

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）

2.5 臨床に関する概括評価

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	6
2.5 臨床に関する概括評価	8
2.5.1 製品開発の根拠	8
2.5.1.1 概要	8
2.5.1.2 ポナチニブの設計及び作用機序	9
2.5.1.3 科学的根拠	10
2.5.1.3.1 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）	10
2.5.1.3.2 フィラデルフィア染色体陽性白血病治療の現状	11
2.5.1.3.3 抵抗性機序	14
2.5.1.3.4 既存のアンメットメディカルニーズ	15
2.5.1.3.5 ポナチニブの臨床的妥当性	17
2.5.1.4 臨床開発計画	18
2.5.1.4.1 臨床開発計画の過去の成績	18
2.5.1.4.2 日本における臨床開発計画	19
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	28
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	29
2.5.3.1 緒言	29
2.5.3.2 血液悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験	29
2.5.3.2.1 外国人患者を対象とした第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）	29
2.5.3.2.2 日本人患者を対象とした第 I/II 相試験（AP24534-11-106 試験）	30
2.5.3.2.3 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	30
2.5.3.3 ヒトにおけるポナチニブの薬物動態	31
2.5.3.3.1 吸収	31
2.5.3.3.2 分布	31
2.5.3.3.3 代謝及び排泄	32
2.5.3.3.4 ポナチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性因子	32
2.5.3.3.5 ポナチニブの PK に影響を及ぼす外因性因子	33
2.5.3.3.6 その他の薬物相互作用試験：ポナチニブが他の薬剤に及ぼす影響	34
2.5.3.3.7 特別な患者集団	35
2.5.3.3.8 AP24534-07-101 試験における心再分極に対するポナチニブの影響	35

2.5.4	有効性の概括評価	37
2.5.4.1	試験デザイン	37
2.5.4.1.1	ダサチニブ又はニロチニブに対する抵抗性及び不耐容	40
2.5.4.1.2	BCR-ABL 変異状況	41
2.5.4.1.3	有効性評価項目	42
2.5.4.1.4	統計学的手法	44
2.5.4.2	患者集団の概要	45
2.5.4.2.1	診断	45
2.5.4.2.2	人口統計学的特性	46
2.5.4.2.3	前治療	47
2.5.4.2.4	ダサチニブ又はニロチニブによる前治療への抵抗性又は不耐容	48
2.5.4.2.5	BCR-ABL 変異状況	48
2.5.4.2.6	前治療での最良効果	50
2.5.4.3	有効性の結果	53
2.5.4.3.1	被験者の内訳	53
2.5.4.3.2	有効性の主要評価項目	54
2.5.4.3.3	有効性の副次評価項目	57
2.5.4.3.4	用量選択における有効性の結果の解析	70
2.5.4.3.5	部分集団別の有効性	71
2.5.5	安全性の概括評価	77
2.5.5.1	安全性に関する非臨床試験結果	77
2.5.5.2	曝露状況	78
2.5.5.3	有害事象	80
2.5.5.3.1	治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE)	80
2.5.5.3.2	治験薬に関連のある有害事象	84
2.5.5.4	死亡	86
2.5.5.5	重篤な有害事象	86
2.5.5.6	その他の重要な有害事象	88
2.5.5.6.1	投与中止に至った有害事象	88
2.5.5.7	有害事象の発現時期	89
2.5.5.8	安全性の結果と用量との関係	89
2.5.5.8.1	開始用量別の有害事象	89
2.5.5.8.2	有害事象と用量強度との関係	90
2.5.5.9	器官分類別の有害事象	90

2.5.5.9.1	血管閉塞性事象	91
2.5.5.9.2	心不整脈の有害事象	93
2.5.5.9.3	心不全の有害事象	93
2.5.5.9.4	高血圧の有害事象	93
2.5.5.9.5	肝機能関連の有害事象	93
2.5.5.9.6	膵炎及び膵酵素増加の有害事象	94
2.5.5.9.7	出血の有害事象	94
2.5.5.9.8	体液貯留の有害事象	94
2.5.5.9.9	骨髄抑制の有害事象	95
2.5.5.9.10	皮膚及び皮下組織の有害事象	95
2.5.5.9.11	感染症及び寄生虫症の有害事象	95
2.5.5.10	臨床検査値	95
2.5.5.11	特別な患者集団における安全性	96
2.5.5.11.1	年齢	96
2.5.5.11.2	性別	97
2.5.5.11.3	人種	97
2.5.5.11.4	T315I 変異	98
2.5.5.11.5	肝障害	98
2.5.5.11.6	腎障害	99
2.5.5.12	安全性及び用量調整	99
2.5.5.13	薬物相互作用	100
2.5.5.14	市販後データ	101
2.5.5.14.1	PSUR 3 版で特定された新たな重要なリスク	101
2.5.5.14.2	先行する PSUR で特定された新たな重要なリスク	101
2.5.5.14.3	規制上の処置の要約	101
2.5.6	用量選択の概要	103
2.5.6.1	AP24534-07-101 試験（第 I 相試験）	103
2.5.6.2	AP24534-11-106 試験（国内第 I/II 相試験）	103
2.5.6.3	推奨用量に関する情報の概要	103
2.5.7	ベネフィットとリスクに関する結論	105
2.5.7.1	ベネフィットの概要	105
2.5.7.1.1	申請適応症に対する有効性	105
2.5.7.2	リスクの概要	106
2.5.7.3	CML 及び Ph+ ALL 治療におけるポナチニブの位置づけ	108

2.5.7.4	結論	109
2.5.8	参考文献	110

略号一覧

略号	省略していない表現
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion, 吸収・分布・代謝・排泄
AML	acute myeloid leukemia, 急性骨髄性白血病
ALL	acute lymphoblastic leukemia, 急性リンパ性白血病
AP	accelerated phase, 移行期
AUC	area under the concentration-time curve, 濃度時間曲線下面積
BCR-ABL	breakpoint cluster region- abelson
BCRP	breast cancer resistance protein, 乳癌耐性蛋白質
BCS	biopharmaceutics classification system
BMI	body mass index, 体格指数
BP	blast phase, 急性転化期
BSEP	bile salt export pump, 胆汁酸塩輸送ポンプ
CCDS	company core data sheet, 企業中核データシート
CCyR	complete cytogenetic response, 細胞遺伝学的完全奏効
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use, ヒト用医薬品委員会
CHR	complete hematologic response, 血液学的完全奏効
CI	confidence interval, 信頼区間
CL/F	apparent clearance, 見かけのクリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia, 慢性リンパ球性白血病
CL _{ss} /F	steady state apparent clearance, 定常状態における見かけのクリアランス
C _{max}	maximum (observed plasma) concentration, 最高血(漿)中濃度
CML	chronic myelogenous leukemia, 慢性骨髄性白血病
CMR	complete molecular response, 分子遺伝学的完全奏効
CP	chronic phase, 慢性期
CRKL	Crk-like protein
CSR	clinical study report, 試験総括報告書
CV	coefficient of variation, 変動係数
CYP	cytochrome P450, チトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity, 用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EEA	European Economic Area, 欧州経済領域
ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency, 欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration, 食品医薬品局
FGFR	線維芽細胞増殖因子受容体
FLT3	Fms 様チロシンキナーゼ-3
IC ₅₀	50% inhibitory concentration, 50%阻害濃度
IND	investigational new drug application
MaHR	major hematological response, 血液学的大奏効
MCyR	major cytogenetic response, 細胞遺伝学的大奏効
MDS	myelodysplastic syndrome, 骨髄異形成症候群
MM	multiple myeloma, 多発性骨髄腫
MMR	major molecular response, 分子遺伝学的大奏効
MR	molecular response
MTD	maximum tolerable dose, 最大耐量

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OAT	organic anion transporter, 有機アニオン輸送体
OATP	organic anion transporting polypeptide, 有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter, 有機カチオン輸送体
OS	overall survival, 全生存期間
P_{app}	apparent permeability, 見かけの透過係数
PCyR	partial cytogenetic response, 細胞遺伝学的部分奏効
PDGFR	血小板由来成長因子受容体
PD	pharmacodynamic(s), 薬力学
PFS	progression free survival, 無増悪生存
P-gp	P-glycoprotein, P糖蛋白質
Ph+ ALL	philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia, フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
PK	pharmacokinetic(s), 薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PS	performance status
PSUR	periodic safety update report, 安全性定期報告
QTc	heart rate-corrected QT interval (calculated), 心拍数補正 QT 間隔 (計算値)
QTcF	QT interval corrected (Fridericia), 補正 QT 間隔 (Fridericia 法)
R2PD	recommended phase 2 dose, 第 II 相部分の推奨用量
RET	ret 癌原遺伝子
SD	standard deviation, 標準偏差
SRC	ラウス肉腫発癌遺伝子産物蛋白質 PP60 (V-SRC) と同族のチロシンキナーゼ
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life, 消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event, 治験薬投与下で発現した有害事象
TKI	tyrosine kinase inhibitor, チロシンキナーゼ阻害薬
T_{max}	time to maximum (observed plasma) concentration, 最高血 (漿) 中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
ULN	upper limit normal, 基準値上限
VEGFR	血管内皮増殖因子受容体
V_z/F	Apparent volume of distribution, 見かけの分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 概要

ポナチニブは、コンピュータを活用した、タンパク質の計算構造化学的創薬アプローチを用いて Ariad 社が開発した経口 breakpoint cluster region – abelson (BCR-ABL) 阻害薬である。ポナチニブが標的とする 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る。ポナチニブは野生型 BCR-ABL に対し強力な活性を示すと同時に、広いスペクトルで阻害作用を示す初の BCR-ABL 阻害薬でもある。すなわち、ポナチニブは、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ及びボスチニブへの抵抗性を生じさせることが知られている変異体を含む、あらゆる BCR-ABL 変異体に対し阻害作用を示す。

本項「臨床に関する概括評価」では、日本における承認申請の裏付け資料として、ポナチニブの承認申請資料を構成する臨床データの全体像を説明している。最初に、ポナチニブの設計根拠及び開発根拠の概要を示す。次いで、ポナチニブの臨床開発について要約する。最初に臨床薬理を特定する試験を示し、臨床用量の設定根拠について考察する。次に、難治性のフィラデルフィア染色体陽性 (Ph+) 白血病 (CML 及び Ph+ ALL) 患者を対象とした外国の臨床試験 (AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験) 及び国内の臨床試験 (AP24534-11-106 試験) の患者集団、有効性所見、及び安全性所見について概説する。最後にベネフィット–リスクプロファイルを確認し、AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験で既に認められたポナチニブのベネフィット–リスクプロファイルが日本人 Ph+白血病患者を対象とした AP24534-11-106 試験で確認されることを示す。本項を含む本承認申請資料では、難治性の Ph+白血病患者の治療に対するポナチニブの有効性及び安全性成績により、市販されている他の薬剤を上回る利点が示され、チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) による前治療が無効であった患者に対するポナチニブの有用性が裏付けられている。

国内で予定する適応症は以下のとおりである。

- 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病
- 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 >

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. 未治療の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に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
3. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、最新の治療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、適応患者の選択を行うこと。

4. 前治療のチロシンキナーゼ阻害剤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、副作用発現に注意すること。

有効性の結果から、ダサチニブ又はニロチニブの効果が不十分、ダサチニブ又はニロチニブに不耐容、若しくはその他の TKI に適さない患者におけるポナチニブ投与が支持された。1 種類又は 2 種類の TKI による前治療歴がある患者におけるポナチニブの奏効率は、既承認薬の承認申請資料に示された、イマチニブ単剤治療歴のある患者の奏効率より高かった。さらに、ポナチニブの安全性上の特性から、ポナチニブの難治性患者集団に対する投与が裏づけられた。そのため、TKI による前治療が無効であった患者にポナチニブを投与することが本項のデータから支持された。

2.5.1.2 ポナチニブの設計及び作用機序

ポナチニブは、タンパク質の計算構造化学的創薬アプローチにより設計された。本剤は、どのようなアミノ酸 1 残基の変異が発生しても結合の阻害が起こりにくいように、BCR-ABL の活性部位に高親和性で最適に結合するよう設計された。本剤は新規炭素間三重結合を含むため、他剤でみられる T315I 変異体における 315 番目のイソロイシン巨大残基による立体障害を回避できる(図 2.5-1, 2.6.2「薬理試験の概要文」の 2.6.2.2 項)。

細胞アッセイで、ポナチニブは野生型 ABL のキナーゼ活性を強力に阻害 (IC₅₀ 値 0.4 nM, 2.6.2「薬理試験の概要文」の表 2.6.2-1) し、野生型 BCR-ABL に対する作用 (IC₅₀ 値 0.5 nM) はダサチニブと遜色がなく、ニロチニブ及びイマチニブを大幅に上回った (2.6.2「薬理試験の概要文」の表 2.6.2-2)。

ポナチニブは T315I 変異型 ABL のキナーゼ活性も強力に阻害した (IC₅₀ 値 2.0 nM, 2.6.2「薬理試験の概要文」の表 2.6.2-1)。細胞アッセイでは、ダサチニブ、ニロチニブ、イマチニブ及び/又はボスチニブに対する抵抗性を引き起こす BCR-ABL 変異体のうち T315I 変異を含む 14 種類のすべてのキナーゼ活性を強力に阻害した(2.6.2「薬理試験の概要文」の表 2.6.2-2)。野生型 BCR-ABL と同程度の強さ (IC₅₀ 値が 0.5 nM 未満) で阻害された変異体はなかったが、いずれの変異体も IC₅₀ 値 40 nM 未満で阻害された。被験変異体のうち、T315I, E255K 及び E255V に対する阻害作用が最も低く、IC₅₀ 値はそれぞれ 11, 14 及び 36 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 に抵抗性のある BCR-ABL 変異は検出されなかった (2.6.2「薬理試験の概要文」の図 2.6.2-3)。野生型 BCR-ABL 又は T315I 変異 BCR-ABL を発現した担がんマウスにポナチニブを経口投与したところ、BCR-ABL シグナル伝達が阻害され、腫瘍が縮小し、生存期間が延長した(2.6.2「薬理試験の概要文」の 2.6.2.2.3~2.6.2.2.6 項)。これらの非臨床試験から、強力な BCR-ABL 阻害薬としてのポナチニブの特性が裏付けられた。

ポナチニブは、その他の臨床的に重要なキナーゼの活性も IC₅₀ 値 20 nM 未満で阻害し、ret 癌原遺伝子 (RET), Fms 様チロシンキナーゼ-3 (FLT3), 及び 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), 血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR), EPH 及びラウス肉腫発癌遺伝子産物蛋白質 PP60 と同族のチロシンキナーゼ (SRC) ファミリーに属するキナーゼに対し阻害活性を示した (2.6.2「薬理試験の概要文」の 2.6.2.3 項)。

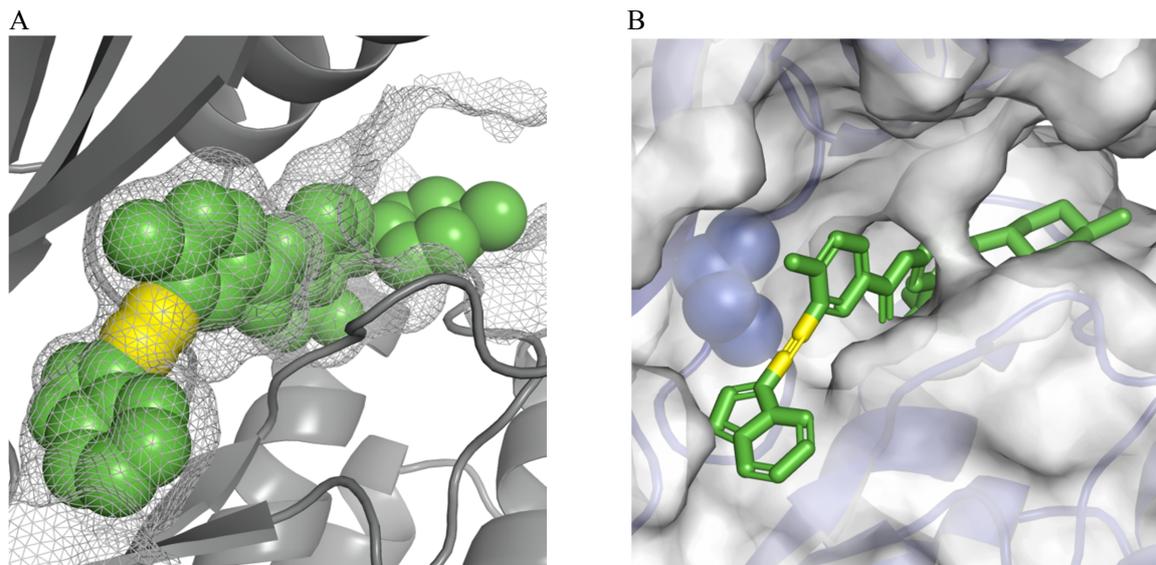


図 2.5-1 T315I 変異 ABL キナーゼへのポナチニブ結合の結晶構造

公表されている T315I 変異 ABL キナーゼへのポナチニブ結合の構造 (PDB ID : 3IK3, www.pdb.org)。

A. ポナチニブ (緑色及び黄色の球体) は, T315I 変異 ABL キナーゼの結合部位 (網目) に最適にフィットしている。

B. T315I 変異 ABL キナーゼの結合部位に結合したポナチニブ。黄色で示された三重結合は緑で示されたポナチニブ特有の分子構造で, これによりゲートキーパー変異のアミノ酸残基 (I315) (青色の球体) による阻害を避けることができる。

2.5.1.3 科学的根拠

2.5.1.3.1 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)

CML はクローン性の骨髄増殖性疾患であり, 成人白血病の約 15~20% を占める¹。CML の根本的原因は, BCR-ABL 融合腫瘍性タンパク質であり, 造血幹細胞における t (9 ; 22) 染色体相互転座によって出現した異常染色体により産生される。この異常染色体はフィラデルフィア染色体と呼ばれ, CML 患者全体の約 95%, 成人 ALL 患者の約 20~25% に認められる^{2,3}。この転座により切断点クラスター領域 (BCR) をコードする配列と ABL チロシンキナーゼをコードする領域が融合する。その結果, ABL キナーゼ活性が恒常的に活性化される。BCR-ABL は, 細胞の増殖と生存に寄与する複数の下流経路を活性化する⁴。

通常, CML は慢性期 (CP-CML), 移行期 (AP-CML) 及び急性転化期 (BP-CML) の 3 段階の連続した病期を経て進行し, 疾患の特性と予後は病期によって異なる。CP-CML は最も病期が長く, 3~6 年持続する場合がある⁵。しかし, AP-CML へ移行すると, 一般に生存期間の中央値が 1 年未満となり, BP-CML (急性白血病に類似) 患者の生存期間は通常わずか数ヶ月である。大半の患者は CP-CML の段階で診断され, 疲労, 貧血, 体重減少, 寝汗又は脾腫大などの症状を呈するが, 無症状の場合もある。

CML は, 国内では 100,000 人当たり約 0.5 人⁶, 米国では 100,000 人当たり約 1.6 人⁷, 欧州では 100,000 人当たり約 0.6~1.3 人⁸, 日本以外のアジア諸国では 100,000 人当たり約 0.5~2.2 人⁹ と稀な疾患であるが, 現行の治療により生存患者数 (特に CP-CML の治療例) が増加するにつれ, 有

病率は著明に上昇すると予測される^{10,11}。有病率に関するデータ収集を専門とする Kantar Health 社によると、2013年時点での国内の CML の 10 年有病者数は約 5,472 人であった。米国では、2012 年には 5,430 人の新規症例が診断されると予想され¹¹、現在 CML の生存患者数は約 33,990 人¹²であった。西欧諸国の発症年齢の中央値は 50~60 歳¹³である。2001~2007 年の米国の 5 年生存率は 55.2%⁷であった。2012 年の CML による米国の推定死亡者数は 610 人であった¹¹。

ALL は、悪性化したリンパ球の増殖を特徴とする。国内で、2008 年の年齢調整発生率は 100,000 人当たり 0.5 例であった⁶。米国では 2008 年の白血病の生存患者又は奏効例は 253,350 人と推定されているが、そのうち 62,193 人 (25%) が ALL であった⁷。ALL 症例の大半に染色体異常及び遺伝子異常が認められ、成人 ALL 症例の約 20%~25%が Ph+であった^{2,3}。

