## 17 患者へのカウンセリング情報

FDA 承認済の患者向け添付文書 (患者向け服薬ガイド) を読むよう患者に指導すること。

下記について患者に指導し、患者向け服薬ガイドの写しを提供する。

## 血管閉塞

重篤な動脈血栓症（ときに血管再建術を要する動脈狭窄を含む）及び静脈血栓塞栓症が発現したことを患者に説明すること。胸痛，息切れ，身体の片側の脱力，会話障害，下肢痛，又は下肢腫脹などの血栓を示唆する症状が生じた場合は直ちに医療従事者に連絡するよう患者に指導すること〔警告及び使用上の注意（5.1 項）参照〕。

## 心不全及び不整脈

心不全の可能性，及び心拍数の異常な減少又は増加の可能性について患者に説明すること。息切れ，胸痛，動悸，浮動性めまい，又は失神などの症状が発現した場合は医療従事者に連絡するよう患者に指導すること〔警告及び使用上の注意（5.2 項，5.11 項）参照〕。

## 肝毒性

肝機能異常及び重篤な肝毒性が発現する可能性について患者に説明すること。黄疸，食欲不振，出血又は挫傷を含む肝不全の徴候が生じた場合は直ちに医療従事者に連絡するよう患者に指導すること〔警告及び使用上の注意（5.3 項）参照〕。

## 高血圧

新たな高血圧又は既存の高血圧の増悪の可能性について患者に説明すること。血圧が上昇した場合，又は頭痛，浮動性めまい，胸痛，若しくは息切れを含む高血圧の症状が生じた場合は医療従事者に連絡するよう患者に指導すること〔警告及び使用上の注意（5.4 項）参照〕。

## 膵炎

悪心，嘔吐，腹痛，又は腹部不快感を伴う膵炎が発現する可能性について患者に説明し，このような症状が発現した場合は速やかに報告するよう指導すること〔警告及び使用上の注意（5.5 項）参照〕。

## ニューロパチー

Iclusig 投与中に末梢性ニューロパチー又は脳ニューロパチーが発現する可能性について患者に説明すること。感覚鈍麻，知覚過敏，錯感覚，不快感，灼熱感，神経障害性疼痛，又は脱力などのニューロパチーの症状が発現した場合は報告するよう患者に指導すること〔警告及び使用上の注意（5.7 項）参照〕。

## 眼毒性

Iclusig 投与中に眼毒性が発現する可能性について患者に説明すること。霧視，眼乾燥，又は眼痛などの眼毒性の症状が発現した場合は報告するよう患者に指導すること〔警告及び使用上の注意（5.8 項）参照〕。

## 出血

重篤な出血の可能性について患者に説明し，異常出血又は挫傷がしやすいなどの出血を示唆する徴候又は症状が発現した場合は直ちに医療従事者に連絡するよう患者に指導すること〔警告及び使用上の注意（5.9 項）参照〕。

## 体液貯留

体液貯留が発現する可能性について患者に説明し，下肢腫脹，腹部腫脹，体重増加，又は息切れなどの症状が発現した場合は医療従事者に連絡するよう患者に指導すること〔警告及び使用上の注意（5.10 項）参照〕。

## 骨髄抑制

血球数低値が発現する可能性について患者に説明すること。特に感染症を示唆する発熱があれば直ちに報告するよう患者に指導すること〔警告及び使用上の注意（5.12 項）参照〕。

## 創傷治癒障害及び消化管穿孔

外科的手技を受ける予定であるか、又は最近手術を受けた場合は医療従事者に知らせるよう患者に指導すること [警告及び使用上の注意 (5.14 項) 参照]。

消化管穿孔症例が報告されたことを患者に説明すること [警告及び使用上の注意 (5.14 項) 参照]。

## 胚・胎児毒性

Iclusig は妊婦への投与時に胎児に害を及ぼす可能性があることを患者に説明すること。胎児に対する潜在的危険について女性に説明し、妊娠しないよう指導すること [警告及び使用上の注意 (5.15 項) 及び特殊な集団への投与 (8.1 項) 参照]。

## Iclusig の服用方法

Iclusig を処方されたとおりに服用し、医療従事者に指示されない限り Iclusig の用量を変更したり、服用を中止したりしないよう患者に指導すること。Iclusig は食事の有無に関係なく服用できる。Iclusig 錠をそのまま飲み込むこと。錠剤を砕いたり、溶かしたりしないこと。

服用し忘れた場合は、2回分を同時に服用しないこと。

## 乳糖

Iclusig は1日量 45 mg 中に 121 mg の乳糖水和物を含有することを患者に説明すること。

製造業者：

ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

26 Landsdowne Street

Cambridge, MA 02139-4234

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Iclusig 15 mg film-coated tablets

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each film-coated tablet contains 15 mg of ponatinib (as hydrochloride).

### Excipients with known effect

Each film-coated tablet contains 40 mg of lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Film-coated tablet (tablet).

White, biconvex, round film-coated tablet that is approximately 6 mm in diameter, with "A5" debossed on one side.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Iclusig is indicated in adult patients with

- chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML) who are resistant to dasatinib or nilotinib; who are intolerant to dasatinib or nilotinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation
- Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL) who are resistant to dasatinib; who are intolerant to dasatinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation.

See sections 4.2 for the assessment of cardiovascular status prior to start of therapy and 4.4 for situations where an alternative treatment may be considered.

### **4.2 Posology and method of administration**

Therapy should be initiated by a physician experienced in the diagnosis and treatment of patients with leukaemia. Haematologic support such as platelet transfusion and haematopoietic growth factors can be used during treatment if clinically indicated.

Before starting treatment with ponatinib, the cardiovascular status of the patient should be assessed, including history and physical examination, and cardiovascular risk factors should be actively managed. Cardiovascular status should continue to be monitored and medical and supportive therapy for conditions that contribute to cardiovascular risk should be optimised during treatment with ponatinib.

### Posology

The recommended starting dose is 45 mg of ponatinib once daily. For the standard dose of 45 mg once daily, a 45 mg film-coated tablet is available. Treatment should be continued as long as the patient does not show evidence of disease progression or unacceptable toxicity.

Patients should be monitored for response according to standard clinical guidelines.

Consider discontinuing ponatinib if a complete haematologic response has not occurred by 3 months (90 days).

The risk of vascular occlusive events is likely to be dose-related. There is insufficient data available to make formal recommendations on dose reduction (in the absence of an adverse event) in patients with chronic phase (CP) CML who have achieved Major Cytogenetic Response. If a dose reduction is considered, the following factors should be taken into account in the individual benefit-risk assessment: cardiovascular risk, side effects of ponatinib therapy, time to cytogenetic response, and BCR-ABL transcript levels (see sections 4.4 and 5.1). If dose reduction is undertaken, close monitoring of response is recommended.

### Management of toxicities

Dose modifications or interruption of dosing should be considered for the management of haematological and non-haematological toxicities. In the case of severe adverse reactions, treatment should be withheld.

For patients whose adverse reactions are resolved or attenuated in severity, Iclusig may be restarted and escalation of the dose back to the daily dose used prior to the adverse reaction may be considered, if clinically appropriate.

For a dose of 30 mg or 15 mg once daily, 15 mg and 30 mg film-coated tablets are available.

### *Myelosuppression*

Dose modifications for neutropenia ( $ANC^* < 1.0 \times 10^9/L$ ) and thrombocytopenia (platelet  $< 50 \times 10^9/L$ ) that are unrelated to leukaemia are summarized in Table 1.

**Table 1 Dose modifications for myelosuppression**

ANC* $< 1.0 \times 10^9/L$ or platelet $< 50 \times 10^9/L$	First occurrence: <ul style="list-style-type: none"><li>Withhold Iclusig and resume initial 45 mg dose after recovery to <math>ANC \geq 1.5 \times 10^9/L</math> and platelet <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
	Second occurrence: <ul style="list-style-type: none"><li>Withhold Iclusig and resume at 30 mg after recovery to <math>ANC \geq 1.5 \times 10^9/L</math> and platelet <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
	Third occurrence: <ul style="list-style-type: none"><li>Withhold Iclusig and resume at 15 mg after recovery to <math>ANC \geq 1.5 \times 10^9/L</math> and platelet <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
*ANC = absolute neutrophil count	

### *Vascular occlusion*

In a patient suspected of developing an arterial or venous occlusive event, Iclusig should be immediately interrupted. A benefit-risk consideration should guide a decision to restart Iclusig therapy (see sections 4.4 and 4.8) after the event is resolved.

Hypertension may contribute to risk of arterial thrombotic events. Iclusig treatment should be temporarily interrupted if hypertension is not medically controlled.

### *Pancreatitis*

Recommended modifications for pancreatic adverse reactions are summarized in Table 2.

**Table 2 Dose modifications for pancreatitis and elevation of lipase/amylase**

Grade 2 pancreatitis and/or asymptomatic elevation of lipase/amylase	Continue Iclusig at the same dose
Grade 3 or 4 asymptomatic elevation of lipase/amylase (> 2.0 x IULN*) only	<p>Occurrence at 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold Iclusig and resume at 30 mg after recovery to <math>\leq</math> Grade 1 (&lt; 1.5 x IULN)</li> </ul> <p>Recurrence at 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold Iclusig and resume at 15 mg after recovery to <math>\leq</math> Grade 1 (&lt; 1.5 x IULN)</li> </ul> <p>Recurrence at 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consider discontinuing Iclusig</li> </ul>
Grade 3 pancreatitis	<p>Occurrence at 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold Iclusig and resume at 30 mg after recovery to &lt; Grade 2</li> </ul> <p>Recurrence at 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold Iclusig and resume at 15 mg after recovery to &lt; Grade 2</li> </ul> <p>Recurrence at 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consider discontinuing Iclusig</li> </ul>
Grade 4 pancreatitis	Discontinue Iclusig
*IULN = institution upper limit of normal	

*Elderly patients*

Of the 449 patients in the clinical study of Iclusig, 155 (35%) were  $\geq$  65 years of age. Compared to patients < 65 years, older patients are more likely to experience adverse reactions.

*Hepatic impairment*

Patients with hepatic impairment may receive the recommended starting dose. Caution is recommended when administering Iclusig to patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

*Renal impairment*

Renal excretion is not a major route of ponatinib elimination. Iclusig has not been studied in patients with renal impairment. Patients with estimated creatinine clearance of  $\geq$  50 mL/min should be able to safely receive Iclusig with no dosage adjustment. Caution is recommended when administering Iclusig to patients with estimated creatinine clearance of < 50 mL/min, or end-stage renal disease.

*Paediatric population*

The safety and efficacy of Iclusig in patients less than 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

The tablets should be swallowed whole. Patients should not crush or dissolve the tablets. Iclusig may be taken with or without food.

Patients should be advised not to swallow the desiccant canister found in the bottle.

**4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

## 4.4 Special warnings and precautions for use

### Important adverse reactions

#### *Myelosuppression*

Iclusig is associated with severe (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events grade 3 or 4) thrombocytopenia, neutropenia, and anaemia. The frequency of these events is greater in patients with accelerated phase CML (AP-CML) or blast phase CML (BP-CML)/Ph+ ALL than in chronic phase CML (CP-CML). A complete blood count should be performed every 2 weeks for the first 3 months and then monthly or as clinically indicated. Myelosuppression was generally reversible and usually managed by withholding Iclusig temporarily or reducing the dose (see section 4.2).

#### *Vascular occlusion*

Arterial and venous thrombosis and occlusions, including fatal myocardial infarction, stroke, retinal vascular occlusions associated in some cases with permanent visual impairment or vision loss, stenosis of large arterial vessels of the brain, severe peripheral vascular disease, renal artery stenosis (associated with worsening, labile or treatment-resistant hypertension), and the need for urgent revascularization procedures have occurred in Iclusig-treated patients. Patients with and without cardiovascular risk factors, including patients age 50 years or younger, experienced these events. Vascular occlusion adverse events were more frequent with increasing age and in patients with prior history of ischaemia, hypertension, diabetes, or hyperlipidaemia.

The risk of vascular occlusive events is likely to be dose-related (see sections 4.2 and 5.1).

In the phase 2 trial, arterial and venous occlusive adverse reactions have occurred in 23% of patients (treatment-emergent frequencies). Some patients experienced more than 1 type of event. Arterial cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular occlusive adverse reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 9.6%, 7.3%, and 6.9% of Iclusig-treated patients, respectively. Venous occlusive reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 5.0% of patients.

In the phase 2 trial, serious arterial and venous occlusive adverse reactions occurred in 18% of patients (treatment-emergent frequencies). Serious arterial cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular occlusive adverse reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 6.7%, 5.6%, and 5.1% of Iclusig treated patients, respectively. Serious venous occlusive reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 4.5% of patients (see section 4.8).

Iclusig should not be used in patients with a history of myocardial infarction, prior revascularization or stroke, unless the potential benefit of treatment outweighs the potential risk (see sections 4.2 and 4.8). In these patients, alternative treatment options should also be considered before starting treatment with ponatinib.

Before starting treatment with ponatinib, the cardiovascular status of the patient should be assessed, including history and physical examination, and cardiovascular risk factors should be actively managed. Cardiovascular status should continue to be monitored and medical and supportive therapy for conditions that contribute to cardiovascular risk should be optimised during treatment with ponatinib.

Monitoring for evidence of thromboembolism and vascular occlusion should be performed and if decreased vision or blurred vision occurs, an ophthalmic examination (including fundoscopy) should be performed. Iclusig should be interrupted immediately in case of vascular occlusion. A benefit-risk consideration should guide a decision to restart Iclusig therapy (see sections 4.2 and 4.8).

#### *Hypertension*

Hypertension may contribute to risk of arterial thrombotic events, including renal artery stenosis. During Iclusig treatment, blood pressure should be monitored and managed at each clinic visit and

hypertension should be treated to normal. Iclusig treatment should be temporarily interrupted if hypertension is not medically controlled (see section 4.2).

In the event of significant worsening, labile or treatment-resistant hypertension, interrupt treatment and consider evaluating for renal artery stenosis.

Treatment-emergent hypertension (including hypertensive crisis) occurred in Iclusig-treated patients. Patients may require urgent clinical intervention for hypertension associated with confusion, headache, chest pain, or shortness of breath.

#### *Congestive heart failure*

Fatal and serious heart failure or left ventricular dysfunction occurred in Iclusig-treated patients, including events related to prior vascular occlusive events. Monitor patients for signs or symptoms consistent with heart failure and treat as clinically indicated, including interruption of Iclusig. Consider discontinuation of ponatinib in patients who develop serious heart failure (see sections 4.2 and 4.8).

#### *Pancreatitis and serum lipase*

Iclusig is associated with pancreatitis. The frequency of pancreatitis is greater in the first 2 months of use. Check serum lipase every 2 weeks for the first 2 months and then periodically thereafter. Dose interruption or reduction may be required. If lipase elevations are accompanied by abdominal symptoms, Iclusig should be withheld and patients evaluated for evidence of pancreatitis (see section 4.2). Caution is recommended in patients with a history of pancreatitis or alcohol abuse. Patients with severe or very severe hypertriglyceridemia should be appropriately managed to reduce the risk of pancreatitis.

#### *Hepatotoxicity*

Iclusig may result in elevation in ALT, AST, bilirubin, and alkaline phosphatase. Hepatic failure (including fatal outcome) has been observed. Liver function tests should be performed prior to treatment initiation and monitored periodically, as clinically indicated.

#### *Haemorrhage*

Serious bleeding events and haemorrhage, including fatalities, occurred in Iclusig-treated patients. The incidence of serious bleeding events was higher in patients with AP-CML, BP-CML and Ph+ ALL. Cerebral haemorrhage and gastrointestinal haemorrhage were the most commonly reported serious bleeding events. Most haemorrhagic events, but not all, occurred in patients with grade 3/4 thrombocytopenia. Interrupt Iclusig for serious or severe haemorrhage and evaluate.

#### *Hepatitis B reactivation*

Reactivation of hepatitis B in patients who are chronic carriers of this virus has occurred after these patients received BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors. Some cases resulted in acute hepatic failure or fulminant hepatitis leading to liver transplantation or a fatal outcome. Patients should be tested for HBV infection before initiating treatment with Iclusig. Experts in liver disease and in the treatment of hepatitis B should be consulted before treatment is initiated in patients with positive hepatitis B serology (including those with active disease) and for patients who test positive for HBV infection during treatment. Carriers of HBV who require treatment with Iclusig should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy (see section 4.8).

#### Medicinal product interactions

Caution should be exercised with concurrent use of Iclusig and moderate and strong CYP3A inhibitors and moderate and strong CYP3A inducers (see section 4.5).

Concomitant use of ponatinib with anti-clotting agents should be approached with caution in patients who may be at risk of bleeding events (see “Myelosuppression” and “Haemorrhage”). Formal studies of ponatinib with anti-clotting medicinal products have not been conducted.

### QT prolongation

The QT interval prolongation potential of Iclusig was assessed in 39 leukaemia patients and no clinically significant QT prolongation was observed (see section 5.1). However, a thorough QT study has not been performed; therefore a clinically significant effect on QT cannot be excluded.

### Special populations

#### *Hepatic impairment*

Patients with hepatic impairment may receive the recommended starting dose. Caution is recommended when administering Iclusig to patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

#### *Renal impairment*

Caution is recommended when administering Iclusig to patients with estimated creatinine clearance of < 50 mL/min or end-stage renal disease (see section 4.2).

### Lactose

This medicinal product contains lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

### Substances that may increase ponatinib serum concentrations

#### *CYP3A inhibitors*

Ponatinib is metabolized by CYP3A4.

Co-administration of a single 15 mg oral dose of Iclusig in the presence of ketoconazole (400 mg daily), a strong CYP3A inhibitor, resulted in modest increases in ponatinib systemic exposure, with ponatinib AUC<sub>0-∞</sub> and C<sub>max</sub> values that were 78% and 47% higher, respectively, than those seen when ponatinib was administered alone.

Caution should be exercised and a reduction of the starting dose of Iclusig to 30 mg should be considered with concurrent use of strong CYP3A inhibitors such as clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleanomycin, voriconazole, and grapefruit juice.

### Substances that may decrease ponatinib serum concentrations

#### *CYP3A inducers*

Co-administration of a single 45 mg dose of Iclusig in the presence of rifampin (600 mg daily), a strong CYP3A inducer, to 19 healthy volunteers, decreased the AUC<sub>0-∞</sub> and C<sub>max</sub> of ponatinib by 62% and 42%, respectively, when compared to administration of ponatinib alone.

Co-administration of strong CYP3A4 inducers such as carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, and St. John's Wort with ponatinib should be avoided, and alternatives to the CYP3A4 inducer should be sought, unless the benefit outweighs the possible risk of ponatinib underexposure.

### Substances that may have their serum concentrations altered by ponatinib

#### *Transporter substrates*

*In vitro*, ponatinib is an inhibitor of P-gp and BCRP. Therefore, ponatinib may have the potential to increase plasma concentrations of co-administered substrates of P-gp (e.g., digoxin, dabigatran, colchicine, pravastatin) or BCRP (e.g., methotrexate, rosuvastatin, sulfasalazine) and may increase their therapeutic effect and adverse reactions. Close clinical surveillance is recommended when ponatinib is administered with these medicinal products.

#### Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing age being treated with Iclusig should be advised not to become pregnant and men being treated with Iclusig should be advised not to father a child during treatment. An effective method of contraception should be used during treatment. It is unknown whether ponatinib affects the effectiveness of systemic hormonal contraceptives. An alternative or additional method of contraception should be used.

#### Pregnancy

There are no adequate data from the use of Iclusig in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Iclusig should be used during pregnancy only when clearly necessary. If it is used during pregnancy, the patient must be informed of the potential risk to the foetus.

#### Breast-feeding

It is unknown whether Iclusig is excreted in human milk. Available pharmacodynamic and toxicological data cannot exclude potential excretion in human milk. Breast-feeding should be stopped during treatment with Iclusig.

#### Fertility

No human data on the effect of ponatinib on fertility are available. In rats, treatment with ponatinib has shown effects on female fertility and male fertility was not affected (see section 5.3). The clinical relevance of these findings to human fertility is unknown.

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Iclusig has a minor influence on the ability to drive and use machines. Adverse reactions such as lethargy, dizziness, and vision blurred have been associated with Iclusig. Therefore, caution should be recommended when driving or operating machines.

### **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of the safety profile

The adverse reactions described in this section were identified in a single-arm, open-label, international, multicenter trial in 449 CML and Ph+ ALL patients who were resistant or intolerant to prior TKI therapy including those with a BCR-ABL T315I mutation. All patients received 45 mg Iclusig once daily. Dose adjustments to 30 mg once daily or 15 mg once daily were allowed for the management of treatment toxicity. At the time of reporting, all ongoing patients had a minimum follow-up of 27 months. The median duration of treatment with Iclusig was 866 days in CP-CML patients, 590 days in AP-CML patients, and 86 days in BP-CML/Ph+ ALL patients. The median dose intensity was 36 mg or, 80% of the expected 45 mg dose.

The most common serious adverse reactions >1% (treatment-emergent frequencies) were pneumonia (6.5%), pancreatitis (5.6%), pyrexia (4.2%), abdominal pain (4.0%), myocardial infarction (3.6%), atrial fibrillation (3.3%), anaemia, (3.3%), platelet count decreased (3.1%), febrile neutropenia (2.9%), cardiac failure (2.0%), lipase increased (1.8%), dyspnea (1.6%), diarrhoea (1.6%), neutrophil count decreased (1.3%), pancytopenia (1.3%), and pericardial effusion (1.3%).

Serious arterial cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular occlusive adverse reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 6.7%, 5.6%, and 5.1% of Iclusig treated patients, respectively. Serious venous occlusive reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 4.5% of patients.

Overall, the most common adverse reactions ( $\geq 20\%$ ) were platelet count decreased, rash, dry skin, and abdominal pain.

Arterial cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular occlusive adverse reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 9.6%, 7.3%, and 6.9% of Iclusig-treated patients, respectively. Venous occlusive reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 5.0% of patients. Overall arterial and venous occlusive adverse reactions have occurred in 23% of Iclusig-treated patients from the phase 2 trial, with serious adverse reactions occurring in 18% of patients. Some patients experienced more than one type of event.

The rates of treatment-related adverse events resulting in discontinuation were 14% in CP-CML, 7% in AP-CML and 4% in BP-CML/Ph+ ALL.

#### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in all CML and Ph+ ALL patients are presented in Table 3. Frequency categories are very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) and uncommon ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ), and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 3 Adverse reactions observed in CML and Ph+ ALL patients – frequency reported by incidence of treatment emergent events**

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	Very common	upper respiratory tract infection
	Common	pneumonia, sepsis, folliculitis
Blood and lymphatic system disorders	Very common	anaemia, platelet count decreased, neutrophil count decreased
	Common	pancytopenia, febrile neutropenia, white blood cell count decreased
Endocrine disorders	Common	hypothyroidism
Metabolism and nutrition disorders	Very common	decreased appetite
	Common	dehydration, fluid retention, hypocalcaemia, hyperglycaemia, hyperuricaemia, hypophosphataemia, hypertriglyceridaemia, hypokalaemia, weight decreased
	Uncommon	tumour lysis syndrome
Psychiatric disorders	Very common	insomnia
Nervous system disorders	Very common	headache, dizziness
	Common	cerebrovascular accident, cerebral infarction, neuropathy peripheral, lethargy, migraine, hyperaesthesia, hypoaesthesia, paraesthesia, transient ischaemic attack
	Uncommon	cerebral artery stenosis
Eye disorders	Common	vision blurred, dry eye, periorbital oedema, eyelid oedema
	Uncommon	retinal vein thrombosis, retinal vein occlusion, retinal artery occlusion, visual impairment

<b>System organ class</b>	<b>Frequency</b>	<b>Adverse reactions</b>
Cardiac disorders	Common	cardiac failure, myocardial infarction, cardiac failure congestive, coronary artery disease, angina pectoris, pericardial effusion, atrial fibrillation, ejection fraction decreased
	Uncommon	myocardial ischemia, acute coronary syndrome, cardiac discomfort, ischemic cardiomyopathy, arteriospasm coronary, left ventricular dysfunction, atrial flutter,
Vascular disorders	Very common	hypertension
	Common	peripheral arterial occlusive disease, peripheral ischaemia, peripheral artery stenosis, intermittent claudication, deep vein thrombosis, hot flush, flushing
	Uncommon	poor peripheral circulation, splenic infarction, embolism venous, venous thrombosis, hypertensive crisis, renal artery stenosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	dyspnoea, cough
	Common	pulmonary embolism, pleural effusion, epistaxis, dysphonia, pulmonary hypertension
Gastrointestinal disorders	Very common	abdominal pain, diarrhoea, vomiting, constipation, nausea, lipase increased
	Common	pancreatitis, blood amylase increased, gastrooesophageal reflux disease, stomatitis, dyspepsia, abdominal distension, abdominal discomfort, dry mouth
	Uncommon	gastric haemorrhage
Hepatobiliary disorders	Very common	alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased
	Common	blood bilirubin increased, blood alkaline phosphatase increased, gamma-glutamyltransferase increased
	Uncommon	hepatotoxicity, hepatic failure, jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	rash, dry skin
	Common	rash pruritic, exfoliative rash, erythema, alopecia, pruritis, skin exfoliation, night sweats, hyperhidrosis, petechia, ecchymosis, pain of skin, dermatitis exfoliative
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	bone pain, arthralgia, myalgia, pain in extremity, back pain, muscle spasms
	Common	musculoskeletal pain, neck pain, musculoskeletal chest pain
Reproductive system and breast disorders	Common	erectile dysfunction
General disorders and administrative site conditions	Very common	fatigue, asthenia, oedema peripheral, pyrexia, pain
	Common	chills, influenza like illness, non-cardiac chest pain, mass, face oedema

#### Description of selected adverse reactions

*Vascular occlusion (see section 4.2 and 4.4).*

Serious vascular occlusion has occurred in patients treated with Iclusig, including cardiovascular, cerebrovascular and peripheral vascular events, and venous thrombotic events. Patients with and

without cardiovascular risk factors, including patients age 50 years or younger, experienced these events. Vascular occlusive adverse events were more frequent with increasing age and in patients with prior history of ischaemia, hypertension, diabetes, or hyperlipidaemia.

#### *Myelosuppression*

Myelosuppression was commonly reported in all patient populations. The frequency of Grade 3 or 4 thrombocytopenia, neutropenia, and anaemia was higher in patients with AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL than in patients with CP-CML (see Table 4). Myelosuppression was reported in patients with normal baseline laboratory values as well as in patients with pre-existing laboratory abnormalities.

Discontinuation due to myelosuppression was infrequent (thrombocytopenia 4.5%, neutropenia and anaemia <1% each).

#### *Hepatitis B reactivation*

Hepatitis B reactivation has been reported in association with BCR-ABL TKIs. Some cases resulted in acute hepatic failure or fulminant hepatitis leading to liver transplantation or a fatal outcome (see section 4.4).

**Table 4 Incidence of clinically relevant grade 3/4\* laboratory abnormalities in ≥2% of patients in any disease group**

Laboratory Test	All Patients (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
<b>Haematology</b>				
Thrombocytopenia (platelet count decreased)	40	35	49	46
Neutropenia (ANC decreased)	34	23	52	52
Leukopenia (WBC decreased)	25	12	37	53
Anaemia (Hgb decreased)	20	8	31	46
Lymphopenia	17	10	25	28
<b>Biochemistry</b>				
Lipase increased	13	12	13	14
Phosphorus decreased	9	9	12	9
Glucose increased	7	7	12	1
ALT increased	6	4	8	7
Sodium decreased	5	5	6	2
AST increased	4	3	6	3
Potassium increased	2	2	1	3
Alkaline phosphatase increased	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Potassium decreased	2	<1	5	2
Amylase increased	3	3	2	3
Calcium decreased	1	<1	2	1
ALT=alanine aminotransferase, ANC=absolute neutrophil count, AST=aspartate aminotransferase, Hgb=haemoglobin, WBC=white blood cell count. *Reported using National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.				

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system** listed in [Appendix V](#).

## 4.9 Overdose

Isolated reports of unintentional overdose with Iclusig were reported in clinical trials. Single doses of 165 mg and an estimated 540 mg in two patients did not result in any clinically significant adverse reactions. Multiple doses of 90 mg per day for 12 days in a patient resulted in pneumonia, systemic inflammatory response, atrial fibrillation, and asymptomatic, moderate pericardial effusion. Treatment was interrupted, the events resolved, and Iclusig was restarted at 45 mg, once daily. In the event of an overdose of Iclusig, the patient should be observed and appropriate supportive treatment given.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agent, protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE24

Ponatinib is a potent pan BCR-ABL inhibitor with structural elements, including a carbon-carbon triple-bond, that enable high affinity binding to native BCR-ABL and mutant forms of the ABL kinase. Ponatinib inhibits the tyrosine kinase activity of ABL and T315I mutant ABL with  $IC_{50}$  values of 0.4 and 2.0 nM, respectively. In cellular assays, ponatinib was able to overcome imatinib, dasatinib, and nilotinib resistance mediated by BCR-ABL kinase domain mutations. In preclinical mutagenesis studies, 40 nM was determined as the concentration of ponatinib sufficient to inhibit viability of cells expressing all tested BCR-ABL mutants by >50% (including T315I) and suppress the emergence of mutant clones. In a cell-based accelerated mutagenesis assay, no mutation in BCR-ABL was detected that could confer resistance to 40 nM ponatinib.

Ponatinib elicited tumour shrinkage and prolonged survival in mice bearing tumours expressing native or T315I mutant BCR-ABL.

At doses of 30 mg or greater plasma steady state trough concentrations of ponatinib typically exceed 21 ng/mL (40 nM). At doses of 15 mg or greater, 32 of 34 patients (94%) demonstrated a  $\geq 50\%$  reduction of CRK-like (CRKL) phosphorylation, a biomarker of BCR-ABL inhibition, in peripheral blood mononuclear cells.

Ponatinib inhibits the activity of other clinically relevant kinases with  $IC_{50}$  values below 20 nM and has demonstrated cellular activity against RET, FLT3, and KIT and members of the FGFR, PDGFR, and VEGFR families of kinases.

#### Clinical efficacy and safety

The safety and efficacy of Iclusig in CML and Ph+ ALL patients who were resistant or intolerant to prior tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy were evaluated in a single-arm, open-label, international, multicenter trial. All patients were administered 45 mg of Iclusig once-daily with the possibility of dose de-escalations and dose interruptions followed by dose resumption and re-escalation. Patients were assigned to one of six cohorts based on disease phase (CP-CML; AP-CML; or BP-CML/Ph+ ALL), resistance or intolerance (R/I) to dasatinib or nilotinib, and the presence of the T315I mutation. The trial is ongoing.

Resistance in CP-CML was defined as failure to achieve either a complete haematological response (by 3 months), a minor cytogenetic response (by 6 months), or a major cytogenetic response (by 12 months) while on dasatinib or nilotinib. CP-CML patients who experienced a loss of response or development of a kinase domain mutation in the absence of a complete cytogenetic response or progression to AP-CML or BP-CML at any time on dasatinib or nilotinib were also considered resistant. Resistance in AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL was defined as failure to achieve either a major haematological response (AP-CML by 3 months, BP-CML/Ph+ ALL by 1 month), loss of major haematological response (at any time), or development of kinase domain mutation in the absence of a major haematological response while on dasatinib or nilotinib.

Intolerance was defined as the discontinuation of dasatinib or nilotinib due to toxicities despite optimal management in the absence of a complete cytogenetic response for CP CML patients or major haematological response for AP CML, BP CML, or Ph+ ALL patients.

The primary efficacy endpoint in CP-CML was major cytogenetic response (MCyR), which included complete and partial cytogenetic responses (CCyR and PCyR). The secondary efficacy endpoints in CP-CML were complete haematological response (CHR) and major molecular response (MMR).

The primary efficacy endpoint in AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL was major haematological response (MaHR), defined as either a complete haematological response (CHR) or no evidence of leukaemia (NEL). The secondary efficacy endpoints in AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL were MCyR and MMR.

For all patients, additional secondary efficacy endpoints included: confirmed MCyR, time to response, duration of response, progression free survival, and overall survival.

The trial enrolled 449 patients of which 444 were eligible for analysis: 267 CP-CML patients (R/I Cohort: n=203, T315I Cohort: n=64), 83 AP-CML patients (R/I Cohort: n=65, T315I Cohort: n=18), 62 BP-CML (R/I Cohort: n=38, T315I Cohort: n=24), and 32 Ph+ ALL patients (R/I Cohort: n=10, T315I Cohort: n=22). A prior MCyR or better (MCyR, MMR, or CMR) to dasatinib or nilotinib was only achieved in 26% patients with CP-CML and a prior MaHR or better (MaHR, MCyR, MMR, or CMR) was only achieved in 21%, and 24% of AP-CML, and BP-CML/Ph+ALL patients, respectively. Baseline demographic characteristics are described in Table 5 below.

**Table 5 Demographics and disease characteristics**

Patient characteristics at entry	Total safety population N=449
<b>Age</b>	
Median, years (range)	59 (18 - 94)
<b>Gender, n (%)</b>	
Male	238 (53%)
<b>Race, n (%)</b>	
Asian	59 (13%)
Black/African American	25 (6%)
White	352 (78%)
Other	13 (3%)
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>	
ECOG=0 or 1	414 (92%)
<b>Disease history</b>	
Median time from diagnosis to first dose, years (range)	6.09 (0.33 - 28.47)
Resistant to Prior TKI Therapy <sup>a*</sup> , n (%)	374 (88%)
Prior TKI therapy– number of regimens, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
<b>BCR-ABL mutation detected at entry, n (%)<sup>b</sup></b>	
None	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
<sup>a*</sup> of 427 patients reporting prior TKI therapy with dasatinib or nilotinib	
<sup>b</sup> Of the patients with one or more BCR-ABL kinase domain mutations detected at entry, 37 unique mutations were detected.	

Overall, 55% of patients had one or more BCR-ABL kinase domain mutation at entry with the most frequent being: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) and E359V (4%). In 67% of CP-CML patients in the R/I cohort, no mutations were detected at study entry.

Efficacy results are summarized in Table 6, Table 7, and Table 8.

**Table 6 Efficacy of Iclusig in resistant or intolerant chronic phase CML patients**

	Overall (N=267)	Resistant or Intolerant	
		R/I Cohort (N=203)	T315I Cohort (N=64)
<b>Cytogenetic Response</b>			
Major (MCyR) <sup>a</sup> % (95% CI)	56% (50-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Complete (CCyR) % (95% CI)	46% (40-53)	40% (34-48)	66% (53-77)
<b>Major Molecular Response<sup>b</sup></b> % (95% CI)	38% (32-44)	32% (26-39)	58% (45-70)
<p><sup>a</sup> Primary endpoint for CP-CML Cohorts was MCyR, which combines both complete (No detectable Ph+ cells) and partial (1% to 35% Ph+ cells) cytogenetic responses.</p> <p><sup>b</sup> Measured in peripheral blood. Defined as a <math>\leq 0.1\%</math> ratio of BCR-ABL to ABL transcripts on the International Scale (IS) (ie, <math>\leq 0.1\%</math> BCR-ABL<sup>IS</sup>; patients must have the b2a2/b3a2 (p210) transcript), in peripheral blood measured by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (qRT PCR).</p> <p>Database cutoff date 06 January 2014</p>			

CP-CML patients who received fewer prior TKIs attained higher cytogenetic, haematological, and molecular responses. Of the CP-CML patients previously treated with one, two, three or four prior TKIs, 75% (12/16), 67% (66/98), 45% (64/141), and 58% (7/12) achieved a MCyR while on Iclusig, respectively.

Of the CP-CML patients with no mutation detected at entry, 49% (66/136) achieved a MCyR.

For every BCR-ABL mutation detected in more than one CP-CML patient at entry, a MCyR was achieved following treatment with Iclusig.

In CP-CML patients who achieved MCyR, the median time to MCyR was 84 days (range: 49 to 334 days) and in patients who achieved MMR, the median time to MMR was 168 days (range: 55 to 965 days). At the time of updated reporting with minimum follow-up for all ongoing patients of 27 months, the median durations of MCyR and MMR had not yet been reached. Based on the Kaplan-Meier estimates, 87% (95% CI: [78%–92%]) of CP-CML (median duration of treatment: 866 days) patients who achieved a MCyR and 66% (95% CI: [55%- 75%]) of CP-CML patients who achieved a MMR are projected to maintain that response at 24 months.

**Table 7 Efficacy of Iclusig in resistant or intolerant advanced phase CML patients**

	Accelerated Phase CML			Blast Phase CML		
	Overall (N=83)	Resistant or Intolerant		Overall (N=62)	Resistant or Intolerant	
		R/I Cohort (N=65)	T315I Cohort (N=18)		R/I Cohort (N=38)	T315I Cohort (N=24)
<b>Haematological Response Rate</b>						
Major <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Complete <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	49% (38-61)	48% (35-61)	33% (13-59)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Major Cytogenetic Response <sup>c</sup> % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
<sup>a</sup> Primary endpoint for AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL Cohorts was MaHR, which combines complete haematological responses and no evidence of leukaemia. <sup>b</sup> CHR: WBC ≤ institutional ULN, ANC ≥ 1000/mm <sup>3</sup> , platelets ≥ 100,000/mm <sup>3</sup> , no blasts or promyelocytes in peripheral blood, bone marrow blasts ≤ 5%, < 5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils < 5% in peripheral blood, No extramedullary involvement (including no hepatomegaly or splenomegaly). <sup>c</sup> MCyR combines both complete (No detectable Ph+ cells) and partial (1% to 35% Ph+ cells) cytogenetic responses. Database cutoff date 06 January 2014						

**Table 8 Efficacy of Iclusig in resistant or intolerant Ph+ ALL patients**

	Overall (N=32)	Resistant or Intolerant	
		R/I Cohort (N=10)	T315I Cohort (N=22)
<b>Haematological Response Rate</b>			
Major <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Complete <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Major Cytogenetic Response <sup>c</sup> % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
<sup>a</sup> Primary endpoint for AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL Cohorts was MaHR, which combines complete haematological responses and no evidence of leukaemia. <sup>b</sup> CHR: WBC ≤ institutional ULN, ANC ≥ 1000/mm <sup>3</sup> , platelets ≥ 100,000/mm <sup>3</sup> , no blasts or promyelocytes in peripheral blood, bone marrow blasts ≤ 5%, < 5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils < 5% in peripheral blood, No extramedullary involvement (including no hepatomegaly or splenomegaly). <sup>c</sup> MCyR combines both complete (No detectable Ph+ cells) and partial (1% to 35% Ph+ cells) cytogenetic responses. Database cutoff date 06 January 2014			

The median time to MaHR in patients with AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL was 21 days (range: 12 to 176 days), 29 days (range: 12 to 113 days), and 20 days (range: 11 to 168 days), respectively. At the

time of updated reporting with minimum follow-up for all ongoing patients of 27 months, the median duration of MaHR for AP-CML (median duration of treatment: 590 days) BP-CML (median duration of treatment: 89 days), and Ph+ ALL (median duration of treatment: 81 days) patients was estimated as 13.1 months (range: 1.2 to 35.8+ months), 6.1 months (range: 1.8 to 31.8+ months), and 3.3 months (range: 1.8 to 13.0 months), respectively.

For all patients in the phase 2 trial, the dose intensity-safety relationship indicated that there are significant increases in grade  $\geq 3$  adverse events (cardiac failure, arterial thrombosis, hypertension, thrombocytopenia, pancreatitis, neutropenia, rash, ALT increase, AST increase, lipase increase, myelosuppression) over the dose range of 15 to 45 mg once-daily.

The analysis of the dose intensity-safety relationship in the phase 2 trial concluded that after adjusting for covariates, the overall dose intensity is significantly associated with an increased risk of vascular occlusion, with an odds ratio of approximately 1.6 for each 15 mg increase. In addition, results from logistic regression analyses of data from patients in the phase 1 trial, suggest a relationship between systemic exposure (AUC) and occurrence of arterial thrombotic events. A reduction in dose is therefore expected to reduce the risk of vascular occlusive events, however, the analysis suggested that there may be a 'carry over' effect of higher doses such that it might take up to several months before a dose reduction manifests in risk reduction. Other covariates that show a statistically significant association with the occurrence of vascular occlusive events in this analysis are medical history of ischemia and age.

#### Dose reduction in CP-CML patients

In the phase 2 trial, dose reductions were recommended following adverse events; in addition in October 2013 new recommendations for prospective dose reduction in all CP-CML patients in the absence of adverse events were introduced in this trial with the aim of reducing the risk of vascular occlusive events.

#### *Safety*

In the phase 2 trial, 87 CP-CML patients achieved MCyR at a dose of 45 mg, 45 CP-CML patients achieved MCyR after a dose reduction to 30 mg, mostly for adverse events.

Vascular occlusive events occurred in 44 of these 132 patients. Most of these events occurred at the dose at which the patient achieved MCyR; fewer events occurred after dose reduction.

**Table 9 Vascular Occlusive First Adverse Events in CP-CML Patients who Achieved MCyR at 45 mg or 30 mg (data extraction 7 April 2014)**

	Most Recent Dose at Onset of First Vascular Occlusive Event		
	45 mg	30 mg	15 mg
<b>Achieved MCyR at 45 mg (N=87)</b>	19	6	0
<b>Achieved MCyR at 30 mg (N=45)</b>	1	13	5

#### *Efficacy*

Preliminary data from the phase 2 trial are available on the maintenance of response (MCyR and MMR) in all CP-CML patients who underwent dose reduction for any reason. Table 10 shows these data for patients who achieved MCyR and MMR at 45 mg; similar data are available for patients who achieved MCyR and MMR at 30 mg.

The majority of patients who underwent dose reduction maintained response (MCyR and MMR) for the duration of currently available follow-up. Most patients who ultimately reduced dose to 15 mg initially had their dose reduced to 30 mg for a period. A proportion of patients did not undergo any dose reduction, based on an individual benefit-risk assessment.

Further data on maintenance of response are required in order to make a formal recommendation for dose modifications in the absence of an adverse event as a risk minimisation strategy (see sections 4.2 and 4.4).

**Table 10 Maintenance of response in CP-CML patients who achieved MCyR or MMR at 45 mg dose (data extraction 7 April 2014)**

	Achieved MCyR at 45 mg (N=87)		Achieved MMR at 45 mg (N=63)	
	Number of Patients	Maintained MCyR	Number of Patients	Maintained MMR
<b>No Dose Reduction</b>	23	18 (78%)	18	11 (61%)
<b>Dose reduction to 30 mg only</b>	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 day reduction at 30 mg	21	20 (95%)	11	10 (91%)
≥ 180 day reduction at 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 day reduction at 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
<b>Any dose reduction to 15 mg</b>	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 day reduction at 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 day reduction at 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 day reduction at 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

The anti-leukaemic activity of Iclusig was also evaluated in a phase 1 dose escalation study that included 65 CML and Ph+ ALL patients; the study is ongoing. Of 43 CP-CML patients, 31 CP-CML patients achieved a MCyR with a median duration of follow-up of 25.3 months (range: 1.7 to 38.4 months). At the time of reporting, 25 CP-CML patients were in MCyR (median duration of MCyR had not been reached).

#### Cardiac electrophysiology

The QT interval prolongation potential of Iclusig was assessed in 39 leukaemia patients who received 30 mg, 45 mg, or 60 mg Iclusig once daily. Serial ECGs in triplicate were collected at baseline and at steady state to evaluate the effect of ponatinib on QT intervals. No clinically significant changes in the mean QTc interval (i.e., > 20 ms) from baseline were detected in the study. In addition, the pharmacokinetic-pharmacodynamic models show no exposure-effect relationship, with an estimated QTcF mean change of -6.4 ms (upper confidence interval -0.9 ms) at  $C_{max}$  for the 60 mg group.

#### Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Iclusig in children from birth to less than 1 year in CML and Ph+ ALL. The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Iclusig in paediatric patients from 1 year to less than 18 years in CML and Ph+ ALL (see section 4.2 for information on paediatric use).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

#### Absorption

Peak concentrations of ponatinib are observed approximately 4 hours after oral administration. Within the range of clinically relevant doses evaluated in patients (15 mg to 60 mg), ponatinib exhibited dose proportional increases in both  $C_{max}$  and AUC. The geometric mean (CV%)  $C_{max}$  and  $AUC_{(0-\tau)}$  exposures achieved for ponatinib 45 mg daily at steady state were 77 ng/mL (50%) and 1296 ng•hr/mL (48%), respectively. Following either a high-fat and low-fat meal, plasma ponatinib exposures ( $C_{max}$  and AUC) were not different versus fasting conditions. Iclusig may be administered with or without food. Co-administration of Iclusig with a potent inhibitor of gastric acid secretion resulted in a minor reduction in ponatinib  $C_{max}$  without a reduction in  $AUC_{0-\infty}$ .

#### Distribution

Ponatinib is highly bound (>99%) to plasma proteins *in vitro*. The blood/plasma ratio of ponatinib is 0.96. Ponatinib is not displaced by concomitant administration of ibuprofen, nifedipine, propranolol, salicylic acid, or warfarin. At daily doses of 45 mg, the geometric mean (CV%) apparent steady state volume of distribution is 1101 L (94%) suggesting that ponatinib is extensively distributed in the extravascular space. *In vitro* studies suggested that ponatinib is either not a substrate or is a weak

substrate for both P-gp and breast cancer resistance protein BCRP. Ponatinib is not a substrate for the human organic anion transporting polypeptides OATP1B1, OATP1B3 and the organic cation transporter OCT-1.

#### Biotransformation

Ponatinib is metabolized to an inactive carboxylic acid by esterases and/or amidases, and metabolized by CYP3A4 to an N-desmethyl metabolite that is 4 times less active than ponatinib. The carboxylic acid and the N-desmethyl metabolite comprise 58% and 2% of the circulating levels of ponatinib, respectively.

At therapeutic serum concentrations, ponatinib did not inhibit OATP1B1 or OATP1B3, OCT1 or OCT2, organic anion transporters OAT1 or OAT3, or bile salt export pump (BSEP) *in vitro*. Therefore, clinical medicinal product interactions are unlikely to occur as a result of ponatinib-mediated inhibition of substrates for these transporters. *In vitro* studies indicate that clinical medicinal product interactions are unlikely to occur as a result of ponatinib-mediated inhibition of the metabolism of substrates for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A or CYP2D6.

An *in vitro* study in human hepatocytes indicated that clinical medicinal product interactions are also unlikely to occur as a result of ponatinib-mediated induction of the metabolism of substrates for CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A.

#### Elimination

Following single and multiple 45 mg doses of Iclusig, the terminal elimination half-life of ponatinib was 22 hours, and steady state conditions are typically achieved within 1 week of continuous dosing. With once-daily dosing, plasma exposures of ponatinib are increased by approximately 1.5-fold between first dose and steady state conditions. Although plasma ponatinib exposures increased to steady-state levels with continuous dosing, a population pharmacokinetic analysis predicts a limited increase in apparent oral clearance within the first two weeks of continuous dosing, which is not considered clinically relevant. Ponatinib is mainly eliminated via faeces. Following a single oral dose of [<sup>14</sup>C]-labeled ponatinib, approximately 87% of the radioactive dose is recovered in the faeces and approximately 5% in the urine. Unchanged ponatinib accounted for 24% and <1% of the administered dose in faeces and urine, respectively, with the remainder of the dose comprising metabolites.

#### Renal impairment

Iclusig has not been studied in patients with renal impairment. Although renal excretion is not a major route of ponatinib elimination, the potential for moderate or severe renal impairment to affect hepatic elimination has not been determined (see section 4.2).

#### Hepatic impairment

A single dose of 30 mg ponatinib was administered to patients with mild, moderate, or severe hepatic impairment and to healthy volunteers with normal hepatic function. Ponatinib  $C_{max}$  was comparable in patients with mild hepatic impairment and healthy volunteers with normal hepatic function. In patients with moderate or severe hepatic impairment, ponatinib  $C_{max}$  and  $AUC_{0-\infty}$  were lower and ponatinib plasma elimination half-life was longer in patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment but not clinically significantly different than in healthy volunteers with normal hepatic function.

*In vitro* data showed no difference in plasma protein binding in plasma samples of healthy subjects and hepatically impaired (mild, moderate and severe) subjects. Compared to healthy volunteers with normal liver function, no major differences in ponatinib PK were observed in patients with varying degrees of hepatic impairment. A reduction of the starting dose of Iclusig in patients with hepatic impairment is not necessary (see sections 4.2 and 4.4).

#### Intrinsic factors affecting ponatinib pharmacokinetics

No specific studies have been performed to evaluate the effects of gender, age, race, and body weight on ponatinib pharmacokinetics. An integrated population pharmacokinetic analysis completed for ponatinib suggests that age may be predictive of variability for ponatinib apparent oral clearance

(CL/F). Gender, race and body weight were not predictive in explaining ponatinib pharmacokinetic intersubject variability.

### 5.3 Preclinical safety data

Iclusig has been evaluated in safety pharmacology, repeat-dose toxicity, genotoxicity, reproductive toxicity, phototoxicity and carcinogenicity studies.

Ponatinib did not exhibit genotoxic properties when evaluated in the standard *in vitro* and *in vivo* systems.

Adverse reactions not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use are described below.

Depletion of lymphoid organs was observed in repeat-dose toxicity studies in rats and cynomolgus monkeys. The effects were shown to be reversible after withdrawal of the treatment.

Hyper-/hypoplastic changes of the chondrocytes in the physis were noted in repeat-dose toxicity studies in rats.

In rats, inflammatory changes accompanied by increases in neutrophils, monocytes, eosinophils, and fibrinogen levels were found in the preputial and clitoral glands following chronic dosing.

Skin changes in the form of crusts, hyperkeratosis, or erythema were observed in toxicity studies in cynomolgus monkeys. Dry flaky skin was observed in toxicity studies in rats.

In a study in rats, diffuse corneal edema with neutrophilic cell infiltration, and hyperplastic changes in the lenticular epithelium suggestive of a mild phototoxic reaction were observed in animals treated with 5 and 10 mg/kg ponatinib

In cynomolgus monkeys, systolic heart murmurs with no macroscopic or microscopic correlates were noted in individual animals treated with 5 and 45 mg/kg in the single dose toxicity study and at 1, 2.5 and 5 mg/kg in the 4-week repeat-dose toxicity study. The clinical relevance of this finding is unknown.

In cynomolgus monkeys, thyroid gland follicular atrophy mostly accompanied by a reduction in T3 levels and a tendency toward increased TSH levels were observed in the 4-week repeat-dose toxicity study in cynomolgus monkeys.

Ponatinib-related microscopic findings in the ovaries (increased follicular atresia) and testes (minimal germ cell degeneration) in animals treated with 5 mg/kg ponatinib were noted in repeat-dose toxicity studies in cynomolgus monkeys.

Ponatinib at doses of 3, 10, and 30 mg/kg produced increases in urine output and electrolyte excretions and caused a decrease in gastric emptying in safety pharmacology studies in rats.

In rats, embryo-foetal toxicity in the form of post-implantation loss, reduced foetal body weight, and multiple soft tissue and skeletal alterations were observed at maternal toxic dosages. Multiple foetal soft tissue and skeletal alterations were also observed at maternal nontoxic dosages.

In a fertility study in male and female rats, female fertility parameters were reduced at dose levels corresponding to human clinical exposures. Evidence for pre- and post-implantation loss of embryos was reported in female rats and ponatinib may therefore impair female fertility. There were no effects on male rat fertility parameters. The clinical relevance of these findings on human fertility is unknown.

In juvenile rats, mortality related to inflammatory effects was observed in animals treated with 3 mg/kg/day, and reductions in body weight gain were observed at doses of 0.75, 1.5 and 3 mg/kg/day during the pre-weaning and early post-weaning treatment phases. Ponatinib did not adversely affect important developmental parameters in the juvenile toxicity study.

In a two-year carcinogenicity study in male and female rats, oral administration of ponatinib at 0.05, 0.1 and 0.2 mg/kg/day in males and at 0.2 and 0.4 mg/kg/day in females did not result in any tumorigenic effects. The 0.8 mg/kg/day dose in females resulted in a plasma exposure level generally lower or equivalent to the human exposure at the range of dose from 15 mg to 45 mg daily. A statistically significant increased incidence of squamous cell carcinoma of the clitoral gland was observed at that dose. The clinical relevance of this finding for humans is not known.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Tablet core

Lactose monohydrate  
Microcrystalline cellulose  
Sodium starch glycolate  
Colloidal anhydrous silica  
Magnesium stearate

#### Tablet coating

Talc  
Macrogol 4000  
Poly(vinyl alcohol)  
Titanium dioxide (E171)

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

2 years.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store in the original container in order to protect from light.

The bottle contains one sealed canister containing a molecular sieve desiccant. Keep the canister in the bottle.

### **6.5 Nature and contents of container**

High density polyethylene (HDPE) bottles with screw-top closures, containing either 30, 60 or 180 film-coated tablets, together with one plastic canister containing a molecular sieve desiccant.

Not all pack sizes may be marketed.

### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

#### Disposal

No special requirements for disposal.

## Handling

Patients should be advised not to swallow the desiccant canister found in the bottle.

### **7.     MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
United Kingdom

### **8.     MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/13/839/001  
EU/1/13/839/002  
EU/1/13/839/005

### **9.     DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 1 July 2013

### **10.    DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Iclusig 30 mg film-coated tablets

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 30 mg of ponatinib (as hydrochloride).

### Excipients with known effect

Each film-coated tablet contains 80 mg of lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

White, biconvex, round film-coated tablet that is approximately 8 mm in diameter, with "C7" debossed on one side.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Iclusig is indicated in adult patients with

- chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML) who are resistant to dasatinib or nilotinib; who are intolerant to dasatinib or nilotinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation
- Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL) who are resistant to dasatinib; who are intolerant to dasatinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation.

See sections 4.2 for the assessment of cardiovascular status prior to start of therapy and 4.4 for situations where an alternative treatment may be considered.

### 4.2 Posology and method of administration

Therapy should be initiated by a physician experienced in the diagnosis and treatment of patients with leukaemia. Haematologic support such as platelet transfusion and haematopoietic growth factors can be used during treatment if clinically indicated.

Before starting treatment with ponatinib, the cardiovascular status of the patient should be assessed, including history and physical examination, and cardiovascular risk factors should be actively managed. Cardiovascular status should continue to be monitored and medical and supportive therapy for conditions that contribute to cardiovascular risk should be optimised during treatment with ponatinib.

### Posology

The recommended starting dose is 45 mg of ponatinib once daily. For the standard dose of 45 mg once daily, a 45 mg film-coated tablet is available. Treatment should be continued as long as the patient does not show evidence of disease progression or unacceptable toxicity.

Patients should be monitored for response according to standard clinical guidelines.

Consider discontinuing ponatinib if a complete haematologic response has not occurred by 3 months (90 days).

The risk of vascular occlusive events is likely to be dose-related. There is insufficient data available to make formal recommendations on dose reduction (in the absence of an adverse event) in patients with chronic phase (CP) CML who have achieved Major Cytogenetic Response. If a dose reduction is considered, the following factors should be taken into account in the individual benefit-risk assessment: cardiovascular risk, side effects of ponatinib therapy, time to cytogenetic response, and BCR-ABL transcript levels (see sections 4.4 and 5.1). If dose reduction is undertaken, close monitoring of response is recommended.

### Management of toxicities

Dose modifications or interruption of dosing should be considered for the management of haematological and non-haematological toxicities. In the case of severe adverse reactions, treatment should be withheld.

For patients whose adverse reactions are resolved or attenuated in severity, Iclusig may be restarted and escalation of the dose back to the daily dose used prior to the adverse reaction may be considered, if clinically appropriate.

For a dose of 30 mg or 15 mg once daily, 15 mg and 30 mg film-coated tablets are available.

### *Myelosuppression*

Dose modifications for neutropenia ( $ANC^* < 1.0 \times 10^9/L$ ) and thrombocytopenia (platelet  $< 50 \times 10^9/L$ ) that are unrelated to leukaemia are summarized in Table 1.

**Table 1 Dose modifications for myelosuppression**

ANC* $< 1.0 \times 10^9/L$ or platelet $< 50 \times 10^9/L$	First occurrence: <ul style="list-style-type: none"><li>Withhold Iclusig and resume initial 45 mg dose after recovery to <math>ANC \geq 1.5 \times 10^9/L</math> and platelet <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
	Second occurrence: <ul style="list-style-type: none"><li>Withhold Iclusig and resume at 30 mg after recovery to <math>ANC \geq 1.5 \times 10^9/L</math> and platelet <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
	Third occurrence: <ul style="list-style-type: none"><li>Withhold Iclusig and resume at 15 mg after recovery to <math>ANC \geq 1.5 \times 10^9/L</math> and platelet <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
*ANC = absolute neutrophil count	

### *Vascular occlusion*

In a patient suspected of developing an arterial or venous occlusive event, Iclusig should be immediately interrupted. A benefit-risk consideration should guide a decision to restart Iclusig therapy (see sections 4.4 and 4.8) after the event is resolved.

Hypertension may contribute to risk of arterial thrombotic events. Iclusig treatment should be temporarily interrupted if hypertension is not medically controlled.

### *Pancreatitis*

Recommended modifications for pancreatic adverse reactions are summarized in Table 2.

**Table 2 Dose modifications for pancreatitis and elevation of lipase/amylase**

Grade 2 pancreatitis and/or asymptomatic elevation of lipase/amylase	Continue Iclusig at the same dose
Grade 3 or 4 asymptomatic elevation of lipase/amylase (> 2.0 x IULN*) only	Occurrence at 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Withhold Iclusig and resume at 30 mg after recovery to ≤ Grade 1 (&lt; 1.5 x IULN)</li> </ul> Recurrence at 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Withhold Iclusig and resume at 15 mg after recovery to ≤ Grade 1 (&lt; 1.5 x IULN)</li> </ul> Recurrence at 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider discontinuing Iclusig</li> </ul>
Grade 3 pancreatitis	Occurrence at 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Withhold Iclusig and resume at 30 mg after recovery to &lt; Grade 2</li> </ul> Recurrence at 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Withhold Iclusig and resume at 15 mg after recovery to &lt; Grade 2</li> </ul> Recurrence at 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider discontinuing Iclusig</li> </ul>
Grade 4 pancreatitis	Discontinue Iclusig
*IULN = institution upper limit of normal	

*Elderly patients*

Of the 449 patients in the clinical study of Iclusig, 155 (35%) were ≥ 65 years of age. Compared to patients < 65 years, older patients are more likely to experience adverse reactions.

*Hepatic impairment*

Patients with hepatic impairment may receive the recommended starting dose. Caution is recommended when administering Iclusig to patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

*Renal impairment*

Renal excretion is not a major route of ponatinib elimination. Iclusig has not been studied in patients with renal impairment. Patients with estimated creatinine clearance of ≥ 50 mL/min should be able to safely receive Iclusig with no dosage adjustment. Caution is recommended when administering Iclusig to patients with estimated creatinine clearance of < 50 mL/min, or end-stage renal disease.

*Paediatric population*

The safety and efficacy of Iclusig in patients less than 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

The tablets should be swallowed whole. Patients should not crush or dissolve the tablets. Iclusig may be taken with or without food.

Patients should be advised not to swallow the desiccant canister found in the bottle.

**4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

## 4.4 Special warnings and precautions for use

### Important adverse reactions

#### *Myelosuppression*

Iclusig is associated with severe (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events grade 3 or 4) thrombocytopenia, neutropenia, and anaemia. The frequency of these events is greater in patients with accelerated phase CML (AP-CML) or blast phase CML (BP-CML)/Ph+ ALL than in chronic phase CML (CP-CML). A complete blood count should be performed every 2 weeks for the first 3 months and then monthly or as clinically indicated. Myelosuppression was generally reversible and usually managed by withholding Iclusig temporarily or reducing the dose (see section 4.2).

#### *Vascular occlusion*

Arterial and venous thrombosis and occlusions, including fatal myocardial infarction, stroke, retinal vascular occlusions associated in some cases with permanent visual impairment or vision loss, stenosis of large arterial vessels of the brain, severe peripheral vascular disease, renal artery stenosis (associated with worsening, labile or treatment-resistant hypertension), and the need for urgent revascularization procedures have occurred in Iclusig-treated patients. Patients with and without cardiovascular risk factors, including patients age 50 years or younger, experienced these events. Vascular occlusion adverse events were more frequent with increasing age and in patients with prior history of ischaemia, hypertension, diabetes, or hyperlipidaemia.

The risk of vascular occlusive events is likely to be dose-related (see sections 4.2 and 5.1).

In the phase 2 trial, arterial and venous occlusive adverse reactions have occurred in 23% of patients (treatment-emergent frequencies). Some patients experienced more than 1 type of event. Arterial cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular occlusive adverse reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 9.6%, 7.3%, and 6.9% of Iclusig-treated patients, respectively. Venous occlusive reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 5.0% of patients.

In the phase 2 trial, serious arterial and venous occlusive adverse reactions occurred in 18% of patients (treatment-emergent frequencies). Serious arterial cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular occlusive adverse reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 6.7%, 5.6%, and 5.1% of Iclusig treated patients, respectively. Serious venous occlusive reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 4.5% of patients (see section 4.8).

Iclusig should not be used in patients with a history of myocardial infarction, prior revascularization or stroke, unless the potential benefit of treatment outweighs the potential risk (see sections 4.2 and 4.8). In these patients, alternative treatment options should also be considered before starting treatment with ponatinib.

Before starting treatment with ponatinib, the cardiovascular status of the patient should be assessed, including history and physical examination, and cardiovascular risk factors should be actively managed. Cardiovascular status should continue to be monitored and medical and supportive therapy for conditions that contribute to cardiovascular risk should be optimised during treatment with ponatinib.

Monitoring for evidence of thromboembolism and vascular occlusion should be performed and if decreased vision or blurred vision occurs, an ophthalmic examination (including fundoscopy) should be performed. Iclusig should be interrupted immediately in case of vascular occlusion. A benefit-risk consideration should guide a decision to restart Iclusig therapy (see sections 4.2 and 4.8).

#### *Hypertension*

Hypertension may contribute to risk of arterial thrombotic events, including renal artery stenosis. During Iclusig treatment, blood pressure should be monitored and managed at each clinic visit and hypertension should be treated to normal. Iclusig treatment should be temporarily interrupted if hypertension is not medically controlled (see section 4.2).

In the event of significant worsening, labile or treatment-resistant hypertension, interrupt treatment and consider evaluating for renal artery stenosis.

Treatment-emergent hypertension (including hypertensive crisis) occurred in Iclusig-treated patients. Patients may require urgent clinical intervention for hypertension associated with confusion, headache, chest pain, or shortness of breath.

#### *Congestive heart failure*

Fatal and serious heart failure or left ventricular dysfunction occurred in Iclusig-treated patients, including events related to prior vascular occlusive events. Monitor patients for signs or symptoms consistent with heart failure and treat as clinically indicated, including interruption of Iclusig. Consider discontinuation of ponatinib in patients who develop serious heart failure (see sections 4.2 and 4.8).

#### *Pancreatitis and serum lipase*

Iclusig is associated with pancreatitis. The frequency of pancreatitis is greater in the first 2 months of use. Check serum lipase every 2 weeks for the first 2 months and then periodically thereafter. Dose interruption or reduction may be required. If lipase elevations are accompanied by abdominal symptoms, Iclusig should be withheld and patients evaluated for evidence of pancreatitis (see section 4.2). Caution is recommended in patients with a history of pancreatitis or alcohol abuse. Patients with severe or very severe hypertriglyceridemia should be appropriately managed to reduce the risk of pancreatitis.

#### *Hepatotoxicity*

Iclusig may result in elevation in ALT, AST, bilirubin, and alkaline phosphatase. Hepatic failure (including fatal outcome) has been observed. Liver function tests should be performed prior to treatment initiation and monitored periodically, as clinically indicated.

#### *Haemorrhage*

Serious bleeding events and haemorrhage, including fatalities, occurred in Iclusig-treated patients. The incidence of serious bleeding events was higher in patients with AP-CML, BP-CML and Ph+ ALL. Cerebral haemorrhage and gastrointestinal haemorrhage were the most commonly reported serious bleeding events. Most haemorrhagic events, but not all, occurred in patients with grade 3/4 thrombocytopenia. Interrupt Iclusig for serious or severe haemorrhage and evaluate.

#### *Hepatitis B reactivation*

Reactivation of hepatitis B in patients who are chronic carriers of this virus has occurred after these patients received BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors. Some cases resulted in acute hepatic failure or fulminant hepatitis leading to liver transplantation or a fatal outcome.

Patients should be tested for HBV infection before initiating treatment with Iclusig. Experts in liver disease and in the treatment of hepatitis B should be consulted before treatment is initiated in patients with positive hepatitis B serology (including those with active disease) and for patients who test positive for HBV infection during treatment. Carriers of HBV who require treatment with Iclusig should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy (see section 4.8).

#### Medicinal product interactions

Caution should be exercised with concurrent use of Iclusig and moderate and strong CYP3A inhibitors and moderate and strong CYP3A inducers (see section 4.5).

Concomitant use of ponatinib with anti-clotting agents should be approached with caution in patients who may be at risk of bleeding events (see “Myelosuppression” and “Haemorrhage”). Formal studies of ponatinib with anti-clotting medicinal products have not been conducted.

### QT prolongation

The QT interval prolongation potential of Iclusig was assessed in 39 leukaemia patients and no clinically significant QT prolongation was observed (see section 5.1). However, a thorough QT study has not been performed; therefore a clinically significant effect on QT cannot be excluded.

### Special populations

#### *Hepatic impairment*

Patients with hepatic impairment may receive the recommended starting dose. Caution is recommended when administering Iclusig to patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

#### *Renal impairment*

Caution is recommended when administering Iclusig to patients with estimated creatinine clearance of < 50 mL/min or end-stage renal disease (see section 4.2).

### Lactose

This medicinal product contains lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

### Substances that may increase ponatinib serum concentrations

#### *CYP3A inhibitors*

Ponatinib is metabolized by CYP3A4.

Co-administration of a single 15 mg oral dose of Iclusig in the presence of ketoconazole (400 mg daily), a strong CYP3A inhibitor, resulted in modest increases in ponatinib systemic exposure, with ponatinib AUC<sub>0-∞</sub> and C<sub>max</sub> values that were 78% and 47% higher, respectively, than those seen when ponatinib was administered alone.

Caution should be exercised and a reduction of the starting dose of Iclusig to 30 mg should be considered with concurrent use of strong CYP3A inhibitors such as clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleanomycin, voriconazole, and grapefruit juice.

### Substances that may decrease ponatinib serum concentrations

#### *CYP3A inducers*

Co-administration of a single 45 mg dose of Iclusig in the presence of rifampin (600 mg daily), a strong CYP3A inducer, to 19 healthy volunteers, decreased the AUC<sub>0-∞</sub> and C<sub>max</sub> of ponatinib by 62% and 42%, respectively, when compared to administration of ponatinib alone.

Co-administration of strong CYP3A4 inducers such as carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, and St. John's Wort with ponatinib should be avoided, and alternatives to the CYP3A4 inducer should be sought, unless the benefit outweighs the possible risk of ponatinib underexposure.

### Substances that may have their serum concentrations altered by ponatinib

#### *Transporter substrates*

*In vitro*, ponatinib is an inhibitor of P-gp and BCRP. Therefore, ponatinib may have the potential to increase plasma concentrations of co-administered substrates of P-gp (e.g., digoxin, dabigatran, colchicine, pravastatin) or BCRP (e.g., methotrexate, rosuvastatin, sulfasalazine) and may increase their therapeutic effect and adverse reactions. Close clinical surveillance is recommended when ponatinib is administered with these medicinal products.

#### Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing age being treated with Iclusig should be advised not to become pregnant and men being treated with Iclusig should be advised not to father a child during treatment. An effective method of contraception should be used during treatment. It is unknown whether ponatinib affects the effectiveness of systemic hormonal contraceptives. An alternative or additional method of contraception should be used.

#### Pregnancy

There are no adequate data from the use of Iclusig in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Iclusig should be used during pregnancy only when clearly necessary. If it is used during pregnancy, the patient must be informed of the potential risk to the foetus.

#### Breast-feeding

It is unknown whether Iclusig is excreted in human milk. Available pharmacodynamic and toxicological data cannot exclude potential excretion in human milk. Breast-feeding should be stopped during treatment with Iclusig.

#### Fertility

No human data on the effect of ponatinib on fertility are available. In rats, treatment with ponatinib has shown effects on female fertility and male fertility was not affected (see section 5.3). The clinical relevance of these findings to human fertility is unknown.

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Iclusig has a minor influence on the ability to drive and use machines. Adverse reactions such as lethargy, dizziness, and vision blurred have been associated with Iclusig. Therefore, caution should be recommended when driving or operating machines.

### **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of the safety profile

The adverse reactions described in this section were identified in a single-arm, open-label, international, multicenter trial in 449 CML and Ph+ ALL patients who were resistant or intolerant to prior TKI therapy including those with a BCR-ABL T315I mutation. All patients received 45 mg Iclusig once daily. Dose adjustments to 30 mg once daily or 15 mg once daily were allowed for the management of treatment toxicity. At the time of reporting, all ongoing patients had a minimum follow-up of 27 months. The median duration of treatment with Iclusig was 866 days in CP-CML patients, 590 days in AP-CML patients, and 86 days in BP-CML/Ph+ ALL patients. The median dose intensity was 36 mg or, 80% of the expected 45 mg dose.

The most common serious adverse reactions >1% (treatment-emergent frequencies) were pneumonia (6.5%), pancreatitis (5.6%), pyrexia (4.2%), abdominal pain (4.0%), myocardial infarction (3.6%), atrial fibrillation (3.3%), anaemia, (3.3%), platelet count decreased (3.1%), febrile neutropenia (2.9%), cardiac failure (2.0%), lipase increased (1.8%), dyspnea (1.6%), diarrhoea (1.6%), neutrophil count decreased (1.3%), pancytopenia (1.3%), and pericardial effusion (1.3%).

Serious arterial cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular occlusive adverse reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 6.7%, 5.6%, and 5.1% of Iclusig treated patients, respectively. Serious venous occlusive reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 4.5% of patients.

Overall, the most common adverse reactions ( $\geq 20\%$ ) were platelet count decreased, rash, dry skin, and abdominal pain.

Arterial cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular occlusive adverse reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 9.6%, 7.3%, and 6.9% of Iclusig-treated patients, respectively. Venous occlusive reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 5.0% of patients. Overall arterial and venous occlusive adverse reactions have occurred in 23% of Iclusig-treated patients from the phase 2 trial, with serious adverse reactions occurring in 18% of patients. Some patients experienced more than one type of event.

The rates of treatment-related adverse events resulting in discontinuation were 14% in CP-CML, 7% in AP-CML and 4% in BP-CML/Ph+ ALL.

#### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in all CML and Ph+ ALL patients are presented in Table 3. Frequency categories are very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) and uncommon ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ), and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 3 Adverse reactions observed in CML and Ph+ ALL patients – frequency reported by incidence of treatment emergent events**

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	Very common	upper respiratory tract infection
	Common	pneumonia, sepsis, folliculitis
Blood and lymphatic system disorders	Very common	anaemia, platelet count decreased, neutrophil count decreased
	Common	pancytopenia, febrile neutropenia, white blood cell count decreased
Endocrine disorders	Common	hypothyroidism
Metabolism and nutrition disorders	Very common	decreased appetite
	Common	dehydration, fluid retention, hypocalcaemia, hyperglycaemia, hyperuricaemia, hypophosphataemia, hypertriglyceridaemia, hypokalaemia, weight decreased
	Uncommon	tumour lysis syndrome
Psychiatric disorders	Very common	insomnia
Nervous system disorders	Very common	headache, dizziness
	Common	cerebrovascular accident, cerebral infarction, neuropathy peripheral, lethargy, migraine, hyperaesthesia, hypoaesthesia, paraesthesia, transient ischaemic attack
	Uncommon	cerebral artery stenosis
Eye disorders	Common	vision blurred, dry eye, periorbital oedema, eyelid oedema
	Uncommon	retinal vein thrombosis, retinal vein occlusion, retinal artery occlusion, visual impairment

<b>System organ class</b>	<b>Frequency</b>	<b>Adverse reactions</b>
Cardiac disorders	Common	cardiac failure, myocardial infarction, cardiac failure congestive, coronary artery disease, angina pectoris, pericardial effusion, atrial fibrillation, ejection fraction decreased
	Uncommon	myocardial ischemia, acute coronary syndrome, cardiac discomfort, ischemic cardiomyopathy, arteriospasm coronary, left ventricular dysfunction, atrial flutter,
Vascular disorders	Very common	hypertension
	Common	peripheral arterial occlusive disease, peripheral ischaemia, peripheral artery stenosis, intermittent claudication, deep vein thrombosis, hot flush, flushing
	Uncommon	poor peripheral circulation, splenic infarction, embolism venous, venous thrombosis, hypertensive crisis, renal artery stenosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	dyspnoea, cough
	Common	pulmonary embolism, pleural effusion, epistaxis, dysphonia, pulmonary hypertension
Gastrointestinal disorders	Very common	abdominal pain, diarrhoea, vomiting, constipation, nausea, lipase increased
	Common	pancreatitis, blood amylase increased, gastrooesophageal reflux disease, stomatitis, dyspepsia, abdominal distension, abdominal discomfort, dry mouth
	Uncommon	gastric haemorrhage
Hepatobiliary disorders	Very common	alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased
	Common	blood bilirubin increased, blood alkaline phosphatase increased, gamma-glutamyltransferase increased
	Uncommon	hepatotoxicity, hepatic failure, jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	rash, dry skin
	Common	rash pruritic, exfoliative rash, erythema, alopecia, pruritis, skin exfoliation, night sweats, hyperhidrosis, petechia, ecchymosis, pain of skin, dermatitis exfoliative
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	bone pain, arthralgia, myalgia, pain in extremity, back pain, muscle spasms
	Common	musculoskeletal pain, neck pain, musculoskeletal chest pain
Reproductive system and breast disorders	Common	erectile dysfunction
General disorders and administrative site conditions	Very common	fatigue, asthenia, oedema peripheral, pyrexia, pain
	Common	chills, influenza like illness, non-cardiac chest pain, mass, face oedema

#### Description of selected adverse reactions

*Vascular occlusion (see section 4.2 and 4.4).*

Serious vascular occlusion has occurred in patients treated with Iclusig, including cardiovascular, cerebrovascular and peripheral vascular events, and venous thrombotic events. Patients with and

without cardiovascular risk factors, including patients age 50 years or younger, experienced these events. Vascular occlusive adverse events were more frequent with increasing age and in patients with prior history of ischaemia, hypertension, diabetes, or hyperlipidaemia.

#### *Myelosuppression*

Myelosuppression was commonly reported in all patient populations. The frequency of Grade 3 or 4 thrombocytopenia, neutropenia, and anaemia was higher in patients with AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL than in patients with CP-CML (see Table 4). Myelosuppression was reported in patients with normal baseline laboratory values as well as in patients with pre-existing laboratory abnormalities.

Discontinuation due to myelosuppression was infrequent (thrombocytopenia 4.5%, neutropenia and anaemia <1% each).

#### *Hepatitis B reactivation*

Hepatitis B reactivation has been reported in association with BCR-ABL TKIs. Some cases resulted in acute hepatic failure or fulminant hepatitis leading to liver transplantation or a fatal outcome (see section 4.4).

**Table 4 Incidence of clinically relevant grade 3/4\* laboratory abnormalities in ≥2% of patients in any disease group**

Laboratory Test	All Patients (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
<b><i>Haematology</i></b>				
Thrombocytopenia (platelet count decreased)	40	35	49	46
Neutropenia (ANC decreased)	34	23	52	52
Leukopenia (WBC decreased)	25	12	37	53
Anaemia (Hgb decreased)	20	8	31	46
Lymphopenia	17	10	25	28
<b><i>Biochemistry</i></b>				
Lipase increased	13	12	13	14
Phosphorus decreased	9	9	12	9
Glucose increased	7	7	12	1
ALT increased	6	4	8	7
Sodium decreased	5	5	6	2
AST increased	4	3	6	3
Potassium increased	2	2	1	3
Alkaline phosphatase increased	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Potassium decreased	2	<1	5	2
Amylase increased	3	3	2	3
Calcium decreased	1	<1	2	1
ALT=alanine aminotransferase, ANC=absolute neutrophil count, AST=aspartate aminotransferase, Hgb=haemoglobin, WBC=white blood cell count. *Reported using National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.				

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system listed in Appendix V**.

