アイクルシグ錠 15 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

大塚製薬株式会社

2.2　緒言

ポナチニブは，コンピュータを活用したレセプタータンパク質とリガンドの相互作用解析に基づく分子設計創薬により Ariad 社が開発した，経口 breakpoint cluster region-abelson（BCR-ABL）阻害薬である。BCR-ABL は，慢性骨髄性白血病（CML）及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）の発症原因となる異常なチロシンキナーゼであり，ポナチニブは野生型BCR-ABL及び他の治療薬に対して抵抗性となる変異型BCR-ABLを含む, あらゆるBCR-ABLに対し阻害作用を示す。

現行の治療ガイドライン［European Leukemia Net（ELN） 及び National Comprehensive Cancer Network（NCCN）］では，CML 及び Ph+ ALL の治療として，チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）の使用が推奨され，TKI として，イマチニブ，ダサチニブ，ニロチニブ，ボスチニブ及びポナチニブが挙げられる。

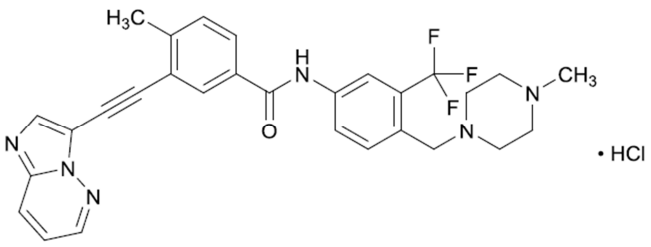
ポナチニブは非臨床試験において，野生型 ABL 及び T315I 変異型 ABL のキナーゼ活性を阻害する。細胞を用いたアッセイ系において，ポナチニブは BCR-ABL キナーゼドメインの変異によるイマチニブ，ダサチニブ及びニロチニブ抵抗性株に対しても効果を示した。また，細胞を用いる加速突然変異誘発試験において，ポナチニブに対して抵抗性を示す BCR-ABL 変異体が検出されることもなかった。野生型又は T315I 変異型 BCR-ABL キナーゼを発現する担がんマウスにおいて，ポナチニブは腫瘍を退縮させ，生存期間を延長させた。ポナチニブはまた，臨床的に重要な他のキナーゼ活性も阻害し，RET，FLT3，KIT，並びに FGFR 及び PDGFR などのキナーゼファミリーメンバーに対する阻害活性が確認されている。

第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）は，TKI の前治療に対する抵抗性及び不耐容である CML 又は Ph+ ALL 患者を対象に欧米で実施し，有効性を証明した。この結果に基づいて，米国で，他の TKI 治療の適応とならない患者，又は T315I 変異を有する患者の治療薬として承認されており［Iclusig®（ponatinib）Prescribing Information 2014］，欧州では，ダサチニブ抵抗性の患者（Ph+ ALL 及び CML）又はニロチニブ抵抗性の患者（CML），ダサチニブ不耐容の患者（Ph+ ALL 及び CML）又はニロチニブ不耐容の患者（CML），及び次治療としてイマチニブ治療の適応とならない患者，又は T315I 変異を有する患者の治療薬として承認されている［Iclusig®（ponatinib）Summary of Product Characteristics, 2015］。

国内では，第 I/II 相試験（AP24534-11-106 試験）を実施し，ポナチニブの日本人における安全性及び有効性は，外国で実施された他の 2 試験の結果と同様であり，本剤の有用性を確認したことから本申請を行うものである。

なお，国内では，2015 年 9 月に前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病，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の治療に対して希少疾病用医薬品指定が認められている（薬食審査発 0914 第 1 号）。

販売名：アイクルシグ錠 15 mg
一般名（JAN）：ポナチニブ塩酸塩（日本名），Ponatinib Hydrochloride（英名）
化学構造式：



予定する用法・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，患者の状態により適宜減量する。

予定する効能・効果：

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

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