2.5.1.3.2 フィラデルフィア染色体陽性白血病治療の現状

現行の治療ガイドライン [European Leukemia Net (ELN)¹⁴及び National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁵] は、CML 及び Ph+ ALL の治療として TKI を推奨している。これらのガイドラインに記載されている CML 及び Ph+ ALL の治療薬として承認されている TKI はイマチニブ (Glivec[®], Gleevec[®])、ダサチニブ (Sprycel[®])、ニロチニブ (Tasigna[®])、ボスチニブ (Bosulif[®])、及びポナチニブ (Iclusig[®]) である。イマチニブ、ダサチニブ、及びニロチニブは新規診断患者の治療薬として承認されている。ダサチニブ、ニロチニブ、及びボスチニブはイマチニブ抵抗性の患者の治療薬として承認されている。ポナチニブは米国では、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、イマチニブ、ダサチニブ及びボスチニブが CML に対して承認されており、イマチニブ及びダサチニブが Ph+ ALL に対して承認されている (表 2.5-1 及び表 2.5-2)。

2001 年にイマチニブが承認された後、CML 治療は著しく進歩した。イマチニブは有効性の高い薬剤であり、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)] で、細胞遺伝学的完全奏効 (CCyR) 率が 76%と報告された¹⁶。しかし、追跡調査開始から 8 年後の時点で、約 45%がイマチニブ投与を中止しており、このうち 16%は効果不十分、6%は有害事象により投与を中止した¹⁷。また、追跡調査開始 24 ヶ月後の時点で、イマチニブ投与被験者の 49%が無効であったとの報告もある¹⁸。

ダサチニブ、ニロチニブ及びボスチニブの試験は、イマチニブによる第一選択の治療が無効であった患者を対象として実施された。イマチニブ抵抗性の CP-CML 患者を対象としたダサチニブ及びニロチニブの初期の試験で、細胞遺伝学的大奏効 (MCyR) 率は 35~45%であった^{19,20}。また、ボスチニブの 24 週目の MCyR 率は 34%であり、複数の TKI による前治療が無効であった被験者の MCyR 率は低値 (27%) であった²¹。このことから、患者の多くで 2 次治療としてのこれら TKI に不応である。また、新規診断患者及びイマチニブ抵抗性の患者の大半は、CCyR を達成できないか、又は治療開始後、比較的早期に投与が中止となる。したがって、上記のとおり治療に大きな進歩があったものの、抵抗性及び不耐容は依然として CML 治療の重大な課題である。

第二世代のTKIであるダサチニブ²²、ニロチニブ²³及びボスチニブ²⁴のいずれも、新規に診断されたCML患者を対象としてイマチニブと比較検討する試験が実施された。本患者集団において、ニロチニブとダサチニブはいずれもイマチニブに対する優越性が認められ、新規診断患者に対する治療薬として承認された。ボスチニブはイマチニブよりも分子遺伝学的大奏効(MMR)率が高いことが認められたが、細胞遺伝学的奏効率のエンドポイントを達成できなかったため、CP-CMLに対する1次治療薬としては承認されなかった。これらの試験から、治療歴のないCML患者に対する第二世代TKIのダサチニブ及びニロチニブの役割が確立されたが、2年後までには最大で3分の1の患者が投与中止となることも示唆された。

国内でニロチニブ及びダサチニブはCP-CMLの新規診断患者に対する治療薬として承認され、臨床現場で高頻度に使用されている。国内のCP-CMLの新規診断患者では、最初にイマチニブを投与される患者よりも、優れた第二世代薬を最初に投与される患者の方が多い。Kantar Health社が最近実施した国内CML治療パターンの分析によると、CP-CMLの新規診断患者のうち、34.1%がニロチニブ(300~800 mg/日)、26.6%がダサチニブ(100~140 mg/日)、及び39.3%がイマチニブ(400~800 mg/日)を投与されていた²⁵。このことから、国内のCP-CMLの新規診断患者に対する治療では、第一選択の治療として第二世代TKIが好まれていることが分かる。第二世代TKIであるダサチニブ又はニロチニブによる1次治療を受け、抵抗性又は不耐容となった患者には、このような条件下で有効性が確認された薬剤による治療が必要である。難治性患者にダサチニブ及びニロチニブを順に投与したとき、有効性は限られていた²⁶。後述のとおり、ポナチニブはダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容となった患者を対象として試験を行った。

表 2.5-1

日本で承認された CML 治療用チロシンキナーゼ阻害薬

一般名	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	ボスチニブ 水和物
販売名	グリベック® 錠 100 mg	スプリセル® 錠 20 mg, 50 mg	タシグナ® カプセル 150 mg, 200 mg	ボシュリフ® 錠 100 mg
効能又は効果	慢性骨髄性白血病	慢性骨髄性白血病	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病
用法及び用量	<p>(1) 慢性期 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、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>(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>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>	<p>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。</p>

表 2.5-2

日本で承認された Ph+ ALL 治療用チロシンキナーゼ阻害薬

一般名	イマチニブメシル酸塩	ダサチニブ水和物
販売名	グリベック® 錠 100 mg	スプリセル® 錠 20 mg, 50 mg
効能又は効果	フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	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
用法及び用量	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。	通常，成人にはダサチニブとして1回70 mgを1日2回経口投与する。なお，患者の状態により適宜増減するが，1回90 mgを1日2回まで増量できる。

2.5.1.3.3 抵抗性機序

最も解明されている TKI 抵抗性機序は，BCR-ABL キナーゼ領域における点突然変異の発生である。イマチニブ無効例の BCR-ABL 変異の頻度は，病期や変異検出法に応じて，40～90%である²⁷。疾患の初期であっても，キナーゼ領域変異が検出されると予後不良となる²⁸。キナーゼ領域変異は CP-CML よりも AP-CML 及び BP-CML で多く検出され，検出数は罹病期間に応じて増加する²⁷。キナーゼ領域変異の検出によって予後不良となる1つの理由は，そうした変異体を呈する症例の治療に利用できる薬剤の有効性が比較的低いことである。

特によくみられる変異の1つは，イマチニブ抵抗性患者の最大20%に認められる^{29,30,31,32}，ゲートキーパー変異と呼ばれる T315I（315番目のスレオニンがイソロイシンへ置換）である³³。これにより，現行のすべての既承認 TKI に対し高度の抵抗性が生じる³⁴。ダサチニブ，ニロチニブ及びボスチニブはイマチニブ治療に抵抗性を生じさせる変異の一部に有効であるが，T315I を阻害できる既承認薬はない。ダサチニブ，ニロチニブ又はボスチニブに対する抵抗性を生じさせる固有の BCR-ABL 変異として，V299L，T315A，及び F317L/V/I/C 変異（ダサチニブ），並びに Y253H，E255K/V，F359V/C/I 変異（ニロチニブ）及び V299L（ボスチニブ）などが同定されている¹⁵。ポナチニブは特殊な設計であるため，1個のアミノ酸変異による結合の阻害が起こりにくい。ポナチニブは非臨床試験で，T315I などの変異を発現した細胞株に強力な作用を示した³⁵。また，ポナチニブ 15 mg を超える用量投与時の曝露量は，非臨床試験において変異の出現を抑制すると認められた閾値を超えた（2.6.2「薬理試験の概要文」の2.6.2.2.4項）。

しかし，治療が無効であった患者のすべてが検出可能な抵抗性変異を保有しているわけではない³⁶。第二世代 TKI に抵抗性を示した患者の一部では，後に（より感度の高い技術によって），転帰不良の予測因子となった可能性がある変異を有していたことが明らかになった³⁷。さらに，イマチニブ無効患者の多くで変異が検出されなかった³⁸。これらの患者の多くは，BCR-ABL 非依存性の抵抗性機序が抵抗性に寄与している可能性が高いが^{15,39}，これについてはほとんど解明されていない。検出可能な変異のない，治療歴のある患者を対象にダサチニブ⁴⁰及びニロチニブ⁴¹を投与したとき，変異のある患者と比較して，奏効率が同等以上であったことが報告された（変異陰性例及び陽性例で，ダサチニブによる MCyR 率は，それぞれ 65%及び 56%，ニロチニブによる MCyR 率はそれぞれ 60%及び 49%）。既知の抵抗性変異はないが，その他の機序による抵抗性を示した患者に対しては，広いスペクトルの阻害効果を有する BCR-ABL 阻害薬が優れた治療効果を発揮する可能性がある。

2.5.1.3.4 既存のアンメットメディカルニーズ

日本の TKI 治療における最も高いアンメットメディカルニーズは、CML 及び Ph+ ALL 患者集団のうち、TKI による前治療に対する抵抗性又は不耐容患者である。現在、国内の CP-CML 新規診断患者又は Ph+ ALL 患者に対する治療選択肢には、イマチニブ、ダサチニブ及びニロチニブなどがある。一部の患者ではこれらの薬物が無効で、最終的にこれらの治療に抵抗性又は不耐容となり、第二世代 TKI が無効であった患者に対する治療の選択肢は少ない。また、T315I 変異を有する患者の治療に有効な既承認 TKI はない。これらの患者はアンメットニーズを有し、ポナチニブの臨床開発計画における対象患者となった。ポナチニブは規制当局の承認及びガイドラインでの推奨事項に示されるように、外国の患者でポジティブなベネフィット-リスクプロファイルが確認されている。

外国では、TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の CML 患者及び Ph+ ALL 患者の治療に関するガイダンスがある。最新の ELN ガイドライン¹⁴では、主要な CML 専門医が CML 治療の関連データ及び文献のレビューを行い、コンセンサスが得られた治療決定方法を確立した。NCCN ガイドラインもこれと同様である¹⁵。簡潔に説明すると、CP-CML の新規診断患者に推奨される治療薬はイマチニブ、ダサチニブ又はニロチニブである。イマチニブ無効患者には、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、又はポナチニブが使用可能である。ダサチニブ又はニロチニブ無効患者には、他方の第二世代 TKI (ダサチニブ又はニロチニブ)、ボスチニブ又はポナチニブが使用可能である。また、造血幹細胞移植を考慮することもできる (一般状態が良好で、適切なドナーがいる患者にのみ利用可能な限定的な選択肢)。T315I 変異を有する患者に推奨される TKI はポナチニブのみである。AP-CML 及び BP-CML の新規診断患者に推奨される選択肢は、イマチニブ、ダサチニブ、又は造血幹細胞移植である。TKI による前治療後に進行した AP-CML 及び BP-CML 患者には、これまでに投与されていない TKI 又は造血幹細胞移植を検討すべきとされ、T315I 変異患者にはポナチニブが推奨されている。

第二世代 TKI が無効となった患者集団の治療データは少ない。このことは、第一選択の治療として第二世代薬を投与されることが多い日本人患者にとって特に差し迫った問題である。Garg らは、第二世代薬 (ダサチニブ又はニロチニブ) を単剤投与する単一施設試験を、別の第二世代薬で無効となった 48 例を対象に実施した⁴²。対象集団には、抵抗性を示す様々な変異が認められた。CP-CML 患者の CCyR 率が 24%と報告されたが、そのうち、12 ヶ月を超えて CCyR が持続した患者はわずか半数であった。Giles 及び Quintas-Cardama もダサチニブ又はニロチニブによる治療が無効となった後に第二世代薬を用い、同様の結果を報告したが、これらの報告においても完全奏効よりも部分奏効が多く、奏効期間は短かった^{43,44}。その後、Giles は、イマチニブ及びダサチニブによる治療が無効となった後のニロチニブの投与について報告した。39 例の CP-CML 患者を対象に実施し、奏効率は 43%であった。このうち 3 分の 2 はダサチニブによる前治療に抵抗性ではなく不耐容を示した患者であった。本試験の MCyR 持続期間の中央値は 18 ヶ月であった⁴⁵。Ibrahim らも 26 例の CP-CML 患者を対象に検討を行い、30 ヶ月間で MCyR が得られた患者の割合が 48%であることを明らかにした⁴⁶。これらの患者では、治療ガイドラインでは、第二世代以降の薬剤使用の後にそれよりも効果の低い TKI を使用することが推奨されていないため、次治療としてイマチニブの投与を受けなかったと考えられる。1 次治療として使用されたダサチニブ及びニロチニ

ブに抵抗性又は不耐容となった患者はポナチニブ投与を受ける可能性が考えられる。

2012年に、第二世代TKIで無効となった患者を対象にボスチニブの試験が実施された⁴⁷。イマチニブ、ダサチニブ及び/又はニロチニブ無効患者のうち、CP-CML患者の32%が新たにMCyRを達成し、24%の患者がCCyRを達成した。しかし、これらの奏効の持続期間は短かった。 Kaplan-Meier法により、2年後にMCyR及びCCyRが維持されている確率を算出したところ、それぞれ59%及び51%であった。難治性患者におけるボスチニブ中止率が高かったため、本患者集団に対する長期投与のベネフィットは限られている。追跡調査期間の中央値である28.5ヵ月時点で、71%がボスチニブの投与を中止していた。この時点までにボスチニブ群の約42%が明らかな治療無効となり、その内訳は、効果不十分が21%、病勢進行が17%、死亡が3%であった。

上記のデータを総合的に判断すると、ダサチニブ、ニロチニブ及びボスチニブは2種類の他のTKIによる前治療に抵抗性又は不耐容を示し、無効であった患者に対し効果を示すことが示唆された。しかし、MCyR率は低く、奏効持続期間は短かった。公表されている報告では、上記の薬剤に抵抗性又は不耐容を示す広範な患者集団に対し、効果を示すTKIの必要性が強調されている。

TKIによる前治療が無効となった患者の一部ではT315I変異が発現している。現在のところ、ポナチニブ以外に、T315I変異を有する患者に対する治療薬として承認されたTKIはない⁴⁸。抵抗性患者を対象としたダサチニブ及びニロチニブの試験において、T315I変異を有する患者では細胞遺伝学的奏効が認められなかった⁴²。別の試験において、特性が解明された変異を保有する患者を対象にダサチニブを投与したところ、T315I変異を有する患者21例中2例でMCyRが得られたが、CCyR達成例は報告されなかった⁴⁰。3次及び4次治療としてボスチニブを投与した試験において、T315I変異を有する患者7例中2例で血液学的完全奏効（CHR）が得られたが、MCyR達成例はいなかった⁴⁷。

T315I変異患者を対象とした臨床試験も実施されている。本試験⁴⁸では、T315I変異を有し、抵抗性CML及びPh+ ALLの既往歴をもつ白血病患者222例を対象とした。生存期間の中央値はCP-CML患者で22.4ヵ月 [95%信頼区間 (CI) : 18.2, 48.5] , AP-CML患者で28.4ヵ月 (95%CI : 15.9, 49.8) であった。最初のT315I変異検出から52ヵ月経過後の死亡率はほぼ100%であった (図2.5-2)。

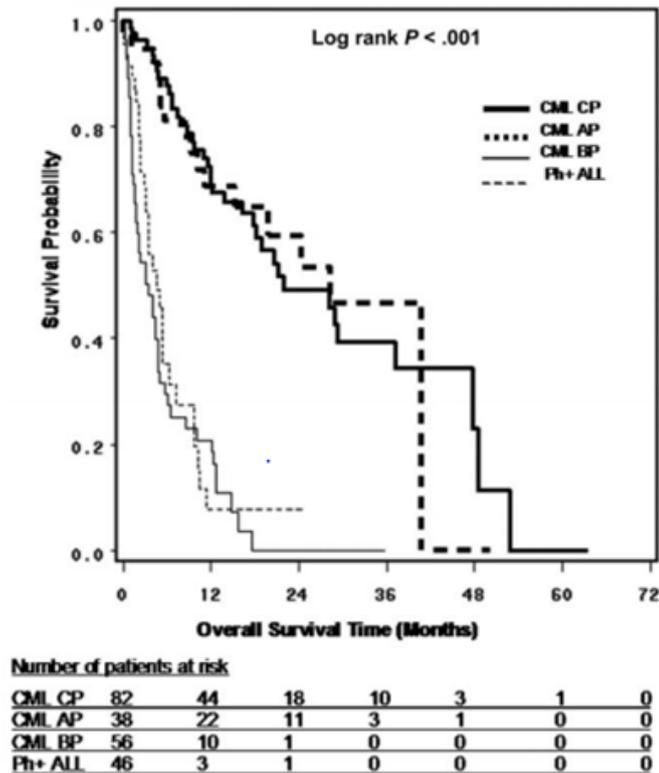


図 2.5-2 最初の T315I 変異検出からの生存期間

<Nicolini et al., 2009>⁴⁸

注目すべき事項として、BCR-ABL の T315I 変異体は、例外的に既存の TKI による阻害作用を回避できるが、十分に強力な阻害作用を持つポナチニブなどの TKI を投与した場合には、T315I 変異を有する患者でもその他の BCR-ABL キナーゼ領域変異を有する患者や変異のない患者と同様の反応を示すと考えられる。そのため、T315I 変異は BCR-ABL 変異依存性の CML 又は Ph+ ALL 患者のサロゲートとなりうる。

TKI 導入後に CML 治療が大きく進歩したにも関わらず、時間の経過に伴って、かなりの割合の患者が抵抗性（約半数は BCR-ABL キナーゼ領域変異の出現が原因）及び不耐容によって投与中止となった。このことは、外国と同様に日本でも問題となっている。こうした患者は ABL キナーゼ領域に変異が認められることが多いが、その治療選択肢は少なく、第二世代 TKI による奏効率は低く、奏効期間は短いと考えられる。そのため、TKI の前治療が無効となった CML 患者及び Ph+ ALL 患者には、重大なアンメットメディカルニーズがある。

2.5.1.3.5 ポナチニブの臨床的妥当性

ポナチニブは、特に BCR-ABL のすべての染色体変異を阻害し、第一世代及び第二世代 TKI で抵抗性を示す変異に対しても阻害作用を示すようデザインされた。そのため、現時点で承認された TKI で効果不十分の Ph+患者又は有効な治療法がない患者に対して治療効果が得られる可能性がある。第二世代 TKI は日本で新たに診断された患者、並びに 1 次治療が無効であった患者に最も多く使用されるため、第二世代 TKI に抵抗性又は不耐容の患者では、深く持続的な効果が得られる他の治療選択肢は限られている。また、日本では T315I 変異に対する有効性を示す TKI で承

認められた薬剤はない。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 臨床開発計画の過去の成績

非臨床試験でポジティブな成績が得られた後 年 月に米国でポナチニブの Investigational New Drug application (IND) が提出された。ポナチニブの Ph+白血病のヒトでの初めての試験は 2008 年 6 月に開始された AP24534-07-101 試験であり、本試験は第 I 相、多施設共同、単一群、非盲検、段階的、3+3 デザインを用いた用量漸増試験である。本試験ではポナチニブの開始用量を 2～60 mg とし、主要目的を、用量漸増により第 II 相投与の推奨用量を決定することとした。難治性の血液悪性腫瘍患者 81 例が組み入れられ、このうち 65 例が Ph+白血病患者であり、年 月に組み入れを終了した。年 月 日時点で、81 例のうち 24 例 (29.6%) が投与を継続中であり、これら全例が CP-CML 患者であった。本試験の初期の安全性及び有効性データから、前治療に抵抗性又は不耐容、若しくは T315I 変異を有する CML 患者及び Ph+ ALL 患者を対象とした第 II 相ピボタル試験 (AP24534-10-201 試験) の強固な治験実施の妥当性が得られた。

第 II 相ピボタル試験 (AP24534-10-201 試験) は、CML 又は Ph+ ALL 患者を対象としたポナチニブの単一群、非盲検試験であり、患者の病期 (CP-CML, AP-CML, BP-CML/Ph+ ALL)、TKI の前治療に対する抵抗性及び不耐容、並びに T315I 変異の有無に基づき 6 コホートで実施した。開始用量の 45 mg 1 日 1 回は、AP24534-07-101 試験の第 II 相部分の推奨用量 (RP2D) に基づき用いられ、主要目的はダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容、若しくは T315I 変異を有する Ph+白血病患者におけるポナチニブの有効性を確認することであった。本試験は 2010 年 9 月に開始し 年 月に組み入れを終了した 年 月 日時点で、449 例のうち 172 例 (38.3%) が投与を継続中であった。

臨床薬物動態試験には、放射線標識したポナチニブを用いたヒトにおける吸収、分布、代謝及び排泄 (ADME) 試験 (AP24534-11-104 試験)、ポナチニブの薬物動態 (PK) に対する低脂肪食又は高脂肪食の影響を評価する食事の影響試験 (AP24534-11-102 試験)、CYP3A4 基質であるポナチニブの PK に対する強力な CYP3A4 阻害薬の併用投与を評価する薬物相互作用試験 (AP24534-11-103 試験)、並びに AP24534-07-101 試験の一部の患者を対象に実施された QTc 間隔に対するポナチニブの影響を評価する試験が含まれた。これらの試験の結果を 2.7.2 「臨床薬理試験」に示す。

P 糖蛋白 (P-gp)、乳癌耐性蛋白質 (BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 及び 1B3 (OATP1B1 及び OATP1B3) 及び有機カチオントランスポーター 1 (OCT1) に対するポナチニブの基質能及び阻害能の評価を行った。また、胆汁酸塩排出ポンプ (BSEP)、有機アニオントランスポーター 1 及び 3 (OAT1 及び OAT3) 及び有機カチオントランスポーター 2 (OCT2) に対するポナチニブの阻害能も評価した。これら試験の結果は 2.7.2 「臨床薬理試験」に示す。