## 4.9 Overdose

Isolated reports of unintentional overdose with Iclusig were reported in clinical trials. Single doses of 165 mg and an estimated 540 mg in two patients did not result in any clinically significant adverse reactions. Multiple doses of 90 mg per day for 12 days in a patient resulted in pneumonia, systemic inflammatory response, atrial fibrillation, and asymptomatic, moderate pericardial effusion. Treatment was interrupted, the events resolved, and Iclusig was restarted at 45 mg, once daily. In the event of an overdose of Iclusig, the patient should be observed and appropriate supportive treatment given.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agent, protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE24

Ponatinib is a potent pan BCR-ABL inhibitor with structural elements, including a carbon-carbon triple-bond, that enable high affinity binding to native BCR-ABL and mutant forms of the ABL kinase. Ponatinib inhibits the tyrosine kinase activity of ABL and T315I mutant ABL with  $IC_{50}$  values of 0.4 and 2.0 nM, respectively. In cellular assays, ponatinib was able to overcome imatinib, dasatinib, and nilotinib resistance mediated by BCR-ABL kinase domain mutations. In preclinical mutagenesis studies, 40 nM was determined as the concentration of ponatinib sufficient to inhibit viability of cells expressing all tested BCR-ABL mutants by >50% (including T315I) and suppress the emergence of mutant clones. In a cell-based accelerated mutagenesis assay, no mutation in BCR-ABL was detected that could confer resistance to 40 nM ponatinib.

Ponatinib elicited tumour shrinkage and prolonged survival in mice bearing tumours expressing native or T315I mutant BCR-ABL.

At doses of 30 mg or greater plasma steady state trough concentrations of ponatinib typically exceed 21 ng/mL (40 nM). At doses of 15 mg or greater, 32 of 34 patients (94%) demonstrated a  $\geq 50\%$  reduction of CRK-like (CRKL) phosphorylation, a biomarker of BCR-ABL inhibition, in peripheral blood mononuclear cells.

Ponatinib inhibits the activity of other clinically relevant kinases with  $IC_{50}$  values below 20 nM and has demonstrated cellular activity against RET, FLT3, and KIT and members of the FGFR, PDGFR, and VEGFR families of kinases.

#### Clinical efficacy and safety

The safety and efficacy of Iclusig in CML and Ph+ ALL patients who were resistant or intolerant to prior tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy were evaluated in a single-arm, open-label, international, multicenter trial. All patients were administered 45 mg of Iclusig once-daily with the possibility of dose de-escalations and dose interruptions followed by dose resumption and re-escalation. Patients were assigned to one of six cohorts based on disease phase (CP-CML; AP-CML; or BP-CML/Ph+ ALL), resistance or intolerance (R/I) to dasatinib or nilotinib, and the presence of the T315I mutation. The trial is ongoing.

Resistance in CP-CML was defined as failure to achieve either a complete haematological response (by 3 months), a minor cytogenetic response (by 6 months), or a major cytogenetic response (by 12 months) while on dasatinib or nilotinib. CP-CML patients who experienced a loss of response or development of a kinase domain mutation in the absence of a complete cytogenetic response or progression to AP-CML or BP-CML at any time on dasatinib or nilotinib were also considered resistant. Resistance in AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL was defined as failure to achieve either a major haematological response (AP-CML by 3 months, BP-CML/Ph+ ALL by 1 month), loss of major haematological response (at any time), or development of kinase domain mutation in the absence of a major haematological response while on dasatinib or nilotinib.

Intolerance was defined as the discontinuation of dasatinib or nilotinib due to toxicities despite optimal management in the absence of a complete cytogenetic response for CP CML patients or major haematological response for AP CML, BP CML, or Ph+ ALL patients.

The primary efficacy endpoint in CP-CML was major cytogenetic response (MCyR), which included complete and partial cytogenetic responses (CCyR and PCyR). The secondary efficacy endpoints in CP-CML were complete haematological response (CHR) and major molecular response (MMR).

The primary efficacy endpoint in AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL was major haematological response (MaHR), defined as either a complete haematological response (CHR) or no evidence of leukaemia (NEL). The secondary efficacy endpoints in AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL were MCyR and MMR.

For all patients, additional secondary efficacy endpoints included: confirmed MCyR, time to response, duration of response, progression free survival, and overall survival.

The trial enrolled 449 patients of which 444 were eligible for analysis: 267 CP-CML patients (R/I Cohort: n=203, T315I Cohort: n=64), 83 AP-CML patients (R/I Cohort: n=65, T315I Cohort: n=18), 62 BP-CML (R/I Cohort: n=38, T315I Cohort: n=24), and 32 Ph+ ALL patients (R/I Cohort: n=10, T315I Cohort: n=22). A prior MCyR or better (MCyR, MMR, or CMR) to dasatinib or nilotinib was only achieved in 26% patients with CP-CML and a prior MaHR or better (MaHR, MCyR, MMR, or CMR) was only achieved in 21%, and 24% of AP-CML, and BP-CML/Ph+ALL patients, respectively. Baseline demographic characteristics are described in Table 5 below.

**Table 5 Demographics and disease characteristics**

Patient characteristics at entry	Total safety population N=449
<b>Age</b>	
Median, years (range)	59 (18 - 94)
<b>Gender, n (%)</b>	
Male	238 (53%)
<b>Race, n (%)</b>	
Asian	59 (13%)
Black/African American	25 (6%)
White	352 (78%)
Other	13 (3%)
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>	
ECOG=0 or 1	414 (92%)
<b>Disease history</b>	
Median time from diagnosis to first dose, years (range)	6.09 (0.33 - 28.47)
Resistant to Prior TKI Therapy <sup>a*</sup> , n (%)	374 (88%)
Prior TKI therapy– number of regimens, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
<b>BCR-ABL mutation detected at entry, n (%)<sup>b</sup></b>	
None	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
<sup>a*</sup> of 427 patients reporting prior TKI therapy with dasatinib or nilotinib	
<sup>b</sup> Of the patients with one or more BCR-ABL kinase domain mutations detected at entry, 37 unique mutations were detected.	

Overall, 55% of patients had one or more BCR-ABL kinase domain mutation at entry with the most frequent being: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) and E359V (4%). In 67% of CP-CML patients in the R/I cohort, no mutations were detected at study entry.

Efficacy results are summarized in Table 6, Table 7, and Table 8.

**Table 6 Efficacy of Iclusig in resistant or intolerant chronic phase CML patients**

	Overall (N=267)	Resistant or Intolerant	
		R/I Cohort (N=203)	T315I Cohort (N=64)
<b>Cytogenetic Response</b>			
Major (MCyR) <sup>a</sup> % (95% CI)	56% (50-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Complete (CCyR) % (95% CI)	46% (40-53)	40% (34-48)	66% (53-77)
<b>Major Molecular Response<sup>b</sup></b> % (95% CI)	38% (32-44)	32% (26-39)	58% (45-70)
<p><sup>a</sup> Primary endpoint for CP-CML Cohorts was MCyR, which combines both complete (No detectable Ph+ cells) and partial (1% to 35% Ph+ cells) cytogenetic responses.</p> <p><sup>b</sup> Measured in peripheral blood. Defined as a <math>\leq 0.1\%</math> ratio of BCR-ABL to ABL transcripts on the International Scale (IS) (ie, <math>\leq 0.1\%</math> BCR-ABL<sup>IS</sup>; patients must have the b2a2/b3a2 (p210) transcript), in peripheral blood measured by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (qRT PCR).</p> <p>Database cutoff date 06 January 2014</p>			

CP-CML patients who received fewer prior TKIs attained higher cytogenetic, haematological, and molecular responses. Of the CP-CML patients previously treated with one, two, three or four prior TKIs, 75% (12/16), 67% (66/98), 45% (64/141), and 58% (7/12) achieved a MCyR while on Iclusig, respectively.

Of the CP-CML patients with no mutation detected at entry, 49% (66/136) achieved a MCyR.

For every BCR-ABL mutation detected in more than one CP-CML patient at entry, a MCyR was achieved following treatment with Iclusig.

In CP-CML patients who achieved MCyR, the median time to MCyR was 84 days (range: 49 to 334 days) and in patients who achieved MMR, the median time to MMR was 168 days (range: 55 to 965 days). At the time of updated reporting with minimum follow-up for all ongoing patients of 27 months, the median durations of MCyR and MMR had not yet been reached. Based on the Kaplan-Meier estimates, 87% (95% CI: [78%–92%]) of CP-CML (median duration of treatment: 866 days) patients who achieved a MCyR and 66% (95% CI: [55%- 75%]) of CP-CML patients who achieved a MMR are projected to maintain that response at 24 months.

**Table 7 Efficacy of Iclusig in resistant or intolerant advanced phase CML patients**

	Accelerated Phase CML			Blast Phase CML		
	Overall (N=83)	Resistant or Intolerant		Overall (N=62)	Resistant or Intolerant	
		R/I Cohort (N=65)	T315I Cohort (N=18)		R/I Cohort (N=38)	T315I Cohort (N=24)
<b>Haematological Response Rate</b>						
Major <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Complete <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	49% (38-61)	48% (35-61)	33% (13-59)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Major Cytogenetic Response <sup>c</sup> % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
<sup>a</sup> Primary endpoint for AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL Cohorts was MaHR, which combines complete haematological responses and no evidence of leukaemia. <sup>b</sup> CHR: WBC ≤ institutional ULN, ANC ≥ 1000/mm <sup>3</sup> , platelets ≥ 100,000/mm <sup>3</sup> , no blasts or promyelocytes in peripheral blood, bone marrow blasts ≤ 5%, < 5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils < 5% in peripheral blood, No extramedullary involvement (including no hepatomegaly or splenomegaly). <sup>c</sup> MCyR combines both complete (No detectable Ph+ cells) and partial (1% to 35% Ph+ cells) cytogenetic responses. Database cutoff date 06 January 2014						

**Table 8 Efficacy of Iclusig in resistant or intolerant Ph+ ALL patients**

	Overall (N=32)	Resistant or Intolerant	
		R/I Cohort (N=10)	T315I Cohort (N=22)
<b>Haematological Response Rate</b>			
Major <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Complete <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Major Cytogenetic Response <sup>c</sup> % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
<sup>a</sup> Primary endpoint for AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL Cohorts was MaHR, which combines complete haematological responses and no evidence of leukaemia. <sup>b</sup> CHR: WBC ≤ institutional ULN, ANC ≥ 1000/mm <sup>3</sup> , platelets ≥ 100,000/mm <sup>3</sup> , no blasts or promyelocytes in peripheral blood, bone marrow blasts ≤ 5%, < 5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils < 5% in peripheral blood, No extramedullary involvement (including no hepatomegaly or splenomegaly). <sup>c</sup> MCyR combines both complete (No detectable Ph+ cells) and partial (1% to 35% Ph+ cells) cytogenetic responses. Database cutoff date 06 January 2014			

The median time to MaHR in patients with AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL was 21 days (range: 12 to 176 days), 29 days (range: 12 to 113 days), and 20 days (range: 11 to 168 days), respectively. At the

time of updated reporting with minimum follow-up for all ongoing patients of 27 months, the median duration of MaHR for AP-CML (median duration of treatment: 590 days) BP-CML (median duration of treatment: 89 days), and Ph+ ALL (median duration of treatment: 81 days) patients was estimated as 13.1 months (range: 1.2 to 35.8+ months), 6.1 months (range: 1.8 to 31.8+ months), and 3.3 months (range: 1.8 to 13.0 months), respectively.

For all patients in the phase 2 trial, the dose intensity-safety relationship indicated that there are significant increases in grade  $\geq 3$  adverse events (cardiac failure, arterial thrombosis, hypertension, thrombocytopenia, pancreatitis, neutropenia, rash, ALT increase, AST increase, lipase increase, myelosuppression) over the dose range of 15 to 45 mg once-daily.

The analysis of the dose intensity-safety relationship in the phase 2 trial concluded that after adjusting for covariates, the overall dose intensity is significantly associated with an increased risk of vascular occlusion, with an odds ratio of approximately 1.6 for each 15 mg increase. In addition, results from logistic regression analyses of data from patients in the phase 1 trial, suggest a relationship between systemic exposure (AUC) and occurrence of arterial thrombotic events. A reduction in dose is therefore expected to reduce the risk of vascular occlusive events, however, the analysis suggested that there may be a 'carry over' effect of higher doses such that it might take up to several months before a dose reduction manifests in risk reduction. Other covariates that show a statistically significant association with the occurrence of vascular occlusive events in this analysis are medical history of ischemia and age.

#### Dose reduction in CP-CML patients

In the phase 2 trial, dose reductions were recommended following adverse events; in addition in October 2013 new recommendations for prospective dose reduction in all CP-CML patients in the absence of adverse events were introduced in this trial with the aim of reducing the risk of vascular occlusive events.

#### *Safety*

In the phase 2 trial, 87 CP-CML patients achieved MCyR at a dose of 45 mg, 45 CP-CML patients achieved MCyR after a dose reduction to 30 mg, mostly for adverse events.

Vascular occlusive events occurred in 44 of these 132 patients. Most of these events occurred at the dose at which the patient achieved MCyR; fewer events occurred after dose reduction.

**Table 9 Vascular Occlusive First Adverse Events in CP-CML Patients who Achieved MCyR at 45 mg or 30 mg (data extraction 7 April 2014)**

	Most Recent Dose at Onset of First Vascular Occlusive Event		
	45 mg	30 mg	15 mg
<b>Achieved MCyR at 45 mg (N=87)</b>	19	6	0
<b>Achieved MCyR at 30 mg (N=45)</b>	1	13	5

#### *Efficacy*

Preliminary data from the phase 2 trial are available on the maintenance of response (MCyR and MMR) in all CP-CML patients who underwent dose reduction for any reason. Table 10 shows these data for patients who achieved MCyR and MMR at 45 mg; similar data are available for patients who achieved MCyR and MMR at 30 mg.

The majority of patients who underwent dose reduction maintained response (MCyR and MMR) for the duration of currently available follow-up. Most patients who ultimately reduced dose to 15 mg initially had their dose reduced to 30 mg for a period. A proportion of patients did not undergo any dose reduction, based on an individual benefit-risk assessment.

Further data on maintenance of response are required in order to make a formal recommendation for dose modifications in the absence of an adverse event as a risk minimisation strategy (see sections 4.2 and 4.4).

**Table 10 Maintenance of response in CP-CML patients who achieved MCyR or MMR at 45 mg dose (data extraction 7 April 2014)**

	Achieved MCyR at 45 mg (N=87)		Achieved MMR at 45 mg (N=63)	
	Number of Patients	Maintained MCyR	Number of Patients	Maintained MMR
<b>No Dose Reduction</b>	23	18 (78%)	18	11 (61%)
<b>Dose reduction to 30 mg only</b>	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 day reduction at 30 mg	21	20 (95%)	11	10 (91%)
≥ 180 day reduction at 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 day reduction at 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
<b>Any dose reduction to 15 mg</b>	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 day reduction at 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 day reduction at 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 day reduction at 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

The anti-leukaemic activity of Iclusig was also evaluated in a phase 1 dose escalation study that included 65 CML and Ph+ ALL patients; the study is ongoing. Of 43 CP-CML patients, 31 CP-CML patients achieved a MCyR with a median duration of follow-up of 25.3 months (range: 1.7 to 38.4 months). At the time of reporting, 25 CP-CML patients were in MCyR (median duration of MCyR had not been reached).

#### Cardiac electrophysiology

The QT interval prolongation potential of Iclusig was assessed in 39 leukaemia patients who received 30 mg, 45 mg, or 60 mg Iclusig once daily. Serial ECGs in triplicate were collected at baseline and at steady state to evaluate the effect of ponatinib on QT intervals. No clinically significant changes in the mean QTc interval (i.e., > 20 ms) from baseline were detected in the study. In addition, the pharmacokinetic-pharmacodynamic models show no exposure-effect relationship, with an estimated QTcF mean change of -6.4 ms (upper confidence interval -0.9 ms) at  $C_{max}$  for the 60 mg group.

#### Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Iclusig in children from birth to less than 1 year in CML and Ph+ ALL. The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Iclusig in paediatric patients from 1 year to less than 18 years in CML and Ph+ ALL (see section 4.2 for information on paediatric use).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

#### Absorption

Peak concentrations of ponatinib are observed approximately 4 hours after oral administration. Within the range of clinically relevant doses evaluated in patients (15 mg to 60 mg), ponatinib exhibited dose proportional increases in both  $C_{max}$  and AUC. The geometric mean (CV%)  $C_{max}$  and  $AUC_{(0-\tau)}$  exposures achieved for ponatinib 45 mg daily at steady state were 77 ng/mL (50%) and 1296 ng•hr/mL (48%), respectively. Following either a high-fat and low-fat meal, plasma ponatinib exposures ( $C_{max}$  and AUC) were not different versus fasting conditions. Iclusig may be administered with or without food. Co-administration of Iclusig with a potent inhibitor of gastric acid secretion resulted in a minor reduction in ponatinib  $C_{max}$  without a reduction in  $AUC_{0-\infty}$ .

#### Distribution

Ponatinib is highly bound (>99%) to plasma proteins *in vitro*. The blood/plasma ratio of ponatinib is 0.96. Ponatinib is not displaced by concomitant administration of ibuprofen, nifedipine, propranolol, salicylic acid, or warfarin. At daily doses of 45 mg, the geometric mean (CV%) apparent steady state volume of distribution is 1101 L (94%) suggesting that ponatinib is extensively distributed in the extravascular space. *In vitro* studies suggested that ponatinib is either not a substrate or is a weak

substrate for both P-gp and breast cancer resistance protein BCRP. Ponatinib is not a substrate for the human organic anion transporting polypeptides OATP1B1, OATP1B3 and the organic cation transporter OCT-1.

#### Biotransformation

Ponatinib is metabolized to an inactive carboxylic acid by esterases and/or amidases, and metabolized by CYP3A4 to an N-desmethyl metabolite that is 4 times less active than ponatinib. The carboxylic acid and the N-desmethyl metabolite comprise 58% and 2% of the circulating levels of ponatinib, respectively.

At therapeutic serum concentrations, ponatinib did not inhibit OATP1B1 or OATP1B3, OCT1 or OCT2, organic anion transporters OAT1 or OAT3, or bile salt export pump (BSEP) *in vitro*. Therefore, clinical medicinal product interactions are unlikely to occur as a result of ponatinib-mediated inhibition of substrates for these transporters. *In vitro* studies indicate that clinical medicinal product interactions are unlikely to occur as a result of ponatinib-mediated inhibition of the metabolism of substrates for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A or CYP2D6.

An *in vitro* study in human hepatocytes indicated that clinical medicinal product interactions are also unlikely to occur as a result of ponatinib-mediated induction of the metabolism of substrates for CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A.

#### Elimination

Following single and multiple 45 mg doses of Iclusig, the terminal elimination half-life of ponatinib was 22 hours, and steady state conditions are typically achieved within 1 week of continuous dosing. With once-daily dosing, plasma exposures of ponatinib are increased by approximately 1.5-fold between first dose and steady state conditions. Although plasma ponatinib exposures increased to steady-state levels with continuous dosing, a population pharmacokinetic analysis predicts a limited increase in apparent oral clearance within the first two weeks of continuous dosing, which is not considered clinically relevant. Ponatinib is mainly eliminated via faeces. Following a single oral dose of [<sup>14</sup>C]-labeled ponatinib, approximately 87% of the radioactive dose is recovered in the faeces and approximately 5% in the urine. Unchanged ponatinib accounted for 24% and <1% of the administered dose in faeces and urine, respectively, with the remainder of the dose comprising metabolites.

#### Renal impairment

Iclusig has not been studied in patients with renal impairment. Although renal excretion is not a major route of ponatinib elimination, the potential for moderate or severe renal impairment to affect hepatic elimination has not been determined (see section 4.2).

#### Hepatic impairment

A single dose of 30 mg ponatinib was administered to patients with mild, moderate, or severe hepatic impairment and to healthy volunteers with normal hepatic function. Ponatinib  $C_{max}$  was comparable in patients with mild hepatic impairment and healthy volunteers with normal hepatic function. In patients with moderate or severe hepatic impairment, ponatinib  $C_{max}$  and  $AUC_{0-\infty}$  were lower and ponatinib plasma elimination half-life was longer in patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment but not clinically significantly different than in healthy volunteers with normal hepatic function.

*In vitro* data showed no difference in plasma protein binding in plasma samples of healthy subjects and hepatically impaired (mild, moderate and severe) subjects. Compared to healthy volunteers with normal liver function, no major differences in ponatinib PK were observed in patients with varying degrees of hepatic impairment. A reduction of the starting dose of Iclusig in patients with hepatic impairment is not necessary (see sections 4.2 and 4.4).

#### Intrinsic factors affecting ponatinib pharmacokinetics

No specific studies have been performed to evaluate the effects of gender, age, race, and body weight on ponatinib pharmacokinetics. An integrated population pharmacokinetic analysis completed for ponatinib suggests that age may be predictive of variability for ponatinib apparent oral clearance

(CL/F). Gender, race and body weight were not predictive in explaining ponatinib pharmacokinetic intersubject variability.

### 5.3 Preclinical safety data

Iclusig has been evaluated in safety pharmacology, repeat-dose toxicity, genotoxicity, reproductive toxicity, phototoxicity and carcinogenicity studies.

Ponatinib did not exhibit genotoxic properties when evaluated in the standard *in vitro* and *in vivo* systems.

Adverse reactions not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use are described below.

Depletion of lymphoid organs was observed in repeat-dose toxicity studies in rats and cynomolgus monkeys. The effects were shown to be reversible after withdrawal of the treatment.

Hyper-/hypoplastic changes of the chondrocytes in the physis were noted in repeat-dose toxicity studies in rats.

In rats, inflammatory changes accompanied by increases in neutrophils, monocytes, eosinophils, and fibrinogen levels were found in the preputial and clitoral glands following chronic dosing.

Skin changes in the form of crusts, hyperkeratosis, or erythema were observed in toxicity studies in cynomolgus monkeys. Dry flaky skin was observed in toxicity studies in rats.

In a study in rats, diffuse corneal edema with neutrophilic cell infiltration, and hyperplastic changes in the lenticular epithelium suggestive of a mild phototoxic reaction were observed in animals treated with 5 and 10 mg/kg ponatinib

In cynomolgus monkeys, systolic heart murmurs with no macroscopic or microscopic correlates were noted in individual animals treated with 5 and 45 mg/kg in the single dose toxicity study and at 1, 2.5 and 5 mg/kg in the 4-week repeat-dose toxicity study. The clinical relevance of this finding is unknown.

In cynomolgus monkeys, thyroid gland follicular atrophy mostly accompanied by a reduction in T3 levels and a tendency toward increased TSH levels were observed in the 4-week repeat-dose toxicity study in cynomolgus monkeys.

Ponatinib-related microscopic findings in the ovaries (increased follicular atresia) and testes (minimal germ cell degeneration) in animals treated with 5 mg/kg ponatinib were noted in repeat-dose toxicity studies in cynomolgus monkeys.

Ponatinib at doses of 3, 10, and 30 mg/kg produced increases in urine output and electrolyte excretions and caused a decrease in gastric emptying in safety pharmacology studies in rats.

In rats, embryo-foetal toxicity in the form of post-implantation loss, reduced foetal body weight, and multiple soft tissue and skeletal alterations were observed at maternal toxic dosages. Multiple foetal soft tissue and skeletal alterations were also observed at maternal nontoxic dosages.

In a fertility study in male and female rats, female fertility parameters were reduced at dose levels corresponding to human clinical exposures. Evidence for pre- and post-implantation loss of embryos was reported in female rats and ponatinib may therefore impair female fertility. There were no effects on male rat fertility parameters. The clinical relevance of these findings on human fertility is unknown.

In juvenile rats, mortality related to inflammatory effects was observed in animals treated with 3 mg/kg/day, and reductions in body weight gain were observed at doses of 0.75, 1.5 and 3 mg/kg/day during the pre-weaning and early post-weaning treatment phases. Ponatinib did not adversely affect important developmental parameters in the juvenile toxicity study.

In a two-year carcinogenicity study in male and female rats, oral administration of ponatinib at 0.05, 0.1 and 0.2 mg/kg/day in males and at 0.2 and 0.4 mg/kg/day in females did not result in any tumorigenic effects. The 0.8 mg/kg/day dose in females resulted in a plasma exposure level generally lower or equivalent to the human exposure at the range of dose from 15 mg to 45 mg daily. A statistically significant increased incidence of squamous cell carcinoma of the clitoral gland was observed at that dose. The clinical relevance of this finding for humans is not known.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Tablet core

Lactose monohydrate  
Microcrystalline cellulose  
Sodium starch glycolate  
Colloidal anhydrous silica  
Magnesium stearate

#### Tablet coating

Talc  
Macrogol 4000  
Poly(vinyl alcohol)  
Titanium dioxide (E171)

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

2 years.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store in the original container in order to protect from light.

The bottle contains one sealed canister containing a molecular sieve desiccant. Keep the canister in the bottle.

### **6.5 Nature and contents of container**

High density polyethylene (HDPE) bottles with screw-top closures, containing 30 film-coated tablets, together with one plastic canister containing a molecular sieve desiccant.

### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

#### Disposal

No special requirements for disposal.

## Handling

Patients should be advised not to swallow the desiccant canister found in the bottle.

### **7.     MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
United Kingdom

### **8.     MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/13/839/006

### **9.     DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

### **10.    DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Iclusig 45 mg film-coated tablets

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each film-coated tablet contains 45 mg of ponatinib (as hydrochloride).

### Excipients with known effect

Each film-coated tablet contains 120 mg of lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Film-coated tablet (tablet).

White, biconvex, round film-coated tablet that is approximately 9 mm in diameter, with "AP4" debossed on one side.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Iclusig is indicated in adult patients with

- chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML) who are resistant to dasatinib or nilotinib; who are intolerant to dasatinib or nilotinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation
- Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL) who are resistant to dasatinib; who are intolerant to dasatinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation.

See sections 4.2 for the assessment of cardiovascular status prior to start of therapy and 4.4 for situations where an alternative treatment may be considered.

### **4.2 Posology and method of administration**

Therapy should be initiated by a physician experienced in the diagnosis and treatment of patients with leukaemia. Haematologic support such as platelet transfusion and haematopoietic growth factors can be used during treatment if clinically indicated.

Before starting treatment with ponatinib, the cardiovascular status of the patient should be assessed, including history and physical examination, and cardiovascular risk factors should be actively managed. Cardiovascular status should continue to be monitored and medical and supportive therapy for conditions that contribute to cardiovascular risk should be optimised during treatment with ponatinib.

### Posology

The recommended starting dose is 45 mg of ponatinib once daily. For the standard dose of 45 mg once daily, a 45 mg film-coated tablet is available. Treatment should be continued as long as the patient does not show evidence of disease progression or unacceptable toxicity.

Patients should be monitored for response according to standard clinical guidelines.

Consider discontinuing ponatinib if a complete haematologic response has not occurred by 3 months (90 days).

The risk of vascular occlusive events is likely to be dose-related. There is insufficient data available to make formal recommendations on dose reduction (in the absence of an adverse event) in patients with chronic phase (CP) CML who have achieved Major Cytogenetic Response. If a dose reduction is considered, the following factors should be taken into account in the individual benefit-risk assessment: cardiovascular risk, side effects of ponatinib therapy, time to cytogenetic response, and BCR-ABL transcript levels (see sections 4.4 and 5.1). If dose reduction is undertaken, close monitoring of response is recommended.

### Management of toxicities

Dose modifications or interruption of dosing should be considered for the management of haematological and non-haematological toxicities. In the case of severe adverse reactions, treatment should be withheld.

For patients whose adverse reactions are resolved or attenuated in severity, Iclusig may be restarted and escalation of the dose back to the daily dose used prior to the adverse reaction may be considered, if clinically appropriate.

For a dose of 30 mg or 15 mg once daily, 15 mg and 30 mg film-coated tablets are available.

### *Myelosuppression*

Dose modifications for neutropenia ( $ANC^* < 1.0 \times 10^9/L$ ) and thrombocytopenia (platelet  $< 50 \times 10^9/L$ ) that are unrelated to leukaemia are summarized in Table 1.

**Table 1 Dose modifications for myelosuppression**

ANC* $< 1.0 \times 10^9/L$ or platelet $< 50 \times 10^9/L$	First occurrence: <ul style="list-style-type: none"><li>Withhold Iclusig and resume initial 45 mg dose after recovery to <math>ANC \geq 1.5 \times 10^9/L</math> and platelet <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
	Second occurrence: <ul style="list-style-type: none"><li>Withhold Iclusig and resume at 30 mg after recovery to <math>ANC \geq 1.5 \times 10^9/L</math> and platelet <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
	Third occurrence: <ul style="list-style-type: none"><li>Withhold Iclusig and resume at 15 mg after recovery to <math>ANC \geq 1.5 \times 10^9/L</math> and platelet <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
*ANC = absolute neutrophil count	

### *Vascular occlusion*

In a patient suspected of developing an arterial or venous occlusive event, Iclusig should be immediately interrupted. A benefit-risk consideration should guide a decision to restart Iclusig therapy (see sections 4.4 and 4.8) after the event is resolved.

Hypertension may contribute to risk of arterial thrombotic events. Iclusig treatment should be temporarily interrupted if hypertension is not medically controlled.

### *Pancreatitis*

Recommended modifications for pancreatic adverse reactions are summarized in Table 2.

**Table 2 Dose modifications for pancreatitis and elevation of lipase/amylase**

Grade 2 pancreatitis and/or asymptomatic elevation of lipase/amylase	Continue Iclusig at the same dose
Grade 3 or 4 asymptomatic elevation of lipase/amylase (> 2.0 x IULN*) only	Occurrence at 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Withhold Iclusig and resume at 30 mg after recovery to ≤ Grade 1 (&lt; 1.5 x IULN)</li> </ul> Recurrence at 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Withhold Iclusig and resume at 15 mg after recovery to ≤ Grade 1 (&lt; 1.5 x IULN)</li> </ul> Recurrence at 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider discontinuing Iclusig</li> </ul>
Grade 3 pancreatitis	Occurrence at 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Withhold Iclusig and resume at 30 mg after recovery to &lt; Grade 2</li> </ul> Recurrence at 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Withhold Iclusig and resume at 15 mg after recovery to &lt; Grade 2</li> </ul> Recurrence at 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider discontinuing Iclusig</li> </ul>
Grade 4 pancreatitis	Discontinue Iclusig
*IULN = institution upper limit of normal	

*Elderly patients*

Of the 449 patients in the clinical study of Iclusig, 155 (35%) were ≥ 65 years of age. Compared to patients < 65 years, older patients are more likely to experience adverse reactions.

*Hepatic impairment*

Patients with hepatic impairment may receive the recommended starting dose. Caution is recommended when administering Iclusig to patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

*Renal impairment*

Renal excretion is not a major route of ponatinib elimination. Iclusig has not been studied in patients with renal impairment. Patients with estimated creatinine clearance of ≥ 50 mL/min should be able to safely receive Iclusig with no dosage adjustment. Caution is recommended when administering Iclusig to patients with estimated creatinine clearance of < 50 mL/min, or end-stage renal disease.

*Paediatric population*

The safety and efficacy of Iclusig in patients less than 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

The tablets should be swallowed whole. Patients should not crush or dissolve the tablets. Iclusig may be taken with or without food.

Patients should be advised not to swallow the desiccant canister found in the bottle.

**4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

## 4.4 Special warnings and precautions for use

### Important adverse reactions

#### *Myelosuppression*

Iclusig is associated with severe (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events grade 3 or 4) thrombocytopenia, neutropenia, and anaemia. The frequency of these events is greater in patients with accelerated phase CML (AP-CML) or blast phase CML (BP-CML)/Ph+ ALL than in chronic phase CML (CP-CML). A complete blood count should be performed every 2 weeks for the first 3 months and then monthly or as clinically indicated. Myelosuppression was generally reversible and usually managed by withholding Iclusig temporarily or reducing the dose (see section 4.2).

#### *Vascular occlusion*

Arterial and venous thrombosis and occlusions, including fatal myocardial infarction, stroke, retinal vascular occlusions associated in some cases with permanent visual impairment or vision loss, stenosis of large arterial vessels of the brain, severe peripheral vascular disease, renal artery stenosis (associated with worsening, labile or treatment-resistant hypertension), and the need for urgent revascularization procedures have occurred in Iclusig-treated patients. Patients with and without cardiovascular risk factors, including patients age 50 years or younger, experienced these events. Vascular occlusion adverse events were more frequent with increasing age and in patients with prior history of ischaemia, hypertension, diabetes, or hyperlipidaemia.

The risk of vascular occlusive events is likely to be dose-related (see sections 4.2 and 5.1).

In the phase 2 trial, arterial and venous occlusive adverse reactions have occurred in 23% of patients (treatment-emergent frequencies). Some patients experienced more than 1 type of event. Arterial cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular occlusive adverse reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 9.6%, 7.3%, and 6.9% of Iclusig-treated patients, respectively. Venous occlusive reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 5.0% of patients.

In the phase 2 trial, serious arterial and venous occlusive adverse reactions occurred in 18% of patients (treatment-emergent frequencies). Serious arterial cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular occlusive adverse reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 6.7%, 5.6%, and 5.1% of Iclusig treated patients, respectively. Serious venous occlusive reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 4.5% of patients (see section 4.8).

Iclusig should not be used in patients with a history of myocardial infarction, prior revascularization or stroke, unless the potential benefit of treatment outweighs the potential risk (see sections 4.2 and 4.8). In these patients, alternative treatment options should also be considered before starting treatment with ponatinib.

Before starting treatment with ponatinib, the cardiovascular status of the patient should be assessed, including history and physical examination, and cardiovascular risk factors should be actively managed. Cardiovascular status should continue to be monitored and medical and supportive therapy for conditions that contribute to cardiovascular risk should be optimised during treatment with ponatinib.

Monitoring for evidence of thromboembolism and vascular occlusion should be performed and if decreased vision or blurred vision occurs, an ophthalmic examination (including fundoscopy) should be performed. Iclusig should be interrupted immediately in case of vascular occlusion. A benefit-risk consideration should guide a decision to restart Iclusig therapy (see sections 4.2 and 4.8).

#### *Hypertension*

Hypertension may contribute to risk of arterial thrombotic events, including renal artery stenosis. During Iclusig treatment, blood pressure should be monitored and managed at each clinic visit and hypertension should be treated to normal. Iclusig treatment should be temporarily interrupted if hypertension is not medically controlled (see section 4.2).

In the event of significant worsening, labile or treatment-resistant hypertension, interrupt treatment and consider evaluating for renal artery stenosis.

Treatment-emergent hypertension (including hypertensive crisis) occurred in Iclusig-treated patients. Patients may require urgent clinical intervention for hypertension associated with confusion, headache, chest pain, or shortness of breath.

#### *Congestive Heart Failure*

Fatal and serious heart failure or left ventricular dysfunction occurred in Iclusig-treated patients, including events related to prior vascular occlusive events. Monitor patients for signs or symptoms consistent with heart failure and treat as clinically indicated, including interruption of Iclusig. Consider discontinuation of ponatinib in patients who develop serious heart failure (see sections 4.2 and 4.8).

#### *Pancreatitis and serum lipase*

Iclusig is associated with pancreatitis. The frequency of pancreatitis is greater in the first 2 months of use. Check serum lipase every 2 weeks for the first 2 months and then periodically thereafter. Dose interruption or reduction may be required. If lipase elevations are accompanied by abdominal symptoms, Iclusig should be withheld and patients evaluated for evidence of pancreatitis (see section 4.2). Caution is recommended in patients with a history of pancreatitis or alcohol abuse. Patients with severe or very severe hypertriglyceridemia should be appropriately managed to reduce the risk of pancreatitis.

#### *Hepatotoxicity*

Iclusig may result in elevation in ALT, AST, bilirubin, and alkaline phosphatase. Hepatic failure (including fatal outcome) has been observed. Liver function tests should be performed prior to treatment initiation and monitored periodically, as clinically indicated.

#### *Haemorrhage*

Serious bleeding events and haemorrhage, including fatalities, occurred in Iclusig-treated patients. The incidence of serious bleeding events was higher in patients with AP-CML, BP-CML and Ph+ ALL. Cerebral haemorrhage and gastrointestinal haemorrhage were the most commonly reported serious bleeding events. Most haemorrhagic events, but not all, occurred in patients with grade 3/4 thrombocytopenia. Interrupt Iclusig for serious or severe haemorrhage and evaluate.

#### *Hepatitis B reactivation*

Reactivation of hepatitis B in patients who are chronic carriers of this virus has occurred after these patients received BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors. Some cases resulted in acute hepatic failure or fulminant hepatitis leading to liver transplantation or a fatal outcome.

Patients should be tested for HBV infection before initiating treatment with Iclusig. Experts in liver disease and in the treatment of hepatitis B should be consulted before treatment is initiated in patients with positive hepatitis B serology (including those with active disease) and for patients who test positive for HBV infection during treatment. Carriers of HBV who require treatment with Iclusig should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy (see section 4.8).

#### Medicinal product interactions

Caution should be exercised with concurrent use of Iclusig and moderate and strong CYP3A inhibitors and moderate and strong CYP3A inducers (see section 4.5).

Concomitant use of ponatinib with anti-clotting agents should be approached with caution in patients who may be at risk of bleeding events (see “Myelosuppression” and “Haemorrhage”). Formal studies of ponatinib with anti-clotting medicinal products have not been conducted.

### QT prolongation

The QT interval prolongation potential of Iclusig was assessed in 39 leukaemia patients and no clinically significant QT prolongation was observed (see section 5.1). However, a thorough QT study has not been performed; therefore a clinically significant effect on QT cannot be excluded.

### Special populations

#### *Hepatic impairment*

Patients with hepatic impairment may receive the recommended starting dose. Caution is recommended when administering Iclusig to patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

#### *Renal impairment*

Caution is recommended in when administering Iclusig to patients with estimated creatinine clearance of < 50 mL/min or end-stage renal disease (see section 4.2).

### Lactose

This medicinal product contains lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

### Substances that may increase ponatinib serum concentrations

#### *CYP3A inhibitors*

Ponatinib is metabolized by CYP3A4.

Co-administration of a single 15 mg oral dose of Iclusig in the presence of ketoconazole (400 mg daily), a strong CYP3A inhibitor, resulted in modest increases in ponatinib systemic exposure, with ponatinib AUC<sub>0-∞</sub> and C<sub>max</sub> values that were 78% and 47% higher, respectively, than those seen when ponatinib was administered alone.

Caution should be exercised and a reduction of the starting dose of Iclusig to 30 mg should be considered with concurrent use of strong CYP3A inhibitors such as clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleanomycin, voriconazole, and grapefruit juice.

### Substances that may decrease ponatinib serum concentrations

#### *CYP3A inducers*

Co-administration of a single 45 mg dose of Iclusig in the presence of rifampin (600 mg daily), a strong CYP3A inducer, to 19 healthy volunteers, decreased the AUC<sub>0-∞</sub> and C<sub>max</sub> of ponatinib by 62% and 42%, respectively, when compared to administration of ponatinib alone.

Co-administration of strong CYP3A4 inducers such as carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, and St. John's Wort with ponatinib should be avoided, and alternatives to the CYP3A4 inducer should be sought, unless the benefit outweighs the possible risk of ponatinib underexposure.

### Substances that may have their serum concentrations altered by ponatinib

#### *Transporter substrates*

*In vitro*, ponatinib is an inhibitor of P-gp and BCRP. Therefore, ponatinib may have the potential to increase plasma concentrations of co-administered substrates of P-gp (e.g., digoxin, dabigatran, colchicine, pravastatin) or BCRP (e.g., methotrexate, rosuvastatin, sulfasalazine) and may increase their therapeutic effect and adverse reactions. Close clinical surveillance is recommended when ponatinib is administered with these medicinal products.

### Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing age being treated with Iclusig should be advised not to become pregnant and men being treated with Iclusig should be advised not to father a child during treatment. An effective method of contraception should be used during treatment. It is unknown whether ponatinib affects the effectiveness of systemic hormonal contraceptives. An alternative or additional method of contraception should be used.

### Pregnancy

There are no adequate data from the use of Iclusig in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Iclusig should be used during pregnancy only when clearly necessary. If it is used during pregnancy, the patient must be informed of the potential risk to the foetus.

### Breast-feeding

It is unknown whether Iclusig is excreted in human milk. Available pharmacodynamic and toxicological data cannot exclude potential excretion in human milk. Breast-feeding should be stopped during treatment with Iclusig.

### Fertility

No human data on the effect of ponatinib on fertility are available. In rats, treatment with ponatinib has shown effects on female fertility and male fertility was not affected (see section 5.3). The clinical relevance of these findings to human fertility is unknown.

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Iclusig has a minor influence on the ability to drive and use machines. Adverse reactions such as lethargy, dizziness, and vision blurred have been associated with Iclusig. Therefore, caution should be recommended when driving or operating machines.

## **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

The adverse reactions described in this section were identified in a single-arm, open-label, international, multicenter trial in 449 CML and Ph+ ALL patients who were resistant or intolerant to prior TKI therapy including those with a BCR-ABL T315I mutation. All patients received 45 mg Iclusig once daily. Dose adjustments to 30 mg once daily or 15 mg once daily were allowed for the management of treatment toxicity. At the time of reporting, all ongoing patients had a minimum follow-up of 27 months. The median duration of treatment with Iclusig was 866 days in CP-CML patients, 590 days in AP-CML patients, and 86 days in BP-CML/Ph+ ALL patients. The median dose intensity was 36 mg or, 80% of the expected 45 mg dose.

The most common serious adverse reactions >1% (treatment-emergent frequencies) were pneumonia (6.5%), pancreatitis (5.6%), pyrexia (4.2%), abdominal pain (4.0%), myocardial infarction (3.6%), atrial fibrillation (3.3%), anaemia, (3.3%), platelet count decreased (3.1%), febrile neutropenia (2.9%), cardiac failure (2.0%), lipase increased (1.8%), dyspnea (1.6%), diarrhoea (1.6%), neutrophil count decreased (1.3%), pancytopenia (1.3%), and pericardial effusion (1.3%).

Serious arterial cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular occlusive adverse reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 6.7%, 5.6%, and 5.1% of Iclusig treated patients, respectively. Serious venous occlusive reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 4.5% of patients.

Overall, the most common adverse reactions ( $\geq 20\%$ ) were platelet count decreased, rash, dry skin, and abdominal pain.

Arterial cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular occlusive adverse reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 9.6%, 7.3%, and 6.9% of Iclusig-treated patients, respectively. Venous occlusive reactions (treatment-emergent frequencies) occurred in 5.0% of patients. Overall arterial and venous occlusive adverse reactions have occurred in 23% of Iclusig-treated patients from the phase 2 trial, with serious adverse reactions occurring in 18% of patients. Some patients experienced more than one type of event.

The rates of treatment-related adverse events resulting in discontinuation were 14% in CP-CML, 7% in AP-CML and 4% in BP-CML/Ph+ ALL.

#### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in all CML and Ph+ ALL patients are presented in Table 3. Frequency categories are very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) and uncommon ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ), and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 3 Adverse reactions observed in CML and Ph+ ALL patients – frequency reported by incidence of treatment emergent events**

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	Very common	upper respiratory tract infection
	Common	pneumonia, sepsis, folliculitis
Blood and lymphatic system disorders	Very common	anaemia, platelet count decreased, neutrophil count decreased
	Common	pancytopenia, febrile neutropenia, white blood cell count decreased
Endocrine disorders	Common	hypothyroidism
Metabolism and nutrition disorders	Very common	decreased appetite
	Common	dehydration, fluid retention, hypocalcaemia, hyperglycaemia, hyperuricaemia, hypophosphataemia, hypertriglyceridaemia, hypokalaemia, weight decreased
	Uncommon	tumour lysis syndrome
Psychiatric disorders	Very common	insomnia
Nervous system disorders	Very common	headache, dizziness
	Common	cerebrovascular accident, cerebral infarction, neuropathy peripheral, lethargy, migraine, hyperaesthesia, hypoaesthesia, paraesthesia, transient ischaemic attack
	Uncommon	cerebral artery stenosis
Eye disorders	Common	vision blurred, dry eye, periorbital oedema, eyelid oedema
	Uncommon	retinal vein thrombosis, retinal vein occlusion, retinal artery occlusion, visual impairment

<b>System organ class</b>	<b>Frequency</b>	<b>Adverse reactions</b>
Cardiac disorders	Common	cardiac failure, myocardial infarction, cardiac failure congestive, coronary artery disease, angina pectoris, pericardial effusion, atrial fibrillation, ejection fraction decreased
	Uncommon	myocardial ischemia, acute coronary syndrome, cardiac discomfort, ischemic cardiomyopathy, arteriospasm coronary, left ventricular dysfunction, atrial flutter,
Vascular disorders	Very common	hypertension
	Common	peripheral arterial occlusive disease, peripheral ischaemia, peripheral artery stenosis, intermittent claudication, deep vein thrombosis, hot flush, flushing
	Uncommon	poor peripheral circulation, splenic infarction, embolism venous, venous thrombosis, hypertensive crisis, renal artery stenosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	dyspnoea, cough
	Common	pulmonary embolism, pleural effusion, epistaxis, dysphonia, pulmonary hypertension
Gastrointestinal disorders	Very common	abdominal pain, diarrhoea, vomiting, constipation, nausea, lipase increased
	Common	pancreatitis, blood amylase increased, gastrooesophageal reflux disease, stomatitis, dyspepsia, abdominal distension, abdominal discomfort, dry mouth
	Uncommon	gastric haemorrhage
Hepatobiliary disorders	Very common	alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased
	Common	blood bilirubin increased, blood alkaline phosphatase increased, gamma-glutamyltransferase increased
	Uncommon	hepatotoxicity, hepatic failure, jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	rash, dry skin
	Common	rash pruritic, exfoliative rash, erythema, alopecia, pruritis, skin exfoliation, night sweats, hyperhidrosis, petechia, ecchymosis, pain of skin, dermatitis exfoliative
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	bone pain, arthralgia, myalgia, pain in extremity, back pain, muscle spasms
	Common	musculoskeletal pain, neck pain, musculoskeletal chest pain
Reproductive system and breast disorders	Common	erectile dysfunction
General disorders and administrative site conditions	Very common	fatigue, asthenia, oedema peripheral, pyrexia, pain
	Common	chills, influenza like illness, non-cardiac chest pain, mass, face oedema

#### Description of selected adverse reactions

*Vascular occlusion (see section 4.2 and 4.4).*

Serious vascular occlusion has occurred in patients treated with Iclusig, including cardiovascular, cerebrovascular and peripheral vascular events, and venous thrombotic events. Patients with and

without cardiovascular risk factors, including patients age 50 years or younger, experienced these events. Vascular occlusive adverse events were more frequent with increasing age and in patients with prior history of ischaemia, hypertension, diabetes, or hyperlipidaemia.

#### *Myelosuppression*

Myelosuppression was commonly reported in all patient populations. The frequency of Grade 3 or 4 thrombocytopenia, neutropenia, and anaemia was higher in patients with AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL than in patients with CP-CML (see Table 4). Myelosuppression was reported in patients with normal baseline laboratory values as well as in patients with pre-existing laboratory abnormalities.

Discontinuation due to myelosuppression was infrequent (thrombocytopenia 4.5%, neutropenia and anaemia <1% each).

#### *Hepatitis B reactivation*

Hepatitis B reactivation has been reported in association with BCR-ABL TKIs. Some cases resulted in acute hepatic failure or fulminant hepatitis leading to liver transplantation or a fatal outcome (see section 4.4).

**Table 4 Incidence of clinically relevant grade 3/4\* laboratory abnormalities in ≥2% of patients in any disease group**

Laboratory Test	All Patients (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
<b>Haematology</b>				
Thrombocytopenia (platelet count decreased)	40	35	49	46
Neutropenia (ANC decreased)	34	23	52	52
Leukopenia (WBC decreased)	25	12	37	53
Anaemia (Hgb decreased)	20	8	31	46
Lymphopenia	17	10	25	28
<b>Biochemistry</b>				
Lipase increased	13	12	13	14
Phosphorus decreased	9	9	12	9
Glucose increased	7	7	12	1
ALT increased	6	4	8	7
Sodium decreased	5	5	6	2
AST increased	4	3	6	3
Potassium increased	2	2	1	3
Alkaline phosphatase increased	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Potassium decreased	2	<1	5	2
Amylase increased	3	3	2	3
Calcium decreased	1	<1	2	1
ALT=alanine aminotransferase, ANC=absolute neutrophil count, AST=aspartate aminotransferase, Hgb=haemoglobin, WBC=white blood cell count. *Reported using National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.				

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system listed in [Appendix V](#)**.

## 4.9 Overdose

Isolated reports of unintentional overdose with Iclusig were reported in clinical trials. Single doses of 165 mg and an estimated 540 mg in two patients did not result in any clinically significant adverse reactions. Multiple doses of 90 mg per day for 12 days in a patient resulted in pneumonia, systemic inflammatory response, atrial fibrillation, and asymptomatic, moderate pericardial effusion. Treatment was interrupted, the events resolved, and Iclusig was restarted at 45 mg, once daily. In the event of an overdose of Iclusig, the patient should be observed and appropriate supportive treatment given.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agent, protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE24

Ponatinib is a potent pan BCR-ABL inhibitor with structural elements, including a carbon-carbon triple-bond, that enable high affinity binding to native BCR-ABL and mutant forms of the ABL kinase. Ponatinib inhibits the tyrosine kinase activity of ABL and T315I mutant ABL with  $IC_{50}$  values of 0.4 and 2.0 nM, respectively.

In cellular assays, ponatinib was able to overcome imatinib, dasatinib, and nilotinib resistance mediated by BCR-ABL kinase domain mutations. In preclinical mutagenesis studies, 40 nM was determined as the concentration of ponatinib sufficient to inhibit viability of cells expressing all tested BCR-ABL mutants by >50% (including T315I) and suppress the emergence of mutant clones. In a cell-based accelerated mutagenesis assay, no mutation in BCR-ABL was detected that could confer resistance to 40 nM ponatinib. Ponatinib elicited tumour shrinkage and prolonged survival in mice bearing tumours expressing native or T315I mutant BCR-ABL.

At doses of 30 mg or greater plasma steady state trough concentrations of ponatinib typically exceed 21 ng/mL (40 nM). At doses of 15 mg or greater, 32 of 34 patients (94%) demonstrated a  $\geq 50\%$  reduction of CRK-like (CRKL) phosphorylation, a biomarker of BCR-ABL inhibition, in peripheral blood mononuclear cells. Ponatinib inhibits the activity of other clinically relevant kinases with  $IC_{50}$  values below 20 nM and has demonstrated cellular activity against RET, FLT3, and KIT and members of the FGFR, PDGFR, and VEGFR families of kinases.

#### Clinical efficacy and safety

The safety and efficacy of Iclusig in CML and Ph+ ALL patients who were resistant or intolerant to prior tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy were evaluated in a single-arm, open-label, international, multicenter trial. All patients were administered 45 mg of Iclusig once-daily with the possibility of dose de-escalations and dose interruptions followed by dose resumption and re-escalation. Patients were assigned to one of six cohorts based on disease phase (CP-CML; AP-CML; or BP-CML/Ph+ ALL), resistance or intolerance (R/I) to dasatinib or nilotinib, and the presence of the T315I mutation. The trial is ongoing.

Resistance in CP-CML was defined as failure to achieve either a complete haematological response (by 3 months), a minor cytogenetic response (by 6 months), or a major cytogenetic response (by 12 months) while on dasatinib or nilotinib. CP-CML patients who experienced a loss of response or development of a kinase domain mutation in the absence of a complete cytogenetic response or progression to AP-CML or BP-CML at any time on dasatinib or nilotinib were also considered resistant. Resistance in AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL was defined as failure to achieve either a major haematological response (AP-CML by 3 months, BP-CML/Ph+ ALL by 1 month), loss of major haematological response (at any time), or development of kinase domain mutation in the absence of a major haematological response while on dasatinib or nilotinib.

Intolerance was defined as the discontinuation of dasatinib or nilotinib due to toxicities despite optimal management in the absence of a complete cytogenetic response for CP CML patients or major haematological response for AP CML, BP CML, or Ph+ ALL patients.

The primary efficacy endpoint in CP-CML was major cytogenetic response (MCyR), which included complete and partial cytogenetic responses (CCyR and PCyR). The secondary efficacy endpoints in CP-CML were complete haematological response (CHR) and major molecular response (MMR).

The primary efficacy endpoint in AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL was major haematological response (MaHR), defined as either a complete haematological response (CHR) or no evidence of leukaemia (NEL). The secondary efficacy endpoints in AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL were MCyR and MMR.

For all patients, additional secondary efficacy endpoints included: confirmed MCyR, time to response, duration of response, progression free survival, and overall survival.

The trial enrolled 449 patients of which 444 were eligible for analysis: 267 CP-CML patients (R/I Cohort: n=203, T315I Cohort: n=64), 83 AP-CML patients (R/I Cohort: n=65, T315I Cohort: n=18), 62 BP-CML (R/I Cohort: n=38, T315I Cohort: n=24), and 32 Ph+ ALL patients (R/I Cohort: n=10, T315I Cohort: n=22). A prior MCyR or better (MCyR, MMR, or CMR) to dasatinib or nilotinib was only achieved in 26% patients with CP-CML and a prior MaHR or better (MaHR, MCyR, MMR, or CMR) was only achieved in 21%, and 24% of AP-CML, and BP-CML/Ph+ALL patients, respectively. Baseline demographic characteristics are described in Table 5 below.

**Table 5 Demographics and disease characteristics**

Patient characteristics at entry	Total safety population N=449
<b>Age</b>	
Median, years (range)	59 (18 - 94)
<b>Gender, n (%)</b>	
Male	238 (53%)
<b>Race, n (%)</b>	
Asian	59 (13%)
Black/African American	25 (6%)
White	352 (78%)
Other	13 (3%)
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>	
ECOG=0 or 1	414 (92%)
<b>Disease history</b>	
Median time from diagnosis to first dose, years (range)	6.09 (0.33 - 28.47)
Resistant to Prior TKI Therapy <sup>a*</sup> , n (%)	374 (88%)
Prior TKI therapy– number of regimens, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
BCR-ABL mutation detected at entry, n (%) <sup>b</sup>	
None	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
<sup>a*</sup> of 427 patients reporting prior TKI therapy with dasatinib or nilotinib	
<sup>b</sup> Of the patients with one or more BCR-ABL kinase domain mutations detected at entry, 37 unique mutations were detected.	

Overall, 55% of patients had one or more BCR-ABL kinase domain mutation at entry with the most frequent being: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) and E359V (4%). In 67% of CP-CML patients in the R/I cohort, no mutations were detected at study entry.

Efficacy results are summarized in Table 6, Table 7, and Table 8.

**Table 6 Efficacy of Iclusig in resistant or intolerant chronic phase CML patients**

	Overall (N=267)	Resistant or Intolerant	
		R/I Cohort (N=203)	T315I Cohort (N=64)
<b>Cytogenetic Response</b>			
Major (MCyR) <sup>a</sup> % (95% CI)	56% (50-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Complete (CCyR) % (95% CI)	46% (40-53)	40% (34-48)	66% (53-77)
<b>Major Molecular Response<sup>b</sup></b> % (95% CI)	38% (32-44)	32% (26-39)	58% (45-70)
<p><sup>a</sup> Primary endpoint for CP-CML Cohorts was MCyR, which combines both complete (No detectable Ph+ cells) and partial (1% to 35% Ph+ cells) cytogenetic responses.</p> <p><sup>b</sup> Measured in peripheral blood. Defined as a <math>\leq 0.1\%</math> ratio of BCR-ABL to ABL transcripts on the International Scale (IS) (ie, <math>\leq 0.1\%</math> BCR-ABL<sup>IS</sup>; patients must have the b2a2/b3a2 (p210) transcript), in peripheral blood measured by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (qRT PCR).</p> <p>Database cutoff date 06 January 2014</p>			

CP-CML patients who received fewer prior TKIs attained higher cytogenetic, haematological, and molecular responses. Of the CP-CML patients previously treated with one, two, three or four prior TKIs, 75% (12/16), 67% (66/98), 45% (64/141), and 58% (7/12) achieved a MCyR while on Iclusig, respectively.

Of the CP-CML patients with no mutation detected at entry, 49% (66/136) achieved a MCyR.

For every BCR-ABL mutation detected in more than one CP-CML patient at entry, a MCyR was achieved following treatment with Iclusig.

In CP-CML patients who achieved MCyR, the median time to MCyR was 84 days (range: 49 to 334 days) and in patients who achieved MMR, the median time to MMR was 168 days (range: 55 to 965 days). At the time of updated reporting with minimum follow-up for all ongoing patients of 27 months, the median durations of MCyR and MMR had not yet been reached. Based on the Kaplan-Meier estimates, 87% (95% CI: [78%–92%]) of CP-CML (median duration of treatment: 866 days) patients who achieved a MCyR and 66% (95% CI: [55%- 75%]) of CP-CML patients who achieved a MMR are projected to maintain that response at 24 months.

**Table 7 Efficacy of Iclusig in resistant or intolerant advanced phase CML patients**

	Accelerated Phase CML			Blast Phase CML		
	Overall (N=83)	Resistant or Intolerant		Overall (N=62)	Resistant or Intolerant	
		R/I Cohort (N=65)	T315I Cohort (N=18)		R/I Cohort (N=38)	T315I Cohort (N=24)
<b>Haematological Response Rate</b>						
Major <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20 – 44)	32% (18 – 49)	29% (13 – 51)
Complete <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	49% (38-61)	48% (35-61)	33% (13-59)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Major Cytogenetic Response <sup>c</sup> % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
<sup>a</sup> Primary endpoint for AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL Cohorts was MaHR, which combines complete haematological responses and no evidence of leukaemia. <sup>b</sup> CHR: WBC ≤ institutional ULN, ANC ≥1000/mm <sup>3</sup> , platelets ≥100,000/mm <sup>3</sup> , no blasts or promyelocytes in peripheral blood, bone marrow blasts ≤5%, <5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils <5% in peripheral blood, No extramedullary involvement (including no hepatomegaly or splenomegaly). <sup>c</sup> MCyR combines both complete (No detectable Ph+ cells) and partial (1% to 35% Ph+ cells) cytogenetic responses. Database cutoff date 06 January 2014						

**Table 8 Efficacy of Iclusig in resistant or intolerant Ph+ ALL patients**

	Overall (N=32)	Resistant or Intolerant	
		R/I Cohort (N=10)	T315I Cohort (N=22)
<b>Haematological Response Rate</b>			
Major <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Complete <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Major Cytogenetic Response <sup>c</sup> % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
<sup>a</sup> Primary endpoint for AP-CML and BP-CML/Ph+ ALL Cohorts was MaHR, which combines complete haematological responses and no evidence of leukaemia. <sup>b</sup> CHR: WBC ≤ institutional ULN, ANC ≥1000/mm <sup>3</sup> , platelets ≥100,000/mm <sup>3</sup> , no blasts or promyelocytes in peripheral blood, bone marrow blasts ≤5%, <5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils <5% in peripheral blood, No extramedullary involvement (including no hepatomegaly or splenomegaly). <sup>c</sup> MCyR combines both complete (No detectable Ph+ cells) and partial (1% to 35% Ph+ cells) cytogenetic responses. Database cutoff date 06 January 2014			

The median time to MaHR in patients with AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL was 21 days (range: 12 to 176 days), 29 days (range: 12 to 113 days), and 20 days (range: 11 to 168 days), respectively. At the

time of updated reporting with minimum follow-up for all ongoing patients of 27 months, the median duration of MaHR for AP-CML (median duration of treatment: 590 days), BP-CML (median duration of treatment: 89 days), and Ph+ ALL (median duration of treatment: 81 days) patients was estimated as 13.1 months (range: 1.2 to 35.8+ months), 6.1 months (range: 1.8 to 31.8+ months), and 3.3 months (range: 1.8 to 13.0 months), respectively.

For all patients in the phase 2 trial, the dose intensity-safety relationship indicated that there are significant increases in grade  $\geq 3$  adverse events (cardiac failure, arterial thrombosis, hypertension, thrombocytopenia, pancreatitis, neutropenia, rash, ALT increase, AST increase, lipase increase, myelosuppression) over the dose range of 15 to 45 mg once-daily.

The analysis of the dose intensity-safety relationship in the phase 2 trial concluded that after adjusting for covariates, the overall dose intensity is significantly associated with an increased risk of vascular occlusion, with an odds ratio of approximately 1.6 for each 15 mg increase. In addition, results from logistic regression analyses of data from patients in the phase 1 trial, suggest a relationship between systemic exposure (AUC) and occurrence of arterial thrombotic events. A reduction in dose is therefore expected to reduce the risk of vascular occlusive events, however, the analysis suggested that there may be a ‘carry over’ effect of higher doses such that it might take up to several months before a dose reduction manifests in risk reduction. Other covariates that show a statistically significant association with the occurrence of vascular occlusive events in this analysis are medical history of ischemia and age.

#### Dose reduction in CP-CML patients

In the phase 2 trial, dose reductions were recommended following adverse events; in addition in October 2013 new recommendations for prospective dose reduction in all CP-CML patients in the absence of adverse events were introduced in this trial with the aim of reducing the risk of vascular occlusive events.

#### *Safety*

In the phase 2 trial, 87 CP-CML patients achieved MCyR at a dose of 45 mg, 45 CP-CML patients achieved MCyR after a dose reduction to 30 mg, mostly for adverse events.

Vascular occlusive events occurred in 44 of these 132 patients. Most of these events occurred at the dose at which the patient achieved MCyR; fewer events occurred after dose reduction.

**Table 9 Vascular Occlusive First Adverse Events in CP-CML Patients who Achieved MCyR at 45 mg or 30 mg (data extraction 7 April 2014)**

	Most Recent Dose at Onset of First Vascular Occlusive Event		
	45 mg	30 mg	15 mg
<b>Achieved MCyR at 45 mg (N=87)</b>	19	6	0
<b>Achieved MCyR at 30 mg (N=45)</b>	1	13	5

#### *Efficacy*

Preliminary data from the phase 2 trial are available on the maintenance of response (MCyR and MMR) in all CP-CML patients who underwent dose reduction for any reason. Table 10 shows these data for patients who achieved MCyR and MMR at 45 mg; similar data are available for patients who achieved MCyR and MMR at 30 mg.

The majority of patients who underwent dose reduction maintained response (MCyR and MMR) for the duration of currently available follow-up. Most patients who ultimately reduced dose to 15 mg initially had their dose reduced to 30 mg for a period. A proportion of patients did not undergo any dose reduction, based on an individual benefit-risk assessment.

Further data on maintenance of response are required in order to make a formal recommendation for dose modifications in the absence of an adverse event as a risk minimisation strategy (see sections 4.2 and 4.4).

**Table 10 Maintenance of response in CP-CML patients who achieved MCyR or MMR at 45 mg dose (data extraction 7 April 2014)**

	Achieved MCyR at 45 mg (N=87)		Achieved MMR at 45 mg (N=63)	
	Number of Patients	Maintained MCyR	Number of Patients	Maintained MMR
<b>No Dose Reduction</b>	23	18 (78%)	18	11 (61%)
<b>Dose reduction to 30 mg only</b>	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 day reduction at 30 mg	21	20 (95%)	11	10 (91%)
≥ 180 day reduction at 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 day reduction at 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
<b>Any dose reduction to 15 mg</b>	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 day reduction at 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 day reduction at 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 day reduction at 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

The anti-leukaemic activity of Iclusig was also evaluated in a phase 1 dose escalation study that included 65 CML and Ph+ ALL patients; the study is ongoing. Of 43 CP-CML patients, 31 CP-CML patients achieved a MCyR with a median duration of follow-up of 25.3 months (range: 1.7 to 38.4 months). At the time of reporting, 25 CP-CML patients were in MCyR (median duration of MCyR had not been reached).

#### Cardiac electrophysiology

The QT interval prolongation potential of Iclusig was assessed in 39 leukaemia patients who received 30 mg, 45 mg, or 60 mg Iclusig once daily. Serial ECGs in triplicate were collected at baseline and at steady state to evaluate the effect of ponatinib on QT intervals. No clinically significant changes in the mean QTc interval (i.e., > 20 ms) from baseline were detected in the study. In addition, the pharmacokinetic-pharmacodynamic models show no exposure-effect relationship, with an estimated QTcF mean change of -6.4 ms (upper confidence interval -0.9 ms) at  $C_{max}$  for the 60 mg group.

#### Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Iclusig in children from birth to less than 1 year in CML and Ph+ ALL. The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Iclusig in paediatric patients from 1 year to less than 18 years in CML and Ph+ ALL (see section 4.2 for information on paediatric use).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

#### Absorption

Peak concentrations of ponatinib are observed approximately 4 hours after oral administration. Within the range of clinically relevant doses evaluated in patients (15 mg to 60 mg), ponatinib exhibited dose proportional increases in both  $C_{max}$  and AUC. The geometric mean (CV%)  $C_{max}$  and  $AUC_{(0-t)}$  exposures achieved for ponatinib 45 mg daily at steady state were 77 ng/mL (50%) and 1296 ng•hr/mL (48%), respectively. Following either a high-fat and low-fat meal, plasma ponatinib exposures ( $C_{max}$  and AUC) were not different versus fasting conditions. Iclusig may be administered with or without food. Co-administration of Iclusig with a potent inhibitor of gastric acid secretion resulted in a minor reduction in ponatinib  $C_{max}$  without a reduction in  $AUC_{0-\infty}$ .

#### Distribution

Ponatinib is highly bound (>99%) to plasma proteins *in vitro*. The blood/plasma ratio of ponatinib is 0.96. Ponatinib is not displaced by concomitant administration of ibuprofen, nifedipine, propranolol, salicylic acid, or warfarin. At daily doses of 45 mg, the geometric mean (CV%) apparent steady state volume of distribution is 1101 L (94%) suggesting that ponatinib is extensively distributed in the extravascular space. *In vitro* studies suggested that ponatinib is either not a substrate or is a weak substrate for both P-gp and breast cancer resistance protein BCRP. Ponatinib is not a substrate for the

human organic anion transporting polypeptides OATP1B1, OATP1B3 and the organic cation transporter OCT-1.

#### Biotransformation

Ponatinib is metabolized to an inactive carboxylic acid by esterases and/or amidases, and metabolized by CYP3A4 to an N-desmethyl metabolite that is 4 times less active than ponatinib. The carboxylic acid and the N-desmethyl metabolite comprise 58% and 2% of the circulating levels of ponatinib, respectively.

At therapeutic serum concentrations, ponatinib did not inhibit OATP1B1 or OATP1B3, OCT1 or OCT2, organic anion transporters OAT1 or OAT3, or bile salt export pump (BSEP) *in vitro*. Therefore, clinical medicinal product interactions are unlikely to occur as a result of ponatinib-mediated inhibition of substrates for these transporters. *In vitro* studies indicate that clinical medicinal product interactions are unlikely to occur as a result of ponatinib-mediated inhibition of the metabolism of substrates for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A or CYP2D6.

An *in vitro* study in human hepatocytes indicated that clinical medicinal product interactions are also unlikely to occur as a result of ponatinib-mediated induction of the metabolism of substrates for CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A.

#### Elimination

Following single and multiple 45 mg doses of Iclusig, the terminal elimination half-life of ponatinib was 22 hours, and steady state conditions are typically achieved within 1 week of continuous dosing. With once-daily dosing, plasma exposures of ponatinib are increased by approximately 1.5-fold between first dose and steady state conditions. Although plasma ponatinib exposures increased to steady-state levels with continuous dosing, a population pharmacokinetic analysis predicts a limited increase in apparent oral clearance within the first two weeks of continuous dosing, which is not considered clinically relevant. Ponatinib is mainly eliminated via faeces. Following a single oral dose of [<sup>14</sup>C]-labeled ponatinib, approximately 87% of the radioactive dose is recovered in the faeces and approximately 5% in the urine. Unchanged ponatinib accounted for 24% and <1% of the administered dose in faeces and urine, respectively, with the remainder of the dose comprising metabolites.

#### Renal impairment

Iclusig has not been studied in patients with renal impairment. Although renal excretion is not a major route of ponatinib elimination, the potential for moderate or severe renal impairment to affect hepatic elimination has not been determined (see section 4.2).

#### Hepatic impairment

A single dose of 30 mg ponatinib was administered to patients with mild, moderate, or severe hepatic impairment and to healthy volunteers with normal hepatic function. Ponatinib  $C_{max}$  was comparable in patients with mild hepatic impairment and healthy volunteers with normal hepatic function. In patients with moderate or severe hepatic impairment, ponatinib  $C_{max}$  and  $AUC_{0-\infty}$  were lower and ponatinib plasma elimination half-life was longer in patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment but not clinically significantly different than in healthy volunteers with normal hepatic function.

*In vitro* data showed no difference in plasma protein binding in plasma samples of healthy subjects and hepatically impaired (mild, moderate and severe) subjects. Compared to healthy volunteers with normal liver function, no major differences in ponatinib PK were observed in patients with varying degrees of hepatic impairment. A reduction of the starting dose of Iclusig in patients with hepatic impairment is not necessary (see sections 4.2 and 4.4).

#### Intrinsic factors affecting ponatinib pharmacokinetics

No specific studies have been performed to evaluate the effects of gender, age, race, and body weight on ponatinib pharmacokinetics. An integrated population pharmacokinetic analysis completed for ponatinib suggests that age may be predictive of variability for ponatinib apparent oral clearance (CL/F). Gender, race and body weight were not predictive in explaining ponatinib pharmacokinetic intersubject variability.

### 5.3 Preclinical safety data

Iclusig has been evaluated in safety pharmacology, repeat-dose toxicity, genotoxicity, reproductive toxicity, phototoxicity and carcinogenicity studies.

Ponatinib did not exhibit genotoxic properties when evaluated in the standard *in vitro* and *in vivo* systems.

Adverse reactions not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use are described below.

Depletion of lymphoid organs was observed in repeat-dose toxicity studies in rats and cynomolgus monkeys. The effects were shown to be reversible after withdrawal of the treatment.

Hyper-/hypoplastic changes of the chondrocytes in the physis were noted in repeat-dose toxicity studies in rats.

In rats, inflammatory changes accompanied by increases in neutrophils, monocytes, eosinophils, and fibrinogen levels were found in the preputial and clitoral glands following chronic dosing.

Skin changes in the form of crusts, hyperkeratosis, or erythema were observed in toxicity studies in cynomolgus monkeys. Dry flaky skin was observed in toxicity studies in rats.

In a study in rats, diffuse corneal edema with neutrophilic cell infiltration, and hyperplastic changes in the lenticular epithelium suggestive of a mild phototoxic reaction were observed in animals treated with 5 and 10 mg/kg ponatinib

In cynomolgus monkeys, systolic heart murmurs with no macroscopic or microscopic correlates were noted in individual animals treated with 5 and 45 mg/kg in the single dose toxicity study and at 1, 2.5 and 5 mg/kg in the 4-week repeat-dose toxicity study. The clinical relevance of this finding is unknown.

In cynomolgus monkeys, thyroid gland follicular atrophy mostly accompanied by a reduction in T3 levels and a tendency toward increased TSH levels were observed in the 4-week repeat-dose toxicity study in cynomolgus monkeys.

Ponatinib-related microscopic findings in the ovaries (increased follicular atresia) and testes (minimal germ cell degeneration) in animals treated with 5 mg/kg ponatinib were noted in repeat-dose toxicity studies in cynomolgus monkeys.

Ponatinib at doses of 3, 10, and 30 mg/kg produced increases in urine output and electrolyte excretions and caused a decrease in gastric emptying in safety pharmacology studies in rats.

In rats, embryo-foetal toxicity in the form of post-implantation loss, reduced foetal body weight, and multiple soft tissue and skeletal alterations were observed at maternal toxic dosages. Multiple foetal soft tissue and skeletal alterations were also observed at maternal nontoxic dosages.

In a fertility study in male and female rats, female fertility parameters were reduced at dose levels corresponding to human clinical exposures. Evidence for pre- and post-implantation loss of embryos was reported in female rats and ponatinib may therefore impair female fertility. There were no effects on male rat fertility parameters. The clinical relevance of these findings on human fertility is unknown.

In juvenile rats, mortality related to inflammatory effects was observed in animals treated with 3 mg/kg/day, and reductions in body weight gain were observed at doses of 0.75, 1.5 and 3 mg/kg/day

during the pre-weaning and early post-weaning treatment phases. Ponatinib did not adversely affect important developmental parameters in the juvenile toxicity study.

In a two-year carcinogenicity study in male and female rats, oral administration of ponatinib at 0.05, 0.1 and 0.2 mg/kg/day in males and at 0.2 and 0.4 mg/kg/day in females did not result in any tumorigenic effects. The 0.8 mg/kg/day dose in females resulted in a plasma exposure level generally lower or equivalent to the human exposure at the range of dose from 15 mg to 45 mg daily. A statistically significant increased incidence of squamous cell carcinoma of the clitoral gland was observed at that dose. The clinical relevance of this finding for humans is not known.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Tablet core

Lactose monohydrate  
Microcrystalline cellulose  
Sodium starch glycolate  
Colloidal anhydrous silica  
Magnesium stearate

#### Tablet coating

Talc  
Macrogol 4000  
Poly(vinyl alcohol)  
Titanium dioxide (E171)

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

2 years.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store in the original container in order to protect from light.

The bottle contains one sealed canister containing a molecular sieve desiccant. Keep the canister in the bottle.

### **6.5 Nature and contents of container**

High density polyethylene (HDPE) bottles with screw-top closures, containing either 30 or 90 film-coated tablets, together with one plastic canister containing a molecular sieve desiccant.

Not all pack sizes may be marketed.

### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

#### Disposal

No special requirements for disposal.

## Handling

Patients should be advised not to swallow the desiccant canister found in the bottle.