先に示した試験は 2012 年 6 月に食品医薬品局 (FDA) に提出された New Drug Application, 2012 年 8 月に欧州医薬品局 (EMA) に提出された Marketing Authorization Application でその成績が用いられている。ポナチニブは 2012 年 12 月に米国で FDA により、2013 年 6 月に欧州で EMA により承認された。

FDA 及び EMA の最初の承認後、追加の臨床薬理試験を実施し、ポナチニブの PK を評価した。ポナチニブとリファンピシン及びランソプラゾール併用投与を評価する試験（AP24534-12-107 試験及び AP24534-11-108 試験）を実施し、ポナチニブの PK プロファイルに対する CYP3A4/5 の影響、並びに胃内 pH が介在するポナチニブとの薬物相互作用について評価した。その結果報告は本申請資料に添付した。同様に、肝機能障害患者を対象とした試験（AP24534-11-109 試験）が終了し、その報告を示す。

ポナチニブの臨床開発計画における血管閉塞性事象の蓄積の増加に伴い、2013 年 10 月に Ariad 社が実施していた臨床試験の新たな患者組み入れを、一部中止した。この時点でポナチニブの臨床試験に組み入れられた被験者には、ベネフィット-リスク解析で 45 mg の投与量が適切である場合を除き、いずれも減量を推奨した。FDA の要請により、2013 年 10 月に Ariad 社はポナチニブの米国での販売を一時的に中止した。2013 年 12 月に米国で、適応症を限定し、リスク評価・リスク緩和戦略（REMS）計画の策定と追加の市販後試験の実施を条件に、ポナチニブの販売が再開された。

EMA は蓄積した血管閉塞性事象を評価し、2013 年 12 月に第 20 条に基づく referral を開始し、ポナチニブデータの詳細なレビューを進めた。製品情報を更新するとともにリスク最小化策を講じた結果、ポナチニブの適応症の変更を行うことなく、本手順は 2014 年 1 月に終了した。

2.5.1.4.2 日本における臨床開発計画

ポナチニブの第 II 相試験（AP24534-10-201）の安全性及び有効性データは、日本人における第 I/II 相試験（AP24534-11-106 試験）実施の妥当性の根拠となった。日本におけるポナチニブの臨床開発の対象疾患は、外国でのポナチニブの適応症と同じであった。外国で承認された以外の適応症に対する試験は日本で検討されなかった。

ポナチニブの臨床開発計画の概要を図 2.5-3 に示す。ポナチニブは、国内で 2015 年 9 月 14 日に希少疾病用医薬品に指定された。

2012 年 8 月に日本で AP24534-11-106 試験を開始し、日本人におけるポナチニブの安全性、有効性及び PK プロファイルを検討した。本試験は 2012 年 8 月の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談結果に従い計画され、本試験の日本人データは、日本人以外を対象とした AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験のデータとともに、日本におけるポナチニブの本申請に用いることとした。AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験は外国でのポナチニブの承認に用いられた。

AP24534-11-106 試験の第 I 相部分は非盲検、用量漸増、3+3 デザインを用いた 2 用量コホート（30 mg 及び 45 mg）試験であり、第 II 相部分の用量を検討した。第 I 相部分は 2012 年 12 月に終了し、決定された RP2D は 45 mg であった。第 II 相部分は RP2D を用いたポナチニブの単一群、非盲検試験であり、日本人におけるポナチニブの抗白血病活性を検討した。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治験に組み入れた。2013 年 1 月に治験の組み入れを終了した。第 II 相部分に組み入れられた 3 例の患者には、15 mg が 1 日 1 回投与され、ポナチニブの PK プロファイルを探索的に検討した。投与 7 日後、これらの被験者は 45 mg 1 日 1 回に増量された。

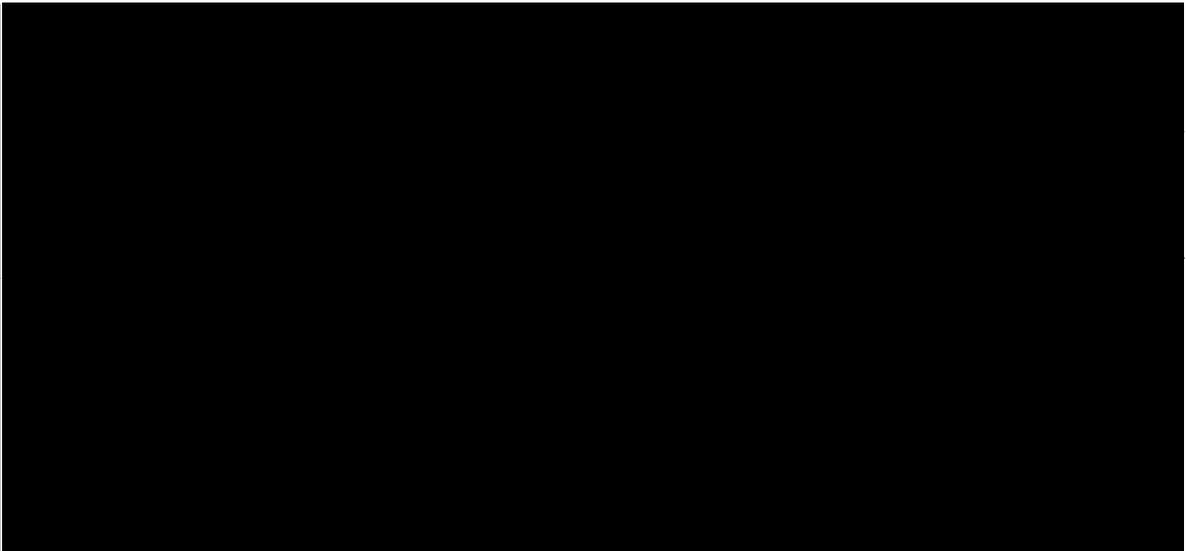


図 2.5-3 ポナチニブの臨床開発計画

2.5.1.4.2.1 PMDA 相談

Ariad 社は 年 月 日に PMDA 相談を実施し、国内のポナチニブの臨床試験計画における について相談を行った。

その際の、PMDA の見解を以下に示す。

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

2.5.1.4.2.2 臨床開発計画の状況

本申請の論拠に用いた臨床試験 3 試験の一覧を表 2.5-3 に示す。

Ph+白血病を有する成人患者を対象としたポナチニブの試験 3 試験が進行中である。AP24534-07-101 試験が米国で進行中であり、81 例（このうち 65 例が Ph+白血病患者）で組み入れが終了した。AP24534-10-201 試験がオーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、韓国、シンガポール、スペイン、スウェーデン、イギリス、米国で実施され、449 例で組み入れを終了した。AP24534-11-106 試験が日本で実施され、35 例で組み入れを終了した。

第 III 相試験（AP24534-12-301 試験）は CML と新たに診断された成人患者を対象とし、オーストラリア、オーストラリア、ベルギー、カナダ、チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、香港、イタリア、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、ポルトガル、韓国、シンガポール、スロバキア、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、イギリス及び米国で実施された。しかしながら、ポナチニブの開発計画におけるベネフィット-リスク評価の後、主に AP24534-10-201 試験（及び AP24534-07-101 試験）の長期追跡調査での血管閉塞性事象の蓄積に基づき、AP24534-12-301 試験で新規診断患者に対して血管閉塞性事象のリスクがあり、これら評価結果による投与変更で当該試験の目的を達成することはできないと、Ariad 社は判断した。そのため、投与継続患者に対する継続リスクは正当化できないと判断し、■■■■ 年 ■ 月 ■ 日に AP24534-12-301 試験を中止した。本試験は本申請では参考試験と位置づけた。

臨床薬理試験 9 試験が終了した。その内訳は食事の影響試験（AP24534-11-102 試験）、ケトコナゾールの薬物相互作用試験（AP24534-11-103 試験）、¹⁴C-ADME 試験（AP24534-11-104 試験）、リファンピシンとの薬物相互作用試験（AP24534-12-107 試験）、ランソプラゾールとの薬物相互作用試験（AP24534-12-108 試験）、肝機能障害試験（AP24534-■■■-109 試験）及び生物学的同等性試験（AP24534-■■■-111 試験、AP24534-14-112 試験及び AP24534-■■■-114 試験）であった。AP24534-■■■-109 試験では肝機能障害患者及びマッチした対照患者である健康被験者を対象に試験を行ったが、その他の臨床薬理試験はすべて健康被験者を対象に行った。これらの試験の要約は 2.7.6 「個々の試験のまとめ」に示す。

表 2.5-3 臨床試験一覧

試験番号	試験デザイン	対象被験者	投与量及び 投与被験者数	投与期間	試験開始	実施状況
Ph+白血病患者を対象とした治験						
AP24534-07-101 (第 I 相, 101 試験) NCT00660920 評価資料 実施地域：外国	ポナチニブ 1 日 1 回経口投与での第 I 相, 非盲検, 用量漸増試験	難治性又は進行性 CML, Ph+ ALL, AML, MDS, MM, MPS	2~60 mg 1 日 1 回投与 81 例 (Ph+患者：65 例) 各開始用量別の被験者数 (Ph+患者数) 2 mg：3 例 (2 例) 4 mg：6 例 (3 例) 8 mg：7 例 (7 例) 15 mg：8 例 (8 例) 30 mg：7 例 (7 例) 45 mg：31 例 (19 例) 60 mg：19 例 (19 例)	病勢進行, 有害事象, 同意撤回又は医師の判断による投与中止となるまで投与継続した。 データカットオフ時点での投与期間の中央値は 308 日 (範囲：3~1799 日) であった。	2008 年 6 月	組み入れ終了, 投与及び追跡調査は継続中 データカットオフ：■■年■■月■■日 投与継続中の被験者数：24 例
AP24534-10-201 (第 II 相, PACE 試験, 201 試験) NCT01207440 EudraCT ■■-020414-28 評価資料 実施地域：外国	ポナチニブ 1 日 1 回投与での第 II 相, 単一群, 非盲検試験	ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容を示す若しくは T315I 変異を有する CP, AP, BP-CML 患者又は Ph+ ALL 患者	45 mg 1 日 1 回投与 449 例	病勢進行, 有害事象, 同意撤回又は医師の判断による投与中止となるまで投与継続した。 データカットオフ時点での投与期間の中央値は 508 日 (範囲：1~1202 日)	2010 年 9 月	組み入れ終了, 投与及び追跡調査は継続中 データカットオフ：■■年■■月■■日 投与継続中の被験者数：172 例

表 2.5-3 臨床試験一覧（続き）

試験番号	試験デザイン	対象被験者	投与量及び 投与被験者数	投与期間	試験開始	実施状況
AP24534-12-301 (第 III 相, EPIC 試験) NCT01650805 EudraCT -001355-38 参考資料 実施地域：外国	イマチニブを対照とした, ポナチニブ 1 日 1 回投与での無作為化, 非盲検試験	CP-CML 新規診断患者	ポナチニブ：45 mg 1 日 1 回投与 イマチニブ：400 mg 1 日 1 回投与 無作為化例数：307 例 (ポナチニブ群 155 例, イマチニブ群 152 例) 投与例数：306 例 (ポナチニブ群 154 例, イマチニブ群 152 例)	病勢進行, 有害事象, 同意撤回又は医師の判断による投与中止となるまで投与継続した。 データカットオフ時点での投与期間の中央値は 114 日 (範囲：2~437 日)	2012 年 8 月	■年 ■月 ■日 試験中止 データカットオフ：■年 ■月 ■日
AP24534-11-106 (国内第 I/II 相試験) NCT01667133 評価資料 実施地域：日本	日本人被験者を対象とした, ポナチニブ 1 日 1 回経口投与での第 I/II 相, 非盲検, 用量設定試験。推奨用量決定後には継続コホートを対象に投与。	ダサチニブ又はニロチニブが無効であった CP, AP, BP-CML の日本人患者又は TKI による前治療が無効であった Ph+ ALL の日本人患者	30 mg 1 日 1 回で開始し, 30 mg の安全性が確立された時点で, 45 mg 1 日 1 回投与を開始した。PK データ収集のため, 3 例は 15 mg で 7 日間投与を受けた後に 45 mg 1 日 1 回投与へ増量した。 35 例	病勢進行, 有害事象, 同意撤回又は医師の判断による投与中止となるまで最大 60 カ月間投与継続した。 データカットオフ時点での投与期間の中央値は 253 日 (範囲：3~826 日)	2012 年 8 月	組み入れ終了, 投与及び追跡調査は継続中 データカットオフ：■年 ■月 ■日 投与継続中の被験者数：13 例

表 2.5-3 臨床試験一覧（続き）

試験番号	試験デザイン	対象被験者	投与量及び 投与被験者数	投与期間	試験開始	実施状況
臨床薬理試験						
AP24534-11-102（食事の影響試験） 評価資料 実施地域：外国	ポナチニブ経口投与の相対的なバイオアベイラビリティ及びPKに対する高脂肪食及び低脂肪食の影響を検討した，第I相，単回投与，無作為化，非盲検，3期クロスオーバー試験	健康被験者	空腹時，低脂肪食摂取後又は高脂肪食摂取後に 45 mg を単回投与した。 24 例	1 日	■■■ 年 ■ 月	終了
AP24534-11-103（薬物相互作用試験） 評価資料 実施地域：外国	ケトコナゾールを反復投与したときのポナチニブのPKに対する影響を評価した，第I相，非盲検，無作為化，2期クロスオーバー試験	健康被験者	ポナチニブ：1日目に15 mg を単回投与 ケトコナゾール：-1～4日目に400 mg を投与 23 例	1 日	■■■ 年 ■ 月	終了
AP24534-11-104（ADME試験） 評価資料 実施地域：外国	[¹⁴ C]ポナチニブを経口単回投与したときのADMEを評価した，第I相，非盲検，マスバランス試験	健康被験者	[¹⁴ C]ポナチニブ45 mg 単回投与 6 例	1 日	■■■ 年 ■ 月	終了

表 2.5-3 臨床試験一覧（続き）

試験番号	試験デザイン	対象被験者	投与量及び 投与被験者数	投与期間	試験開始	実施状況
AP24534-12-107 （薬物相互作用試験） 評価資料 実施地域：外国	リファンピシンを反復投与したときのポナチニブPKに対する影響を評価した，第I相，非盲検，非無作為化試験	健康被験者	ポナチニブ：45 mg 単回投与を2回（1日目に単独投与，14日目にリファンピシンと併用投与） リファンピシン：8日目～16日目に600 mg 投与 20例	第1期（リファンピシンの投与なし）：4日間 第2期：9日間 いずれの投与期もポナチニブの投与は1日のみ	■年■月	終了
AP24534-11-108 （薬物相互作用試験） 評価資料 実施地域：外国	ランソプラゾールを反復投与したときのポナチニブPKに対する影響を評価した，第I相，非盲検，非無作為化試験	健康被験者	ポナチニブ：45 mg 単回投与を2回（1日目に単独投与，15日目にランソプラゾールと併用投与） ランソプラゾール：60 mg 投与（14日目に単独投与，15日目にポナチニブと併用投与） 20例	第1期：4日間 第2期：5日間 いずれの投与期もポナチニブの投与は1日のみとし，ランソプラゾールの投与は投与期2の2日間とした。	■年■月	終了

表 2.5-3 臨床試験一覧（続き）

試験番号	試験デザイン	対象被験者	投与量及び 投与被験者数	投与期間	試験開始	実施状況
AP24534-109 (肝機能障害患者) 評価資料 実施地域：外国	ポナチニブ 30 mg 投与時の PK について慢性 肝障害患者と健 康被験者で比較 検討した, 第I相, 非盲検, 単回投 与, 非無作為化試 験	健康被験者及び肝障害患者 (1:2 の割合で組み入れた) 肝障害患者は Child-Pugh ク ラス A, B, C に該当する患 者とし, 各クラス 6 例の計 18 例を目標症例数とした。 これに対し, 対照となる健 康被験者の症例数は 9 例と した。 肝障害患者 16 例 (Child-Pugh クラス C のみ 4 例) 及び健康被験者 8 例を 組み入れた。	ポナチニブ 30 mg の 単回投与 24 例	1 日	年 月	終了
AP24534-111 (生物学的同等性) 参考資料 実施地域：外国	健康成人被験者 を対象とした, <i>in vitro</i> での溶出が 異なるポナチニ ブ錠の 2 ロット を比較する単回 投与生物学的同 等性試験	健康被験者	ポナチニブ 2 ロット の 45 mg 単回投与 46 例	1 日	年 月	終了

表 2.5-3 臨床試験一覧（続き）

試験番号	試験デザイン	対象被験者	投与量及び 投与被験者数	投与期間	試験開始	実施状況
AP24534-14-112 (生物学的同等性) 参考資料 実施地域：外国	健康成人被験者 を対象に 30 mg 錠 1 錠と 15 mg 錠 2 錠を比較す る単回投与生物 学的同等性試験	健康被験者	30 mg 錠 1 錠又は 15 mg 錠 2 錠のポナチ ニブ単回投与 64 例	1 日	■年■月	終了
AP24534-■-114 (生 物学的同等性) 評価資料 実施地域：外国	健康成人被験者 を対象に 45 mg 錠 1 錠と 15 mg 錠 3 錠を比較す る単回経口投与 生物学的同等性 試験	健康被験者	45 mg 錠 1 錠又は 15 mg 錠 3 錠のポナチ ニブ単回投与 36 例	1 日	■年■月	終了

ADME=吸収，分布，代謝及び排泄，AML=急性骨髄性白血病，AP=移行期，BP=急性転化期，CML=慢性骨髄性白血病，CP=慢性期，MDS=骨髄異形成症候群，MM=多発性骨髄腫，MPS=骨髄増殖性症候群，Ph+ ALL=フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病，PK=薬物動態

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ポナチニブ塩酸塩は、溶解性が低く、膜透過性が高いという特性を持つことから Biopharmaceutics Classification System (BCS) 分類クラス II に属する化合物である (2.7.1「生物薬剤学試験及び関連する分析法」の 2.7.1.1.2 項)。第 I 相試験 (AP24534-07-101 試験) では、試験の初期に 2, 5 及び 15 mg を含むカプセル製剤を用いた (2.7.1「生物薬剤学試験及び関連する分析法」の表 2.7.1-2)。後に開発された 15 及び 45 mg を含む速放性フィルムコーティング錠も AP24534-07-101 試験で使用した。AP24534-07-101 試験のカプセル剤を投与した被験者及び錠剤を投与した被験者 (45 mg 又は 60 mg コホート) の PK データにより、カプセル剤と錠剤で PK に差が生じるかを検討した。差がないことが確認された後、AP24534-07-101 試験のすべての被験者に錠剤を投与した。

第 II 相試験 (AP24534-10-201 試験) で使用した製剤は、速放性フィルムコーティング錠 (15 及び 45 mg) のみであった。本製剤は米国及び欧州で市販されている製剤である (2.7.1「生物薬剤学試験及び関連する分析法」の 2.7.1.1.1 項)。15 mg 錠及び 45 mg 錠ともに、有効成分と添加物の比率は同程度であり、AP24534-114 試験では、15 mg 錠 3 錠が 45 mg 錠 1 錠と生物学的に同等であることが示された (2.7.1「生物薬剤学試験及び関連する分析法」の 2.7.1.2.1 項)。他の進行中の全試験で使用している製剤及び食事の影響試験で使用した製剤は、AP24534-10-201 試験で使用され、米国及び欧州で市販されている錠剤と同様である。

国内第 I/II 相試験 (AP24534-11-106 試験) で使用している製剤も、AP24534-10-201 試験で使用したものと同様の 15 mg 錠 (15 及び 30 mg 投与患者) 及び 45 mg 錠 (45 mg 投与患者) である (2.7.1「生物薬剤学試験及び関連する分析法」の 2.7.1.1.1 項)。国内で予定するポナチニブの市販製剤はポナチニブ 15 mg を含有する速放性フィルムコーティング錠である。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 緒言

ポナチニブの臨床薬理試験の目的は、対象患者集団におけるポナチニブの PK 特性を明らかにすること、並びに健康被験者及びがん患者の PK に影響を及ぼす内因性及び外因性因子を検討することであった。ポナチニブの臨床薬理に関連するヒト生体試料を用いた一連の *in vitro* 試験のほか、臨床的な PK プロファイルを評価するための試験として、患者を対象とした単独投与の第 I 相試験 2 試験 (AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験) 並びに健康被験者又は肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 9 試験を実施した (表 2.5-3)。AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験のサイクル 1 の 1 日目及び定常状態のポナチニブの PK パラメータは 2.7.2「臨床薬理試験」の表 2.7.2-18 及び表 2.7.2-19 に示す。これらの結果は、国内でポナチニブの承認申請をするための根拠データであり、添付文書に記載したポナチニブの安全かつ有効な用法用量を裏付けるためのデータである。