### **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
United Kingdom

### **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/13/839/003  
EU/1/13/839/004

### **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 1 July 2013

### **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

付録 I  
製品特性概要

▼本剤を対象として、更に一層のモニタリングを行う。これにより、新たな安全性情報を迅速に特定できるようになる。医療従事者は、副作用が疑われた場合は必ず報告すること。副作用の報告方法については4.8項を参照のこと。

## 1. 製品名

Iclusig 15 mg フィルムコーティング錠

## 2. 組成・成分

1錠中にポナチニブ 15 mg を含有する（ポナチニブ塩酸塩として配合）。

影響があることが知られている添加剤

1錠中に乳糖水和物 40 mg を含有する。

添加物の全一覧に関しては、6.1項を参照。

## 3. 剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）

直径が約 6 mm の、白色、両凸面、円形のフィルムコーティング錠で、片面に「A5」の刻印がある。

## 4. 臨床的特性

### 4.1 効能・効果

Iclusig は以下の成人患者に適応される。

- ダサチニブまたはニロチニブに抵抗性を示す、あるいはダサチニブまたはニロチニブに不耐容を示し、その後のイマチニブによる治療が臨床的に不適切である、または T315I 変異を有する、慢性期、移行期、または急性転化期の慢性骨髄性白血病（CML）患者
- ダサチニブに抵抗性を示す、あるいはダサチニブに不耐容を示し、その後のイマチニブによる治療が臨床的に不適切である、または T315I 変異を有するフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）患者

投与開始前の心血管状態の評価については 4.2 項、代替治療の検討を要する状況については 4.4 項を参照のこと。

### 4.2 用法・用量及び投与方法

投与は、白血病患者の診断と治療の経験がある医師が開始すること。投与中、臨床的に必要な場合は、血小板輸血及び造血因子などの血液学的支持療法を使用すること。

ポナチニブの投与を開始する前に、既往歴及び身体的検査を含む、心血管の評価を実施し、心血管リスク因子を積極的に管理すること。ポナチニブの投与期間中は、心血管の観察を継続し、心血管リスクの一因となる病態の薬物療法及び支持療法を最適化すること。

## 用法・用量

推奨開始用量はポナチニブとして 45 mg を 1 日 1 回投与する。標準用量である 45 mg 1 日 1 回投与には、45 mg フィルムコーティング錠を利用できる。疾患進行又は許容できない毒性の所見が認められない限り、投与を継続すること。

標準的な臨床ガイドラインに従って効果を観察すること。

3 ヶ月後（90 日後）までに血液学的完全奏効が得られない場合は、ポナチニブの投与中止を考慮すること。

血管閉塞性事象のリスクは用量依存的である可能性が高い。細胞遺伝学的大奏効を達成した慢性期（CP）CML 患者への（有害事象がない場合の）投与量減量は正式に推奨するにはデータが十分とは言えない。減量を考慮する場合は、心血管リスク、ポナチニブ投与の副作用、細胞遺伝学的奏効到達期間、及び BCR-ABL 転写物の値を考慮して患者ごとのベネフィット・リスク評価を行うこと（4.4 項及び 5.1 項参照）。減量を行う場合は、その反応を十分に観察することが望ましい。

## 毒性の管理：

血液学的毒性及び非血液学的毒性の管理には、用量調節又は投与中断を考慮すること。重度の副作用が生じた場合は休薬すること。

副作用が回復するか、又は副作用の重症度が低下した場合は、臨床上適切と判断される場合には、Iclusig の投与を再開し、副作用発現前の 1 日用量まで漸増しても差し支えない。

30 mg 又は 15 mg の 1 日 1 回投与には、15 mg 及び 30 mg フィルムコーティング錠を利用できる。

## 骨髄抑制

白血病と関連のない好中球減少症（ANC\* <  $1.0 \times 10^9/L$ ）及び血小板減少症（血小板数 <  $50 \times 10^9/L$ ）に対する用量調節法を表 1 に示す。

表 1 骨髄抑制に対する用量調節

ANC* < $1.0 \times 10^9/L$ 又は 血小板数 < $50 \times 10^9/L$	初回発現時： ● 休薬し、ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ に回復後、当初の用量である 45 mg で再開する。
	2 回目発現時： ● 休薬し、ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ に回復後、30 mg で再開する。
	3 回目発現時： ● 休薬し、ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ に回復後、15 mg で再開する。
*ANC = 好中球絶対数	

## 血管閉塞

動脈閉塞性事象又は静脈閉塞性事象の発現が疑われた場合は、Iclusig の投与を直ちに中断する。当該事象の回復後、ベネフィット・リスクを考慮し、Iclusig の投与を再開するかどうか（4.4 項及び 4.8 項参照）を決定すること。

高血圧が動脈血栓性事象リスクの一因となることがある。薬物療法によって高血圧をコントロールできない場合は、Iclusig の投与を一時的に中断すること。

## 脾炎

脾臓の副作用に対する推奨用量調節法を表 2 に示す。

表2 膵炎及びリパーゼ/アミラーゼ増加に対する用量調節

グレード2の膵炎及び/又は無症候性のリパーゼ/アミラーゼ増加	同用量で投与を継続する。
グレード3又は4の無症候性のリパーゼ/アミラーゼ増加 (>2.0 × IULN*) のみ	45 mg で発現したとき： <ul style="list-style-type: none"> <li>休薬し、グレード1以下 (&lt;1.5 × IULN) に回復後、30 mg で再開する。</li> </ul> 30 mg で再発したとき： <ul style="list-style-type: none"> <li>休薬し、グレード1以下 (&lt;1.5 × IULN) に回復後、15 mg で再開する。</li> </ul> 15 mg で再発したとき： <ul style="list-style-type: none"> <li>投与中止を考慮する。</li> </ul>
グレード3の膵炎	45 mg で発現したとき： <ul style="list-style-type: none"> <li>休薬し、グレード2未満に回復後、30 mg で再開する。</li> </ul> 30 mg で再発したとき： <ul style="list-style-type: none"> <li>休薬し、グレード2未満に回復後、15 mg で再開する。</li> </ul> 15 mg で再発したとき： <ul style="list-style-type: none"> <li>投与中止を考慮する。</li> </ul>
グレード4の膵炎	投与を中止する。
*IULN = 施設基準値上限	

#### 高齢患者

Iclusig の臨床試験において、449 例中 155 例 (35%) が 65 歳以上であった。65 歳未満と比較して、65 歳以上の患者では副作用が発現しやすかった。

#### 肝障害

肝機能障害患者に推奨開始用量を投与して差し支えない。重度の肝機能障害患者に Iclusig を投与する場合は注意すること (5.2 項参照)。

#### 腎障害

腎臓からの排泄はポナチニブの主たる排泄経路ではない。腎機能障害患者を対象とする Iclusig の試験は実施していない。推定クレアチニンクリアランス値が 50 mL/分以上の場合は、用量調節を行わずに Iclusig を安全に投与できる。推定クレアチニンクリアランス値が 50 mL/分未満の患者又は末期腎臓病が認められる患者に Iclusig を投与する場合は、注意すること。

#### 小児集団

18 歳未満の患者に対する Iclusig の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

#### 投与方法

錠剤をそのまま飲み込む。錠剤を砕いたり、溶かしたりしないこと。Iclusig は食事に関係なく服用できる。

ボトル内の乾燥剤容器を飲み込まないよう患者に指導すること。

### 4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載された添加物に対し過敏症のある患者

### 4.4 特別な警告及び使用上の注意

#### 重要な副作用

##### 骨髄抑制

Iclusig は重度の (NCI-CTCAE グレード 3 又は 4) 血小板減少症、好中球減少症、及び貧血を伴うことがある。これらの事象の発現率は、慢性期 CML (CP-CML) 患者に比べて、移行期 CML (AP-CML) 患者又は急性転化期 CML (BP-CML) /Ph+ ALL 患者で高い。投与開始から 3 ヶ月間は 2 週間ごと、そ

れ以降は毎月又は臨床上の必要性に応じて全血球数算定を実施すること。骨髄抑制は一般に可逆性であり、通常、Iclusigを一時的に休薬するか、又は減量することで管理できた（4.2項参照）。

### 血管閉塞

Iclusig 投与患者において、動脈及び静脈の血栓症及び閉塞〔致命的な心筋梗塞、脳卒中、永続的な視力障害又は失明を伴うことがある網膜血管閉塞、大脳動脈血管狭窄、重度の末梢血管疾患、腎動脈狭窄症（高血圧の悪化、不安定高血圧又は治療抵抗性の高血圧を伴う）、及び緊急血管再建術が必要な場合を含む〕が発現した。心血管リスク因子の有無を問わず、50歳以下の患者を含め、これらの事象が発現した。血管閉塞性有害事象は加齢に伴い発現率が高まった。また、虚血、高血圧、糖尿病、又は高脂血症の既往歴を有する患者で発現率が高かった。

血管閉塞性事象のリスクは用量依存的である可能性が高い（4.2項及び5.1項参照）。

第II相試験で、患者の23%（治験薬投与下での発現率）に動脈及び静脈閉塞性副作用が発現した。一部の患者では2種類以上の事象が発現した。心血管、脳血管、及び末梢血管の動脈閉塞性副作用（治験薬投与下での発現率）は、Iclusig 投与患者のそれぞれ9.6%、7.3%、及び6.9%に発現した。静脈閉塞性副作用（治験薬投与下での発現率）は5.0%に発現した。

第II相試験で、患者の18%（治験薬投与下での発現率）に重篤な動脈及び静脈閉塞性副作用が発現した。心血管、脳血管、及び末梢血管の重篤な動脈閉塞性副作用（治験薬投与下での発現率）は、Iclusig 投与患者のそれぞれ6.7%、5.6%、及び5.1%に発現した。重篤な静脈閉塞性副作用（治験薬投与下での発現率）は4.5%に発現した（4.8項参照）。

本剤投与により期待されるベネフィットが潜在的なリスクを上回らない限り、心筋梗塞の既往歴、血管再建術による治療歴又は脳卒中の既往歴のある患者にIclusigを投与しないこと。（4.2項及び4.8項参照）。このような患者においては、ポナチニブの投与開始前に代替治療の選択を検討すること。

ポナチニブの投与を開始する前に、既往歴及び身体的検査を含む、心血管の評価を実施し、心血管リスク因子を積極的に管理すること。ポナチニブの投与期間中は、心血管の観察を継続し、心血管リスクの一因となる病態の薬物療法及び支持療法を最適化すること。

血栓塞栓症及び血管閉塞の所見がないか観察を行い、視力低下や霧視が発現した場合は眼科検査（眼底検査を含む）を行うこと。血管閉塞が認められた場合は、Iclusigの投与を直ちに中断すること。ベネフィット・リスクを考慮し、Iclusigの投与を再開するかどうか（4.2項及び4.8項参照）を決定すること。

### 高血圧

高血圧が腎動脈狭窄症を含む動脈血栓性事象リスクの一因となることがある。Iclusigの投与期間中は、各来院時に必ず血圧の観察と管理を行い、高血圧が認められた場合は正常化するまで治療を行うこと。薬物療法によって高血圧をコントロールできない場合は、Iclusigの投与を一時的に中断すること（4.2項参照）。

高血圧の著しい悪化、不安定高血圧又は治療抵抗性の高血圧が認められた場合は、治療を中断し、腎動脈狭窄症の評価を考慮すること。

治験薬投与下の高血圧（高血圧クリーズを含む）がIclusig投与患者で発現した。錯乱、頭痛、胸痛、又は息切れを伴う高血圧が生じた場合は、緊急に臨床的介入が必要になることがある。

### うっ血性心不全

Iclusig 投与患者で、致命的及び重篤な心不全又は左室機能不全（血管閉塞性事象の既往歴と関連する事象を含む）が発現した。心不全に一致する徴候又は症状がないか観察を行い、臨床上の必要性に応じて、Iclusigの投与中断を含む処置を行うこと。重篤な心不全が生じた場合はポナチニブの投与中止を考慮すること（4.2項及び4.8項参照）。

### 膵炎及び血清リパーゼ

Iclusig は膵炎を伴うことがある。投与開始から 2 ヶ月間は膵炎の発現率が高い。投与開始から 2 ヶ月間は 2 週間ごと、それ以降は定期的に血清リパーゼ値を確認すること。投与中断又は減量が必要になることがある。リパーゼ増加が腹部症状を伴う場合は、Iclusig を休業し、膵炎の所見が無いか評価すること（4.2 項参照）。膵炎又はアルコール乱用の既往歴がある場合は注意することが望ましい。重度の又は非常に重度である高トリグリセリド血症がある場合は、適切な管理を行い、膵炎リスクを低減させること。

### 肝毒性

Iclusig によってアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ビリルビン、及びアルカリホスファターゼが増加することがある。肝障害（致命的転帰を含む）が認められている。投与開始前に肝機能検査を実施し、臨床上の必要性に応じて定期的に肝機能検査値を観察すること。

### 出血

Iclusig 投与患者において、重篤な出血事象及び出血（死亡例を含む）が発現した。重篤な出血事象の発現率は AP-CML、BP-CML 及び Ph+ ALL 患者で高かった。最も多く報告された重篤な出血事象は脳出血及び胃腸出血であった。すべての出血事象がこれに当てはまるわけではないが、ほとんどの出血事象はグレード 3 又は 4 の血小板減少症が認められる患者に発現した。重篤又は重度の出血が生じた場合は Iclusig の投与を中断し、評価を行うこと。

### B 型肝炎再燃

B 型肝炎ウイルスの慢性的キャリアを有する患者において、BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤の投与後に、B 型肝炎の再燃が発現した。肝移植又は致命的転帰に至る急性肝不全又は劇症肝炎が一部の患者に認められた。

Iclusig の投与開始前に、HBV 感染のスクリーニングを実施すること。投与開始前に B 型肝炎血清学的検査が陽性（活動性疾患を有するものを含む）であった患者、及び投与中に HBV 感染検査が陽性であった患者については、肝疾患及び B 型肝炎の治療を専門とする医師に相談すること。Iclusig による治療を必要とする HBV 感染を有する患者は、治療期間中及び治療終了後の数ヶ月間において、活動性の HBV 感染の徴候及び症状について十分なモニタリングを実施すること（4.8 項参照）。

### 薬物相互作用

Iclusig とチトクロム P450 3A（CYP3A）の中等度及び強力な阻害薬、並びに CYP3A の中等度及び強力な誘導薬を投与する場合には注意すること（4.5 項参照）。

出血事象のリスクがある患者に対しポナチニブと抗凝固薬を併用投与する場合は、慎重に行うこと（「骨髄抑制」及び「出血」参照）。抗凝固薬との併用によるポナチニブの正式な試験は実施していない。

### QT 延長

白血病患者 39 例を対象に、Iclusig の QT 間隔延長作用を検討したところ、臨床的に意味のある QT 延長は認められなかった（5.1 項参照）。しかし、thorough QT 試験は実施していないため、QT に対する臨床的に意味のある影響を除外できない。

### 特殊な集団

#### 肝障害

肝機能障害患者に推奨開始用量を投与して差し支えない。重度の肝機能障害患者に Iclusig を投与する場合は注意すること（5.2 項参照）。

#### 腎障害

推定クレアチンクリアランス値が 50 mL/分未満の患者又は末期腎臓病が認められる患者に Iclusig を投与する場合は、注意すること（4.2 項参照）。

## 乳糖

本剤は乳糖水和物を含む。ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症、グルコース・ガラクトース吸収不良のようなまれな遺伝性疾患のある患者は本剤を服用しないこと。

## 4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

### 血清中ポナチニブ濃度を上昇させるおそれがある物質

#### CYP3A 阻害薬

ポナチニブは CYP3A4 によって代謝される。

CYP3A の強力な阻害薬であるケトコナゾール（400 mg 連日投与）との併用により Iclusig 15 mg を単回経口投与したとき、ポナチニブの全身曝露量が軽微に増加し、ポナチニブ単独投与時と比較して、ポナチニブの 0 時間から無限大時間までの濃度時間曲線下面積（AUC<sub>0-∞</sub>）及び最高血中濃度（C<sub>max</sub>）がそれぞれ 78%及び 47%高かった。

CYP3A の強力な阻害薬（クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ネファゾドン、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、エリスロマイシン、トロレアンドマイシン、ポリコナゾール、及びグレープフルーツジュースなど）を併用投与する場合には注意し、Iclusig の開始用量を 30 mg に減量することを考慮すること。

### 血清中ポナチニブ濃度を低下させるおそれがある物質

#### CYP3A 誘導薬

健康成人 19 例に対し、CYP3A の強力な誘導薬であるリファンピシン（600 mg 連日投与）との併用により Iclusig 45 mg を単回投与したとき、ポナチニブ単独投与時と比較して、ポナチニブの AUC<sub>0-∞</sub>及び C<sub>max</sub> がそれぞれ 62%及び 42%低下した。

ポナチニブとの併用による CYP3A4 の強力な誘導薬（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン、及びセントジョンズワートなど）の投与を避け、CYP3A4 誘導薬に代わる選択を検討すること。ただし、ベネフィットがポナチニブの曝露量減少のリスクを上回る場合はこの限りではない。

### ポナチニブによって血清中濃度が変化するおそれがある物質

#### トランスポーター基質

*In vitro* で、ポナチニブは P-糖タンパク質（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）に阻害作用を示した。そのため、ポナチニブは、併用投与された P-gp 基質（ジゴキシン、ダビガトラン、コルヒチン、プラバスタチンなど）又は BCRP 基質（メトトレキサート、ロスバスタチン、スルファサラジンなど）の血漿中濃度を増加させ、その治療効果及び副作用を増加させる可能性がある。ポナチニブをこれらの医薬品と併用投与する場合は、十分な観察を行うことが望ましい。

## 小児集団

成人を対象とする相互作用試験しか実施していない。

## 4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

### 妊娠可能な女性／男女の避妊

Iclusig の投与を受ける妊娠可能年齢の女性には、投与中、妊娠しないよう指導すること。Iclusig の投与を受ける男性には、投与中、子をもうけないよう指導すること。投与期間中は有効な避妊法を使用すること。ポナチニブが全身用ホルモン性避妊薬の有効性に影響を及ぼすかどうかは不明である。そのため、代替又は追加の避妊法を使用すること。

## 妊婦

妊婦への Iclusig の投与に関する十分なデータはない。動物実験では生殖発生毒性がみられている（5.3 項参照）。ヒトに対する潜在的リスクは不明である。妊娠中は、明らかに必要な場合に限り、Iclusig を使用すること。妊娠中に投与する場合は、胎児に対する潜在的リスクを患者に説明しなければならない。

## 授乳婦

Iclusig がヒト乳汁中に移行するかは不明である。入手した薬力学データ及び毒性データによると、ヒト乳汁中への移行の可能性を排除できない。Iclusig 投与中は授乳を中止させること。

## 受胎能

受胎能に対するポナチニブの影響に関するヒトのデータはない。ラットにおけるポナチニブ投与では、雌の受胎能には影響を示し、雄の受胎能には影響を示さなかった（5.3 項参照）。これらの所見のヒトの受胎能に対する臨床的関連性は不明である。

## 4.7 自動車運転能力及び機械操作能力に対する影響

Iclusig は、運転及び機械操作能力に対して、わずかに影響を与える。嗜眠、浮動性めまい、及び霧視などの副作用が Iclusig に伴い発現した。そのため、運転又は機械操作時は注意を促すこと。

## 4.8 副作用

### 安全性の要約

本項に記載した副作用は、チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）による前治療に抵抗性又は不耐容を示した 449 例の CML 及び Ph+ ALL 患者（BCR-ABL T315I 変異を有する例を含む）を対象とする単一群、非盲検、国際、多施設共同試験で認められたものである。全例に Iclusig 45 mg が 1 日 1 回投与された。投与による毒性の管理には、30 mg の 1 日 1 回投与又は 15 mg の 1 日 1 回投与への用量調節が許可された。報告時、本試験を継続していた全例の追跡調査期間は 27 ヶ月以上であった。Iclusig の投与期間の中央値は、CP-CML 患者で 866 日間、AP-CML 患者で 590 日間、及び BP-CML/Ph+ ALL 患者で 86 日間であった。用量強度の中央値は 36 mg であり、予定用量である 45 mg の 80%であった。

発現率（治験薬投与下での発現率）が 1%を上回る最も多く認められた重篤な副作用は、肺炎（6.5%）、膵炎（5.6%）、発熱（4.2%）、腹痛（4.0%）、心筋梗塞（3.6%）、心房細動（3.3%）、貧血（3.3%）、血小板数減少（3.1%）、発熱性好中球減少症（2.9%）、心不全（2.0%）、リパーゼ増加（1.8%）、呼吸困難（1.6%）、下痢（1.6%）、好中球数減少（1.3%）、汎血球減少症（1.3%）、及び心嚢液貯留（1.3%）であった。

重篤な心血管、脳血管、及び末梢血管の動脈閉塞性副作用（治験薬投与下での発現率）は、Iclusig 投与患者でそれぞれ 6.7%、5.6%、及び 5.1%に発現した。重篤な静脈閉塞性副作用（治験薬投与下での発現率）は 4.5%に発現した。

全体として、最も多く認められた副作用（ $\geq 20\%$ ）は血小板数減少、発疹、皮膚乾燥、及び腹痛であった。

心血管、脳血管、及び末梢血管の動脈閉塞性副作用（治験薬投与下での発現率）は、Iclusig 投与患者のそれぞれ 9.6%、7.3%、及び 6.9%に発現した。静脈閉塞性副作用（治験薬投与下での発現率）は 5.0%に発現した。全体として、動脈及び静脈閉塞性副作用は、第 II 相試験における Iclusig 投与患者の 23%に発現し、重篤な副作用は 18%に発現した。一部の患者では 2 種類以上の事象が発現した。

治験薬と関連のある、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、CP-CML 患者で 14%、AP-CML 患者で 7%、BP-CML/Ph+ ALL 患者で 4%であった。

### 副作用の一覧表

全病期の CML 患者及び Ph+ ALL 患者から報告された副作用を表 3 に示す。頻度区分は、極めて高頻度 (≥ 1/10) , 高頻度 (≥ 1/100~< 1/10) , 低頻度 (≥ 1/1000~< 1/100) , まれ (≥ 1/10,000~< 1/1000) , 極めてまれ (< 1/10,000) , 及び頻度不明 (利用可能なデータからは推定できない) とした。各頻度分類において、副作用を重篤度の高い順に記載した。

表 3 CML 患者及び Ph+ ALL 患者で認められた副作用 – 治験薬投与下で発現した事象の発現率に基づく頻度別

器官別大分類	頻度	副作用
感染症および寄生虫症	極めて高頻度	上気道感染
	高頻度	肺炎, 敗血症, 毛包炎
血液およびリンパ系障害	極めて高頻度	貧血, 血小板数減少, 好中球数減少
	高頻度	汎血球減少症, 発熱性好中球減少症, 白血球数減少
内分泌障害	高頻度	甲状腺機能低下症
代謝および栄養障害	極めて高頻度	食欲減退
	高頻度	脱水, 体液貯留, 低カルシウム血症, 高血糖, 高尿酸血症, 低リン酸血症, 高トリグリセリド血症, 低カリウム血症, 体重減少
	低頻度	腫瘍崩壊症候群
精神障害	極めて高頻度	不眠症
神経系障害	極めて高頻度	頭痛, 浮動性めまい
	高頻度	脳血管発作, 脳梗塞, 末梢性ニューロパチー, 嗜眠, 片頭痛, 知覚過敏, 感覚鈍麻, 錯感覚, 一過性脳虚血発作
	低頻度	大脳動脈狭窄
眼障害	高頻度	霧視, 眼乾燥, 眼窩周囲浮腫, 眼瞼浮腫
	低頻度	網膜静脈血栓症, 網膜静脈閉塞, 網膜動脈閉塞, 視力障害
心臓障害	高頻度	心不全, 心筋梗塞, うっ血性心不全, 冠動脈疾患, 狭心症, 心嚢液貯留, 心房細動, 駆出率減少
	低頻度	心筋虚血, 急性冠動脈症候群, 心不快感, 虚血性心筋症, 冠動脈攣縮, 左室機能不全, 心房粗動
血管障害	極めて高頻度	高血圧
	高頻度	末梢動脈閉塞性疾患, 末梢性虚血, 末梢動脈狭窄, 間欠性跛行, 深部静脈血栓症, ほてり, 潮紅
	低頻度	末梢循環不良, 脾臓梗塞, 静脈血栓症, 静脈血栓症, 高血圧クリーゼ, 腎動脈狭窄症
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	極めて高頻度	呼吸困難, 咳嗽
	高頻度	肺塞栓症, 胸水, 鼻出血, 発声障害, 肺高血圧症
胃腸障害	極めて高頻度	腹痛, 下痢, 嘔吐, 便秘, 悪心, リパーゼ増加
	高頻度	膵炎, 血中アミラーゼ増加, 胃食道逆流性疾患, 口内炎, 消化不良, 腹部膨満, 腹部不快感, 口内乾燥
	低頻度	胃出血
肝胆道系障害	極めて高頻度	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
	高頻度	血中ビリルビン増加, 血中アルカリホスファターゼ増加, γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
	低頻度	肝毒性, 肝不全, 黄疸
皮膚および皮下組織障害	極めて高頻度	発疹, 皮膚乾燥
	高頻度	そう痒性皮疹, 剥脱性発疹, 紅斑, 脱毛症, そう痒症, 皮膚剥脱, 寝汗, 多汗症, 点状出血, 斑状出血, 皮膚疼痛, 剥脱性皮膚炎

器官別大分類	頻度	副作用
筋骨格系および結合組織障害	極めて高頻度	骨痛, 関節痛, 筋肉痛, 四肢痛, 背部痛, 筋痙縮
	高頻度	筋骨格痛, 頸部痛, 筋骨格系胸痛
生殖系および乳房障害	高頻度	勃起不全
一般・全身障害および投与部位の状態	極めて高頻度	疲労, 無力症, 末梢性浮腫, 発熱, 疼痛
	高頻度	悪寒, インフルエンザ様疾患, 非心臓性胸痛, 腫瘍, 顔面浮腫

#### 特定の副作用についての記載

##### 血管閉塞 (4.2 項及び4.4 項参照)

心血管, 脳血管, 末梢血管事象, 及び静脈血栓性事象を含む重篤な血管閉塞が Iclusig 投与患者に発現した。心血管リスク因子の有無を問わず, 50 歳以下の患者を含め, これらの事象が発現した。血管閉塞性有害事象は加齢に伴い発現率が高まった。また, 虚血, 高血圧, 糖尿病, 又は高脂血症の既往歴がある患者で発現率が高かった。

##### 骨髄抑制

骨髄抑制は患者全体で高頻度に報告された。グレード 3 又は 4 の血小板減少症, 好中球減少症及び貧血の発現率は, CP-CML 患者に比べて AP-CML 患者及び BP-CML/Ph+ ALL 患者で高かった (表 4 参照)。骨髄抑制は, 既存の臨床検査値の異常がある患者だけでなく, ベースライン時の臨床検査値が正常な患者からも報告された。

骨髄抑制に起因する投与中止はまれであった (血小板減少症は 4.5%, 好中球減少症及び貧血は各 <1%)。

##### B 型肝炎再燃

BCR-ABL TKIs に関連する, B 型肝炎再燃が報告されている。肝移植又は致命的転帰に至る急性肝不全又は劇症肝炎が一部の患者に認められた (4.4 項参照)。

表 4 いずれかの疾患群の 2%以上に生じた, 臨床的に意味のあるグレード 3 又は 4\*の臨床検査値異常の発現率

臨床検査	全例 (N = 449) (%)	CP-CML (N = 270) (%)	AP-CML (N = 85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N = 94) (%)
<b>血液学的検査</b>				
血小板減少症 (血小板数減少)	40	35	49	46
好中球減少症 (ANC 減少)	34	23	52	52
白血球減少症 (WBC 減少)	25	12	37	53
貧血 (Hgb 減少)	20	8	31	46
リンパ球減少症	17	10	25	28
<b>血液生化学検査</b>				
リパーゼ増加	13	12	13	14
リン減少	9	9	12	9
ブドウ糖増加	7	7	12	1
ALT 増加	6	4	8	7
ナトリウム減少	5	5	6	2
AST 増加	4	3	6	3
カリウム増加	2	2	1	3
アルカリホスファターゼ増加	2	1	4	2
ビリルビン	1	<1	2	1
カリウム減少	2	<1	5	2
アミラーゼ増加	3	3	2	3
カルシウム減少	1	<1	2	1

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ, ANC = 好中球絶対数, AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, Hgb = ヘモグロビン, WBC = 白血球数  
\* NCI-CTCAE 4.0 版を用いて報告された。

## 副作用疑いの報告

医薬品市販後に副作用の疑いがあれば報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的に観察できる。医療従事者は、副作用が疑われた場合は the national reporting system listed in [Appendix V](#) により必ず報告するよう求められている。

## 4.9 過量投与

Iclusig の意図的でない過量投与例が臨床試験において、報告されている。165 mg 及び推定 540 mg が 2 例に単回投与されたが、臨床的に意味のある副作用は生じなかった。1 例で 90 mg/日が 12 日間反復投与され、肺炎、全身性炎症反応、心房細動、及び無症候性の中等度心嚢液貯留が発現した。投与は中断され、上記事象は回復し、45 mg で 1 日 1 回投与が再開された。Iclusig の過量投与が生じた場合は、観察を行い、適切な支持療法を実施すること。

## 5. 薬理学特性

### 5.1 薬力学特性

薬効分類：抗悪性腫瘍薬，プロテインキナーゼ阻害薬，ATC コード：L01XE24

ポナチニブは強力な汎 BCR-ABL 阻害薬であり、野生型 BCR-ABL 及び変異型 BCR-ABL への高親和性結合を可能にする構造要素（炭素間 3 重結合を含む）を備えている。ポナチニブは、ABL と T315I 変異体 ABL のチロシンキナーゼ活性を阻害し、50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）はそれぞれ 0.4 nM 及び 2.0 nM であった。ポナチニブは、細胞アッセイで、BCR-ABL キナーゼ領域変異が介在するイマチニブ、ダサチニブ、及びニロチニブに対する抵抗性を克服できた。前臨床変異原性試験で、すべての被験 BCR-ABL 変異体（T315I を含む）を発現した細胞のうち、50%を超える細胞の生存を阻害し、かつ変異体クローンの出現を抑制するポナチニブ濃度は 40 nM であった。細胞を用いた加速変異原性試験で、ポナチニブ 40 nM に抵抗性を生じさせる BCR-ABL 変異は検出されなかった。

ポナチニブは、野生型 BCR-ABL 又は T315I 変異型 BCR-ABL を発現した担癌マウスにおいて、腫瘍を縮小させ、生存期間を延長させた。

30 mg 以上で、定常状態におけるポナチニブの血漿中トラフ濃度は概ね 21 ng/mL（40 nM）を超えた。15 mg 以上で、34 例中 32 例（94%）において、末梢血単核細胞の CRK-like（CRKL）リン酸化（BCR-ABL 阻害のバイオマーカー）が 50%以上減少した。

ポナチニブはその他の臨床的に意味のあるキナーゼの活性を 20 nM 未満の IC<sub>50</sub> 値で阻害し、ret 癌原遺伝子（RET）、Fms 様チロシンキナーゼ-3（FLT3）、及び幹細胞因子受容体（KIT）、並びに線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）、血小板由来成長因子受容体（PDGFR）、及び血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）ファミリーに属するキナーゼに対し阻害活性を示した。

### 臨床上の有効性及び安全性

CML 患者及び Ph+ ALL 患者のうち、TKI による前治療に抵抗性又は不耐容を示した患者に対する Iclusig の安全性及び有効性を単一群、非盲検、国際共同、多施設共同試験で検討した。全例に Iclusig 45 mg を 1 日 1 回投与し、減量及び投与中断後に投与再開や再漸増できるものとした。病期（CP-CML、AP-CML、又は BP-CML/Ph+ ALL）、ダサチニブ又はニロチニブに対する抵抗性又は不耐容（R/I）、及び T315I 変異の有無に基づき設定した 6 コホートのいずれかに患者を割り付けた。本試験は進行中である。

CP-CML 患者の抵抗性例は、ダサチニブ又はニロチニブ投与中に血液学的完全奏効（3 ヶ月までに）、細胞遺伝学的小奏効（6 ヶ月までに）、又は細胞遺伝学的大奏効（12 ヶ月までに）のいずれかを達成できない患者と定義した。CP-CML 患者のうち、ダサチニブ又はニロチニブ投与中のいずれかの時点において、奏効が消失した患者、細胞遺伝学的完全奏効を達成せずにキナーゼ領域変異が出現した患

者、又は AP-CML 若しくは BP-CML への進行が認められた患者も抵抗性例とみなした。AP-CML 患者及び BP-CML/Ph+ ALL 患者の抵抗性例は、ダサチニブ又はニロチニブ投与中、血液学的大奏効を達成できない患者（AP-CML 患者は3ヵ月までに、BP-CML/Ph+ ALL 患者は1ヵ月までに）、血液学的大奏効が消失した患者（随時）、又は血液学的大奏効が得られずにキナーゼ領域変異が出現した患者と定義した。

不耐容の定義は、CP-CML 患者では細胞遺伝学的完全奏効、AP-CML 患者、BP-CML 患者、又は Ph+ ALL 患者では血液学的大奏効が得られず、最適な管理を行っても、毒性によってダサチニブ又はニロチニブの投与が中止された場合とした。

CP-CML 患者の有効性主要評価項目は細胞遺伝学的大奏効 (MCyR) [細胞遺伝学的完全奏効 (CCyR) 及び細胞遺伝学的部分奏効 (PCyR) を含む] とした。CP-CML 患者の有効性副次評価項目は血液学的完全奏効 (CHR) 及び分子遺伝学的大奏効 (MMR) とした。

AP-CML 患者及び BP-CML/Ph+ ALL 患者の有効性主要評価項目は血液学的大奏効 (MaHR) とした。MaHR の定義は、CHR 又は白血病の所見なし (NEL) とした。AP-CML 患者及び BP-CML/Ph+ ALL 患者の有効性副次評価項目は MCyR 及び MMR とした。

全例について、追加の有効性副次評価項目として、確定した MCyR、奏効到達期間、奏効持続期間、無増悪生存期間、及び全生存期間を設定した。

本試験に 449 例が登録され、このうち 444 例が解析の適格例であった。内訳は、267 例の CP-CML 患者 (R/I コホート n = 203, T315I コホート n = 64)、83 例の AP-CML 患者 (R/I コホート n = 65, T315I コホート n = 18)、62 例の BP-CML 患者 (R/I コホート n = 38, T315I コホート n = 24)、及び 32 例の Ph+ ALL 患者 (R/I コホート n = 10, T315I コホート n = 22) であった。ダサチニブ又はニロチニブの前治療により MCyR 以上 [MCyR, MMR, 又は分子遺伝学的完全奏効 (CMR)] を達成したのは CP-CML 患者のわずか 26% であった。ダサチニブ又はニロチニブの前治療により MaHR 以上 (MaHR, MCyR, MMR, 又は CMR) を達成したのは、AP-CML 患者及び BP-CML/Ph+ ALL 患者のそれぞれわずか 21% 及び 24% であった。ベースライン時の人口統計学的データを下表 5 に記載する。

表 5 人口統計学的データ及び疾患特性

登録時の患者背景	安全性解析対象集団全体 N = 449
<b>年齢</b>	
中央値, 歳 (範囲)	59 (18 - 94)
<b>性別, n (%)</b>	
男性	238 (53%)
<b>人種, n (%)</b>	
Asian	59 (13%)
Black/African American	25 (6%)
White	352 (78%)
Other	13 (3%)
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>	
ECOG = 0 又は 1	414 (92%)
<b>既往歴</b>	
診断から初回投与までの期間の中央値, 年 (範囲)	6.09 (0.33 - 28.47)
TKI による前治療に対する抵抗性例 <sup>a*</sup> , n (%)	374 (88%)
TKI による前治療-レジメン数, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
登録時に検出された BCR-ABL 変異, n (%) <sup>b</sup>	
なし	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)

<sup>a</sup>\*ダサチニブ又はニロチニブによる TKI 前治療が報告された 427 例中  
<sup>b</sup>登録時に 1 種類以上の BCR-ABL キナーゼ領域変異が検出された患者における割合。37 種類の固有の変異が検出された。

患者全体の 55%において、登録時に 1 種類以上の BCR-ABL キナーゼ領域変異が認められ、特に頻度が高かったのは T315I (29%) , F317L (8%) , E255K (4%) 及び E359V (4%) であった。R/I コホートの CP-CML 患者の 67%では、登録時に変異が検出されなかった。

表 6, 表 7, 及び表 8 に有効性成績をまとめた。

**表 6 抵抗性又は不耐容を示す CP-CML 患者に対する Iclusig の有効性**

	全体 (N = 267)	抵抗性例又は不耐容例	
		R/I コホート (N = 203)	T315I コホート (N = 64)
<b>細胞遺伝学的奏効</b>			
大奏効 (MCyR) <sup>a</sup> % (95% CI)	56% (50-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
完全奏効 (CCyR) % (95% CI)	46% (40-53)	40% (34-48)	66% (53-77)
分子遺伝学的大奏効 <sup>b</sup> % (95% CI)	38% (32-44)	32% (26-39)	58% (45-70)

<sup>a</sup> CP-CML コホートの主要評価項目は、細胞遺伝学的完全奏効（検出可能なフィラデルフィア染色体陽性細胞なし）と細胞遺伝学的部分奏効（フィラデルフィア染色体陽性細胞 1~35%）を合わせた MCyR とした。

<sup>b</sup> 末梢血を用いて測定した。定量逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（qRT PCR）により測定した末梢血中の BCR-ABL と ABL の転写比 [国際単位 (IS)] が ≤ 0.1%と定義した [すなわち、≤ 0.1% BCR-ABL<sup>IS</sup>, b2a2/b3a2 (p210) 転写物を有していることとした]。

データベースカットオフ日：2014 年 1 月 6 日

CP-CML 患者では、前治療 TKI 数が少ないほど、細胞遺伝学的奏効率、血液学的奏効率、及び分子遺伝学的奏効率が高かった。前治療 TKI 数が 1 剤, 2 剤, 3 剤, 及び 4 剤の CP-CML 患者のうち、Iclusig 投与中に MCyR を達成した割合は、それぞれ 75% (12/16 例) , 67% (66/98 例) , 45% (64/141 例) , 及び 58% (7/12 例) であった。

登録時に変異が検出されなかった CP-CML 患者のうち、49% (66/136 例) が MCyR を達成した。

登録時に BCR-ABL 変異が検出された全ての CP-CML 患者において、本剤投与により MCyR は達成された。

MCyR を達成した CP-CML 患者の MCyR 到達期間の中央値は 84 日間（範囲：49~334 日間）であった。MMR 達成例では、MMR 到達期間の中央値は 168 日間（範囲：56~965 日間）であった。最新報告時に本試験を継続していた全例において追跡調査期間が 27 ヶ月以上であったが、この最新報告時点で、MCyR 及び MMR の持続期間は中央値に達していなかった。Kaplan-Meier 推定値に基づき、MCyR を達成した CP-CML 患者（投与期間の中央値：866 日間）の 87% [95%信頼区間 (CI) : 78~92%] , 及び MMR を達成した CP-CML 患者の 66% (95% CI : 55~75%) が 24 ヶ月時点でその奏効を維持していると予測した。

表 7 抵抗性又は不耐容を示す進行期 CML 患者に対する Iclusig の有効性

	AP-CML			BP-CML		
	全例 (N = 83)	抵抗性例又は不耐容例		全例 (N = 62)	抵抗性例又は不耐容例	
		R/I コホート (N = 65)	T315I コホート (N = 18)		R/I コホート (N = 38)	T315I コホート (N = 24)
血液学的奏効率						
大奏効 <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
完全奏効 <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	49% (38-61)	48% (35-61)	33% (13-59)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
細胞遺伝学的大奏効 <sup>c</sup> % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

<sup>a</sup> AP-CML コホート及び BP-CML/Ph+ ALL コホートの主要評価項目は、血液学的完全奏効と白血病の所見なしを合わせた MaHR とした。

<sup>b</sup> CHR : WBC ≤ IULN, ANC ≥ 1000/mm<sup>3</sup>, 血小板数 ≥ 100,000/mm<sup>3</sup>, 末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない, 骨髄芽球 ≤ 5%, 末梢血中の骨髄球 + 後骨髄球 < 5%, 末梢血中の好塩基球 < 5%, 髄外病変 (肝腫及び脾腫を含む) なし。

<sup>c</sup> MCyR は、細胞遺伝学的完全奏効 (検出可能なフィラデルフィア染色体陽性細胞なし) と細胞遺伝学的部分奏効 (フィラデルフィア染色体陽性細胞 1~35%) を合わせたもの。

データベースカットオフ日 : 2014 年 1 月 6 日

表 8 抵抗性又は不耐容を示す Ph+ ALL 患者に対する Iclusig の有効性

	全例 (N=32)	抵抗性例又は不耐容例	
		R/I コホート (N=10)	T315I コホート (N=22)
血液学的奏効率			
大奏効 <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
完全奏効 <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
細胞遺伝学的大奏効 <sup>c</sup> % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

<sup>a</sup> AP-CML コホート及び BP-CML/Ph+ ALL コホートの主要評価項目は、血液学的完全奏効と白血病の所見なしを合わせた MaHR とした。

<sup>b</sup> CHR : WBC ≤ IULN, ANC ≥ 1000/mm<sup>3</sup>, 血小板数 ≥ 100,000/mm<sup>3</sup>, 末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない, 骨髄芽球 ≤ 5%, 末梢血中の骨髄球 + 後骨髄球 < 5%, 末梢血中の好塩基球 < 5%, 髄外病変 (肝腫又は脾腫を含む) なし。

<sup>c</sup> MCyR は、細胞遺伝学的完全奏効 (検出可能なフィラデルフィア染色体陽性細胞なし) と細胞遺伝学的部分奏効 (フィラデルフィア染色体陽性細胞 1~35%) を合わせたもの。

データベースカットオフ日 : 2014 年 1 月 6 日

AP-CML 患者, BP-CML 患者, 及び Ph+ ALL 患者の MaHR 到達期間の中央値は, それぞれ 21 日間 (範囲 : 12~176 日間), 29 日間 (範囲 : 12~113 日間), 及び 20 日間 (範囲 : 11~168 日間) であった。最新報告時に本試験を継続していた全例において追跡調査期間は 27 カ月以上であったが, この最新報告時点で, AP-CML 患者 (投与期間の中央値 : 590 日間), BP-CML 患者 (投与期間の中央値 : 89 日間), 及び Ph+ ALL 患者 (投与期間の中央値 : 81 日間) の MaHR 持続期間の中央値は, それぞれ 13.1 カ月 (範囲 : 1.2~35.8+カ月), 6.1 カ月 (範囲 : 1.8~31.8+カ月), 及び 3.3 カ月 (範囲 : 1.8~13.0 カ月) であった。

第 II 相試験の全例における用量強度と安全性の関係から、15～45 mg 1 日 1 回投与の用量範囲を超えると、グレード 3 以上の有害事象（心不全、動脈血栓症、高血圧、血小板減少症、膵炎、好中球減少症、発疹、ALT 増加、AST 増加、リパーゼ増加、骨髄抑制）の有意な増加が示された。

第 II 相試験において、用量強度と安全性の関係を解析した結果、共変量で調整した後の総用量強度は、血管閉塞のリスク増大と有意に関連し、15 mg 増量ごとのオッズ比は約 1.6 であった。また、第 I 相試験の患者から得られたデータのロジスティック回帰分析を行った結果、全身曝露量（AUC）と動脈血栓性事象の発現との関係が示唆された。そのため、減量は血管閉塞性事象のリスクを低減すると予想されるが、解析の結果、高用量ほど「持ち越し」効果があり、減量によりリスクが低減するまでに最長で数ヶ月間必要になる可能性があることが示唆された。本解析において、血管閉塞性事象の発現との統計学的に有意な関連性を示したその他の共変量は、虚血の既往歴及び年齢であった。

### CP-CML 患者の減量

第 II 相試験では、有害事象発現後の減量を推奨した。また、本試験において、2013 年 10 月に、血管閉塞性事象のリスクを低減させることを目的として、有害事象が発現していなくても、全 CP-CML 患者を対象に前向きに減量を行うよう、新たな推奨事項を導入した。

#### 安全性

第 II 相試験において、45 mg で 87 例の CP-CML 患者が MCyR を達成した。30 mg への減量（ほとんどが有害事象が原因となった減量）後、45 例の CP-CML 患者が MCyR を達成した。この 132 例中 44 例で血管閉塞性事象が発現した。これらの事象のほとんどは、MCyR を達成した用量で発現した。減量後には血管閉塞性事象はほとんど発現しなかった。

表 9 45 mg 又は 30 mg で MCyR を達成した CP-CML 患者における最初の血管閉塞性有害事象（データ抽出日 2014 年 4 月 7 日）

	最初の血管閉塞性事象発現時の直近の投与量		
	45 mg	30 mg	15 mg
45 mg での MCyR 達成例 (N = 87)	19	6	0
30 mg での MCyR 達成例 (N = 45)	1	13	5

#### 有効性

何らかの理由により減量を行った全 CP-CML 患者の奏効（MCyR 及び MMR）の維持について、第 II 相試験から予備データを入手した。表 10 に、45 mg で MCyR 及び MMR を達成した患者の当該予備データを示す。30 mg で MCyR 及び MMR を達成した患者でも同様のデータが得られた。現在入手している追跡調査期間中、減量を行った患者のほとんどで奏効（MCyR 及び MMR）が維持された。最終的に 15 mg まで減量した患者のほとんどで、最初は、一時的に 30 mg への減量を行った。一部の患者では、個別のリスク・ベネフィット評価に基づき、減量を行わなかった。有害事象が発現していない場合に、リスク最小化策としての用量調節を正式に提言するには、奏効の維持に関するデータが更に必要である（4.2 項及び 4.4 項参照）。

表 10 45 mg で MCyR 又は MMR を達成した CP-CML 患者の奏効の維持（データ抽出日 2014 年 4 月 7 日）

	45 mg での MCyR 達成例 (N = 87)		45 mg での MMR 達成例 (N = 63)	
	症例数	MCyR 維持例	症例数	MMR 維持例
減量なし	23	18 (78%)	18	11 (61%)
30 mg への減量のみ	25	24 (96%)	13	11 (85%)
30 mg で 90 日以上	21	20 (95%)	11	10 (91%)
30 mg で 180 日以上	11	10 (89%)	5	4 (80%)
30 mg で 360 日以上	5	4 (80%)	2	1 (50%)
15 mg へのあらゆる減量	39	39 (100%)	32	30 (94%)
15 mg で 90 日以上	32	32 (100%)	27	26 (96%)
15 mg で 180 日以上	10	10 (100%)	6	6 (100%)
15 mg で 360 日以上	6	6 (100%)	3	3 (100%)

65 例の CML 患者及び Ph+ ALL 患者を対象とする第 I 相用量漸増試験で、Iclusig の抗白血病活性も検討した。本試験は進行中である。43 例の CP-CML 患者中 31 例が MCyR を達成し、追跡調査期間の中央値は 25.3 カ月間（範囲：1.7～38.4 カ月）であった。報告時点で、25 例の CP-CML 患者が MCyR 状態であった（MCyR 持続期間の中央値には達していない）。

#### 心臓電気生理学

Iclusig 30 mg, 45 mg, 又は 60 mg を 1 日 1 回投与された 39 例の白血病患者を対象に、Iclusig の QT 間隔延長作用を検討した。3 回ずつ測定した連続心電図 (ECG) をベースライン時及び定常状態において収集し、QT 間隔に対するポナチニブの影響を検討した。本試験において、心拍数補正 QT 間隔 (QTc) の平均値に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化（すなわち、> 20 ms）は認められなかった。また、薬物動態-薬力学モデルで曝露量と影響の関係は認められず、60 mg 群の  $C_{max}$  において、補正 QT 間隔 (Fridericia 法) (QTcF) の推定平均変化量は -6.4 ms（信頼区間上限 -0.9 ms）であった。

#### 小児集団

欧州医薬品庁は、CML 及び Ph+ ALL を有する 1 歳未満の小児を対象とした Iclusig 試験成績の提出義務を免除した。欧州医薬品庁は、1 歳から 18 歳未満の CML 及び Ph+ ALL の小児患者を対象とした Iclusig 試験成績の提出義務を延期した（小児への投与の情報は 4.2 項を参照）。

## 5.2 薬物動態特性

### 吸収

ポナチニブの最高濃度は、経口投与から約 4 時間後に認められている。患者を対象に臨床的に意味のある用量範囲（15～60 mg）について検討したところ、この用量範囲内において、ポナチニブの  $C_{max}$  と AUC はいずれも用量依存性を示した。ポナチニブ 45 mg 連日投与の定常状態における  $C_{max}$  及び AUC<sub>0-∞</sub> の幾何平均値 (CV%) は、それぞれ 77 ng/mL (50%) 及び 1296 ng•hr/mL (48%) であった。高脂肪食及び低脂肪食の摂取時における血漿中ポナチニブ曝露 ( $C_{max}$  及び AUC) は、空腹時と比較して差がなかった。Iclusig は食事に関係なく投与できる。Iclusig を強力な胃酸分泌抑制薬と併用投与したとき、ポナチニブの  $C_{max}$  がわずかに低下したが、AUC<sub>0-∞</sub> は低下しなかった。

### 分布

*In vitro* で、ポナチニブは高い血漿蛋白結合率を示している (> 99%)。ポナチニブの血液/血漿分配比は 0.96 である。ポナチニブはイブプロフェン、ニフェジピン、プロプラノロール、サリチル酸又はワルファリンの併用投与によって置換されない。45 mg の連日投与時、定常状態の見かけの分布容積の幾何平均値 (CV%) は 1101 L (94%) であり、ポナチニブが血管外に広範囲に分布することが示唆された。*In vitro* 試験から、ポナチニブは P-gp 及び BCRP の基質として作用しないか、又は弱い作用を示すことが示唆された。ポナチニブは、ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1B1, OATP1B3, 及び有機カチオン輸送体 OCT-1 の基質ではなかった。

## 代謝

ポナチニブは、エステラーゼ及び／又はアミダーゼによって不活性なカルボン酸に代謝される。また、CYP3A4によって、N-脱メチル代謝物に代謝される。N-脱メチル代謝物の活性はポナチニブの4分の1である。カルボン酸及びN-脱メチル代謝物は、それぞれ血中ポナチニブ曝露の58%及び2%を占める。

*In vitro* において、ポナチニブは血清中治療濃度域ではOATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, 有機アニオン輸送体OAT1, OAT3, 胆汁酸塩輸送ポンプ(BSEP)を阻害しなかった。そのため、これらの輸送体の基質に対するポナチニブ介在性の阻害作用が原因で、臨床上、医薬品相互作用が起こる可能性は低い。*In vitro* 試験の結果、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A又はCYP2D6の基質の代謝に対するポナチニブ介在性の阻害作用が原因で、臨床上、医薬品相互作用が起こる可能性は低いことが示された。

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果、CYP1A2, CYP2B6, 又はCYP3Aの基質の代謝に対するポナチニブ介在性の誘導作用が原因で、臨床上、医薬品相互作用が起こる可能性も低いことが示された。

## 排泄

Iclusig 45 mg を単回投与及び反復投与したとき、ポナチニブの最終相消失半減期は22時間であった。連日投与開始から概ね1週間以内に定常状態に達する。1日1回投与により、ポナチニブの血漿中曝露は、定常状態で初回投与の約1.5倍に上昇する。連日投与により、ポナチニブの血漿中曝露量が定常状態での水準まで増加したが、母集団薬物動態解析では、連日投与開始から2週間以内における見かけの経口クリアランスの上昇は限定的であると予測された。この結果に臨床的に意味はないと判断した。ポナチニブの主要排泄経路は糞中である。 [<sup>14</sup>C]標識ポナチニブを単回経口投与したとき、投与した放射能の約87%が糞中、約5%が尿中から回収された。糞中及び尿中で、未変化体は投与量のそれぞれ24%及び1%未満であり、残りは代謝物であった。

## 腎障害

腎機能障害患者を対象とする Iclusig の試験は実施していない。腎排泄はポナチニブの主要排泄経路ではないが、中等度又は重度の腎機能障害が肝からの消失に影響を及ぼす可能性は明らかではない(4.2項参照)。

## 肝障害

軽度、中等度、又は重度の肝機能障害患者及び肝機能が正常な健康成人に対し、ポナチニブ 30 mg を単回投与した。軽度の肝機能障害患者のポナチニブ  $C_{max}$  は、肝機能が正常な健康成人と同等であった。中等度又は重度の肝機能障害患者のポナチニブ  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は、肝機能が正常な健康成人より低かった。軽度、中等度、及び重度の肝機能障害患者のポナチニブの血漿中消失半減期は、肝機能が正常な健康成人より長かった。しかし、臨床的に意味のある差ではなかった。

*In vitro* データから、健康成人と肝機能障害(軽度、中等度、及び重度)患者の血漿試料で、血漿蛋白結合率に差は認められなかった。重症度が異なる肝機能障害患者では、肝機能が正常な健康成人と比較して、ポナチニブの薬物動態(PK)に大きな差は認められなかった。肝機能障害患者に対する Iclusig 開始用量の減量は不要である(4.2項及び4.4項参照)。

## ポナチニブ PK に影響を及ぼす内因性因子

ポナチニブ PK に対する性別、年齢、人種、及び体重の影響を検討する特定の試験は実施していない。既に完了しているポナチニブの総括的な母集団 PK 解析から、年齢はポナチニブの見かけの経口クリアランス(CL/F)の変動の予測因子となる可能性があることが示唆された。性別、人種、及び体重は、ポナチニブ PK の被験者間変動を説明する予測因子ではなかった。

## 5.3 前臨床安全性データ

Iclusig の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、光毒性試験、及びがん原性試験を実施した。

ポナチニブは、標準的な *in vitro* 及び *in vivo* 試験系で検討したとき、遺伝毒性を示さなかった。

臨床試験では観察されなかった有害な反応であるが、動物試験では、臨床曝露量と同程度、かつ臨床使用と関連する可能性がある曝露量で認められた反応を以下に記載する。

ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で、リンパ球系枯渇がみられた。投与中止後、この毒性所見は可逆性であることが認められた。

ラットを用いた反復投与毒性試験で、骨端軟骨の軟骨細胞の過形成性／低形成性変化が認められた。

ラットに対して長期投与を行ったとき、好中球、単球、好酸球、及びフィブリノーゲン増加を伴う炎症性変化が包皮腺及び陰核腺に認められた。

カニクイザルを用いた毒性試験で、痂皮、過角化症、又は紅斑といった形の皮膚変化が観察された。ラットを用いた毒性試験で、乾燥した鱗状の皮膚が観察された。

ラットを用いた試験のポナチニブ 5 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で、好中球浸潤を伴うびまん性角膜浮腫、及び軽度の光毒性反応を示唆する水晶体上皮の過形成性変化が観察された。

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験の 5 mg/kg 群及び 45 mg/kg 群で、肉眼的又は病理組織学的な関連所見を伴わない収縮期雑音が観察された。このような収縮期雑音は、カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験の 1, 2.5 及び 5 mg/kg でも観察された。本所見の臨床的な意味は不明である。

カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験で、甲状腺濾胞の委縮 [ほとんどがトリヨードサイロニン (T3) 値の減少及び甲状腺刺激ホルモン (TSH) 値の増加傾向を伴う] が観察された。

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で、5 mg/kg 群の卵巣 (濾胞閉鎖の増加) 及び精巣 (軽微な胚細胞変性) にポナチニブに関連する病理組織学的所見が観察された。

ラットを用いた安全性薬理試験において、3, 10, 及び 30 mg/kg で、尿量増加、電解質排泄量増加、及び胃内容排出能低下が生じた。

ラットに対し母体毒性用量を投与したとき、着床後死亡胚、胎児体重の減少、並びに軟部組織及び骨格の多発性変化といった形の胚・胎児毒性が観察された。母体無毒性量でも、胎児の軟部組織及び骨格の多発性変化が認められた。

雌雄ラットの受胎能試験では、雌の受胎能パラメーターは、ヒトの臨床曝露量に対応する用量レベルで減少した。着床前及び着床後の胚損失の所見が雌ラットで報告されており、ポナチニブは雌の受胎能を損なう可能性がある。雄ラットの受胎能パラメーターには影響を示さなかった。これらの所見のヒトの受胎能に対する臨床的関連性は不明である。

幼若ラットの 3 mg/kg/日群で、炎症作用に関連する死亡が認められた。また、離乳前の投与期間及び離乳後早期の投与期間において、0.75, 1.5 及び 3 mg/kg/日で、体重増加抑制が観察された。幼若動物毒性試験で、ポナチニブは重要な発生パラメーターに有害な影響を及ぼさなかった。

雌雄ラットの 2 年間のがん原性試験では、雄ラットへのポナチニブ 0.05, 0.1 及び 0.2 mg/kg/day 並びに雌ラットへの 0.2 及び 0.4 mg/kg/day の経口投与において腫瘍形成性に影響を及ぼさなかった。雌ラットへの 0.8 mg/kg/day の投与による血漿曝露レベルは、ヒトへの 1 日 15 mg~45 mg の用量範囲での曝露より一般的に低い又は同等である。陰核腺の扁平上皮癌の統計的に有意な発現頻度上昇が、この用量で観察された。これらの所見のヒトへの臨床的意義は不明である。

## 6. 薬剤特性

### 6.1 添加物一覧

#### 錠剤内核

乳糖水和物

結晶セルロース

デンプングリコール酸ナトリウム

軽質無水ケイ酸

ステアリン酸マグネシウム

#### 錠剤コーティング

タルク

マクロゴール 4000

ポリビニルアルコール

酸化チタン (E171)

### 6.2 配合禁忌

該当なし

### 6.3 有効期間

2年

### 6.4 保存上の特別な注意事項

光を避けるため、もとの容器のまま保管すること。

ボトル内に、モレキュラーシーブ乾燥剤を含む密封容器が 1 つ含まれている。この容器はボトル内に入れたままにしておくこと。

### 6.5 包装容器の性状及び内容物

30, 60 又は 180 錠のフィルムコーティング錠とモレキュラーシーブ乾燥剤を含むプラスチック容器 1 つを含有するネジ式蓋栓付き高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル

すべての包装単位が市販されるとは限らない。

### 6.6 廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

#### 廃棄:

廃棄に関する特別の要求事項はない。

#### 取り扱い:

ボトル内の乾燥剤容器を飲み込まないよう患者に指導すること。

## 7. 販売承認取得者

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead

Surrey KT22 9AD  
United Kingdom

**8. 承認番号**

EU/1/13/839/001  
EU/1/13/839/002  
EU/1/13/839/005

**9. 初回承認取得／承認更新年月日**

初回承認日：2013年7月1日

**10. 本文書の改訂年月日**

本医薬品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁の web サイトで入手可能である。  
<http://www.ema.europa.eu>.

**ICLUSIG® (PONATINIB)**  
**COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)**  
**Version [REDACTED]**  
**[REDACTED]**

## 1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、本剤と同じチロシンキナーゼ阻害剤であり、慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の効能・効果を有するイマチニブメシル酸塩、ダサチニブ水和物、ニロチニブ塩酸塩水和物及びボスチニブ水和物がある。

同種同効品一覧表を表 1.7-1、表 1.7-2 及び表 1.7-3 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1)

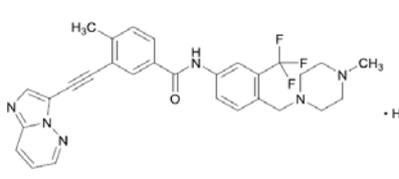
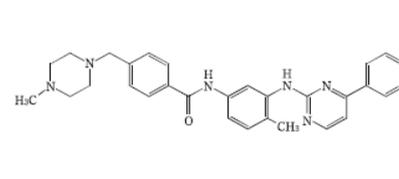
一般的名称	ポナチニブ塩酸塩	イマチニブメシル酸塩
販売名	アイクルシグ錠 15 mg	グリベック錠 100 mg
会社名	大塚製薬株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	—	2005 年 3 月 9 日
再評価年月	—	—
再審査年月	—	—
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・含量	1 錠中ポナチニブ塩酸塩 16.03 mg (ポナチニブとして 15 mg)	1 錠中イマチニブメシル酸塩 119.5 mg (イマチニブとして 100 mg) を含有する。
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病</li> <li>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</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>慢性骨髄性白血病</li> <li>KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍</li> <li>フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病</li> <li>FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病</li> </ol>
効能又は効果に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用すること。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、〔臨床成績〕の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。</li> <li>前治療に不耐容の患者に本剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用の発現に注意すること。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>慢性骨髄性白血病については、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。</li> <li>消化管間質腫瘍については、免疫組織学的検査により KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍と診断された患者に使用する。 なお、KIT (CD117) 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。</li> <li>急性リンパ性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査によりフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用する。</li> <li>好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査により FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> 陽性であることが確認された患者に使用する。</li> </ol>
用法及び用量	通常、成人にはポナチニブとして 45 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ol style="list-style-type: none"> <li>慢性骨髄性白血病の場合</li> <li>慢性期： 通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回</li> </ol>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	ポナチニブ塩酸塩	イマチニブメシル酸塩
用法及び用量		<p>400 mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日1回600 mg まで増量できる。</p> <p>(2) 移行期又は急性期： 通常、成人にはイマチニブとして1日1回600 mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800 mg (400 mg を1日2回) まで増量できる。</p> <p>2. KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍の場合 通常、成人にはイマチニブとして1日1回400 mg を食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。</p> <p>3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合 通常、成人にはイマチニブとして1日1回600 mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。</p> <p>4. FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> 陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病の場合 通常、成人にはイマチニブとして1日1回100 mg を食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回400 mg まで増量できる。</p>
用法及び用量に関連する使用上の注意	<p>(1) 本剤を漫然と投与しないよう、定期的に血液検査、骨髄検査、染色体検査等を行い、本剤の投与継続の可否を検討すること。</p> <p>(2) 他の抗悪性腫瘍薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(3) 血管閉塞性事象又は Grade 3 以上の心不全が発現した場合は、直ちに本剤を投与中止すること。なお、副作用が消失し、治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合は、本剤投与を再開できるが、再開する際には、本剤の減量を考慮すること。</p> <p>(4) 血管閉塞性事象及び Grade 3 以上の心不全以外の副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休業、減量又は投与中止すること。</p>	<p>(1) 消化管刺激作用を最低限に抑えるため、本剤は食後に多めの水で服用すること。</p> <p>(2) 慢性骨髄性白血病については、重篤な有害事象がなく、白血病に関連がない重篤な好中球減少や血小板減少が認められず、下記に該当する場合は、【用法及び用量】に従って本剤を増量することができる。</p> <p>①病状が進行した場合（この場合はいつでも）</p> <p>②本剤を少なくとも3ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合</p> <p>③これまで認められていた血液学的効果がみられなくなった場合</p> <p>(3) 肝機能検査と用量調節 本剤投与中に肝機能検査値（ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)）の上昇が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	ポナチニブ塩酸塩			イマチニブメシル酸塩		
用法及び用量 に関連する使 用上の注意	1) 血液系の副作用と投与量調節基準					
	副作用 骨髄抑制 (好 中球減少症, 血小板減少症)	好中球絶対数 (ANC) < 1.0 × 10 <sup>9</sup> /L 又は 血小板数 < 50 × 10 <sup>9</sup> /L	投与量調節 45mg 投与時の最初の発 現： ● ANC ≥ 1.5 × 10 <sup>9</sup> /L 及 び血小板数 ≥ 75 × 10 <sup>9</sup> /L に回復するまで 本剤を休薬し、回復後 は 45mg で再開する。 45mg 投与時の再発： ● ANC ≥ 1.5 × 10 <sup>9</sup> /L 及 び血小板数 ≥ 75 × 10 <sup>9</sup> /L に回復するまで 本剤を休薬し、回復後 は 30mg で再開する。 発現時の用量が 30mg： ● ANC ≥ 1.5 × 10 <sup>9</sup> /L 及 び血小板数 ≥ 75 × 10 <sup>9</sup> /L に回復するまで 本剤を休薬し、回復後 は 15mg で再開する。 発現時の用量が 15mg： ● 本剤を投与中止する。	慢性骨髄性白 血病 (CML)、 消化管間質腫 瘍 (GIST)、 フィラデルフ ィア染色体陽 性急性リンパ 性白血病 (Ph+ ALL)、好酸 球増多症候群 (HES) 又は 慢性好酸球性 白血病 (CEL)	ビリルビン値 /AST (GOT)、 ALT (GPT) 値	投与量調節
				慢性期 CML、 移行期 CML 又は急性期 CML、GIST、 Ph+ ALL、HES 又は CEL	ビリルビン値 > 施設正常値 上限の 3 倍 又は AST、ALT 値 > 施設正常値 上限の 5 倍	①ビリルビン 値が 1.5 倍 未満に、 AST、ALT 値が 2.5 倍 未満に低下 するまで本 剤を休薬す る。 ②本剤を減量 して治療を 再開する。
	2) 非血液系の副作用と投与量調節基準			(4) 血液検査と用量調節		
副作用 肝機能障 害	重症度 肝トランスアミ ナーゼ値 > 3 × 基準 値 上 限 (ULN) (Grade 2 以上)	投与量調節 発現時の用量が 45mg： ● Grade 1 以下 (< 3 × ULN) に回復するまで 本剤を休薬し、回復後 は 30mg で再開する。 発現時の用量が 30mg： ● Grade 1 以下 (< 3 × ULN) に回復するまで 本剤を休薬し、回復後 は 15mg で再開する。 発現時の用量が 15mg： ● 本剤を投与中止する。	本剤投与中に好中球減少、血小板減少が認め られた場合は次表を参考に投与量を調節す ること。			
	以下の 3 つを満た ず場合 ● 肝トランスアミ ナーゼ値 ≥ 3 × ULN ● ビリルビン値 > 2 × ULN ● アルカリホスフ ァターゼ値 < 2 × ULN	本剤を投与中止する。	慢性骨髄性白 血病 (CML)、 消化管間質腫 瘍 (GIST)、 フィラデルフ ィア染色体陽 性急性リンパ 性白血病 (Ph+ ALL)、好酸 球増多症候群 (HES) 又は 慢性好酸球性 白血病 (CEL)	好中球数/血小 板数	投与量調節	
			HES 又は CEL (初回用量 100 mg/日)	好中球数 < 1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数 < 50,000/mm <sup>3</sup>	①好中球数 1,500/mm <sup>3</sup> 以上及び血 小 板 数 75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復 するまで休 薬する。 ②休薬前 (重 度の副作用 の発現前) と同用量で 治療を再開 する。	

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	ポナチニブ塩酸塩			イマチニブメシル酸塩		
用法及び用量 に関連する使 用上の注意	2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準 (続き)			(4) 血液検査と用量調節 (続き)		
	副作用 膵炎/ リパー ゼ及び アミラ ーゼの 増加	重症度 無症候性の Grade 3又は4 のリパーゼ又 はアミラーゼ 増加 (>2× ULN)のみ  Grade 3の膵炎  Grade 4の膵炎	投与量調節 発現時の用量が45mg: ●Grade 1以下(≤1.5× ULN)に回復するま で本剤を休薬し、回 復後は30mgで再開 する。 発現時の用量が30mg: ●Grade 1以下(≤1.5× ULN)に回復するま で本剤を休薬し、回 復後は15mgで再開 する。 発現時の用量が15mg: ●本剤を投与中止す る。  発現時の用量が45mg: ●Grade 1以下に回復す るまで本剤を休薬 し、回復後は30mgで 再開する。 発現時の用量が30mg: ●Grade 1以下に回復す るまで本剤を休薬 し、回復後は15mgで 再開する。 発現時の用量が15mg: ●本剤を投与中止す る。  本剤を投与中止する。	慢性骨髄性白 血病 (CML)、 消化管間質腫 瘍 (GIST)、 フィラデルフ ィア染色体陽 性急性リンパ 性白血病 (Ph+ ALL)、好酸 球増多症候群 (HES)又は 慢性好酸球性 白血病 (CEL)	好中球数/血小 板数	投与量調節
	心不全	Grade 2	45mg 投与時の最初の 発現: ●Grade 1以下に回復す るまで本剤を休薬 し、回復後は45mgで 再開する。 45mg 投与時の再発: ●Grade 1以下に回復す るまで本剤を休薬 し、回復後は30mgで 再開する。 発現時の用量が30 mg: ●Grade 1以下に回復す るまで本剤を休薬 し、回復後は15mgで 再開する。 発現時の用量が15mg: ●本剤を投与中止す る。	慢性期 CML、 GIST (初回用 量 400 mg/ 日)、HES 又 は CEL (用量 400 mg/日)	好中球数 < 1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数 < 50,000/mm <sup>3</sup>	①好中球数 1,500/mm <sup>3</sup> 以上及び血 小板数 75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復 するまで休 薬する。 ②400 mg/日 で治療を再開 する。 ③再び好中球 数が 1,000/mm <sup>3</sup> を下回る か、又は血 小板数が 50,000/mm <sup>3</sup> を下回った 場合は、① へ戻り、 300 mg/日 で治療を再開 する。
				移行期 CML、 急性期 CML 又は Ph+ ALL (初回用量 600 mg/日)	注! 好中球数 < 500/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数 < 10,000/mm <sup>3</sup>	①血球減少が 白血病に関 連している か否かを確 認(骨髄穿 刺)する。 ②白血病に関 連しない場 合は 400 mg/日に 減量する。 ③血球減少が 2週間続く 場合は更に 300 mg/日に 減量する。 ④白血病に関 連しない血 球減少が4 週間続く場 合は好中球 数が 1,000/mm <sup>3</sup> 以上、及び

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	ポナチニブ塩酸塩			イマチニブメシル酸塩		
用法及び用量に関連する使用上の注意	2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準 (続き)			(4) 血液検査と用量調節 (続き)		
	副作用	重症度	投与量調節	慢性骨髄性白血病 (CML)、消化管間質腫瘍 (GIST)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ ALL)、好酸球増多症候群 (HES) 又は慢性好酸球性白血病 (CEL)	好中球数/血小板数	投与量調節
	その他非血液系の副作用	7 日間を超えて持続する Grade 2	45mg 投与時の最初の発現： • Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 45mg で再開する。 45mg 投与時の再発： • Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。 発現時の用量が 30mg： • Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。 発現時の用量が 15mg： • 本剤を投与中止する。			血小板数が 20,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬し、その後 300 mg/日で治療を再開する。
		Grade 3 又は 4	発現時の用量が 45mg： • Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。 発現時の用量が 30mg： • Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。 発現時の用量が 15mg： • 本剤を投与中止する。	注 1：原則として、少なくとも 1 カ月治療を継続後 (患者の全身状態に十分注意すること)		
Grade は NCI-CTCAE ver4.0 による。						

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	ポナチニブ塩酸塩	イマチニブメシル酸塩
警告	<p>1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</p> <p>2. 心筋梗塞、脳梗塞、網膜動脈閉塞症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓塞栓症等の重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。本剤の投与開始前に、虚血性疾患（心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患等）、静脈血栓塞栓症等の既往歴の有無、心血管系疾患の危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症等）の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、胸痛、腹痛、四肢痛、片麻痺、視力低下、息切れ、しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）</p> <p>3. 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「2. 重要な基本的注意(2)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）</p>	<p>本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法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、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。</p>
禁忌	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	ボナチニブ塩酸塩	イマチニブメシル酸塩
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意(2)」の項参照)</p> <p>(2) 膵炎又はその既往歴のある患者〔膵炎が悪化又は再発するおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照)</p> <p>(3) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が悪化又は再発するおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照)</p> <p>(4) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)</p> <p>(5) 虚血性疾患(心筋梗塞, 末梢動脈閉塞性疾患等)の既往歴のある患者〔血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照)</p> <p>(6) 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症等)の既往歴のある患者〔血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照)</p> <p>(7) 心血管系疾患の危険因子(高血圧, 糖尿病, 脂質異常症等)のある患者〔血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照)</p> <p>(8) 他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者〔同様の副作用が起こるおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意(10)」の項参照)</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 肝障害のある患者〔代謝機能が低下しているため、本剤の体内濃度が上昇する可能性がある。また、肝障害が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(2) 高齢者〔浮腫があらわれやすい。〕(「5. 高齢者への投与」の項参照)</p> <p>(3) 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。また、心合併症を有する好酸球増多症候群患者において、心原性ショック及び左室機能不全が発現したことが報告されている。〕</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 心筋梗塞, 脳梗塞, 網膜動脈閉塞症, 末梢動脈閉塞性疾患, 静脈血栓塞栓症等の重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあるので, 本剤投与中は心血管系疾患の危険因子(高血圧, 糖尿病, 脂質異常症等)を管理するとともに, 患者の状態を十分に観察し, 胸痛, 腹痛, 四肢痛, 片麻痺, 視力低下, 息切れ, しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には, 本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また, 血管閉塞性事象が疑われる症状があらわれた場合には, 速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。(「1. 慎重投与(5), (6), (7)」の項)及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 消化管間質腫瘍の患者では, 本剤投与によって, 腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし腫瘍出血, 消化管穿孔等があらわれることがあるので, 定期的に血液検査等を実施し, 初期症状としての下血, 吐血, 貧血, 腹痛, 腹部膨満感等の観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には, 直ちに腹部 CT 検査等を実施して出血部位, 穿孔所見の有無の確認を行い, 必要に応じて投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 本剤投与によって, 体液貯留(胸水, 肺水腫, 腹水, 心膜滲出液, 心タンポナーデ, うっ血性心不全)があらわれることがあるので, 体重を定期的に測定するなど観察を十分に行い, 本剤投与中に急激な体重の増加, 呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し, 利尿剤を投与するなど, 適切な処置を行うこと。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	ボナチニブ塩酸塩	イマチニブメシル酸塩
使用上の注意	<p>(2) 肝不全, AST (GOT), ALT (GPT), ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので, 本剤投与開始前及び投与中は定期的に (投与開始後3箇月間は2週間ごと, その後は1箇月ごと), また, 患者の状態に応じて肝機能検査を行い, 患者の状態を十分に観察すること。 (「1. 慎重投与(1)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)</p> <p>(3) 心不全があらわれることがあるので, 本剤投与開始前には, 患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査 (心エコー等) を行い, 患者の状態 (左室駆出率 (LVEF) の変動を含む) を十分に観察すること。 (「1. 慎重投与(3)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)</p> <p>(4) 血圧の上昇があらわれることがあるので, 本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い, 必要に応じて降圧剤の投与を行う等の適切な処置を行うこと。重症, 持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には, 本剤を減量, 休薬又は投与中止すること。 (「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)</p> <p>(5) 膵炎があらわれることがあるので, 本剤の投与開始前及び投与中は定期的に (投与開始後3箇月間は2週間ごと, その後は1箇月ごと), また, 患者の状態に応じて膵酵素に関する血液検査を行い, 患者の状態を十分に観察すること。 (「1. 慎重投与(2)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)</p> <p>(6) 好中球減少, 血小板減少, 貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので, 本剤の投与開始前及び投与中は定期的に (投与開始後3箇月間は2週間ごと, その後は1箇月ごと), また, 患者の状態に応じて血液検査 (血球数算定等) を行い, 患者の状態を十分に観察すること。 (「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)</p>	<p>(3) 本剤投与によって, 重篤な肝機能障害があらわれることがあるので, 投与開始前と投与後は1ヵ月毎, あるいは患者の状態に応じて肝機能検査 (ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT) 及びALP等) を行い, 異常が認められた場合には減量又は休薬すること。 (「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項(3)参照)</p> <p>(4) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者 (HBs抗原陰性, かつHBc抗体又はHBs抗体陽性) において, Bcr-Ablチロシキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので, 本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し, 本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど, B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</p> <p>(5) 本剤投与中は, 定期的に血液検査 (血球数算定, 白血球分画等) を行うこと。本剤投与によって, 白血球減少, 好中球減少, 血小板減少, 貧血があらわれることがあるので, 血液検査は投与開始前と投与後の1ヵ月間は毎週, 2ヵ月目は隔週, また, その後は2~3ヵ月毎に行うこと。これらの血球減少は疾患の病期にも依存し, 慢性期慢性骨髄性白血病に比べて移行期慢性骨髄性白血病や急性期慢性骨髄性白血病の患者での頻度が高い。重篤な好中球減少又は血小板減少があらわれた場合には減量又は休薬すること。 (「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項(4)参照)</p> <p>(6) 本剤の長期投与時における安全性は確立されていないので, 長期投与にあたっては観察を十分に行うこと。 (【臨床成績】の項参照)</p> <p>(7) めまい, 眠気, 霧視等があらわれることがあるので, 高所作業, 自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。</p> <p>(8) 慢性骨髄性白血病, 消化管間質腫瘍, 好酸球増多症候群及び慢性好酸球性白血病の治療では, 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与における安全性は確立されていない。フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の治療において, 本剤と高用量抗悪性腫瘍剤の併用によりトランスアミナーゼ上昇及び高ビリルビン血症を示す一過性の肝毒性があらわれることがあり, また急性肝不全の報告もあることから, 肝機能障害を起こすおそれのある抗悪性腫瘍剤と併用する場合は観察を十分に行うこと。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	ボナチニブ塩酸塩	イマチニブメシル酸塩
使用上の注意	<p>(7) 体液貯留（心嚢液貯留，胸水，肺水腫，末梢性浮腫等）があらわれることがあるので，本剤投与中は体重を定期的に測定する等，患者の状態を十分に観察し，急激な体重の増加，呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し，利尿剤を投与する等，適切な処置を行うこと。（「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照）</p> <p>(8) 眼乾燥，霧視，眼痛，結膜出血等の眼障害があらわれることがあり，網膜動脈閉塞により失明に至った例も報告されているので，本剤投与中は定期的に眼科検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(9) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性，かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において，Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので，本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し，本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</p> <p>(10) 他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者に本剤を投与する際には，投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがあるので，前治療の副作用の内容を確認してから投与すること。（「1. 慎重投与(8)」の項参照）</p>	<p>(9) 好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病に本剤を使用する際には，関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イマチニブメシル酸塩（FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> 融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病及び特発性好酸球増多症候群）」等）を熟読すること。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (10)