2.5.3.2 血液悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験

2.5.3.2.1 外国人患者を対象とした第 I 相試験 (AP24534-07-101 試験)

AP24534-07-101 試験は、難治性若しくは進行性の CML 又はその他の血液悪性腫瘍を有する外国人患者を対象とした第 I 相、多施設共同、非盲検試験である。AP24534-07-101 試験では、81 例の被験者に対し、ポナチニブ 2~60 mg を 1 日 1 回反復投与した。各投与は 28 日間を 1 サイクルとした。ポナチニブの PK プロファイルは、2 つの投与サイクルの治験薬投与の初日 (サイクル 1 の 1 日目及びサイクル 2 の 1 日目) に評価した。さらに、本試験では 39 例を対象に、心再分極に対するポナチニブ投与の影響を評価した (2.5.3.3.8 項に示す)。

ポナチニブは投与後速やかに吸収され、血漿中ポナチニブは投与約 4 時間後に最高血中濃度 (C_{max}) に達した。初回投与後及び定常状態でのポナチニブの曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、用量の増加にほぼ比例して増加したが、本試験の全用量範囲では用量比例性は認められなかった。サイクル 1 の 1 日目の C_{max} の幾何平均は 15 mg 投与で 14.96 ng/mL, 30 mg 投与で 26.98 ng/mL, 45 mg 投与で 52.62 ng/mL であり、 AUC_{0-24} の幾何平均は 15 mg 投与で 220 h•ng/mL, 30 mg 投与で 410 h•ng/mL, 45 mg 投与で 801 h•ng/mL であった。サイクル 2 の 1 日目 (定常状態) の C_{max} の幾何平均は 15 mg 投与で 25.82 ng/mL, 30 mg 投与で 64.59 ng/mL, 45 mg 投与で 77.41 ng/mL であった。 $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均は 15 mg 投与で 452 h•ng/mL, 30 mg 投与で 1080 h•ng/mL, 45 mg 投与で 1296 h•ng/mL であった。45 mg 投与で定常状態の見かけのクリアランス (CL/F) は 34.7 L/h (CV=54.9%, N=20), 見かけの分布容積 (V_z/F) は 1101 L (CV=94.2%, N=20), 消失半減期 ($t_{1/2}$) は 22 時間 (CV=55.5%, N=20) であった。ポナチニブ 45 mg の 1 日 1 回反復投与により、初回投与から定常状態で AUC が 1.5 倍増加 (累積) した。ポナチニブの $t_{1/2}$ に基づき、血漿中濃度は通常、反復投与 1 週目までに定常状態に到達することが予想された。

本試験でのポナチニブの用量漸増の一つの指標として、血漿中ポナチニブの目標濃度を 40 nM (21.3 ng/mL) とした。非臨床の突然変異誘発試験で、ポナチニブは 40 nM の濃度 (*in vitro*) で突然変異体クローンの出現を抑制した。定常状態の C_{max} の幾何平均は、15 mg 投与で 48 nM, 30 mg

投与で 121 nM, 45 mg 投与で 145 nM であった。定常状態のトラフ濃度 (C_{24}) の幾何平均は, 30 mg 投与で 56 nM, 45 mg 投与で 64 nM であり, いずれも目標濃度である 40 nM を超えた。

また, Ph+患者を対象に, BCR-ABL 阻害のバイオマーカーとして, Crk-like protein (CRKL) リン酸化に対するポナチニブの阻害作用を薬力学的に検討した。その結果, 15 mg 以上の用量コホートでは, T315I 変異患者を含む 94%の患者において, CRKL リン酸化が 50%以上減少した。要約すると, ポナチニブを 1 日 1 回経口投与することにより, BCR-ABL シグナル伝達が持続的に阻害された。

2.5.3.2.2 日本人患者を対象とした第 I/II 相試験 (AP24534-11-106 試験)

AP24534-11-106 試験は, 抵抗性又は不耐容のためダサチニブ又はニロチニブに無効な CML, 若しくは TKI による前治療が無効な Ph+ ALL を有する日本人患者を対象とした, 第 I/II 相, 多施設共同, 非盲検試験である。本試験は第 I 相部分とその後の第 II 相部分で構成された。第 I 相部分は, 非盲検, 用量漸増試験であり, 30 mg 及び 45 mg の 2 用量のコホートで, 28 日間を 1 サイクルとして投与した。日本人患者におけるこれらの用量の安全性の確認と PK を検討するため, 各コホートに 6 例を組み入れた。第 II 相部分では, 低用量の PK データを含めて 3 つの用量レベルの用量比例性を検討するため, 3 例を追加で組み入れ, ポナチニブ 15 mg を 7 日間投与した。

ポナチニブは速やかに吸収され, 投与 4 時間後から投与 8 時間後に C_{max} に達した。サイクル 1 の 1 日目の C_{max} の幾何平均は, 15 mg 投与で 22.84 ng/mL, 30 mg 投与で 30.42 ng/mL, 45 mg 投与で 86.43 ng/mL であり, AUC_{0-24} の幾何平均は 15 mg 投与で 316 h•ng/mL, 30 mg 投与で 477 h•ng/mL, 45 mg 投与で 1333 h•ng/mL であった。 C_{max} 及び AUC_{0-24} の変動係数 (%CV) はいずれも 40%未満であり, 比較的小さかった。定常状態 (サイクル 2 の 1 日目) での C_{max} の幾何平均は, 15 mg 投与で 44.18 ng/mL, 30 mg 投与で 53.42 ng/mL, 45 mg 投与で 110.7 ng/mL であり, $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均は 15 mg 投与で 806 h•ng/mL, 30 mg 投与で 963 h•ng/mL, 45 mg 投与で 1676 h•ng/mL であった。定常状態の血漿中ポナチニブのトラフ濃度は 15 mg 投与で 25.61 ng/mL (48.0 nM), 30 mg 投与で 25.84 ng/mL (48.5 nM), 45 mg 投与で 39.11 ng/mL (73.4 nM) であった。AUC に基づく定常状態の血漿中ポナチニブの累積係数は 1.3~2.6 であった。用量に対する定常状態のポナチニブの $AUC_{0-\tau}$ の平均値を評価した結果, 95%CI が用量コホート間で大幅に重複しており, 統計学的に有意な用量比例性を確認できなかった。しかし, ポナチニブの全身曝露量は用量の増加に依存して増加した。

2.5.3.2.3 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

進行性の血液悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験 2 試験で, 同様の投与方法及び採血方法を用いたため, 日本人患者と外国人患者の PK パラメータの比較が可能であった。

ポナチニブは $t_{1/2}$ が比較的長く, 定常状態で累積がみられるため, 定常状態の PK パラメータの比較は重要である。AP24534-11-106 試験では, 定常状態のポナチニブの C_{max} の幾何平均は 15 mg 投与で 44.18 ng/mL, 30 mg 投与で 53.42 ng/mL, 45 mg 投与で 110.7 ng/mL であり, AP24534-07-101 試験の同じ用量の定常状態の C_{max} の幾何平均と比べて, それぞれ 1.71 倍, 0.83 倍, 1.43 倍であった。同様に, AP24534-11-106 試験の定常状態の $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均は, AP24534-07-101 試験の値と比べ 15 mg 投与で 1.78 倍, 30 mg 投与で 0.89 倍, 45 mg 投与で 1.29 倍であった。これら 2 試験

でみられたポナチニブの定常状態の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の範囲は重複したが、曝露量の幾何平均は、AP24534-11-106 試験の被験者でわずかに高かった（特に 15 mg 及び 45 mg 投与で）。重要な点として、日本人患者を対象とした試験及び外国人患者を対象とした試験のいずれもポナチニブ 30 mg 及び 45 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態のトラフ濃度の幾何平均は、非臨床の突然変異誘発試験で突然変異体クローンの出現を抑制した閾値濃度の 40 nM (21.3 ng/mL) を超えた。日本人患者を対象とした AP24534-11-106 試験では、ポナチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与したときも定常状態のトラフ濃度はこの閾値濃度を超えた。

これらの試験の PK データにより、ポナチニブの全身曝露量は AP24534-07-101 試験に比べ AP24534-11-106 試験でわずかに高い傾向がみられた。しかし、両試験で被験者間変動は大きかった。 C_{max} 及び AUC の 2 試験間の幾何平均の差の程度、PK のばらつき及び曝露量の範囲が重複していることを考慮すると、日本人患者と外国人患者でポナチニブの PK に明確な民族間の相違は認められていない。AP24534-07-101 試験と AP24534-11-106 試験の比較に基づき、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られた。

2.5.3.3 ヒトにおけるポナチニブの薬物動態

日本人患者及び外国人患者を対象とした試験並びに非臨床試験で得られた全般的なデータに基づき、ヒトにおけるポナチニブの吸収、分布、代謝及び排泄の要約を以下に示す。

2.5.3.3.1 吸収

Caco-2 細胞における見かけの透過係数 (P_{app}) の平均値は、A から B への輸送方向で 4.5×10^{-6} cm/sec であったことから、ポナチニブは透過性が高いことが示された。ポナチニブ塩酸塩は pH 2 を超える水溶液に不溶性であったことから、「低溶解性 (low solubility)」化合物と判断された。Caco-2 細胞輸送に基づき高透過性と判定されたことと合わせて、ポナチニブは BCS クラス II 化合物に分類された。ヒトにおける経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは評価されていない。

血液悪性腫瘍を有する日本人患者及び外国人患者を対象とした P24534-11-106 試験及び AP-24534-07-101 試験では、概ねポナチニブ経口投与 4~6 時間後に血漿中ポナチニブ濃度は C_{max} に達した。単回投与時及び定常状態におけるポナチニブの血漿中曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、用量の増加に伴いほぼ比例的に増加した。健康被験者を対象とした AP24534-11-102 試験では、ポナチニブの吸収は高脂肪食摂取及び低脂肪食摂取のいずれかを摂取した被験者又は空腹時の被験者で同様であったことから、ポナチニブは食事の摂取状況にかかわらず投与できるものと考えられる。また、ポナチニブの用量調整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併用投与することができると考えられる。

2.5.3.3.2 分布

AP24534-07-101 試験では、推奨用量である 45 mg を投与したとき、ポナチニブの定常状態における V_z/F は 1101 L であり、広範な組織分布が示唆された。*In vitro* でのポナチニブのヒト血漿中蛋白結合率は 99.92% であった。*In vitro* の結果では、ポナチニブは血漿蛋白結合率の高い他の薬物 (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) により、

血漿中蛋白結合部位から遊離されなかった。ヒト血液中の血液/血漿分配比は 0.96 であり、ポナチニブは赤血球及び血漿に均等に分布し、赤血球への選択的な移行性は認められなかった。また、ヒト血漿中の不活性な主要代謝物である AP24600 も *in vitro* における高いヒト血漿中蛋白結合率 (93.5%) を示した。

2.5.3.3.3 代謝及び排泄

ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験では、最初に、ポナチニブの主な代謝経路として N-脱メチル化 (AP24567 を生成) 及び N-酸化 (AP24734 を生成) を同定した。*In vitro* 試験の結果、ポナチニブの主要な代謝酵素は CYP3A4 であり、これより低い程度で CYP2D6, CYP2C8 及び CYP3A5 によっても代謝されることが示された。

AP24567 は、ポナチニブの代謝物としてヒト血漿中に同定されたが、AP24734 は検出されなかった。AP24534-07-101 試験の被験者の血漿検体を評価したところ、AP24567 濃度は血漿中ポナチニブ濃度の約 1%~2%であった。代謝物 AP24567 の活性は、受容体結合試験でポナチニブの 4 分の 1 であり、細胞株を用いた試験でポナチニブの 3.86 分の 1 であった。

放射性標識体を用いた ADME 試験で得られた血漿検体の解析により、以前の試験では認められていなかった代謝物 AP24600 が確認された。この代謝物は、ポナチニブのアミド結合部分が加水分解されて生成された。その後、AP24600 は、ポナチニブを経口投与したときのヒトにおける主要な血中代謝物であることが確認された。AP24600 は、24 時間の検体採取期間で循環血漿中のポナチニブ濃度の 58.4% (14.9/25.5) を占めた。AP24600 は、*in vitro* で薬理的に非活性であることが示された。

[¹⁴C]を用いたヒトにおける ADME 試験のデータに基づき、血漿、尿及び糞便中で代謝物を特定し、ポナチニブの主要な排泄経路を確認した。ヒトにおけるポナチニブの主な代謝経路は水酸化、N-脱メチル化及びメチル化の 3 経路であった。水酸化体は、更にグルクロン酸抱合体に代謝された。全体として、いずれの代謝経路も単独での寄与は 30%未満であった。

糞便中排泄量は投与された放射性標識ポナチニブの用量の 86.6%を占めた。尿中に排泄された薬物及び代謝物量は少なく、投与された放射性標識ポナチニブ用量の 5.4%であった。AP24534-07-101 試験で推奨用量である 45 mg を 1 日 1 回投与したとき、ポナチニブの定常状態における見かけのクリアランス (CL_{ss}/F) は 35 L/h、t_{1/2} は 22 時間であった。

2.5.3.3.4 ポナチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性因子

進行性の血液悪性腫瘍を有する外国人患者 (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 に対する人種の影響の評価では、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ものの、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_d/F によるポナチニブの PK は男性と女性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/m² (16.3 ~41.1 kg/m²) 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。

2.5.3.3.5 ポナチニブの PK に影響を及ぼす外因性因子

2.5.3.3.5.1 食事

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。

2.5.3.3.5.2 CYP3A の阻害又は誘導薬の影響

ポナチニブの代謝には CYP3A が関与することから、薬物相互作用試験を実施し、ヒト CYP3A の強力な阻害薬 (ケトコナゾール, AP24534-11-103 試験) 並びにヒト CYP3A の強力な誘導薬 (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 CYP3A 阻害薬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%、 $AUC_{0-\infty}$ は約 62%減少した。ポナチニブの曝露量減少が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 誘導薬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。

2.5.3.3.5.3 胃内 pH を上昇させる薬物の影響

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薬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、ポナチニブ単回投与で 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、単回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} の軽度減少は、臨床上的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整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。

2.5.3.3.6 その他の薬物相互作用試験：ポナチニブが他の薬剤に及ぼす影響

2.5.3.3.6.1 CYP450 基質

In vitro において、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対するポナチニブの阻害作用の IC_{50} 値は 5.2~13.6 μ M であった。ヒトにおける推奨用量 45 mg 1 日 1 回投与でのポナチニブの定常状態の C_{max} の幾何平均は 77.4 ng/mL (0.145 μ M) であった。最も低い IC_{50} 値は 5.2 μ M であったことから、ポナチニブの CYP 酵素の阻害により薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。さらに、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* データより、臨床的に意味のある濃度で、ポナチニブは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性又は mRNA に影響を及ぼさないことが示されている。これらの *in vitro* データは、ポナチニブが主要な CYP 酵素に対して阻害作用及び誘導作用を示さないこと、並びに推奨用量である 45 mg の投与で、ポナチニブによる CYP 酵素の阻害又は誘導を介した薬物相互作用が生じる可能性が低いことを裏付けるものである。これらのデータに基づき、ポナチニブが CYP のプローブ基質に及ぼす影響を評価する臨床試験は実施しなかった。

2.5.3.3.6.2 薬物トランスポーター

ポナチニブは、排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質ではない。*In vitro* では、ポナチニブは P-gp 及び BCRP に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は P-gp で 0.491 μ M、BCRP で 0.013 μ M であった。すなわち、P-gp 又は BCRP の基質となる薬剤をポナチニブと併用投与した場合、それらの薬剤の血漿中濃度が増加する可能性がある。ポナチニブはヒト有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1B1 又は OATP1B3、有機カチオントランスポーター OCT1 又は OCT2、有機アニオント

ランスポーターOAT1 又は OAT3 若しくは BSEP の基質ではなかった。ポナチニブは OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 に対する阻害作用はない。

2.5.3.3.7 特別な患者集団

2.5.3.3.7.1 腎機能障害

AP24534-11-104 試験では、未変化体又は代謝物として尿中に排泄された放射性標識ポナチニブ用量は少なかった（投与量の 5.4%）。そのため、腎排泄はポナチニブの主要な排泄経路ではないと判断された。腎機能障害患者を対象としたポナチニブの試験は実施しておらず、臨床試験ではベースライン時の血清クレアチニン値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える患者を除外することとした。

ポナチニブの母集団 PK 統合解析の一部として、ベースライン時の血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランス（Cockcroft Gault 式）がポナチニブの PK に及ぼす影響を検討した。母集団 PK 解析に含めた 128 例のベースライン時の血清クレアチニンの中央値（範囲）は 0.91 ng/dL (0.38 ~2.1 ng/dL) であった。また、この患者集団におけるクレアチニンクリアランスの中央値（範囲）は 105 mL/min (33.8~184 mL/min) であった。クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満であった被験者は 4 例のみであり、30 mL/min 未満の被験者は認められず、これらの腎機能パラメータはポナチニブの 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ことが示された。

2.5.3.3.7.2 肝機能障害

AP24534-11-104 試験では、糞便中排泄率は投与した放射性標識ポナチニブの用量の 86.6%であったことから、ヒトにおけるポナチニブの主要な排泄経路は肝排泄であることが確認された。肝機能障害患者におけるポナチニブの PK について更に検討するため、慢性肝機能障害患者及び背景がマッチする健康成人被験者を対象に、ポナチニブを単回投与したときの安全性及び PK を評価する試験（AP24534-11-109 試験）を実施した。全体として、肝機能障害患者でポナチニブの曝露量の増加傾向は認められなかった。これに対し、ポナチニブの血漿中曝露量は、健康被験者に比べ Child-Pugh B 患者及び Child-Pugh C 患者で低かった。これらの PK データ単独では、肝機能障害の各重症度の患者でポナチニブの開始用量を調整する必要性は示されなかった。一般的には、高度の肝機能障害患者にポナチニブを投与する際には注意すべきと考えられる。

2.5.3.3.8 AP24534-07-101 試験における心再分極に対するポナチニブの影響

非臨床試験の結果より、ポナチニブ 45 mg の 1 日 1 回投与では QTc 間隔延長のリスクは低いと考えられた。

臨床試験におけるポナチニブの QTc 間隔への影響については、AP24534-07-101 試験で副次目的として、進行性及び難治性血液悪性腫瘍を有する外国人患者を対象に検討した。

AP24534-07-101 試験に全 81 例が組み入れられ、このうちポナチニブ 30 mg 以上が投与された 39 例が本解析に含まれた。全体として、本解析の結果、ポナチニブの心再分極に対する大きな影響はみられず、すべての用量で QTcF に大きな変化はみられなかった。QTcF のベースラインからの変化量の平均値は、30 mg 投与で-10.9 msec, 45 mg 投与で-3.6 msec, 60 mg 投与で-5.0 msec で

あり、いずれも QT 間隔への影響は認められなかった。また、薬物動態学/薬力学 (PK/PD) モデルにより血漿中ポナチニブ濃度に対する QTcF の関係のを検討した結果回帰直線は正の傾きは示さず、曝露量と QTcF との関連は認められなかった。60 mg 投与における C_{\max} での QTcF の平均変化量は-6.4 msec (CI 上限は-0.9 msec) であった。

日本人患者と外国人患者の間にポナチニブの PK の人種による明らかな差はみられなかった。この点から、外国人患者を対象とした QTc 延長の解析で、ポナチニブが影響を及ぼさなかった結果を日本人に外挿できると判断した。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 試験デザイン

抵抗性又は不耐容のため TKI による前治療が無効であった Ph+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。本項では、ポナチニブの対象となる患者の全体的な特性及びこれらの 3 試験の有効性に関する重要な分析結果を示す。これらの試験で得られた臨床データは、前治療に抵抗性又は不耐容の CML 患者，若しくは再発性又は投与抵抗性の Ph+ ALL 患者（特にダサチニブ又はニロチニブが効果不十分，ダサチニブ又はニロチニブが不耐容，若しくは他の TKI に適さない患者）に対するポナチニブ使用の論拠となる。

Ph+白血病患者を対象とした進行中の臨床試験 3 試験の主要な試験デザインを表 2.5-4 に示す。外国で実施した試験 2 試験は、いずれも難治性 Ph+白血病患者を対象とした，単一群，非盲検試験である [AP24534-07-101 試験では，急性骨髄性白血病（AML）及びその他の血液悪性腫瘍患者も含めた]。国内で実施した試験（AP24534-11-106 試験）は難治性 Ph+白血病患者を対象とした第 I/II 相試験であり，単一群，用量漸増を行った第 I 相部分の終了後に，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 又は TKI による前治療が抵抗性又は不耐容により無効となった Ph+ ALL を有する日本人患者を対象としてポナチニブの抗白血病活性を評価する第 II 相部分へ移行した。

表 2.5-4 難治性フィラデルフィア染色体陽性白血病患者を対象としたポナチニブの臨床試験の概要

	AP24534-07-101 試験	AP24534-10-201 試験	AP24534-11-106 試験
開発の相	第 I 相	第 II 相	第 I/II 相
無作為化及び盲検化	非盲検，非無作為化	非盲検，非無作為化	非盲検，非無作為化
群数	単一群，非対照	単一群，非対照	単一群，非対照
用量・用法	ポナチニブは 2~60 mg で漸増（被験者内漸増）し，1 日 1 回経口投与とした。有害事象処置のための投与遅延及び/又は減量を可能とした。2013 年 10 月に Ariad 社により減量が推奨された。	ポナチニブ 45 mg 1 日 1 回経口投与とした。有害事象処置のための投与遅延及び/又は減量を可能とした。2013 年 10 月に Ariad 社により減量が推奨された。	ポナチニブ 30 mg 及び 45 mg 1 日 1 回経口投与（被験者内用量漸増）とした。PK データを得るために 3 例では 15 mg で 7 日間投与後に 45 mg へ増量した。有害事象処置のための投与遅延及び/又は減量を可能とした。2013 年 10 月に Ariad 社により減量が推奨された。
実施医療機関	米国の 5 施設	米国/カナダ，欧州，オーストラリア，アジア（シンガポール及び韓国）の 68 施設	国内の 12 施設

表 2.5-4

難治性フィラデルフィア染色体陽性白血病患者を対象とした
ポナチニブの臨床試験の概要（続き）

	AP24534-07-101 試験	AP24534-10-201 試験	AP24534-11-106 試験
対象患者	難治性又は進行性 CML 患者及び他の血液悪性腫瘍を有する者	Ph+ 白血病（CP-CML, AP-CML, BP-CML, Ph+ ALL）患者であり、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容を示す、又は T315I 変異を有する者	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であり無効な CML 患者、又は TKI による前治療が無効な Ph+ ALL 患者
主要目的	難治性血液腫瘍患者におけるポナチニブ経口投与の MTD 及び推奨用量を検討する。	ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容を示す、又は T315I 変異を有する Ph+ 白血病におけるポナチニブの有効性を検討する。	第 I 相：ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容である CML, 若しくは TKI による前治療が無効な Ph+ ALL を有する日本人患者を対象に、推奨用量でポナチニブを経口投与したときの安全性を検討する 第 II 相：ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容である CML, 若しくは TKI による前治療が無効な Ph+ ALL を有する日本人患者におけるポナチニブ経口投与の有効性を検討する。
副次目的	1. 安全性 2. 有効性 3. PK 4. PD 5. ポナチニブの有効性の潜在的ファーマコジェノミクスマーカー	1. 臨床的奏効、分子学的奏効及び臨床転帰によりポナチニブの有効性の更なる特性を明らかにする。 2. 対象患者の分子遺伝学的状態を明らかにする。 3. 安全性	1. PK 2. ポナチニブの有効性の潜在的ファーマコジェノミクスマーカー
有効性評価項目	有効性主要評価： CP-CML 患者では MCyR 率、AP-CML 患者、BP-CML 患者及び Ph+ ALL 患者では MaHR 率	CP-CML 患者：12 ヶ月目の MCyR 率 AP-CML, BP-CML, Ph+ ALL 患者：6 ヶ月目の MaHR 率	CP-CML 患者：MCyR 率 AP-CML, BP-CML, Ph+ ALL 患者：MaHR 率

表 2.5-4

難治性フィラデルフィア染色体陽性白血病患者を対象とした
ポナチニブの臨床試験の概要（続き）

	AP24534-07-101 試験	AP24534-10-201 試験	AP24534-11-106 試験
主要な組み入れ基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 18 歳以上の CML（いずれかの病期）， ALL， AML， MDS， MM 又は CLL 患者 2. 再発性又は標準治療に抵抗性である，若しくは標準的治療が適応とならない者 3. 投与開始前 21 日以内の化学療法又は 14 日以内の治験治療を受けていない者 4. QTcF が 450 msec 超 5. 臓器機能に異常がなく， ECOG PS が 2 以下である者 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 18 歳以上の CML（いずれかの病期）又は Ph+ ALL 患者 2. 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，若しくはいずれかの TKI による治療後に T315I 変異を発現した者 3. 従来 of 分染法により 20 個以上の細胞分裂期の細胞が得られた者 4. 組み入れ前 7 日以内の TKI による治療又は 28 日以内のその他の化学療法を受けていない者 5. 臓器機能に異常がなく， ECOG PS が 2 以下である者 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 18 歳以上の CML（いずれかの病期）又は Ph+ ALL 患者 2. CML：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である者 3. Ph+ ALL：1 回以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である者 4. CP-CML 及び AP-CML：ポナチニブの初回投与前 14 日以内のインターフェロン，シタラビンの投与又は免疫療法，若しくは 28 日以内の他の細胞障害性化学療法，放射線療法又は治験治療を受けていない者 5. BP-CML：ポナチニブの初回投与前 7 日以内の化学療法を受けていない者（それ以外は CP-CML 及び AP-CML と同様） 6. Ph+ ALL：ポナチニブの初回投与前 24 時間以内のコルチコステロイド又は 7 日以内の他の化学療法を受けていない者 7. 重大で，コントロール不能な又は活動性の心疾患を有さない者 8. 臓器機能に異常がなく， ECOG PS が 2 以下である者

< Module 5, AP24534-07-101 CSR, AP24534-10-201 CSR, and AP24534-11-106 CSR. >

AML=急性骨髄性白血病， ALL=急性リンパ性白血病， AP-CML=移行期の慢性骨髄性白血病， BP-CML=急性転化期の慢性骨髄性白血病， CLL=慢性リンパ球性白血病， CP-CML=慢性期の慢性骨髄性白血病， ECOG=Eastern

Cooperative Oncology Group, MaHR=血液学的大奏効, MCyR=細胞遺伝学的大奏効, MDS=骨髄異形成症候群, MM=多発性骨髄腫, MTD=最大耐量, Ph+=フィラデルフィア染色体陽性, PD=薬力学, PK=薬物動態, PS=performance status, QTcF=Fridericia 式で補正した QT 間隔, TKI=チロシンキナーゼ阻害薬

非臨床試験の結果で、ポナチニブが変異型又は野生型 BCR-ABL に起因する複数の抵抗性及び難治性白血病に対し活性を有することが示唆されたことを根拠とし、ヒトを対象とした最初の試験である第 I 相試験 (AP24534-07-101 試験) を実施した。AP24534-07-101 試験では、多様なメカニズムにより抵抗性が生じた抵抗性及び難治性疾患患者における最大耐量 (MTD) を検討すること、並びにその後のポナチニブ臨床試験で使用する推奨用量を確立することを目的とした。

AP24534-07-101 試験では、ポナチニブの初期臨床安全性を確認した。また、複数の治療歴を有し、既承認の TKI に抵抗性である又は既承認の TKI による治療下で再発した Ph+患者においてポナチニブの抗白血病活性が示された。その後の臨床試験で使用する推奨開始用量として、45 mg 1 日 1 回経口投与が決定された。

これらの知見に基づき、TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である CP-CML, AP-CML, BP-CML 及び Ph+ ALL 患者に対するポナチニブ投与を検討するため、第 II 相ピボタル試験 (AP24534-10-201 試験) を実施した。AP24534-10-201 試験は進行中の国際共同試験であり、試験の目的は、これらの患者に対する潜在的な治療薬としてポナチニブの有効性及び安全性を検討することである。

AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験で得られた知見は、難治性 Ph+白血病患者におけるポナチニブの安全性及び有効性並びに多国籍での承認申請を支持するものであった。この結果に基づき、日本人成人患者におけるポナチニブの有効性及び安全性を検討するため AP24534-11-106 試験を実施した。開始用量を 45 mg としたポナチニブの有効性及び安全性が確認されており、これに基づき、本剤の国内承認申請を行うこととした。

2.5.4.1.1 ダサチニブ又はニロチニブに対する抵抗性及び不耐容

第 II 相試験の対象患者集団決定に、前治療無効の定義が重要な要素とされた。MTD の決定を主要目的としたポナチニブの最初の第 I 相用量漸増試験 (AP24534-07-101 試験) の組み入れ基準は、第 I 相試験の実施に即したものであった。対象被験者は、承認されている治療に抵抗性又は再発性である、若しくは実施可能な治療がない患者であった。治験責任医師は、医学的判断によりこれらの基準に該当するかを確認した。

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では、TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である患者を対象とした。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、若しくは TKI による前治療が抵抗性又は不耐容により無効となった Ph+ ALL 患者を対象とした。一般的に、抵抗性は有効性、不耐容は安全性として定義される用語である。抵抗性についての厳密な定義は ELN ガイドラインに基づき決定した¹⁴。ガイドラインで用いられている定義は、CML の専門医集団で最も明確に定義されている治療無効の基準と一致している。TKI による前治療に不耐容であるとは、製造者により規定された最大限の用量調整を行っても毒性が認められる場合と定義した。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の

選択基準での抵抗性及び不耐容の定義は、各治験実施計画書で定義されている（2.7.3「臨床的有効性」の2.7.3.1.1.2(3)項）。

抵抗性及び不耐容は、治療後期段階で定義することは難しいが、TKIによる前治療が1回のみ無効であった患者でもTKIに対し不耐容又は抵抗性と診断される可能性がある。しかし、TKIによる複数回の治療で無効であった患者は、直近のTKIだけでなく、実施したすべてのTKIに対し抵抗性又は不耐容である可能性がある。更に臨床試験3試験で投与された被験者は、前治療として同じTKIを頻回に投与された可能性があり、同じTKIに抵抗性及び不耐容の両方である可能性がある。このため、これらの被験者を純粹に抵抗性又は不耐容として分類することは難しい。難治性Ph+白血病患者のポナチニブの臨床試験3試験では、被験者の大部分（92.7%，509/549例）が前治療として2回以上のTKIによる治療を受けており、TKIによる前治療に抵抗性及び不耐容の両方を示した被験者が含まれている可能性がある。

2.5.4.1.2 BCR-ABL 変異状況

AP24534-07-101試験では、組み入れ基準に遺伝子変異状況は含めなかった。試験に組み入れられた患者は、抵抗性又は不耐容によりTKIによる前治療が無効となった患者であった。同意が得られたPh+白血病患者全例を対象に、中央検査機関（XXXXXXXXXX，米国XXXXXXXXXX）でサンガーシーケンシング法により逆転写RNAからBCR-ABLキナーゼ領域の変異を検査した。

AP24534-10-201試験では、一部の被験者では、いずれかのTKIによる前治療の後にT315I変異を発現していた。AP24534-10-201試験では、AP24534-07-101試験とは異なり、コホートの割り当てのためにシーケンシングを行った。T315Iコホートへの割り当てのために実施した変異解析は、検査の均一性並びに標準化した解析及び結果の報告方法の確保のため、AP24534-07-101試験で実施した同じ中央臨床検査機関（XXXXXXXXXX，米国XXXXXXXXXX）で、AP24534-07-101試験と同様のサンガーシーケンシング法により実施した。

被験者は、病期診断（CP-CML，AP-CML又はBP-CML/Ph+ ALL）に加え、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容を有する（T315I変異が検出されなかった）患者若しくはT315I変異を有する患者のいずれに該当するかに基づき、6コホートのうち1コホートに割り当てられた（表2.5-5）。

全被験者でT315I変異の検査を実施したが、検査結果が得られる前に治験薬投与の開始を可能とした。このことにより、T315I変異の有無に関わらず、それ以外は適格である被験者全例に投与した。中央検査機関での検査の結果、過去にT315I変異が確認されたことのある被験者のうち、一部でT315I変異が確認されなかった。これらの被験者は、ダサチニブ又はニロチニブによる治療歴がない場合にはいずれのコホートへも割り当てられなかった。AP24534-10-201試験では、コホートに割り当てられなかった被験者は5例であった。これらの5例は、ポナチニブを投与され、安全性解析対象（449例）に含められたが、事前に規定した有効性解析対象（444例）には含められなかった。しかし、一部の有効性追加解析にはこれらの被験者も含めた。

表 2.5-5 フィラデルフィア染色体陽性白血病患者のコホート (AP24534-10-201 試験)

	CP-CML	AP-CML	BP-CML/Ph+ ALL
Resistant/intolerant (R/I) to dasatinib or nilotinib	Cohort A Planned n=100 Actual n=203	Cohort C Planned n=40 Actual n=65	Cohort E Planned n=40 Actual n=48
T315I mutation	Cohort B Planned n=60 Actual n=64	Cohort D Planned n=40 Actual n=18	Cohort F Planned n=40 Actual n=46

< AP24534-10-201 CSR, Table 14.1.1.1. >

CP-CML=chronic phase chronic myeloid leukemia; AP-CML=accelerated phase chronic myeloid leukemia; BP-CML=blast phase chronic myeloid leukemia; Ph+ ALL=Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia.

Note: 5 additional patients (3 CP-CML and 2 AP-CML) were non-cohort assigned as they had failed imatinib and had a history of T315I, but the mutation was not detected at study entry.

AP24534-11-106 試験では、遺伝子変異を有することを必須とはしなかった。AP24534-10-201 試験の事後解析で、他の因子の補正後、ポナチニブ投与被験者の奏効率及び安全性の違いに T315I 変異による影響がないことが示され、また変異の有無にかかわらず奏効が認められた。このため、AP24534-11-106 試験への組み入れは、遺伝子変異の既往及びベースライン時の遺伝子変異状況を問わないこととした。

AP24534-11-106 試験での BCR-ABL 変異検査は、ダイレクトサンガーシーケンス法により、スクリーニング時及び最終評価時に全被験者で実施した。BCR-ABL 変異解析は、AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験と同一の外国の中央検査機関で実施した ([REDACTED], 米国 [REDACTED])。

2.5.4.1.3 有効性評価項目

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の第 II 相部分では、主にポナチニブの有効性評価について詳細に検討した。AP24534-07-101 試験では、副次目的として抗白血病活性を検討し、補助的なデータを得た。これら 3 試験で評価した有効性評価項目を表 2.5-6 に示す。有効性の主要評価項目は、3 試験のいずれも CP-CML 患者では MCyR とし、AP-CML, BP-CML 及び Ph+ ALL 患者では血液学的大奏効 (MaHR) とした。

表 2.5-6 有効性評価項目 (AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験)

有効性評価項目	Disease Phase	AP24534-07-101 N=65	AP24534-10-201 N=449	AP24534-11-106 N=35
主要評価項目				
Cytogenetic response - MCyR (CCyR and PCyR)	CP-CML	Yes	Yes	Yes
Hematologic response - MaHR (CHR and NEL)	AP-CML, BP-CML/ Ph+ALL	Yes	Yes	Yes
副次的評価項目				
Confirmed MCyR ^a CP-CML	CP-CML	No	Yes	Yes
Hematologic response (CHR)	CP-CML	Yes	Yes	Yes
Molecular response ^b	CP-CML, AP-CML, BP-CML/ Ph+ ALL	Yes	Yes	Yes
Duration of response (cytogenetic, hematologic, molecular)	CP-CML, AP-CML, BP-CML/ Ph+ ALL	Yes	Yes	Yes
Time to response (cytogenetic, hematologic, molecular)	CP-CML, AP-CML, BP-CML/ Ph+ ALL	Yes	Yes	Yes
Progression free survival (PFS)	CP-CML, AP-CML, BP-CML/ Ph+ ALL	No	Yes	Yes
Overall survival (OS)	CP-CML, AP-CML, BP-CML/ Ph+ ALL	No	Yes	Yes

< AP24534-08-101 CSR Appendix 16.1.1 Protocol; AP24534-10-201 CSR Appendix 16.1.1 Protocol; AP24534-11-106 CSR Appendix 16.1.1 Protocol. >

MCyR=Major cytogenetic response, MaHR=major hematologic response, CHR=complete hematologic response, MMR=Major molecular response, CP=chronic phase, CML=Chronic myeloid leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, Ph+=Philadelphia chromosome positive, ALL=acute lymphoblastic leukemia, CCyR=complete cytogenetic response, PCyR=partial cytogenetic response, NEL=no evidence of leukemia.

- a Defined as the proportion of patients who achieved a confirmed CCyR or PCyR at 2 consecutive assessments at least 4 weeks apart (for patients not in PCyR at study entry), or the proportion of patients who achieved a confirmed CCyR at 2 consecutive assessments at least 4 weeks apart (for patients in PCyR at study entry).
- b Measured in peripheral blood for all disease phases (phase 1 Study AP24534-07-101 and phase 2 Study AP24534-10-201) and also measured in bone marrow for BP-CML/Ph+ ALL patients (Study AP24534-10-201 only).

奏効基準の定義は 2.7.3 「臨床的有效性」の表 2.7.3-7 に示す。AP24534-07-101 試験では、他覚的なデータのほかに治験責任医師による奏効の評価を収集した。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では、奏効に関する評価項目の判定に他覚的な基準のみを用いた。Ariad 社による奏効の判定にも、これらの基準を用いた。AP24534-07-101 試験では、治験責任医師による奏効の評価を用いたが、治験実施計画書に奏効基準の定義を示し、補助データを収集した。3 試

験いずれも、血液学的奏効及び細胞遺伝学的奏効は各実施医療機関で評価し、分子遺伝学的奏効及び BCR-ABL 変異の検出は、同一の中央検査機関 ()、米国 () で同一の手法により評価した。

2.5.4.1.4 統計学的手法

3 試験の統計手法は、2.7.3「臨床的有効性」の 2.7.3.1.1.2 項に示す。解析対象集団の定義は 2.7.3「臨床的有効性」の表 2.7.3-8 に示す。

有効性の主要評価項目を設定した試験は AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験であった。いずれも、奏効率の CI が閾値奏効率を上回ることを確認する単一群の試験であった。両試験とも有効性の主要評価項目で効果がみられた。

AP24534-10-201 試験の被験者数の設定根拠の詳細は、解析計画書 (AP24534-10-201 試験 CSR Appendix 16.1.9 解析計画書) に示す。AP24534-10-201 試験であらかじめ設定した各評価項目の目標奏効率をコホート別に表 2.5-7 に示す。治療に抵抗性又は不耐容の CP-CML 患者における MCyR 率の閾値奏効率を 20%、期待奏効率を 35% に設定した。T315I 変異陽性の CP-CML 患者では、閾値奏効率は 10%、期待奏効率は 35% に設定した。AP-CML 患者、BP-CML 患者及び Ph+ ALL 患者における MaHR 率の閾値奏効率は 10%、期待奏効率は 30% に設定した。AP24534-10-201 試験の治験実施計画書に示されたとおり、ダサチニブ又はニロチニブが無効であった被験者を対象とした第二世代の TKI を用いた臨床試験に基づき閾値奏効率及び期待奏効率を決定した。各コホートの被験者数設定根拠の記述は 2.7.3「臨床的有効性」の 2.7.3.1.1.2(1)(b)項に示す。

AP24534-11-106 試験では、CP-CML 患者の MCyR 率、AP-CML 患者、BP-CML 患者及び Ph+ ALL 患者の MaHR 率の閾値奏効率を 10%、期待奏効率を 40% に設定した (表 2.5-8)。閾値奏効率及び期待奏効率は AP24534-10-201 試験の結果に基づいた。片側 95%CI を用い、検出力 80% のとき、必要な被験者数は CP-CML 患者及び進行期患者 (AP-CML 患者、BP-CML 患者及び Ph+ ALL 患者) で各 16 例であった。

表 2.5-7 コホート別の目標奏効率 (AP24534-10-201 試験)

Cohort	Primary Endpoint	Uninteresting Response Rate	Interesting Response Rate
CP-CML R/I (Cohort A)	MCyR	20%	35%
CP-CML T315I (Cohort B)	MCyR	10%	35%
AP-CML R/I (Cohort C)	MaHR	10%	30%
AP-CML T315I (Cohort D)	MaHR	10%	30%
BP-CML/Ph+ ALL R/I (Cohort E)	MaHR	10%	30%
BP-CML/Ph+ ALL T315I (Cohort F)	MaHR	10%	30%

< AP24534-10-201 CSR Appendix 16.1.9, Statistical Analysis Plan. >

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, MaHR=major hematologic response, MCyR=Major cytogenetic response, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, R/I=resistant/intolerant

表 2.5-8 コホート別の目標奏効率 (AP24534-11-106 試験)

Cohort	Primary Endpoint	Uninteresting Response Rate	Interesting Response Rate
CP-CML	MCyR	10%	40%
AP-CML, BP-CML, Ph+ ALL	MaHR	10%	40%

< AP24534-11-106 CSR Appendix 16.1.1. >

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, MaHR=major hematologic response, MCyR=Major cytogenetic response, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