一般的名称	ボナチニブ塩酸塩	イマチニブメシル酸塩											
使用上の注意	<p><b>3. 相互作用</b>                      本剤は、主として CYP3A で代謝される。〔薬物動態〕の項参照)  <b>併用注意 (併用に注意すること)</b></p>												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 450 552 506">薬剤名等</th> <th data-bbox="552 450 719 506">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="719 450 866 506">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 506 552 907">                     CYP3A 阻害剤                      ケトコナゾール (経口剤：国内未発売)、イトラコナゾール、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、リトナビル、ジルチアゼム、ベラパミル等                      グレープフルーツジュース                 </td> <td data-bbox="552 506 719 907">                     本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。                 </td> <td data-bbox="719 506 866 907">                     これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。〔薬物動態〕の項参照)                 </td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A 阻害剤 ケトコナゾール (経口剤：国内未発売)、イトラコナゾール、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、リトナビル、ジルチアゼム、ベラパミル等 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。〔薬物動態〕の項参照)					
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
	CYP3A 阻害剤 ケトコナゾール (経口剤：国内未発売)、イトラコナゾール、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、リトナビル、ジルチアゼム、ベラパミル等 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。〔薬物動態〕の項参照)										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 913 552 969">薬剤名等</th> <th data-bbox="552 913 719 969">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="719 913 866 969">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 969 552 1227">                     CYP3A 誘導剤                      リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルピタール、フェニトイン等                      セイヨウオトギリソウ含有食品                 </td> <td data-bbox="552 969 719 1227">                     本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるため、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。                 </td> <td data-bbox="719 969 866 1227">                     これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。〔薬物動態〕の項参照)                 </td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A 誘導剤 リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルピタール、フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ含有食品	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるため、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。〔薬物動態〕の項参照)					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
CYP3A 誘導剤 リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルピタール、フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ含有食品	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるため、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。〔薬物動態〕の項参照)											
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="882 824 1010 857">薬剤名等</th> <th data-bbox="1010 824 1225 857">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1225 824 1394 857">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="882 857 1010 958">                     L-アスパラギナーゼ                 </td> <td data-bbox="1010 857 1225 958">                     本剤との併用により肝障害の発現率が上昇したとの報告がある。                 </td> <td data-bbox="1225 857 1394 958">                     機序は不明であるが、共に肝障害の副作用を有する。                 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 958 1010 1216">                     アゾール系抗真菌剤                      エリスロマイシン                      クラリスロマイシン                 </td> <td data-bbox="1010 958 1225 1216">                     本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とアゾール系抗真菌剤 (ケトコナゾール) の併用により、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 26% 及び 40% 増加した。                 </td> <td data-bbox="1225 958 1394 1216">                     これらの薬剤は CYP3A4 活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。                 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 1216 1010 1724">                     フェニトイン                      デキサメタゾン                      カルバマゼピン                      リファンピシン                      フェノバルピタール                      セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品                 </td> <td data-bbox="1010 1216 1225 1724">                     本剤の血中濃度が低下する可能性がある。フェニトインを長期投与中の患者に本剤を投与した場合、フェニトインを服用していない患者と比べ本剤の AUC は約 5分の 1 であった。リファンピシン投与中に本剤を併用投与した場合、単独投与時に比べ、本剤の Cmax、AUC がそれぞれ 54% 及び 74% 低下した。                 </td> <td data-bbox="1225 1216 1394 1724">                     これらの薬剤等は CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。                 </td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	L-アスパラギナーゼ	本剤との併用により肝障害の発現率が上昇したとの報告がある。	機序は不明であるが、共に肝障害の副作用を有する。	アゾール系抗真菌剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とアゾール系抗真菌剤 (ケトコナゾール) の併用により、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 26% 及び 40% 増加した。	これらの薬剤は CYP3A4 活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。	フェニトイン デキサメタゾン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルピタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。フェニトインを長期投与中の患者に本剤を投与した場合、フェニトインを服用していない患者と比べ本剤の AUC は約 5分の 1 であった。リファンピシン投与中に本剤を併用投与した場合、単独投与時に比べ、本剤の Cmax、AUC がそれぞれ 54% 及び 74% 低下した。	これらの薬剤等は CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
L-アスパラギナーゼ	本剤との併用により肝障害の発現率が上昇したとの報告がある。	機序は不明であるが、共に肝障害の副作用を有する。											
アゾール系抗真菌剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とアゾール系抗真菌剤 (ケトコナゾール) の併用により、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 26% 及び 40% 増加した。	これらの薬剤は CYP3A4 活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。											
フェニトイン デキサメタゾン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルピタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。フェニトインを長期投与中の患者に本剤を投与した場合、フェニトインを服用していない患者と比べ本剤の AUC は約 5分の 1 であった。リファンピシン投与中に本剤を併用投与した場合、単独投与時に比べ、本剤の Cmax、AUC がそれぞれ 54% 及び 74% 低下した。	これらの薬剤等は CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。											
<p><b>3. 相互作用</b>                      本剤は主に薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4) で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4 活性を阻害する薬剤又は CYP3A4 によって代謝される薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また CYP 酵素を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤は CYP3A4/5、CYP2D6 及び CYP2C9 の競合的阻害剤であることが <i>in vitro</i> 試験で示されており、これらの CYP 酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。  <b>併用注意 (併用に注意すること)</b></p>													

表 1.7-1

同種同効品一覧表 (11)

一般的名称	ポナチニブ塩酸塩	イマチニブメシル酸塩		
使用上の注意		併用注意 (併用に注意すること) (続き)		
		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		シンバスタチン シクロスポリン ピモジド トリアゾラム ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とシンバスタチンの併用により、シンバスタチンのCmax及びAUCは平均でそれぞれ2及び3倍の増加を示した。また、この相互作用には大きな個体差がみられ、Cmax及びAUCにおける比(併用/単独)の個別値はそれぞれ0.54~17.6及び0.75~15.7(最小値~最大値)の範囲であった。	本剤のCYP3A4阻害作用によりCYP3A4基質薬物の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
		ニロチニブ	本剤及びニロチニブの血中濃度が上昇することがある。本剤とニロチニブの併用により、本剤のAUCは18~39%、ニロチニブのAUCは18~40%上昇したとの報告がある。	ニロチニブがCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害してニロチニブの血中濃度を上昇させる可能性もある。
		ワルファリン	本剤との併用によりプロトロンビン比が顕著に上昇したとの報告がある。抗凝固剤の投与が必要とされる場合は、ヘパリンの投与が望ましい。	本剤のCYP2C9阻害作用によりワルファリンの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
		アセトアミノフェン	本剤と高用量のアセトアミノフェン(3~3.5g/日)との併用により重篤な肝障害が発現したとの報告がある。	機序は不明であるが、両薬剤による肝毒性が増強される可能性がある。
		グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤服用中は飲食を避けること。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (12)

一般的名称	ボナチニブ塩酸塩	イマチニブメシル酸塩
<p>使用上の注意</p>	<p><b>4. 副作用</b>            前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及び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を対象とした国内第ⅡⅢ相試験において、本剤が投与された35例中、34例(97.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、発熱17例(48.6%)、血小板数減少16例(45.7%)、高血圧13例(37.1%)、リパーゼ増加11例(31.4%)、好中球数減少10例(28.6%)、発疹9例(25.7%)、皮膚乾燥9例(25.7%)、ALT(GPT)増加8例(22.9%)、AST(GOT)増加8例(22.9%)、便秘6例(17.1%)、<math>\gamma</math>-GTP増加6例(17.1%)、白血球数減少6例(17.1%)、薬疹6例(17.1%)、筋肉痛5例(14.3%)、血中ALP増加5例(14.3%)、末梢性浮腫4例(11.4%)、発熱性好中球減少症4例(11.4%)であった。(承認時)            前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及び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を対象とした海外第Ⅱ相試験において、本剤が投与された449例中、419例(93.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、血小板数減少169例(37.6%)、発疹159例(35.4%)、皮膚乾燥145例(32.3%)、腹痛105例(23.4%)、好中球減少89例(19.8%)、頭痛88例(19.6%)、リパーゼ増加86例(19.2%)、疲労79例(17.6%)、便秘74例(16.5%)、筋肉痛74例(16.5%)、関節痛72例(16.0%)、悪心65例(14.5%)、貧血63例(14.0%)、ALT(GPT)増加57例(12.7%)、高血圧56例(12.5%)、AST(GOT)増加46例(10.2%)であった。(承認時)            副作用の頻度については、海外第Ⅱ相試験の成績に基づき記載した。また、当該試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。  <b>(1) 重大な副作用</b>            1) <b>冠動脈疾患</b> (3.3%)：心筋梗塞(1.6%)、狭心症(0.9%)、急性冠症候群(0.4%)、心筋虚血(0.4%)、不安定狭心症(頻度不明)等の冠動脈疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、徴候や症状が認められた場合には速やかに検査を行い、本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照)            2) <b>脳血管障害</b> (2.9%)：脳梗塞(1.1%)、脳血管発作(0.9%)、脳動脈狭窄(0.4%)、一過性脳虚血発作(0.2%)、大脳動脈狭窄(0.2%)、脳虚血(0.2%)、脳幹梗塞(頻度不明)等の脳血管障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照)</p>	<p><b>4. 副作用</b>  <b>慢性骨髄性白血病患者</b>            国内臨床試験における副作用は、慢性期、移行期及び急性期慢性骨髄性白血病患者70例中70例(100%)にみられた。主な副作用は嘔気32例(45.7%)、好中球減少症30例(42.9%)、血小板減少症28例(40.0%)、白血球減少症28例(40.0%)、発疹28例(40.0%)、貧血19例(27.1%)、嘔吐18例(25.7%)、眼瞼浮腫17例(24.3%)、筋痙攣10例(14.3%)等であった。            また、臨床検査値の副作用としては、血液検査としてリンパ球減少43例(61.4%)、好中球数減少31例(44.3%)、ヘモグロビン減少30例(42.9%)、血小板数減少24例(34.3%)、生化学検査として血清リン低下51例(72.9%)、血糖値上昇37例(52.9%)、血清カリウム減少28例(40.0%)、ALP上昇22例(31.4%)等であった。(カプセル剤の承認時までのデータ)            外国臨床試験では、慢性期、移行期及び急性期慢性骨髄性白血病患者1,027例中、主な副作用は表在性浮腫643例(62.6%)、嘔気632例(61.5%)、筋痙攣474例(46.2%)、嘔吐369例(35.9%)、下痢346例(33.7%)、皮膚炎(発疹を含む)336例(32.7%)、体重増加187例(18.2%)、疲労感173例(16.8%)、関節痛166例(16.2%)、腹痛165例(16.1%)、消化不良163例(15.9%)、筋骨格痛158例(15.4%)、筋肉痛153例(14.9%)、頭痛134例(13.0%)、出血109例(10.6%) [中枢神経系の出血：1例(0.1%)、消化管出血：15例(1.5%)等]、体液貯留(胸水、肺水腫、腹水、心膜滲出液、うっ血性心不全等)76例(7.4%)等であった。(カプセル剤のデータ)  <b>KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍患者</b>            国内臨床試験における副作用は切除不能又は転移性のKIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍患者74例全例に認められた。            主な副作用は嘔気48例(64.9%)、下痢40例(54.1%)、顔面浮腫36例(48.6%)、眼瞼浮腫28例(37.8%)、皮膚炎28例(37.8%)、下肢浮腫26例(35.1%)、嘔吐25例(33.8%)、けん怠感19例(25.7%)、食欲不振17例(23.0%)、浮腫16例(21.6%)、好中球減少症15例(20.3%)等であった。            また、臨床検査値の副作用は74例全例に認められた。主なものは血液検査としてリンパ球数減少57例(77.0%)、好中球数減少48例(64.9%)、白血球数減少41例(55.4%)、ヘモグロビン減少39例(52.7%)、血小板数減少21例(28.4%)、生化学検査として血中リン減少68例(91.9%)、血中アルブミン減少28例(37.8%)、AST(GOT)増加28例(37.8%)、ALT(GPT)増加27例(36.5%)、血中カリウム減少24例(32.4%)</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (13)

一般的名称	ボナチニブ塩酸塩	イマチニブメシル酸塩
	<p>3) <b>末梢動脈閉塞性疾患</b> (2.9%) : 間欠性跛行 (1.3%), 末梢動脈狭窄 (0.4%), 四肢壊死 (0.2%), 網膜動脈閉塞症 (0.2%), 腎動脈狭窄 (頻度不明) 等の末梢動脈閉塞性疾患があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 疼痛, 冷感, しびれ等が認められた場合には, 本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照)</p> <p>4) <b>静脈血栓塞栓症</b> (1.8%) : 網膜静脈血栓症 (0.7%), 深部静脈血栓症 (0.4%), 肺塞栓症 (0.4%), 静脈塞栓症 (0.2%) 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照)</p> <p>5) <b>骨髄抑制</b> (47.4%) : 血小板数減少 (37.6%), 好中球数減少 (19.8%), 貧血 (14.5%), 白血球数減少 (4.2%), 汎血球減少症 (1.8%), 発熱性好中球減少症 (1.6%), リンパ球数減少 (1.3%), 骨髄機能不全 (0.2%) 等の骨髄抑制があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 本剤の休薬, 減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(6)」の項参照)</p> <p>6) <b>高血圧</b> (12.5%) : 高血圧クリーゼ (頻度不明) を含む高血圧があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお, コントロールできない高血圧が認められた場合には本剤を休薬, 減量又は投与中止すること。また, 高血圧クリーゼがあらわれた場合には本剤の投与を中止し, 適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(4)」の項参照)</p> <p>7) <b>肝機能障害</b> (16.9%) : ALT (GPT), AST (GOT), ビリルビン, <math>\gamma</math>-GTP 等の上昇を伴う肝機能障害 (16.9%), 黄疸 (0.4%), 肝不全 (頻度不明) があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 本剤の休薬, 減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(2)」の項参照)</p> <p>8) <b>膵炎</b> (6.5%) : 膵炎があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 本剤の休薬, 減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照)</p>	<p>等であった。(カプセル剤の2003年3月までの集計)</p> <p>外国臨床試験における副作用は切除不能又は転移性のKIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍患者147例中145例(98.6%)に認められた。主な副作用は嘔気89例(60.5%)、下痢78例(53.1%)、眼窩周囲浮腫78例(53.1%)、筋痙攣73例(49.7%)、疲労67例(45.6%)、発疹54例(36.7%)、鼓腸放屁45例(30.6%)、下肢浮腫45例(30.6%)、頭痛41例(27.9%)、嘔吐28例(19.0%)、腹痛27例(18.4%)等であった。(カプセル剤のデータ)</p> <p><b>フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者</b></p> <p>国内臨床試験における副作用は8例中8例(100%)に認められた。主な副作用は悪心7例(87.5%)、嘔吐5例(62.5%)、発疹5例(62.5%)、好中球減少症4例(50.0%)、血小板減少症4例(50.0%)、顔面浮腫4例(50.0%)、浮腫4例(50.0%)、けん怠感4例(50.0%)、ALP上昇4例(50.0%)、総ビリルビン上昇3例(37.5%)、上腹部痛3例(37.5%)、貧血3例(37.5%)、白血球減少症3例(37.5%)、発熱3例(37.5%)、食欲不振3例(37.5%)等であった。</p> <p>また、臨床検査値の異常は8例中8例(100%)に認められた。主なものは血液検査として白血球数減少8例(100%)、リンパ球数減少8例(100%)、ヘモグロビン減少7例(87.5%)、好中球数減少6例(75.0%)、血小板数減少3例(37.5%)、生化学検査として血清リン低下6例(75.0%)、血清カリウム低下6例(75.0%)、AST (GOT) 上昇5例(62.5%)、ALP 上昇5例(62.5%)、血清カルシウム低下5例(62.5%)、ALT (GPT) 上昇4例(50.0%)、血清アルブミン低下4例(50.0%)、クレアチニン上昇3例(37.5%)等であった。(申請時までのカプセル剤のデータ)</p> <p>外国臨床試験における副作用は、再発/治療抵抗性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者(48例)及びリンパ芽球性急性慢性骨髄性白血病患者(8例)56例中55例(98.2%)に認められた。主な副作用は悪心43例(76.8%)、嘔吐35例(62.5%)、末梢性浮腫19例(33.9%)、眼窩周囲浮腫15例(26.8%)、筋痙攣11例(19.6%)、貧血10例(17.9%)、上腹部痛9例(16.1%)、好中球減少症6例(10.7%)、下痢6例(10.7%)等であった。(カプセル剤のデータ)</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (14)

一般的名称	ボナチニブ塩酸塩	イマチニブメシル酸塩
使用上の注意	<p>9) <b>体液貯留</b> (10.9%) : 末梢性浮腫 (6.0%), 胸水 (4.0%) 心嚢液貯留 (2.4%), 肺うっ血 (0.2%), 肺水腫 (頻度不明) 等の体液貯留があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 本剤の休薬, 減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(7)」の項参照)</p> <p>10) <b>感染症</b> (11.8%) : 肺炎 (1.6%), 敗血症 (0.9%) 等の感染症があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 本剤の休薬, 減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11) <b>重度の皮膚障害</b> (1.8%) : 剥脱性皮膚炎 (1.1%), 多形紅斑 (0.9%) 等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>12) <b>出血</b> (2.2%) : 鼻出血 (2.2%), 胃腸出血 (0.2%), 咽頭出血 (0.2%), 出血性胃炎 (0.2%), 硬膜下血腫 (頻度不明), 性器出血 (頻度不明) 等の出血があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 本剤の休薬, 減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>13) <b>心不全</b> (1.8%), <b>うっ血性心不全</b> (0.9%) : 心不全, うっ血性心不全があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 本剤の休薬, 減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照)</p> <p>14) <b>不整脈</b> (4.0%) : 心房細動 (1.8%), QT 間隔延長 (0.9%), 徐脈 (0.9%), 頻脈 (0.4%), 心室性不整脈 (0.2%), 心停止 (0.2%), 房室ブロック (頻度不明) 等の不整脈があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 本剤の休薬, 減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>15) <b>腫瘍崩壊症候群</b> (0.2%) : 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので, 血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等, 患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には, 本剤の投与を中止し, 適切な処置 (生理食塩液, 高尿酸血症治療剤等の投与, 透析等) を行うとともに, 症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>16) <b>ニューロパチー</b> (2.9%) : 末梢性ニューロパチー (2.0%), 末梢性感覚ニューロパチー (0.4%), 多発ニューロパチー (0.2%), 末梢性運動ニューロパチー (0.2%), 末梢性感覚運動ニューロパチー (0.2%) 等のニューロパチーがあらわれることがあるので, 患者の</p>	<p>(1) <b>重大な副作用</b></p> <p>1) <b>骨髓抑制</b> : 汎血球減少 (1%未満)、白血球減少 (35%未満)、好中球減少 (25%未満)、血小板減少、貧血 (各 30%未満) があらわれることがあるので定期的に血液検査 (血球数算定、白血球分画等) を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項(4)参照)</p> <p>2) <b>出血 (脳出血、硬膜下出血)</b> (いずれも頻度不明) : 脳出血、硬膜下出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) <b>消化管出血</b> (1%未満)、<b>胃前庭部毛細血管拡張症 (Gastric antral vascular ectasia : GAVE)</b> (頻度不明) : 消化管出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 なお、胃前庭部毛細血管拡張症による消化管出血では、明らかな下血や吐血等を認めずに、貧血が進行する場合もあるため留意すること。</p> <p>4) <b>消化管穿孔、腫瘍出血</b> (各 1%未満) : 消化管穿孔、腫瘍出血があらわれることがあるので観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。また特に、消化管間質腫瘍の患者では、腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし腫瘍出血、消化管穿孔、腹膜炎等があらわれることがあるので、定期的に血液検査等を実施し、下血、吐血、貧血、腹痛、腹部膨満感、嘔気、嘔吐等の初期症状に注意するなど観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、直ちに腹部 CT 検査等を実施して出血部位、穿孔所見の有無の確認を行い、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項(1)参照)</p> <p>5) <b>肝機能障害</b> (10%未満)、<b>黄疸</b> (1%未満)、<b>肝不全</b> (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、ビリルビン上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項(3)参照)</p> <p>6) <b>重篤な体液貯留</b> (胸水、腹水 : 各 5%未満、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全 : 各 1%未満、心タンポナーデ : 頻度不明) : 重篤な体液貯留 (胸水、肺水腫、腹水、心膜滲出液、心タンポナーデ、うっ血性心不全) があらわれることがあるので、体重を定期的に測定す</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (15)

一般的名称	ボナチニブ塩酸塩	イマチニブメシル酸塩								
使用上の注意	<p>状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>17) <b>肺高血圧症 (1.3%)</b> : 肺高血圧症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を投与中止するとともに、他の病因 (胸水、肺水腫等) との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) <b>その他の副作用</b></p>	<p>るなど観察を十分に行い、本剤投与中に急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項(2)参照)</p> <p>7) <b>感染症</b> : 肺炎 (5%未満)、敗血症 (1%未満) 等の感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) <b>重篤な腎障害 (5%未満)</b> : 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査 (血清クレアチニン、BUN 等) を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) <b>間質性肺炎 (5%未満)、肺線維症 (頻度不明)</b> : 間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) <b>重篤な皮膚症状</b> : 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (いずれも頻度不明)、多形紅斑、剥脱性皮膚炎 (各 1%未満) 等の重篤な皮膚症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11) <b>ショック、アナフィラキシー (1%未満)</b> : ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>12) <b>心膜炎 (頻度不明)</b> : 心膜炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>13) <b>脳浮腫、頭蓋内圧上昇 (いずれも頻度不明)</b> : 脳浮腫、頭蓋内圧上昇があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>14) <b>麻痺性イレウス (頻度不明)</b> : 麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔気、嘔吐、腹痛、便秘等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>15) <b>血栓症、塞栓症 (いずれも頻度不明)</b> : 深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>10%以上</th> <th>10%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>赤血球増加症、白血球増加症、好塩基球増加症、好酸球増加症、リンパ節症、慢性骨髄単球性白血病、活性化部分トロンボプラスチン時間延長</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	種類/頻度	10%以上	10%未満	頻度不明	血液		赤血球増加症、白血球増加症、好塩基球増加症、好酸球増加症、リンパ節症、慢性骨髄単球性白血病、活性化部分トロンボプラスチン時間延長		
	種類/頻度	10%以上	10%未満	頻度不明						
	血液		赤血球増加症、白血球増加症、好塩基球増加症、好酸球増加症、リンパ節症、慢性骨髄単球性白血病、活性化部分トロンボプラスチン時間延長							
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> <td>うつ病、抑うつ気分、運動失調、感覚鈍麻、顔面不全麻痺、筋緊張低下、傾眠、激越、健忘、坐骨神経痛、錯感覚、錯乱状態、失見当識、失神、灼熱感、振戦、神経根痛、神経痛、睡眠障害、知覚過敏、注意力障害、脳神経麻痺、脳震盪、反射消失、不安、不器用、不眠症、浮動性めまい、平衡障害、片頭痛、味覚異常、嗜眠、異常な夢</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	精神神経系	頭痛	うつ病、抑うつ気分、運動失調、感覚鈍麻、顔面不全麻痺、筋緊張低下、傾眠、激越、健忘、坐骨神経痛、錯感覚、錯乱状態、失見当識、失神、灼熱感、振戦、神経根痛、神経痛、睡眠障害、知覚過敏、注意力障害、脳神経麻痺、脳震盪、反射消失、不安、不器用、不眠症、浮動性めまい、平衡障害、片頭痛、味覚異常、嗜眠、異常な夢						
精神神経系	頭痛	うつ病、抑うつ気分、運動失調、感覚鈍麻、顔面不全麻痺、筋緊張低下、傾眠、激越、健忘、坐骨神経痛、錯感覚、錯乱状態、失見当識、失神、灼熱感、振戦、神経根痛、神経痛、睡眠障害、知覚過敏、注意力障害、脳神経麻痺、脳震盪、反射消失、不安、不器用、不眠症、浮動性めまい、平衡障害、片頭痛、味覚異常、嗜眠、異常な夢								
<table border="1"> <tbody> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>黄斑浮腫、角膜びらん、眼そう痒症、眼の異常感、眼の異物感、眼圧上昇、眼乾燥、眼刺激、眼脂、眼充血、眼痛、眼部腫脹、眼瞼炎、眼瞼浮腫、眼瞼痙攣、眼窩周囲浮腫、結膜炎、結膜充血、結膜出血、視力障害、視力低下、硝子体浮遊物、潰瘍性角膜炎、虹彩毛様体炎、白内障、複視、霧視、網膜出血、流涙増加、緑内障</td> <td>角膜障害、黄斑変性</td> </tr> </tbody> </table>	眼		黄斑浮腫、角膜びらん、眼そう痒症、眼の異常感、眼の異物感、眼圧上昇、眼乾燥、眼刺激、眼脂、眼充血、眼痛、眼部腫脹、眼瞼炎、眼瞼浮腫、眼瞼痙攣、眼窩周囲浮腫、結膜炎、結膜充血、結膜出血、視力障害、視力低下、硝子体浮遊物、潰瘍性角膜炎、虹彩毛様体炎、白内障、複視、霧視、網膜出血、流涙増加、緑内障	角膜障害、黄斑変性						
眼		黄斑浮腫、角膜びらん、眼そう痒症、眼の異常感、眼の異物感、眼圧上昇、眼乾燥、眼刺激、眼脂、眼充血、眼痛、眼部腫脹、眼瞼炎、眼瞼浮腫、眼瞼痙攣、眼窩周囲浮腫、結膜炎、結膜充血、結膜出血、視力障害、視力低下、硝子体浮遊物、潰瘍性角膜炎、虹彩毛様体炎、白内障、複視、霧視、網膜出血、流涙増加、緑内障	角膜障害、黄斑変性							
<table border="1"> <tbody> <tr> <td>感覚器</td> <td></td> <td>回転性めまい、耳鳴、耳痛</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	感覚器		回転性めまい、耳鳴、耳痛							
感覚器		回転性めまい、耳鳴、耳痛								

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (16)

一般的名称	ポナチニブ塩酸塩				イマチニブメシル酸塩																			
使用上の注意	(2) その他の副作用 (続き)				<p>16) 横紋筋融解症 (頻度不明) : 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>17) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明) : 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>18) 肺高血圧症 (頻度不明) : 肺高血圧症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因 (胸水、肺水腫等) との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。</p> <p>は投与を中止するとともに、他の病因 (胸水、肺水腫等) との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>挫創、乾癬悪化、水疱性皮疹、血管浮腫、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet病)、苔癬様角化症、扁平苔癬、点状出血、斑状出血、手足症候群</td> <td>発疹</td> <td>紅斑、脱毛、湿疹、そう痒</td> <td>角化症、頭皮痛、疣贅、口唇炎、口唇ヘルペス、蕁麻疹、帯状疱疹、爪の障害、色素沈着障害、皮膚乾燥、紫斑、皮膚色素脱失、光線過敏性反応</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>リビドー減退、錯乱、痙攣発作、失神</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td>感覚減退、錯感覚、めまい、回転性めまい、末梢神経障害、うつ病、不安、片頭痛、記憶障害、不眠、頭重感、傾眠</td> </tr> </tbody> </table>						頻度不明	5%以上	1~5%未満	1%未満	皮膚	挫創、乾癬悪化、水疱性皮疹、血管浮腫、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet病)、苔癬様角化症、扁平苔癬、点状出血、斑状出血、手足症候群	発疹	紅斑、脱毛、湿疹、そう痒	角化症、頭皮痛、疣贅、口唇炎、口唇ヘルペス、蕁麻疹、帯状疱疹、爪の障害、色素沈着障害、皮膚乾燥、紫斑、皮膚色素脱失、光線過敏性反応	精神神経系	リビドー減退、錯乱、痙攣発作、失神		頭痛	感覚減退、錯感覚、めまい、回転性めまい、末梢神経障害、うつ病、不安、片頭痛、記憶障害、不眠、頭重感、傾眠
		頻度不明	5%以上	1~5%未満						1%未満														
	皮膚	挫創、乾癬悪化、水疱性皮疹、血管浮腫、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet病)、苔癬様角化症、扁平苔癬、点状出血、斑状出血、手足症候群	発疹	紅斑、脱毛、湿疹、そう痒						角化症、頭皮痛、疣贅、口唇炎、口唇ヘルペス、蕁麻疹、帯状疱疹、爪の障害、色素沈着障害、皮膚乾燥、紫斑、皮膚色素脱失、光線過敏性反応														
	精神神経系	リビドー減退、錯乱、痙攣発作、失神		頭痛						感覚減退、錯感覚、めまい、回転性めまい、末梢神経障害、うつ病、不安、片頭痛、記憶障害、不眠、頭重感、傾眠														
	種類/頻度	10%以上	10%未満	頻度不明																				
	心臓		左室肥大、駆出率減少、上室性期外収縮、心不快感、僧帽弁閉鎖不全症、動悸																					
	血管		ほてり、レイノー現象、起立性低血圧、低血圧、血管炎、血管障害、大動脈狭窄、動脈炎、血腫、脾臓梗塞、内出血、末梢血管障害、末梢循環不良、末梢性虚血、末梢冷感、冷感、耳出血																					
	呼吸器		呼吸困難、肺浸潤、無気肺、咽喉乾燥、咽喉絞扼感、咽頭潰瘍、口腔咽頭痛、咳嗽、発声障害、鼻部不快感、鼻閉、鼻漏、副鼻腔うっ血、副鼻腔分泌過多、しゃっくり																					
	消化器	腹痛 (23.4%)、便秘、悪心	胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、食道痙攣、げっぷ、大腸炎、腹部膨満、腹水、嘔吐、下痢、血便、口の感覚鈍麻、口腔内出血、口腔内痛、口腔内潰瘍、口腔粘膜水疱、口唇痛、口内炎、口内乾燥、舌血腫、歯痛、歯肉出血、痔出血、消化管運動障害、消化器痛、消化不良、心窩部不快感、腹部不快感、麻痺性イレウス、嚥下障害、嚥下痛、肛門周囲痛																					
	肝臓		ALP 上昇、肝臓痛、胆道仙痛																					
腎臓		腎不全、多尿、尿失禁、頻尿、夜間頻尿、排尿困難、尿閉、尿検査異常、クレアチニン上昇	腎機能障害、尿細管間質性腎炎、蛋白尿																					

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (17)

一般的名称	ポナチニブ塩酸塩				イマチニブメシル酸塩					
	(2) その他の副作用 (続き)				(2) その他の副作用 (続き)					
使用上の注意	種類/頻度	10%以上	10%未満	頻度不明		頻度不明	5%以上	1~5%未満	1%未満	
	皮膚	発疹 (39.0%), 皮膚乾燥 (32.3%)	ざ瘡, ざ瘡様皮膚炎, そう痒症, アレルギー性皮膚炎, 紅斑, 紫斑, 斑状出血, 点状出血, 皮膚出血, メラノサイト性母斑, 過角化, 乾癬, 乾癬様皮膚炎, 汗腺障害, 間擦疹, 間質性肉芽腫性皮膚炎, 顔面腫脹, 基底細胞癌, 魚鱗癬, 光線過敏性反応, 脂漏性皮膚炎, 色素沈着障害, 寝汗, 多汗症, 苔癬様角化症, 脱毛症, 爪ジストロフィー, 爪の障害, 日光性角化症, 剥脱性皮膚疹, 皮膚炎, 皮膚局面, 皮膚刺激, 皮膚腫脹, 皮膚腫瘤, 皮膚障害, 皮膚色素過剰, 皮膚色素脱失, 皮膚潰瘍, 皮膚乳頭腫, 皮膚剥脱, 皮膚肥厚, 皮膚病変, 皮膚変色, 皮膚疼痛, 毛孔性角化症, 毛質異常, 粗糠疹	皮脂欠乏症, 爪変色, 丘疹		眼	網膜出血, 眼刺激, 眼乾燥, 黄斑浮腫, 乳頭腫, 緑内障, 硝子体出血	-	流涙増加	眼のそう痒感, 結膜炎, 結膜下出血, 霧視, 眼充血
	筋・骨格系	筋肉痛, 関節痛	横紋筋融解症, 関節炎, 関節可動域低下, 関節硬直, 関節腫脹, 筋骨格系胸痛, 筋骨格硬直, 筋骨格痛, 筋力低下, 握力低下, 筋痙縮, 頸部痛, 背部痛, 骨痛, 骨溶解, 四肢痛, 脂肪腫, 上肢腫瘤, 線維筋痛, 側腹部痛, 軟骨石灰化症, 腱炎, 腱障害, 腱鞘炎, 重感		筋・骨格系	坐骨神経痛, 関節炎	筋痙攣	関節痛, 筋肉痛	骨痛, 関節・筋のこわばり, 筋痙直, 腰痛, 関節腫脹, 筋力低下	
	生殖器		月経過多, 月経困難症, 頻発月経, 無月経, 骨盤痛, 女性化乳房, 精巣腫脹, 精巣痛, 乳頭痛, 乳房炎症, 乳房痛, 不正子宮出血, 陰道出血, 勃起不全		消化器	逆流性食道炎, 大腸炎, おくび, 胃腸炎, 食欲亢進, 憩室炎, 嚥下障害	嘔気, 嘔吐, 下痢, 食欲不振	心窩部痛, 腹部膨満, 腹部不快感, 腹痛, 鼓腸, 味異常, 口内炎	口渇, 腭炎, 消化管潰瘍, 口腔アフタ, 歯周炎, 胃炎, 血便, 便秘, 消化不良, 胸やけ	
				肝臓	LDH 低下	LDH, AST (GOT), ALT (GPT), ALP 上昇	総ビリルビン 上昇	-		
				呼吸器	-	-	-	咳嗽, 急性上気道炎, 鼻・咽頭炎, 呼吸困難, 咽喉頭痛, 鼻出血		
				血液	-	リンパ球減少症, 好酸球増多症	白血球増多	血小板増多		

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (18)

一般的名称	ポナチニブ塩酸塩				イマチニブメシル酸塩				
使用上の注意	(2) その他の副作用 (続き)				(2) その他の副作用 (続き)				
	種類/頻度	10%以上	10%未満	頻度不明		頻度不明	5%以上	1~5%未満	1%未満
	内分泌		甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能低下症, 甲状腺炎, 甲状腺腫, 血中甲状腺刺激ホルモン増加		血管障害	末梢冷感	-	-	血腫、舌血腫、潮紅、血圧上昇、血圧低下
	代謝	リパーゼ増加	1型糖尿病, 糖尿病, 高血糖, アミラーゼ上昇, インスリン必要量増加, LDH上昇, コレステロール上昇, 高脂血症, 尿酸上昇, 高尿酸血症, 痛風, 高カリウム血症, 低カリウム血症, 高カルシウム血症, 低カルシウム血症, 高トリグリセリド血症, 高ナトリウム血症, 低ナトリウム血症, 高マグネシウム血症, 低マグネシウム血症, 低血糖症, 食欲減退, 過小食, 多飲症, 脱水, 低アルブミン血症, 低リン酸血症	リン上昇, 尿素上昇, BNP増加	腎臓	腎臓痛、頻尿、尿沈渣異常、尿中ウロビリノーゲン増加	-	BUN上昇、血清クレアチニン上昇	尿潜血、尿蛋白
	浮腫				浮腫	-	表在性浮腫(眼窩周囲浮腫、顔面浮腫、眼瞼浮腫等)、下肢浮腫	全身浮腫	男性性器浮腫
	生殖器				生殖器	乳房腫大、乳頭痛、性的不能	-	-	女性化乳房、月経過多
	臨床検査				臨床検査	ACTH上昇、TSH上昇、血清リン上昇、血清総蛋白上昇、プロトンピン時間の短縮、APTTの延長、フィブリノーゲン増加、FDP上昇、低マグネシウム血症	血清カリウム低下、血清リン低下、血清アルブミン低下	血清カリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カルシウム低下、尿酸値上昇又は低下、血糖値上昇、CK(CPK)上昇	フィブリノーゲン減少、CRP上昇、プロトンピン時間の延長、血糖値低下、血清総蛋白低下、血中アミラーゼ上昇
	その他	疲労	CRP上昇, インフルエンザ様疾患, ヘルニア, 悪寒, 異常感, 医療機器関連の血栓症, 炎症, 温度変化不耐症, 過敏症, 顔面浮腫, 胸痛, 胸部不快感, CK(CPK)上昇, 倦怠感, 挫傷, 腫瘍, 小結節, 全身健康状態低下, 全身性炎症反応症候群, 体重増加, 体重減少, 転倒, 捻挫, 粘膜乾燥, 発熱, 浮腫, 無力症, 疼痛, 膝周囲液貯留	CK(CPK)低下	その他	頻脈、痛風、悪寒、寝汗	けん怠感	発熱、疲労感、体重増加	発汗、体重減少、脱水、耳鳴、疼痛、脱力(感)、難聴、胸痛、動悸

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (19)

一般的名称	ポナチニブ塩酸塩	イマチニブメシル酸塩
使用上の注意	<p><b>5. 高齢者への投与</b>                      高齢者では血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。また、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p><b>5. 高齢者への投与</b>                      (1) 一般に高齢者では、生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。                      (2) 外国臨床試験では、軽度、中等度の表在性浮腫の発現頻度は 65 歳以上の高齢者で若年者より高いとの成績が報告されている。(カプセル剤のデータ)</p>
	<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>                      (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。                      [妊婦における使用経験はない。動物実験(ラット及びサル)において、催奇形性、子宮内膜萎縮を伴う卵胞への影響、精巣への影響(生殖細胞の変性)等が認められた。]                      (2) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。]</p>	<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>                      (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては避妊するよう指導すること。[外国においてヒトでの流産や奇形を有する児の出産が報告されている。また動物実験(妊娠ラット)では、ヒトでの最高臨床用量 800 mg/日にほぼ相当する(体表面積換算) 100 mg/kg/日を妊娠 6~15 日に投与することにより、着床後死亡率の増加及び胎児体重の低下等の初期胚発生への影響がみられ、更に外脳、脳瘤及び頭蓋骨欠損等が発現し催奇形性が認められたことが報告されている。]                      (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[ヒトでイマチニブ及びその活性代謝物が、乳汁中に移行するとの報告がある。]</p>
	<p><b>7. 小児等への投与</b>                      低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)</p>	<p><b>7. 小児等への投与</b>                      (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。                      (2) 小児に投与した場合、成長遅延が報告されている。</p>
	<p>—</p>	<p><b>8. 過量投与</b>                      国内外で過量投与例が報告されている。海外において、最大 10 g を服用した(単回投与)との報告がある。  <b>徴候、症状</b>：悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲減退、発疹、紅斑、浮腫、疲労、筋痙縮、筋肉痛、脱力、腹水、頭痛、発熱、血清クレアチニン上昇、トランスアミナーゼ上昇、ビリルビン上昇、CK (CPK) 上昇、好中球数減少、血小板減少症、汎血球減少症。  <b>処置</b>：患者を観察し、適切な処置を行うこと。</p>
	<p><b>8. 適用上の注意</b>  <b>薬剤交付時</b>：ボトル内の乾燥剤を誤飲することがないよう指導すること。</p>	<p><b>9. 適用上の注意</b>  <b>薬剤交付時</b>：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (20)

一般的名称	ポナチニブ塩酸塩	イマチニブメシル酸塩
	<p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(1) ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、臨床曝露量と同等以下の用量で、卵巣の性索間質性過形成及び混合型性索間質性良性腫瘍並びに陰核腺の扁平上皮癌が認められた。</p> <p>(2) ラットを用いた光毒性試験において、眼に対する光毒性が認められた。</p>	<p><b>10. その他の注意</b></p> <p>(1) 本剤との関連性は明確ではないが、海外からの報告で本剤投与中に骨壊死が発現したとの報告がある。</p> <p>(2) 海外からの報告で、レボチロキシン補充療法を受けている甲状腺摘出患者において、本剤投与中に甲状腺機能低下症があらわれたとの報告がある。</p> <p>(3) 過量投与に関して、ラットを用いた 2 週間反復経口投与試験では、臨床用量 800 mg の約 2.5 倍（体表面積換算）に相当する 1,200 mg/m<sup>2</sup>/日（200 mg/kg/日）の 14 日間投与により、死亡は認められていない。約 7.5 倍の用量である 3,600 mg/m<sup>2</sup>/日（600 mg/kg/日）では、投与 7～10 日に一般状態の悪化及び死亡が認められ、病理組織学的検査において広範な組織に変性病変が観察されている。</p> <p>(4) ラットを用いた 2 週間反復経口投与試験の 200 mg/kg/日以上群及びイヌを用いた 2 週間反復経口投与試験の 30 mg/kg/日以上群で、胸腺・リンパ節等のリンパ系組織において萎縮、リンパ球崩壊もしくはリンパ球枯渇がみられ、サルを用いた 39 週間反復経口投与試験の 15 mg/kg/日以上群でマラリア感染の悪化が認められたとの報告がある。</p> <p>(5) イヌを用いた 13 週間反復経口投与試験の 30 mg/kg/日以上群で精子形成の低下がみられ、ラットを用いた受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験では、交配前 70 日間の投与により 60 mg/kg/日群において、精巣重量、精巣上体重量及び運動精子率の低下が認められたとの報告がある。</p> <p>(6) ラットを用いた 2 年間のがん原性試験で、腎臓の腺腫/腺癌・尿路（腎盂、膀胱及び尿道）の乳頭腫・小腸の腺癌・上皮小体の腺腫・副腎の良性及び悪性の髄質腫瘍・前胃の乳頭腫/扁平上皮癌・陰核腺の乳頭腫・包皮腺の扁平上皮癌（60 mg/kg/日投与）、包皮腺の乳頭腫（30 及び 60 mg/kg/日投与）の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。また、非腫瘍性病変として、心臓の肥大及び拡張の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。</p>
備考	2016 年 8 月作成	添付文書：2016 年 8 月改訂（第 13 版）

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (1)

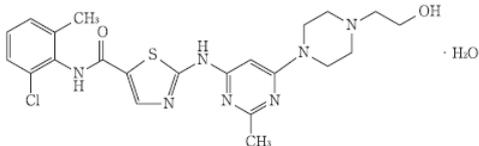
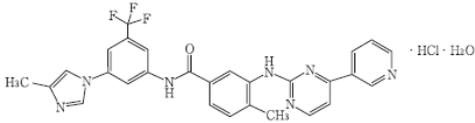
一般的名称	ダサチニブ水和物	ニロチニブ塩酸塩水和物
販売名	スプリセル錠 20 mg スプリセル錠 50 mg	タシグナカプセル 150 mg タシグナカプセル 200 mg
会社名	プリストル・マイヤーズ株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	2009年1月21日	タシグナカプセル 150 mg : 2010年12月21日 タシグナカプセル 200 mg : 2009年1月21日
再評価年月	-	-
再審査年月	-	-
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・含量	スプリセル錠 20 mg : 1 錠中、ダサチニブ 20 mg (ダサチニブ水和物として 20.7 mg) を含有する。 スプリセル錠 50 mg : 1 錠中、ダサチニブ 50 mg (ダサチニブ水和物として 51.8 mg) を含有する。	タシグナカプセル 150 mg : 1 カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 165.45 mg (ニロチニブとして 150 mg) を含有する。 タシグナカプセル 200 mg : 1 カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 220.60 mg (ニロチニブとして 200 mg) を含有する。
効能又は効果	1. 慢性骨髄性白血病 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	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病
効能又は効果に関連する使用上の注意	(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) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 (3) イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者に本剤を使用する際には、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない患者を選択すること。 (4) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること（「慎重投与」の項参照）。	(1) 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。 (2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 (3) イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者に対する本剤の投与は、イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない患者を対象とすること。 (4) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。（「1. 慎重投与」の項参照）

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	ダサチニブ水和物	ニロチニブ塩酸塩水和物
用法及び用量	<p>1. 慢性骨髄性白血病</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>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。</p>	<p>通常、成人にはニロチニブとして1回400 mg を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は300 mg とする。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
用法及び用量に関連する使用上の注意	<p>(1) 本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。</p> <p>(2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(3) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。</p>	<p>(1) 本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。</p> <p>(2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(3) 食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照）</p> <p>(4) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	ダサチニブ水和物			ニロチニブ塩酸塩水和物			
用法及び用量に関連する使用上の注意	1) 血液系の副作用と投与量調節の基準						
	疾患及び病期 慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) (初回用量1日1回100 mg)	好中球数/血小板数 好中球数 < 1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数 < 50,000/mm <sup>3</sup>	投与量調節 ①好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数 50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 ②1日1回100 mg で治療を再開する。 ③血小板数が 25,000/mm <sup>3</sup> を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて 1,000/mm <sup>3</sup> を下回った場合は、①へ戻り、2回目の発現時は1日1回80 mg で治療を再開する。3回目の発現時は、初発の慢性期 CML 患者では1日1回50 mg で治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期 CML 患者では投与を中止する。	1) 血液系の副作用と投与量調節の基準 本剤の投与中に白血病に関連しない好中球減少、血小板減少、貧血 (ヘモグロビン低下) が認められた場合は、次表を参考に投与量を調節すること。	休薬・減量基準	投与量調節 1. 好中球数 1,500/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数 75,000/mm <sup>3</sup> 以上又はヘモグロビン 10.0 g/dL 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、300 mg 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400 mg 1日1回に減量する。	
	移行期 CML, 急性期 CML 又はフィラデルフィア染色体陽性リンパ性白血病 (Ph+ ALL) (初回用量1回70 mgを1日2回)	注) 好中球数 < 500/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数 < 10,000/mm <sup>3</sup>	①血球減少が白血病に関連しているかを確認 (骨髄穿刺又は生検) する。 ②白血病に関連しない場合は、好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数 20,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 ③1回70 mgを1日2回で治療を再開する。 ④再度発現した場合には、①へ戻り、2回目の発現時は1回50 mgを1日2回、3回目の発現時は1回40 mgを1日2回で治療を再開する。 ⑤白血病に関連する場合は、1回90 mgを1日2回までの増量を考慮する。		300 mg 1日2回投与中の初発の慢性期慢性骨髄性白血病 (CML)	好中球数 < 1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数 < 50,000/mm <sup>3</sup>	1. 好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数 50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400 mg 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400 mg 1日1回に減量する。
	400 mg 1日2回投与中のイマチニブ抵抗性の慢性期 CML	好中球数 < 1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数 < 50,000/mm <sup>3</sup>			400 mg 1日2回投与中のイマチニブ抵抗性の慢性期 CML	好中球数 < 500/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数 < 10,000/mm <sup>3</sup>	1. 好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数 20,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400 mg 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400 mg 1日1回に減量する。
注1: 原則として、患者の全身状態に十分注意し、少なくとも投与開始 (第1日) から第14日までは治療を継続した後の検査値							

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	ダサチニブ水和物	ニロチニブ塩酸塩水和物																					
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p>	<p>2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準</p> <table border="1" data-bbox="363 342 858 1451"> <thead> <tr> <th data-bbox="363 342 475 398">疾患及び病期</th> <th data-bbox="475 342 627 398">副作用の重症度</th> <th data-bbox="627 342 858 398">投与量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="363 398 475 925">慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) (初回用量1日1回100mg)</td> <td data-bbox="475 398 627 925">グレード3又は4</td> <td data-bbox="627 398 858 925">①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ②1日1回80mgで治療を再開する。 ③再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、初発の慢性期CML患者では①へ戻り、1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML患者では原則として投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 925 475 1451">移行期慢性CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ ALL) (初回用量1回70mgを1日2回)</td> <td data-bbox="475 925 627 1451">グレード3又は4</td> <td data-bbox="627 925 858 1451">①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ②1回50mgを1日2回で治療を再開する。 ③再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、原則として投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>グレードはNCI-CTCに準じる。</p>	疾患及び病期	副作用の重症度	投与量調節	慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) (初回用量1日1回100mg)	グレード3又は4	①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ②1日1回80mgで治療を再開する。 ③再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、初発の慢性期CML患者では①へ戻り、1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML患者では原則として投与を中止する。	移行期慢性CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ ALL) (初回用量1回70mgを1日2回)	グレード3又は4	①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ②1回50mgを1日2回で治療を再開する。 ③再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、原則として投与を中止する。	<p>2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準</p> <p>本剤の投与中に肝機能検査値(ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT))、脾機能検査値(リパーゼ)の上昇、QT間隔延長及びその他の非血液系の副作用が認められた場合は、次表を参考に投与量を調節すること。</p> <p>a) 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病</p> <table border="1" data-bbox="890 533 1385 1373"> <thead> <tr> <th data-bbox="890 533 1002 566"></th> <th data-bbox="1002 533 1153 566">休薬・減量基準</th> <th data-bbox="1153 533 1385 566">投与量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="890 566 1002 1149">肝機能検査値(ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT))</td> <td data-bbox="1002 566 1153 1149">ビリルビン値 &gt; 施設正常値上限の1.5倍かつ ≤ 3倍 又は AST値、ALT値 &gt; 施設正常値上限の2.5倍かつ ≤ 5倍</td> <td data-bbox="1153 566 1385 1149">1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 300mg 1日2回の用量で再開する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1149 1002 1373"></td> <td data-bbox="1002 1149 1153 1373">ビリルビン値 &gt; 施設正常値上限の3倍 又は AST値、ALT値 &gt; 施設正常値上限の5倍</td> <td data-bbox="1153 1149 1385 1373">1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1373 1002 1373">脾機能検査値(リパーゼ)</td> <td data-bbox="1002 1373 1153 1373">リパーゼ値 &gt; 施設正常値上限の2倍</td> <td data-bbox="1153 1373 1385 1373">1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。</td> </tr> </tbody> </table>		休薬・減量基準	投与量調節	肝機能検査値(ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT))	ビリルビン値 > 施設正常値上限の1.5倍かつ ≤ 3倍 又は AST値、ALT値 > 施設正常値上限の2.5倍かつ ≤ 5倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 300mg 1日2回の用量で再開する。		ビリルビン値 > 施設正常値上限の3倍 又は AST値、ALT値 > 施設正常値上限の5倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。	脾機能検査値(リパーゼ)	リパーゼ値 > 施設正常値上限の2倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。
	疾患及び病期	副作用の重症度	投与量調節																				
	慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) (初回用量1日1回100mg)	グレード3又は4	①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ②1日1回80mgで治療を再開する。 ③再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、初発の慢性期CML患者では①へ戻り、1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML患者では原則として投与を中止する。																				
	移行期慢性CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ ALL) (初回用量1回70mgを1日2回)	グレード3又は4	①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ②1回50mgを1日2回で治療を再開する。 ③再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、原則として投与を中止する。																				
	休薬・減量基準	投与量調節																					
肝機能検査値(ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT))	ビリルビン値 > 施設正常値上限の1.5倍かつ ≤ 3倍 又は AST値、ALT値 > 施設正常値上限の2.5倍かつ ≤ 5倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 300mg 1日2回の用量で再開する。																					
	ビリルビン値 > 施設正常値上限の3倍 又は AST値、ALT値 > 施設正常値上限の5倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。																					
脾機能検査値(リパーゼ)	リパーゼ値 > 施設正常値上限の2倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。																					
<p>(4) 患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、【用法及び用量】に従って、慢性期慢性骨髄性白血病では1回140mgまで、移行期慢性骨髄性白血病、急性期慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病では1回90mgまで増量することができる。</p> <p>1) 病状が進行した場合</p> <p>2) 少なくとも1ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合</p>																							

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	ダサチニブ水和物	ニロチニブ塩酸塩水和物					
用法及び用量 に関連する使 用上の注意		a) 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病 (続き)					
			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1002 342 1153 398">休薬・減量基 準</th> <th data-bbox="1153 342 1402 398">投与量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1002 398 1153 925">QT 間隔 延長</td> <td data-bbox="1153 398 1402 925">                     1. 本剤を休薬する。                      2. 2 週間以内に、                      450 msec 未満かつ                      ベースライン値か                      らの延長が                      20 msec 以内に回                      復した場合は、                      300 mg 1 日 2 回                      の用量で再開する。                      2 週間の休薬以降                      も、450 msec 以上                      の場合は、本剤の                      投与を中止する。                      3. 投与を再開した後                      に、再度、450 msec                      以上の延長が認め                      られた場合は、本                      剤の投与を中止す                      る。                 </td> </tr> </tbody> </table>	休薬・減量基 準	投与量調節	QT 間隔 延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2 週間以内に、 450 msec 未満かつ ベースライン値か らの延長が 20 msec 以内に回 復した場合は、 300 mg 1 日 2 回 の用量で再開する。 2 週間の休薬以降 も、450 msec 以上 の場合は、本剤の 投与を中止する。 3. 投与を再開した後 に、再度、450 msec 以上の延長が認め られた場合は、本 剤の投与を中止す る。
		休薬・減量基 準	投与量調節				
QT 間隔 延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2 週間以内に、 450 msec 未満かつ ベースライン値か らの延長が 20 msec 以内に回 復した場合は、 300 mg 1 日 2 回 の用量で再開する。 2 週間の休薬以降 も、450 msec 以上 の場合は、本剤の 投与を中止する。 3. 投与を再開した後 に、再度、450 msec 以上の延長が認め られた場合は、本 剤の投与を中止す る。						
<p>グレード 2 のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード 1 以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、300 mg 1 日 2 回の用量で再開する。</p> <p>グレード 3 以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード 1 以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、400 mg 1 日 1 回に減量するなど注意すること (グレードは NCI-CTC に準じる)。</p>							

表 1.7-2

同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	ダサチニブ水和物	ニロチニブ塩酸塩水和物									
用法及び用量 に関連する使 用上の注意		b) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病									
			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1002 376 1161 409">休薬・減量基準</th> <th data-bbox="1161 376 1402 409">投与量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1002 409 1161 678">           肝機能検査値 (ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT))            ビリルビン値 &gt; 施設正常値上限の3倍            又は            AST値、ALT値 &gt; 施設正常値上限の5倍         </td> <td data-bbox="1161 409 1402 678">           1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。            2. 400 mg 1日1回に減量して再開する。         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1002 678 1161 902">           膵機能検査値 (リパーゼ)            リパーゼ値 &gt; 施設正常値上限の2倍         </td> <td data-bbox="1161 678 1402 902">           1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。            2. 400 mg 1日1回に減量して再開する。         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1002 902 1161 1507">           QT 間隔延長            480 msec 以上の延長         </td> <td data-bbox="1161 902 1402 1507">           1. 本剤を休薬する。            2. 2週間以内に、450 msec 未満かつベースライン値からの延長が20 msec 以内に回復した場合は、400 mg 1日2回の用量で再開する。2週間の休薬以降も、450 msec 以上480 msec 未満の場合は、400 mg 1日1回に減量して再開する。            3. 400 mg 1日1回に減量して再開した後に、再度、480 msec 以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。         </td> </tr> </tbody> </table>	休薬・減量基準	投与量調節	肝機能検査値 (ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)) ビリルビン値 > 施設正常値上限の3倍 又は AST値、ALT値 > 施設正常値上限の5倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400 mg 1日1回に減量して再開する。	膵機能検査値 (リパーゼ) リパーゼ値 > 施設正常値上限の2倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400 mg 1日1回に減量して再開する。	QT 間隔延長 480 msec 以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2週間以内に、450 msec 未満かつベースライン値からの延長が20 msec 以内に回復した場合は、400 mg 1日2回の用量で再開する。2週間の休薬以降も、450 msec 以上480 msec 未満の場合は、400 mg 1日1回に減量して再開する。 3. 400 mg 1日1回に減量して再開した後に、再度、480 msec 以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
		休薬・減量基準	投与量調節								
		肝機能検査値 (ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)) ビリルビン値 > 施設正常値上限の3倍 又は AST値、ALT値 > 施設正常値上限の5倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400 mg 1日1回に減量して再開する。								
		膵機能検査値 (リパーゼ) リパーゼ値 > 施設正常値上限の2倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400 mg 1日1回に減量して再開する。								
QT 間隔延長 480 msec 以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2週間以内に、450 msec 未満かつベースライン値からの延長が20 msec 以内に回復した場合は、400 mg 1日2回の用量で再開する。2週間の休薬以降も、450 msec 以上480 msec 未満の場合は、400 mg 1日1回に減量して再開する。 3. 400 mg 1日1回に減量して再開した後に、再度、480 msec 以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。										
グレード3以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、400 mg 1日1回に減量するなど注意すること(グレードはNCI-CTCに準じる)。											

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	ダサチニブ水和物	ニロチニブ塩酸塩水和物
警告	<p>本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管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。</p>	<p>1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管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。</p> <p>2. 本剤投与後に QT 間隔延長が認められており、心タンポナーデによる死亡も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p>
禁忌	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) イマチニブに忍容性のない慢性骨髄性白血病患者〔同様の副作用が起こるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>(2) 間質性肺疾患の既往歴のある患者〔間質性肺疾患を増悪させるおそれがある。〕</p> <p>(3) 肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕</p> <p>(4) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が起こるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>(5) 血小板機能を抑制する薬剤あるいは抗凝固剤を投与中の患者〔出血傾向を増強するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(7) 心疾患の既往歴又は危険因子を有する患者〔心臓の副作用（急性心不全、うっ血性心不全、心筋症、拡張機能障害、駆出率低下、左室機能不全及び致死的な心筋梗塞等）が発現するおそれがある。〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(2) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が起こるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。また、肝機能障害により本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。〕（【薬物動態】の項参照）</p> <p>(4) 肺炎又はその既往歴のある患者〔肺炎が悪化又は再発するおそれがある。〕</p> <p>(5) イマチニブに忍容性のない患者〔同様の副作用が起こるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(6) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	ダサチニブ水和物	ニロチニブ塩酸塩水和物
使用上の注意	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、イマチニブの投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがあるので、前治療の副作用の内容を確認してから投与すること。</p> <p>(2) 本剤投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。 本剤投与により、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、血液検査は投与開始前と投与後の2ヵ月間は毎週、その後は1ヵ月毎に、また、患者の状態に応じて適宜行うこと。 これらの血球減少は疾患の病期にも依存し、慢性期慢性骨髄性白血病に比べて移行期・急性期慢性骨髄性白血病やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の患者での頻度が高い。重篤な好中球減少又は血小板減少があらわれた場合には減量又は休薬すること（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）。本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。</p> <p>(3) 血小板減少時に出血が生じることがあるので、定期的に血液検査と患者の観察を十分に行い、重篤な出血が生じた場合には減量又は休薬とともに適切な支持療法を行うこと。</p> <p>(4) 体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等）があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部 X 線の検査を実施し、重篤な胸水は必要に応じ胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。</p> <p>(5) QT 間隔延長が報告されているため、QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では適切な心電図モニタリングを行い、QT 間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）の補正を行うこと（「慎重投与」の項参照）。</p> <p>(6) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤の投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。本剤投与によって、血小板減少、好中球減少、貧血があらわれることがあるので、血液検査を投与開始前と投与後の2ヵ月間は2週毎、その後は1ヵ月毎に行い、また必要に応じて追加すること。これらの血球減少はイマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者において頻度が高く、また慢性期に比べ移行期の慢性骨髄性白血病患者での頻度が高い。血小板減少、好中球減少、貧血があらわれた場合には休薬、減量又は中止し、必要に応じて G-CSF 製剤の投与、輸血を考慮すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）</p> <p>(2) QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、心電図検査を行うこと。また、本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、必要に応じて休薬、減量又は中止し、適切な処置を行うこと。なお、電解質異常のある患者（低カリウム血症又は低マグネシウム血症等）に本剤を投与する場合には、投与開始前に必ず電解質の補正を行い、定期的に血液検査を実施すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照）</p> <p>(3) 外国において、本剤投与後の突然死が、心疾患又はその既往歴、心リスク因子のある患者で報告されている。QT 間隔延長が寄与因子の可能性はある。</p> <p>(4) 体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、心タンポナーデ、うっ血性心不全）があらわれることがあるので、体重を定期的に測定するなど観察を十分に行い、本剤投与中に急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 血中のビリルビン、肝トランスアミナーゼ、リパーゼ増加があらわれることがあるので、肝機能や膵酵素に関する血液検査を定期的に行い、異常が認められた場合には休薬、減量又は中止すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）</p> <p>(6) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	ダサチニブ水和物	ニロチニブ塩酸塩水和物												
		<p>(7) 高血糖があらわれることがあるため、本剤投与中は、定期的に血糖値の測定を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) イマチニブに忍容性のない患者へ本剤を投与する場合には、イマチニブの投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が発現するおそれがあるので、前治療の副作用の内容を確認し、患者の状態を十分に観察すること。（「1. 慎重投与」の項参照）</p> <p>(9) めまい、霧視・視力低下等の視力障害等があらわれることがあるので、このような場合には、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。</p>												
使用上の注意	<p><b>3. 相互作用</b> CYP3A4 を時間依存的に阻害し、CYP3A4 で主に代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性がある。</p> <p><b>併用注意（併用に注意すること）</b></p>	<p><b>3. 相互作用</b> 本剤は主に代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2C8 で代謝され、また P 糖蛋白 (Pgp) の基質であることから、本剤の吸収と消失は CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。</p> <p><b>併用注意（併用に注意すること）</b></p>												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="355 958 499 987">薬剤名等</th> <th data-bbox="499 958 707 987">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="707 958 866 987">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="355 987 499 2036"> <p>CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール, ケトコナゾール等) マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン, クラリスロマイシン, テリスロマイシン等) HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル, アタザナビル硫酸塩, インジナビル硫酸塩エタノール付加物, ネルフィナビルメシル酸塩, サキナビルメシル酸塩等) グレープフルーツジュース</p> </td> <td data-bbox="499 987 707 2036"> <p>本剤とケトコナゾールの併用により、本剤の C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 4 倍及び 5 倍増加した。CYP3A4 阻害作用のない又は低い代替薬の使用が推奨される。CYP3A4 阻害作用の強い薬剤との併用が避けられない場合は、有害事象の発現に十分注意して観察を行い、本剤を減量して投与することを考慮すること。</p> </td> <td data-bbox="707 987 866 2036"> <p>これらの薬剤等が CYP3A4 活性を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール, ケトコナゾール等) マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン, クラリスロマイシン, テリスロマイシン等) HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル, アタザナビル硫酸塩, インジナビル硫酸塩エタノール付加物, ネルフィナビルメシル酸塩, サキナビルメシル酸塩等) グレープフルーツジュース</p>	<p>本剤とケトコナゾールの併用により、本剤の C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 4 倍及び 5 倍増加した。CYP3A4 阻害作用のない又は低い代替薬の使用が推奨される。CYP3A4 阻害作用の強い薬剤との併用が避けられない場合は、有害事象の発現に十分注意して観察を行い、本剤を減量して投与することを考慮すること。</p>	<p>これらの薬剤等が CYP3A4 活性を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="882 1014 1026 1043">薬剤名等</th> <th data-bbox="1026 1014 1233 1043">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1233 1014 1393 1043">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="882 1043 1026 1626"> <p>CYP3A4 を阻害する薬剤等 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール, ボリコナゾール等) リトナビル クラリスロマイシン グレープフルーツジュース等</p> </td> <td data-bbox="1026 1043 1233 1626"> <p>本剤の血中濃度が上昇することがあるため、CYP3A4 阻害作用がない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、観察を十分に行い QT 間隔延長等に注意すること。また、本剤とアゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール：国内未発売の経口剤）との併用により、本剤の C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.8 倍及び 3 倍に上昇したとの報告がある。</p> </td> <td data-bbox="1233 1043 1393 1626"> <p>これらの薬剤等は CYP3A4 活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>CYP3A4 を阻害する薬剤等 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール, ボリコナゾール等) リトナビル クラリスロマイシン グレープフルーツジュース等</p>	<p>本剤の血中濃度が上昇することがあるため、CYP3A4 阻害作用がない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、観察を十分に行い QT 間隔延長等に注意すること。また、本剤とアゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール：国内未発売の経口剤）との併用により、本剤の C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.8 倍及び 3 倍に上昇したとの報告がある。</p>	<p>これらの薬剤等は CYP3A4 活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。</p>
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
<p>CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール, ケトコナゾール等) マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン, クラリスロマイシン, テリスロマイシン等) HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル, アタザナビル硫酸塩, インジナビル硫酸塩エタノール付加物, ネルフィナビルメシル酸塩, サキナビルメシル酸塩等) グレープフルーツジュース</p>	<p>本剤とケトコナゾールの併用により、本剤の C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 4 倍及び 5 倍増加した。CYP3A4 阻害作用のない又は低い代替薬の使用が推奨される。CYP3A4 阻害作用の強い薬剤との併用が避けられない場合は、有害事象の発現に十分注意して観察を行い、本剤を減量して投与することを考慮すること。</p>	<p>これらの薬剤等が CYP3A4 活性を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。</p>												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
<p>CYP3A4 を阻害する薬剤等 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール, ボリコナゾール等) リトナビル クラリスロマイシン グレープフルーツジュース等</p>	<p>本剤の血中濃度が上昇することがあるため、CYP3A4 阻害作用がない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、観察を十分に行い QT 間隔延長等に注意すること。また、本剤とアゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール：国内未発売の経口剤）との併用により、本剤の C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.8 倍及び 3 倍に上昇したとの報告がある。</p>	<p>これらの薬剤等は CYP3A4 活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。</p>												

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (10)

一般的名称	ダサチニブ水和物			ニロチニブ塩酸塩水和物		
	併用注意 (併用に注意すること) (続き)			併用注意 (併用に注意すること) (続き)		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	CYP3A4 誘導剤 デキサメタゾン, フェニトイン, カルバマゼピン, リファンピシン, フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。リファンピシン 8 日間投与後に本剤を投与した場合, 本剤の C <sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 81% 及び 82% 低下した。CYP3A4 誘導作用の強い薬剤との併用は推奨されない。CYP3A4 誘導剤を処方する場合, 誘導作用のない又は低い代替薬を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A4 を誘導し, 本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。	CYP3A4 を誘導する薬剤等 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール デキサメタゾン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	本剤の血中濃度が低下することがあるため, CYP3A4 誘導作用が弱い薬剤への代替を考慮すること。 本剤とリファンピシンの併用により, 本剤の C <sub>max</sub> 及び AUC がそれぞれ 1/3 及び 1/5 に低下したとの報告がある。	これらの薬剤等は CYP3A4 を誘導することにより, 本剤の代謝を促進し, 血中濃度を低下させる可能性がある。
	制酸剤 (水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤)	本剤と制酸剤の同時投与は避けること。 制酸剤の投与が必要な場合には, 本剤投与の少なくとも 2 時間前又は 2 時間後に投与すること。	本剤の吸収が抑制され, 血中濃度が低下する可能性がある。	CYP3A4 により代謝される薬剤 ミダゾラム等	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とミダゾラムの併用により, ミダゾラムの C <sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 2.0 倍及び 2.6 倍に上昇したとの報告がある。	本剤がこれらの薬剤の代謝を阻害し, 血中濃度を上昇させる可能性がある。
	H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤 ファモチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。ファモチジン投与 10 時間後に本剤を投与したときの本剤の C <sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 63% 及び 61% 低下し, オメプラゾールを 4 日間投与し, 最終投与 22 時間後に本剤を投与したときの本剤の C <sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 42% 及び 43% 低下した。本剤投与中は, これらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。	本剤の吸収が抑制され, 血中濃度が低下する可能性がある。	CYP3A4, P 糖蛋白の基質及び阻害する薬剤 イマチニブ等	本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とイマチニブの併用により, イマチニブの AUC は 18~39%、本剤の AUC は 18~40% 上昇したとの報告がある。	これらの薬剤が CYP3A4 及び P 糖蛋白の活性を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性、及び本剤が CYP3A4 及び P 糖蛋白の活性を阻害してこれらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (11)

一般的名称	ダサチニブ水和物			ニロチニブ塩酸塩水和物			
	併用注意 (併用に注意すること) (続き)			併用注意 (併用に注意すること) (続き)			
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	CYP3A4 の基質となる薬剤 シンバスタチン シクロスポリン ピモジド キニジン硫酸塩水和物 タクロリムス水和物 エルゴタミン酒石酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩等	CYP3A4 の基質となる薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とシンバスタチンの併用により、シンバスタチンの C <sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 37% 及び 20% 上昇した。本剤を治療係数が低い CYP3A4 の基質となる薬剤と併用する場合には注意すること。	本剤の CYP3A4 阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。		抗不整脈剤 アミオダロン ジソピラミド プロカイナムイド キニジン ソタロール等 QT 間隔延長を起こすおそれのある他の薬剤 クラリスロマイシン ハロペリドール モキシフロキサシン ペプリジル ピモジド等	QT 間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	共に QT 間隔延長の副作用を有するため。
	QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン塩酸塩 ピモジド等 抗不整脈薬 キニジン硫酸塩水和物 プロカイナムイド塩酸塩 ジソピラミド ソタロール塩酸塩等	QT 間隔延長作用を増強する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。		胃内の pH を上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤等	本剤の吸収が低下することがある。本剤とエソメプラゾールの併用により、本剤の C <sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 27% 及び 34% 減少したとの報告がある。なお、ファモチジン、制酸剤については、本剤と服用時間をずらすことで、本剤の C <sub>max</sub> 及び AUC に影響はなかったとの報告がある (ファモチジン：本剤投与 10 時間前及び 2 時間後に投与、制酸剤：本剤投与 2 時間前又は 2 時間後に投与)。	本剤の溶解度は pH の上昇により低下するため。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (12)

一般的名称	ダサチニブ水和物	ニロチニブ塩酸塩水和物
<p>使用上の注意</p>	<p><b>4. 副作用</b>  <b>副作用の概要</b>  <b>初発の慢性期慢性骨髄性白血病</b>            国際共同臨床第 III 相試験において本剤（初回用量 100 mg 1 日 1 回）の投与を受けた初発の慢性期慢性骨髄性白血病患者 258 例（日本人安全性評価対象 26 例を含む）の成績を以下に示す。10%以上の患者にみられた副作用は、下痢 45 例（17.4%）、頭痛 30 例（11.6%）、胸水 26 例（10.1%）であった。また、10%以上の患者にみられたグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常は、好中球減少症 53/256 例（20.7%）、血小板減少症 49/256 例（19.1%）、貧血 26/256 例（10.2%）であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）</p> <p><b>イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病</b>            国内の臨床試験において本剤（初回用量 50 mg*, 70 mg 又は 90 mg* 1 日 2 回, 100 mg 1 日 1 回）の投与を受けた白血病の患者 77 例の成績を以下に示す（*: 承認外用法用量）。20%以上の患者にみられた副作用は、血小板数減少 58 例（75.3%）、好中球数減少 57 例（74.0%）、白血球数減少 50 例（64.9%）、リンパ球数減少 45 例（58.4%）、ALT (GPT) 増加 40 例（51.9%）、LDH 増加 39 例（50.6%）、AST (GOT) 増加 37 例（48.1%）、下痢 36 例（46.8%）、貧血 34 例（44.2%）、胸水 32 例（41.6%）、発疹 31 例（40.3%）、頭痛、発熱各 30 例（39.0%）、血中リン減少 29 例（37.7%）、CK (CPK) 増加、ヘモグロビン減少、赤血球数減少各 28 例（36.4%）、ヘマトクリット減少 26 例（33.8%）、倦怠感、咳嗽各 25 例（32.5%）、尿中蛋白陽性 24 例（31.2%）、血中アルブミン減少 23 例（29.9%）、鼻咽頭炎、γ-GTP 増加各 22 例（28.6%）、浮腫、便秘、悪心、ALP 増加各 20 例（26.0%）、体重増加 18 例（23.4%）、筋痛 17 例（22.1%）、CD4 リンパ球減少、血中尿酸増加、総蛋白減少、尿中血陽性各 16 例（20.8%）であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b>            1) <b>骨髄抑制</b>：汎血球減少（0.9%）、白血球減少（21.5%）、好中球減少（34.3%）、血小板減少（34.0%）、貧血（16.4%）があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。</p>	<p><b>4. 副作用</b>  <b>初発の慢性期の慢性骨髄性白血病</b>            国際共同第 III 相試験における副作用は、本剤（300 mg 1 日 2 回又は 400 mg 1 日 2 回<sup>注1</sup>）投与 556 例（日本人 51 例を含む）中 526 例（94.6%）にみられた。主な副作用は発疹 202 例（36.3%）、頭痛 108 例（19.4%）、血小板減少症 103 例（18.5%）、悪心 97 例（17.4%）、高ビリルビン血症 93 例（16.7%）、そう痒症 92 例（16.5%）、低リン酸血症 76 例（13.7%）、好中球減少症 72 例（12.9%）、脱毛症 67 例（12.1%）等であった。検査値異常の主な副作用は、ALT (GPT) 増加 148 例（26.6%）、AST (GOT) 増加 76 例（13.7%）、血中ビリルビン増加 67 例（12.1%）、リパーゼ増加 58 例（10.4%）等であった。（注 1：本剤の承認された 1 日用量は、【用法及び用量】の項参照）（60 ヶ月時点（2013 年 9 月）の集計）</p> <p><b>イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病</b>            国内第 II 相試験における副作用は、慢性期、移行期、急性期<sup>注2</sup>の慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病<sup>注2</sup>患者 34 例中 34 例（100.0%）にみられた。主な副作用は発疹 17 例（50.0%）、好中球減少症 12 例（35.3%）、頭痛、悪心各 11 例（32.4%）、血小板減少症、嘔吐、高ビリルビン血症各 10 例（29.4%）、白血球減少症、高血糖各 9 例（26.5%）、貧血、発熱各 8 例（23.5%）等であった。検査値異常の主な副作用は、血中ビリルビン増加 10 例（29.4%）、リパーゼ増加 8 例（23.5%）、ALT (GPT) 増加、γ-GTP 増加各 6 例（17.6%）等であった。（注 2：本剤の承認された効能又は効果は、【効能又は効果】の項参照）（効能又は効果の一変承認時までの集計）</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b>            1) <b>骨髄抑制</b>：汎血球減少（0.5%）、好中球減少（14.7%）、白血球減少（9.3%）、血小板減少（21.4%）、貧血（11.9%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）            2) <b>QT 間隔延長</b>（2.5%）：QT 間隔延長があらわれることがあるので、心電図検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」の項参照）</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (13)

一般的名称	ダサチニブ水和物	ニロチニブ塩酸塩水和物
<p>使用上の注意</p>	<p>2) 出血(脳出血・硬膜下出血, 消化管出血) : 脳出血・硬膜下出血 (0.8%<sup>注1)</sup>), 消化管出血 (3.3%) があらわれることがあるので, 定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には減量又は投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 体液貯留(胸水, 肺水腫, 心嚢液貯留, 腹水, 全身性浮腫等) : 胸水 (17.3%), 肺水腫 (0.6%), 心嚢液貯留 (3.0%), 腹水 (0.3%), 全身性浮腫 (3.5%<sup>注1)</sup>) 等があらわれることがある。呼吸困難, 乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部 X 線の検査を実施すること。重篤な胸水は, 必要に応じて胸腔穿刺, 酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し, 体液貯留が認められた場合には, 利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。</p> <p>4) 感染症: 肺炎 (1.8%), 敗血症 (0.3%) 等の感染症があらわれることがある。また, B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。定期的に血液検査を実施し, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には減量又は投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 間質性肺疾患: 間質性肺疾患 (0.9%) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 発熱, 咳嗽, 呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 腫瘍崩壊症候群: 腫瘍崩壊症候群 (0.9%) があらわれることがあるので, 血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど, 患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置(生理食塩液, 高尿酸血症治療剤等の投与, 透析等)を行うとともに, 症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>7) 心電図 QT 延長: 心電図 QT 延長 (2.7%) があらわれることがあるので, 適切な心電図モニタリングを行い, QT 間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常(低カリウム血症, 低マグネシウム血症等)の補正を行うこと。</p> <p>8) 心不全, 心筋梗塞: 心不全 (0.6%), 心筋梗塞 (0.2%<sup>注1)</sup>) があらわれることがあるので, 適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 減量, 休薬又は投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p>	<p>3) 心筋梗塞 (1.2%), 狭心症 (1.4%), 心不全 (0.3%) : 心筋梗塞, 狭心症, 心不全があらわれることがあるので, 症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行い, 投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。(「1. 慎重投与」の項参照)</p> <p>4) 末梢動脈閉塞性疾患 (1.0%) : 閉塞性動脈硬化症, 末梢性虚血, 四肢動脈血栓症等の末梢動脈閉塞性疾患があらわれることがあり, 壊死に至った例が報告されている。観察を十分に行い, 間欠性跛行, 疼痛, 冷感, しびれ等が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 脳梗塞(頻度不明<sup>注3</sup>)、一過性脳虚血発作 (0.3%) : 脳梗塞, 一過性脳虚血発作があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 高血糖 (7.5%) : 高血糖があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>7) 心膜炎 (0.2%) : 心膜炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 出血(頭蓋内出血(頻度不明<sup>注3</sup>), 消化管出血 (0.2%), 後腹膜出血(頻度不明<sup>注3</sup>)) : 頭蓋内出血, 消化管出血, 後腹膜出血があらわれることがあり, また出血性ショックに至ることがあるので, 定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 感染症: 肺炎 (0.5%), 敗血症 (0.2%) 等の感染症があらわれることがある。また, B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 肝炎 (0.2%), 肝機能障害 (5.1%), 黄疸 (0.7%) : 肝炎, 肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。(「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照)</p> <p>11) 膵炎 (2.2%) : 膵炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。(「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照)</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (14)