2.5.4.2 患者集団の概要

本申請に含まれるボナチニブの臨床試験 3 試験の患者集団は、いずれも極めて類似している。

以降では、対象集団の詳細について示す。全体として、臨床試験 3 試験で評価対象となった被験者は、複数回の前治療歴を有し、その多くが既承認の TKI では効果が認められない T315I 変異を有している。

2.5.4.2.1 診断

AP24534-07-101 試験への組み入れには、承認されている治療下で再発した又はそれらの治療に抵抗性であることを必須とした。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の組み入れには、AP24534-11-106 試験ではいずれかの TKI による前治療に無効の Ph+ ALL 患者を組み入れ可能としたことを除き、ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容であることを必須とした。AP24534-10-201 試験では、T315I 変異を有する患者も組み入れ可とした。AP24534-07-101 試験では、前治療に対する抵抗性又は不耐容の判断は治験責任医師が行った。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では、治験実施計画書でこれらを定義した。AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験の一部の被験者は T315I 変異を含む変異を有していたが、組み入れには変異解析を必須としなかった。AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験では、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と T315I 変異を有する患者に分類しなかった。

AP24534-07-101 試験に組み入れられた被験者は 81 例であり、このうち 65 例が Ph+白血病患者であった。16 例がその他の血液悪性腫瘍患者であり、その内訳は AML が 12 例、骨髄異形成症候群が 1 例、多発性骨髄腫が 1 例、骨髄増殖性疾患が 2 例であった (2.7.3「臨床的有効性」の表 2.7.3-2)。これらの疾患は目的とする適応症以外であるため、これらの患者は本申請では評価対象としなかった。

各試験の CP-CML 患者の割合は AP24534-07-101 試験で 66.2%、AP24534-10-201 試験で 60.1%であり、いずれも Ph+患者全体の約 3 分の 2 で、概ね同程度であったが、AP24534-11-106 試験では 48.6%であり、これより低かった (2.7.3「臨床的有効性」の 2.7.3.3.1 項)。

T315I 変異を有する被験者の割合は、AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験 (29.2%及び 28.5%) に比べ、AP24534-11-106 試験 (40.0%) で高かった。これは、T315I 変異を有する頻度が高い AP-CML、BP-CML 及び Ph+ ALL 患者の関与が大きく (進行期患者のうち T315I 変異を有する被験者の割合は AP24534-07-101 試験で 31.8%、AP24534-10-201 試験で 35.8%、AP24534-11-106 試験で 61.1%)、AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者では、その他の試験に比べて T315I 変異を

有する被験者の割合が低かった（CP-CML 患者のうち T315I 変異を有する被験者の割合は AP24534-07-101 試験で 27.9%，AP24534-10-201 試験で 23.7%，AP24534-11-106 試験で 17.7%）。

2.5.4.2.2 人口統計学的特性

表 2.5-9 に示すとおり，ポナチニブ臨床試験に組み入れられた Ph+白血病患者の人口統計学的特性及び他のベースライン時の特性は類似していた。

被験者の年齢の中央値は，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験（それぞれ 55 歳及び 59 歳）に比べて AP24534-11-106 試験（62 歳）でわずかに高かった。AP24534-07-101 試験は米国のみで実施し，AP24534-10-201 試験は欧州並びにシンガポール及び韓国等のアジア太平洋地域を含む国際共同試験（日本は含まれなかった）であった。AP24534-11-106 試験は日本のみで実施した。

試験内では，人口統計学的特性及び病期にばらつきがあった。全体的に，CP-CML 患者の方が AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者に比べて年齢がわずかに高く，診断からの期間が長かった（CP-CML 患者及び進行期患者の初回診断からの期間の中央値は，AP24534-07-101 試験で 6.6 年及び 5.8 年，AP24534-10-201 試験で 7.0 年及び 4.7 年，AP24534-11-106 試験で 3.8 年及び 1.5 年）（2.7.3 「臨床的有効性」の表 2.7.3-22）。

診断からの期間の中央値は，AP24534-07-101 試験で 6.5 年，AP24534-10-201 試験で 6.09 年であり，同程度であったが，AP24534-11-106 試験（2.11 年）ではこれより短かった（2.7.3 「臨床的有効性」の表 2.7.3-21）。これは，日本の現在の臨床現場では第二世代 TKI が治療の早期に使用されていることと一致しており，AP24534-11-106 試験の被験者では，TKI による前治療の回数が少なかった。

AP24534-11-106 試験に組み入れられた被験者では他の 2 試験に比べ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) がきわめて良好で，ECOG PS が 0 であったのは AP24534-11-106 試験では 80%であったのに対し，AP24534-07-101 試験では 40.0%，AP24534-10-201 試験では 59.5%のみであった。ベースライン時の BMI の中央値は外国の 2 試験に組み入れられた西欧人で同程度であり，AP24534-07-101 試験で 28.3 kg/m²，AP24534-10-201 試験で 26.1 kg/m²であったが，AP24534-11-106 試験に組み入れられた日本人では 21.9 kg/m²であり，これより低かった。

表 2.5-9 人口統計学的特性 (AP24534-07-101 試験 AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験)

Demographic Characteristics		AP24534-07-101 N=65	AP24534-10-201 ^a N=449	AP24534-11-106 N=35
Age (years)	Median, yrs	55	59	62.0
	Min, Max	(26-85)	(18-94)	(30-77)
Gender, n (%)	Male	37 (56.9)	238 (53.0)	20 (57.1)
	Female	28 (43.1)	211 (47.0)	15 (42.9)
Race, n (%)	American Indian or Native Alaskan	0	2 (0.4)	0
	Asian	5 (7.7)	59 (13.1)	35 (100.0)
	Black or African American	4 (6.2)	25 (5.6)	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	62 (80.0)	352 (78.4)	0
	Unknown	0	8 (1.8)	0
	Other	4 (6.2)	3 (0.7)	0
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	6 (9.2)	42 (9.4)	N/A
	Not Hispanic or Latino	58 (89.2)	407 (90.6)	N/A
ECOG Performance Status, n (%)	0	26 (40.0)	267 (59.5)	28 (80)
	1	32 (49.2)	147 (32.7)	7 (20)
	2	7 (10.8)	34 (7.6)	0
BMI (kg/m ²)	Median	28.3	26.1 ^b	21.9
	Min, Max	(19.8-40.1)	(14.8-55.2) ^b	(15.5-27.9)

< AP24534-07-101 CSR, Section 14 Table 14.1.5.1.2; AP24534-10-201 CSR, Section 14 Table 14.1.4.1.8, AP24534-11-106 CSR, Section 14 Table 14.1.6. >

BMI=body mass index, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, yrs=years, min=minimum, max=maximum, N/A=not applicable.

a One patient in AP24534-10-201 had missing ECOG status.

b BMI data are missing for 1 patient, N=448.

2.5.4.2.3 前治療

3 試験に組み入れられたすべての被験者で、TKI による前治療及び造血幹細胞移植歴を調査した。AP24534-11-106 試験の被験者の多くは、TKI による前治療の回数が 1 回 (14.3%) 又は 2 回 (54.3%) のみであり、外国で実施した 2 試験 (AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験) に比べて TKI による前治療の回数が少なかった (2.7.3 「臨床的有効性」の 2.7.3.3.1.3 項)。外国で実施した 2 試験の TKI による前治療の回数が 1 回及び 2 回の被験者の割合は、AP24534-07-101 試験で 6.2% 及び 32.3%, AP24534-10-201 試験で 6.9% 及び 34.7% であった。前治療としてイマチニブの投与を受けた被験者の割合は、外国で実施した 2 試験では AP24534-07-101 試験で 96.9%, AP24534-10-201 試験で 96.0% であったが、AP24534-11-106 試験では 71.4% のみであった。前治療としてダサチニブの投与を受けた被験者の割合は、AP24534-11-106 試験 (94.3%) の方がその他 2 試験 (AP24534-07-101 試験で 89.2%, AP24534-10-201 試験で 83.5%) に比べて高かったが、ニロチニブの投与を受けた被験者の割合は、AP24534-11-106 試験 (48.6%) の方がその他 2 試験 (AP24534-07-101 試験で 55.4%, AP24534-10-201 試験で 65.5%) に比べて低かった。AP24534-11-106 試験では、前治療としてイマチニブ及びその他の第二世代 TKI 1 剤の投与を受けた被験者の割合

は 42.8%であったが、イマチニブ及びその他の第二世代 TKI 2 剤の投与を受けた被験者の割合は 28.6%であった。造血幹細胞移植を受けた被験者の割合は低く、AP24534-07-101 試験で 4.6%、AP24534-10-201 試験で 8.9%、AP24534-11-106 試験で 14.3%であった。

2.5.4.2.4 ダサチニブ又はニロチニブによる前治療への抵抗性又は不耐容

AP24534-07-101 試験では、組み入れ基準で再発性又は標準治療に抵抗性である若しくは利用できない治療法がないことを必須とし、これらに該当するかは治験責任医師により判断された。被験者の大部分は 3 回以上の TKI が無効であり (2.7.3 「臨床的有効性」の表 2.7.3-21)、治療歴が複雑であった。本試験では、すべてのダサチニブ又はニロチニブによる前治療のデータを収集しており、すべてのデータを用いて被験者を分類した。ダサチニブ又はニロチニブによる前治療に抵抗性である被験者の割合はそれぞれ 51.7%及び 72.2%、不耐容である被験者の割合はそれぞれ 22.4%及び 16.7%であった。

AP24534-10-201 試験では、組み入れ基準でダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容、若しくはいずれかの TKI による治療以降に T315I 変異を有することを必須とした。大部分はダサチニブ又はニロチニブに抵抗性 (それぞれ 72.5%及び 73.1%) であり、ダサチニブに不耐容のみであったのは 25.3%、ニロチニブに不耐容のみであったのは 17.3%であった (2.7.3 「臨床的有効性」の表 2.7.3-21)。

AP24534-11-106 試験では、ダサチニブ又はニロチニブを投与され、これに対して抵抗性又は不耐容である CML 患者、若しくは TKI による治療を少なくとも 1 回は受け、これに対して無効である Ph+ ALL 患者であることを必須とした。ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性 (それぞれ 78.8%及び 64.7%) のみ有する被験者が大半であり、ダサチニブに不耐容であったのは 15.1%、ニロチニブに不耐容であったのは 23.5%であった (2.7.3 「臨床的有効性」の表 2.7.3-21)。

直近のダサチニブ又はニロチニブよりも前又は後に実施した治療に対する抵抗性又は不耐容のデータは収集された。しかし、直近のダサチニブ又はニロチニブによる前治療以前に実施した治療は、直近のダサチニブ又はニロチニブと同程度の厳密さで収集しなかった。このため、不耐容のみである被験者の割合が真の値より過大評価されている可能性もある。TKI による前治療の回数が 1 回のみである被験者の割合は、AP24534-07-101 試験で 6.2%、AP24534-10-201 試験で 6.9%、AP24534-11-106 試験、で 14.3%であり、これらの被験者のみ完全に抵抗性である又は完全に不耐容であるとみなすことができると考えられる (2.7.3 「臨床的有効性」の表 2.7.3-21)。他の被験者はいずれも抵抗性又は不耐容の混合である可能性がある。全試験の多くの被験者の抵抗性又は不耐容は、直近のダサチニブ又はニロチニブに対する抵抗性又は不耐容を意味している。

2.5.4.2.5 BCR-ABL 変異状況

3 試験のいずれも、同一の中央検査機関で組み入れ時の BCR-ABL 変異状況の決定及び確認を実施した。中央検査機関ではサンガーシークエンシング法を使用したため、変異を検出するためには転写物の約 20%が変異体である必要があった。全 3 試験の全被験者における個々の変異体の発現率を含む BCR-ABL 変異状況の概要を表 2.5-10 に示す。1 つ以上の検出可能な変異が確認された被験者の割合は AP24534-07-101 試験で 64.6%、AP24534-10-201 試験で 54.8%、AP24534-11-106 試験で 48.6%であり、いずれも同程度であった。ベースライン時に T315I 変異が検出された被験

者の割合は、AP24534-07-101 試験で 29.2%、AP24534-10-201 試験で 28.5%、AP24534-11-106 試験で 40.0%であった。全試験をとおし、1 つ以上の変異が検出された被験者の割合は、CP-CML 患者に比べて AP-CML、BP-CML 及び Ph+ ALL 患者で高かった（2.7.3 「臨床的有効性」の 2.7.3.3.1.4 項）。この差が最も大きかったのは AP24534-11-106 試験であり、ベースライン時に 1 つ以上の変異を有する被験者の割合が、進行期患者では 66.7%であったのに対し、CP-CML 患者では 29.4%であった。

ポナチニブの臨床試験に組み入れられた被験者の多くは、ベースライン時に 1 つ以上の変異が検出されたが、変異が検出されなかった被験者も数多く存在した。変異が検出されなかった被験者では、BCR-ABL 変異以外の原因により TKI 抵抗性となった、若しくは前治療の用法用量に適さない又は前治療に不耐容となったことが考えられる。ポナチニブ投与開始時のベースライン時に変異が検出されなかった被験者の割合は、AP24534-07-101 試験で 27.7%、AP24534-10-201 試験で 44.1%、AP24534-11-106 試験で 34.3%であった。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では、CP-CML 患者の約半数（それぞれ 51.1%及び 52.9%）でベースライン時に変異が検出されなかったが、AP24534-07-101 試験でベースライン時に変異が検出されなかった CP-CML 患者の割合は 30.2%であった。AP-CML、BP-CML 及び Ph+ ALL 患者でベースライン時に変異が検出されなかった被験者は少数であり、その割合は AP24534-07-101 試験で 22.7%、AP24534-10-201 試験で 33.5%、AP24534-11-106 試験で 16.7%であった。

表 2.5-10 ベースライン時の変異状況（AP24534-07-101 試験，
AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

Mutation Status	AP24534-07-101 N=65 n (%)	AP24534-10-201 N=449 n (%)	AP24534-11-106 N=35 n (%)
No mutations	18 (27.7)	198 (44.1)	12 (34.3)
At least 1 mutation	42 (64.6)	246 (54.8)	17 (48.6)
1 mutation	37 (56.9)	192 (42.8)	15 (42.9)
2 mutations	5 (7.7)	49 (10.9)	2 (5.7)
>2 mutations	0	5 (1.1)	0
No sequencing data	5 (7.7)	5 (1.1)	6 (17.1)
Mutations ^a			
T315I	19 (29.2)	128 (28.5)	14 (40.0)
F317L	7 (10.8)	36 (8.0)	1 (2.9)
E255K	0	18 (4.0)	3 (8.6)
F359V	2 (3.1)	17 (3.8)	0
G250E	4 (6.2)	15 (3.3)	1 (2.9)
Y253H	0	10 (2.2)	0
H396R	2 (3.1)	6 (1.3)	0
M244V	2 (3.1)	8 (1.8)	0
M35IT	2 (3.1)	2 (0.4)	0
E255V	0	9 (2.0)	0
V299L	0	9 (2.0)	0
F359C	0	7 (1.6)	0
F359I	0	4 (0.9)	0
E355A	0	3 (0.7)	0
E459K	0	3 (0.7)	0
F311L	0	3 (0.7)	0
L248V	0	3 (0.7)	0
E450G	0	2 (0.4)	0
F317I	0	2 (0.4)	1 (2.9)
K247R	0	2 (0.4)	0
L298V	0	2 (0.4)	0

< AP24534-07-101 CSR, Table 14.1.4.1; AP24534-10-201 CSR, Table 14.1.4.1.8 and Table 14.1.5.1.4; AP24534-11-106 CSR, Table 14.1.6. >

a Most frequent mutations detected in the phase 2 study (≥2 patients in any study).

2.5.4.2.6 前治療での最良効果

前治療に対する反応は、次治療での転帰の重要な予測因子であることが知られており、治験の結果の重要な部分となる。さらに、前治療に対する最良効果は、次治療での評価に対する基準となる。より後期の治療ラインでの予測奏効率は、通常、より早期の治療ラインで得られた奏効率より低くなる。

AP24534-07-101 試験では、最良効果は完全奏効、部分奏効、安定又は進行により評価した。AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験では、全被験者を対象として最良効果を評価し、細胞学的奏効、血液学的奏効及び分子遺伝学的奏効にカテゴリ化した。全試験のダサチニブ又はニコチニブによる前治療の最良効果を表 2.5-11 に示す。

AP24534-07-101 試験では、CP-CML 患者で前治療に最良効果として完全奏効がみられた被験者

の割合は 12.5%，部分奏効がみられた被験者の割合は 25.0%であった。CP-CML 患者で前治療に最良効果として安定又は進行がみられた被験者はそれぞれ 22.5%であった。進行期患者では，最良効果として完全奏効がみられた被験者の割合は 8.3%，部分奏効がみられた被験者の割合は 25.0%であった。最良効果として安定がみられた被験者は 41.7%，進行がみられた被験者は 16.7%であった。

AP24534-10-201 試験では，CP-CML 患者で直近のダサチニブ又はニロチニブによる治療で最良効果として MCyR 以上 (MCyR, MMR 又は MR4.5) が得られた被験者の割合は約 26%であった。進行期患者では，前治療に最良効果として MaHR, MCyR, MMR 及び分子遺伝学的完全奏効 (CMR) が得られた被験者の割合はそれぞれ 7.0%，11.1%，1.2%及び 1.2%であった。AP24534-11-106 試験では，CP-CML 患者でダサチニブ又はニロチニブによる治療で最良効果として MCyR [CCyR 又は細胞遺伝学的部分奏効 (PCyR)] が得られた被験者の割合は約 35%であった。CP-CML 患者で最良効果として MMR 又は CMR が得られた被験者はいなかった。進行期患者では，前治療に最良効果として MaHR, MCyR, MMR 又は CMR が得られた被験者の割合はそれぞれ 16.7%，11.1%，16.7%及び 11.1%であった。

これらを比較すると，前治療での最良効果は AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験で若干良好であることが示唆された。多くの悪性腫瘍領域では，より後期の治療ラインでの有効性は，前治療での最良効果に比べて効果不良となるが，ボナチニブではこれに当てはまらない。

表 2.5-11

病期別の直近の TKI による前治療の最良効果 (AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験)

Best Response to Prior Dasatinib or Nilotinib TKI ^{a,b} , n (%)	AP24534-07-101 ^a		AP24534-10-201		AP24534-11-106	
	CP-CML n=43	AP-CML BP-CML Ph+ ALL n=22	CP-CML ^c n=270	AP-CML BP-CML Ph+ ALL ^c n=179	CP-CML n=17	AP-CML BP-CML Ph+ ALL n=18
CMR/MR4.5	N/A	N/A	2/256 (0.8)	2/171 (1.2)	0	2/18 (11.1)
MMR	N/A	N/A	6/256 (2.3)	6/171 (1.2)	0	3/18 (16.7)
MCyR	N/A	N/A	58/256 (22.7)	19/171 (11.1)	6/17 (35.3)	2/18 (11.1)
CCyR	N/A	N/A	33/256 (12.9)	13/171 (7.6)	2/17 (11.1)	2/18 (11.1)
PCyR	N/A	N/A	25/256 (9.8)	6/171 (3.5)	4/17 (23.5)	0
Less than PCyR	N/A	N/A	37/256 (14.5)	12/171 (7.0)	3/17 (17.6)	0
MaHR (AP/BP/Ph+ ALL)	N/A	N/A	1/256 (0.4)	12/171 (7.0)	0	3/18 (16.7)
CHR (CP)	N/A	N/A	64/256 (25)	17/171 (9.9)	1/17 (5.9)	0
Complete Response	5/40 (12.5)	1/12 (8.3)	N/A	N/A	N/A	N/A
Partial Response	10/40 (25.0)	3/12 (25.0)	N/A	N/A	N/A	N/A
Stable	9/40 (22.5)	5/12 (41.7)	30/256 (11.7)	22/171 (12.9)	0	2/18 (11.1)
None/Progressive/Progression	9/40 (22.5)	2/12 (16.7)	41/256 (16.0)	62/171 (36.3)	4/17 (23.5)	5/18 (27.8)
Unknown/Missing Data	7/40 (17.5)	1/12 (8.3)	17/256 (6.6)	19/171 (11.1)	3/17 (17.6)	1/18 (5.6)

< AP24534-07-101 CSR, Table 14.1.3.3, 14.1.5.1.2, 14.1.2.2a, 14.1.2.2b, 14.1.5.2.2, 14.1.5.2.3; 14.1.5.2.9; CSR AP24534-10-201, Table 14.1.2.1.5, 14.1.4.1.8; AP24534-11-106 CSR, Table 14.1.6; Listing 16.4.1.3.>

CP=chronic phase, CML=Chronic myeloid leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, Ph+=Philadelphia chromosome positive, ALL=acute lymphoblastic leukemia, CHR=complete hematologic response, PCyR=partial cytogenetic response, CCyR=complete cytogenetic response, MaHR=major hematologic response, CMR/MR4.5=complete molecular response; MMR=major molecular response, TKI=tyrosine kinase inhibitor, SD=standard deviation, N/A=not applicable.

- a The denominator is the number of patients who received either dasatinib or nilotinib.
b There are limitations of best response data available in the Study AP24534-07-101 as best response was not collected, only complete and partial responses were collected.
c Percentages were calculated according to the number of patients who received previous dasatinib or nilotinib: 256 patients with chronic-phase CML, 80 patients with accelerated phase CML, 61 patients with blast-phase CML, and 30 patients with Ph-positive ALL.

2.5.4.3 有効性の結果

2.5.4.3.1 被験者の内訳

臨床試験 3 試験が進行中であるが、いずれも被験者の組み入れは終了している。AP24534-07-101 試験、AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の Ph+白血病を有する被験者の内訳を表 2.5-12 に示す。

■■■年■■月■■日のデータカットオフ時点で、AP24534-07-101 試験（65 例）の Ph+白血病患者の追跡調査期間の中央値（範囲）は 33.3 ヶ月（0.5～59.1 ヶ月）であり、CP-CML 患者の追跡調査期間の中央値（範囲）は 42.5 ヶ月（1.7～59.1 ヶ月）であった。■■■年■■月■■日時点で、投与継続していたのは CP-CML 患者のみであった（CP-CML 患者の 44%）（2.7.3「臨床的有效性」の 2.7.3.3.1.1 項）。投与中止となった理由のうち、最も高頻度であったのは有害事象（21.5%）であり、次いで病勢進行（16.9%）、管理上の決定（10.7%）であった。6 例（9.2%）が死亡により投与中止となった。

AP24534-10-201 試験では、CML 又は Ph+ ALL 患者 449 例が組み入れられた。■■■年■■月■■日のデータカットオフ時点で、CP-CML 患者の半数（50.4%）、進行期患者の 20.1%が試験継続中であり、全被験者の追跡調査期間の中央値（範囲）は 27.9 ヶ月（0.1～39.5 ヶ月）であった（2.7.3「臨床的有效性」の 2.7.3.3.1.1 項）。投与中止となった被験者の割合は、AP-CML、BP-CML 及び Ph+ ALL 患者で高かった。投与中止となった理由のうち、最も高頻度であったのは病勢進行（21.1%）、次いで有害事象（15.1%）、被験者による同意撤回（6.9%）であった。20 例（4.5%）が死亡により投与中止となった。

AP24534-11-106 試験では、Ph+白血病患者 35 例が組み入れられた。■■■年■■月■■日のデータカットオフ時点で 37.1%の被験者が投与継続中であり、追跡調査期間の中央値（範囲）は 14.9 ヶ月（0.3～27.2 ヶ月）であった（2.7.3「臨床的有效性」の 2.7.3.3.1.1 項）。データカットオフ時点で投与継続中であった被験者の大部分は CP-CML 患者（12 例）であり、その他は AP-CML 患者 1 例のみであった。全被験者における投与中止となった理由の主な内訳は病勢進行（37.1%）、有害事象（11.4%）、効果不十分（8.6%）であった。死亡により投与中止となった被験者はいなかった。

投与中止となった被験者の割合は、AP24534-07-101 試験で 63.1%、AP24534-10-201 試験で 61.7%、AP24534-11-106 試験で 62.9%であり、3 試験で同程度であった。CP-CML 患者での中止理由は有害事象が多く、AP-CML、BP-CML 及び Ph+ ALL 患者での主な投与中止理由は病勢進行、有害事象又は死亡であった。さらに、追跡調査期間が長くなるほど有害事象又は死亡による投与中止が増加した。

表 2.5-12 被験者の内訳 (AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験)

Disposition	AP24534-07-101 N=65 n (%)	AP24534-10-201 N=449 n (%)	AP24534-11-106 N=35 n (%)
Ongoing	24 (36.9)	172 (38.3)	13 (37.1)
Discontinued treatment	41 (63.1)	277 (61.7)	22 (62.9)
Primary Reason for Discontinuation of Treatment			
Progressive disease	11 (16.9)	95 (21.2)	13 (37.1)
Adverse event	14 (21.5)	68 (15.1)	4 (11.4)
Administrative decision	7 (10.8)	0	0
Death	6 (9.2)	20 (4.5)	0
Withdrawal by subject	3 (4.6)	31 (6.9)	1 (2.9)
Other	0	25 (5.6) ^a	1 (2.9)
Lack of efficacy	0	24 (5.3)	3 (8.6)
Physician decision	0	11 (2.4)	0
Noncompliance with study drug	0	1 (<1)	0

< AP24534-07-101 CSR Table 14.1.1, data extraction date [redacted]; AP24534-10-201 Table 14.1.1.1.1, data extraction date [redacted]; Module 5, AP24534-11-106 Table 14.1.3 data extraction date [redacted]. >

a In Study AP24534-10-201, 12 patients were discontinued in anticipation of undergoing a transplant; 1 patient was discontinued for the reason, “no response.”

2.5.4.3.2 有効性の主要評価項目

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では、いずれも有効性の主要評価項目を設定し、それぞれ有効性が確認された。AP24534-07-101 試験では有効性の主要評価項目を設定しなかった。

AP24534-07-101 試験の主要目的は、その後の評価で使用する第 II 相試験の推奨用量を決定することであったが、Ph+白血病における抗白血病活性の評価も実施した。また、治験実施計画書には定義していないが、AP24534-07-101 試験では AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験で評価した評価項目と同じ項目を評価した。データカットオフ時に継続中であった CP-CML 患者の最短追跡調査期間は 37.7 カ月であり、最良効果としての MCyR 率は 72.1%であった (2.7.3「臨床的有効性」の表 2.7.3-25)。CP-CML 患者での最良効果としての分子遺伝学的奏効は、MMR 率が 51.2%、MR4 率が 39.5%、MR4.5 率は 23.3%であり、奏効が深いことが示された。AP-CML、BP-CML 及び Ph+ ALL 患者の最良効果としての MaHR 率は 36.4%であった。進行期患者は、全例がデータカットオフ時点で投与中止していた (2.7.3「臨床的有効性」の表 2.7.3-27)。

AP24534-10-201 試験の主要評価項目は、CP-CML 患者では 12 カ月までの MCyR 率、進行期患者では 6 カ月までの MaHR 率であった。CP-CML 患者の主要評価項目である 12 カ月までの MCyR 率は、CP-CML 患者全体で 55.8%であった (表 2.5-13)。また、ポナチニブ投与開始後の最良効果としての MCyR 率は 59.2%であった。抵抗性/不耐容コホートの 12 カ月までの MCyR 率は 51.2%、T315I コホートの 12 カ月までの MCyR 率は 70.3%であった (2.7.3「臨床的有効性」の 2.7.3.2.2 項)。AP-CML 患者の主要評価項目である 6 カ月までの MaHR 率は、AP-CML 患者全体で 56.6%、抵抗性/不耐容コホートで 56.9%、T315I コホートで 55.6%であった。BP-CML 及び Ph+ ALL 患者の主要評価項目である 6 カ月までの MaHR 率は、BP-CML/Ph+ ALL 患者全体で 34.0%、抵抗性/不耐容

コホートで 35.4%、T315I コホートで 32.6%であった。それぞれのコホートでの主要評価項目について、6 コホートすべてで事前に規定した統計学的治療成功基準に合致する又は上回る奏効率が得られた。CP-CML の両コホート及び AP-CML の抵抗性/不耐容コホート（被験者数が最も多い3 コホート）で得られた奏効率の 95%CI は、事前に規定した期待奏効率を上回った。

AP24534-11-106 試験の第 II 相部分での主要評価項目は、CP-CML 患者では 12 ヶ月までの MCyR であり、AP-CML、BP-CML 及び Ph+ ALL 患者では 6 ヶ月までの MaHR であった（2.7.3「臨床的有効性」の表 2.7.3-13）。評価項目については、第 I 相部分の被験者を含め、計 35 例のデータより算出した。CP-CML 患者の主要評価項目である 12 ヶ月までの MCyR 率は、64.7%（6 ヶ月までの MCyR 率は 58.6%）であった（表 2.5-14）。MCyR 率の片側 95%CI の下限は 42.0%であり、事前に規定した治療成功基準である閾値奏効率（CP-CML 患者で 10%）を上回った。進行期患者の主要評価項目である 6 ヶ月までの MaHR 率は 61.1%であった。MaHR 率の片側 95%CI の下限は 39.2%であり、事前に規定した治療成功基準である閾値奏効率（進行期患者で 10%）を上回った。

AP24534-07-101 試験、AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者の最良効果は 2.7.3「臨床的有効性」の表 2.7.3-25 に示す。

全 3 試験における主要評価項目にて有効性が認められた。これらの試験の対象集団は、複数の前治療歴を有し、前治療に抵抗性又は不耐容であったが、ポナチニブ投与により高い効果が得られ（奏効が深い）、CP-CML 患者での MMR 率は 35.3～51.2%であった。AP24534-07-101 試験では、AP24534-10-201 試験に比べて MMR 率が高く、AP24534-10-201 試験では、AP24534-11-106 試験に比べて MMR 率が高かった。この理由として、奏効は経時的に深くなることが知られているため、AP24534-11-106 試験に比べて AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験で追跡調査期間が長かったことによるものと考えられる。全試験をとおり、MR4 及び MR4.5 のような深い分子遺伝学的奏効が得られた被験者の割合は高かった（それぞれ 25%以上及び 20%以上）。

有効性評価を主要評価項目とした 2 試験の有効性評価結果を比較すると、すべての奏効率について AP24534-11-106 試験の方が AP24534-10-201 試験に比べて高かった。最も高い奏効率が得られたのは AP24534-07-101 試験であったが、本試験の被験者はその他の試験より年齢が低く、少数の専門紹介医療機関で実施され、有効性を主要評価項目としていなかった。

表 2.5-13

CP-CML 患者（12 ヲ月目）及び進行期 Ph+ ALL 患者（6 ヲ月目）
の有効性の主要解析の結果（治療集団， AP24534-10-201 試験）

Efficacy Endpoint ^a	Response Rate, n (%)								
	CP-CML			AP-CML			BP-CML/Ph+ ALL		
	Cohort A	Cohort B	Total	Cohort C	Cohort D	Total	Cohort E	Cohort F	Total
	R/I n=203	T315I Mutation n=64	n=267	R/I n=65	T315I Mutation n=18	n=83	R/I n=48	T315I Mutation n=46	n=94
Hematologic Response									
MaHR	N/A	N/A	N/A	37 (56.9)	10 (55.6)	47 (56.6)	17 (35.4)	15 (32.6)	32 (34.0)
2-sided 95% CI of MaHR	N/A	N/A	N/A	44.0 - 69.2	30.8 - 78.5	45.3 - 67.5	22.2 - 50.5	19.5 - 48.0	24.6 - 44.5
Cytogenetic Response									
MCyR	104 (51.2)	45 (70.3)	149 (55.8)	22 (33.8)	10 (55.6)	32 (38.6)	13 (27.1)	16 (34.8)	29 (30.9)
CCyR	82 (40.4)	42 (65.6)	124 (46.4)	14 (21.5)	6 (33.3)	20 (24.1)	11 (22.9)	12 (26.1)	23 (24.5)
PCyR	22 (10.8)	3 (4.7)	25 (9.4)	8 (12.3)	4 (22.2)	12 (14.5)	2 (4.2)	4 (8.7)	6 (6.4)
2-sided 95% CI of MCyR	44.1 - 58.3	57.6 - 81.1	49.6 - 61.9	22.6 - 46.6	30.8 - 78.5	28.1 - 49.9	15.3 - 41.8	21.4 - 50.2	21.7 - 41.2
2-sided 95% CI of CCyR	33.6 - 47.5	52.7 - 77.1	40.3 - 52.6	12.3 - 33.5	13.3 - 59.0	15.4 - 34.7	12.0 - 37.3	14.3 - 41.1	16.2 - 34.4
Molecular Response									
MMR	65 (32.0)	37 (57.8)	102 (38.2)	11 (16.9)	6 (33.3)	17 (20.5)	9 (18.8)	2 (4.3)	11 (11.7)
MR4	43 (21.2)	25 (39.1)	68 (25.5)	5 (7.7)	0	5 (6.0)	3 (6.3)	1 (2.2)	7 (7.4)
MR4.5	32 (15.8)	21 (32.8)	53 (19.9)	5 (7.7)	0	5 (6.0)	3 (6.3)	1 (2.2)	3 (3.2)
2-sided 95% CI of MMR	25.7 - 38.9	44.8 - 70.1	32.3 - 44.3	8.8 - 28.3	13.3 - 59.0	12.4 - 30.8	8.9 - 32.6	0.5 - 14.8	6.0 - 20.0

< AP24534-10-201 CSR, Table 14.2.4.1, 14.2.7.1, 14.2.7.3. Data extraction date: [REDACTED] .>

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CCyR=complete cytogenetic response, CI=confidence interval, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, MaHR=major hematologic response, MCyR=major cytogenetic response, MMR=major molecular response, MR4=molecular response 4, MR4.5=molecular response 4.5, N/A=not applicable, PCyR=partial cytogenetic response, Ph+=Philadelphia chromosome positive, R/I=resistant/intolerant.

a The primary endpoint of the study was MCyR by 12 months for CP-CML patients, and MaHR by 6 months for AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL patients. These results and the corresponding 2-sided CIs are presented in bold text.

表 2.5-14

CP-CML 患者（12 ヲ月目）及び進行期 Ph+ ALL 患者（6 ヲ月目）
の有効性の主要解析の結果（治療集団， AP24534-11-106 試験）

Efficacy Endpoint ^a	Response Rate, n (%)					
	CP-CML n=17	AP-CML, BP-CML, Ph+ ALL				Total n=18
		AP-CML n=2	BP-CML n=4	Ph+ ALL n=12		
Hematologic Response						
MaHR	N/A	2 (100.0)	2 (50.0)	7 (58.3)	11 (61.1)	
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MaHR rate	N/A	22.4%	9.8%	31.5%	39.2%	
Cytogenetic Response						
MCyR	11 (64.7)	1 (50.0)	2 (50.0)	5 (41.7)	8 (44.4)	
CCyR	10 (58.8)	0 (0.0)	2 (50.0)	5 (41.7)	7 (38.9)	
PCyR	1 (5.9)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MCyR rate	42.0%	2.5%	9.8%	18.1%	24.4%	
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CCyR rate	36.4%	0.0%	9.8%	18.1%	19.9%	
Exact 1-Sided 95% lower confidence limit of confirmed MCyR rate	36.4%	2.5%	9.8%	3.0%	11.6%	
Molecular Response						
MMR – Peripheral Blood Assessment	6 (35.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	
MR4	5 (29.4)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	
MR4.5	4 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MMR rate	16.6%	0.0%	1.3%	0.0	0.3	

< AP24534-11-106 CSR, Table 14.2.1. Data extraction date: [REDACTED] .>

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CCyR=complete cytogenetic response, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, MaHR=major hematologic response, MCyR=major cytogenetic response, MMR=major molecular response, N/A=not applicable, PCyR=partial cytogenetic response, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

a The primary endpoint of the study was MCyR by 12 months for CP-CML patients, and MaHR by 6 months for AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL patients. These results and the corresponding 2-sided CIs are presented in bold text.

2.5.4.3.3 有効性の副次評価項目

2.5.4.3.3.1 奏効到達期間

CP-CML 患者の奏効例の MCyR 到達期間の中央値は約 85 日であり，3 試験で同程度であった。AP24534-07-101 試験の CHR 到達期間の中央値は約 85 日であったが，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験ではそれぞれ 8 日及び 13 日であった。MMR 到達期間の中央値は，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では約 168 日で同程度であったが，AP24534-11-106 試験では 85 日であった。進行期患者では，MaHR 到達期間の中央値が最も短かったのは AP24534-11-106 試験の 15 日であり，最も長かったのは AP24534-07-101 試験の 56 日であった。AP24534-10-201 試験の MaHR 到達期間の中央値は 21 日であった。MaHR 到達期間は，進行期患者の各病期で大きな差はなかった。

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の CP-CML 及び進行期患

者の奏効到達期間を表 2.5-15 及び表 2.5-16 に示す。CP-CML 及び進行期患者のいずれも CHR 及び MMR 到達期間は AP24534-11-106 試験の方が他の 2 試験に比べ短かったが、MCyR 到達期間は 3 試験で同程度であった。AP-CML 患者、BP-CML 患者及び Ph+ ALL 患者では MaHR 及び MCyR 到達期間は AP24534-11-106 試験で他の 2 試験に比べ短かった。MMR 到達期間は AP24534-11-106 試験と AP24534-07-101 試験で同程度であったが、AP24534-10-201 試験で長かった。

表 2.5-15 奏効到達期間（CP-CML 患者）（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

Efficacy Endpoint	Time to Response in CP-CML ^a		
	AP24534-07-101 N=43 ^a	AP24534-10-201 N=267 ^b	AP24534-11-106 N=17
Hematologic Response			
CHR rate, n (%)	42 (97.7)	250 (93.6)	16 (94.1)
Median time to CHR ^c , days (min, max)	85.0 (26, 197)	13.0 (1, 417)	8.0 (2, 54)
Cytogenetic Response			
MCyR, n (%)	31 (72.1)	158 (59.2)	11 (64.7)
Median time to MCyR ^c , days (min, max)	85.0 (54, 505)	84.0 (49, 747)	85.0 (84, 335)
Molecular Response			
MMR, n (%)	22 (51.2)	102 (38.2)	6 (35.3)
Median time to MMR ^c , days (min, max)	169.0 (54, 1178)	168.0 (55, 965)	85.0 (84, 421)

<AP24534-07-101 CSR, Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.8.1.1, Table 14.2.8.2.1, Listing 16.4.2.4. Database cutoff date [REDACTED]; AP24534-10-201 CSR, Tables 14.2.4.1.5 and 14.2.7.1, data extraction date [REDACTED]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.2.1, data extraction date [REDACTED].>

MCyR=major cytogenetic response, CP=chronic phase, CML=chronic myeloid leukemia, R/I=resistant or intolerant, CHR=complete hematologic response, MMR=major molecular response, min=minimum, max=maximum.

- a Efficacy results for all studies are based on the treated population.
- b Results for 5 non-cohort (3 CP-CML and 3 AP-CML) assigned patients were not included in the treated population and are excluded from efficacy assessments.
- c Median time to response for responders only.

表 2.5-16 奏効到達期間（進行期患者）（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

Efficacy Endpoint	AP24534-07-101 ^a				AP24534-10-201 ^a				AP24534-11-106 ^a			
	AP-CML n=9	BP-CML n=8	Ph+ ALL n=5	Total N=22	AP-CML n=83 ^b	BP-CML n=62	Ph+ ALL n=32	Total N=177 ^b	AP-CML n=2	BP-CML n=4	Ph+ ALL n=12	Total N=18
Hematologic Response												
MaHR rate, n (%)	4 (44.4)	2 (25.0)	2 (40.0)	8 (36.4)	47 (56.6)	19 (30.6)	13 (40.6)	79 (44.6)	2 (100.0)	2 (50.0)	7 (58.3)	11 (61.1)
Median time to MaHR ^c , days (min, max)	56.5 (56, 647)	29.5 (29, 30)	32.5 (15, 60)	56 (15, 647)	21 (12, 176)	29.0 (12, 113)	20.0 (11, 168)	21.0 (11, 176)	39.0 (22, 56)	16.0 (15, 17)	15.0 (10, 44)	15.0 (10, 56)
Cytogenetic Response												
MCyR, n (%) ^c	2 (22.2)	3 (37.5)	2 (40.0)	7(31.8)	41 (9.4)	14 (26.2)	15 (46.9)	61 (34.5)	1 (50.0)	2 (50.0)	5 (41.7)	8 (44.4)
Median time to MCyR ^c , days (min, max)	323.5 (140, 507)	82 (30, 87)	52 (44, 60)	85 (30, 507)	111.5 (25, 295)	56.5 (28, 168)	30 (27, 112)	57.0 (25, 295)	113.0 (113, 113)	30.0 (29, 31)	29.0 (24, 58)	29.0 (24, 113)
Molecular Response												
MMR, n (%) ^d	1 (11.1)	0	1 (20.0)	2 (9.1)	17 (20.5)	8 (12.9)	3 (9.4)	28 (15.8)	0	1 (25.0)	0	1 (5.6)
Median time to MMR ^c , days (min, max)	57 (57, 57)	0	57 (57, 57)	57 (57, 57)	336.0 (55, 925)	56.5 (54, 113)	56.0 (56, 59)	112.5 (54, 925)	0	58 (58, 58)	0	58 (58, 58)

< AP24534-07-101 CSR Table 14.2.4.1.1, 14.2.8.1.1, 14.2.8.2.1, 14.2.8.3.1, AP24534-10-201 CSR, Tables 14.2.4.1, 14.2.4.1.2, 14.2.4.1.4, 14.2.7.1, 14.2.7.1.2, 14.2.7.1.4, 14.2.7.3.4 data extraction date [REDACTED]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.2.1, data extraction date [REDACTED] .>

AP=accelerated phase, BP= blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, MaHR= major hematological response, MCyR=major cytogenetic response, MMR=major molecular response, Ph+ ALL= philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia, min=minimum, max=maximum.

a Efficacy results presented for all studies are from the treated population.

b Results for 5 non-cohort (3 CP-CML and 2 AP-CML) assigned patients were not included in the treated population and are excluded from efficacy assessments.

c Median time to response for responders only.