一般的名称	ダサチニブ水和物	ニロチニブ塩酸塩水和物															
使用上の注意	<p>9) 急性腎不全：急性腎不全 (0.3%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 肺動脈性肺高血圧症：肺動脈性肺高血圧症 (頻度不明) があらわれることがあり、本剤を長期にわたり投与した際に発現した例も報告されている。観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因 (胸水、肺水腫等) との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。</p> <p>注 1)：海外臨床試験における副作用発現頻度</p> <p>(2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p>	<p>12) 体液貯留 (胸水 (0.5%)、肺水腫 (頻度不明<sup>注3)</sup>)、心嚢液貯留 (0.3%)、うっ血性心不全 (頻度不明<sup>注3)</sup>)、心タンポナーデ (0.2%)：胸水、肺水腫、心嚢液貯留、うっ血性心不全、心タンポナーデがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>13) 間質性肺疾患 (0.2%)：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>14) 脳浮腫 (頻度不明<sup>注3) <p>15) 消化管穿孔 (頻度不明<sup>注3) <p>16) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明<sup>注3) <p>(2) その他の副作用</p> </sup></p></sup></p></sup></p>															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>10%以上</th> <th>10%未満</th> <th>頻度不明<sup>注2)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td>感染、鼻咽頭炎、気管支炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、毛包炎、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、眼感染、インフルエンザ、膣カンジダ症、尿路感染、気管支肺炎、蜂巣炎、帯状疱疹、爪白癬、外耳炎、足部白癬、上気道感染、歯肉感染、感染性腸炎、副鼻腔炎</td> <td>感染性小腸結腸炎</td> </tr> </tbody> </table>	種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>	感染症		感染、鼻咽頭炎、気管支炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、毛包炎、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、眼感染、インフルエンザ、膣カンジダ症、尿路感染、気管支肺炎、蜂巣炎、帯状疱疹、爪白癬、外耳炎、足部白癬、上気道感染、歯肉感染、感染性腸炎、副鼻腔炎	感染性小腸結腸炎								
	種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>													
	感染症		感染、鼻咽頭炎、気管支炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、毛包炎、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、眼感染、インフルエンザ、膣カンジダ症、尿路感染、気管支肺炎、蜂巣炎、帯状疱疹、爪白癬、外耳炎、足部白癬、上気道感染、歯肉感染、感染性腸炎、副鼻腔炎	感染性小腸結腸炎													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明<sup>注3)</sup></th> <th>1%以上</th> <th>0.5%~1%未満</th> <th>0.5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>手足症候群、点状出血、皮膚潰瘍</td> <td>発疹 (41.7%)、そう痒症 (16.8%)、脱毛症 (11.5%)、皮膚乾燥 (10.3%)、紅斑、皮膚炎、湿疹、皮膚疼痛、皮膚色素過剰、多汗症、寝汗、皮膚剥脱、ざ瘡</td> <td>蕁麻疹、挫傷、皮膚乳頭腫、過角化</td> <td>斑状出血、光線過敏水疱、結節性紅斑、皮膚囊腫、皮膚萎縮、脂腺過形成、皮膚肥厚、皮膚変色、顔面腫脹、剥脱性発疹、多形紅斑</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td>-</td> <td>不眠症、うつ病</td> <td>不安</td> <td>不快気分、錯乱状態、失見当識</td> </tr> </tbody> </table>		頻度不明 <sup>注3)</sup>	1%以上	0.5%~1%未満	0.5%未満	皮膚	手足症候群、点状出血、皮膚潰瘍	発疹 (41.7%)、そう痒症 (16.8%)、脱毛症 (11.5%)、皮膚乾燥 (10.3%)、紅斑、皮膚炎、湿疹、皮膚疼痛、皮膚色素過剰、多汗症、寝汗、皮膚剥脱、ざ瘡	蕁麻疹、挫傷、皮膚乳頭腫、過角化	斑状出血、光線過敏水疱、結節性紅斑、皮膚囊腫、皮膚萎縮、脂腺過形成、皮膚肥厚、皮膚変色、顔面腫脹、剥脱性発疹、多形紅斑	精神障害	-	不眠症、うつ病	不安	不快気分、錯乱状態、失見当識
	頻度不明 <sup>注3)</sup>	1%以上	0.5%~1%未満	0.5%未満													
皮膚	手足症候群、点状出血、皮膚潰瘍	発疹 (41.7%)、そう痒症 (16.8%)、脱毛症 (11.5%)、皮膚乾燥 (10.3%)、紅斑、皮膚炎、湿疹、皮膚疼痛、皮膚色素過剰、多汗症、寝汗、皮膚剥脱、ざ瘡	蕁麻疹、挫傷、皮膚乳頭腫、過角化	斑状出血、光線過敏水疱、結節性紅斑、皮膚囊腫、皮膚萎縮、脂腺過形成、皮膚肥厚、皮膚変色、顔面腫脹、剥脱性発疹、多形紅斑													
精神障害	-	不眠症、うつ病	不安	不快気分、錯乱状態、失見当識													

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (15)

一般的名称	ダサチニブ水和物				ニロチニブ塩酸塩水和物				
	(2) その他の副作用 (続き)				(2) その他の副作用 (続き)				
使用上の注意	種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>	頻度不明 <sup>注3)</sup>	1%以上	0.5%~1%未満	0.5%未満	
	血液		リンパ球数減少	網状赤血球数減少, 発熱性好中球減少症, 播種性血管内凝固, CD4リンパ球数増加, プロトロンビン時間延長, 網状赤血球数増加, APTT延長, 白血球数増加, 好中球数増加, 血小板数増加, リンパ球数増加, 好酸球数増加, INR増加, 単球数減少, プロトロンビン時間短縮, CD4リンパ球数減少, リンパ節症, 鉄欠乏性貧血, 血中フィブリノゲン増加, フィブリン分解産物増加	赤芽球癆		注意障害、視神経炎	頭痛 (20.2%)、浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常、末梢性ニューロパチー	片頭痛、嗜眠、錯感覚、意識消失、失神
						複視、眼部腫脹、視神経乳頭差、明	眼乾燥、結膜炎、眼瞼浮腫、眼そう痒症、眼充血	光視症、結膜出血、眼痛、視力低下、眼窩周囲浮腫	眼瞼炎、眼刺激、網脈絡膜症、強膜充血、結膜充血、オキユラーサーフェス疾患、霧視、視力障害、眼出血
					耳・迷路障害	耳鳴	回転性めまい	-	聴覚障害、耳痛
					筋・骨格系	関節腫脹	筋骨格痛 (17.5%)、関節痛 (9.2%)、筋痙縮 (9.0%)、背部痛	筋骨格硬直、筋力低下	関節炎、側腹部痛
	免疫系		移植片対宿主病, 過敏症	結節性紅斑					

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (16)

一般的名称	ダサチニブ水和物				ニロチニブ塩酸塩水和物					
	(2) その他の副作用 (続き)				(2) その他の副作用 (続き)					
使用上の注意	種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>		頻度不明 <sup>注3)</sup>	1%以上	0.5%~1%未満	0.5%未満	
	代謝	電解質異常 (リン, カリウム, カルシウム <sup>注3)</sup> , マグネシウム, ナトリウム, クロール)	甲状腺機能低下症, 血中甲状腺刺激ホルモン増加, BNP 増加, CRP 増加, 脱水, 総蛋白増加, 食欲不振, 血中尿酸増加, 血中アルブミン減少, 総蛋白減少, 糖尿病	高コレステロール血症		消化器	吐血、亜イレウス	悪心 (18.3%)、上腹部痛 (9.3%)、嘔吐 (8.6%)、便秘 (8.5%)、下痢 (8.0%)、腹痛 (5.6%)、消化不良、腹部膨満、鼓腸、腹部不快感、胃腸炎	口内炎、口内乾燥、痔核、胃食道逆流	食道痛、胃潰瘍、裂孔ヘルニア、メレナ、歯肉炎、歯の知覚過敏、口腔内潰瘍形成、潰瘍性食道炎
	精神		不眠症、抑うつ気分、無感情	不安、感情不安定、錯乱状態、リビドー減退		肝臓	胆汁うっ滞	ビリルビン増加 (28.0%)、ALT (GPT) 増加 (26.1%)、AST (GOT) 増加 (13.6%)、ALP 増加、γ-GTP 増加	-	肝腫大
	神経系	頭痛	味覚異常、浮動性めまい、意識消失、傾眠、肋間神経痛、感覚鈍麻、振戦、手根管症候群、体位性めまい、頸椎症性神経炎、頸腕症候群、片頭痛、脳腫瘍、大脳石灰化	失神、健忘、痙攣、脳血管発作、一過性脳虚血発作、末梢性ニューロパチー、視神経炎		呼吸器	胸膜痛、咽喉刺激感、喘鳴	呼吸困難、咳嗽	鼻出血	咽喉痛、発声障害、胸膜炎、肺高血圧症、口腔咽頭痛
	眼		霧視、角膜炎、眼球乾燥、結膜充血、羞明、アレルギー性結膜炎、結膜炎、白内障、眼脂、後囊部混濁、網膜症、飛蚊症、眼圧上昇	流涙増加		心臓障害	心粗動、心雑音	動悸、期外収縮	心房細動、頻脈、冠動脈疾患、徐脈	駆出率減少、心拡大、チアノーゼ、房室ブロック、不整脈

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (17)

一般的名称	ダサチニブ水和物				ニロチニブ塩酸塩水和物				
	(2) その他の副作用 (続き)				(2) その他の副作用 (続き)				
使用上の注意	種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>	頻度不明 <sup>注3)</sup>	1%以上	0.5%~1%未満	0.5%未満	
	耳		耳不快感, 耳管閉塞, 耳鳴, 聴力低下	回転性めまい			リンパ球減少症	発熱性好中球減少症, 好酸球増加症	血小板血症, 白血球増加症
	心臓		心拡大, 動悸, 頻脈, 大動脈弁閉鎖不全症, 僧帽弁閉鎖不全症, 洞性徐脈, 上室性期外収縮, 心室性期外収縮, 左室肥大, 不整脈, 第一度房室ブロック, 心房頻脈, 脚ブロック, 心肥大, 心筋症, 左房拡張, 心電図 ST 部分下降	心機能障害, 狭心症, 心膜炎, 心室性不整脈, 心室性頻脈, 心筋炎, 急性冠動脈症候群, 肺性心, 心房細動, 心房粗動, 心電図異常 T 波					
	血管	出血 (肺出血, 歯肉出血, 結膜出血, 鼻出血, 皮下出血, 点状出血, カテーテル留置部位出血)	低血圧, 高血圧, ほてり, 血腫	血栓性静脈炎, 網状皮斑, 血栓症/塞栓症 (肺塞栓症, 深部静脈血栓症)					
	呼吸器	咳嗽	呼吸困難, 低酸素症, 発声障害, 咽喉頭疼痛, 上気道の炎症, 咽頭紅斑, 咽喉頭不快感, 湿性咳嗽, 鼻漏, 痰貯留, 鼻炎, 胸膜炎, 鼻痛	肺浸潤, 肺臓炎, 肺高血圧症, 喘息, 気管支痙攣, 急性呼吸窮迫症候群					
血液									
血管障害	高血圧クリーゼ	高血圧, 潮紅						血腫, 低血圧, 血栓症	
腎臓	尿意切迫, 尿失禁, 腎不全	血中クレアチニン増加					BUN 増加	頻尿, 排尿困難, 着色尿, 血尿	
生殖器							女性化乳房, 勃起不全	月経過多, 乳頭腫脹, 乳房硬結, 乳房痛	
感染症	尿路感染	毛包炎, 鼻咽頭炎, ヘルペスウイルス感染					気道感染, 気管支炎, カンジダ症	せつ, 皮下組織膿瘍, 肛門膿瘍, 足部白癬	
内分泌障害	甲状腺炎							甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能低下症, 続発性副甲状腺機能亢進症	
代謝障害	脱水, 食欲亢進	高コレステロール血症 (5.4%), 糖尿病, 食欲不振, 高尿酸血症, 脂質異常症, 高トリグリド血症						痛風, 低血糖	

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (18)

一般的名称	ダサチニブ水和物				ニロチニブ塩酸塩水和物					
	(2) その他の副作用 (続き)				(2) その他の副作用 (続き)					
使用上の注意	種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>		頻度不明 <sup>注3)</sup>	1%以上	0.5%~1%未満	0.5%未満	
			下痢, 悪心	腹痛, 腹部膨満, 口唇炎, 歯肉炎, 胃不快感, 異常便, 変色便, 胃炎, 痔核, 口唇水疱, 心窩部不快感, 口内乾燥, 歯肉腫脹, 口唇乾燥, 口の感覚鈍麻, 便秘, 嘔吐, 口内炎, びらん性胃炎, 歯痛, 裂肛, 齲歯, 腸炎, 腸憩室, 消化不良, 胃潰瘍, 歯肉痛, 裂孔ヘルニア, 単径ヘルニア, 歯周炎, 肛門周囲痛, 逆流性食道炎, 唾液腺痛, 胃異形成, 痔出血, 口の錯感覚, 腹壁障害, 口腔粘膜びらん, 腹部不快感, 食道炎, 歯根嚢胞	粘膜炎, 大腸炎, 嚥下障害, 上部消化管潰瘍, 膵炎, タンパク漏出性胃腸症		インフルエンザ様疾患	疲労 (11.0%)、無力症 (6.9%)、末梢性浮腫 (6.1%)、発熱、顔面浮腫、けん怠感、悪寒、胸部不快感、胸痛、疼痛	-	過敏症、熱感、重力性浮腫、限局性浮腫、口腔乳頭腫、冷感
		消化器				臨床検査	高リン酸血症	低リン酸血症 (16.1%)、リパーゼ増加 (11.2%)、血中アミラーゼ増加 (6.4%)、低カリウム血症、低カルシウム血症、体重増加、体高カリウム血症	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、血中インスリン増加、血中非抱合ビリルビン増加、CK (CPK) 増加、超低比重リポ蛋白 (VLDL) 増加	血中副甲状腺ホルモン増加、高カルシウム血症、トロポニン増加、LDH 増加
	肝臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, LDH 上昇	胆嚢炎, ビリルビン上昇, Al-P 上昇, γ-GTP 上昇, 脂肪肝	胆汁うっ滞, 肝炎						

(注3: 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病を対象とした国際共同第 III 相試験 (60 ヶ月時点) 及びイマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病を対象とした国内第 II 相試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。)

表 1.7-2

同種同効品一覧表 (19)

一般的名称	ダサチニブ水和物				ニロチニブ塩酸塩水和物
使用上の注意	(2) その他の副作用 (続き)				
	種類 頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>	
	皮膚	発疹	紅斑, ざ瘡, 脱毛症, 湿疹, そう痒症, 紫斑, 皮膚乾燥, 多汗症, 爪の障害, 丘疹, 皮膚剥脱, 皮膚肥厚, 全身性そう痒症, 蕁麻疹, 皮膚色素脱失, 皮膚囊腫, 皮膚炎, 皮脂欠乏性湿疹, 結節性紅斑, 毛髪変色, 脂漏性皮膚炎, 皮膚潰瘍, 皮下結節, 手掌・足底発赤知覚不全症候群	水疱形成, 色素沈着障害, 光線過敏性反応, 急性熱性好中球性皮膚症, 脂肪織炎, 手足症候群	
筋・骨格系	筋痛, CK (CPK) 上昇	関節痛, 四肢痛, 背部痛, 筋力低下, 筋骨格硬直, 側腹部痛, 関節腫脹, 骨関節炎, 滑液囊腫, 腱痛, CK (CPK) 減少, 筋痙縮, 頸部痛, 筋骨格痛, 変形性脊椎炎, 滑膜炎, 顎関節症候群, 腱鞘炎, 椎間板突出, 骨痛	筋肉の炎症, 横紋筋融解, 腱炎		

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (20)

一般的名称	ダサチニブ水和物				ニロチニブ塩酸塩水和物
使用上の注意	(2) その他の副作用 (続き)				
	種類 頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>	
	腎臓		血尿, 蛋白尿, 夜間頻尿, クレアチニン上昇, 血中尿素増加, 頻尿, 血中クレアチニン減少		
	生殖器		乳房痛, 女性化乳房, 月経困難症, 不正子宮出血, 性器潰瘍形成, 不規則月経, 膣分泌物		
全身	発熱, 表在性浮腫 (浮腫, 眼瞼浮腫, 咽頭浮腫, 顔面腫脹, 末梢性浮腫, 顔面浮腫, 腫脹, 口腔浮腫), 倦怠感	胸痛, 悪寒, 疲労, 熱感, 疼痛, 胸部不快感, 口渇, 異常感, 末梢冷感, 限局性浮腫, インフルエンザ様疾患	無力症, 温度変化不耐症		

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (21)

一般的名称	ダサチニブ水和物	ニロチニブ塩酸塩水和物
使用上の注意	(2) その他の副作用 (続き)	
	種類 頻度	10%以上 10%未満 頻度不明 <sup>注2)</sup>
	その他	体重増加 腫瘍熱, 体 重 減 少, 尿 沈 渣 異 常, 潜 血, 血 中 ア ミ ラ ー ゼ 増 加, 尿 中 ウ ロ ビ リ ン 陽 性, 尿 中 プ ド ウ 糖 陽 性, 血 中 ト リ グ リ セ リ ド 増 加, 血 中 葉 酸 減 少, ビ タ ミ ン B12 減 少
	注 2) : 海外で認められている副作用のため頻度不明 注 3) : グレード 3 又は 4 の低カルシウム血症があら われた場合には, 経口のカルシウム剤を投与 するなど適切な処置を行うこと。	
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているの で, 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投 与すること。なお, 臨床試験において, 65 歳 未満の患者と比較し, 65 歳以上の患者で胸水, 呼吸困難, 疲労, 食欲障害, 咳嗽, 下部消化管 出血, 心嚢液貯留, 体重減少, 浮動性めまい, 腹部膨満, 及びうつ血性心不全の発現頻度が高 かった。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているの で, 患者の状態を観察しながら慎重に投与する こと。
6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 には投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対 しては適切な避妊を行うよう指導すること。 〔外国において, 妊娠中に本剤を服用した患 者で, 児の奇形及び胎児水腫等の胎児毒性が 報告されている。また, 動物実験において, ヒトでの臨床用量で得られる血漿中濃度以 下で, ラットで胚致死作用及び胎児毒性, ウ サギで胎児毒性が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には, 授乳を中止させること。 〔動物実験 (ラット) で乳汁中に移行するこ とが報告されている。本剤のヒト乳汁中への 移行については不明である。〕	6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 には投与しないこと。また, 妊娠可能な婦人 に対しては, 適切な避妊を行うよう指導するこ と。〔動物実験 (ラット, ウサギ) において, 母動物に毒性を示す用量で胚・胎児毒性 (吸 収胚数の増加, 胎児体重の減少, 外表及び骨 格の変異) が認められたとの報告がある。〕 (2) 授乳中の婦人には, 授乳を中止させること。 〔動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行したと の報告がある。〕	
7. 小児等への投与 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に 対する安全性は確立していない (使用経験がな い)。	7. 小児等への投与 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に 対する安全性は確立していない (使用経験がな い)。	

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (22)

一般的名称	ダサチニブ水和物	ニロチニブ塩酸塩水和物
使用上の注意	<p><b>8. 過量投与</b> 臨床試験の本剤の過量投与の経験は限られている。海外の臨床試験において、1日 280 mg を 1 週間服用した過量投与例が報告されており、重度の骨髄抑制がみられた。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。</p>	<p><b>8. 過量投与</b> <b>徴候、症状：</b>好中球減少症、嘔吐、眠気。 <b>処置：</b>患者を観察し、適切な処置を行うこと。</p>
	<p><b>9. 適用上の注意</b> (1) <b>服用時：</b>本剤は、かまずにそのまま服用するように注意すること。 (2) <b>薬剤交付時：</b>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p><b>9. 適用上の注意</b> <b>薬剤交付時：</b>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)</p>
	<p><b>10. その他の注意</b> (1) サルの 9 ヶ月間投与試験では腎臓の変化として、自然発症病変である腎臓の鉍質沈着の出現頻度及び程度の上昇がみられた。 (2) ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、臨床曝露量と同等あるいはそれ以下の用量で、子宮の乳頭腫及び扁平上皮癌、前立腺の腺腫及び腺癌の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。</p>	<p><b>10. その他の注意</b> <b>RasH2</b> トランスジェニックマウスを用いた 26 週間がん原性試験において、AUC 比較で臨床曝露量の約 30 倍に相当する 300mg/kg/日の用量で経口投与したところ、皮膚乳頭腫、皮膚癌が認められたとの報告がある。</p>
備考	添付文書：2016 年 8 月改訂 (第 10 版)	添付文書：2016 年 8 月改訂 (第 14 版)

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (1)

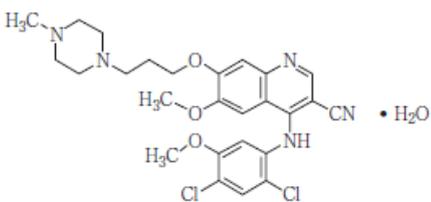
一般的名称	ボスチニブ水和物
販売名	ボシュリフ錠 100 mg
会社名	ファイザー株式会社
承認年月日	2014年9月26日
再評価年月	-
再審査年月	-
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	
剤型・含量	1錠中：ボスチニブ水和物 103.40 mg (ボスチニブとして 100 mg)
効能又は効果	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病
効能又は効果に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 未治療の慢性骨髄性白血病に対する本剤の有効性は確立していない。</li> <li>2. 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。</li> <li>3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、最新のガイドライン等を参考にして、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。</li> <li>4. 前治療薬に不耐容の患者に本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。</li> </ol>
用法及び用量	通常、成人にはボスチニブとして1日1回500 mgを食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回600 mgまで増量できる。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	ボスチニブ水和物														
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p>	<p>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。</p> <p>2. 本剤の血中濃度が上昇するため、肝機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[「薬物動態」の項参照]</p> <p>3. 本剤の血中濃度が上昇するため、中等度以上の腎機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[「薬物動態」の項参照]</p> <p>4. 本剤の増量は、重篤な（グレード<sup>注</sup> 3 以上）副作用がなく、下記のいずれかに該当する場合に限る。</p> <p>(1) 本剤を 8 週間投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合</p> <p>(2) 本剤を 12 週間投与しても、十分な細胞遺伝学的効果がみられない場合</p> <p>5. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。</p> <p>(1) 血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準</p> <table border="1" data-bbox="483 757 1385 981"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup> 未満又は血小板数が 50,000/mm<sup>3</sup> 未満</td> <td>好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup> 以上及び血小板数が 50,000/mm<sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 休薬後 2 週間以内に回復した場合は、回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。2 週間以降に回復した場合は、1 回量を 100 mg 減量した上で再開する。 これらの血球減少症が再発した場合、回復後 1 回量を 100 mg 減量した上で再開する*。</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 1 日 1 回 300 mg より低い用量を投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。</p> <p>(2) 非血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準</p> <table border="1" data-bbox="483 1041 1385 1406"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 5 倍超</td> <td>施設正常値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。 回復後は 400 mg 1 日 1 回で投与を再開する。 休薬後 4 週間以内に回復しない場合は投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 3 倍以上、ビリルビン値が施設正常値上限 2 倍以上及び ALP が施設正常値上限 2 倍未満</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>グレード<sup>注</sup> 3 又は 4 の下痢</td> <td>グレード<sup>注</sup> 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は、400 mg 1 日 1 回で投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td>上記以外の非血液系中等度又は重度の副作用</td> <td>回復するまで休薬する。回復後は、400 mg 1 日 1 回で投与を再開する。必要に応じて 500 mg 1 日 1 回へ増量する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：グレードは NCI-CTCAE ver3.0 による。</p>	副作用	処置	好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> 未満又は血小板数が 50,000/mm <sup>3</sup> 未満	好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数が 50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 休薬後 2 週間以内に回復した場合は、回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。2 週間以降に回復した場合は、1 回量を 100 mg 減量した上で再開する。 これらの血球減少症が再発した場合、回復後 1 回量を 100 mg 減量した上で再開する*。	副作用	処置	肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 5 倍超	施設正常値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。 回復後は 400 mg 1 日 1 回で投与を再開する。 休薬後 4 週間以内に回復しない場合は投与を中止する。	肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 3 倍以上、ビリルビン値が施設正常値上限 2 倍以上及び ALP が施設正常値上限 2 倍未満	投与を中止する。	グレード <sup>注</sup> 3 又は 4 の下痢	グレード <sup>注</sup> 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は、400 mg 1 日 1 回で投与を再開する。	上記以外の非血液系中等度又は重度の副作用	回復するまで休薬する。回復後は、400 mg 1 日 1 回で投与を再開する。必要に応じて 500 mg 1 日 1 回へ増量する。
副作用	処置														
好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> 未満又は血小板数が 50,000/mm <sup>3</sup> 未満	好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数が 50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 休薬後 2 週間以内に回復した場合は、回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。2 週間以降に回復した場合は、1 回量を 100 mg 減量した上で再開する。 これらの血球減少症が再発した場合、回復後 1 回量を 100 mg 減量した上で再開する*。														
副作用	処置														
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 5 倍超	施設正常値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。 回復後は 400 mg 1 日 1 回で投与を再開する。 休薬後 4 週間以内に回復しない場合は投与を中止する。														
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 3 倍以上、ビリルビン値が施設正常値上限 2 倍以上及び ALP が施設正常値上限 2 倍未満	投与を中止する。														
グレード <sup>注</sup> 3 又は 4 の下痢	グレード <sup>注</sup> 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は、400 mg 1 日 1 回で投与を再開する。														
上記以外の非血液系中等度又は重度の副作用	回復するまで休薬する。回復後は、400 mg 1 日 1 回で投与を再開する。必要に応じて 500 mg 1 日 1 回へ増量する。														
<p>警告</p>	<p>本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管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。</p>														
<p>禁忌</p>	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p>														

表 1.7-3

同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	ボスチニブ水和物
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(2) 中等度又は重度の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(3) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が悪化することがある。〕</p> <p>(4) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が起こるおそれがある。〕</p> <p>(5) 他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の慢性骨髄性白血病患者〔同様の副作用が起こるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>(6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始後、最初の2ヵ月間は2週間毎、3ヵ月目は1回、また、患者の状態に応じて肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(2) 白血球減少、好中球減少、顆粒球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に（投与開始後最初の1ヵ月間は1週間毎、その後は1ヵ月毎）、また、患者の状態に応じて血液検査（血球数算定等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(3) 体液貯留（心嚢液貯留、胸水、肺水腫、末梢性浮腫等）があらわれることがあるので、本剤投与中は体重を定期的に測定する等、患者の状態を十分に観察し、急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 経時的に腎機能が低下することがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(5) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</p> <p>(6) 慢性骨髄性白血病患者において、他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者に本剤を投与する際には、投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがあるので、前治療の副作用の内容を確認してから投与すること。</p> <p>(7) 浮動性めまい、疲労、視力障害等があらわれることがあるので、このような場合には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意させること。</p>

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	ボスチニブ水和物		
使用上の注意	<p><b>3. 相互作用</b>                      本剤は主に CYP3A4 で代謝される。in vitro 試験において、本剤は P-糖タンパクの基質及び阻害剤であり、乳癌耐性タンパクの基質であることが示されている。[「薬物動態」の項参照]  <b>併用注意 (併用に注意すること)</b></p>		
	<p><b>薬剤名等</b>                      CYP3A 阻害剤                      アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール等)                      マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン、エリスロマイシン等)                      HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル等)                      カルシウム拮抗薬 (ジルチアゼム、ベラパミル等)                      抗がん剤 (イマチニブ等)                      アプレピタント、トフィソパム、シプロフロキサシン等                      グレープフルーツ含有食品</p>	<p><b>臨床症状・措置方法</b>                      本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるため、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</p>	<p><b>機序・危険因子</b>                      これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p>
	<p>CYP3A 誘導剤                      フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、ボセンタン、エファビレンツ、モダフィニル、エトラピリン等                      セイヨウオトギリソウ含有食品</p>	<p>本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</p>	<p>これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</p>
	<p>胃内 pH に影響を及ぼす薬剤                      プロトンポンプ阻害剤 (ランソプラゾール等)</p>	<p>本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、プロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避けること。</p>	<p>これらの薬剤等が胃内 pH をあげるため、本剤の吸収が低下し、血中濃度が低下する可能性がある。</p>
	<p><b>4. 副作用</b>                      国内第 I/II 相試験において、安全性評価対象例 63 例中、63 例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主な副作用は下痢 59 例 (93.7%)、発疹 30 例 (47.6%)、ALT (GPT) 上昇 24 例 (38.1%) 等であった。(承認時)                      海外第 I/II 相試験において、安全性評価対象例 570 例中、560 例 (98.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主な副作用は下痢 453 例 (79.5%)、悪心 237 例 (41.6%)、嘔吐 196 例 (34.4%) 等であった。(承認時)  <b>(1) 重大な副作用</b>                      1) 肝炎 (頻度不明<sup>注1)</sup>)、肝機能障害 (60.3%) : 肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。                      2) 重度の下痢 (12.7%<sup>注2)</sup>) : 重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。                      3) 骨髄抑制 (57.1%) : 血小板減少 (33.3%)、貧血 (31.7%)、白血球減少 (27.0%)、好中球減少 (27.0%)、顆粒球減少 (頻度不明<sup>注1)</sup>) 等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p>		

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	ボスチニブ水和物
使用上の注意	<p>4) <b>体液貯留 (9.5%)</b> : 心嚢液貯留 (3.2%)、胸水 (7.9%)、肺水腫 (頻度不明<sup>注1)</sup>)、末梢性浮腫 (頻度不明<sup>注1)</sup>) 等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) <b>ショック、アナフィラキシー (頻度不明<sup>注1)</sup>)</b> : アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) <b>心障害 (6.3%)</b> : QT 間隔延長 (1.6%)、不整脈 (頻度不明<sup>注1)</sup>)、心筋梗塞 (頻度不明<sup>注1)</sup>)、心房細動 (頻度不明<sup>注1)</sup>) 等があらわれることがあるので、心電図検査や心機能検査を行う等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) <b>感染症 (36.5%)</b> : 鼻咽頭炎 (23.8%)、胃腸炎 (4.8%)、肺炎 (頻度不明<sup>注1)</sup>)、尿路感染 (1.6%)、敗血症 (頻度不明<sup>注1)</sup>) 等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施する等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) <b>出血 (15.9%)</b> : 脳出血 (頻度不明<sup>注1)</sup>)、胃腸出血 (頻度不明<sup>注1)</sup>)、陰出血 (頻度不明<sup>注1)</sup>)、眼出血 (頻度不明<sup>注1)</sup>)、口腔内出血 (頻度不明<sup>注1)</sup>) 等があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施する等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) <b>膵炎 (3.2%)</b> : 膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) <b>間質性肺疾患 (頻度不明<sup>注1)</sup>)</b> : 間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>11) <b>腎不全 (頻度不明<sup>注1)</sup>)</b> : 腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>12) <b>肺高血圧症 (頻度不明<sup>注1)</sup>)</b> : 肺高血圧症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、他の病因 (胸水、肺水腫等) との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。</p> <p>13) <b>腫瘍崩壊症候群 (頻度不明<sup>注1)</sup>)</b> : 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>注1 : 海外で報告された副作用のため頻度不明。 注2 : グレード3以上の副作用</p>

表 1.7-3

同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	ボスチニブ水和物				
使用上の注意	(2) その他の副作用				
		10%以上	5%~10%未満	5%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
	皮膚	発疹 (49.2%)	そう痒症、脂漏性皮膚炎、ざ瘡	湿疹、皮脂欠乏性湿疹、白斑、光線過敏性反応、脱毛症、薬疹、皮膚乾燥、紅斑、過角化、色素沈着障害、全身紅斑、手足症候群、爪破損、丘疹、皮膚色素過剰、皮膚色素減少、蕁麻疹	多形紅斑、剥脱性発疹
	精神神経系		頭痛	傾眠、不安、浮動性めまい、味覚異常、不眠症、肋間神経痛、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、可逆性後白質脳症症候群	
	循環器			高血圧、浮腫、末梢冷感	
	感染症		気管支炎	毛包炎、膀胱炎、感染、带状疱疹、癩風、百日咳、呼吸器感染	
	感覚器			結膜炎、眼乾燥、結膜充血、難聴、メニエール病、視神経乳頭浮腫、網膜色素沈着、回転性めまい	耳鳴
	呼吸器			咳嗽、発声障害、鼻閉、口腔咽頭痛、鼻漏	呼吸困難、呼吸不全
	心血管系			心拡大、僧帽弁閉鎖不全症、心室性期外収縮	心膜炎
	血液	リンパ球減少 (31.7%)	好酸球増加症	フィブリノゲン増加、INR 減少、INR 増加、プロトロンビン時間延長、プロトロンビン時間短縮、白血球増加	発熱性好中球減少症
消化器	下痢 (93.7%)、悪心 (36.5%)、嘔吐 (36.5%)、腹痛、口内炎、胃炎	便秘、消化不良、歯肉炎	腹部膨満、肛門周囲痛、口内乾燥、食道炎、歯周炎、腹部不快感、裂肛、口唇炎、消化管びらん、舌炎、口腔内白斑症、便潜血、歯痛	鼓腸	

表 1.7-3

同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	ボスチニブ水和物				
使用上の注意	(2) その他の副作用 (続き)				
		10%以上	5%~10%未満	5%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
	代謝	食欲減退 (22.2%)、低リン酸血症	アルブミン減少、カルシウム減少	カリウム減少、ナトリウム減少、高脂血症、総蛋白減少、アルブミン増加、カルシウム増加、クロール減少、コリンエステラーゼ減少、脱水、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌	高カリウム血症
	膵臓	リパーゼ増加 (20.6%)	アミラーゼ増加	アミラーゼ減少	
	腎臓	クレアチニン増加	腎機能障害	BUN 増加、尿中糖陽性、尿中蛋白陽性、尿比重異常、尿酸増加	
	筋骨格系		クレアチンホスホキナーゼ増加	クレアチンホスホキナーゼ減少、背部痛、筋肉痛、関節痛、筋力低下、変形性関節症、骨壊死	骨痛
	その他	疲労、発熱、体重減少	LDH 増加、胸痛、血尿	インフルエンザ、感覚消失、膀胱癌、悪寒、薬物過敏症、耳新生物、寝汗、胸膜炎、関節リウマチ、結膜出血、鼻出血、喀血、皮下出血	無力症、疼痛
<p>頻度は、国内第 I/II 相臨床試験に基づく。 注：海外で報告された副作用のため頻度不明。</p>					
<p><b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>					
<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては適切な避妊を行うよう指導すること。[妊婦における使用経験はない。動物試験 (ラット、ウサギ) において臨床曝露量と同等以下の曝露量で生存胎児数の減少、催奇形性等が認められた。] (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[授乳婦における使用経験はない。動物実験 (ラット) において、ボスチニブ又はその代謝物が乳汁中に移行することが報告されている。]</p>					
<p><b>7. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。</p>					
<p><b>8. 過量投与</b> 臨床試験において、800~1000 mg/日が投与された患者で、悪心、下痢、嘔吐、疲労、頭痛等が認められた。</p>					
<p><b>9. 適用上の注意</b> 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>					
備考	添付文書：2016年8月改訂 (第3版)				

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼインヒビター

劇薬、処方箋医薬品  
注意—医師等の処方箋により  
使用すること

# アイクルシグ®錠 15<sup>mg</sup>

ポナチニブ塩酸塩錠  
ICLUSIG® tablets 15<sup>mg</sup>

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2012年12月

貯 法：遮光、室温保存

(湿度の影響を受けやすいので、使用の都度キャップをしっかりと締めること。同封した乾燥剤は常時入れておくこと。)

使用期限：外箱等に表示

HD130A2B01

## 〔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。
- 心筋梗塞、脳梗塞、網膜動脈閉塞症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓塞栓症等の重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。本剤の投与開始前に、虚血性疾患(心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患等)、静脈血栓塞栓症等の既往歴の有無、心血管系疾患の危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症等)の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、胸痛、腹痛、四肢痛、片麻痺、視力低下、息切れ、しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。(「2.重要な基本的注意(1)」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照)
- 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「2.重要な基本的注意(2)」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照)

## 〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

## 〔組成・性状〕

## 1.組成

販売名	有効成分	添加物
アイクルシグ錠15mg	1錠中 ポナチニブ塩酸塩 16.03mg(ポナチニブとして15mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン

## 2.製剤の性状

販売名	性状	外形	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	識別コード
アイクルシグ錠15mg	白色のフィルムコーティング錠		6.4	3.2	約103	A5

## 〔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
- 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

## 《効能・効果に関連する使用上の注意》

- 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、〔臨床成績〕の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

- 前治療に不耐容の患者に本剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用の発現に注意すること。

## 〔用法・用量〕

通常、成人にはポナチニブとして45mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 本剤を漫然と投与しないよう、定期的に血液検査、骨髄検査、染色体検査等を行い、本剤の投与継続の可否を検討すること。
- 他の抗悪性腫瘍薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 血管閉塞性事象又はGrade 3以上の心不全が発現した場合は、直ちに本剤を投与中止すること。なお、副作用が消失し、治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合は、本剤投与を再開できるが、再開する際には、本剤の減量を考慮すること。
- 血管閉塞性事象及びGrade 3以上の心不全以外の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、減量又は投与中止すること。

## 1) 血液系の副作用と投与量調節基準

副作用	好中球数/血小板数	投与量調節
骨髄抑制(好中球減少症、血小板減少症)	好中球絶対数(ANC) <1.0×10 <sup>9</sup> /L又は血小板数<50×10 <sup>9</sup> /L	45mg投与時の最初の発現： ●ANC≥1.5×10 <sup>9</sup> /L及び血小板数≥75×10 <sup>9</sup> /Lに回復するまで本剤を休薬し、回復後は45mgで再開する。 45mg投与時の再発： ●ANC≥1.5×10 <sup>9</sup> /L及び血小板数≥75×10 <sup>9</sup> /Lに回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ●ANC≥1.5×10 <sup>9</sup> /L及び血小板数≥75×10 <sup>9</sup> /Lに回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ●本剤を投与中止する。

## 2) 非血液系の副作用と投与量調節基準

副作用	重症度	投与量調節
肝機能障害	肝トランスアミナーゼ値>3×基準値上限(ULN)(Grade 2以上)	発現時の用量が45mg： ●Grade 1以下(<3×ULN)に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ●Grade 1以下(<3×ULN)に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ●本剤を投与中止する。
	以下の3つを満たす場合 ●肝トランスアミナーゼ値≥3×ULN ●ビリルビン値>2×ULN ●アルカリホスファターゼ値<2×ULN	本剤を投与中止する。

副作用	重症度	投与量調節
肺炎/リパーゼ及びアミラーゼの増加	無症候性のGrade 3又は4のリパーゼ又はアミラーゼ増加(>2×ULN)のみ	発現時の用量が45mg： ●Grade 1以下(≤1.5×ULN)に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ●Grade 1以下(≤1.5×ULN)に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ●本剤を投与中止する。
	Grade 3の肺炎	発現時の用量が45mg： ●Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ●Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ●本剤を投与中止する。
	Grade 4の肺炎	本剤を投与中止する。
心不全	Grade 2	45mg投与時の最初の発現： ●Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は45mgで再開する。 45mg投与時の再発： ●Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ●Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ●本剤を投与中止する。
その他非血液系の副作用	7日間を超えて持続するGrade 2	45mg投与時の最初の発現： ●Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は45mgで再開する。 45mg投与時の再発： ●Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ●Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ●本剤を投与中止する。
	Grade 3又は4	発現時の用量が45mg： ●Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ●Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ●本剤を投与中止する。

GradeはNCI-CTCAE ver.4.0による。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)肝機能障害のある患者[肝機能障害が悪化するおそれがある。](「2. 重要な基本的注意(2)」の項参照)
- (2)肺炎又はその既往歴のある患者[肺炎が悪化又は再発するおそれがある。](「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照)
- (3)心疾患又はその既往歴のある患者[心疾患が悪化又は再発するおそれがある。](「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照)
- (4)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

- (5)虚血性疾患(心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患等)の既往歴のある患者[血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。](「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照)
- (6)静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症等)の既往歴のある患者[血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。](「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照)
- (7)心血管系疾患の危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症等)のある患者[血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。](「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照)
- (8)他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者[同様の副作用が起こるおそれがある。](「2. 重要な基本的注意(10)」の項参照)

### 2. 重要な基本的注意

- (1)心筋梗塞、脳梗塞、網膜動脈閉塞症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓塞栓症等の重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあるので、本剤投与中は心血管系疾患の危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症等)を管理するとともに、患者の状態を十分に観察し、胸痛、腹痛、四肢痛、片麻痺、視力低下、息切れ、しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また、血管閉塞性事象が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。(「1. 慎重投与(5)、(6)、(7)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
- (2)肝不全、AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に(投与開始後3箇月間は2週間ごと、その後は1箇月ごと)、また、患者の状態に応じて肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「1. 慎重投与(1)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
- (3)心不全があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。(「1. 慎重投与(3)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
- (4)血圧の上昇があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行う等の適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、本剤を減量、休薬又は投与中止すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
- (5)肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に(投与開始後3箇月間は2週間ごと、その後は1箇月ごと)、また、患者の状態に応じて膵酵素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「1. 慎重投与(2)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
- (6)好中球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に(投与開始後3箇月間は2週間ごと、その後は1箇月ごと)、また、患者の状態に応じて血液検査(血球数算定等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
- (7)体液貯留(心嚢液貯留、胸水、肺水腫、末梢性浮腫等)があらわれることがあるので、本剤投与中は体重を定期的に測定する等、患者の状態を十分に観察し、急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与する等、適切な処置を行うこと。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
- (8)眼乾燥、霧視、眼痛、結膜出血等の眼障害があらわれることがあり、網膜動脈閉塞により失明に至った例も報告されているので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

- (9)B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBe抗体又はHBs抗体陽性）において、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (10)他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者に本剤を投与する際には、投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがあるので、前治療の副作用の内容を確認してから投与すること。（「1. 慎重投与(8)」の項参照）

### 3. 相互作用

本剤は、主としてCYP3Aで代謝される。（〔薬物動態〕の項参照）

#### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、リトナビル、ジルチアゼム、ベラパミル等 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。（〔薬物動態〕の項参照）
CYP3A誘導剤 リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェントイン等 セイヨウオトギリソウ含有食品	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。（〔薬物動態〕の項参照）

### 4. 副作用

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及び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を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤が投与された35例中、34例(97.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、発熱17例(48.6%)、血小板数減少16例(45.7%)、高血圧13例(37.1%)、リパーゼ増加11例(31.4%)、好中球数減少10例(28.6%)、発疹9例(25.7%)、皮膚乾燥9例(25.7%)、ALT(GPT)増加8例(22.9%)、AST(GOT)増加8例(22.9%)、便秘6例(17.1%)、 $\gamma$ -GTP増加6例(17.1%)、白血球数減少6例(17.1%)、薬疹6例(17.1%)、筋肉痛5例(14.3%)、血中ALP増加5例(14.3%)、末梢性浮腫4例(11.4%)、発熱性好中球減少症4例(11.4%)であった。（承認時）

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及び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を対象とした海外第Ⅱ相試験において、本剤が投与された449例中、419例(93.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、血小板数減少169例(37.6%)、発疹159例(35.4%)、皮膚乾燥145例(32.3%)、腹痛105例(23.4%)、好中球減少89例(19.8%)、頭痛88例(19.6%)、リパーゼ増加86例(19.2%)、疲労79例(17.6%)、便秘74例(16.5%)、筋肉痛74例(16.5%)、関節痛72例(16.0%)、悪心65例(14.5%)、貧血63例(14.0%)、ALT(GPT)増加57例(12.7%)、高血圧56例(12.5%)、AST(GOT)増加46例(10.2%)であった。（承認時）

副作用の頻度については、海外第Ⅱ相試験の成績に基づき記載した。また、当該試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。

### (1)重大な副作用

- 冠動脈疾患(3.3%)：心筋梗塞(1.6%)、狭心症(0.9%)、急性冠症候群(0.4%)、心筋虚血(0.4%)、不安定狭心症(頻度不明)等の冠動脈疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、徴候や症状が認められた場合には速やかに検査を行い、本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照）
- 脳血管障害(2.9%)：脳梗塞(1.1%)、脳血管発作(0.9%)、脳動脈狭窄(0.4%)、一過性脳虚血発作(0.2%)、大脳動脈狭窄(0.2%)、脳虚血(0.2%)、脳幹梗塞(頻度不明)等の脳血管障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照）
- 末梢動脈閉塞性疾患(2.9%)：間欠性跛行(1.3%)、末梢動脈狭窄(0.4%)、四肢壊死(0.2%)、網膜動脈閉塞症(0.2%)、腎動脈狭窄(頻度不明)等の末梢動脈閉塞性疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、疼痛、冷感、しびれ等が認められた場合には、本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照）
- 静脈血栓塞栓症(1.8%)：網膜静脈血栓症(0.7%)、深部静脈血栓症(0.4%)、肺塞栓症(0.4%)、静脈塞栓症(0.2%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照）
- 骨髄抑制(47.4%)：血小板数減少(37.6%)、好中球数減少(19.8%)、貧血(14.5%)、白血球数減少(4.2%)、汎血球減少症(1.8%)、発熱性好中球減少症(1.6%)、リンパ球数減少(1.3%)、骨髄機能不全(0.2%)等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(6)」の項参照）
- 高血圧(12.5%)：高血圧クリーゼ(頻度不明)を含む高血圧があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、コントロールできない高血圧が認められた場合には本剤を休薬、減量又は投与中止すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(4)」の項参照）
- 肝機能障害(16.9%)：ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビン、 $\gamma$ -GTP等の上昇を伴う肝機能障害(16.9%)、黄疸(0.4%)、肝不全(頻度不明)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(2)」の項参照）
- 膵炎(6.5%)：膵炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照）
- 体液貯留(10.9%)：末梢性浮腫(6.0%)、胸水(4.0%)心嚢液貯留(2.4%)、肺うっ血(0.2%)、肺水腫(頻度不明)等の体液貯留があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(7)」の項参照）
- 感染症(11.8%)：肺炎(1.6%)、敗血症(0.9%)等の感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

- 11) 重度の皮膚障害(1.8%)：剥脱性皮膚炎(1.1%)、多形紅斑(0.9%)等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。
- 12) 出血(2.2%)：鼻出血(2.2%)、胃腸出血(0.2%)、咽頭出血(0.2%)、出血性胃炎(0.2%)、硬膜下血腫(頻度不明)、性器出血(頻度不明)等の出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 13) 心不全(1.8%)、うっ血性心不全(0.9%)：心不全、うっ血性心不全があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照)
- 14) 不整脈(4.0%)：心房細動(1.8%)、QT間隔延長(0.9%)、徐脈(0.9%)、頻脈(0.4%)、心室性不整脈(0.2%)、心停止(0.2%)、房室ブロック(頻度不明)等の不整脈があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 15) 腫瘍崩壊症候群(0.2%)：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 16) ニューロパチー(2.9%)：末梢性ニューロパチー(2.0%)、末梢性感覚ニューロパチー(0.4%)、多発ニューロパチー(0.2%)、末梢性運動ニューロパチー(0.2%)、末梢性感覚運動ニューロパチー(0.2%)等のニューロパチーがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 17) 肺高血圧症(1.3%)：肺高血圧症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を投与中止するとともに、他の病因(胸水、肺水腫等)との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

種類/頻度	10%以上	10%未満	頻度不明
血液		赤血球増加症、白血球増加症、好塩基球増加症、好酸球増加症、リンパ節症、慢性骨髄単球性白血病、活性化部分トロンボプラスチン時間延長	
精神神経系	頭痛	うつ病、抑うつ気分、運動失調、感覚鈍麻、顔面不全麻痺、筋緊張低下、傾眠、激越、健忘、坐骨神経痛、錯感覚、錯乱状態、失見当識、失神、灼熱感、振戦、神経根痛、神経痛、睡眠障害、知覚過敏、注意力障害、脳神経麻痺、脳震盪、反射消失、不安、不器用、不眠症、浮動性めまい、平衡障害、片頭痛、味覚異常、嗜眠、異常な夢	
眼		黄斑浮腫、角膜びらん、眼癢痒症、眼の異常感、眼の異物感、眼圧上昇、眼乾燥、眼刺激、眼脂、眼充血、眼痛、眼部分腫脹、眼瞼炎、眼瞼浮腫、眼瞼痙攣、眼窩周囲浮腫、結膜炎、結膜充血、結膜出血、視力障害、視力低下、硝子体浮遊物、潰瘍性角膜炎、虹彩毛様体炎、白内障、複視、霧視、網膜出血、流涙増加、緑内障	角膜障害、黄斑変性
感覚器		回転性めまい、耳鳴、耳痛	
心臓		左室肥大、駆出率減少、上室性期外収縮、心不快感、僧帽弁閉鎖不全症、動悸	

種類/頻度	10%以上	10%未満	頻度不明
血管		ほてり、レイノー現象、起立性低血圧、低血圧、血管炎、血管障害、大動脈狭窄、動脈炎、血腫、脾臓梗塞、内出血、末梢血管障害、末梢循環不良、末梢性虚血、末梢冷感、冷感、耳出血	
呼吸器		呼吸困難、肺浸潤、無気肺、咽喉乾燥、咽喉絞扼感、咽頭潰瘍、口腔咽頭痛、咳嗽、発声障害、鼻部不快感、鼻閉、鼻漏、副鼻腔うっ血、副鼻腔分泌過多、しゃっくり	
消化器	腹痛(23.4%)、便秘、悪心	胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、食道痙攣、げっぷ、大腸炎、腹部膨満、腹水、嘔吐、下痢、血便、口の感覚鈍麻、口腔内出血、口腔内痛、口腔内潰瘍、口腔粘膜水疱、口唇痛、口内炎、口内乾燥、舌血腫、歯痛、歯肉出血、痔出血、消化管運動障害、消化器痛、消化不良、心窩部不快感、腹部不快感、麻痺性イレウス、嚥下障害、嚥下痛、肛門周囲痛	
肝臓		ALP上昇、肝臓痛、胆道仙痛	
腎臓		腎不全、多尿、尿失禁、頻尿、夜間頻尿、排尿困難、尿閉、尿検査異常、クレアチニン上昇	腎機能障害、尿細管間質性腎炎、蛋白尿
皮膚	発疹(39.0%)、皮膚乾燥(32.3%)	ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、癢痒症、アレルギー性皮膚炎、紅斑、紫斑、斑状出血、点状出血、皮膚出血、メラノサイト性母斑、過角化、乾癬、乾癬様皮膚炎、汗腺障害、間擦疹、間質性肉芽腫性皮膚炎、顔面腫脹、基底細胞癌、魚鱗癬、光線過敏性反応、脂漏性角化症、脂漏性皮膚炎、色素沈着障害、寝汗、多汗症、苔癬様角化症、脱毛症、爪ジストロフィー、爪の障害、日光性角化症、剥脱性皮膚炎、皮膚炎、皮膚局面、皮膚刺激、皮膚腫脹、皮膚腫瘍、皮膚障害、皮膚色素過剰、皮膚色素脱失、皮膚潰瘍、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚肥厚、皮膚病変、皮膚変色、皮膚疹痛、毛孔性角化症、毛質異常、靴皸疹	皮脂欠乏症、爪変色、丘疹
筋・骨格系	筋肉痛、関節痛	横紋筋融解症、関節炎、関節可動域低下、関節硬直、関節腫脹、筋骨格系胸痛、筋骨格硬直、筋骨格痛、筋力低下、握力低下、筋痙攣、頸部痛、背部痛、骨痛、骨溶解、四肢痛、脂肪腫、上肢腫瘍、線維筋痛、側腹部痛、軟骨石灰化症、腱炎、腱障害、鼠径部痛、重感	
生殖器		月経過多、月経困難症、頻発月経、無月経、骨盤痛、女性化乳房、精巣腫脹、精巣痛、乳頭痛、乳房炎症、乳房痛、不正子宮出血、膣出血、勃起不全	
内分泌		甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、甲状腺炎、甲状腺腫、血中甲状腺刺激ホルモン増加	
代謝	リパーゼ増加	1型糖尿病、糖尿病、高血糖、アミラーゼ上昇、インスリン必要量増加、LDH上昇、コレステロール上昇、高脂血症、尿酸上昇、高尿酸血症、痛風、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高トリグリセリド血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症、低血糖症、食欲減退、過小食、多飲症、脱水、低アルブミン血症、低リン酸血症	リン上昇、尿素上昇、BNP増加

種類/頻度	10%以上	10%未満	頻度不明
その他	疲労	CRP上昇、インフルエンザ様疾患、ヘルニア、悪寒、異常感、医療機器関連の血栓症、炎症、温度変化不耐症、過敏症、顔面浮腫、胸痛、胸部不快感、CK(CPK)上昇、倦怠感、挫傷、腫瘍、小結節、全身健康状態低下、全身性炎症反応症候群、体重増加、体重減少、転倒、捻挫、粘膜乾燥、発熱、浮腫、無力症、疼痛、膝周囲液貯留	CK(CPK)低下

### 5. 高齢者への投与

高齢者では血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。また、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[妊婦における使用経験はない。動物実験(ラット及びサル)において、催奇形性、子宮内膜萎縮を伴う卵巣への影響、精巣への影響(生殖細胞の変性)等が認められた<sup>1)</sup>。]

(2)授乳中の女性には、授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。]

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

### 8. 適用上の注意

薬剤交付時：ボトル内の乾燥剤を誤飲することがないように指導すること。

### 9. その他の注意

(1)ラットを用いた2年間がん原性試験において、臨床曝露量と同等以下の用量で、卵巣の性索間質性過形成及び混合型性索間質性良性腫瘍並びに陰核腺の扁平上皮癌が認められた<sup>1)</sup>。

(2)ラットを用いた光毒性試験において、眼に対する光毒性が認められた<sup>1)</sup>。

## 〔薬物動態〕

### 1. 血漿中濃度

#### (1)単回及び反復投与<sup>2)</sup>

日本人慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者15例に本剤15mg、30mg又は45mgを単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度を表1及び図1に示す。

表1 単回及び反復投与後の薬物動態パラメータ

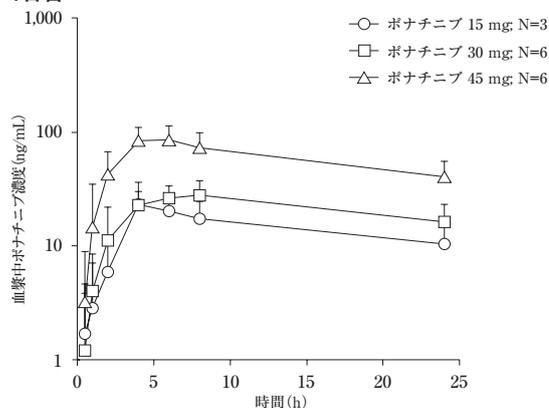
投与量	投与日	例数	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>b</sup> (h)	AUC <sub>0-24</sub> <sup>a</sup> (ng・h/mL)	R <sup>c</sup>
15mg	1日目	3	22.84 (30.2)	4.0 (4.0-6.2)	316.29 (38.6)	-
	8日目	3	44.18 (22.1)	4.0 (4.0-7.8)	805.82 (26.2)	2.55 (21.2)
30mg	1日目	6	30.42 (28.8)	6.8 (3.9-8.1)	477.07 (31.1)	-
	29日目	5	53.42 (50.1)	4.2 (4.1-6.3)	963.42 (58.8)	2.17 (26.3)
45mg	1日目	6	86.43 (27.6)	5.0 (4.0-6.0)	1,333 (32.9)	-
	29日目	6	110.7 (24.2)	4.1 (2.0-5.9)	1,675.8 (39.1)	1.26 (42.0)

a：幾何平均値(CV%)

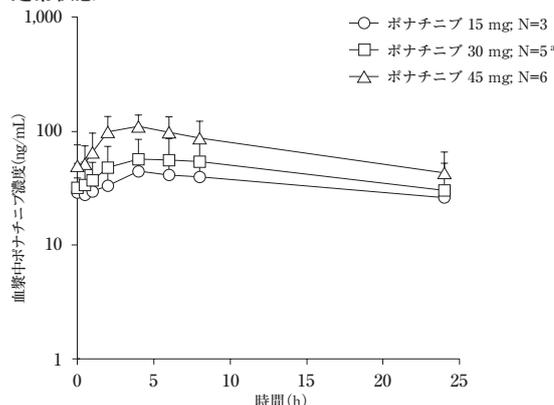
b：中央値(最小値-最大値)

c：AUC<sub>0-24</sub>に基づく累積係数、幾何平均値(CV%)

### 1日目



### 定常状態



a：30mg群の患者1例は定常時状態の血液試料なし。

図1 日本人慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者に本剤を1日1回15mg、30mg、45mgで投与したときの1日目及び定常状態時(15mg：8日目、30mg及び45mg：29日目)における血漿中濃度(平均値±標準偏差)

注) 本剤の承認された用量は1日1回45mgである。

### (2)食事の影響(外国人による成績)<sup>3)</sup>

健康成人22例に本剤45mgをクロスオーバー法により、空腹時又は低脂肪食及び高脂肪食の食後に単回経口投与した。低脂肪食の食後のC<sub>max</sub>及びAUCは空腹時に比較してそれぞれ0.94倍及び0.98倍であった。高脂肪食の食後のC<sub>max</sub>及びAUCは空腹時に比べ、それぞれ0.94倍及び1.1倍であった。本剤は食事に問わず投与できる。

### 2. 分布(外国人による成績)<sup>4,5)</sup>

造血器悪性腫瘍患者20例に本剤45mgを食後反復経口投与したときの定常状態での分布容積は1,101Lであった(幾何平均値、投与29日目)。また、ヒト血漿蛋白結合率は99.9%で、濃度に依存しなかった(*in vitro*、平衡透析)。

### 3. 代謝<sup>6,7)</sup>

ポナチニブは、主にCYP3A4により代謝される(*in vitro*)。健康成人男性6例に<sup>14</sup>Cで標識した本剤を単回経口投与したとき、投与24時間後までの血漿中において主な代謝物としてポナチニブの加水分解物であるAP24600が検出された(血漿中の総放射能に対する割合は14.9%)。

### 4. 排泄(外国人による成績)<sup>7,8)</sup>

健康成人男性6例に<sup>14</sup>Cで標識した本剤を単回経口投与したとき、投与後14日までに、投与放射能の92%が回収され、投与放射能の86.6%が糞中に、5.4%が尿中に排泄された。健康成人に本剤を単回投与したとき、投与後72時間までに尿中に排泄された未変化体は投与量の1%未満であった。

### 5. 薬物相互作用

#### 1) ケトコナゾール(外国人による成績)<sup>9)</sup>

健康成人22例に本剤15mgをクロスオーバー法により、単独又はケトコナゾール(強力なCYP3A4阻害剤)400mgを5日間反復投与との併用で単回空腹時投与した。本剤とケトコナゾールを併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>はそれぞれ47%、78%増加した。

2) リファンピシシ(外国人による成績)<sup>10)</sup>

健康成人19例に本剤45mgをクロスオーバー法により、単独又はリファンピシシ(強力なCYP3A4誘導剤)600mgを9日間反復投与との併用で単回食後投与した。本剤とリファンピシシを併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>はそれぞれ42%、63%減少した。

3) ランソプラゾール(外国人による成績)<sup>11)</sup>

健康成人18例に本剤45mgをクロスオーバー法により、単独又はランソプラゾール60mgを2日間反復投与との併用で単回空腹時投与した。本剤とランソプラゾールを併用投与して胃内pHを上昇させたとき、単独投与時と比べ、本剤のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>はそれぞれ25%、6%減少した。

4) *In vitro*試験<sup>12)</sup>

ポナチニブは、P-糖タンパク質及び乳癌耐性タンパク質に阻害作用を示した。

6. 特殊集団における薬物動態

肝機能障害を有する患者における薬物動態(外国人による成績)<sup>13)</sup>

肝機能障害(軽度: Child-Pugh分類A、中等度: Child-Pugh分類B、重度: Child-Pugh分類C)を有する患者16例及び健康成人8例に本剤30mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表2に示す。

表2 肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

	例数	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>b</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>a</sup> (ng·h/mL)	CL/F <sup>a</sup> (L/h)
健康成人(対照)	8	41.1 (40.0)	5.0 (5.0-6.0)	35.6 (22.8)	1.140 (35.3)	26.3 (42.8)
軽度肝機能障害患者	6	43.8 (31.7)	6.0 (5.0-6.0)	42.8 (18.3)	1.400 (40.4)	21.4 (66.4)
中等度肝機能障害患者	6	25.2 (46.8)	5.0 (2.0-8.0)	46.1 (21.9)	1.033 (30.0)	29.1 (28.4)
重度肝機能障害患者	4	25.8 (52.2)	3.0 (1.0-5.0)	43.9 (13.3)	905.6 (33.0)	33.1 (37.5)

a: 幾何平均値(CV%)

b: 中央値(最小値-最大値)

注) 本剤の承認された用量は1日1回45mgである。

〔臨床成績〕

1. 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験<sup>2)</sup>

ダサチニブ若しくはニロチニブによる治療に抵抗性若しくは不耐容の慢性骨髄性白血病患者(CML)、又はチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)による前治療に抵抗性又は不耐容のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者(Ph+ALL)を対象に、本剤45mgを1日1回経口投与した。慢性期慢性骨髄性白血病(CP-CML)患者における主要評価項目である12箇月までの細胞遺伝学的大奏効(MCyR)率は64.7%(11/17例)であり、移行期慢性骨髄性白血病(AP-CML)、急性転化期慢性骨髄性白血病(BP-CML)及びPh+ALLにおける主要評価項目である6箇月までの血液学的大奏効(MaHR)率は61.1%(11/18例)であった。

注) MCyR: CCyR(細胞遺伝学的完全奏効)とPCyR(細胞遺伝学的部分奏効)両方を含む。

CCyR(Ph+分裂中期細胞0%)、PCyR(Ph+分裂中期細胞1%~35%)

MaHR: CHR(血液学的大奏効)とNEL(白血病の所見なし)両方を含む。

2. 海外第Ⅱ相試験<sup>14)</sup>

ダサチニブ若しくはニロチニブに抵抗性又は不耐容又は、breakpoint cluster region-abelson(BCR-ABL)複合体T315I変異を有するCML及びPh+ALL患者を対象に、本剤45mgを1日1回経口投与した。CP-CMLにおける主要評価項目である12箇月までのMCyR率、並びにAP-CML、BP-CML及びPh+ALL患者における主要評価項目である6箇月までのMaHR率は、以下のとおりであった。

CP-CML	R/I	12箇月までのMCyR率	51.2%(104/203例)
	T315I変異		70.3%(45/64例)
AP-CML	R/I	6箇月までのMaHR率	56.9%(37/65例)
	T315I変異		55.6%(10/18例)
BP-CML/ Ph+ALL	R/I		35.4%(17/48例)
	T315I変異		32.6%(15/46例)

R/I: ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容

MCyR: CCyR(細胞遺伝学的完全奏効)とPCyR(細胞遺伝学的部分奏効)両方を含む。

CCyR(Ph+分裂中期細胞0%)、PCyR(Ph+分裂中期細胞1%~35%)

MaHR: CHR(血液学的大奏効)とNEL(白血病の所見なし)両方を含む。

〔薬効薬理〕

1. 作用機序<sup>15)</sup>

ポナチニブは*in vitro*において、T315I等の変異型を含めABLのチロシンキナーゼ活性を阻害した。

2. 抗腫瘍効果

(1) *In vitro*試験<sup>16)</sup>

ポナチニブは、BCR-ABLを発現するヒト慢性骨髄性白血病由来K562、KY01及びLAMA細胞株並びにT315I等の変異を有するBCR-ABLを発現させたマウスpro-B細胞由来Ba/F3細胞株の増殖を抑制した。

(2) *In vivo*試験<sup>17, 18)</sup>

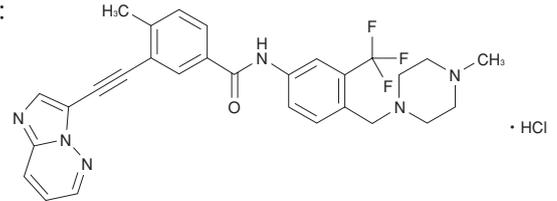
ポナチニブは、K562細胞株及びT315I変異を有するBCR-ABLを発現させたBa/F3細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

〔有効成分に関する理化学的見聞〕

一般名: ポナチニブ塩酸塩[Ponatinib hydrochloride(JAN)]

化学名: 3-[2-(Imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl-N-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl]benzamide monohydrochloride

構造式:



分子式: C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O · HCl

分子量: 569.02

性状: 白色~黄色の粉末で塊を含む。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール及び水に溶けにくい。

〔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。

〔包装〕

アイクルシグ錠15mg: [プラスチックボトル]14錠

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 社内資料(毒性試験)
- 2) 社内資料(国内第Ⅰ/Ⅱ相試験)
- 3) 社内資料(食事による影響の検討)
- 4) 社内資料(海外第Ⅰ相試験)
- 5) 社内資料(血漿蛋白結合試験)
- 6) 社内資料(*in vitro*代謝試験)
- 7) 社内資料(*in vivo*代謝試験)
- 8) 社内資料(ポナチニブの吸収、代謝及び排泄)
- 9) 社内資料(ケトコナゾールとの相互作用)
- 10) 社内資料(リファンピシシとの相互作用)
- 11) 社内資料(ランソプラゾールとの相互作用)
- 12) 社内資料(*in vitro*膜透過試験)
- 13) 社内資料(肝機能障害患者における薬物動態)
- 14) 社内資料(海外第Ⅱ相試験)
- 15) 社内資料(キナーゼ選択性プロファイル)
- 16) 社内資料(変異型BCR-ABL依存性細胞株に対する細胞増殖抑制試験)
- 17) 社内資料(野生型BCR-ABL依存性腫瘍皮下移植モデルの腫瘍増殖抑制試験)
- 18) 社内資料(変異型BCR-ABL依存性腫瘍皮下移植モデルの腫瘍増殖抑制試験)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414



製造販売元  
大塚製薬株式会社  
東京都千代田区神田司町2-9

HD130A2B01

# アイクルシグ錠 15 mg

## 第 1 部

(申請書等行政情報及び添付文書に関する情報)

### 1.8 「効能・効果」, 「用法・用量」及び 「使用上の注意」設定根拠

大塚製薬株式会社

## 目次

目次 .....	2
1.8.2 効能・効果（案）及び用法・用量（案）の設定根拠 .....	3
1.8.2.1 効能・効果（案） .....	3
1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠 .....	3
1.8.2.3 用法・用量（案） .....	7
1.8.2.4 用法・用量（案）の設定根拠 .....	7
1.8.3 「使用上の注意」及び設定根拠 .....	12

## 1.8.2 効能・効果（案）及び用法・用量（案）の設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果（案）

本剤の効能・効果（案）は、海外第 II 相試験（AP24534-10-201 試験）、国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106 試験）、及び第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）の成績に基づき設定した。添付文書（案）の効能・効果を以下に記載する。

効能・効果（案）

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病  
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

### 1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

抵抗性又は不耐容のため、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による前治療に抵抗性あるいは不耐容であった慢性骨髄性白血病（CML）患者、若しくは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（Ph+ ALL）患者を対象としたポナチニブの臨床開発計画は、本申請の中心である 3 試験（AP24534-07-101 試験、AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験）で構成される。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験は、TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の患者を対象とした。AP24534-07-101 試験の第 I 相部分では、TKI による前治療に抵抗性又は不耐容は定義していないが、AP24534-10-201 試験ではダサチニブ又はニロチニブによる前治療に抵抗性又は不耐容の患者を対象とし、AP24534-11-106 試験ではダサチニブ又はニロチニブによる前治療に抵抗性又は不耐容の CML 患者、及び TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の Ph+ ALL 患者を対象とした。（2.7.3「臨床的有効性」1.1.1 項）。

#### 1.8.2.2.1 慢性骨髄性白血病（CML）患者での本剤の有効性

##### 1.8.2.2.1.1 ダサチニブ又はニロチニブに治療抵抗性あるいは不耐容を示した慢性期の慢性骨髄性白血病（CP-CML）患者での本剤の有効性

ダサチニブ又はニロチニブに治療抵抗性あるいは不耐容である CP-CML 患者における本剤の有効性は AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験で評価した。CP-CML 患者での主要評価項目である 12 ヶ月までの細胞遺伝学的大奏効（MCyR）率は、AP24534-10-201 試験患者の 55.8% 及び AP24534-11-106 試験患者の 64.7% であった。AP24534-07-101 試験では、MCyR 率を評価項目として事前設定していないが、12 ヶ月までの MCyR 率は 65.1% であった。より長い追跡調査期間の MCyR 率は 72.1% であった。ダサチニブ又はニロチニブの前治療での最良効果としての MCyR 率は、AP24534-10-201 試験で 22%、AP24534-11-106 試験で 37% であり、ダサチニブ及びニロチニブがポナチニブよりも早期の治療ラインに投与されたこと、並びに奏効率は通常、治療ラインがより後期になるほど低下することを考慮すると、ポナチニブ投与で得られた MCyR 率はダサチニブ又はニロチニブによる前治療に比してきわめて良好であった。

#### 1.8.2.2.1.2 ダサチニブ又はニロチニブに治療抵抗性あるいは不耐容を示した進行期（移行期 [AP] 及び急性転化期 [BP] 慢性骨髄性白血病）患者での本剤の有効性

ダサチニブ又はニロチニブに治療抵抗性又は不耐容である移行期 (AP)-CML, 急性転化期 (BP)-CML 患者における本剤の有効性は, AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験で評価した。AP-CML, BP-CML 患者での主要評価項目である 6 ヶ月までの血液学的大奏効 (MaHR) は, AP24534-10-201 試験患者の 44.1% 及び AP24534-11-106 試験患者の 66.7% であった。AP24534-07-101 試験の MaHR 率は 35.3% であった。これらの MaHR 率は, AP24534-10-201 試験では 18.4%, AP24534-11-106 試験では 16.7% であり, ダサチニブ又はニロチニブによる前治療での最良効果としての MaHR 率に比べてきわめて良好であることから, AP-CML, BP-CML 患者における本剤の有効性が示された。

#### 1.8.2.2.2 前治療のチロシンキナーゼ阻害剤に治療抵抗性あるいは不耐容を示したフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者での本剤の有効性

前治療のチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) に治療抵抗性あるいは不耐容を示した Ph+ ALL 患者における本剤の有効性は, AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験で評価した。Ph+ ALL 患者での主要評価項目である 6 ヶ月までの MaHR は, AP24534-10-201 試験患者の 40.6% 及び AP24534-11-106 試験患者の 58.3% であった。AP24534-07-101 試験患者では 40.0% であった。これらの MaHR 率は, AP24534-10-201 試験では 15.6%, AP24534-11-106 試験では 25.0% であり, TKI による前治療での最良効果としての MaHR 率に比べてきわめて良好であることから, Ph+ ALL 患者における本剤の有効性が示された。

#### 1.8.2.2.3 T315I 患者など BCR-ABL キナーゼ領域に点突然変異を有する患者での本剤の有効性

CP-CML 患者では, 3 試験すべてにおいて, 主要評価項目である MCyR 率は, T315I 変異を有する患者で変異なしの患者と比して大幅に高い結果となった。その他の変異を有する患者の MCyR 率についても, 変異なしの患者と比して高い結果となった。組み入れ時に CP-CML 患者 2 例以上で検出された T315I 変異を除く 15 すべての BCR-ABL 変異については, それらの BCR-ABL 変異を有する CP-CML 患者で本剤の投与後に MCyR が得られた。したがって, 本剤は T315I 変異又はその他の BCR-ABL 変異の有無にかかわらず有効である。

T315I 変異を有する患者における本剤の有効性は, AP24534-10-201 試験の事前に規定したコホートで評価した。CP-CML 患者の主要評価項目である 12 ヶ月までの MCyR 率は, T315I 変異コホートで 70.3% であった。AP-CML 患者の主要評価項目である 6 ヶ月までの MaHR 率は, T315I 変異コホートで 55.6% であった。BP-CML/Ph+ ALL 患者の主要評価項目である 6 ヶ月までの MaHR 率は, BP-CML/Ph+ ALL 患者では T315I 変異コホートで 32.6% であった。T315I 変異を有する患者は有効性評価のために他の 2 試験において別々に解析を実施した。T315I 変異を有する CP-CML 患者の MCyR 率は, AP24534-07-101 試験で 91.7%, AP24534-11-106 試験で 66.7% であった。

#### 1.8.2.2.4 日本人患者における本剤の有効性

本剤の有効性は, すべての病期の CML 及び Ph+ ALL を有する日本人患者を対象とした

AP24534-11-106 試験で示された。国内 AP24534-11-106 試験で観察された結果は、海外 AP24534-10-201 試験で観察された結果より総じて高い結果となった。

CP-CML 患者では、主要評価項目である 12 ヶ月までの MCyR 率は、AP24534-10-201 試験では 55.8%、AP24534-11-106 試験では 64.7%であった。進行期患者では 6 ヶ月までの MaHR 率は、AP24534-10-201 試験では 44.6%、AP24534-11-106 試験では 61.1%であった。いずれの試験においても事前に規定した基準を満たした。

#### 1.8.2.2.5 安全性

3 試験全体で、発現頻度が高かった有害事象は、腹痛、便秘、血小板数減少、発疹、皮膚乾燥、発熱、疲労、及び頭痛であった。3 試験全体の重篤な有害事象 (SAE) は統合解析対象の患者の 62.3%で報告され、最もよくみられた SAE (3 試験全体の発現率が 5%以上) は、肺炎、膵炎、及び発熱であった。本剤投与に伴うリスクとして、膵炎、骨髄抑制、感染症、皮膚反応、肝機能検査値異常、浮腫及び体液貯留、心不全/左室機能障害、及び血管閉塞性事象が特定されたが、日本におけるポナチニブの申請適応症の承認を支持する良好なベネフィット・リスクが全試験にわたって示された。

#### 1.8.2.2.6 推奨される本剤の臨床的位置づけ

イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ及びボスチニブに対する本剤の適切な臨床的位置づけは、以下に該当する CML と Ph+ ALL を有する患者の治療であると考えられる。

1. 1 次治療として投与されたイマチニブに抵抗性又は不耐容となり、その後に投与した 2 次治療に抵抗性又は不耐容となった患者
2. イマチニブの投与歴があり、BCR-ABL 変異又はそれ以外の基礎疾患によりその他の TKI による治療が適さない患者
3. イマチニブを投与されておらず、1 次治療及び/又は 2 次治療として投与されたダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容である患者 (ダサチニブの場合は CML 及び Ph+ ALL 患者、ニロチニブの場合は CML 患者)

イマチニブは 1 次治療として日本で承認されているが、CP-CML の新規診断患者を対象とした初期の試験 [International Randomized Study of Interferon and STI571 trial (IRIS)] の 8 年の追跡調査では、約 45%の患者がイマチニブ投与を中止していた<sup>1</sup>。イマチニブによる治療が無効である患者には、ダサチニブ又はニロチニブによる 2 次治療を行うことができるが、2 次治療では、ダサチニブによる治療が CP-CML 患者の 72%で中止となり<sup>2</sup>、ニロチニブによる治療が CP-CML 患者の 61%で中止となった<sup>3</sup>。AP24534-11-106 試験及び AP24534-10-201 試験では、ダサチニブ又はニロチニブによる 2 次治療が無効であったような患者にポナチニブが投与され、臨床的に意味のある結果が得られたため、当該臨床下でポナチニブが有効であることが示唆された。

1 次治療としてのイマチニブが無効であった患者の一部では、ダサチニブ、ニロチニブ又はボスチニブなどの TKI が 2 次治療として適さない場合がある。これらの患者では、その他の TKI のうちいずれか 1 つに抵抗性である変異 [V299L, T315A, 及び F317L/V/I/C (ダサチニブ)、

Y253H, E255K/V 及び F359V/C/I (ニロチニブ), V299L (ボスチニブ)] 又はその他のすべての TKI に抵抗性である変異 (T315I) を有している可能性がある<sup>4</sup>。さらに、2 次治療として使用可能であるその他の薬剤は、特定の患者への投与を不可能とする毒性をもつ可能性がある [QT 延長 (ニロチニブ), 胸水 (ダサチニブ), 消化器系事象 (ボスチニブ)]。これらの患者では、前治療歴がイマチニブのみであってもポナチニブの投与を受ける可能性がある。

国内では、多くの場合で CP-CML 患者の 1 次治療として最初にダサチニブ又はニロチニブによる治療を受けるが (2.5 「臨床に関する概括評価」 1.3.2 項), CP-CML 患者の 23% がダサチニブによる 1 次治療が中止となり<sup>5</sup>, 22% がニロチニブ 300 mg 1 日 2 回投与による 1 次治療が中止となった<sup>6</sup>。ダサチニブ又はニロチニブによる 1 次治療に抵抗性を示した患者に対し、イマチニブを投与することを支持するデータはない。したがってポナチニブは、このような患者に対する治療選択肢となる。

新規の薬剤であるボスチニブについては、特定の状況における使用のデータが少ない。CP-CML 患者に対するポナチニブ又はボスチニブのいずれかによる 3 次治療を間接的に比較した結果、ポナチニブによる投与を受けた患者では、ボスチニブによる投与を受けた患者に比して高い奏効率が得られ (ポナチニブ: MCyR 率 67%, MMR 率 42%, ボスチニブ: MCyR 率 32%, MMR 率 15%), 治療期間の中央値は長い [ポナチニブ: 29.4 カ月 (範囲 0.2~39.2 カ月), ボスチニブ: 8.3 カ月 (範囲 0.2~51.8 カ月)] ことが示された<sup>7</sup>。AP24534-10-201 試験で、ポナチニブによる投与前にボスチニブを投与すると、ポナチニブによる投与を受けた患者の奏効率が低下した [3 次治療の MCyR 率 (n = 107) は 64.5%, 4 次治療以降の MCyR 率 (n = 143) は 46.9% (2.5 「臨床に関する概括評価」 4.3.5.5 項)]。ボスチニブによる治療の奏効率が低いこと、並びにポナチニブでは 3 次治療に比して 4 次治療以降の治療ラインで奏効率が低下することから、ボスチニブによる 3 次治療は、患者がより有効な治療成果を早期に得る機会を失う可能性がある。

以上を要約すると、ポナチニブは、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者、あるいは再発又は難治性の Ph+ ALL 患者に使用されるべきである。特に、ダサチニブ又はニロチニブに効果不十分である患者、ダサチニブ又はニロチニブに不耐容の患者、あるいは他の TKI による治療が適さない患者に、ポナチニブを使用されるべきである。

#### 1.8.2.2.7 効能・効果の妥当性及び効能・効果に関連する使用上の注意

前述したポナチニブの臨床的位置付けを考慮し、「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病、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」を効能・効果とする予定である。

添付文書 (案) の「効能・効果に関連する使用上の注意」に注意喚起として、以下のとおりを記載する。

1. 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用すること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、[臨床成績] の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

3. 前治療に不耐容の患者に本剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用の発現に注意すること。

### 1.8.2.3 用法・用量（案）

本剤の用法・用量（案）は、国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106 試験）、海外第 II 相試験（AP24534-10-201 試験）、及び第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）の成績に基づき設定した。添付文書（案）の用法・用量を以下に記載する。

#### 用法・用量（案）

通常、成人にはポナチニブとして 45 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 1.8.2.4 用法・用量（案）の設定根拠

外国人患者を対象とする AP24534-07-101 試験及び日本人患者を対象とする AP24534-11-106 試験の 2 試験には、第 II 相試験の評価に必要な推奨用量（RP2D）を設定するための第 I 相用量漸増試験が含まれた。

#### 1.8.2.4.1 外国人患者を対象とした臨床における推奨投与量の選択（AP24534-07-101 試験）

AP24534-07-101 試験では、投与量 2～60 mg の範囲で評価が行われた。60 mg 投与で用量制限毒性（DLT）が発現したため、最大耐量は 45 mg と決定された。最もよくみられた DLT は、臨床的な膵炎及びその関連事象である無症候性の膵酵素増加（血液生化学検査値に基づく膵炎）であった。サイクル 1 の DLT の評価期間中に、1 日 60 mg を投与された 4 例で臨床的な膵炎（疼痛及び/又は放射線学的所見を伴う）又は血液生化学検査値に基づく膵炎〔膵酵素（アミラーゼ及び/又はリパーゼ）上昇〕が DLT として認められた。60 mg を投与された 2 例にその他の DLT が認められ、その内訳は、1 例でグレード 3 の疲労、1 例でグレード 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加であった。45 mg 投与では、1 例の DLT（重症度がグレード 3 の斑状丘疹状皮疹）が認められた。

#### 1.8.2.4.2 日本人患者を対象とした臨床における推奨投与量の選択（AP24534-11-106 試験）

AP24534-11-106 試験の第 I 相部分では、すべての病期の CML 及び Ph+ ALL を有する日本人患者を対象とし、本剤の開始用量を 30 mg と 45 mg の 2 用量で検討した。AP24534-07-101 試験と同様、DLT はサイクル 1 のみで認められた毒性に基づき評価した。30 mg 投与でみられた DLT は死亡に至った肝不全 1 例であり、45 mg 投与でみられた DLT は血液生化学検査値に基づく膵炎（リパーゼ増加及びアミラーゼ増加）1 例で認められた（2.7.4「臨床的安全性」2.1.8 項）。これらのデータに加え、AP24534-07-101 試験における外国人患者で得られた薬物動態（PK）データ、有効性及び安全性データに基づき、本試験の第 II 相部分における推奨用量は 45 mg を選択した。

#### 1.8.2.4.3 投与量と奏効の相関

AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, 及び AP24534-11-106 試験の患者の大半は, 開始用量が 45 mg であった。AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, 及び AP24534-11-106 試験のすべてにおいて, CP-CML 患者の主要評価項目である MCyR 率は開始用量 45 mg で高かった (範囲: AP24534-10-201 試験における 59.2%から AP24534-07-101 試験における当該開始用量 14 例での 92.9%まで)。3 試験いずれにおいても, CP-CML 患者に対する 2 mg 以上の投与量で高い MCyR 率が得られた。

開始用量 15 mg 及び 30 mg の患者で高い奏効率が認められた。AP24534-07-101 試験では, CP-CML 患者の MCyR 率は開始用量 15 mg で 57.1%, 開始用量 30 mg で 60.0%であった。また, CP-CML 患者の MMR 率は開始用量 15 mg で 57.1%, 開始用量 30 mg で 20.0%であった。さらに, AP24534-11-106 試験では, 開始用量 30 mg の CP-CML 患者 1 例で MCyR が得られた。

AP24534-07-101 試験では, 開始用量 8 mg 以上で MaHR が得られ, MaHR 率は 57.1%であった。症例数は少ないものの, 用量を増量しても MaHR 率は改善されなかった。AP24534-11-106 試験では, MaHR 率はすでに検討された 2 用量 (30 mg 及び 45 mg) と同程度の約 60%であった。ただし, AP24534-11-106 試験では, 進行期患者に対する開始用量 30mg に比して開始用量 45 mg でより深く, より持続的な奏効が得られた。AP24534-10-201 試験では, 開始用量 45 mg の進行期患者の MaHR 率は 44.6%であった。

#### 1.8.2.4.4 日本人患者と外国人患者におけるポナチニブの薬物動態の比較

AP24534-11-106 試験及び AP24534-07-101 試験の PK データ解析では, ポナチニブの全身曝露量でわずかに差異が認められたものの, 明確な民族間の相違は認められなかった。したがって, 本申請資料で示す外国人患者のポナチニブの臨床薬理試験の結果は, 日本人患者にも適用可能と考える。

#### 1.8.2.4.5 推奨用量に関連する情報の概要

第 I 相試験により, 推奨開始用量は 1 日 45 mg に設定された。この用量は, 第 II 相ピボタル試験 (AP24534-10-201 試験) 及び AP24534-10-106 試験の第 II 相部分で検討され, 本剤の製造販売承認を得ているすべての国において承認された開始用量である。また, この用量を日本人患者における推奨開始用量とする。

以下の患者に対しては, 開始用量の減量を考慮することを推奨する。この推奨事項は, 開始用量の減量による投与でも有効性が確認されている。また, この推奨事項は, 薬物相互作用を検討した臨床薬理試験で本剤の濃度に影響を与える可能性が示され, また, 一部の患者では本剤投与に関連した最も重要なリスクとして血管閉塞性事象及び肝毒性の発現リスクが高いことが示唆された。開始用量の減量を考慮すべき患者は以下のとおりである。

1. 虚血, 高血圧, 糖尿病又は高脂血症の既往歴を有するなど, 心血管リスクファクターを有する患者。これらの患者は心血管リスクファクターのため血管閉塞性事象のリスクが増加する可能性がある。
2. 年齢 65 歳超の患者。これらの患者は, 血管閉塞性事象のリスクが増加する可能性がある。

3. 肝機能障害を有する患者。AP24534-109 試験では、肝機能障害を有する患者を対象とする 30 mg 単回投与について検討したが、開始用量 45 mg での検討は行っていない。さらに、難治性の CML 又は Ph+ ALL 患者を対象とする臨床試験では肝機能障害を有する患者での評価は行っていない。肝機能障害を有する患者に対しては、開始用量 30 mg への減量を考慮すること。
4. 強力な CYP3A4 阻害剤を使用している患者。これらの患者では、本剤の血漿中曝露量の増加により、有害事象の発現リスクが高い。強力な CYP3A4 阻害剤を使用している患者に対しては、開始用量 30 mg への減量を考慮すること。

開始用量 30 mg の患者のデータは限られている。これらのデータ及びロジスティック回帰分析から得られた統合解析集団の安全性データによると、本剤の用量強度の増加に伴い有害事象の発現リスクが増加することが示され（2.5「臨床に関する概括評価」5.8.2 項），上記の推奨用量を支持するものである。

#### 1.8.2.4.6 内因性因子及び外因性因子の影響

海外において、進行性の血液悪性腫瘍を有する患者（AP24534-07-101 試験）及び早期臨床薬理試験 2 試験（AP24534-11-102 試験及び AP24534-11-103 試験）に組み入れられた健康被験者を対象に、ポナチニブの PK に影響を及ぼす可能性のある内因性因子の推定を含め、ポナチニブの母集団 PK をより明らかにするためにポナチニブの pharmacometric PK 解析を行った。

ポナチニブの PK の民族間の影響に対する評価では、PK 解析対象集団の人種別内訳は白人 94 例（73%），黒人/アフリカ系アメリカ人 19 例（15%），アジア人 11 例（9%），その他又は不明 4 例（3%）であった。モデル構築時に各群での被験者数が少ないことが判明し、人種はポナチニブの定常状態の CL/F 又は  $V_z/F$  における被験者間変動を説明する上で重要な変数ではないと判断された。そのため、様々な PK 変動の内因性因子を評価する母集団 PK 解析の結果はいずれも日本人患者に適用可能であると考えられた。

母集団 PK 解析に含まれた全 128 例のうち、90 例（70%）が男性、38 例（30%）が女性であった。定常状態の CL/F 及び  $V_z/F$  によるポナチニブの PK は男女間で大きな差はなかった。

ポナチニブの母集団 PK 解析に含まれた被験者の年齢の中央値（範囲）は 48 歳（22～85 歳）であった。モデル全体において、年齢はポナチニブの CL/F の予測因子となり、年齢の増加に伴いポナチニブの CL/F が減少することが示唆された。PK 解析対象集団（年齢の中央値は 48 歳）でのクリアランスは 37.2 L/h であり、年齢 70 歳ではクリアランスは 30.5 L/h で、減少（18.1%）が予測され、年齢 20 歳ではクリアランスは 58.9% 高いと予測された。高齢者又は小児のポナチニブの PK を評価する独立した試験は行わなかった。

ポナチニブの PK に対する体重及び体格指数（BMI）の影響を評価した。全 128 例の体重の中央値（範囲）は 77.4 kg（41.7～125 kg）であった。評価対象集団の BMI の中央値（範囲）は 27 kg/m<sup>2</sup>（16.3～41.1 kg/m<sup>2</sup>）であった。体重はポナチニブの PK における被験者間変動を説明する上で重要な因子ではないと判断された。しかし、BMI はポナチニブの中央コンパートメントの見かけの分布容積（ $V_1/F$ ）の予測因子としてモデルに含めた。BMI がより高値の被験者で分布容積が軽度が増加することが予測されたものの、その影響の大きさは臨床的に意味のあるものではないと

判断された。

ポナチニブの PK 解析対象集団に含まれた全 128 例の血清アルブミンの中央値（範囲）は 43.1 g/L（23～52 g/L）であった。血清アルブミンはポナチニブの CL/F の予測因子として最終モデルに含まれ、アルブミンの増加に伴いクリアランスが増加することが示唆された。クリアランスに対するアルブミンの影響の大きさは限られたものであり、臨床的に意味のあるものではないと判断された。

食事の影響試験（AP24534-11-102 試験）では、健康被験者を対象にポナチニブ 45 mg 錠を単回経口投与し、ポナチニブの PK に対する食事の影響（空腹下、低脂肪食及び高脂肪食）を評価した。本試験の結果、ポナチニブ単回投与のバイオアベイラビリティに対する臨床的に意味のある食事の影響はみられなかった。そのため、食事の摂取状況にかかわらずポナチニブを投与することができると考えられる。

ポナチニブの代謝には CYP3A4 が関与することから、薬物相互作用試験を実施し、ヒト CYP3A4 の強力な阻害剤（ケトコナゾール、AP24534-11-103 試験）並びにヒト CYP3A4 の強力な誘導剤（リファンピシン、AP24534-12-107 試験）を反復併用投与したときの影響を評価した。

AP24534-11-103 試験の結果、ケトコナゾールとの併用投与はポナチニブの相対的バイオアベイラビリティに対し、中程度（2 倍未満）であり、統計学的に有意な影響を及ぼすことが示された。ポナチニブと強力な CYP3A4 阻害剤を併用投与するときは慎重に行う必要があり、ポナチニブの開始用量を 30 mg に減量することも考慮すべきである。

AP24534-12-107 試験の結果、リファンピシンとの併用投与はポナチニブの相対的バイオアベイラビリティに対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある影響を及ぼすことが示された。リファンピシン併用投与により、ポナチニブの  $C_{max}$  は約 42%、 $AUC_{0-t}$  は約 59%、 $AUC_{0-inf}$  は約 62% 減少した。ポナチニブの曝露量減少から生じるリスクをベネフィットが上回らない限り、強力な CYP3A4 誘導剤とポナチニブの併用投与は避けるべきであると考えられた。

*In vitro* データから、ポナチニブの水溶性は pH に依存し、pH の上昇と共に低下することが示されている。AP24534-12-108 試験で、健康被験者を対象に、強力な胃酸分泌抑制剤であるランソプラゾールの反復投与（60 mg 1 日 1 回を 2 日間投与）がポナチニブ 45 mg 単回投与の PK に及ぼす影響を評価した。ポナチニブの  $C_{max}$  の幾何平均は、ポナチニブ単独投与で 53.96 ng/mL、ポナチニブとランソプラゾールの併用投与で 40.67 ng/mL であり、併用投与により 25% 減少した。ポナチニブの最高血漿中濃度到達時間（ $T_{max}$ ）の中央値は、ポナチニブとランソプラゾールの併用投与で 1 時間延長した。 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均は、単独投与と比べ併用投与でわずかに減少した。血漿中総曝露量（AUC）の減少を伴わないポナチニブの  $C_{max}$  の軽度な減少は、臨床上の安全性及び有効性に関して重要ではないと考えられ、ポナチニブの用量調節又は投与間隔をあけることなく胃内 pH を上昇させる薬剤とポナチニブを併用投与することができると考えられた。

## 参考文献

- 1 Deininger M, O'Brien S, G., Guilhot F, Goldman J, M., Hochhaus A, Hughes T, P., et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow-up: Sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood*. 2009;114:Abstract 1126.
2. Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood*. 2014;123(15):2317-24.
- 3 Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011;117(4):1141-5.
- 4 National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. Version 1.2015.
- 5 Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012 2;119(5):1123-9.
- 6 Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012;26(10):2197-203.
- 7 Levy MY, McGarry L, Huang H, et al. Benefit-risk of ponatinib vs bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) patients who failed two prior tyrosine kinase inhibitors (TKIs): an indirect comparison. Presented at the 56th Annual Meeting of the American Society Hematology, December 6-9, 2014. San Francisco, CA. Abstract 3154.

### 1.8.3 「使用上の注意」及び設定根拠

本剤の非臨床試験成績，臨床試験成績に基づき，平成9年4月25日薬発第606号通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」及び平成9年4月25日薬発第607号通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，国内外の臨床試験並びに国際臨床試験成績と企業中核データシート（CCDS），類薬の添付文書を参考に下記のように設定した。加えて，データと情報との関連性と詳細については「使用上の注意の解説」でも注意喚起する。

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p><b>【警告】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，造血管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。</li> <li>2. 心筋梗塞，脳梗塞，網膜動脈閉塞症，末梢動脈閉塞性疾患，静脈血栓塞栓症等の重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている。本剤の投与開始前に，虚血性疾患（心筋梗塞，末梢動脈閉塞性疾患等），静脈血栓塞栓症等の既往歴の有無，心血管系疾患の危険因子（高血圧，糖尿病，脂質異常症等）の有無等を確認した上で，投与の可否を慎重に判断すること。また，本剤投与中は患者の状態を十分に観察し，胸痛，腹痛，四肢痛，片麻痺，視力低下，息切れ，しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項及び「4. 副作用 (1)重大な副作用」の項参照）</li> <li>3. 重篤な肝機能障害があらわれることがあり，肝不全により死亡に至った例も報告されているので，本剤投与前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。（「2. 重要な基本的注意(2)」の項及び「4. 副作用 (1)重大な副作用」の項参照）</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.抗がん剤を使用する際の全般的な注意喚起を記載した。</li> <li>2.血管閉塞に関する警告は，本剤のCCDSに基づき設定した。</li> <li>3.肝毒性に関する警告は，本剤のCCDSに基づき設定した。</li> </ol>
<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.本剤成分のいずれかに対する過敏症の既往歴を有する場合，本剤の投与により過敏症を発現する可能性が高いため，本剤のCCDSに基づき設定した。</li> <li>2.妊婦における使用経験はない。動物実験において，生殖毒性が認められたことから設定した。サルを用いた28日間の試験において，</li> </ol>

使用上の注意（案）	設定の根拠
	<p>雌の生殖器で観察された所見は、子宮内膜萎縮を伴う濾胞閉鎖に限定されていた。これは動物のストレス／悪液質の2次的な影響と考えられたが、ポナチニブの直接的影響である可能性も否定できない。サルを用いた6ヵ月間の試験には同様の所見は観察されなかった。ラットを用いた試験においても6ヵ月目でも観察されなかった。</p>
<p>《効能・効果に関連する使用上の注意》</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用すること。</li> <li>(2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、〔臨床成績〕の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。</li> <li>(3) 前治療に不耐容の患者に本剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用の発現に注意すること。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤投与の対象となる患者が、慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病であると明確に診断されている必要があることを注意喚起するため設定した。</li> <li>(2) 本剤の臨床試験において、対象患者群ごとに臨床成績が異なることから、患者の選択にあたっては、試験成績の熟知が必要である旨を注意喚起した。</li> <li>(3) 本剤はチロシンキナーゼ阻害剤であることから、他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者において同様の副作用が起こるおそれがあることから、設定した。</li> </ol>
<p>《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤を漫然と投与しないよう、定期的に血液検査、骨髄検査、染色体検査等を行い、本剤の投与継続の要否を検討すること。</li> <li>(2) 他の抗悪性腫瘍薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>(3) 血管閉塞性事象又は Grade 3 以上の心不全が発現し</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 定期的に検査の必要性を注意喚起するため設定した。</li> <li>(2) 併用時の有効性及び安全性の情報がないことを注意喚起するため設定した</li> <li>(3) 本剤の国内及び海外臨床試験</li> </ol>

使用上の注意（案）		設定の根拠
<p>た場合は、直ちに本剤を投与中止すること。なお、副作用が消失し、治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合は、本剤投与を再開できるが、再開する際には、本剤の減量を考慮すること。</p> <p>(4) 血管閉塞性事象及び Grade 3 以上の心不全以外の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、減量又は投与中止すること。</p>		<p>の投与中止ルール及び CCDS に基づき設定した。</p> <p>(4) 本剤の国内及び海外臨床試験の安全性データ及び CCDS に基づき設定した。</p>
<p>1) 血液系の副作用と投与量調節基準</p>		
副作用	好中球数/ 血小板数	投与量調節
骨髄抑制 (好中球減少症、血小板減少症)	好中球絶対数 (ANC) < $1.0 \times 10^9/L$ 又は 血小板数 < $50 \times 10^9/L$	<p>45mg 投与時の最初の発現：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ANC <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math> 及び血小板数 <math>\geq 75 \times 10^9/L</math> に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 45mg で再開する。</li> </ul> <p>45mg 投与時の再発：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ANC <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math> 及び血小板数 <math>\geq 75 \times 10^9/L</math> に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。</li> </ul> <p>発現時の用量が 30mg：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ANC <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math> 及び血小板数 <math>\geq 75 \times 10^9/L</math> に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。</li> </ul> <p>発現時の用量が 15mg：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を投与中止する。</li> </ul>
<p>2) 非血液系の副作用と投与量調節基準</p>		
副作用	重症度	投与量調節
肝機能障害	肝トランスアミナーゼ値 > 3 × 基準値上限 (ULN) (Grade 2 以上)	<p>発現時の用量が 45mg：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下 (&lt; 3 × ULN) に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。</li> </ul> <p>発現時の用量が 30mg：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下 (&lt; 3 × ULN) に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。</li> </ul> <p>発現時の用量が 15mg：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を投与中止する。</li> </ul>

使用上の注意（案）		設定の根拠
	以下の 3 つを満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>肝トランスアミナーゼ値<math>\geq 3 \times \text{ULN}</math></li> <li>ビリルビン値<math>&gt; 2 \times \text{ULN}</math></li> <li>アルカリホスファターゼ値<math>&lt; 2 \times \text{ULN}</math></li> </ul>	本剤を投与中止する。
膵炎/ リパーゼ及び アミラーゼの 増加	無症候性の Grade 3 又は 4 の リパーゼ又はアミラーゼ増加 ( $> 2 \times \text{ULN}$ ) のみ	発現時の用量が 45mg : <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下 (<math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math>) に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 30mg : <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下 (<math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math>) に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 15mg : 本剤を投与中止する。
	Grade 3 の膵炎	発現時の用量が 45mg : <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 30mg : <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 15mg : <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を投与中止する。</li> </ul>
	Grade 4 の膵炎	本剤を投与中止する。
心不全	Grade 2	45mg 投与時の最初の発現 : <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 45mg で再開する。</li> </ul> 45mg 投与時の再発 : <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 30mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 30 mg : <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は 15mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 15mg : <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を投与中止する。</li> </ul>

使用上の注意（案）		設定の根拠
その他 非血液 系の副 作用	7日間を超えて 持続する Grade 2	45mg 投与時の最初の発現： <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は45mg で再開する。</li> </ul> 45mg 投与時の再発： <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 30mg： <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 15mg： 本剤を投与中止する。
	Grade 3 又は 4	発現時の用量が 45mg： <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 30mg： <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mg で再開する。</li> </ul> 発現時の用量が 15mg： <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を投与中止する。</li> </ul>
注1：Grade は NCI-CTCAE ver4.0 による		
<b>【使用上の注意】</b> <b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b> (1) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意(2)」の項参照） (2) 膵炎又はその既往歴のある患者〔膵炎が悪化又は再発するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照） (3) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が悪化又は再発するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照） (4) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照） (5) 虚血性疾患（心筋梗塞，末梢動脈閉塞性疾患等）の既往歴のある患者〔血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照） (6) 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症等）の既往歴のある患者〔血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照） (7) 心血管系疾患の危険因子（高血圧，糖尿病，脂質異常症等）のある患者〔血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照） (8) 他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者〔同様の副作用が起こるおそれがある。〕（「2. 重要な基本		(1) 肝排泄が本剤の主要な排泄経路であることを踏まえて設定した。 (2) 本剤は膵炎との関連性が認められることから設定した。 (3) 心疾患の悪化が報告されていることを踏まえ設定した。 (4) 高齢者では一般的に生理機能が低下することが多いことから、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があることから設定した。 (5) 虚血性疾患の既往歴のある患者で血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがあることから設定した。 (6) 静脈血栓塞栓症の既往歴のある患者で血管閉塞性事象の発

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>「<b>使用上の注意(10)</b>」の項参照)</p>	<p>現リスクが高くなるおそれがあることから設定した。</p> <p>(7) 心血管系疾患の危険因子のある患者で血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがあることから設定した。</p> <p>(8) 本剤はチロシンキナーゼ阻害剤であることから、他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者において同様の副作用が起るおそれがあることから、設定した。</p>
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 心筋梗塞，脳梗塞，網膜動脈閉塞症，末梢動脈閉塞性疾患，静脈血栓塞栓症等の重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあるので，本剤投与中は心血管系疾患の危険因子（高血圧，糖尿病，脂質異常症等）を管理するとともに，患者の状態を十分に観察し，胸痛，腹痛，四肢痛，片麻痺，視力低下，息切れ，しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には，本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また，血管閉塞性事象が疑われる症状があらわれた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。（「1. <b>慎重投与(5), (6), (7)</b>」の項」及び「4. <b>副作用(1)重大な副作用</b>」の項参照）</p> <p>(2) 肝不全，AST（GOT），ALT（GPT），ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与開始前及び投与中は定期的に（投与開始後3箇月間は2週間ごと，その後は1箇月ごと），また，患者の状態に応じて肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。（「1. <b>慎重投与(1)</b>」の項及び「4. <b>副作用(1)重大な副作用</b>」の項参照）</p> <p>(3) 心不全があらわれることがあるので，本剤投与開始前には，患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い，患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。（「1. <b>慎重投与(3)</b>」の項及び「4. <b>副作用(1)重大な副作用</b>」の項参照）</p> <p>(4) 血圧の上昇があらわれることがあるので，本剤の投与</p>	<p>(1) AP24534-11-106 試験結果及びCCDSに基づき設定した。本剤の国内及び海外臨床試験で，血管閉塞性事象が認められた。</p> <p>(2) AP24534-11-106 試験結果及びCCDSに基づき設定した。本剤の国内及び海外臨床試験で，肝機能障害が認められた。</p> <p>(3) AP24534-11-106 試験結果及びCCDSに基づき設定した。本剤の国内及び海外臨床試験で，心不全が認められた。</p> <p>(4) AP24534-11-106 試験結果及び</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行う等の適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、本剤を減量、休薬又は投与中止すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）</p> <p>(5) 膵炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に（投与開始後3箇月間は2週間ごと、その後は1箇月ごと）、また、患者の状態に応じて膵酵素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「1. 慎重投与(2)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）</p> <p>(6) 好中球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に（投与開始後3箇月間は2週間ごと、その後は1箇月ごと）、また、患者の状態に応じて血液検査（血球数算定等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）</p> <p>(7) 体液貯留（心嚢液貯留、胸水、肺水腫、末梢性浮腫等）があらわれることがあるので、本剤投与中は体重を定期的に測定する等、患者の状態を十分に観察し、急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与する等、適切な処置を行うこと。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）</p> <p>(8) 眼乾燥、霧視、眼痛、結膜出血等の眼障害があらわれることがあり、網膜動脈閉塞により失明に至った例も報告されているので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(9) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</p> <p>(10) 他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者に本剤を投与する際には、投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがあるので、前治療の副作用の内容を確認してから投与すること。（「1. 慎</p>	<p>CCDS に基づき設定した。本剤の国内及び海外臨床試験で、高血圧が認められた。</p> <p>(5) AP24534-11-106 試験結果及び CCDS に基づき設定した。本剤の国内及び海外臨床試験で、膵炎が認められた。</p> <p>(6) AP24534-11-106 試験結果及び CCDS に基づき設定した。本剤の国内及び海外臨床試験で、骨髄抑制が認められた。</p> <p>(7) AP24534-11-106 試験結果及び CCDS に基づき設定した。本剤の国内及び海外臨床試験で、体液貯留が認められた。</p> <p>(8) AP24534-11-106 試験結果及び CCDS に基づき設定した。本剤の国内及び海外臨床試験で、眼障害が認められた。</p> <p>(9) BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤に関連する B 型肝炎ウイルスの再活性化の潜在的な安全性情報に基づき設定した。本剤の臨床試験では、HBV 感染を含む活動性のウイルス感染症が認められる患者は除外対象であった。</p> <p>(10) 本剤はチロシンキナーゼ阻害剤であることから、他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者において同様の副作用が</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠									
<p>重投与(8)」の項参照)</p>	<p>起こるおそれがあることから、設定した。</p>									
<p><b>3. 相互作用</b> 本剤は、主として CYP3A で代謝される。（〔薬物動態〕の項参照）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="204 501 914 1305"> <thead> <tr> <th data-bbox="204 501 459 595">薬剤名等</th> <th data-bbox="459 501 715 595">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="715 501 914 595">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="204 595 459 1014"> <p>CYP3A 阻害剤 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、リトナビル、ジルチアゼム、ベラパミル等 グレープフルーツジュース</p> </td> <td data-bbox="459 595 715 1014"> <p>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</p> </td> <td data-bbox="715 595 914 1014"> <p>これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。（〔薬物動態〕の項参照）</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="204 1014 459 1305"> <p>CYP3A 誘導剤 リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ含有食品</p> </td> <td data-bbox="459 1014 715 1305"> <p>本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</p> </td> <td data-bbox="715 1014 914 1305"> <p>これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。（〔薬物動態〕の項参照）</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>CYP3A 阻害剤 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、リトナビル、ジルチアゼム、ベラパミル等 グレープフルーツジュース</p>	<p>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</p>	<p>これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。（〔薬物動態〕の項参照）</p>	<p>CYP3A 誘導剤 リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ含有食品</p>	<p>本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</p>	<p>これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。（〔薬物動態〕の項参照）</p>	<p>海外における薬物相互作用試験の結果に基づき、CCDS 及び「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成 26 年 7 月 8 日事務連絡）を参考に設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
<p>CYP3A 阻害剤 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、リトナビル、ジルチアゼム、ベラパミル等 グレープフルーツジュース</p>	<p>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</p>	<p>これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。（〔薬物動態〕の項参照）</p>								
<p>CYP3A 誘導剤 リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ含有食品</p>	<p>本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</p>	<p>これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。（〔薬物動態〕の項参照）</p>								
<p><b>4. 副作用</b> 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及び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を対象とした国内第 I/II 相試験において、本剤が投与された 35 例中、34 例（97.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱 17 例（48.6%）、血小板数減少 16 例（45.7%）、高血圧 13 例（37.1%）、リパーゼ増加 11 例（31.4%）、好中球数減少 10 例（28.6%）、発疹 9 例（25.7%）、皮膚乾燥 9 例（25.7%）、ALT (GPT) 増加 8 例（22.9%）、AST (GOT) 増加 8 例（22.9%）、便秘 6 例（17.1%）、<math>\gamma</math>-GTP 増加 6 例（17.1%）、白血球数減少 6 例（17.1%）、薬疹 6 例（17.1%）、筋肉痛 5 例（14.3%）、血中 ALP 増加 5 例（14.3%）、末梢性浮腫 4 例（11.4%）、発熱性好中球減少症 4 例（11.4%）であった。（承認時） 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及び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を対象とした海外第 II 相試験において、本剤が投与された 449 例中、419 例（93.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、血小板数減少 169 例（37.6%）、発疹 159 例（35.4%）、皮膚乾燥 145 例（32.3%）、腹痛</p>	<p>海外第 II 相試験（AP24534-10-201）及び国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106）の結果を踏まえて設定した。</p>									

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>105 例（23.4%），好中球減少 89 例（19.8%），頭痛 88 例（19.6%），リパーゼ増加 86 例（19.2%），疲労 79 例（17.6%），便秘 74 例（16.5%），筋肉痛 74 例（16.5%），関節痛 72 例（16.0%），悪心 65 例（14.5%），貧血 63 例（14.0%），ALT（GPT）増加 57 例（12.7%），高血圧 56 例（12.5%），AST（GOT）増加 46 例（10.2%）であった。（承認時）</p> <p>副作用の頻度については，海外第Ⅱ相試験の成績に基づき記載した。また，当該試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。</p> <p><b>(1) 重大な副作用<sup>注2)</sup></b></p> <p>1) <b>冠動脈疾患</b>（3.3%）：心筋梗塞（1.6%），狭心症（0.9%），急性冠症候群（0.4%），心筋虚血（0.4%），不安定狭心症（頻度不明）等の冠動脈疾患があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，徴候や症状が認められた場合には速やかに検査を行い，本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照）</p> <p>2) <b>脳血管障害</b>（2.9%）：脳梗塞（1.1%），脳血管発作（0.9%），脳動脈狭窄（0.4%），一過性脳虚血発作（0.2%），大脳動脈狭窄（0.2%），脳虚血（0.2%），脳幹梗塞（頻度不明）等の脳血管障害があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照）</p> <p>3) <b>末梢動脈閉塞性疾患</b>（2.9%）：間欠性跛行（1.3%），末梢動脈狭窄（0.4%），四肢壊死（0.2%），網膜動脈閉塞症（0.2%），腎動脈狭窄（頻度不明）等の末梢動脈閉塞性疾患があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，疼痛，冷感，しびれ等が認められた場合には，本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照）</p> <p>4) <b>静脈血栓塞栓症</b>（1.8%）：網膜静脈血栓症（0.7%），深部静脈血栓症（0.4%），肺塞栓症（0.4%），静脈塞栓症（0.2%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照）</p> <p>5) <b>骨髄抑制</b>（47.4%）：血小板数減少（37.6%），好中球数減少（19.8%），貧血（14.5%），白血球数減少（4.2%），汎血球減少症（1.8%），発熱性好中球減少症（1.6%），リンパ球数減少（1.3%），骨髄機能不全（0.2%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤の休薬，減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(6)」の項参照）</p> <p>6) <b>高血圧</b>（12.5%）：高血圧クリーゼ（頻度不明）を含む高血圧があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p>	<p>設定の根拠</p> <p>(1) 重大な副作用 海外第Ⅱ相試験（AP24534-10-201），国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AP24534-11-106）の結果及びCCDSを踏まえて設定した。</p> <p>1)～4) 臨床試験において，本剤との関連性が認められており，血管閉塞性事象は患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため。</p> <p>5) 臨床試験により本剤との関連性が認められており，白血病自体による骨髄抑制と医原性骨髄抑制の累積的影響により，患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため。</p> <p>6) 臨床試験により，本剤との関連性が認められており，さらに高血圧によって血管閉塞</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>なお、コントロールできない高血圧が認められた場合には本剤を休薬、減量又は投与中止すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(4)」の項参照）</p> <p>7) 肝機能障害（16.9%）：ALT（GPT），AST（GOT），ビリルビン，<math>\gamma</math>-GTP 等の上昇を伴う肝機能障害（16.9%），黄疸（0.4%），肝不全（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(2)」の項参照）</p> <p>8) 膵炎（6.5%）：膵炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照）</p> <p>9) 体液貯留（10.9%）：末梢性浮腫（6.0%），胸水（4.0%）心嚢液貯留（2.4%），肺うっ血（0.2%），肺水腫（頻度不明）等の体液貯留があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(7)」の項参照）</p> <p>10) 感染症（11.8%）：肺炎（1.6%），敗血症（0.9%）等の感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 重度の皮膚障害（1.8%）：剥脱性皮膚炎（1.1%），多形紅斑（0.9%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 出血（2.2%）：鼻出血（2.2%），胃腸出血（0.2%），咽頭出血（0.2%），出血性胃炎（0.2%），硬膜下血腫（頻度不明），性器出血（頻度不明）等の出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 心不全（1.8%），うっ血性心不全（0.9%）：心不全，うっ血性心不全があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照）</p> <p>14) 不整脈（4.0%）：心房細動（1.8%），QT 間隔延長（0.9%），徐脈（0.9%），頻脈（0.4%），心室性不整脈（0.2%），心停止（0.2%），房室ブロック（頻度不明）等の不整脈があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>15) 腫瘍崩壊症候群（0.2%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処</p>	<p>性事象の発現のリスクが増加することで、患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため。</p> <p>7) 臨床試験において、本剤との関連性が認められており、患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため。</p> <p>8) 海外第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101）の用量制限毒性であり、他の臨床試験においても膵炎及び膵炎に関連する検査値異常が確認されたため。</p> <p>9) 臨床試験により、本剤との関連性が認められており、すでに脆弱な状態にあって白血病による貧血や加齢に伴い心不全の危険因子を有している患者では、浮腫や体液貯留によって心不全のリスクが更に増加するおそれがあるため。</p> <p>10) 臨床試験において感染症の発現率は高いことが認められており、骨髄抑制によって感染のリスクが増加することで、患者に重大かつ重篤な影響を及ぼすおそれがあるため。</p> <p>11) 臨床試験において、本剤との関連性が認められており、重度の皮膚障害は患者に重大かつ重篤な影響を及ぼすおそれがあるため。</p> <p>12) 本剤は骨髄抑制を引き起こすことがあるため、血小板数減少によって出血性事象が生じる可能性があるため。</p> <p>13) 臨床試験において、本剤との関連性が認められており、患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため。</p> <p>14) 臨床試験において、報告されているため。</p> <p>15) 国内第 I/II 相試験において報告はないが、海外第 II 相試験及び海外製造販売後において報告があるため。</p>

使用上の注意（案）				設定の根拠
<p>置（生理食塩液，高尿酸血症治療剤等の投与，透析等）を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>16) ニューロパチー(2.9%)：末梢性ニューロパチー(2.0%)，末梢性感覚ニューロパチー(0.4%)，多発ニューロパチー(0.2%)，末梢性運動ニューロパチー(0.2%)，末梢性感覚運動ニューロパチー(0.2%)等のニューロパチーがあらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤の休薬，減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>17) 肺高血圧症(1.3%)：肺高血圧症があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤を投与中止するとともに，他の病因（胸水，肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で，適切な処置を行うこと。</p>				<p>16) 臨床試験において，報告されているため。</p> <p>17) 臨床試験において，報告されているため。</p>
<b>(2) その他の副作用</b>				
種類/頻度	10%以上	10%未満	頻度不明	<p>(2) その他の副作用 海外第II相試験 (AP24534-10-201 試験)，国内第I/II相試験 (AP24534-11-106 試験)の結果及びCCDSを踏まえて設定した。</p>
血液		赤血球増加症，白血球増加症，好塩基球増加症，好酸球増加症，リンパ節症，慢性骨髄単球性白血病，活性化部分トロンボプラスチン時間延長		
精神神経系	頭痛	うつ病，抑うつ気分，運動失調，感覚鈍麻，顔面不全麻痺，筋緊張低下，傾眠，激越，健忘，坐骨神経痛，錯感覚，錯乱状態，失見当識，失神，灼熱感，振戦，神経根痛，神経痛，睡眠障害，知覚過敏，注意力障害，脳神経麻痺，脳震盪，反射消失，不安，不器用，不眠症，浮動性めまい，平衡障害，片頭痛，味覚異常，嗜眠，異常な夢		
眼		黄斑浮腫，角膜びらん，眼そう痒症，眼の異常感，眼の異物感，眼圧上昇，眼乾燥，眼刺激，眼脂，眼充血，眼痛，眼部腫脹，眼瞼炎，眼瞼浮腫，眼瞼痙攣，眼窩周囲浮腫，結膜炎，結膜充血，結膜出血，視力障害，視力低下，硝子体浮遊物，潰瘍性角膜炎，虹彩毛様体炎，白内障，複視，霧視，網膜出血，流涙増加，緑内障	角膜障害，黄斑変性	
感覚器		回転性めまい，耳鳴，耳痛		
心臓		左室肥大，駆出率減少，上室性期外収縮，心不快感，僧帽弁閉鎖不全症，動悸		
血管		ほてり，レイノー現象，起立性低血圧，低血圧，血管炎，血管障害，大動脈狭窄，動脈炎，血腫，脾臓梗塞，内出血，末梢血管障害，末梢循環不良，末梢性虚血，末梢冷感，冷		

使用上の注意（案）			設定の根拠
		感，耳出血	
呼吸器		呼吸困難，肺浸潤，無気肺，咽喉乾燥，咽喉絞扼感，咽頭潰瘍，口腔咽頭痛，咳嗽，発声障害，鼻部不快感，鼻閉，鼻漏，副鼻腔うっ血，副鼻腔分泌過多，しやっくり	
消化器	腹痛 (23.4%)， 便秘，悪心	胃炎，胃食道逆流性疾患，胃腸炎，食道痙攣，げっぷ，大腸炎，腹部膨満，腹水，嘔吐，下痢，血便，口の感覚鈍麻，口腔内出血，口腔内痛，口腔内潰瘍，口腔粘膜水疱，口唇痛，口内炎，口内乾燥，舌血腫，歯痛，歯肉出血，痔出血，消化管運動障害，消化器痛，消化不良，心窩部不快感，腹部不快感，麻痺性イレウス，嚥下障害，嚥下痛，肛門周囲痛	
肝臓		ALP 上昇，肝臓痛，胆道仙痛	
腎臓		腎不全，多尿，尿失禁，頻尿，夜間頻尿，排尿困難，尿閉，尿検査異常，クレアチニン上昇	腎機能障害，尿細管間質性腎炎，蛋白尿
皮膚	発疹 (39.0%)， 皮膚乾燥 (32.3%)	ざ瘡，ざ瘡様皮膚炎，そう痒症，アレルギー性皮膚炎，紅斑，紫斑，斑状出血，点状出血，皮膚出血，メラノサイト性母斑，過角化，乾癬，乾癬様皮膚炎，汗腺障害，間擦疹，間質性肉芽腫性皮膚炎，顔面腫脹，基底細胞癌，魚鱗癬，光線過敏性反応，脂漏性角化症，脂漏性皮膚炎，色素沈着障害，寝汗，多汗症，苔癬様角化症，脱毛症，爪ジストロフィー，爪の障害，日光性角化症，剥脱性皮疹，皮膚炎，皮膚局面，皮膚刺激，皮膚腫脹，皮膚腫瘤，皮膚障害，皮膚色素過剰，皮膚色素脱失，皮膚潰瘍，皮膚乳頭腫，皮膚剥脱，皮膚肥厚，皮膚病変，皮膚変色，皮膚疼痛，毛孔性角化症，毛質異常，糝糠疹	皮脂欠乏症，爪変色，丘疹
筋・骨格系	筋肉痛， 関節痛	横紋筋融解症，関節炎，関節可動域低下，関節硬直，関節腫脹，筋骨格系胸痛，筋骨格硬直，筋骨格痛，筋力低下，握力低下，筋痙攣，頸部痛，背部痛，骨痛，骨溶解，四肢痛，脂肪腫，上肢腫瘤，線維筋痛，側腹部痛，軟骨石灰化症，腱炎，腱障害，単径部痛，重感	
生殖器		月経過多，月経困難症，頻発月経，無月経，骨盤痛，女性化乳房，精巣腫脹，精巣痛，乳頭痛，	

使用上の注意（案）				設定の根拠	
		乳房炎症、乳房痛、不正子宮出血、膣出血、勃起不全			
内分泌		甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、甲状腺炎、甲状腺腫、血中甲状腺刺激ホルモン増加			
代謝	リパーゼ増加	1型糖尿病、糖尿病、高血糖、アミラーゼ上昇、インスリン必要量増加、LDH 上昇、コレステロール上昇、高脂血症、尿酸上昇、高尿酸血症、痛風、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高トリグリセリド血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症、低血糖症、食欲減退、過小食、多飲症、脱水、低アルブミン血症、低リン酸血症	リン上昇、尿素上昇、BNP 増加		
その他	疲労	CRP 上昇、インフルエンザ様疾患、ヘルニア、悪寒、異常感、医療機器関連の血栓症、炎症、温度変化不耐症、過敏症、顔面浮腫、胸痛、胸部不快感、CK (CPK) 上昇、倦怠感、挫傷、腫瘍、小結節、全身健康状態低下、全身性炎症反応症候群、体重増加、体重減少、転倒、捻挫、粘膜乾燥、発熱、浮腫、無力症、疼痛、膝周囲液貯留	CK(CPK) 低下		
<b>5. 高齢者への投与</b> 高齢者では血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。また、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。				高齢者では一般的に生理機能が低下していることから設定した。	
<b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊婦における使用経験はない。動物実験（ラット及びサル）において、催奇形性、子宮内膜萎縮を伴う卵胞への影響、精巣への影響（生殖細胞の変性）等が認められた。〕 (2) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。〕				動物実験の結果及び本剤の CCDS に基づき設定した。	
<b>7. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）				厚労省通知（薬発第 607 号平成 9 年 4 月 25 日付）に基づき設定した。国内で小児を対象とした臨床試験は	

使用上の注意（案）	設定の根拠
	実施していない。
<b>8. 適用上の注意</b> <b>薬剤交付時：</b> ボトル内の乾燥剤を誤飲することがないよう指導すること。	本剤の包装仕様を考慮して設定した。

## 1.9 一般的名称に係る文書

[JAN]

平成 26 年 8 月 4 日 薬食審査発 0804 第 1 号「医薬品の一般的名称について」により通知された。

一般的名称：（日本名）ポナチニブ塩酸塩  
（英 名）Ponatinib Hydrochloride

化学名：

（日本名）

3-[2-(イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル)エチニル]-4-メチル-*N*-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}ベンズアミド 一塩酸塩

（英 名）

3-[2-(Imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}benzamide monohydrochloride

[INN]

ponatinib (r-INN List 66, WHO Drug Information, Vol.25, No.3, 2011)

薬食審査発 0804 第 1 号  
平成 26 年 8 月 4 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

### 医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>  
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

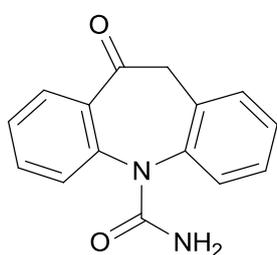
別表 INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 24-3-B22

JAN (日本名) : オクスカルバゼピン

JAN (英 名) : Oxcarbazepine



$C_{15}H_{12}N_2O_2$

10-オキソ-10,11-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[*b,f*]アゼピン-5-カルボキサミド

10-Oxo-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepine-5-carboxamide

登録番号 24-5-B1

JAN (日本名) : カトリデカコグ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Catridecacog (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

```
SETSRTAFGG RRAVPPNNSN AAEDDLPTVE LQGVVPRGVN LQEFNLNVT  
SV HLFKERWDTN KVDHHTDKYE NNKLIVRRGQ SFYVQIDFSR PYDPRDLFR  
VEYVIGRYPQ ENKGTYPVP IVSELQSGKW GAKIVMREDR SVRLSIQSSP  
KCIVGKFRMY VAVWTPYGVL RTSRNPETDT YILFNPWCED DAVYLDNEKE  
REEYVLNDIG VIFYGEVNDI KTRSWSYGQF EDGILDTCLY VMDRAQMDLS  
GRGNPIKVS R VGSAMVNAKD DEGVLVGSWD NIYAYGVPPS AWTGSVDILL  
EYRSSEN  
PVR YGQCWVFAGV FNTFLRCLGI PARIVTNYFS AHDNDANLQM  
DIFLEEDGNV NSKLTKDSVW NYHCWNEAWM TRPDLPVGFG GWQAVDSTPQ  
ENS  
DGM  
YRCG PASVQAIKHG HVCFQFDAPF VFAEVNSDLI YITAKKDGT  
H VVENVDATHI GKLIVTKQIG GDGMMDITDT YKFQEGQEEE RLAL  
ETALMY  
GAKKPLNTEG VMKSR  
SNVDM DFEVENAVLG KDFKLSITFR NNSHNRYTIT  
AYLSANITFY TGVPKAEFKK ETFDVTLEPL SFKKEAVLIQ AGEYMGQ  
LLE  
QASLHFFVTA RINETRDVLA KQKSTVLTIP EIIIKV  
RGTQ VVGS  
DMT  
VTV EFTNPLKETL RNVV  
VHLDGP GVTR  
PMKKMF REIRPNSTVQ WEEVCRPWVS  
GHRKLIASMS SDSLRHVYGE LDVOIORRPS M
```

2

S1 : アセチル化

C<sub>7416</sub>H<sub>11470</sub>N<sub>2026</sub>O<sub>2222</sub>S<sub>56</sub> : 166,356.30 (2量体)

単量体 C<sub>3708</sub>H<sub>5735</sub>N<sub>1013</sub>O<sub>1111</sub>S<sub>28</sub> : 83,178.15

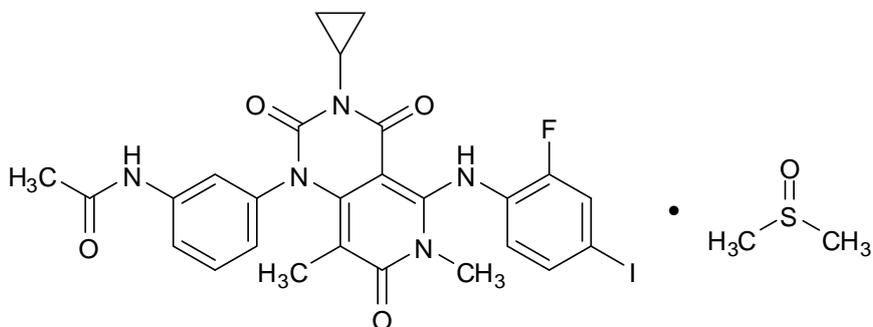
カトリデカコグは、遺伝子組換えヒト血液凝固第 XIII 因子類縁体である。カトリデカコグは、731 個のアミノ酸残基からなるヒト血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット 2 個から構成されるタンパク質である。

Catridecacog is a recombinant human blood coagulation factor XIII analog. Catridecacog is a protein composed of 2 A subunits of human blood coagulation factor XIII consisting of 731 amino acid residues each.

登録番号 24-5-B3

JAN (日本名) : ترامチニブ ジメチルスルホキシド付加物

JAN (英名) : Trametinib Dimethyl Sulfoxide



$C_{26}H_{23}FIN_5O_4 \cdot C_2H_6OS$

*N*-(3-{3-シクロプロピル-5-[2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-6,8-ジメチル-2,4,7-トリオキソ-3,4,6,7-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-1(2*H*)-イル}フェニル)アセトアミド—(メチルスルフィニル)メタン (1:1)

*N*-(3-{3-Cyclopropyl-5-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-1(2*H*)-yl}phenyl)acetamide—(methylsulfinyl)methane (1:1)

登録番号 24-5-B8

JAN (日本名) : ドリサペルセンナトリウム

JAN (英名) : Drisapersen Sodium

$[(3' \rightarrow 5')(P\text{-thio})(Um-Cm-Am-Am-Gm-Gm-Am-Am-Gm-Am-Um-Gm-Gm-Cm-Am-Um-Um-Um-Cm-Um)]^{19-} 19Na^+$

$C_{211}H_{256}N_{76}Na_{19}O_{119}P_{19}S_{19}$

all-*P*-ambo-2'-*O*-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオシチジリル-  
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオアデニリル-  
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオグアニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオグアニリル-  
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオアデニリル-  
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオグアニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオアデニリル-  
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオグアニリル-  
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオグアニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオシチジリル-  
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオウリジリル-  
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオウリジリル-  
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-メチルウリジン  
十九ナトリウム塩

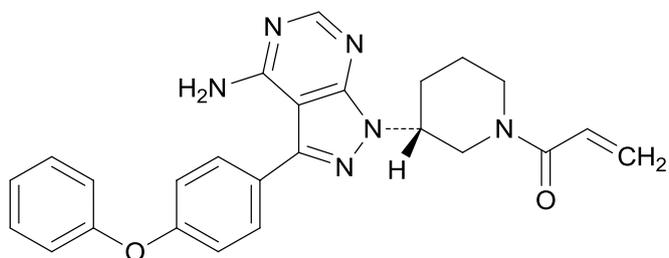
Nonadeca sodium salt of

all-*P*-ambo-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-  
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-  
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanlylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanlylyl-  
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-  
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanlylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-  
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanlylyl-  
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanlylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-  
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-  
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-  
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridine

登録番号 24-5-B9

JAN (日本名) : イブルチニブ

JAN (英名) : Ibrutinib



$C_{25}H_{24}N_6O_2$

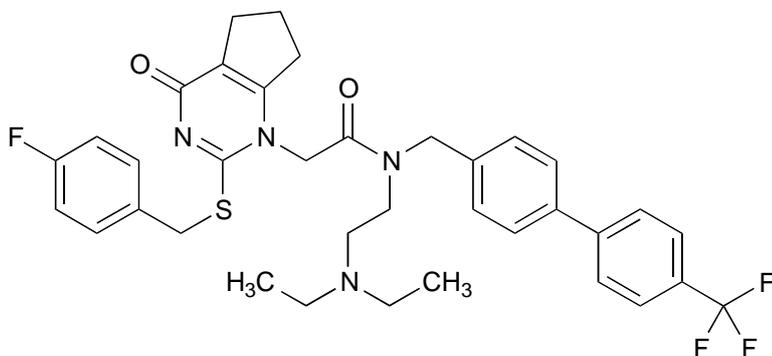
1-{{(3*R*)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1*H*ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン

1-{{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one

登録番号 24-5-B13

JAN (日本名) : ダラプラジブ

JAN (英名) : Darapladib



C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

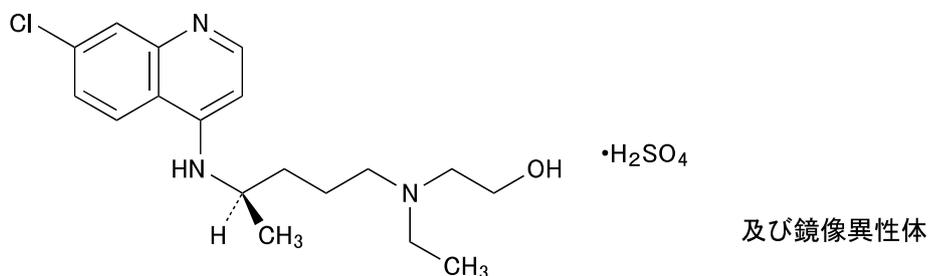
*N*-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-2-{2-[(4-フルオロベンジル)スルファニル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*d*]ピリミジン-1-イル}-*N*'-{[4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]メチル}アセトアミド

*N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-{2-[(4-fluorobenzyl)sulfanyl]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*d*]pyrimidin-1-yl}-*N*'-{[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]methyl}acetamide

登録番号 25-1-B6

JAN (日本名) : ヒドロキシクロロキン硫酸塩

JAN (英名) : Hydroxychloroquine Sulfate



$C_{18}H_{26}ClN_3O \cdot H_2SO_4$

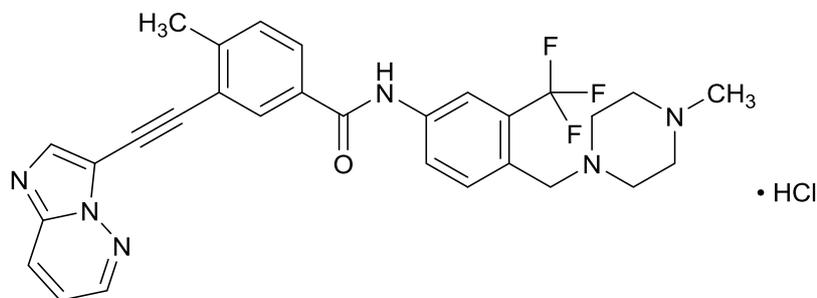
2-[(4*RS*)-4-[(7-クロロキノリン-4-イル)アミノ]ペンチル}(エチル)アミノ]エタノール 一硫酸塩

2-[(4*RS*)-4-[(7-Chloroquinolin-4-yl)amino]pentyl}(ethyl)amino]ethanol monosulfate

登録番号 25-1-B22

JAN (日本名) : ポナチニブ塩酸塩

JAN (英名) : Ponatinib Hydrochloride



$C_{29}H_{27}F_3N_6O \cdot HCl$

3-[2-(イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル)エチニル]-4-メチル-*N*{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}ベンズアミド 一塩酸塩

3-[2-(Imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl-*N*{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}benzamide monohydrochloride

※JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

# International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

---

## RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 66

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–101) and Recommended (1–62) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 13, 2009* (available in CD-ROM only).

## Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

### Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 66

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–101) et recommandées (1–62) dans la *Liste récapitulative No. 13, 2009* (disponible sur CD-ROM seulement).

## Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

### Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 66

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–101) y Recomendadas (1–62) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 13, 2009* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada

**abediterolum**

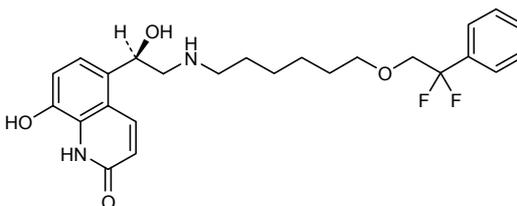
abediterol

5-[(1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one

abéditérol

5-[(1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-phényléthoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyéthyl]-8-hydroxyquinoléin-2(1*H*)-one

abediterol

5-[(1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-onaC<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>**adomiparinum natricum**

adomiparin sodium

sodium salt of a low molecular mass heparin obtained by enzymatic depolymerization of heparin from porcine intestinal mucosa; the majority of the components have a 4-deoxy- $\alpha$ -L-*threo*-hex-4-enopyranuronic acid or its 4-hydroxy saturated derivative at the non-reducing end and a 2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose derivative structure at the reducing end of their chain; the relative average molecular mass range is 5,500 to 9,000 daltons and a polydispersity of less than 1.5; the degree of sulfation is about 2.6 per disaccharidic unit

adomiparine sodique

sel sodique d'héparine de faible masse moléculaire obtenu par dépolymérisation enzymatique d'héparine de muqueuse intestinale de porc ; la majorité des composants possèdent une structure acide 4-déoxy- $\alpha$ -L-*thréo*-hex-4-énopyranuronique ou son dérivé saturé 4-hydroxylé à l'extrémité non réductrice de leur chaîne et une structure 2-amino-2-désoxy-D-glucopyranose à l'extrémité réductrice de leur chaîne ; la masse moléculaire relative est en moyenne comprise entre 5500 et 9000 et son indice de polymolécularité est inférieure à 1,5 ; le degré de sulfatation est d'environ 2,6 par unité disaccharide.

adomiparina sódica

sal sódica de heparina de baja masa molecular obtenida por despolimerización enzimática de heparina de mucosa intestinal de cerdo; la mayoría de cuyos componentes tienen un ácido 4-desoxi- $\alpha$ -L-treo-hex-4-enopirranurónico o su derivado saturado 4-hidroxilado en el extremo no reductor de la cadena y una 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa en el reductor; la masa molecular relativa media está comprendida entre 5500 y 9000 y su índice de polidispersión es inferior a 1,5; el grado de sulfatación es aproximadamente 2,6 por unidad de disacárido.

**aganepagum**

aganepag

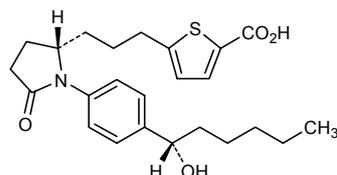
5-{3-[(2S)-1-{4-[(1S)-1-hydroxyhexyl]phenyl}-5-oxopyrrolidin-2-yl]propyl}thiophene-2-carboxylic acid

aganépag

acide 5-{3-[(2S)-1-{4-[(1S)-1-hydroxyhexyl]phényl}-5-oxopyrrolidin-2-yl]propyl}thiophène-2-carboxylique

aganepag

ácido 5-{3-[(2S)-1-{4-[(1S)-1-hidroxihexil]fenil}-5-oxopirrolidin-2-il]propil}tiofeno-2-carboxílico

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S**alisertibum**

alisertib

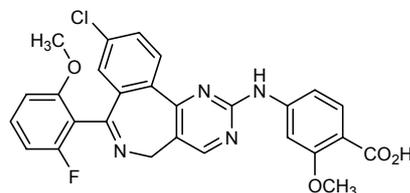
4-{[9-chloro-7-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-yl]amino}-2-methoxybenzoic acid

alisertib

acide 4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-méthoxyphényl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazépin-2-yl]amino}-2-méthoxybenzoïque

alisertib

ácido 4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoico

C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

**alvelestatum**

alvelestat

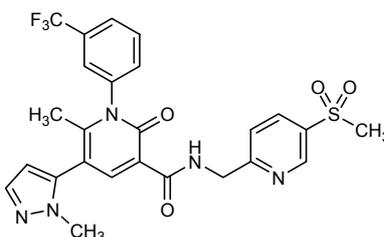
*N*-[[5-(methanesulfonyl)pyridin-2-yl]methyl]-6-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

alvélestat

*N*-[[5-(méthanesulfonyl)pyridin-2-yl]méthyl]-6-méthyl-5-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-oxo-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

alvelestat

*N*-[[5-(metanosulfonyl)piridin-2-il]metil]-6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S**amatuximabum #**

amatuximab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MSLN (mesothelin, pre-pro-megakaryocyte-potentiating factor, megakaryocyte-potentiating factor, MPF, CAK1)], chimeric monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [*Mus musculus* VH (IGHV1-37\*01 - (IGHD)-IGHJ2\*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (120-449)], (222-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-59\*01 -IGKJ4\*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (107'-213')]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer

amatuximab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MSLN (mésotéline, facteur de potentialisation du pré-pro-mégacaryocyte, facteur de potentialisation des mégacaryocytes, MPF, CAK1)], anticorps monoclonal chimérique; chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Mus musculus* VH (IGHV1-37\*01 - (IGHD)-IGHJ2\*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (120-449)], (222-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-59\*01 -IGKJ4\*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (107'-213')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

amatuximab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[MSLN de *Homo sapiens* (mesotelina, factor de potenciación del pre-pro-megacariocito, factor de potenciación de megacariocitos, MPF, CAK1)], anticuerpo monoclonal quimérico; cadena pesada gamma1 (1-449) [*Mus musculus* VH (IGHV1-37\*01 - (IGHD)-IGHJ2\*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (120-449)], (222-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-59\*01 -IGKJ4\*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (107'-213')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

## Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLQQSGPE LEKPGASVKI SCKASGYSFT GYTMNWKQS HGKSLWIGL 50  
 ITPYNGASSY NQKFRGKATL TVDKSSSTAY MDLLSLTSED SAVYFCARGG 100  
 YDGRGFDYWG SGTPTVTVSSA STKGPSVFPPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150  
 YFPEPVTISW NSGALTSVGH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 200  
 ICNVNHHKPSN TKVDKKEVEPK SCDKHTTCCP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250  
 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300  
 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350  
 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400  
 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449

## Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIELTQSPA I MSASPGKVT MTCASASSVS YMHWYQQKSG TSPKRWIYDT 50  
 SKLASGVFGR FSGSGGNSY SLTISSVEAE DDATYYCQQW SKHPLTFGSG 100  
 TKVEIKRTVA AFSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWVKD 150  
 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSTLTL SKADYERHKV YACEVTHQGL 200  
 SSPVTKSFNR GEC 213

## Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 146-202 263-323 369-427  
 22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"  
 Intra-L 23'-87' 133'-193'  
 23"-87" 133"-193"  
 Inter-H-L 222-213' 222"-213"  
 Inter-H-H 228-228" 231-231"

## N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

299, 299"

**arbaclofenum**

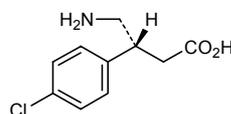
arbaclofen

(3*R*)-4-amino-3-(4-chlorophenyl)butanoic acid

arbaclofène

(-)-acide (3*R*)-4-amino-3-(4-chlorophényl)butanoïque

arbaclofeno

ácido (3*R*)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoicoC<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>**asfotasum alfa #**

asfotase alfa

tissue-nonspecific alkaline phosphatase-IgG<sub>1</sub> fusion protein;  
 human tissue-nonspecific isozyme alkaline phosphatase (AP-TNAP,  
 EC=3.1.3.1) fusion protein with leucyl-lysyl-human immunoglobulin  
 G1 Fc region {(6-15)-H-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> of IGHG1\*03} fusion protein with  
 aspartyl-isoleucyl-deca(aspartic acid), dimer (493-493':496-496')-  
 bisdisulfide

asfotase alfa

protéine de fusion phosphatase alcaline humaine isozyme tissulaire  
 non-spécifique-IgG<sub>1</sub>;  
 phosphatase alcaline humaine isozyme tissulaire non-spécifique  
 (AP-TNAP, EC=3.1.3.1) protéine de fusion avec la leucyl-lysyl-région  
 Fc {(6-15)-H-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> de l'IGHG1\*03} de l'immunoglobuline G1  
 humaine protéine de fusion avec l'aspartyl-isoleucyl-déca(acide  
 aspartique), (493-493':496-496')-bisdisulfure du dimère

## asfotasa alfa

proteína de fusión fosfatasa alcalina humana isozima tisular inespecífica-IgG1;  
fosfatasa alcalina humana isozima tisular inespecífica (AP-TNAP, EC=3.1.3.1) proteína de fusión con la leucil-lisil-región Fc {(6-15)-H-CH2-CH3 del IGHG1\*03} de la inmunoglobulina G1 humana  
proteína de fusión con aspartil-isoleucil-deca(acide aspártico), (493-493':496-496')-bisdisulfuro del dímero

C<sub>7108</sub>H<sub>11008</sub>N<sub>1968</sub>O<sub>2206</sub>S<sub>56</sub> (peptide)

## Monomer / Monomère / Monómero

LVPEKEKDPK	YWRDQAQETL	KYALELQKLN	TNVAKNVIMF	LGDMGVSTV	50
TAARILKGQL	HHNPGETRL	EMDKFFVAL	SKTYNTNAQV	PDSAGTATAY	100
LCGVKANEGT	VGVSAAATERS	RCNNTQGNEV	TSILRWAKDA	GKSVGIVTTT	150
RVNHATPSAA	YAHSADRWDY	SDNEMPPREAL	SQGCKDIAYQ	LMHNIRDIDV	200
IMGGGRKMY	PKNKTDVEYE	SDEKARGTRL	DGLDLVDTWK	SFKPRYKHS	250
FIWNRTELLT	LDPHNVDYLL	GLFEPGDMQY	ELNRRNVTDTP	SLSEMVVVAI	300
QILRRNPKGF	FLLVGGGRID	HGHHEGKAKQ	ALHEAVEMDR	AIGQAGSLTS	350
SEDTLTVVTA	DHSVFTFGG	YTPRGNISIFG	LAPMLSDTDK	KPFTAILYGN	400
GPGYKVVGGE	RENVSMVDYA	HNNYQAQSAV	PLRHETHGGE	DVAVFSKGP	450
AHLLHGVHEQ	NYVPHVMAYA	ACIGANLGHG	APASSLKDKT	HTCPPCPAPE	500
LLGGPSVLEF	PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV	VDVSHEDPEV	KFNWYVDGVE	550
VHNAKTKPRE	EQYNSTYRVV	SVLTVLHQDW	LNGKEYKCKV	SNKALPAPIE	600
KTISKAKGQP	REPQVYTLPP	SREEMTKNQV	SLTCLVKGFY	PSDIAVEWES	650
NGQFENNYKT	TPPVLDSDGS	FFLYSKLTVD	KSRWQQGNVF	SCSVMHEALH	700
NHYTQKSLSL	SPGKIDIDDD	DDDDDD			726

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
122-184 122'-184' 472-480 472'-480' 528-588  
528'-588' 634-692 634'-692' 493-493' 496-496'

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)  
Asn-123 Asn-123' Asn-213 Asn-213' Asn-254 Asn-254'  
Asn-286 Asn-286' Asn-413 Asn-413' Asn-564 Asn-564'

## atinumabum #

## atinumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* RTN4 (reticulon 4, neurite outgrowth inhibitor, NOGO), isoform A], *Homo sapiens* monoclonal antibody;  
gamma4 heavy chain (1-441) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-7\*01 (93.80%) -(IGHD)-IGHJ2\*01 T122>S) [8.8.7] (1-114) -IGHG4\*01 (115-441)], (128-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11\*01 (100.00%) -IGKJ5\*01 R123>K) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; (220-220'':223-223'')-bisdisulfide dimer

## atinumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* RTN4 (réticulon 4, inhibiteur de la croissance des neurites, NOGO), isoforme A], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma4 (1-441) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-7\*01 (93.80%) -(IGHD)-IGHJ2\*01 T122>S) [8.8.7] (1-114) -IGHG4\*01 (115-441)], (128-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11\*01 (100.00%) -IGKJ5\*01 R123>K) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dimère (220-220'':223-223'')-bisdisulfure

## atinumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[ RTN4 de *Homo sapiens* (reticulón 4, inhibidor del crecimiento de las neuritas, NOGO), isoforma A], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;  
cadena pesada gamma4 (1-441) [VH de *Homo sapiens* (IGHV3-7\*01 (93.80%) -(IGHD)-IGHJ2\*01 T122>S) [8.8.7] (1-114) -IGHG4\*01 (115-441)], (128-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11\*01 (100.00%) -IGKJ5\*01 R123>K) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dímero (220-220'':223-223'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada  
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYWMSWVRQA PGKGLEWVAT 50  
 IKQDGSQKNY VDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LRLNSLRAED TAVYYCATEL 100  
 FDLWGRGSLV TVSSASTKGP SVFPLAPCSR STSESTAALG CLVKDYFPEP 150  
 VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTKTYTCNVD 200  
 HKPSNTKVDK RVEVKYGPCC PSCPAPEFLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT 250  
 PEVTCVVVDV SQEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF NSTYRVVSVL 300  
 TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSQE 350  
 EMTKIQVSLT CLVKGFYPSD IAEWEESNGQ PENNYKTPP VLDSGDSFFL 400  
 YSRLTVDKSR WQEGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSLG K 441

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera  
 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKQ GQAPRLLIYD 50  
 ASNRAIGIPA RFGSGSGGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPITFGQ 100  
 GTKLEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150  
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200  
 LSSPVTKSFN RGEK 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 141-197 255-315 361-419  
 22"-96" 141"-197" 255"-315" 361"-419"

Intra-L 23'-88' 134'-194'  
 23"-88" 134"-194"

Inter-H-L 128-214' 128"-214"

Inter-H-H 220-220" 223-223"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación  
 291, 291"

**atopaxarum**

atopaxar

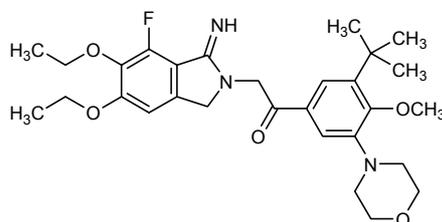
2-(5,6-diethoxy-7-fluoro-1-imino-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-1-[3-*tert*-butyl-4-methoxy-5-(morpholin-4-yl)phenyl]ethan-1-one

atopaxar

2-(5,6-diéthoxy-7-fluoro-1-imino-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-1-[3-*tert*-butyl-4-méthoxy-5-(morpholin-4-yl)phényl]éthanone

atopaxar

2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(morfolin-4-il)fenil]etan-1-ona

C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>**bisegliptinum**

bisegliptin

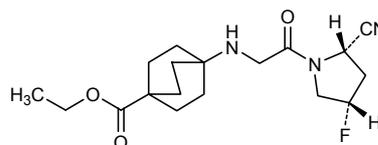
ethyl 4-({2-[(2S,4S)-2-cyano-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl}amino)bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylate

biségliptine

4-({2-[(2S,4S)-2-cyano-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-2-oxoéthyl}amino)bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylate d'éthyle

bisegliptina

4-({2-[(2S,4S)-2-ciano-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil}amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

**burixaforum**

burixafor

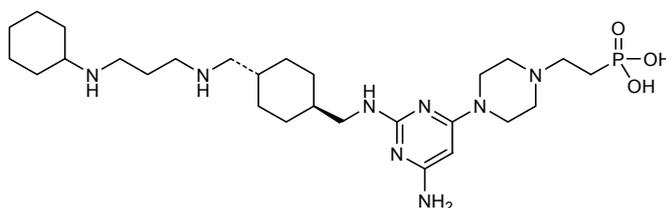
(2-{4-[6-amino-2-({[(1*r*,4*r*)-4-({[3-(cyclohexylamino)propyl]amino)methyl]cyclohexyl)methyl]amino}pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}ethyl)phosphonic acid

burixafor

acide (2-{4-[6-amino-2-({[(1*r*,4*r*)-4-({[3-(cyclohexylamino)propyl]amino)méthyl]cyclohexyl)méthyl]amino}pyrimidin-4-yl]pipérazin-1-yl}éthyl)phosphonique

burixafor

ácido (2-{4-[6-amino-2-({[(1*r*,4*r*)-4-({[3-(ciclohexilamino)propil]amino)metil]ciclohexil]metil]amino}pirimidin-4-il]piperazin-1-il]etil)fosfónico

C<sub>27</sub>H<sub>51</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>P**cadazolidum**

cadazolid

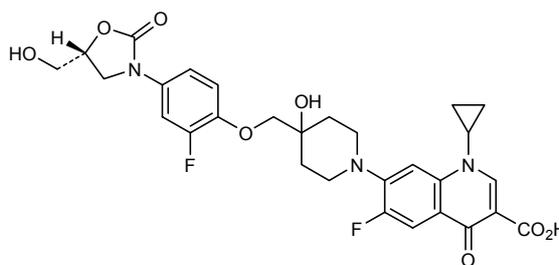
1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[4-({2-fluoro-4-[(5*R*)-5-(hydroxymethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenoxy)methyl]-4-hydroxypiperidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic acid

cadazolid

acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[4-({2-fluoro-4-[(5*R*)-5-(hydroxyméthyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phénoxy)méthyl]-4-hydroxypipéridin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

cadazolid

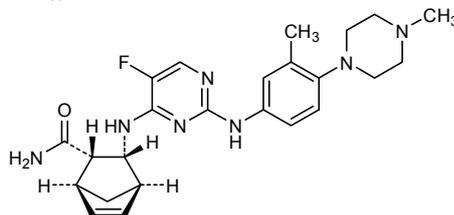
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-[4-({2-fluoro-4-[(5*R*)-5-(hidroximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenoxi]metil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>**carlumabum #**

carlumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CCL2 (chemokine (C-C motif) ligand 2, C-C motif chemokine 2, monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1, monocyte chemotactic and activating factor, MCAF, small inducible cytokine A2, SCYA2, HC11)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69\*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4\*01 [8.8.12] (1-119) -IGHG1\*01 (120-449)), (222-216')-disulfide with kappa light chain (1'-216') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11\*01 (94.50%) -IGKJ1\*01 [7.3.10] (1'-109') -IGKC\*01 (110'-216'))]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer

carlumab	<p>immunoglobuline G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> CCL2 (chimiokine (C-C motif) ligand 2, C-C motif chimiokine 2, protéine 1 chimioattractante du monocyte, MCP-1, facteur activateur et chimiotactique du monocyte, MCAF, SCYA2, HC11)], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal;</p> <p>chaîne lourde gamma1 (1-449) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV1-69*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01 [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (120-449)), (222-216')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-216') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-11*01 (94.50%) -IGKJ1*01) [7.3.10] (1'-109') -IGKC*01 (110'-216')]]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure</p>
carlumab	<p>inmunoglobulina G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> CCL2 (quimiokina (C-C motif) ligando 2, C-C motif quimiokina 2, proteína 1 quimiotáctica de monocito, MCP-1, factor activador y quimiotáctico de monocito, MCAF, SCYA2, HC11)], anticuerpo monoclonal de <i>Homo sapiens</i>;</p> <p>cadena pesada gamma1 (1-449) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV1-69*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01 [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (120-449)), (222-216')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-216') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-11*01 (94.50%) -IGKJ1*01) [7.3.10] (1'-109') -IGKC*01 (110'-216')]]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro</p> <p>Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada</p> <pre> QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYGISWVROA PGQGLEWMGG 50 IIPFIFGTANY AOKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSSE TAVVYCARVD 100 GIYGELDFWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSVTVV PSSLGTQTY 200 ICNVNHKPSN TKVDKKEVEPK SCDKTHTCPP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK 250 DTLMISRTPV VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300 TYRVVSVLTV LHQDNLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVVL 400 DSDGSFFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSQSVV HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449 </pre> <p>Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera</p> <pre> EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS DAYLAWYQQK PGQAPRLLIY 50 DASSRATGVP ARFSGSGSGT DFTLTISSE PEDFAVYVYCH QYIQLHSFTF 100 QGGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW 150 KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSST LTLSKADYEK HKVYACEVTH 200 QGLSSPVTKS FNRGEC 216 </pre> <p>Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro</p> <pre> Intra-H 22-96 146-202 263-323 369-427         22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427" Intra-L 23"-89" 136"-196"         23"-89" 136"-196" Inter-H-L 222-216' 222"-216" Inter-H-H 228-228" 231-231" </pre> <p>N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación 299, 299"</p>
<b>cenisertibum</b>	
cenisertib	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-[[5-fluoro-2-({3-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}amino)pyrimidin-4-yl]amino]bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide
cénisertib	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-[[5-fluoro-2-{{3-méthyl-4-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl}amino}pyrimidin-4-yl]amino]bicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2-carboxamide
cenisertib	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-[[5-fluoro-2-({3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino)pirimidin-4-il]amino]biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>7</sub>O**crolibulinum**

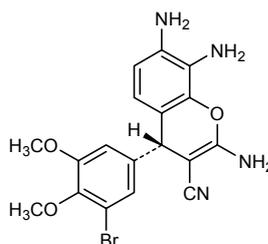
crolibulin

(4*R*)-2,7,8-triamino-4-(3-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-4*H*-chromene-3-carbonitrile

crolibuline

(4*R*)-2,7,8-triamino-4-(3-bromo-4,5-diméthoxyphényl)-4*H*-chromène-3-carbonitrile

crolibulina

(4*R*)-2,7,8-triamino-4-(3-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4*H*-cromeno-3-carbonitriloC<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>**darexabanum**

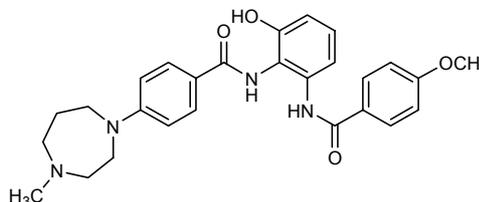
darexaban

*N*-[2-hydroxy-6-(4-methoxybenzamido)phenyl]-4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)benzamide

darexaban

*N*-[2-hydroxy-6-(4-méthoxybenzamido)phényl]-4-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)benzamide

darexabán

*N*-[2-hidroxí-6-(4-metoxibenzamido)fenil]-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzamidaC<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

**delamanidum**

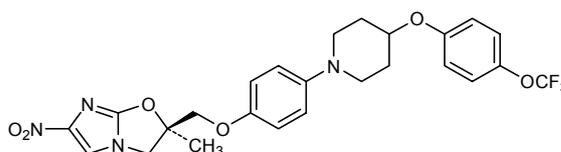
delamanid

(2*R*)-2-methyl-6-nitro-2-[(4-{4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]piperidin-1-yl}phenoxy)methyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazole

délamanid

(2*R*)-2-méthyl-6-nitro-2-[(4-{4-[4-(trifluorométhoxy)phénoxy]pipéridin-1-yl}phénoxy)méthyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]oxazole

delamanid

(2*R*)-2-metil-6-nitro-2-[(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoksi]piperidin-1-il}fenoksi)metil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazolC<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>**edivoxetinum**

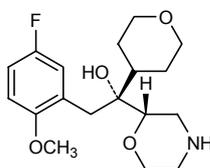
edivoxetine

(1*R*)-2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-1-[(2*S*)-morpholin-2-yl]-1-(oxan-4-yl)ethan-1-ol

édivoxétine

(1*R*)-2-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)-1-[(2*S*)-morpholin-2-yl]-1-(oxan-4-yl)éthan-1-ol

edivoxetina

(1*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-[(2*S*)-morfolin-2-il]-1-(oxan-4-il)etan-1-olC<sub>18</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>4</sub>**efinaconazolum**

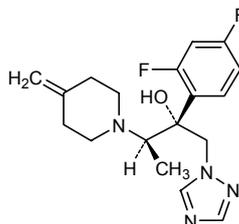
efinaconazole

(2*R*,3*R*)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(4-methylenepiperidin-1-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazin-1-yl)butan-2-ol

éfinaconazole

(2*R*,3*R*)-2-(2,4-difluorophényl)-3-(4-méthylènepipéridin-1-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

efinaconazol

(2*R*,3*R*)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metilenopiperidin-1-il)-1-(1*H*-1,2,4-triazin-1-il)butan-2-olC<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

**egaptivonum pegolum**  
egaptivon pegol

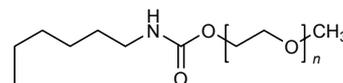
a pegylated aptamer which binds von Willebrand factor;  
5'-O-[[6-(carboxyamino)hexyl]hydroxyphosphoryl]-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxyguanylyl-(3'→5')-2'-deoxycytidyl-(3'→5')-2'-deoxyadenylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioguanlylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxycytidyl-(3'→5')-2'-deoxyguanylyl-(3'→5')-2'-deoxyguanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidyl-(3'→5')-2'-deoxycytidyl-(3'→5')-2'-deoxycytidyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxycytidyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxycytidyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidyl-(3'→3')-thymidine, carbamate ester with monomethyl ether of polyethylene glycol (20 kDa)

egaptivon pégol

aptamère pégylé qui se lie au facteur de von Willebrand;  
ester carbamique entre l'éther monométhyle du polyéthylèneglycol (macrogol 20 kDa) et le 5'-O-[[6-(carboxyamino)hexyl]hydroxyphosphoryl]-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-désoxyguanylyl-(3'→5')-2'-désoxycytidyl-(3'→5')-2'-désoxyadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioguanlylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-désoxycytidyl-(3'→5')-2'-désoxyguanylyl-(3'→5')-2'-désoxyguanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidyl-(3'→5')-2'-désoxycytidyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-désoxycytidyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-désoxycytidyl-(3'→5')-2'-O-méthyladenylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidyl-(3'→3')-thymidine

egaptivón pegol

aptámero pegilado que se une al factor de von Willebrand; éster carbámico entre el éter monomético del polietilenglicol (macrogol 20 kDa) y el 5'-O-[[6-(carboxiamino)hexil]hidroxifosforil]-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metilcitolilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxiguanilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-desoxiadenilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metilcitolilil-(3'→5')-2'-O-metilcitolilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-O-metilcitolilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metilcitolilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-desoxiguanilil-(3'→5')-2'-desoxiguanilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metilcitolilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-O-metiladenilil-(3'→5')-2'-O-metilcitolilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metilcitolilil-(3'→3')-timidina

$$C_{413}H_{546}N_{144}O_{275}P_{40}S \quad (C_2H_4O)_n$$


(3'→5')(p-Gm-Cm-Gm-Um-dG-dC-dA-Gm-Um-Gm-Cm-Cm-Um-Cm-Gm-Gm-Cm-dC-Gm-sp-dT-Gm-dC-dG-dG-dT-Gm-Gm-Cm-dC-Um-dC-dC-Gm-Um-dC-Am-Cm-Gm-Cm3'-3'dT)

**elobixibat**  
elobixibat

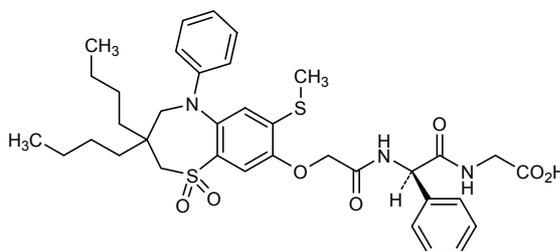
[(2*R*)-2-(2-[[3,3-dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1λ<sup>6</sup>,5-benzothiazepin-8-yl]oxy]acetamido)-2-phenylacetamido]acetic acid

élobixibat

acide [(2*R*)-2-(2-[[3,3-dibutyl-7-(méthylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1λ<sup>6</sup>,5-benzothiazépin-8-yl]oxy]acétamido)-2-phénylacétamido]acétique

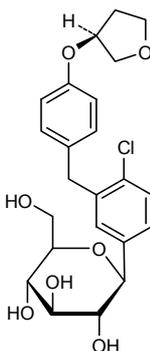
elobixibat

ácido [(2*R*)-2-(2-[[3,3-dibutyl-5-fenil-7-(metilsulfanil)-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1λ<sup>6</sup>,5-benzotiazepin-8-il]oxi]acetamido)-2-fenilacetamido]acético

$$C_{36}H_{45}N_3O_7S_2$$


<b>elsiglutidum</b> elsiglutide	[2-glycine(A>G),3-glutamic acid(D>E),8-serine(D>S),10-leucine(M>L),11-serine(N>S),16-alanine(N>A),24-alanine(N>A),28-alanine(Q>A)]human glucagon-like peptide 2 (GLP-2) fusion protein with hexalysinamide
elsiglutide	[2-glycine(A>G),3-acide glutamique(D>E),8-sérine(D>S),10-leucine(M>L),11-sérine(N>S),16-alanine(N>A),24-alanine(N>A),28-alanine(Q>A)]peptide 2 semblable au glucagon humain (GLP-2) protéine de fusion avec l'hexalysinamide
elsiglutida	[2-glicina(A>G),3-acide glutámico(D>E), 8-serina(D>S),10-leucina(M>L),11-serina(N>S),16-alanina(N>A),24-alanina(N>A),28-alanina(Q>A)]péptido 2 similar al glucagón humano(GLP-2) proteína de fusión con hexalysinamida
	$C_{196}H_{323}N_{53}O_{56}$
	HGEGSFSSSEL STILDALAAR DFIAWLIATK ITDKKKKKK 39
	Modified residue / Résidu modifié / Residuo modificado <u>K</u> lysinamide

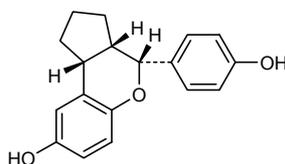
<b>empagliflozinum</b> empagliflozin	(1S)-1,5-anhydro-1-C-{4-chloro-3-[(4-[(3S)-oxolan-3-yl]oxy)phenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol
empagliflozine	(1S)-1,5-anhydro-1-C-{4-chloro-3-[(4-[(3S)-oxolan-3-yl]oxy])phényl)méthyl]phényl}-D-glucitol
empagliflozina	(1S)-1,5-anhidro-1-C-{4-cloro-3-[(4-[(3S)-oxolan-3-il]oxi])fenil)metil]fenil}-D-glucitol
	$C_{23}H_{27}ClO_7$



<b>enavatuzumabum #</b> enavatuzumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[ <i>Homo sapiens</i> TNFRSF12A (tumor necrosis factor receptor superfamily member 12A, fibroblast growth factor (FGF)-inducible 14 kDa protein, Fn14, TNF-like weak inducer of apoptosis (Tweak) receptor, Tweak receptor, TweakR, CD266], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH ( <i>Homo sapiens</i> IGHV3-7*01 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (114)) [8.10.10] (1-119) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 CH3 D12>E (358), L14>M (360) (120-449)], (222-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA ( <i>Homo sapiens</i> IGKV1-39*01 (84.80%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (112'-218'')]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer
énavatuzumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[ <i>Homo sapiens</i> TNFRSF12A (membre 12A de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale, protéine de 14 kDa induite par le facteur de croissance du fibroblaste (FGF), Fn14, TNF-like faible inducteur d'apoptose (Tweak), récepteur de Tweak, CD266], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH humanisé ( <i>Homo sapiens</i> IGHV3-7*01 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (114)) [8.10.10] (1-119) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 CH3 D12>E (358), L14>M (360) (120-449)], (222-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé ( <i>Homo sapiens</i> IGKV1-39*01 (84.80%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (112'-218'')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure
enavatuzumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[TNFRSF12A de <i>Homo sapiens</i> (miembro 12A de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, proteína de 14 kDa inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), Fn14, TNF-like débil inductor de apoptosis (Tweak), receptor de Tweak, CD266], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-449) [VH humanizada ( <i>Homo sapiens</i> IGHV3-7*01 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (114)) [8.10.10] (1-119) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 CH3 D12>E (358), L14>M (360) (120-449)], (222-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizada ( <i>Homo sapiens</i> IGKV1-39*01 (84.80%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (112'-218'')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro
	Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYWMSWVRQA PGKGLEWVAE 50 IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNS LYLQMNLSRA EDTAVYYCTG 100 YYADAMYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPPL AFSSKSTSGG TAALGCLVKD 150 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAPLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 200 ICNVNHKPSN TKVDKRVPEK SCDKTHTCPF CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250 DTLMISRTPV VTCVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300 TYRIVSVLTV LHQDNLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK ARGQPREPQV 350 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPEVL 400 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449
	Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCRASQSVS TSSYSYMHWY QQKPGKAPKL 50 LIKYSANLES GVPSRFSGSG SGTDFLTIS SLQPEDFATY YCQHSWEIPY 100 TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV 150 QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLRKADY ERHKYACEV 200 THQGLSSPVT KSFNRGEC 218
	Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-H 22-98 146-202 263-323 369-427 22"-98" 146"-202" 263"-323" 369"-427" Intra-L 23'-92' 138'-198' 23"'-92"" 138"'-198"" Inter-H-L 222-218' 222"-218" Inter-H-H 228-228" 231-231"
	N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación 299, 299"

enokizumabum # enokizumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[ <i>Homo sapiens</i> IL9 (interleukin 9, IL-9, T cell growth factor p40)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-452) [humanized VH ( <i>Homo sapiens</i> IGHV1-69*11 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.15] (1-122) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 (123-452)], (225-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA ( <i>Homo sapiens</i> IGKV1-39*01 (83.20%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (108'-214')]; (231-231":234-234")-bisdisulfide dimer
énokizumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[ <i>Homo sapiens</i> IL9 (interleukine 9, IL-9, facteur de croissance p40 des cellules T)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-452) [VH humanisé ( <i>Homo sapiens</i> IGHV1-69*11 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.15] (1-122) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 (123-452)], (225-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé ( <i>Homo sapiens</i> IGKV1-39*01 (83.20%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (108'-214')]; dimère (231-231":234-234")-bisdisulfure
enokizumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[IL9 de <i>Homo sapiens</i> (interleukina 9, IL-9, factor de crecimiento p40 de células T)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-452) [VH humanizada ( <i>Homo sapiens</i> IGHV1-69*11 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.15] (1-122) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 (123-452)], (225-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizada ( <i>Homo sapiens</i> IGKV1-39*01 (83.20%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (108'-214')]; dímero (231-231":234-234")-bisdisulfuro
	<p>Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada</p> <p>QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCRASGGTFS YYWIEWVRQA PGQGLEWME 50  ILPGSGTTNP NEKFKGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARAD 100  YYGSDYVKFD YWGQGLVTVV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL 150  VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPVSSSLGT 200  QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKHTH CPPCPAPELL GGPSVFLFPP 250  KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWFYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300  YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKVEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKARGQPRE 350  PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP 400  PVLDSGDGFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFC SVMHEALHNNH YTKQSLSLSP 450  GK 452</p> <p>Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera</p> <p>DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCKASQHVI THVTWYQQKPK GKAPKLLIYG 50  TSYSYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FYEYPLTFGG 100  GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150  DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200  LSSPVTKSFN RGEK 214</p> <p>Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro</p> <p>Intra-H 22"-96" 149"-205" 266"-326" 372"-430"  22"-96" 149"-205" 266"-326" 372"-430"</p> <p>Intra-L 23'"-88'" 134'"-194'"  23'"-88'" 134'"-194'"</p> <p>Inter-H-L 225"-214" 225"-214"  Inter-H-H 231-231" 234-234"</p> <p>N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación  302, 302"</p>
erteberelum erteberel	(3a <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,9 <i>bR</i> )-4-(4-hydroxyphenyl)-1,2,3,3a,4,9 <i>b</i> -hexahydrocyclopenta[ <i>c</i> ]chromen-8-ol
ertébérel	(3a <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,9 <i>bR</i> )-4(4-hydroxyphényl)-1,2,3,3a,4,9 <i>b</i> -hexahydrocyclopenta[ <i>c</i> ][1]chromén-8-ol

erteberel

(3a*S*,4*R*,9*bR*)-4-(4-hidroksifenil)-1,2,3,3a,4,9*b*-hexahidrociopenta[*c*]cromen-8-olC<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>

**etrolizumabum #**  
etrolizumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* integrins ITGA4\_ITGB7 (integrin alpha4 (CD49d)\_beta7, integrin α4β7, lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule 1, LPAM-1) and ITGAE\_ITGB7 (integrin alphaE (CD103, alphaIEL)\_beta7, integrin αEβ7, HML-1), humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-446) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-66\*01 (81.40%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.7.11] (1-117) -*Homo sapiens*IGHG1\*01 CH3 D12>E (356), L14>M (358), K130>del (118-446)], (220-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV1-39\*01 (85.30%) -IGKJ1\*01) [6.4.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (108'-214')]; (226-226":229-229")-bisdisulfide dimer

étrolizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* intégrines ITGA4\_ITGB7 (intégrine alpha4 (CD49d)\_bêta7, intégrine α4β7, récepteur d'adressage spécifique des plaques de Peyer, LPAM-1) et ITGAE\_ITGB7 (intégrine alphaE (CD103, alphaIEL)\_bêta7, intégrine αEβ7, HML1)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-446) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-66\*01 (81.40%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.7.11] (1-117) -*Homo sapiens*IGHG1\*01 CH3 D12>E (356), L14>M (358), K130>del (118-446)], (220-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV1-39\*01 (85.30%) -IGKJ1\*01) [6.4.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (108'-214')]; dimère (226-226":229-229")-bisdisulfure

etrolizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[integrinas ITGA4\_ITGB7 de *Homo sapiens* (integrina alfa4 (CD49d)\_beta7, integrina α4β7, molécula de adhesión específica de linfocitos de las placas de Peyer, LPAM-1) e ITGAE\_ITGB7 (integrina alfaE (CD103, alfaIEL)\_beta7, integrina αEβ7, HML1)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-446) [VH humanizada (*Homo sapiens*IGHV3-66\*01 (81.40%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.7.11] (1-117) -*Homo sapiens*IGHG1\*01 CH3 D12>E (356), L14>M (358), K130>del (118-446)], (220-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens*IGKV1-39\*01 (85.30%) -IGKJ1\*01) [6.4.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (108'-214')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada  
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFFIT NNYWGWRQA PGKGLEWVGY 50  
 ISYSGSTSYN PSLKSRFTIS RDTSKNTFFYL QMNSLRABED AVYVCARTGS 100  
 SGYFDWVGGQ TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150  
 PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVVPS SSLGTQTYIC 200  
 NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKHTTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250  
 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300  
 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTIKAK GQPREPQVYT 350  
 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDL 400  
 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNNHTQKS LSLSPG 446

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera  
 DIQMTQSPSS LSASVGRDVT ITCRASESVD DLLHWYQQKPK GKAPKLLIKY 50  
 ASQISISGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYTCQQ GNSLPTNFGQ 100  
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWVK 150  
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200  
 LSSPVTKSFN RGEC 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 Intra-H 22-95 144-200 261-321 367-425  
 22"-95" 144"-200" 261"-321" 367"-425"  
 Intra-L 23'-88' 134'-194'  
 23'''-88''' 134'''-194'''  
 Inter-H-L 220-214' 220"-214"  
 Inter-H-H 226-226" 229-229"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación  
 297, 297"

**florbenazinum** (<sup>18</sup>F)  
 florbenazine (<sup>18</sup>F)

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(3-[<sup>18</sup>F]fluoropropoxy)-10-methoxy-3-(2-methylpropyl)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ol

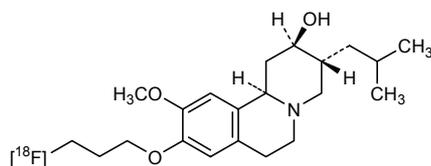
florbénazine (<sup>18</sup>F)

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(3-[<sup>18</sup>F]fluoropropoxy)-10-méthoxy-3-(2-méthylpropyl)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinoléin-2-ol

florbenazina (<sup>18</sup>F)

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(3-[<sup>18</sup>F]fluoropropoxi)-3-(2-metilpropil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ol

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub><sup>18</sup>FNO<sub>3</sub>



**forigerimodum**  
 forigerimod

O<sup>3,140</sup>-phosphono(human U1 small nuclear ribonucleoprotein 70 kDa (snRNP70))-(131-151)-peptide

forigérimod

O<sup>3,140</sup>-phosphono(petite ribonucléoprotéine nucléaire U1 humaine de 70 kDa (snRNP70))-(131-151)-peptide

forigerimod

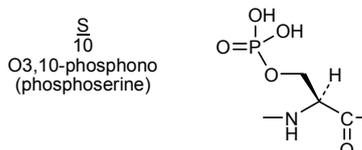
O<sup>3,140</sup>-fosfono(pequeña ribonucleoproteína nuclear U1 humana de 70 kDa (snRNP70))-(131-151)-péptido

C<sub>117</sub>H<sub>181</sub>N<sub>34</sub>O<sub>32</sub>PS

RIHMVYSKRS GKPRGYAFIE Y

21

Modified residues / Résidus modifiés / Residuos modificados

**fulranumabum #**

fulranumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* NGF (nerve growth factor, nerve growth factor beta polypeptide, NGFB, beta-NGF)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;  
gamma2 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-48\*02 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG2\*01 (124-449)], (137-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-13\*02 (100.00%) -IGKJ4\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; (225-225'':226-226'':229-229'':232-232'')-tetrakisdisulfide dimer

fulranumab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* NGF (facteur de croissance du nerf, facteur de croissance du nerf polypeptide bêta, NGFB, bêta-NGF)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;  
chaîne lourde gamma2 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-48\*02 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG2\*01 (124-449)], (137-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-13\*02 (100.00%) -IGKJ4\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dimère (225-225'':226-226'':229-229'':232-232'')-tétrakisdisulfure

fulranumab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[NGF de *Homo sapiens* (factor de crecimiento de nervios, factor de crecimiento de nervios polipéptido beta, NGFB, beta-NGF)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;  
cadena pesada gamma2 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-48\*02 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG2\*01 (124-449)], (137-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-13\*02 (100.00%) -IGKJ4\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dímero (225-225'':226-226'':229-229'':232-232'')-tetrakisdisulfuro

## Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTLR	SYSMNWVRQA	PGKLEWVSY	50
ISRSSHTIFY	ADSVKGRFTI	SRDNAKNSLY	LQMDSLRDED	TAMYCARVY	100
SSGWHVSDYF	DYWGQGLVLT	VSSASTKGPS	VFPLAPCSR	TSESTALGC	150
LVKDYFPEPV	TVSWNSGALT	SGVHTFPAVL	QSSGLYSLSS	VVTVPSSNFG	200
TQTYTCNVDH	KPSNTKVDKT	VERKCCVECP	PCPAPPVAGP	SVFLPPPKPK	250
DTLMIQRTE	VTCVVVDVSH	EDPEVQFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQFNS	300
TFRVSVLTV	VHQDWLNGKE	YKCKVSNKGL	PAPIEKTIISK	TKGQPREPQV	350
YTLPPSREEM	TKNQVSLTCL	VKGFIYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTTPML	400
DSDGSFFLYS	KLTVDKSRWQ	QGNVVFSCSVM	HEALHNYTQ	KSLSLSPGK	449

## Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

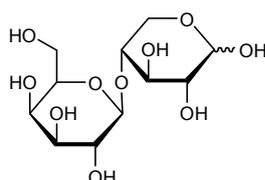
AIQLTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRASQGIS	SALAWYQQKP	GKAPKLLIYD	50
ASSLESVPS	RFGSGSGTD	FTLTISLQP	EDFATYYCQ	FNSYPLTFGG	100
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWQV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSLSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

## Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	150-206	263-323	369-427
	22''-96''	150''-206''	263''-323''	369''-427''
Intra-L	23-88''	134-194''		
	23'''-88'''	134'''-194'''		
Inter-H-L	137-214'	137''-214''		
Inter-H-H	225-225''	226-226''	229-229''	232-232''

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación  
299, 299''

<b>gaxilosum</b>	
gaxilose	4-O-β-D-galactopyranosyl-D-xylose
gaxilose	4-O-β-D-galactopyranosyl-D-xylose
gaxilosa	4-O-β-D-galactopiranosil-D-xilosa

C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub>

**gevokizumabum #**  
gevokizumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL1B (interleukin 1 beta, 1L1F2, IL-1B)], humanized monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-445) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV2-5\*10 (72.70%) -(IGHD)-IGHJ5\*01) [10.7.12] (1-120) -*Homo sapiens*IGHG2\*02 CH3 K130>del (121-445)], (134-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV1-39\*01 (82.10%) -IGKJ1\*01 V124>L (104')) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (108'-214')]; (222-222":223-223":226-226":229-229")-tetrakisdisulfide dimer

## gévokizumab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL1B (interleukine 1 bêta, 1L1F2, IL-1B)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma2 (1-445) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV2-5\*10 (72.70%) -(IGHD)-IGHJ5\*01) [10.7.12] (1-120) -*Homo sapiens*IGHG2\*02 CH3 K130>del (121-445)], (134-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV1-39\*01 (82.10%) -IGKJ1\*01 V124>L (104')) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (108'-214')]; dimère (222-222":223-223":226-226":229-229")-tétrakisdisulfure

## gevokizumab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[IL1B de *Homo sapiens* (interleukina 1 beta, 1L1F2, IL-1B)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma2 (1-445) [VH humanizada (*Homo sapiens*IGHV2-5\*10 (72.70%) -(IGHD)-IGHJ5\*01) [10.7.12] (1-120) -*Homo sapiens*IGHG2\*02 CH3 K130>del (121-445)], (134-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens*IGKV1-39\*01 (82.10%) -IGKJ1\*01 V124>L (104')) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (108'-214')]; dímero (222-222":223-223":226-226":229-229")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada  
 QVQLQESGPG LVKPSQTLISL TCSFSGFSL S TSGMGVWIR QPSGKGLEWL 50  
 AHIWWDGDES YNPSLKSRLT ISKDTSKNQV SLKITSVTAA DTAVYFCARN 100  
 RYDPPWFVDW GQGLVTVVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAAALGCLVK 150  
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VTSSNFGTQT 200  
 YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL 250  
 MISRTPPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG MEVHNARTKP REEQFNSTFR 300  
 VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTIKTKG QPREPQVYTL 350  
 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQGPENNY KTTTPMLDSD 400  
 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG 445

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera  
 DIQMTQSTSS LSASVGDVVT ITCRASQDIS NYLSWYQKP GKAVKLLIYY 50  
 TSKLHSGVPS RFGSGSGTD YTLTISSLQQ EDFATYFCLQ GKMLPWFPGQ 100  
 GTKLEIKRTV AAPSVPFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQKVK 150  
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200  
 LSSPVTKSFN RPEC 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-97	147-203	260-320	366-424
	22"-97"	147"-203"	260"-320"	366"-424"
Intra-L	23'-88'	134'-194'		
	23'''-88'''	134'''-194'''		
Inter-H-L	134-214'	134"-214"		
Inter-H-H	222-222"	223-223"	226-226"	229-229"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación  
 296, 296"

granotapidium  
 granotapide

diethyl 2-({2-[3-(dimethylcarbamoyl)-4-{4'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamido}phenyl]acetyloxy)methyl}-2-phenylpropanedioate

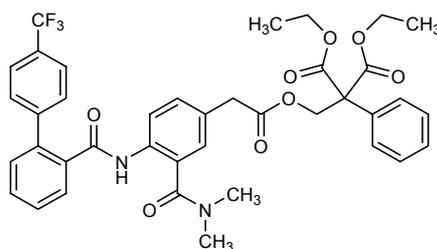
granotapide

2-[(2-[3-(diméthylcarbamoyl)-4-({4'-(trifluorométhy)-[1,1'-biphényl]-2-yl-carboxamido)phényl]acétyl]oxy)méthyl]-2-phénylpropanedioate de diéthyle

granotapida

2-({2-[3-(dimetilcarbamoil)-4-{4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamido}fenil]acetiloxi}metil)-2-fenilpropanodioato de dietilo

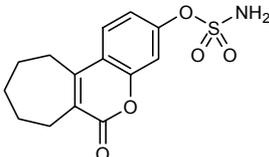
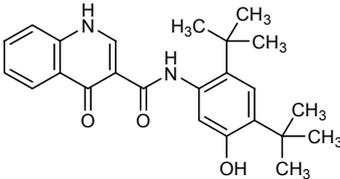
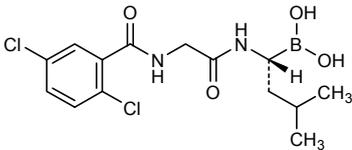
C<sub>39</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

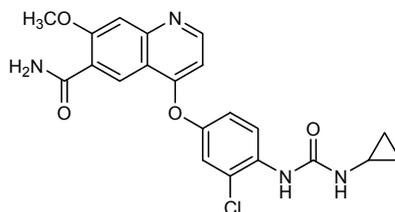


icrucumabum #  
 icrucumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* FLT1 (fms-related tyrosine kinase 1, vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR-1, VEGFR, FLT, FRT, vascular permeability factor receptor)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-456) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33\*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6\*01 [8.8.19] (1-126) -IGHG1\*03 (127-456)], (229-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20\*01 (100.00%) -IGKJ4\*01 [7.3.9] (1'-108') -IGKC1\*01 (109'-215'))]; (235-235':238-238'')-bisdisulfide dimer

icrucumab	<p>immunoglobuline G1 kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> FLT1 (tyrosine kinase 1 apparentée au fms, récepteur 1 du facteur de croissance endothélial vasculaire, VEGFR-1, VEGFR, FLT, FRT, récepteur du facteur de perméabilité vasculaire)], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal;</p> <p>chaîne lourde gamma1 (1-456) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-33*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.8.19] (1-126) -IGHG1*03 (127-456)), (229-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ4*01 [7.3.9] (1'-108') -IGKC1*01 (109'-215'))]; dimère (235-235":238-238")-bisdisulfure</p>
icrucumab	<p>inmunoglobulina G1 kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> FLT1 (tirosin kinasa 1 emparentada con el fms, receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular, VEGFR-1, VEGFR, FLT, FRT, receptor del factor de permeabilidad vascular)], anticuerpo monoclonal de <i>Homo sapiens</i>;</p> <p>cadena pesada gamma1 (1-456) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-33*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.8.19] (1-126) -IGHG1*03 (127-456)), (229-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ4*01 [7.3.9] (1'-108') -IGKC1*01 (109'-215'))]; dímero (235-235":238-238")-bisdisulfuro</p>
	<p>Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada</p> <p>QAQVVESGGG VVQSGRSLRL SCAASGF AFS SYGMHWV RQA PGKGLEWVAV 50  INVDGSKNYY ADSVGRFTI SRDENSENTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDH 100  YGSQVHHYFY YGLDVWQQT TTVVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTA 150  LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVTVTPSS 200  SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KHTCPCPPCA PELLGGPSVF 250  LFPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP 300  REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTIKAKG 350  QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQOPENNY 400  KTTTPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL 450  SLSPGK 456</p> <p>Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera</p> <p>EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY 50  GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGS SPLTFG 100  GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNLF YPREAKVQWK 150  VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYERH KRYACEVTHQ 200  GLSSPVTKSF NRGEK 215</p> <p>Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro</p> <p>Intra-H 22-96 153-209 270-330 376-434  22"-96" 153"-209" 270"-330" 376"-434"</p> <p>Intra-L 23'-89" 135"-195"  23'"-89'" 135'"-195'"</p> <p>Inter-H-L 229-215' 229"-215"  Inter-H-H 235-235" 238-238"</p> <p>N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación  306, 306"</p>
<b>irosustatum</b>	
irosustat	6-oxo-6,7,8,9,10,11-hexahydrocyclohepta[c]chromen-3-yl sulfamate
irosustat	sulfamate de 6-oxo-6,7,8,9,10,11-hexahydrocyclohepta[c]chromén-3-yle
irosustat	sulfamato de 6-oxo-6,7,8,9,10,11-hexahidrociclohepta[c]cromen-3-ilo

		$C_{14}H_{15}NO_5S$
		
<b>ivacaftorum</b>		
ivacaftor		<i>N</i> -(2,4-di- <i>tert</i> -butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide
ivacaftor		<i>N</i> -[2,4-di- <i>tert</i> -butyl-5-hydroxyphényl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxamide
ivacaftor		<i>N</i> -(2,4-di- <i>terc</i> -butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida
		$C_{24}H_{28}N_2O_3$
		
<b>ixazomibum</b>		
ixazomib		{{(1 <i>R</i> )-1-[(2,5-dichlorobenzamido)acetamido]-3-methylbutyl}boronic acid
ixazomib		acide [(1 <i>R</i> )-1-[[ <i>N</i> -(2,5-dichlorobenzoyl)glycyl]amino]-3-méthylbutyl]boronique
ixazomib		acido {(1 <i>R</i> )-1-[(2,5-diclorobenzamido)acetamido]-3-metilbutil]borónico
		$C_{14}H_{19}BCl_2N_2O_4$
		
<b>lenvatinibum</b>		
lenvatinib		4-{3-chloro-4-[(cyclopropylcarbamoyl)amino]phenoxy}-7-methoxyquinoline-6-carboxamide
lenvatinib		4-{3-chloro-4-[(cyclopropylcarbamoyl)amino]phénoxy}-7-méthoxyquinoléine-6-carboxamide
lenvatinib		4-{3-cloro-4-[(ciclopropilcarbamoil)amino]fenoxi}-7-metoxiquinolina-6-carboxamida

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>**letaxabanum**

letaxaban

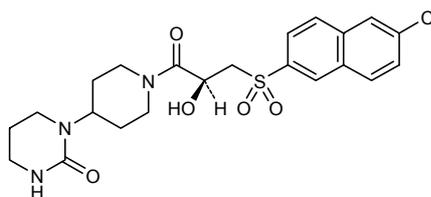
1-(1-((2S)-3-[(6-chloronaphthalen-2-yl)sulfonyl]-2-hydroxypropanoyl)piperidin-4-yl)tetrahydropyrimidin-2(1H)-one

létaxaban

1-(1-((2S)-3-[(6-chloronaphthalén-2-yl)sulfonyl]-2-hydroxypropanoyl)pipéridin-4-yl)tétrahydropyrimidin-2(1H)-one

letaxabán

1-(1-((2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonyl]-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S**letermovirum**

letermovir

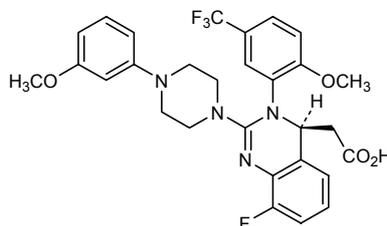
(4S)-2-{8-fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}acetic acid

létermovir

acide {(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]-3-[2-méthoxy-5-(trifluorométhyl)phényl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}acétique

letermovir

ácido (4S)-2-[8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético

C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

**levoglucosum**

levoglucose

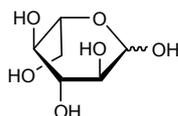
L-glucose

lévoglucose

L-glucose

levoglucosa

L-glucosa

 $C_6H_{12}O_6$ **linsitinibum**

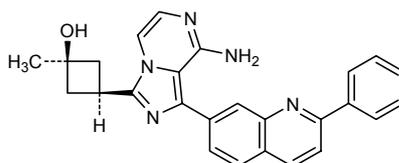
linsitinib

(1*s*,3*r*)-3-[8-amino-1-(2-phenylquinolin-7-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl]-1-methylcyclobutan-1-ol

linsitinib

(1*s*,3*r*)-3-[8-amino-1-(2-phénylquinoléin-7-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl]-1-méthylcyclobutan-1-ol

linsitinib

(1*s*,3*r*)-3-[8-amino-1-(2-fenilquinolin-7-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il]-1-metilciclobutan-1-ol $C_{26}H_{23}N_5O$ **luseogliflozinum**

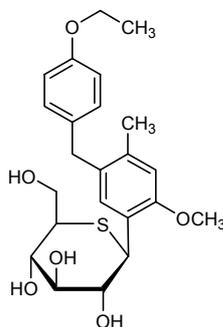
luseogliflozin

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[5-[(4-ethoxyphenyl)methyl]-2-methoxy-4-methylphenyl]-6-(hydroxymethyl)thiane-3,4,5-triol

luséogliflozine

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[5-[(4-éthoxyphényl)méthyl]-2-méthoxy-4-méthylphényl]-6-(hydroxyméthyl)thiane-3,4,5-triol

luseogliflozina

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[5-[(4-etoxifenil)metil]-4-metilfenil-2-metoxi]-6-(hidroximetil)tiano-3,4,5-triol $C_{23}H_{30}O_6S$ 

**lusutrombopagum**

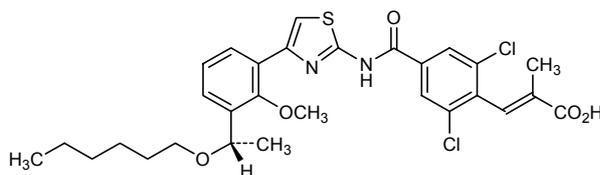
lusutrombopag

(2*E*)-3-[2,6-dichloro-4-[(4-{3-[(1*S*)-1-(hexyloxy)éthyl]-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]phényl]-2-méthylprop-2-énoïque acid

lusutrombopag

acide (2*E*)-3-[2,6-dichloro-4-[(4-{3-[(1*S*)-1-(hexyloxy)éthyl]-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]phényl]-2-méthylprop-2-énoïque

lusutrombopag

ácido (2*E*)-3-[2,6-dicloro-4-[(4-{3-[(1*S*)-1-(hexiloxi)etil]-2-metoxifenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoi]fenil]-2-metilprop-2-énoicoC<sub>29</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S**mavoglurantum**

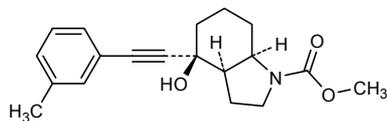
mavoglurant

methyl (3*aR*,4*S*,7*aR*)-4-hydroxy-4-[2-(3-méthylphényl)éthynyl]octahydro-1*H*-indole-1-carboxylate

mavoglurant

(3*aR*,4*S*,7*aR*)-4-hydroxy-4-[2-(3-méthylphényl)éthynyl]octahydro-1*H*-indole-1-carboxylate de méthyle

mavoglurant

(3*aR*,4*S*,7*aR*)-4-hidroxi-4-[2-(3-metilfenil)etini]octahidro-1*H*-indol-1-carboxilato de metilC<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>**mogamulizumabum #**

mogamulizumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CCR4 (chemokine (C-C motif) receptor 4, CC chemokine receptor 4, CCR-4, CKR4, k5-5, CD194)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-21\*01 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (120-449)], (222-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-29\*02 (81.00%) -IGKJ1\*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (113'-219')]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer

mogamulizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CCR4 (récepteur 4 de chimiokine (C-C motif), récepteur 4 de chimiokine CC, CCR-4, CKR4, k5-5, CD194)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-21\*01 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (120-449)], (222-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV2-29\*02 (81.00%) -IGKJ1\*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (113'-219')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

## mogamulizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[CCR4 de *Homo sapiens* (receptor 4 de quimiokina (C-C motif), receptor 4 de quimiokina CC, CCR-4, CKR4, k5-5, CD194)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-449) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV3-21\*01 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (120-449)], (222-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV2-29\*02 (81.00%) -IGKJ1\*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (113'-219')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

## Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGD LVQFGRSLRL SCAASGFIFD NYGMSWVRQA PGKGLEWVAT 50  
 ISSASTYSYD PDSVKGRFTI SRDPAKNSLY LQMNSLRVED TALYVCGRHS 100  
 DGNFAFGYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150  
 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPQAVLQSSG LYSLSSTVTV PSSSLGTQTY 200  
 ICNVNKKPSN TKVDKKEPKK SCDKTHCTCP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK 250  
 DTLISRTPPE VTCVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQVNS 300  
 TYRVSIVLTV LHQDNLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPOV 350  
 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGPFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPEVL 400  
 DSDGSEFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449

## Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DVLTMTQSPSL LPVTPGEPAS ISCRSSRNIV HINGDTYLEW YLQKPGQSPQ 50  
 LLIIYKVSIRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLLP 100  
 WTFGQGTQVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVIVCL LNNFYPREAK 150  
 VQWIKVDNALQ SGNISQESVTE QDSKDSYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200  
 VTHQGLSSPV TKSFNRGEC 219

## Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 146-202 263-323 369-427  
 22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"  
 Intra-L 23'-93' 139"-199"  
 23"'-93"' 139"'-199"  
 Inter-H-L 222-219' 222"-219"  
 Inter-H-H 228-228" 231-231"

## N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

299, 299"

## namilumabum #

## namilumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF2 (*Homo sapiens* colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage), granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-2\*02 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4\*01 L123>M (114)) [8.8.12] (1-119) - IGHG1\*01 (120-449)], (222-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39\*01 (88.40%) - IGKJ4\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer

## namilumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF2 (*Homo sapiens* facteur 2 stimulant de colonies (granulocyte-macrophage), facteur stimulant des colonies de granulocytes et macrophages, GM-CSF)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-2\*02 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4\*01 L123>M (114)) [8.8.12] (1-119) - IGHG1\*01 (120-449)], (222-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39\*01 (88.40%) - IGKJ4\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

**namilumab** inmunoglobulina G1-kappa, anti-[CSF2 de *Homo sapiens* (*Homo sapiens* factor 2 estimulante de colonias (granulocito-macrófago), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, GM-CSF)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-2\*02 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4\*01 L123>M (114)) [8.8.12] (1-119) -IGHG1\*01 (120-449)], (222-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39\*01 (88.40%) -IGKJ4\*01 [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

## Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKAFGYPFT DYLLHWVRQA PGQGLEWVGV 50  
 LNPYSGDTNY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSRRLRSD TAVYYCTRIT 100  
 LISVYFDYWG QGTMVTVSSA STKGPSVFP L APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150  
 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVTVV PSSSLGTQTY 200  
 ICNVNHHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK 250  
 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300  
 TYRVSVLT V LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350  
 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400  
 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449

## Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS VSASVGDRTV IACRASQNI R NILNYYQQR P GKAPQLLIYA 50  
 ASNLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTINS LQ P EDFATYYCQ Q SYSPRTPFGG 100  
 GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGT A SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150  
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSK D STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200  
 LSSPVTKSFN R GEC 214

## Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 146-202 263-323 369-427  
 22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"

Intra-L 23"-88" 134"-194"

23"-88" 134"-194"

Inter-H-L 222-214' 222"-214"

Inter-H-H 228-228" 231-231"

## N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

299, 299"

**naronapridum**

naronapride

(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl 6-[(3*S*,4*R*)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxypiperidin-1-yl]hexanoate

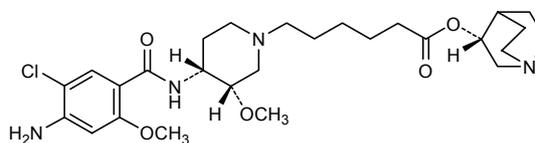
naronapride

6-[(3*S*,4*R*)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxypiperidin-1-yl]hexanoate de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl

naronaprida

6-[(3*S*,4*R*)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxypiperidin-1-il]hexanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ilo

C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>



**onartuzumabum #**

onartuzumab

immunoglobulin G1-kappa monovalent Fab-Fc, anti-[*Homo sapiens* MET (met proto-oncogene, hepatocyte growth factor receptor, HGFR, scatter factor receptor, HGF/SF receptor, receptor tyrosine-protein kinase c-Met, papillary renal cell carcinoma 2, RCCP2)], humanized monoclonal antibody;  
 gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-74\*01 (77.30%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens*IGHG1\*01 CH3 D12>E (358), L14>M (360), T22>S (368), L24>A (370), Y86>V (409) (120-449)], (222-220')-disulfide with kappa light chain (1'-220') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV4-1\*01 (80.20%) -IGKJ1\*01) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (114'-220')], (228-6''-231-9'')-bisdisulfide with truncated gamma1 chain consisting of partial hinge-CH2-CH3 (1"-227") [*Homo sapiens*IGHG1\*01 hinge 6-15(1"-10")-CH2(11"-120")-CH3(121"-227") CH3 D12>E (136''), L14>M (138''), T22>W (146'')]

onartuzumab

immunoglobuline G1-kappa monovalent Fab-Fc, anti-[*Homo sapiens* MET (proto-oncogène met, récepteur du facteur de croissance hépatocytaire, HGFR, récepteur du facteur de dispersion, récepteur de l'HGF/SF, récepteur protéine-tyrosine kinase c-Met, carcinome papillaire à cellules rénales 2, RCCP2)], anticorps monoclonal humanisé;  
 chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-74\*01 (77.30%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens*IGHG1\*01 CH3 D12>E (358), L14>M (360), T22>S (368), L24>A (370), Y86>V (409) (120-449)], (222-220')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-220') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV4-1\*01 (80.20%) -IGKJ1\*01) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (114'-220')], (228-6''-231-9'')-bisdisulfure avec la chaîne gamma1 tronquée comprenant charnière partielle-CH2-CH3 (1"-227") [*Homo sapiens*IGHG1\*01 charnière 6-15(1"-10")-CH2(11"-120")-CH3(121"-227") CH3 D12>E (136''), L14>M (138''), T22>W (146'')]

onartuzumab

inmunoglobulina G1-kappa monovalente Fab-Fc, anti-[*Homo sapiens* MET (protooncogén met, receptor del factor de crecimiento hepatocitario, HGFR, receptor del factor de dispersión, receptor de l'HGF/SF, receptor de tirosina proteín-kinasa c-Met, carcinoma papilar de células renales 2, RCCP2)], anticuerpo monoclonal humanizado;  
 cadena pesada gamma1 (1-449) [VH humanizada (*Homo sapiens*IGHV3-74\*01 (77.30%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens*IGHG1\*01 CH3 D12>E (358), L14>M (360), T22>S (368), L24>A (370), Y86>V (409) (120-449)], (222-220')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-220') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens*IGKV4-1\*01 (80.20%) -IGKJ1\*01) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (114'-220')], (228-6''-231-9'')-bisdisulfuro con la cadena gamma1 truncada que comprende parte de la bisagra-CH2-CH3 (1"-227") [*Homo sapiens*IGHG1\*01 bisagra 6-15(1"-10")-CH2(11"-120")-CH3(121"-227") CH3 D12>E (136''), L14>M (138''), T22>W (146'')]

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (H)  
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT SYWLHWVRQA PGKGLEWVGM 50  
 IDPSNSDTRF NPNFKDRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCATYR 100  
 SYVTPLDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150  
 YFPEPVTVSW NSGALTSQVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 200  
 ICNVNHKPSN TKVDKKEPK SCDKTHTCP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK 250  
 DTLMISRTEP VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300  
 TYRIVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350  
 YTLPPSREEM TKNQVLSLCA VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVVL 400  
 DSDGSFFLVS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera (L)  
 DIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCKSSQSLY YTSSQKNYLA WYQQKPGKAP 50  
 KLLIYWASTR ESGVPSRFSG SGSGTDFTLT ISSLQPEDFA TYQCQQYYAY 100  
 PWTFGQGTKV EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNFPYPREA 150  
 KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC 200  
 EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC 220

Hinge-CH2-CH3 / Charnière-CH2-CH3 / Bisagra-CH2-CH3 (H")  
 DKHTCTPCPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRPEVT CVVVDVSHED 50  
 PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK 100  
 CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLWCLVK 150  
 GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDL DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG 200  
 NVFSCVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK 227

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 Intra-H 22-96 146-202 263-323 369-427  
 Intra-H" 41"-101" 147"-205"  
 Intra-L 23"-94" 140"-200"  
 Inter-H-L 222-220'  
 Inter-H-H" 228-6" 231-9"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación  
 299, 77" unglycosylated as expressed in *Escherichia coli*

**orteronelem**

orteronelem

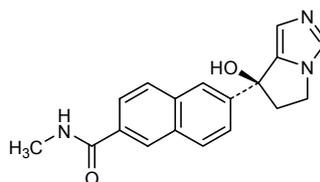
6-[(7S)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl]-  
*N*-methylnaphthalene-2-carboxamide

ortéronelem

6-[(7S)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl]-  
*N*-méthylnaphtalène-2-carboxamide

orteronelem

6-[(7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il]-  
*N*-metilnaftaleno-2-carboxamida

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>**pacritinibum**

pacritinib

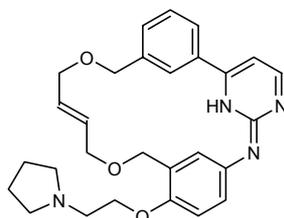
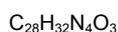
((2*E*,16*E*)-11-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-14,19-dioxa-  
 5,7,27-triazatetracyclo[19.3.1.1<sup>2,6</sup>.1<sup>8,12</sup>]heptacos-  
 1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaene

pacritinib

(16*E*)-11-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthoxy]-14,19-dioxa-  
 5,7,27-triazatétracyclo[19.3.1.1<sup>2,6</sup>.1<sup>8,12</sup>]heptacos-  
 1(24),2,4,6,8,10,12(26),16,21(25),22-décaène

pacritinib

((2*E*,16*E*)-11-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-14,19-dioxa-  
 5,7,27-triazatetraciclo[19.3.1.1<sup>2,6</sup>.1<sup>8,12</sup>]heptacos-  
 1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno



**plecanatidum**  
plecanatide

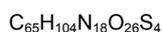
[3-glutamic acid(D&gt;E)]human uroguanylin (UGN)

plécanatide

[3-acide glutamique(D&gt;E)]uroguanyline humaine (UGN)

plecanatida

[3-ácido glutámico(D&gt;E)]uroguanilina humana (UGN)



NDECELCVNV ACTGCL

16

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure/ Posiciones de los puentes disulfuros  
4-12 7-15

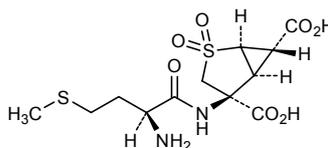
**pomaglumetadum methionilum**  
pomaglumetad methionil

(1*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-4-(L-methionylamino)-2,2-dioxo-2λ<sup>6</sup>-thiabicyclo[3.1.0]hexane-4,6-dicarboxylic acid

pomaglumétad méthionil

acide (1*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-4-(L-méthionylamino)-2,2-dioxo-2λ<sup>6</sup>-thiabicyclo[3.1.0]hexane-4,6-dicarboxylique

pomaglumetad metionilo

ácido (1*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-4-(L-metionilamino)-2,2-dioxo-2λ<sup>6</sup>-tiabíciclo[3.1.0]hexano-4,6-dicarboxílico

**ponatinibum**  
ponatinib

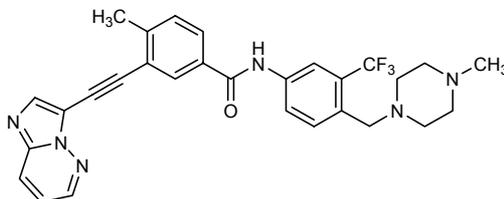
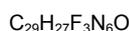
3-[2-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}benzamide

ponatinib

3-[2-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)éthynyl]-4-méthyl-*N*-{4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-3-(trifluorométhyl)phényl}benzamide

ponatinib

3-[2-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)etini]l]-4-metil-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}benzamida



**ponesumabum #**  
ponesumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-*[Homo sapiens* amyloid beta (A beta) peptide Aβ40], humanized monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-442) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV1-46\*02 (84.50%) -(IGHD)-IGHJ6\*01) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens*IGHG2\*01 CH2 A115>S (325), P116>S (326) (117-442)], (130-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV2-30\*01 (89.00%) -IGKJ5\*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (113'-219')]; (218-218":219-219":222-222":225-225")-tetrakisdisulfide dimer

ponesumab

immunoglobuline G2-kappa, anti-*[Homo sapiens* peptide amyloïde bêta (A bêta) Aβ40], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma2 (1-442) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV1-46\*02 (84.50%) -(IGHD)-IGHJ6\*01) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens*IGHG2\*01 CH2 A115>S (325), P116>S (326) (117-442)], (130-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV2-30\*01 (89.00%) -IGKJ5\*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (113'-219')]; dimère (218-218":219-219":222-222":225-225")-tétrakisdisulfure

ponesumab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[péptido amiloide beta de *Homo sapiens* (A beta) Aβ40], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma2 (1-442) [VH humanizada (*Homo sapiens*IGHV1-46\*02 (84.50%) -(IGHD)-IGHJ6\*01) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens*IGHG2\*01 CH2 A115>S (325), P116>S (326) (117-442)], (130-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens*IGKV2-30\*01 (89.00%) -IGKJ5\*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (113'-219')]; dímer (218-218":219-219":222-222":225-225")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYYTE AYYIHWVRQA PGQGLEWMGR 50
IDPATGNTKY APRLQDRVMT TRDTSSTVY MELSSLRSED TAVYYCASLY 100
SLPVYWGQGT TVTVSSASTK GPSVFLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP 150
EPVTVSWNSG ALTSGVHFFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS NFGTQTYTCN 200
VDHKPNSNPKV DKTVERKCCV ECPPCAPPV AGPSVFLFPP KPKDTLMISR 250
TPEVTCVVVD VSHEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTFRVVSV 300
LTVVHVDLWN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKTKGQPRE PQVYTLPPSR 350
EEMTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTFP PMLDSDGSFF 400
LYSKLTVDKS RWQGNVFSC SVMHEALHNS YTKSLSLSP GK 442

```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```

DVVMTQSPPLS LPVTLGQPAS ISCKSSQSL YSDAKTYLWN FQQRPGQSPR 50
RLIYQISRLD PGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLOQTHYP 100
VLFGGGTRLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYBREAK 150
VQWIKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNREGC 219

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	143-199	256-316	362-420
	22"-96"	143"-199"	256"-316"	362"-420"
Intra-L	23'-93'	139'-199''		
	23'''-93'''	139'''-199'''		
Inter-H-L	130-219'	130"-219''		
Inter-H-H	218-218"	219-219"	222-222"	225-225"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

292, 292"

**pracinostatum**

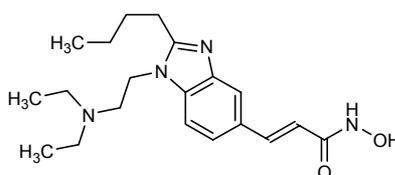
pracinostat

(2*E*)-3-{2-butyl-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl}-*N*-hydroxyprop-2-enamide

pracinostat

(2*E*)-3-{2-butyl-1-[2-(diéthylamino)éthyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl}-*N*-hydroxyprop-2-énamide

pracinostat

(2*E*)-3-{2-butyl-1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-bencimidazol-5-il}-*N*-hidroxyprop-2-enamidaC<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>**quizartinibum**

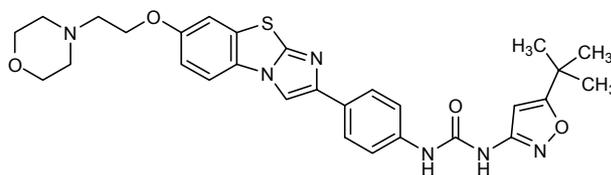
quizartinib

1-(5-*tert*-butyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-(4-{7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]imidazo[2,1-*b*][1,3]benzothiazol-2-yl}phenyl)urea

quizartinib

*N*-[5-*tert*-butyl-1,2-oxazol-3-yl]-*N'*-(4-{7-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]imidazo[2,1-*b*][1,3]benzothiazol-2-yl}phényl)urée

quizartinib

1-(5-*terc*-butil-1,2-oxazol-3-il)-3-(4-{7-[2-(morfolin-4-il)etoxi]imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il}fenil)ureaC<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S**radotinibum**

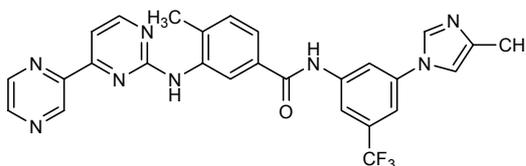
radotinib

4-methyl-*N*-[3-(4-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[[4-(pyrazin-2-yl)pyrimidin-2-yl]amino]benzamide

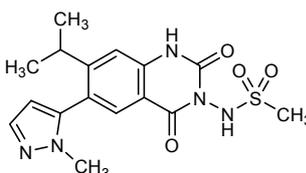
radotinib

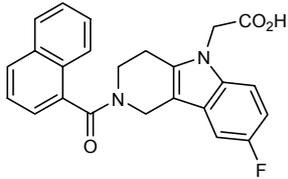
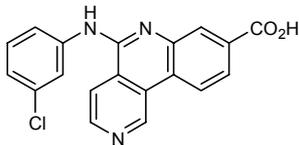
4-méthyl-*N*-[3-(4-méthyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(trifluorométhyl)phényl]-3-[[4-(pyrazin-2-yl)pyrimidin-2-yl]amino]benzamide

radotinib

4-metil-*N*-[3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[[4-(pirazin-2-il)pirimidin-2-il]amino]benzamidaC<sub>27</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O

radretumabum # radretumab	immunoglobulin scFv-CH dimer, anti-[ <i>Homo sapiens</i> fibronectin extra domain B (ED-B)], <i>Homo sapiens</i> monoclonal antibody fragment dimer of single chain (scFv) fused with the IGHE CH4; scFv-CH (1-357) [ <i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-23*01 (94.90%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-116)-12-mer linker (117-128)- <i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-20*01 (94.80%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (129-236)-5-mer linker (237-241)- <i>Homo sapiens</i> IGHE*01 CH4 (242-349)-8-mer linker (350-357)]; (357:357') disulfide dimer
radrétumab	immunoglobuline scFv-CH dimère, anti-[ <i>Homo sapiens</i> extra domaine B (ED-B) de la fibronectine], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal fragment dimère de scFv fusionné au CH4 de l'IGHE; scFv-CH (1-357) [ <i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-23*01 (94.90%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-116)-12-mer linker (117-128)- <i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-20*01 (94.80%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (129-236)-5-mer linker (237-241)- <i>Homo sapiens</i> IGHE*01 CH4 (242-349)-8-mer linker (350-357)]; dimère (357:357')
radretumab	inmunoglobulina scFv-CH dímero, anti-[ <i>Homo sapiens</i> extra dominio B (ED-B) de la fibronectina], fragmento de anticuerpo monoclonal de <i>Homo sapiens</i> dímero de scFv fusionado con el CH4 del IGHE; scFv-CH (1-357) [ <i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-23*01 (94.90%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-116)-dodecámero de conexión (117-128)- <i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-20*01 (94.80%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (129-236)-pentámero de conexión (237-241)- <i>Homo sapiens</i> IGHE*01 CH4 (242-349)-octámero de conexión (350-357)]; dímero (357:357') disulfuro
	<p>scFv-CH chain / Chaîne scFv-CH / Cadena scFv-CH</p> <pre> EVQLLESQGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SFSMSWVRQA PGKGLEWVSS 50 ISGSSGTTYI ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKPF 100 PYFDYWGQGT LVTVSSGDGS SGGSGGASEI VLTQSPGTLN LSPGERATLS 150 CRASQSVSSS FLAWYQQKPG QAPRLLIYYA SSRATGIPDR FSGSGSGTDF 200 TLTISRLEPE DFAVYCYQQT GRIPPTFGQG TKVEIKSGGS GGPRAAPEVY 250 AFATPEWPGS RDKRTLACL I QNFMPEDISV QWLHNEVQLP DARHSTTQPR 300 KTKGSGFVVF SRLEVTRAEW EQKDEFICRA VHEAASPSQT VQRAVSNVPE 350 SSRRGGC 357 </pre> <p>Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro</p> <p>Intra-chain 22-96 151-217 268-328  22'-96' 151'-217' 268'-328'</p> <p>Inter-chain 357-357'</p>
selurampanelum selurampanel	<i>N</i> -[6-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-7-(propan-2-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2 <i>H</i> )-yl]methanesulfonamide
sélurampanel	<i>N</i> -[6-(1-méthyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-7-(propan-2-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2 <i>H</i> )-yl]méthanesulfonamide
selurampanel	<i>N</i> -[6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-7-(propan-2-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2 <i>H</i> -il)]metanosulfonamida

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

<b>setiprantum</b> setiprant	[8-fluoro-2-(naphthalene-1-carbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5H-pyrido[4,3-b]indol-5-yl]acetic acid
sétiprant	acide 2-[8-fluoro-2-(naphthalén-1-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tétrahydro-5H-pyrido[4,3-b]indol-5-yl]acétique
setiprant	ácido {8-fluoro-2-(naftalen-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-b]indol-5-il}acético
	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
	
<b>silmitasertibum</b> silmitasertib	5-[(3-chlorophenyl)amino]benzo[c][2,6]naphthyridine-8-carboxylic acid
silmitasertib	acide 5-[(3-chlorophényl)amino]benzo[c][2,6]naphthyridine-8-carboxylique
silmitasertib	ácido 5-[(3-clorofenil)amino]benzo[c][2,6]naftiridina-8-carboxílico
	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
	
<b>simoctocogum alfa #</b> simoctocog alfa	B-domain deleted human coagulation factor VIII; [749-glutamine,750-alanine-751-tyrosine-753-tyrosine-754-arginine-755-arginine-756-glycine]human coagulation factor VIIIa heavy chain-(1-756)-peptide (containing F5/8 type A 1 and A 2 domains) fusion protein with human coagulation factor VIIIa light chain, glycosylated
simoctocog alfa	facteur VIII de coagulation humain dont le domaine B a été supprimé; [749-glutamine,750-alanine-751-tyrosine-753-tyrosine-754-arginine-755-arginine-756-glycine]chaîne lourde du facteur VIIIa de coagulation humain-(1-756)-peptide (contenant les domaines F5/8 type A 1 and A 2) protéine de fusion avec la chaîne légère du facteur VIIIa de coagulation humain glycosylé
simoctocog alfa	factor VIII de coagulación humano cuyo dominio B se ha suprimido; [749-glutamina,750-alanina-751-tirosina-753-tirosina-754-arginina-755-arginina-756-glicina]cadena pesada del factor VIIIa de coagulación humano-(1-756)-péptido (contiene los dominios F5/8 tipo A 1 y A 2) proteína de fusión con la cadena ligera del factor VIIIa de coagulación humano glicosilado

C<sub>7459</sub>H<sub>11338</sub>N<sub>1992</sub>O<sub>2188</sub>S<sub>68</sub> (peptide)

ATRRYYLAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTLL 50  
 FVEFTDHLFN IAKPRPPWGM LLGPTIQAEV YDTVVIITLKN MASHPVSLHA 100  
 VGVSYWKASE GAEDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150  
 PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTO TLHKPILFLFA 200  
 VFDEGKSWHS ETKNLSMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLFGLIGCHR 250  
 KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTL 300  
 MDLGQFLLCF HISSHQHDGM EAYVKVDSQP EEPQLRMKNN EEAEDYDDL 350  
 TDSEMDVVRV DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL 400  
 APDDRSYKSO YLNNGPQRIG RKYKVRVFM YTDFTFKTRE AIQHESSGLG 450  
 PLYLGEVGDV LLIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRFYLSRR LPKGKHLKD 500  
 FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSFVNME RDLASGLIGP 550  
 LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFVSVD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG 600  
 VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS 650  
 VFFSGYTPKH KMYEDTTLT FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR 700  
 GMTALLKVSS CDKNTGDYVE DSYEDISAYL LSKNNALEPR SFSQNSRHA 750  
 YRYYRGEITR TTLQSDQEEI DYDDTISVEM KKEDFDIYDE DENQSPRSFQ 800  
 KKTRHYFIAA VERLWDYQMS SSPHVLNRRA QSGSVQPFKK VVFQEFDTGS 850  
 FTQPLYRGEL NEHLGLLGPY IRAEVEDNIM VTFRNQASRP YSFYSSLISY 900  
 EEDQRQGAEP RKNFVKPNET KTYFWKVQHH MAPTKDEFDC KAWAYFSDVD 950  
 LEKDVHSGLI GPLLVCHTNT LNPAGHQVTV VQEFALFFTI FDETKSWYFT 1000  
 ENMERNCRAP CNIQMEDPTF KENYRFHAIN GYIMDTLPLG VMAQQRIRW 1050  
 YLLSMGNSNEN IHSIHFSGHV FTVRKKEEYK MALYNLYPGV FETVEMPSK 1100  
 AGIWRVECLI GEHLHAGMST LFLVYSNKCQ TPLGMASGHI RDFQITASGQ 1150  
 YGQWAPKLAR LHYSGSINAW STKEPFSWIK VDILLAPMI IH GIKTQGARQK 1200  
 FSSLYISQFI IMYSLDGKKW QTYRGNSTGT LMFVFGNVD SGIKHNINFP 1250  
 PIARYIRLH PTHYSIRSTL RMELMGCDLN SCSMPLGMES KAISDAQITA 1300  
 SSYFTNMFAT WSPSKARLHL QGRSNAWRPQ VNNPKEWLQV DFQKTMKVTG 1350  
 VTTQGVKSLT TSMYVKEFLI SSSQDGHQWT LFFQNGKVKV FQGNQDSFTP 1400  
 VVNSLDPPLL TRYLRHHPQS VVHQIALRME VLGCEAQDLY 1440

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 153-179 248-329 528-554 630-711 940-966 1007-1011 1129-1277 1282-1434

Sulfated residues (Y) / Résidus sulfatés (Y) / Reíduos sulfatados (Y)  
 Tyr-346 Tyr-718 Tyr-719 Tyr-723 Tyr-772 Tyr-788

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)  
 Asn-41 Asn-239 Asn-918 Asn-1226

**talimogenum laherparepvecum #**

talimogene laherparepvec

recombinant replicating *Herpes simplex* type -1 virus vector, with ICP47 and both copies of ICP34.5 genes deleted, expressing human granulocyte macrophage colony stimulating factor (hGM-CSF) in the ICP34.5 loci

talimogène laherparépvec

vecteur viral *Herpes simplex* type 1 répliquant avec délétion du gène ICP47 et des deux copies du gène ICP34.5, exprimant le facteur humain de développement des polynucléaires et des macrophages (hGM-CSF) dans les loci ICP34.5

talimogén laherparepvec

vector virus del *Herpes simplex* tipo-1 replicante recombinante con delección del gen ICP47 y las dos copias del gen ICP34.5, que expresa el factor humano estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (hGM-CSF) in los loci ICP34.5

**tedizolidum**

tedizolid

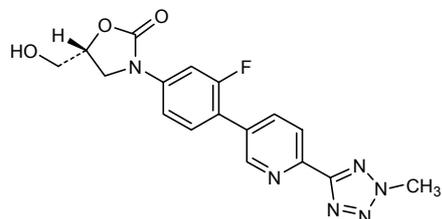
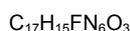
(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-one

tédzolid

(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-méthyl-2H-tétrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phényl}-5-(hydroxyméthyl)-1,3-oxazolidin-2-one

tedizolid

(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il]fenil}-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidina-2-ona

**telotristatum**

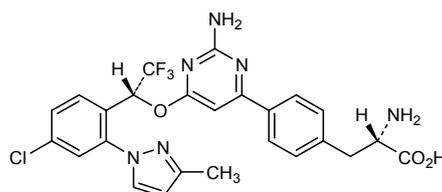
telotristat

4-(2-amino-6-((1*R*-1-[4-chloro-2-(3-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl) phenyl]-2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl)-L-phenylalanine

télotristat

4-(2-amino-6-((1*R*)-1-[4-chloro-2-(3-méthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phényl]-2,2,2-trifluoroéthoxy)pyrimidin-4-yl)-L-phénylalanine

telotristat

4-(2-amino-6-((1*R*-1-[4-cloro-2-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-L-fenilalanina**tregalizumabum #**

tregalizumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD4 (T cell surface antigen T4/Leu-3, p55)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-454) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-15\*06 (77.80%) -(IGHD)-IGHJ5\*01) [8.10.15] (1-124) -*Homo sapiens*IGHG1\*01 (125-454)], (227-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV4-1\*01 (80.20%) -IGKJ1\*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (112'-218')]; (233-233":236-236")-bisdisulfide dimer

trégalizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD4 (antigène de surface T4/Leu-3 de cellule T, p55)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1(1-454) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-15\*06 (77.80%) -(IGHD)-IGHJ5\*01) [8.10.15] (1-124) -*Homo sapiens*IGHG1\*01 (125-454)], (227-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV4-1\*01 (80.20%) -IGKJ1\*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (112'-218')]; dimère (233-233":236-236")-bisdisulfure

tregalizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[CD4 de *Homo sapiens* (antígeno de superficie T4/Leu-3 de célula T, p55)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1(1-454) [VH humanizada (*Homo sapiens*IGHV3-15\*06 (77.80%) -(IGHD)-IGHJ5\*01) [8.10.15] (1-124) -*Homo sapiens*IGHG1\*01 (125-454)], (227-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens*IGKV4-1\*01 (80.20%) -IGKJ1\*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (112'-218')]; dimero (233-233":236-236")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada  
 EEQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFSFS DCRMYWLRQA PGKLEWIGV 50  
 ISVKSENLYGA NYAESVGRGF TISRDDSKNT VYLQMNLSKT EDTAVVYCSA 100  
 SYRYRVDGAW FAYWGGQTLV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG 150  
 CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPFV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL 200  
 GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPCCPAPE LLGGPSVFLF 250  
 FPKPKDTLMI SRTPETCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNKTKPRE 300  
 EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP 350  
 REPQVYTLPP SRDELTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT 400  
 TTPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKLSLS 450  
 SPGK 454

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera  
 DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCRASKSVS TSGYSYIYWV QOKPGQPPKL 50  
 LIYLASILEL GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQHSRELPW 100  
 TFGQGTQVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCCL NNFYPREAKV 150  
 QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLV STLTLSKADY EKHKVYACEV 200  
 THQGLSSPVT KSFNRGEC 218

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 Intra-H 22-98 151-207 268-328 374-432  
 22"-98" 151"-207" 268"-328" 374"-432"  
 Intra-L 23'-92' 138'-198"  
 23"'-92'" 138"'-198'"  
 Inter-H-L 227'-218' 227"-218"  
 Inter-H-H 233-233" 236-236"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación  
 304, 304"

turoctocogum alfa #  
 turoctocog alfa

human coagulation factor VIII-(1-750)-(1638-2332)-peptide,  
 glycosylated

turoctocog alfa

facteur VIII de coagulation humain-(1-750)-(1638-2332)-peptide  
 glycosylé

turoctocog alfa

factor VIII de coagulación humano-(1-750)-(1638-2332)-péptido  
 glicosilado

C<sub>7480</sub>H<sub>11379</sub>N<sub>1999</sub>O<sub>2194</sub>S<sub>68</sub> (peptide)

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPSFPFF NTSVVYKKTLL 50  
 FVEFTDHLFN IAKPRPFWMG LLGPTIQAEV YDVTVITLKN MASHPVSLSHA 100  
 VGVSYWKASE GAEDDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150  
 PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA 200  
 VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR 250  
 KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEIIP ITFLTAQTL 300  
 MDLQGFLLFC HISSHQHDM EAYVKVDSCP EEPQLRMKN EEAEDYDDDL 350  
 TDSEMDVVRV DDDNSPSPFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAEE EDWDYAPLV 400  
 APDDRSYKQS YLNNQPQIRG RYKVKVRFMA YDDETFKTE AIQHSGLIG 450  
 PLYGVEVGDV LLIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRLYSRR LPKGVKHLKD 500  
 FPILPGEIFK YKWTVTVDG PTKSDPRCLT RYSSFVNME RDLASGLIGP 550  
 LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILPSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAC 600  
 VQLEDDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDPLS 650  
 VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL PFFSGETVFM SMENPGLWL GCHNSDFRNR 700  
 GMTALLKVS CDKNTGDYIE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHP 750  
 QNPPVLKRKH REITRTTLQS DQEEIDYDDT ISVEMKKEFD DIYDEDENQ 800  
 PRSFQKTRH YFIAAVERLW DYGMSSPHV LRNRASQSGV PQFKKVVFPQ 850  
 FTDSGFTQPL YRGELEHNLG LLGPYIRAEV EDNIMVTFRN QASRPYSPYS 900  
 SLISYEEDQR QGAEPKKNFV KPNETKTYFW KVQHMAPTK DEFDCWAYAY 950  
 FSDVDLEKDV HSLGIGPLL CHNTNLNPAH GRQVTVQEFV LFFTFIDETK 1000  
 SWYFTENMER NCRAPCNIQM EDPTFKENYR FHAINGYIMD TLPGLVMAQD 1050  
 QRIRWYLLSM GSNENIHSIH FSGHVFTVRK KEEYKMALYN LYPGVETVE 1100  
 MLPSKAGIWR VECLIGEHLH AGMSTLFLVY SNKQTPPLM ASGHIRDFOI 1150  
 TASGQYGQWA PKLARLHYSG SINAWSTKEP FSWIKVDLLA PMIIHGKIQ 1200  
 GARQFSSLY ISQFIIMYSL DGKKWQTYRG NSTGTLMVFF GNVDSGSIKH 1250  
 NIFNPIIAR YIRLHPHTYS IRSTLRMELM GCDLNSCSMP LGMESKAI 1300  
 AQITASSYFT NMFATWSPSK ARLHLQGRSN AWRPQVNNPK EWLQVDFQKT 1350  
 MKVTGVTTQG VKSLTSMYV KEFLISSQD GHQWTLFFQN GKVKVQGNQ 1400  
 DSFTFVVNSL DPPLLTRYLR IHPQSVWHQI ALRMEVLGCE AQDLY 1445

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 153-179 248-329 528-554 630-711 945-971 1012-1016 1134-1282 1287-1439

Sulfated residues (Y) / Résidus sulfatés (Y) / Residuos sulfatados (Y)  
 Tyr-346 Tyr-718 Tyr-719 Tyr-723 Tyr-777 Tyr-793

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)  
 Asn-41 Asn-239 Asn-923 Asn-1231

**ublituximabum #**

ublituximab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membrane-spanning 4-domains subfamily A member 1, B lymphocyte surface antigen B1, leukocyte surface antigen Leu-16, Bp35, CD20), chimeric monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-448) [*Mus musculus* VH (IGHV1-12\*01 - (IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (119-448)], (221-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-72\*01 -IGKJ1\*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (107'-213')]; (227-227'':230-230'')-bisdisulfide dimer

ublituximab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membre 1 de la sous-famille A avec 4 transmembrane regions, antigène de surface B1 des lymphocytes B, antigène de surface Leu-16 des leucocytes, Bp35, CD20), anticorps monoclonal chimérique; chaîne lourde gamma1 (1-448) [*Mus musculus* VH (IGHV1-12\*01 - (IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (119-448)], (221-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-72\*01 -IGKJ1\*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (107'-213')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure

ublituximab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[MS4A1 de *Homo sapiens* (miembro 1 de la subfamilia A con 4 regiones , transmembrana , antígeno de superficie B1 de linfocitos B, antígeno de superficie Leu-16 de leucocitos, Bp35, CD20), anticuerpo monoclonal quimérico; cadena pesada gamma1 (1-448) [*Mus musculus* VH(IGHV1-12\*01 - (IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (119-448)], (221-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-72\*01 -IGKJ1\*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (107'-213')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro

## Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```

QAYLQQSGAE LVRPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHVVKQT PRQGLEWIGG 50
IYPGNGDTSY NQRFK GKATL TVGKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYFCARYD 100
YNYAMDYWGQ GTSVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSVHT FPAVLQSSGL YSLSSVTVTP SSSLGQTYYI 200
CNVNHKPSNT KVDKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPET TCVVVDVSH EDEPKFNWYV DGEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDEL TKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQFEN NYKTTTTPVLD 400
SDGSFPLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNYTQK SLSLSPGK 448

```

## Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```

QIVLSQSPAI LSASPGKVT MTCRASSSVS YMHVYQQKPG SSPKPIYAT 50
SNLASGVPAR FSGSGSTSY SFTISRVEAE DAATYQCQW TFPNPTFGGG 100
TRLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC 213

```

## Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```

Intra-H 22-96 145-201 262-322 368-426
          22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"
Intra-L 23'-87' 133'-193'
          23'"-87'" 133'"-193'"
Inter-H-L 221-213' 221"-213'"
Inter-H-H 227-227" 230-230"

```

## N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

298, 298"

**urelumabum #**

urelumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF9 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, 4-1BB, T cell antigen ILA, CD137)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;  
gamma4 heavy chain (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34\*01 (92.80%) -(IGHD)-IGHJ2\*01) [8.7.15] (1-121) -IGHG4\*01 hinge S10>P (229) (122-448)], (135-216')-disulfide with kappa light chain (1'-216') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11\*01 (100.00%) -IGKJ4\*01 G119>C) [6.3.11] (1'-109') -IGKC1\*01 (110'-216')]; (227-227'':230-230'')-bisdisulfide dimer

urélumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF9 (membre 9 de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale, 4-1BB, antigène ILA de lymphocyte T, CD137)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;  
chaîne lourde gamma4 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34\*01 (92.80%) -(IGHD)-IGHJ2\*01) [8.7.15] (1-121) -IGHG4\*01 charnière S10>P (229) (122-448)], (135-216')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-216') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11\*01 (100.00%) -IGKJ4\*01 G119>C) [6.3.11] (1'-109') -IGKC1\*01 (110'-216')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure

urelumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[TNFRSF9 de *Homo sapiens* (miembro 9 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, 4-1BB, antígeno ILA de linfocito T, CD137)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;  
cadena pesada gamma4 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34\*01 (92.80%) -(IGHD)-IGHJ2\*01) [8.7.15] (1-121) -IGHG4\*01 bisagra S10>P (229) (122-448)], (135-216')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-216') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11\*01 (100.00%) -IGKJ4\*01 G119>C) [6.3.11] (1'-109') -IGKC1\*01 (110'-216')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro

## Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```

QVQLQQWAG LLKPSETLSL TCAVYGGSF S GYYWSWIRQS PEKGLEWIGE 50
INHGQVVTYN PSLESRTVIS VDTSKNQFSL KLSVTAADT AVYYCARDYG 100
PGNYDWYFDL WGRGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSV VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK 200
TYTCNVDPKPT SNTKVDKRVV SKYGPCCPPC PAPEFLGGPS VFLFPFKPKD 250
TLMISRTPV TCVVVDVDSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST 300
YRVVSVLTVL HQDNLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQFEN NYKTTTPVLD 400
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGLK 448

```

## Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD 50
ASNRRATGIPA RFGSGSGGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPPALTF 100
CGGTRKVEIKR TVAAPSVEFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREKAVQW 150
KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSLST LTLKADYK HKVYACEVTH 200
QGLSSPVTKS FNRGEC 216

```

## Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-95 148-204 262-322 368-426  
22"-95" 148"-204" 262"-322" 368"-426"

Intra-L 23'-88' 136'-196'  
23'''-88''' 136'''-196'''

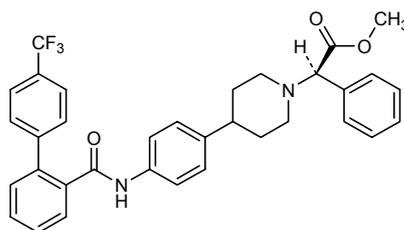
Inter-H-L 135-216' 135"-216"

Inter-H-H 227-227" 230-230"

## N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

298, 298"

<b>usistapidum</b> usistapide	methyl (2S)-2-phenyl-2-[4-(4-{4'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamido}phenyl)piperidin-1-yl]acetate
usistapide	(+)-(2S)-2-phényl-2-[4-[4-({4'-(trifluorométhyl)-[1,1'-biphényl]-2-yl]carbonyl)amino]phényl]pipéridin-1-yl]acétate de méthyle
usistapida	(2S)-2-fenil-2-[4-(4-{4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamido}fenil)piperidin-1-il]acetato de metilo
	C <sub>34</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>



<b>vesencumabum #</b> vesencumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[ <i>Homo sapiens</i> NRP1 (neuropilin 1, NRP, vascular endothelial cell growth factor 165 receptor, VEGF165 receptor, VEGF165R, CD304) extracellular domain], <i>Homo sapiens</i> monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-453) [ <i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-23*04 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*01 CH3 D12>E (362), L14>M (364) (124-453)], (226-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [ <i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-39*01 (89.50%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (232-232":235-235")-bisdisulfide dimer
vésencumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[ <i>Homo sapiens</i> NRP1 (neuropiline 1, NRP, récepteur de l'isoforme 165 du facteur de croissance des cellules endothéliales vasculaires, récepteur du VEGF165, VEGF165R, CD304) domaine extracellulaire], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-453) [ <i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-23*04 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*01 CH3 D12>E (362), L14>M (364) (124-453)], (226-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [ <i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-39*01 (89.50%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (232-232":235-235")-bisdisulfure
vesencumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[NRP1 de <i>Homo sapiens</i> (neuropilina 1, NRP, receptor de la isoforma 165 del factor de crecimiento de células endoteliales vasculares, receptor de VEGF165, VEGF165R, CD304) dominio extracelular], anticuerpo monoclonal de <i>Homo sapiens</i> ; cadena pesada gamma1 (1-453) [VH de <i>Homo sapiens</i> (IGHV3-23*04 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*01 CH3 D12>E (362), L14>M (364) (124-453)], (226-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [ <i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-39*01 (89.50%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada  
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMSWVRQA PGKGLEWVSQ 50  
 ISPAGGYTNY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARGE 100  
 LPYYRMSKVM DWVWQGTLLV VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150  
 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAPL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200  
 TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP 250  
 PKPKDTLMIS RTPVETCVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300  
 QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQFR 350  
 EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQFENNYKTT 400  
 PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSMHEALHN HYTQKSLSL 450  
 PGK 453

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera  
 DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCRASQYFS SYLAWYQQKP GKAPKLLIYG 50  
 ASSRASGVPS RFGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYYCQQ YLGSPPFPQG 100  
 GTKVEIKRTV AAPSVEFIPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150  
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSK STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200  
 LSSPVTKSFN RGEC 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 Intra-H 22-96 150-206 267-327 373-431  
 22"-96" 150"-206" 267"-327" 373"-431"  
 Intra-L 23"-88" 134"-194"  
 23"-88" 134"-194"  
 Inter-H-L 226-214' 226"-214"  
 Inter-H-H 232-232" 235-235"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación  
 303, 303"

**vidupiprantum**

vidupiprant

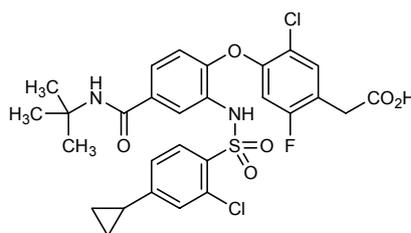
{4-[4-(*tert*-butylcarbamoyl)-2-(2-chloro-4-cyclopropylbenzenesulfonamido)phenoxy]-5-chloro-2-fluorophenyl}acetic acid

vidupiprant

acide {4-[4-(*tert*-butylcarbamoyl)-2-(2-chloro-4-cyclopropylbenzènesulfonamido)phénoxy]-5-chloro-2-fluorophényl}acétique

vidupiprant

ácido {4-[4-(*terc*-butilcarbamoil)-2-(2-cloro-4-ciclopropilbencenosulfonamido)fenoxi]-5-cloro-2-fluorofenil}acético

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S**vosaroxinum**

vosaroxin

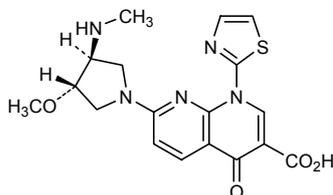
7-[(3*S*,4*S*)-3-methoxy-4-(methylamino)pyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1-(1,3-thiazol-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid

vosaroxine

acide 7-[(3*S*,4*S*)-3-méthoxy-4-(méthylamino)pyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1-(1,3-thiazol-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphtyridine-3-carboxylique

vosaroxina

ácido 7-[(3*S*,4*S*)-4-(metilamino)-3-metoxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS  
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES  
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

**Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 51**  
**Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 51**  
**Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 51**  
*(WHO Drug Information, Vol. 18, No. 1, 2004)*

p. 86 **cantuzumabum mertansinum#**  
 cantuzumab mertansine  
 cantuzumab mertansine  
 cantuzumab mertansina

replace the description and the structure by the following ones  
 remplacer la description et la structure par les suivantes  
 sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MUC1 sialylated carbohydrate, tumour-associated (CA242, cancer antigen 242)], humanized monoclonal antibody conjugated to maytansinoid DM1;  
 gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV7-4-1\*02 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ2\*01 R120>Q (111), L123>T (114)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (120-449)], (222-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-28\*01 (82.00%) -IGKJ3\*01 V124>L (109), D125>E (110), I126>L (111)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (113'-219')]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer; conjugated, on an average of 4 lysyl, to maytansinoid DM1 [*N*<sup>2</sup>-deacetyl-*N*<sup>2</sup>-(3-mercapto-1-oxopropyl)-maytansine] via the reducible SPP linker [*N*-succinimidyl 4-(2-pyridyldithio)pentanoate] For the *mertansine* part, please refer to the document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*"\*

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* glycane sialylé de MUC1, associé à des tumeurs (CA242, antigène du cancer 242)], anticorps monoclonal humanisé conjugué au maytansinoïde DM1;  
 chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV7-4-1\*02 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ2\*01 R120>Q (111), L123>T (114)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (120-449)], (222-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV2-28\*01 (82.00%) -IGKJ3\*01 V124>L (109), D125>E (110), I126>L (111)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (113'-219')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure; conjugué, sur 4 lysyl en moyenne, au maytansinoïde DM1 [*N*<sup>2</sup>-déacétyl-*N*<sup>2</sup>-(3-mercapto-1-oxopropyl)-maytansine] via le linker SPP réductible [4-(2-pyridyldithio)pentanoate de *N*-succinimidyde]  
 Pour la partie *mertansine*, veuillez vous référer au document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*"\*

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[glicano sialilado de MUC1 de *Homo sapiens*, asociado a tumores (CA242, antígeno del cáncer 242)], anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con el maitansinoide DM1; cadena pesada gamma1 (1-449) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV7-4-1\*02 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ2\*01 R120>Q (111), L123>T (114)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (120-449)], (222-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV2-28\*01 (82.00%) -IGKJ3\*01 V124>L (109), D125>E (110), I126>L (111)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (113'-219')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro; conjugado, por término medio, en 4 grupos lisil, con el maitansinoide DM1 [ $N^2$ -desacetil- $N^2$ -(3-mercapto-1-oxopropil)-maitansina] mediante el espaciador SPP reducible [4-(2-piridilditio)pentanoato de *N*-succinimidilo]

Para la *mertansina*, por favor, consulten el documento "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

#### cantuzumab/ cantuzumab / cantuzumab

##### Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQSGAE	VKKPGETVKI	SCKASDYTFT	YYGMNWKQA	PGQGLKWMGW	50
IDTTTGEPTY	AQKFQGRIF	SLETSASTAY	LQIKSLKSED	TATYFCARRG	100
PYNWYFDVWG	QGTTVTVSSA	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD	150
YFPEPVTVSW	NSGALTSGVH	TFPAVLQSSG	LYSLSSVVTV	PSSSLGTQTY	200
ICNVNHKPSN	TKVDKKEPEK	SCDKTHTCPP	CPAPELLGGP	SVFLFPPKPK	250
DTLMISRTP	VTCVVDVSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQYNS	300
TYRIVSVLTV	LHQDNLNGKE	YKCKVSNKAL	PAPIEKTISK	AKGQPREPQV	350
YTLPPSRDEL	TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEVESNGQPE	NNYKTTPPVL	400
DSGDSFFLYS	KLTVDKSRWQ	QGNVFCSSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSPGK	449

##### Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIVMTQSPLS	VPVTPGEPVS	ISCRSSKSL	HSNGNTYLYW	FLQRPGQSPQ	50
LLIYRMSNLV	SGVPRDFSGS	GSGTAFTLRI	SRVEAEDVGV	YYCLQHLEY	100
FTFGPGTKLE	LKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVCL	LNNFYPREAK	150
VQWVKVDNAL	SGNSQESVTE	QDSKDSYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE	200
VTHQGLSSPV	TKSFNRGEC				219

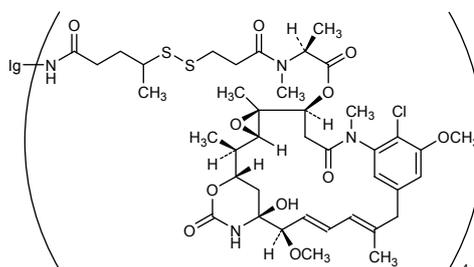
##### Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	146-202	263-323	369-427
	22"-96"	146"-202"	263"-323"	369"-427"
Intra-L	23-93'	139'-199'		
	23"'-93'"	139"'-199'"		
Inter-H-L	222-219'	222"-219'"		
Inter-H-H	228-228"	231-231"		

##### N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

299, 299"

#### mertansine / mertansine / mertansina



cantuzumab = Ig(NH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>

**Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 65**  
**Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 65**  
**Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 65**  
*(WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, 2011)*

p. 84	<b>samalizumabum #</b> samalizumab samalizumab samalizumab	replace the description by the following one remplacer la description par la suivante sustitúyase la descripción por la siguiente  immunoglobulin G2/4-kappa, anti-[ <i>Homo sapiens</i> CD200 (OX-2)], humanized monoclonal antibody; gamma2/4 heavy chain (1-442) [humanized VH ( <i>Homo sapiens</i> IGHV1-69*01 (73.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (112), V124>L (113)) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG2*01 CH1-hinge-CH2 1.6-1.1 (118-232)- IGHG4*01 CH2 1-125, CH3 1-129 K130>del (233-442)], (131-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA ( <i>Homo sapiens</i> IGKV1-33*01 (81.10%) -IGKJ2*01 Q120>G (100)) [6.3.9] (1'-107') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (108'-214')]; (219-219":220-220":223-223":226-226")-tetrakisdisulfide dimer  immunoglobuline G2/4-kappa, anti-[ <i>Homo sapiens</i> CD200 (OX-2)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma2/4 (1-442) [VH humanisé ( <i>Homo sapiens</i> IGHV1-69*01 (73.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (112), V124>L (113)) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG2*01 CH1-charnière-CH2 1.6-1.1 (118-232)- IGHG4*01 CH2 1-125, CH3 1-129 K130>del (233-442)], (131-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé ( <i>Homo sapiens</i> IGKV1-33*01 (81.10%) -IGKJ2*01 Q120>G (100)) [6.3.9] (1'-107') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (108'-214')]; dimère (219-219":220-220":223-223":226-226")-tétrakisdisulfure  inmunoglobulina G2/4-kappa, anti-[ <i>Homo sapiens</i> CD200 (OX-2)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma2/4 (1-442) [humanizado VH ( <i>Homo sapiens</i> IGHV1-69*01 (73.50%) - (IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (112), V124>L (113)) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG2*01 CH1-bisagra-CH2 1.6-1.1 (118-232)- IGHG4*01 CH2 1-125, CH3 1-129 K130>del (233-442)], (131-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizada( <i>Homo sapiens</i> IGKV1-33*01 (81.10%) -IGKJ2*01 Q120>G (100)) [6.3.9] (1'-107') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (108'-214')]; dímero (219-219":220-220":223-223":226-226")-tetrakisdisulfuro
p. 95	<b>vorapaxarum</b> vorapaxar	replace the chemical name by the following  ethyl [(1 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>aR</i> ,9 <i>S</i> ,9 <i>aS</i> )-9-((1 <i>E</i> )-2-[5-(3-fluorophenyl)pyridin-2-yl]ethen-1-yl)-1-methyl-3-oxododecahydronaphtho[2,3- <i>c</i> ]furan-6-yl]carbamate

\* *"INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups & others"* document available at / document disponible à / documento disponible en :

<http://www.who.int/medicines/services/inn/publication/en/index.html>

# Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/>

# Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/>

# Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>

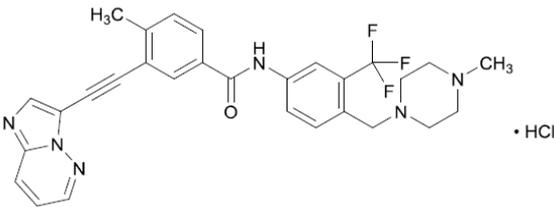
**Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales**

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

### 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	3-[2-(イミダゾ[1,2- <i>b</i> ]ピリダジン-3-イル)エチニル]-4-メチル- <i>N</i> -{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}ベンズアミド 一塩酸塩 及びその製剤				
構造式					
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 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				
用法・用量	通常，成人にはポナチニブとして 45 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，患者の状況により適宜減量する。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原体：ポナチニブ塩酸塩 製剤：アイクルシグ錠 15 mg（1 錠中，ポナチニブ塩酸塩 16.03 mg（ポナチニブとして 15 mg）を含有）				
毒性	単 回				
	動物種	投与経路		概略致死量 (mg/kg)	
	マウス	経口		500 <, < 1000	
	ラット	経口		30	
	サル	経口		45 <	
動物種	反 復				
	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見

	ラット	28 日間	経口	0, 1.5, 3, 6	< 1.5	<p>≥ 1.5 mg/kg/日：死亡例又は瀕死例あり，好中球数・単球数・好酸球数の増加，リンパ球数の減少</p> <p>≥ 3 mg/kg/日：体重増加量の減少，摂餌量の減少，粗毛，削瘦，冷感，眼・鼻・顔面・前肢のポルフィリン着色，排便減少，尿による汚れ，フレーク状乾燥皮膚，大腿骨骨端軟骨板の軟骨過形成</p> <p>6 mg/kg/日：食欲不振，嗜眠，円背位，骨髄過形成，前胃部の扁平上皮過角化，粘膜下浮腫，腺胃部及び前胃部の粘膜壊死，胸腺壊死</p>														
		6カ 月間	経口	0, 0.25, 0.75, 2	0.25	<p>≥ 0.75 mg/kg/日：死亡例又は瀕死例あり，体重・摂餌量の減少，好中球数・単球数・好酸球数の増加，胸腺のリンパ球枯渇，大腿骨骨端軟骨板の軟骨細胞数減少，大腿骨骨梁骨の減少</p> <p>2 mg/kg/日：BUN・クレアチニンの上昇，アルブミン・グロブリン・総タンパクの低下，尿タンパクの上昇，慢性進行性腎症の出現頻度及び程度上昇</p>														
	サル	28 日間	経口	0, 1, 2.5, 5	1	<p>≥ 1 mg/kg/日：体重減少，収縮期新雑音</p> <p>≥ 2.5 mg/kg/日：摂餌量減少，フレーク状乾燥皮膚，皮膚紅斑，甲状腺の濾胞萎縮</p> <p>5 mg/kg/日：瀕死例あり，眼漏，甲状腺ホルモン T3 低下・T4 上昇，TSH 上昇，膵臓の腺房細胞壊死・間質浮腫</p>														
		6カ 月間	経口	0, 0.25, 0.75, 2	< 0.25	≥ 0.25 mg/kg/日：ALT・AST の可逆的上昇														
副作用 (臨床検査値 の異常を含む)	<p>○国内第 I/II 相試験 (AP24534-11-106) で認められた副作用</p> <table border="0"> <tr> <td>副作用発現率</td> <td>34/35=97.1%</td> </tr> <tr> <td>副作用の種類</td> <td>例数</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>血小板数減少</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>高血圧</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>リパーゼ増加</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>好中球数減少</td> <td>10 等</td> </tr> </table>						副作用発現率	34/35=97.1%	副作用の種類	例数	発熱	17	血小板数減少	16	高血圧	13	リパーゼ増加	11	好中球数減少	10 等
副作用発現率	34/35=97.1%																			
副作用の種類	例数																			
発熱	17																			
血小板数減少	16																			
高血圧	13																			
リパーゼ増加	11																			
好中球数減少	10 等																			
副作用	○海外第 II 相試験 (AP24534-10-201) で認められた副作用																			

(臨床検査値 の異常を含む)	副作用発現率	419/449=93.3%	
	副作用の種類	例	数
	血小板数減少	169	
	発疹	159	
	皮膚乾燥	145	
	腹痛	105	
	好中球数減少	89	等
会社名	大塚製薬株式会社	製剤：輸入	

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
第3部 (モジュール3) : 品質に関する文書						
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬						
3.2.S.1 一般情報						
3.2.S.1.1	Nomenclature	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Structure	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	General Properties	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造						
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Description of Manuf. Process and Process Controls	ARIAD社	■■■■	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	ARIAD社	■■■■	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	ARIAD社	■■■■	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	ARIAD社	■■■■	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	ARIAD社	■■■■	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性						
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	ARIAD社	ARIAD■■■■	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Impurities	ARIAD社	ARIAD■■■■	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.1	Specification	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	ARIAD社	■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	ARIAD社	■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	ARIAD社	■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質						
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	ARIAD社	■■	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系						
3.2.S.6	Container Closure System	ARIAD社	■■	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性						
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	ARIAD社	■■	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	ARIAD社	■■/ARIAD	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤 (■■■)						
3.2.P.1 製剤及び処方 (■■■)						
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product (■■■)	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯 (■■■)						
3.2.P.2	Pharmaceutical Development (■■■)	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造 (■■■)						
3.2.P.3.1	Manufacturer(s) (■■■)	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula (■■■)	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Description of Manuf. Process and Process Controls (■■■)	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates (■■■)	ARIAD社	■■	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation (■■■)	ARIAD社	■■	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理 (■■■)						
3.2.P.4.1	Specifications (■■■)	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.4.2	Analytical Procedures ( )	ARIAD社	/ARIAD	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures ( )	ARIAD社	/ARIAD	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理 ( )						
3.2.P.5.1	Specification(s) ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures ( )	ARIAD社	/ARIAD	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures ( )	ARIAD社	/ARIAD	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses ( )	ARIAD社	/ARIAD	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s) ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質 ( )						
3.2.P.6	Reference Standards or Materials ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系 ( )						
3.2.P.7	Container Closure System ( )	ARIAD社		海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性 ( )						
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion ( )	ARIAD社	/ARIAD	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	Stability Data ( )	ARIAD社	/ARIAD	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤 ( )						
3.2.P.1 製剤及び処方 ( )						
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯 ( )						
3.2.P.2	Pharmaceutical Development ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造 ( )						
3.2.P.3.1	Manufacturer(s) ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Description of Manuf. Process and Process Controls ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates ( )	ARIAD社		海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation ( )	( )		海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理 ( )						
3.2.P.4.1	Specifications ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理 ( )						
3.2.P.5.1	Specification(s) ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures ( )	ARIAD社	ARIAD	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures ( )	ARIAD社	ARIAD	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses ( )	ARIAD社	ARIAD	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s) ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質 ( )						
3.2.P.6	Reference Standards or Materials ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系 ( )						
3.2.P.7	Container Closure System ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性 ( )						
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	Stability Data ( )	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
第4部 (モジュール4) : 非臨床試験報告書						
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-01	ARP025.0: Inhibition of Proliferation of Ba/F3 Cell Lines Expressing Wild-Type or Mutant Bcr-Abl by AP24534	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-02	ARP043: Induction of Apoptosis of Cells Expressing Wild-type and T3151 Mutant Bcr-Abl by AP24534	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-03	ARP027: Demonstration of Inhibition of Bcr-Abl and CrkL Signaling by AP24534 in Cells Expressing Wild-type or T3151 Mutant Bcr-Abl	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-04	OHSU-001: Effect of AP24534 on Viability of BCR-ABL-Negative Cells and Cells Expressing Native or Mutant BCR-ABL	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.1.1-05	OHSU-002.0: Cell-Based In Vitro Mutagenesis Screen for AP24534	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.1.1-06	ARP282: The Effect of AP24600, a Primary Metabolite of AP24534, on Viability of Cells Expressing Native or T3151 Mutant BCR-ABL	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-07	ARP280.0: Analysis of the In Vitro Kinase Selectivity Profile of AP24534 and its Principal Metabolite AP24600	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-08	ARP280.1 Analysis of the In Vitro Kinase Selectivity Profile of AP24534 and its Principal Metabolite AP24600	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-09	ARP033.0: Efficacy study of AP24534 in a leukemia model dependent on BCR-ABL T3151 mutant kinase in mice (II)	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-10	ARP035.0: Oral efficacy study of AP24534 in a subcutaneous tumor model dependent on BCR-ABL T3151 mutant in mice	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-11	ARP036.0: Efficacy study of AP24534 in a leukemia model dependent on wild-type BCR-ABL kinase in mice	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-12	ARP074.0: Single dose PK/PD study of AP24534 (2.5 - 30 mg/kg) in a subcutaneous T3151 Bcr-Abl tumor model in mice	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-13	ARP075.0: Single dose PK/PD study of AP24534 (1-10 mg/kg) in a subcutaneous K-562 tumor model in mice	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-14	ARP087.0: Efficacy study of AP24534 in a Subcutaneous K562 Tumor Model Dependent on Native BCR-ABL in Mice	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.2-01	ARP281: Effect of Ponatinib on FLT3-ITD-Mediated Signaling and Cell Viability	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-02	ARP242.0: Efficacy Study of AP24534 in a Subcutaneous Xenograft Model using the MV-4-11 Human AML Cell Line	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-01	S07092: Effects of AP24534.HCl on hERG K <sup>+</sup> currents in HEK-293 cells	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.1.3-02	0200MA53.004: Neuropharmacological Profile (NPP) of AP24534 in Mice	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.1.3-03	1001MA53.006: Effects of AP24534 on Spontaneous Motor Activity (SMA) in Mice	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.1.3-04	0225MA53.006: Effects of AP24534 on Motor Coordination Assay in Mice (Rotarod)	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.1.3-05	0209RA53.006: Effects of AP24534 on Electrolyte Concentrations and Urine Volume in Rats	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.1.3-06	1275RA53.001: Pulmonary Assessment in the Conscious Rat with AP24534	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.1.3-07	0239RA53.001: Assessment of Gastrointestinal Propulsion and Gastric Emptying After Oral Administration of AP24534 in Rats	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.1.3-08	1259DA53.004: Cardiovascular (Hemodynamic) Evaluation of AP24534 in the Telemetered Beagle Dog	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.1.3-09	PMR - 5 6000075: <i>In Vitro</i> Evaluation of Influence of Ponatinib on Human Platelet Aggregation	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-01	609VSLZ_ACM: Method Validation for the Quantitation of AP24534 and AP24567 in Mouse Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.2.1-02	QAA00146AX: Method validation and stability determination to support analysis of AP24534 in 25mM citrate buffer, pH 2.75 dose formulations for ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	ARIAD社		海外	社内資料	参考
4.2.2.1-03	183952: Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of AP24534 in Dose Formulations	ARIAD社		海外	社内資料	参考
4.2.2.1-04	0081VRM_ACM: Method Validation for the Quantitation of AP24534 and AP24600 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	ARIAD社		海外	社内資料	参考
4.2.2.1-05	0078VRM_ACM: Method Validation for the Quantitation of AP24534 and AP24600 in Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.2.1-06	0348VRM_ACM_R1: Method Validation for the Quantitation of AP24534 and AP24567 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	ARIAD社		海外	社内資料	参考
4.2.2.1-07	607VSLZ_ACM_R1: Method Validation for the Quantitation of AP24534 and AP24567 in Monkey Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.2.1-08	0316PVRM_ACM: Partial Method Validation for the Quantitation of AP24534 and AP24567 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	ARIAD社		海外	社内資料	参考
4.2.2.1-09	608VSLZ-ACM-R1-1: Method Validation for the Quantitation of AP24534 and AP24567 in Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.2.1-10	0291ARM_ACM: Quantitative Determination of AP24600 in Human Plasma from Study AP24534-07-101 (AP24600 Only) Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS	ARIAD社		海外	社内資料	参考
4.2.2.1-11	0292ARM_ACM: Quantitative Determination of AP24600 in Human Plasma from Study AP24534-11-102 (AP24600 Only) Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS	ARIAD社		海外	社内資料	参考
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-01	ARP073.0: Pharmacokinetics of AP24534 in Mouse after Oral Dosing (Solution) at 2.5, 5, 10, 30, and 100 mg/kg	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-02	ARP049: Oral Bioavailability Study of Two Formulations (Solution and Solid) of AP24534 in Cynomolgus Monkeys	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-03	ARP050: Bioavailability of AP24534 in Cynomolgus Monkeys after a Single Oral Administration of Capsules	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-04	805799: A 14-day Pharmacokinetic Study of AP24534 by Oral Gavage in Rats	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.2.2-05	ARP263: AP24600 Levels in Human Plasma of Subjects/Patients Orally Dosed with Ponatinib in Clinical Studies AP24534-07-101, AP24534-11-102, and AP24534-11-104	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-06	12ARIAP3: Pharmacokinetics of Ponatinib and its Metabolite, AP24600, in Portal Vein and Systemic Plasma Following an Oral or Intravenous Dose of Ponatinib in Male Sprague-Dawley Rats	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.2.2-07	ARP289.0: Pharmacokinetics of Ponatinib in Beagle Dogs	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3-01	ARP053: In Vitro Plasma Protein Binding and Blood/Plasma Partitioning of AP24534 in Mouse, Rat, Monkey and Human	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-02	280N-1101: Quantitative Tissue Distribution of Drug-Related Material Using Whole-Body Autoradiography Following a Single 10 mg/kg Oral Dose of [ <sup>14</sup> C]AP24534 to Male Long-Evans and Sprague Dawley Rats and a Human Radiation Dosimetry Prediction	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.2.3-03	ARP312: In Vitro Binding of AP24600 to Rat and Human Plasma Proteins	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4-01	ARP258: In Vitro Biotransformation of [ <sup>14</sup> C]Ponatinib in Liver Microsomes and Hepatocytes of Rat, Monkey and Human, and in Recombinant Human CYP Isozymes	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-02	ARP259: Mass Balance and Metabolism of [ <sup>14</sup> C]Ponatinib in Male Cynomolgus Monkeys, Single Oral Dose: Metabolite Profiling and Characterization	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-03	ARP261: Investigation of AP24600 Formation in Rats following Intravenous and Oral Administration of Ponatinib	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-04	ARP265: Metabolism of Ponatinib in Mouse Following a Single Oral Dose	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-05	ARP319: In Vitro Investigation of AP24600 Formation during Metabolism of Ponatinib	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-06	ARP395: Profiling and Characterization of Metabolites of [ <sup>14</sup> C]Ponatinib in Post 24-Hour Plasma from the Phase I, Open-Label, Mass Balance Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [ <sup>14</sup> C]Ponatinib after a Single Oral Dose in Healthy Male Subjects (Protocol AP24534-11-104)	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-07	ARP257: A Phase I, Open-Label, Mass Balance Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [ <sup>14</sup> C]Ponatinib after a Single Oral Dose in Healthy Male Subjects – Metabolite Profiles in Plasma, Urine and Feces and Characterization of Metabolites.	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-08	ARP260: Excretion/Mass Balance, Bile Excretion/Mass Balance, and Pharmacokinetics in Sprague-Dawley Rats after a Single Oral Administration of [ <sup>14</sup> C] Ponatinib: Metabolic Profiling and Metabolite Identification in Plasma, Urine, Bile and Feces	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.6-01	ARP267: <i>In Vitro</i> Evaluation of Ponatinib and its Metabolite AP24600 as Inhibitors of Human Cytochrome P450 Enzymes	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-02	11ARIAP5R1: Evaluate the Substrate and Inhibition Potential of Ponatinib for Efflux and Uptake Transporters	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.2.6-03	XT103117: <i>In Vitro</i> Evaluation of AP24534 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.2.6-04	ARP350: Displacement of Human Plasma Protein Bound Iclusig™ (Ponatinib) by Highly Protein Bound Concomitant Medications	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-05	133050: <i>In Vitro</i> Evaluation of Ponatinib as Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes – II	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
4.2.2.7-01	ARI-001A: Development of a Physiologically-Base Pharmacokinetic (PBPK) Model for Ponatinib (AP24534) to Predict the Effect of Oral Dosage Regimens of Ketocoazole on its Systemic Exposure	ARIAD社		海外	社内資料	参考
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1-01	ARP039: Pilot Acute Oral Toxicity Study of AP24534 in Mice	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-02	QAA00123: Acute Oral Toxicity Study of AP24534 with Toxicokinetics in CD-1 Mice	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.3.1-03	ARP040.0: Pilot Acute Oral Toxicity Study of AP24534 in Rats	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-04	QAA00120: Acute Oral Toxicity Study of AP24534 with Toxicokinetics in Sprague-Dawley Rats	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.3.1-05	QAA00124: Acute Oral Toxicity Study of AP24534 with Toxicokinetics in Cynomolgus Monkeys	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-01	ARP024.0: 14-Day Pilot Oral Toxicity Study of AP24534 with Toxicokinetics in Mice	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-02	ARP037.0: 14-Day Pilot Oral Toxicity Study of AP24534 with Toxicokinetics in Rats (I)	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-03	ARP038.0: 14-Day Pilot Oral Toxicity Study of AP24534 with Toxicokinetics in Rats (II)	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-04	QAA00122: 28-Day Oral Toxicity Study of AP24534 with Toxicokinetics in Sprague-Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.3.2-05	QAA00193: A 6-Month Oral Toxicity and Toxicokinetics Study in Sprague-Dawley Rats With a 2-Month Recovery	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.3.2-06	QAA00113: An Oral Dose-Range Finding Toxicity and Toxicokinetics Study of AP24534 in Cynomolgus Monkeys	ARIAD社		海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-07	QAA00121: 28-Day Oral Toxicity Study of AP24534 with Toxicokinetics in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.3.2-08	QAA00194: A 6-month Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys With a 2-month Recovery	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験						
4.2.3.3.1-01	6843-152: <i>Salmonella-Escherichia coli</i> /Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-02	6843-153: Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験						
4.2.3.3.2-01	6843-154: <i>In Vivo</i> Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
4.2.3.4.1-01	A 2-Year Oral Gavage Carcinogenicity Study of AP24534 in Rats	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						
	該当なし					
4.2.3.4.3 その他の試験						
	該当なし					
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1-01	Ponatinib: A Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-01	20009231: Oral (Gavage) Dosage Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of AP24534 in Rats	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-02	20009232: Oral (Gavage) Embryo-Fetal Development Study of AP24534 in Rats	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
	該当なし					
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
4.2.3.5.4-01	902650: An Oral Juvenile Toxicity Study of AP24534 in the Rat with a 4-week Recovery Period	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7-01	20011779: Single-Dosage Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral (Gavage) Administration of AP24534 on Eyes and Skin in Pigmented Rats	ARIAD社		海外	社内資料	評価
4.3 参考文献						
4.3-01	Pharmacokinetics of oral neratinib during co-administration of ketoconazole in healthy subjects	Abbas R, et al	-	海外	Br J Clin Pharmacol, 2011, 71 (4), 522.	参考
4.3-02	Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Oral Bosutinib in Healthy Subjects	Abbas R, et al	-	海外	J Clin Pharmacol, 2011, 51, 1721.	参考
4.3-03	Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia.	Apperley JF.	-	海外	Lancet Oncol. 2007, 8(11), 1018-29.	参考
4.3-04	Characterization of post-surgical alterations in the bile duct-cannulated rat.	Bachir-Cherif D, et al.	-	海外	Xenobiotica. 2011, 41(8), 701-11.	参考
4.3-05	Seeking the causes and solutions to imatinib-resistance in chronic myeloid leukemia	Bixby D and M Talpaz	-	海外	Leukemia, 2011, 25, 7.	参考

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-06	The conductant of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: A pharmaceutical research and manufactures of America (PhRMA) perspective.	Bjornsson TD et al	-	海外	Drug Metabolism and Disposition, 2003, 31 (7), 815.	参考
4.3-07	Characterization of post-surgical alterations in the bile duct-cannulated rat	Blum D, et al	-	海外	Xenobiotica. 2011 Aug;41(8):701-11.	参考
4.3-08	Role of cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenase in the biotransformation of 4-fluoro-N-methylalanine	Boersma, M, G, et al	-	海外	Drug Metabolism and Disposition, 1993, 21 (2), 218.	参考
4.3-09	The metabolism and disposition of aniline in the isolated blood-perfused liver of the rat.	Boobis, A, R, et al	-	海外	Drug Metabolism and Disposition, 1975, 3 (2), 63.	参考
4.3-10	Stochastic prediction of Cyp3A-mediated inhibition of midazolam clearance by ketoconazole.	Chien JY, et al	-	海外	Drug Metabolism and Disposition, 2006, 34 (7), 1208.	参考
4.3-11	Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome.	Daley GQ, et al	-	海外	Science. 1990, 247 (4944), 824-30.	参考
4.3-12	Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans	Davies B and Morris T	-	海外	Pharmaceutical Research, Vol. 10, No.7, 1993	参考
4.3-13	Intrinsic and Extrinsic Survival Signals Converge on STAT3 As a Critical Mediator of BCRABL-Independent Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance	Eiring AM, et al	-	海外	Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011 118: Abstract 3742	参考
4.3-14	Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia- current concepts and future perspectives.	Faderl S, et al.	-	海外	Rev Clin Exp Hematol. 2002 Jun;6(2):142-60; discussion 200-2.	参考
4.3-15	A Combined Model for Predicting CYP3A4 Clinical Net Drug-Drug Interaction Based on CYP3A4 Inhibition, Inactivation, and Induction Determined in Vitro	Fahmi OA, et al	-	海外	Drug Metabolism and Disposition, 2008, 36 (8), 1698.	参考
4.3-16	Evaluation of models for predicting drug--drug interactions due to induction	Fahm OA & Ripp SL	-	海外	Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology, 2010, 6(11), 1399	参考
4.3-17	Ponatinib, a potent pan-BCR-ABL inhibitor, retains activity against gatekeeper mutants of FLT3, RET, KIT, PDGFRA/B and FGFR1.	Gozgit JM, et al	-	海外	Proc. Am. Assoc. Cancer Res 103rd Annual Meeting 2012b, Poster nr 853.	参考
4.3-18	Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Gastrointestinal Stromal Tumors.	Gramza AW, et al.	-	海外	Clin Cancer Res. 2009, 15 (24), 7510.	参考
4.3-19	A Contemporary Overview of Chronic Progressive Nephropathy in the Laboratory Rat, and Its Significance for Human Risk Assessment	Hard G, Khan KN.	-	海外	Toxicologic Pathology, 2004, 32, 171-180.	参考
4.3-20	Inhibition of Autophagy in Combination with Ponatinib or Dual PI3K/mTOR Inhibition to Improve Treatment Response for Both Bcr-Abl Dependent and Independent Mechanisms of TKI-Resistance in CML	Helgason GV, et al	-	海外	Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012 120: Abstract 1664	参考
4.3-21	9-(Arenethenyl)purines as Dual Src/Abl Kinase Inhibitors Targeting the Inactive Conformation: Design, Synthesis, and Biological Evaluation	Huang WS et al	-	海外	J. Med. Chem. 2009, 52, 4743-4756	参考
4.3-22	Discovery of 3-[2-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)ethyl]-4-methyl-N-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}benzamide (AP24534), a potent, orally active pan-inhibitor of breakpoint cluster region-abelson (BCR-ABL) kinase including the T315I gatekeeper mutant.	Huang WS, et al	-	海外	J Med Chem. 2010, 53 (12), 4701-19.	参考
4.3-23	Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate.	Jabbour E, et al.	-	海外	Leukemia. 2006;20(1):1767-1773.	参考
4.3-24	Laboratory Practice Guidelines for Detecting and Reporting BCR-ABL Drug Resistance Mutations in Chronic Myelogenous Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report of the Association for Molecular Pathology.	Jones D, et al.	-	海外	J. Molecul. Diagnost., 2009, 11(1):4-11.	参考
4.3-25	In vivo kinetics of kinase domain mutations in CML patients treated with dasatinib after failing imatinib.	Khorashad JS, et al.	-	海外	Blood. 2008 , 111(4): 2378-81.	参考

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-26	KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma.	Kohno T, et al.	-	海外	Nat Med. 2012 Mar;18(3):375-7.	参考
4.3-27	Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations.	Liu Y, Gray NS.	-	海外	Nat Chem Biol. 2006 Jul;2(7):358-64.	参考
4.3-28	Obesity correlates with early hyperglycemia in patients with acute pancreatitis who developed organ failure.	Mentula P, et al	-	海外	Pancreas. 2008 Jan;36(1):e21-5.	参考
4.3-29	Structural and functional alterations of FLT3 in acute myeloid leukemia.	Meshinchi S, Appelbaum FR.	-	海外	Clin Cancer Res. 2009 Jul 1;15(13):4263-9.	参考
4.3-30	Granulomatous Lung Disease	Mukhopadhyay S and Gal A	-	海外	Arch Pathol Lab Med. 2010;134:667-690)	参考
4.3-31	PBPK M&S MEMO	FDA	-	海外	2012_ponatinib_PBP K	参考
4.3-32	A simple method for predicting serum protein binding of compounds from IC50 shift analysis for in vitro assays.	Rusnak DW, et al	-	海外	Bioorg Med Chem Lett. 2004, 14(9):2309-12.	参考
4.3-33	Drug insight: Small-molecule inhibitors of protein kinases in the treatment of thyroid cancer.	Santoro M, Carlomagno F.	-	海外	Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006 Jan;2(1):42-52.	参考
4.3-34	Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase.	Schindler T, et al.	-	海外	Science. 2000 Sep 15;289(5486):1938-42.	参考
4.3-35	Sequential ABL kinase inhibitor therapy selects for compound drug-resistant BCR-ABL mutations with altered oncogenic potency.	Shah NP, et al	-	海外	J Clin Invest. 2007 Sep;117(9):2562-9.	参考
4.3-36	Transient potent BCR-ABL inhibition is sufficient to commit chronic myeloid leukemia cells irreversibly to apoptosis.	Shah NP, et al.	-	海外	Cancer Cell. 2008 Dec 9;14(6):485-93.	参考
4.3-37	Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia.	Smith CC, et al.	-	海外	Nature. 2012 May 10;485(7397):260-3.	参考
4.3-38	Acute pancreatitis due to diabetes: the role of hyperglycaemia and insulin resistance.	Solanki NS, et al.	-	海外	Pancreatology. 2012, 12 (3), 234-9.	参考
4.3-39	BCR-ABL1 mutation testing to predict response to tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia.	Terasawa T, et al.	-	海外	PLoS Curr. 2010 Dec 7;2:RRN1204.	参考
4.3-40	The importance of plasma protein binding in drug discovery	Trainor GL	-	海外	Expert Opin. Drug Discov., 2007, 2(1):51-64	参考
4.3-41	Hypertriglyceridemic Pancreatitis Presentation and Management	Tsuan W, et al	-	海外	Am J Gastroenterol 2009; 104:984-991	参考
4.3-42	Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer.	Turner N, Grose R.	-	海外	Nat Rev Cancer. 2010 Feb;10(2):116-29.	参考
4.3-43	Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl.	Weisberg E, et al.	-	海外	Cancer Cell. 2005 Feb;7(2):129-41.	参考
4.3-44	Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors.	Zhang J, et al.	-	海外	Nat Rev Cancer. 2009 Jan;9(1):28-39.	参考
4.3-45	Crystal structure of the T3151 mutant of Abl kinase.	Zhou T, et al.	-	海外	Chem Biol Drug Des. 2007 Sep;70(3):171-81.	参考
4.3-46	Structural mechanism of the Pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance.	Zhou T, et al.	-	海外	Chem Biol Drug Des. 2011 Jan;77(1):1-11.	参考
4.3-47	Ponatinib may overcome resistance of FLT3-ITD harbouring additional point mutations, notably the previously refractory F691I mutation.	Zirm E, et al.	-	海外	Br J Haematol. 2012 May;157(4):483-92.	参考

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
第5部 (モジュール5) : 臨床試験報告書						
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2	全臨床試験一覧表					
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書						
5.3.1.1-1	AP24534-11-102: An Open-Label, Randomized, Single-Dose, 3-Period Crossover Study to Determine the Effect of a High-Fat Meal and a Low-Fat Meal on the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of a Single Dose of Ponatinib Administered Orally to Healthy Subjects	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書						
5.3.1.2-1	AP24534-11-111 CSR: A Single Dose Bioequivalence Study Comparing Two Lots of Iclusig® (Ponatinib) Tablets with Differing In Vitro Dissolution Profiles in Healthy Adult Subjects	ARIAD社	-	海外	社内資料	参考
5.3.1.2-2	AP24534-14-112 CSR: A Single-Dose Bioequivalence Study Comparing a 30 mg Tablet with Two 15 mg Tablets of Ponatinib in Healthy Adult Subjects	ARIAD社	-	海外	社内資料	参考
5.3.1.2-3	AP24534-11-114 CSR: A Single, Oral Dose Bioequivalence Study Comparing One 45 mg Table with Three 15 mg Tablets of Ponatinib in Healthy Adult Subjects	ARIAD社	-	海外	社内資料	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
5.3.2.1-1 (4.2.2.3-01と同じ)	ARP053: In Vitro Plasma Protein Binding and Blood/Plasma Partitioning of AP24534 in Mouse, Rat, Monkey and Human	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.1-2 (4.2.2.3-03と同じ)	ARP312: In Vitro Binding of AP24600 to Rat and Human Plasma Proteins	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
5.3.2.2-1 (4.2.2.4-01と同じ)	ARP258: In Vitro Biotransformation of [ <sup>14</sup> C]Ponatinib in Liver Microsomes and Hepatocytes of Rat, Monkey and Human, and in Recombinant Human CYP Isozymes	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-2 (4.2.2.6-01と同じ)	ARP267: In Vitro Evaluation of Ponatinib and its Metabolite AP24600 as Inhibitors of Human Cytochrome P450 Enzymes	ARIAD社	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-3 (4.2.2.6-03と同じ)	XT103117: In Vitro Evaluation of AP24534 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	ARIAD社		海外	社内資料	評価
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
5.3.2.3-1 (4.2.2.6-02と同じ)	11ARIAP5R1: Evaluate the Substrate and Inhibition Potential of Ponatinib for Efflux and Uptake Transporters	ARIAD社		海外	社内資料	評価
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	AP24534-11-104: A Phase I, Open-Label, Mass Balance Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [ <sup>14</sup> C]-Ponatinib after a Single Oral Dose in Healthy Male Subjects	ARIAD社	—	海外	社内資料	評価
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.1-1	AP24534-11-103: An Open-Label, Randomized, 2-Period Crossover Study to Evaluate the Potential Pharmacokinetic Interaction between Multiple Doses of Ketoconazole and a Single Dose of Ponatinib Administered Orally to Healthy Subjects	ARIAD社	—	海外	社内資料	評価
5.3.4.1-2	AP24534-12-107: An Open-Label, Nonrandomized, Inpatient/Outpatient Clinical Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Ponatinib, a Pan-BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitor, when Administered Concomitantly in Healthy Subjects	ARIAD社	—	海外	社内資料	評価
5.3.4.1-3	AP24534-12-108: A Clinical Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Lansoprazole on the Pharmacokinetics of Ponatinib when Administered Concomitantly to Healthy Subjects	ARIAD社	—	海外	社内資料	評価
5.3.4.1-4	AP24534-11-109: Evaluation of Pharmacokinetics and Safety of Ponatinib in Patients with Chronic Hepatic Impairment and Matched Healthy Subjects	ARIAD社	—	海外	社内資料	評価
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	AP24534-12-301: A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Ponatinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase	ARIAD社	—	海外	社内資料	参考
5.3.5.2-1	AP24534-12-301: Corrigendum	ARIAD社	—	海外	社内資料	参考
5.3.5.2-2	AP24534-07-101: CSR Corrigendum	ARIAD社	—	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-2	AP24534-07-101: A Phase 1 Dose Escalation Trial to Determine the Safety, Tolerability and Maximum Tolerated Dose of Oral AP24534 in Patients with Refractory or Advanced Chronic Myelogenous Leukemia and other Hematologic Malignancies	ARIAD社	—	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-3	AP24534-11-106 : A phase 1/2 multi-center, open-label study of ponatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia (CML) who have failed dasatinib or nilotinib or Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) who have failed prior tyrosine kinase inhibitors (TKIs)	ARIAD社	—	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-4	AP24534-10-201: A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia	ARIAD社	—	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-4	AP24534-10-201: A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients With Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia - Update After a Minimum of 27 Months Follow-up for Ongoing patients	ARIAD社	—	海外	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	Population Pharmacokinetic Analysis of Ponatinib Exposure in Healthy Volunteers and Patients with Advanced Chronic Myelogenous Leukemia or other Hematologic Malignancies	ARIAD社	—	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-2	ARP452: Integrated Analysis on the Relationship Between Dose Intensity and Selected Safety Outcomes	ARIAD社	—	海外	社内資料	評価
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書						
5.3.5.4-1	Clinical Cardiac Report for AP24534-07-101	ARIAD社	—	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-2	ARP307 - A multivariate analysis of the impact of dose intensity and prognostic factors on efficacy and safety outcomes in the ponatinib phase 2 clinical trial	ARIAD社	—	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-3	ARP291: Concentration and Dose Response report for study AP24534-07-101	ARIAD社	—	海外	社内資料	評価
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT-1	ARIAD社		海外	社内資料	—
5.3.6-2	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT-2	ARIAD社		海外	社内資料	—
5.3.6-3	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT-3	ARIAD社		海外	社内資料	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7-1	Patient Lists	ARIAD社		国内及び海外	社内資料	—
5.3.7-2	AE Lists	ARIAD社		国内及び海外	社内資料	—
5.3.7-3	SAE Lists	ARIAD社		国内及び海外	社内資料	—
5.3.7-4	Lab Lists	ARIAD社		国内及び海外	社内資料	—
5.3.7-5	Lab Figs - Scatter Plots	ARIAD社		国内及び海外	社内資料	—
5.4 参考文献						
5.4-1	Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Oral Bosutinib in Healthy Subjects	Abbas, et al			J. Clin. Pharmacol., 2011;51:1721-1727	
5.4-2	Liver Abnormalities in Cardiac Diseases and Heart Failure	Alvarez and Mukherjee			Int J Angiol 2011;20:135-142	
5.4-3	Dasatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase After Imatinib Failure: The START A Trial	Apperley et. Al			J Clin Oncol 27:3472-3479. 2009	

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-4	Chronic myeloid leukemia in Asia	Au et al.			Int J Hematol , 2009, 89, 14-23.	
5.4-5	Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet	Baccarani et al.			Blood.2006;108:1809-1820	
5.4-6	Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet	Baccarani et al.			J Clin Oncol, 2009, 27:6041-6051.	
5.4-7	European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013	Baccarani et al.			Blood, Prepublished online June 26, 2013;	
5.4-8	Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia	Berglund et al.			J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97: 2969–2989.	
5.4-9	Altered Bone and Mineral Metabolism in Patients Receiving Imatinib Mesylate	Berman et al.			N Engl J Med 2006;354:2006-13.	
5.4-10	The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: A pharmaceutical research and manufacturers of America (PhRMA) perspective.	Bjornsson			Amer Soc Pharmacol Experiment Therapeutics, 2003, 31:815–832.	
5.4-11	Phase III Randomized, Intergroup Trial Assessing Imatinib Mesylate At Two Dose Levels in Patients With Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing the Kit Receptor Tyrosine Kinase: S0033	Blanke et al.			J Clin Oncol, 2008, 26:626-632.	
5.4-12	Bosulif (bosutinib) USPI 2012	Pfizer社			—	
5.4-13	Bosulif (bosutinib) USPI 2014	Pfizer社			—	
5.4-14	Bosulif(bosutinib) USPI 2013	Pfizer社			—	
5.4-15	Comparison of imatinib mesylate, dasatinib (BMS-354825), and nilotinib (AMN107) in an N-ethyl-N-nitrosourea (ENU)-based mutagenesis screen: high efficacy of drug combinations	Bradeen et. al, 2006			Blood. 2006;108:2332-2338	
5.4-16	Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis.	Branford et. Al			Blood. 2003;102:276-283	
5.4-17	Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials	Branford et. al.			Blood. 2008;112:3330-3338	
5.4-18	Sprycel for Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate	Brave et al.			Clin Cancer Res 2008;14(2), 352	
5.4-19	Chronic myeloid leukemia therapy in the era of tyrosine kinase inhibitors– The first molecular targeted treatment –	Bumbea, et al.			J Med Life, 2010, 3 (2), 162-166	
5.4-20	Inhibition of drug-resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases	Carter et al.			PNAS, 2005, 102 (31), 11011–11016	
5.4-21	National Cancer Institute-Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia: Revised Guidelines for Diagnosis and Treatment	Cheson, et al.			Blood, 1996, 87 (12), 4990-4997	
5.4-22	Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes	Cheson, et al.			Blood. 2000;96:3671-3674	
5.4-23	Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia	Cheson, et al.			J Clin. Oncol., 2003, 21 (24), 4642-4649	
5.4-24	Stochastic prediction of Cyp3A-mediated inhibition of midazolam clearance by ketoconazole.	Chien, et al.			Drug Metabolism and Disposition, 2006, 34 (7), 1208.	
5.4-25	Acute Lymphoblastic Leukemia	Conter V, et al			Orphanet Encyclopedia. Dec. 2004. available <a href="http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf">http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf</a>	
5.4-26	Molecular Responses in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase Treated with Imatinib Mesylate	Cortes			Clin Cancer Res, 2005, 11 (9), 3425.	

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-27	Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias	Cortes			N Engl J Med 2012;367:2075-88.	
5.4-28	Initial Findings From the PACE Trial: A Pivotal Phase 2 Study of Ponatinib in Patients with CML and Ph+ ALL Resistant or Intolerant to Dasatinib or Nilotinib, or with the T3151 Mutation	Cortes Abstract 109-2011			Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011 118: Abstract 109	
5.4-29	Subset Analysis of Response to Treatment of Chronic Phase CML in a Phase 1 Study of Ponatinib in Refractory Hematologic Malignancies	Cortes Abstract 602-2011			Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011 118: Abstract 602	
5.4-30	Baseline Predictors of Response to Bosutinib in Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Following Resistance or Intolerance to Imatinib Plus Dasatinib and/or Nilotinib.	Cortes Abstract 2793-2011			Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012 120: Abstract 2793	
5.4-31	Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors	Cortes et al.			Blood. 2007;110: 4005-4011	
5.4-32	Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase	Cortes et al.			Leukemia, 2008, 22, 2176-2183	
5.4-33	Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in patients (pts) with chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) following resistance or intolerance to imatinib (IM).	Cortes et al.			J Clin Oncol, 2010, 28:15s (suppl; abstr 6502)	
5.4-34	Front-Line and Salvage Therapies With Tyrosine Kinase Inhibitors and Other Treatments in Chronic Myeloid Leukemia	Cortes et al.			J Clin Oncol, 2011, 29, 524-531.	
5.4-35	Bosutinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia – BELA Trial: 24-Month Followup	Cortes et al.			Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011 118: Abstract 455	
5.4-36	Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib	Cortes et al.			Blood. 2011;118(17): 4567-4576	
5.4-37	Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias	Cortes et al.			N Engl J Med 2012;367:2075-88.	
5.4-38	Bosutinib Versus Imatinib in Newly Diagnosec Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Results From the BELA Trial	Cortes et al.			J Clin Oncol, 2012, 30:3486-3492.	
5.4-39	A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias	Cortes			N Engl J Med 2013;369:1783-96.	
5.4-40	Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia	Cross et al			Leukemia (2012) 1 – 4	
5.4-41	dasatinib-sprycel-smpc	Bristol-Myers Squibb社			—	
5.4-42	Regularory considerations for preclinical development of anticancer drug	Degeorge			Cancer Chemotherapy Pharmacol. 1998, 41: 173-185	
5.4-43	The molecular biology of chronic myeloid leukemia	Deininger et al.			Blood, 2000, 96 (10), 3343-3356.	
5.4-44	No evidence for persistence of BCR-ABL-positive cells in patients in molecular remission after conventional allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia	Deininger et al.			Blood. 2000;96:778- 779	
5.4-45	Imatinib for Newly Diagnosed Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Incidence of Sustained Responses in an Intention-to-Treat Analysis	DeLavaldele et al.			J Clin Oncol, 2008 26:3358-3363.	
5.4-46	BCR-ABL Tyrosine Kinase Activity Regulates the Expression of Multiple Genes Implicated in the Pathogenesis of Chronic Myeloid Leukemia	Deininger et al.			Cancer Res 2000;60:2049-2055.	
5.4-47	International Randomized Study of Interferon Vs ST1571 (IRIS) 8-Year follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib.	Deininger et al.			Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009 114: Abstract 1126	
5.4-48	Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001	—			[2001] OJL121/ 34	
5.4-49	Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia.	Druker, et al.			N Engl J Med, 2001, 344 (14), 1031.	
5.4-50	Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia	Druker, et al.			N Engl J Med, 2006, 355, 2408-17.	

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-51	Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease	Easton, et al			Stroke. 2009;40:2276-2293.	
5.4-52	Withdrawal assessment report for Tekinex.	EMA			Procedure No. EMA/H/C/001244	
5.4-53	Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. discussion	CHMP/EMA			February 2005 CPMP/EWP/2339/02 E	
5.4-54	Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs —General Considerations	CDER/FDA			March 2014 Biopharmaceutics	
5.4-55	Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling	CDER, CBER/FDA			September 2006 Clinical Pharmacology	
5.4-56	Drug Interaction Studies —Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations	CDER/FDA			February 2012 Clinical Pharmacology	
5.4-57	Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies	CDER/FDA			December 2002 BP	
5.4-58	Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation	CDER, CBER/FDA			July 2009 Drug Safety	
5.4-59	Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling	CDER, CBER/FDA			May 2003 Clinical Pharmacology	
5.4-60	FDA Briefing Document Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting February 10, 2010 NDA 22-374 Omacetaxine (Omapro) ChemGenex Pharmaceuticals	ODAC/FDA			ODAC Briefing Document	
5.4-61	Long-term imatinib therapy promotes bone formation in CML patients	Fitter et al.			Blood. 2008;111:2538-2547	
5.4-62	Hypoxic hepatitis – epidemiology, pathophysiology and clinical management	Fuhrmann et al.			Wien Klin Wochenschr, 2010, 122: 129–139	
5.4-63	Safety and Management of Toxicities in the BELA Trial of Bosutinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia	Gambacorti-Passerini et al.			The 53rd ASH Meeting, 2011, Poster ID 1685	
5.4-64	BELA Trial Update: Bosutinib Versus Imatinib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia After 30 Months of Follow-up	Gambacorti-Passerini et al.			The Annual meeting of ASCO, 2012, Abstract ID 6512.	
5.4-65	The use of nilotinib or dasatinib after failure to two prior tyrosine kinase inhibitors (TKI): long-term follow-up	Garg et al.			Blood, prepublished online September 3, 2009	
5.4-66	Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase : 48-month follow-up results of a phase II study	Giles, et al			Leukemia 2012, 1-6	
5.4-67	Nilotinib Therapy after Dasatinib Failure in Patients with Imatinib-Resistant or -Intolerant Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP), Accelerated Phase (AP) or Blast Crisis (BC).	Giles et al.			Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007 110: Abstract 1029	
5.4-68	Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy	Giles et al.			Leukemia 2010, 24, 1299–1301	
5.4-69	Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase	Giles et al., 2011			Leukemia (2011) 1--4	
5.4-70	Gleevec USPI 2012	Novartis社			—	
5.4-71	Gleevec ISPI 2013	Novartis社			—	
5.4-72	Gleevec USPI 2015	Novartis社			—	
5.4-73	Gleevec Product Monograph	Novartis社			—	
5.4-74	Gleevec US PI 2014	Novartis社			—	
5.4-75	Potent Activity of Ponatinib (AP24534) in Models of FLT3-Driven Acute Myeloid Leukemia and Other Hematologic Malignancies	Gozit et al			Mol Cancer Ther, 2011, 10(6): 1028– 35.	

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-76	Ponatinib (AP24534), a Multitargeted Pan-FGFR Inhibitor with activity in multiple FGFR-amplified or mutated cancer models.	Gozit et al			Mol Cancer Ther 2012, 11:690-699.	
5.4-77	Impact of tyrosine kinase inhibitors on patient outcomes in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia	Gruber, et al			Br. J. Haematol., 2009, 145, 581-597	
5.4-78	Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology	Grundey et al.			Circulation. 1999;100:1481-1492.	
5.4-79	Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic-phase cml with resistance or intolerance to imatinib: updated results of the ca180013 (start-c) trial	Guilhot, et al.			12th Congr. Eur. Hematol. Assoc., June 7-10, 2007	
5.4-80	Tasigna for Chronic and Accelerated Phase Philadelphia Chromosome <sup>+</sup> Positive Chronic Myelogenous Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib	Hazarika et al.			Clin Cancer Res 2008;14(17), 5327	
5.4-81	Signaling Networks Associated With BCR-ABL-Dependent Transformation	Hazlehurst, et al.			Cancer Control, 2009, 16 (2), 100-107.	
5.4-82	Hypoxic Hepatitis Clinical and Hemodynamic Study in 142 Consecutive Cases	Henrion et al.,			Medicine 2003;82:392-406	
5.4-83	Clinical Impact of Dose Modification and Dose Intensity on Response to Ponatinib in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias	Hochaus et al			Annual Meeting of ASCO, 2014, Abstract 7084	
5.4-84	Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy	Hochhaus et al.			Blood. 2007;109:2303-2309	
5.4-85	Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib	Hochhaus et al.			Leukemia 2008, 22, 1200-1206	
5.4-86	Cardiomyopathy Unrecognized as a Cause of Hepatic Failure	Hoffman et al.			J Clin Gastroenterol 1990;12(3):30&9	
5.4-87	CANCER STATISTICS REVIEW 1975-2009 (Vintage 2009 Populations)_2012	Howlander et al.			SEER Cancer Statistics Review 1975-2009, National Cancer Institute, 2012	
5.4-88	Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results	Hughes et al.			Blood. 2006;108:28- 37	
5.4-89	Impact of Baseline BCR-ABL Mutations on Response to Nilotinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase	Hughes et al.			J Clin Oncol, 2009, 27:4204-4210.	
5.4-90	Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy	Ibrahim et al.			Blood, 2010, 116 (25), 5497-5500	
5.4-91	ICH Topic E 6 (R1)	ICH			ICH E6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice -	
5.4-92	Iclusig US PI 2012	ARIAD社			—	
5.4-93	Iclusig US PI 2014	ARIAD社			—	
5.4-94	Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy	Jabbour et al.			Blood. 2008;112:53- 55	
5.4-95	Treatment selection after imatinib resistance in chronic myeloid leukemia	Jabbour et al.			Targ Oncol, 2009, 4, 3-10	
5.4-96	Long-term outcome of patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations	Jabbour et al.			Blood, 2009, 114, 2037-2043	
5.4-97	Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia	Jabbour et al.			Leukemia, 2011, 25, 201-210	
5.4-98	Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate	Jabbour, et al.			Leukemia 2006, 20, 1767-1773.	

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-99	Cancer Statistics, 2006	Jemal, et al.			CA Cancer J Clin 2006;56:106-130	
5.4-100	Laboratory Practice Guidelines for Detecting and Reporting BCR-ABL Drug Resistance Mutations in Chronic Myelogenous Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia	Jones, et al.			J. Molecul. Diagnost., 2009, 11 (1), 4.	
5.4-101	Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia	Kantarjian et al			N Engl J Med, 2002, 346, 645-52.	
5.4-102	Nilotinib in Imatinib-Resistant CML and Philadelphia Chromosome-Positive ALL	Kantarjian et al,			N Engl J Med, 2006, 354, 2542-51.	
5.4-103	Dasatinib or High-Dose Imatinib for Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Resistant to Imatinib at a Dose of 400 to 600 Milligrams Daily Two-Year Follow-Up of a Randomized Phase 2 Study (START-R)	Kantarjian et al.			Cancer, 2009 4136- 4147	
5.4-104	Nilotinib vs Imatinib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): ENESTnd 3-Year Follow-Up	Kantarjian et al.			ASCO Annual Meeting; 2012	
5.4-105	Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia	Kantarjian et al.			N Engl J Med, 2010, 362, 2260-70.	
5.4-106	Dasatinib or imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): Two-year follow-up from DASISION.	Kantarjian et. Al			J Clin. Oncol, 2011 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 29(15), _suppl, 2011: 6510	
5.4-107	Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results	Kantarjian et. Al			Blood. 2011;117(4): 1141-1145	
5.4-108	Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION)	Kantarjian et. Al			Blood. 2012; 119(5): 1123-1129	
5.4-109	Outcome of Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myelogenous Leukemia Post-Imatinib Mesylate Failure	Kantarjian et. al.			Cancer 2007;109:1556-60.	
5.4-110	Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance	Kantarjian et. al.			Blood. 2007;110: 3540-3546	
5.4-111	Therapeutic Advances in Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Over the Past 40 Years	Kantarjian et. al.			Cancer 2008;113(7 suppl):1933-52.	
5.4-112	Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial	Kantarjian et. al.			Lancet Oncol 2011; 12: 841-51	
5.4-113	Finding of Kinase Domain Mutations in Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Responding to Imatinib May Identify Those at High Risk of Disease Progression	Khorashad et al.			J Clin Oncol, 2008, 26: 4806-4813.	
5.4-114	The presence of a BCR-ABL mutant allele in CML does not always explain clinical resistance to imatinib	Khorashad et. al.			Leukemia, 2006, 20, 658-663	
5.4-115	Safety and efficacy of third-line bosutinib in imatinib (IM) and dasatinib (DAS) resistant or intolerant chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML).	Khoury et al.			J Clin Oncol, 2010, 28:15s, (suppl; abstr 6514)	
5.4-116	Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure	Khoury et al.			Blood. 2012; 119(15):3403-3412	
5.4-117	Impact of Dose Intensity of Ponatinib on Selected Adverse Events: Multivariate Analyses From a Pooled Population of Clinical Trial	Knickerbocker et al			Annual Meeting of ASH, 2014, poster 4546	
5.4-118	Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Induced Changes in Humoral Immunity in Patients with Chronic Myeloid Leukemia	Koskela et al.			ASH Meeeting, 2011, poster 1699.	
5.4-119	Labortory Reference Values	Kratz et al.			N Engl J Med, 2004, 351:1843-63.	
5.4-120	Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival	Ku, et al			Blood, 2009, 113:3911-3917	

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-121	うつ血肝から劇症肝不全に進展し死亡した拡張型心筋症の1例	蔵本美与子ら.			呼と循, 1991, 39 (6), 607	
5.4-122	Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up.	Larson, et al			Leukemia. 2012;26(10):2197-2203.	
5.4-123	Resistance to Imatinib Mutations and Beyond	La Rosee et al.			Semin Hematol, 2010, 47 : 335-343	
5.4-124	Nilotinib in Imatinib-Resistant or -Intolerant Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): 48-Month Follow-up Results of a Phase 2 Study	Le Coutre et al.			Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011 118: Abstract 3770	
5.4-125	Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia	Le Coutre et al.			Blood. 2008;111: 1834-1839	
5.4-126	Nilotinib in patients with Ph $\phi$ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results	Le Coutre et al.			Leukemia, 2012, 26, 1189 -- 1194	
5.4-127	Chronic Myeloid Leukemia	Leukemia and Lymphoma Society			Leukemia and Lymphoma Society, 2012	
5.4-128	Benefit-risk of ponatinib vs bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) patients who failed two prior tyrosine kinase inhibitors (TKIs): an indirect comparison.	Levy et al			Presented at the 56th Ann Mtg of Am Soc Hematol, Dec 6-9, 2014. San Francisco, CA. Abstr 3154.	
5.4-129	Relationship between Venous and Arterial Thrombosis: A Review of the Literature from a Causal Perspective	Lijfering et al.			Seminars in thrombosis and hemostasis, 2011, 37 (8), 885-896	
5.4-130	Common risk factors for both arterial and venous thrombosis	Lowe et al.			Br. J. Haematol., 2008, 140, 488-495	
5.4-131	A population study of imatinib in chronic myeloid leukaemia demonstrates lower efficacy than in clinical trials	Lucas et al.			Leukemia 2008, 22, 1963-1966	
5.4-132	Assessment of BCR-ABL1 Transcript Levels at 3 Months Is the Only Requirement for Predicting Outcome for Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors	Marin et al.			J Clin Oncol, 2012, 30:232-238.	
5.4-133	Dasatinib (SPRYCEL®) Efficacy and Safety in Patients (pts) with Chronic Myelogenous Leukemia in Lymphoid (CML-LB) or Myeloid Blast (CML-MB) Phase Who Are Imatinib-Resistant (Im-r) or -Intolerant (Im-i).	Martinelli, et al.			Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 745	
5.4-134	Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated by Dasatinib	Montani et al.			Circulation. 2012; 125:2128-2137	
5.4-135	Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations	Muller et. al.			Blood, 2009, 114:4944-4953	
5.4-136	Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) Patient Version	National Cancer Institute			Available on <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/Patient">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/Patient</a>	
5.4-137	Cancer statistics review 1975-2008:	National Cancer Institute			SEER Cancer Statistics Review 1975-2008, National Cancer Institute	
5.4-138	Chronic Myelogenous Leukemia Version 2.2011	NCCN			NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2011	
5.4-139	Chronic Myelogenous Leukemia Version 2.2012	NCCN			NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2012	
5.4-140	Chronic Myelogenous Leukemia Version 1.2015	NCCN			NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology., 2015	
5.4-141	Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph $\phi$ acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T3151 mutation	Nicolini et al.			Blood. 2009;114:5271-5278	

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-142	Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(u)-LMC GROUP)	Nicolini et al.			Leukemia, 2006, 20, 1061-1066	
5.4-143	International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CMLCP) Treated with Imatinib (IM)	O'Brien et al.			50th ASH Annual Meeting and Exposition Abs186	
5.4-144	Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia	O'Brien, et al.			N Engl J Med 2003;348:994-1004.	
5.4-145	In vitro Activity of Bcr-Abl Inhibitors AMN107 and BMS-354825 against Clinically Relevant Imatinib-Resistant Abl Kinase Domain Mutants	O'Hare, et al.			Cancer Res 2005; 65(11): 4500-5	
5.4-146	Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia	O'Hare, et al.			Blood. 2007;110:2242-2249	
5.4-147	AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance	O'Hare, et al.			Cancer Cell, 2009, 401-412, 16.	
5.4-148	Therapy-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Targeting the BCR-ABL Signaling Pathway in Leukemia	O'Hare, et al.			Clin Cancer Res 2011;17:212-221.	
5.4-149	Imatinib Mesylate Induces Hypophosphatemia in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Late Chronic Phase, and This Effect is Associated With Response	Osorio et al.			Am. J Hematol., 82:394-395 (2007)	
5.4-150	The skeletal effects of the tyrosine kinase inhibitor nilotinib	O'Sullivan et al.			Bone, 2011, 49, 281-289	
5.4-151	Current status of therapy for chronic myeloid leukemia a review of drug development	Padmanabhan, et al			Future Oncol. 2008, 4(3), 359-377	
5.4-152	Human Radiolabeled Mass Balance Studies: Objectives, Utilities and Limitations	Penner, et al			Biopharm. Drug Dispos, 2009, 30: 185-203.	
5.4-153	Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation	Perrotti et al.			J Clin Invest, 2010, 120(7), 2254-2264.	
5.4-154	Modern Approaches to Treating Chronic Myelogenous Leukemia	Pinilla-Ibarz, et al			Curr. Oncol. Reports 2008, 10: 365 - 371	
5.4-155	Prevacid USPI 2008	Takeda Pharmaceuticals America, Inc.			—	
5.4-156	Therapeutic Options Against BCR-ABL1 T315I-Positive Chronic Myelogenous Leukemia	Quintas-Cardama and Cortes			Clin Cancer Res 2008;14(14), 4392.	
5.4-157	Chronic Myeloid Leukemia in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era: What Is the Best Therapy?	Quintas-Cardama et al			Curr. Oncol. Reports 2009, 11:337-345	
5.4-158	Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure	Quintas-Cardama et al.			Blood. 2007;109:497-499	
5.4-159	Extramedullary BCR-ABL1-negative myeloid leukemia in a patient with chronic myeloid leukemia and synchronous cytogenetic abnormalities in Philadelphia-positive and -negative clones during imatinib therapy	Quintas-Cardama et al.			Leukemia 2007, 21, 2394-2396	
5.4-160	Mechanisms of Primary and Secondary Resistance to Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia	Quintas-Cardama et al.			Cancer Control, 2009, 16 (2), 122-131.	
5.4-161	Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure	Quintas-Cardama et al			Blood. 2007;109:497-499	
5.4-162	Philadelphia lymphocytic leukemia	Radich			Hematology/oncology clinics of north America, 2001, 15(1)	
5.4-163	Epidemiology of chronic myeloid leukaemia(CML)	Rohrbacher et al.			Research Clin. Haematol., 2009, 22, 295-302	
5.4-164	Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study	Ross et al.			Blood. 2013;122(4):515-522	

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-165	Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia	Saglio, et al			N Engl J Med 2010, 362, 2251-9.	
5.4-166	Severe Acute Pancreatitis Due to Tamoxifen-Induced Hypertriglyceridemia with Positive Rechallenge	Sakhri et al.			J Pancreas (Online) 2010, 11(4):382-384.	
5.4-167	When the heart kills the liver: acute liver failure in congestive heart failure	Saner et al.			Eur J Med Res, 2009, 14: 541-546	
5.4-168	Pulmonary Arterial Hypertension Caused by Treatment with Dasatinib for Chronic Myeloid Leukemia -Critical Alert-	Sano et al.			Intern Med, 2012, 51: 2337-2340.	
5.4-169	Intermittent Target Inhibition With Dasatinib 100 mg Once Daily Preserves Efficacy and Improves Tolerability in Imatinib-Resistant and -Intolerant Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia	Shah et al.			J Clin Oncol, 2008, 26:3204-3212.	
5.4-170	Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib	Shah et al.			Haematologica 2010; 95(2) 232-240	
5.4-171	Five-year follow-up of patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib.	Shah et al.			J Clin Oncol, 2011, 29 (suppl; abstr 6512) abstract	
5.4-172	Five-year follow-up of patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib.	Shah et al.			J Clin Oncol, 2011, 29 (suppl; abstr 6512) poster	
5.4-173	Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study.	Shah, et al			Blood. 2014;123(15):2317-24.	
5.4-174	Cancer Statistics, 2012	Siegel, et al			CA Cancer J Clin 2012;62:10-29.	
5.4-175	Accelerated Titration Designs for Phase I Clinical Trials in Oncology	Simon, et al			J Natl Cancer Inst, 1997;89:1138-47	
5.4-176	Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia	Sokal et al.			Blood, 1984, 63 (4), 789-799	
5.4-177	Analysis of the potential effect of ponatinib on the QTc interval in patients with refractory hematological malignancies	Sonnichsen, et al			ASCO 2011 Annual Meeting, Abs 6512	
5.4-178	Resistance in Different Subsets of Philadelphia-Positive Patients: By the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia	Soverini, 2006			Clin Cancer Res 2006;12(24), 7374.	
5.4-179	Sprycel (dasatinib) US PI - 2013	Bristol-Myers Squibb社			—	
5.4-180	Sprycel Prescribing Information, 2006	Bristol-Myers Squibb社			—	
5.4-181	Sprycel Product Monograph	Bristol-Myers Squibb社			—	
5.4-182	Sprycel USPI 2014	Bristol-Myers Squibb社			—	
5.4-183	Sprycel Prescribing Information, 2011	Bristol-Myers Squibb社			—	
5.4-184	Treatment of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia in the Year 2010: Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Stem-Cell Transplantation	Suttorp			Am Soc Hematol Educ Program. 2010;368-76	
5.4-185	Pharmacokinetic Drug Interactions of Gefitinib with Rifampicin, Itraconazole and Metoprolol	Swaisland			Clin Pharmacokinet 2005; 44 (10): 1067-1081	
5.4-186	Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias	Talpaz			N Engl J Med 2006;354:2531-41.	
5.4-187	Effects of Rifampin and Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Nilotinib in Healthy Participants	Tanaka			J Clin. Pharmacol., 2011;51:75-83	
5.4-188	Tarceva Product Monograph, 2013	Hoffmann-La Roche			—	
5.4-189	Tasigna USPI 2007	Novartis Pharmaceuticals Corporation			—	
5.4-190	Tasigna USPI 2012	Novartis Pharmaceuticals Corporation			—	
5.4-191	Tasigna Product Monograph, 2006	Novartis Pharmaceuticals Corporation			—	
5.4-192	Tasigna SmPC 2012	Novartis Pharmaceuticals Corporation			—	

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-193	Tasigna USPI 2014	Novartis Pharmaceuticals Corporation			—	
5.4-194	Tasigna PI 2011	Novartis Pharmaceuticals Corporation			—	
5.4-195	International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT)	Teffero, et al.			Blood, 2006, 108:1497-1503	
5.4-196	Third Universal Definition of Myocardial Infarction	Thygesen, et al.			Circulation. 2012;126:2020-2035.	
5.4-197	Health insurance portability and accountability act of 1996	FDA			Title 21 of the Code of Federal Regulations. Food and Drug Administration - 1996	
5.4-198	Inhibition of Atazanavir Oral Absorption by Lansoprazole Gastric Acid Suppression in Healthy Volunteers	Tomilo, et al.			Pharmacotherapy 2006;26(3):341-346	
5.4-199	Specific Gravity of Blood and Plasma at 4 and 37 °C	Trudnowski, et al.			Clin. Chem., 1974, 20 (5), 615	
5.4-200	Dysregulation of bone remodeling by imatinib mesylate	Vandyke et al.			Blood. 2010;115:766-774	
5.4-201	ATP Dependent Efflux Transporters ABCB1 and ABCG2 Are Unlikely to Impact the Efficacy, or Mediate Resistance to the Tyrosine Kinase Inhibitor, Ponatinib	White et al.			Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011 118: Abstract 2745	
5.4-202	WHO fact sheet Obesity and overweight	WHO, 2015			Fact sheet No 311 Updated January 2015	
5.4-203	Fulminant Hepatic Failure Secondary to Previously Unrecognized Cardiomyopathy	Wiesen et al.			Dig Dis 1995;13: 199-204	
5.4-204	Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects	World Medical Association Declaration of Helsinki - 2008			—	
5.4-205	Effect of the Proton Pump Inhibitor Esomeprazole on the Oral Absorption and Pharmacokinetics of Nilotinib	Yin, et al.			J. Clin. Pharmacol, 2010;50:960-967	
5.4-206	Structural Mechanism of the Pan-BCR-ABL Inhibitor Ponatinib (AP24534): Lessons for Overcoming Kinase Inhibitor Resistance	Zhou et al.			Chem Biol Drug Des 2011; 77: 1-11	

## 添付すべき資料がない項目一覧

- 第3部 3.2.A その他
- 3.2.R 各極の要求資料
- 3.3 参考文献
  
- 第4部 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2.5 排泄
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
  
- 第5部 5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
- 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書
- 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
- 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
- 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書