2.5.4.3.3.2 奏効持続期間

AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の奏効持続期間のカプランマイヤー曲線を図 2.5-4～図 2.5-9 に示す。

AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験のいずれも奏効は持続的であった。CP-CML 患者の MCyR 及び CHR の持続期間の中央値は算出できなかった (2.7.3 「臨床的有効性」の表 2.7.3-48)。AP24534-07-101 試験では, 追跡調査期間の中央値が全被験者で 36.2 ヶ月であり, CP-CML 患者における MCyR の持続期間の範囲は 56.7～1736.0 日であった。AP24534-10-201 試験では, 追跡調査期間の中央値が全被験者で 27.9 ヶ月であり, MCyR の持続期間の範囲は 1～847 日であった。AP24534-11-106 試験では, 追跡調査期間の中央値が全被験者で 14.9 ヶ月であり, CP-CML 患者の MCyR 持続期間は 21～589 日であった。 Kaplan-Meier 法により算出した 12 ヶ月目まで奏効を維持している被験者の割合は AP24534-07-101 試験で 86.9%, AP24534-10-201 試験で 90.2%, AP24534-11-106 試験で 100%であった。同様に 24 ヶ月目まで奏効を維持している被験者の割合は AP24534-07-101 試験で 83.5%, AP24534-10-201 試験で 86.9%であり, AP24534-11-106 試験では追跡調査期間が短いため該当しなかった。

AP24534-07-101 試験の進行期の患者では, MaHR の持続期間の中央値は 109.9 日で Kaplan-Meier 法により算出した 12 ヶ月目まで MaHR を維持している被験者の割合は 44.4%であった。AP24534-10-201 試験では MaHR の持続期間の中央値は 252.0 日で, 12 ヶ月目まで MaHR を維持している被験者の割合は 41.0%であった。AP24534-11-106 試験では MaHR の持続期間の中央値は 110.0 日で, 6 ヶ月目まで MaHR を維持している被験者の割合は 36.4%であった (2.7.3 「臨床的有効性」の表 2.7.3-49)。

ポナチニブの臨床的なベネフィットは, 奏効率及び持続的な奏効の双方により示されている。さらに, 国内及び外国でみられた奏効の持続は, 患者における臨床的ベネフィットの持続を支持するものである。

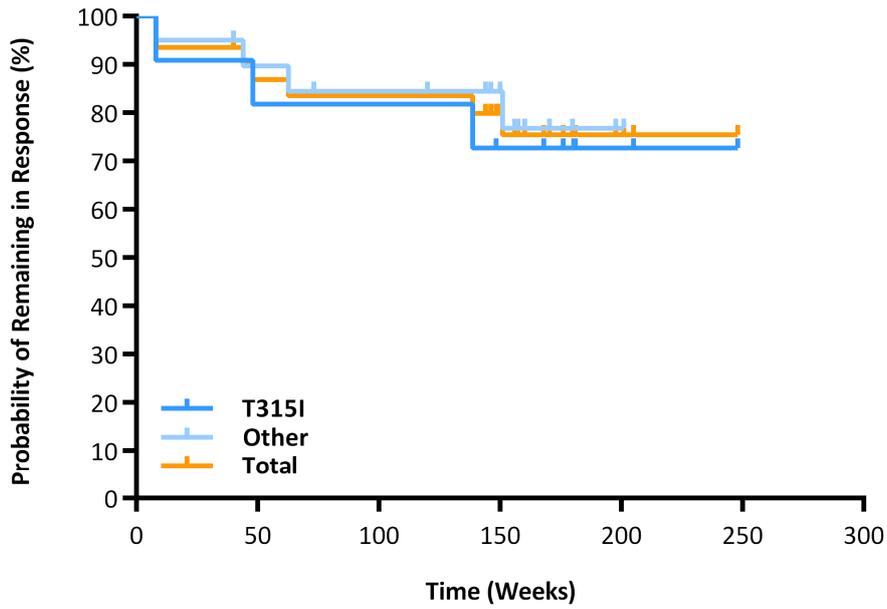


図 2.5-4 CP-CML 患者における細胞学的大奏効の持続期間（週）のカプランマイヤー曲線（AP24534-07-101 試験）

< AP24534-07-101 CSR Figure 14.2.1.1_KM_DCYTO_MUT. Data extraction date [REDACTED]. >

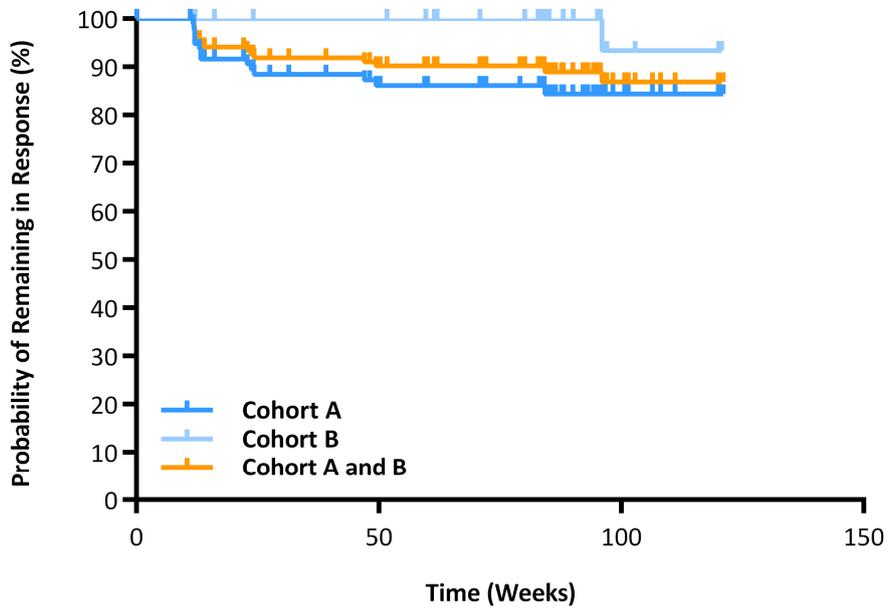


図 2.5-5 CP-CML 患者における細胞学的大奏効の持続期間（週）のカプランマイヤー曲線（AP24534-10-201 試験）

< AP24534-10-201 CSR Figure 14.2.6.1. Data extraction date [REDACTED]. >

Note 1: Patients who do not demonstrate progression or loss of response are censored at the last response assessment date.

Note 2: Cohort A: n/N=14/104, Cohort B:n/N=1/45, Cohort A & B: n/N=15/149 (Note: n=Events, N=Total Responders)

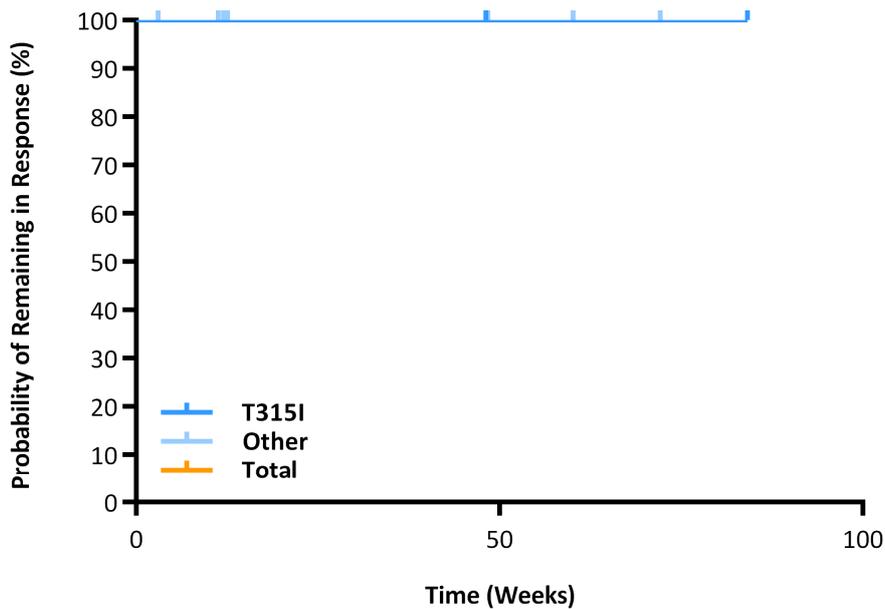


図 2.5-6 CP-CML 患者における細胞学的大奏効の持続期間（週）のカプランマイヤー曲線（AP24534-11-106 試験）

< AP24534-11-106 CSR Figure 14.2.1. Data extraction date: [REDACTED] .>

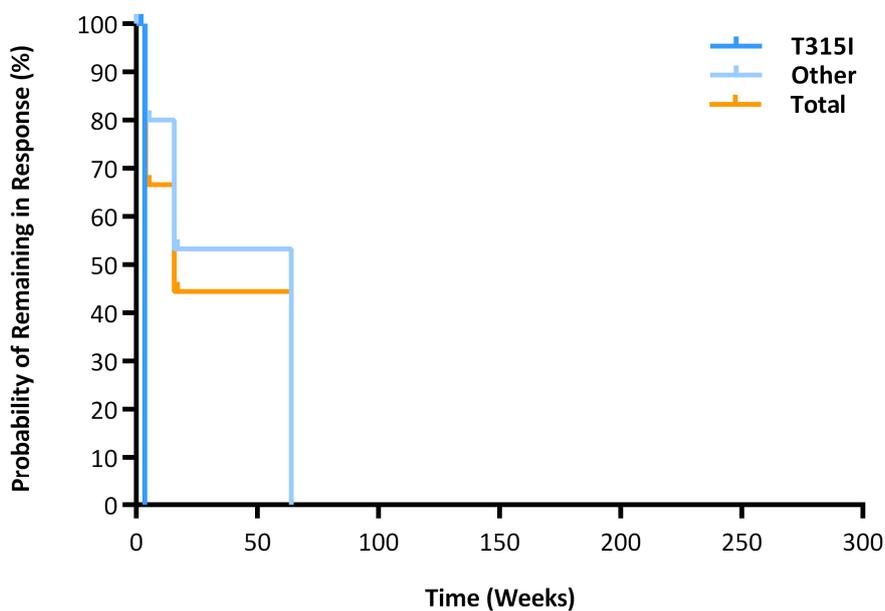


図 2.5-7 AP-CML, BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における血液学的大奏効の持続期間（週）のカプランマイヤー曲線（AP24534-07-101 試験）

< AP24534-07-101 CSR Figure 14.2.1.04_KM_DHR_MUT. Data extraction date: [REDACTED] .>

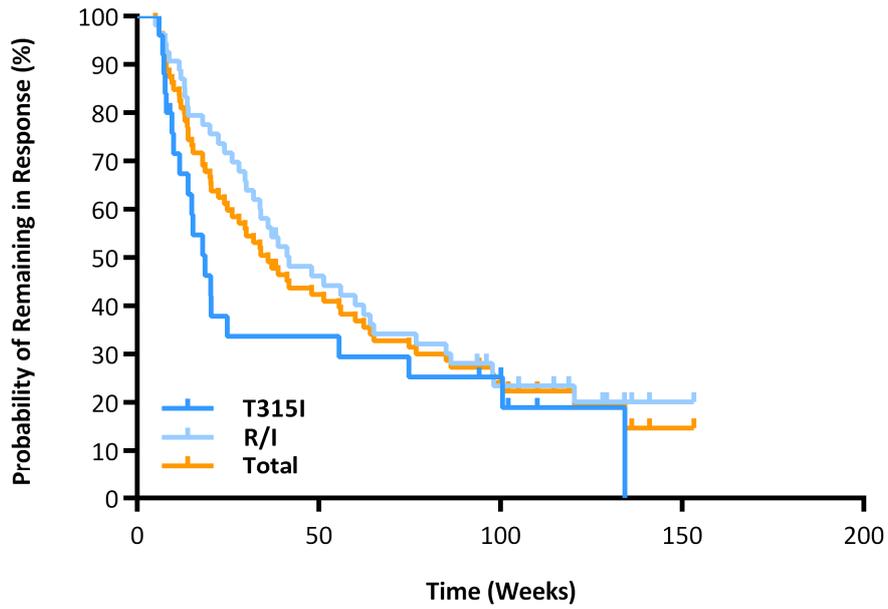


図 2.5-8 AP-CML, BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における血液学的大奏効の持続期間 (週) の Kaplan-Meier 曲線 (AP24534-10-201 試験)

< AP24534-10-201 CSR Figure 14.2.6.3.3_KM_HEMADUR_ADV. Data extraction date: [REDACTED] >

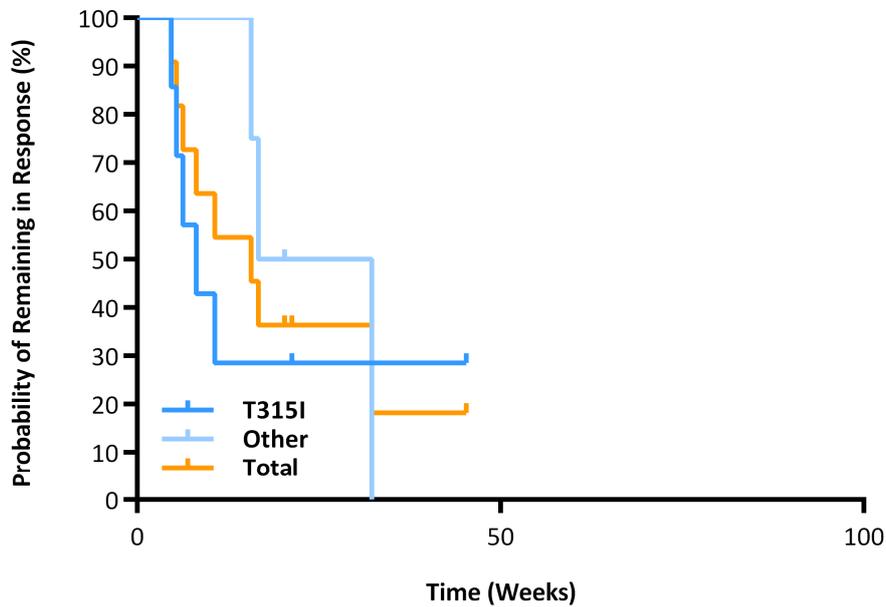


図 2.5-9 AP-CML, BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における血液学的大奏効の持続期間 (週) の Kaplan-Meier 曲線 (AP24534-11-106 試験)

< AP24534-11-106 CSR Figure 14.2.2. Data extraction date: [REDACTED] >

2.5.4.3.3.3 無増悪生存期間及び全生存期間

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) を評価したが、AP24534-07-101 試験では試験中止後に生存状況を追跡調査しなかったため、これら进行评估しなかった。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者、AP-CML 患者、BP-CML 患者、Ph+ ALL 患者における無増悪生存率及び全生存率のカプランマイヤー曲線を図 2.5-10～図 2.5-19 に示す。

AP24534-10-201 試験では、CP-CML 患者の PFS の中央値は 1015 日であり、無増悪生存率の推定値は、12 カ月目で 80.3%、24 カ月目で 66.7%であった (2.7.3 「臨床的有効性」の表 2.7.3-50)。CP-CML 患者では OS の中央値には達していなかったが、全生存率の推定値は 12 カ月目で 94.0%、24 カ月目で 86.0%であった。進行期患者では、PFS の中央値は 210.0 日であり、OS の中央値は 534.1 日であった。進行期患者の無増悪生存率の推定値は、12 カ月目で 35.3%、24 カ月目で 22.3%であった。全生存率の推定値は 12 カ月目で 57.2%、24 カ月目で 44.0%であった (2.7.3 「臨床的有効性」の表 2.7.3-51)。

AP24534-11-106 試験では、CP-CML 患者の PFS 及び OS の中央値の算出はできなかった。12 カ月目で CP-CML 患者の無増悪生存率は 81.1%、全生存率は 100%であった。CP-CML 患者では、24 カ月目における無増悪生存率は算出できなかったが、24 カ月目の全生存率の推定値は 100%であった。12 カ月目で、CP-CML 患者の無増悪生存率は AP24534-10-201 試験と AP24534-11-106 試験で同程度であったが、CP-CML 患者の全生存率は AP24534-10-201 試験に比べ AP24534-11-106 試験で高かった (2.7.3 「臨床的有効性」の表 2.7.3-50)。

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の両試験で、無増悪生存率及び全生存率は CP-CML 患者の方が進行期患者 (AP-CML、BP-CML 又は Ph+ ALL 患者) に比べて高かった。

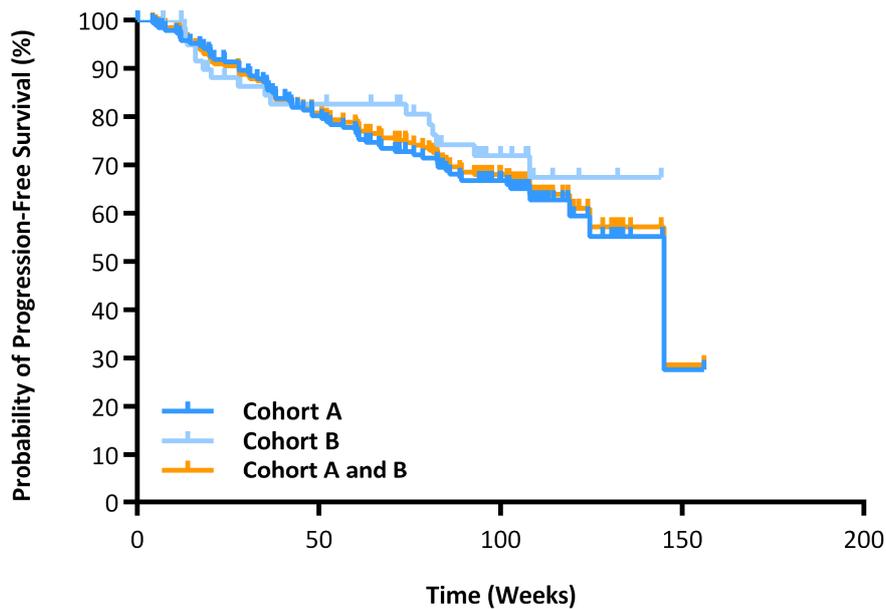


図 2.5-10 CP-CML 患者における無増悪生存率のカプランマイヤー曲線 (AP24534-10-201 試験)

< AP24534-10-201 CSR Figure 14.2.10.1_PFS_CP. Data extraction date: [REDACTED] >

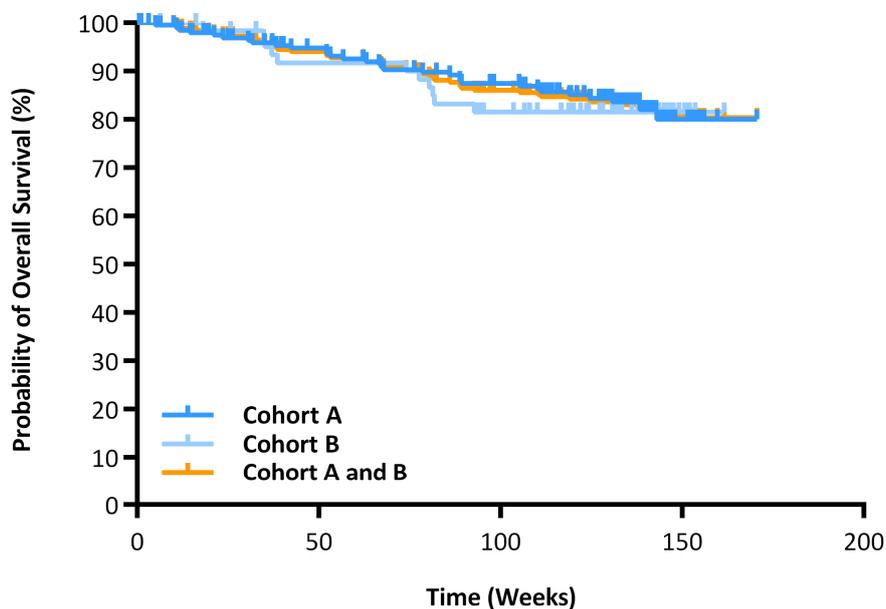


図 2.5-11 CP-CML 患者における全生存率のカプランマイヤー曲線 (AP24534-10-201 試験)

< AP24534-10-201 CSR Figure 14.2.11.1_OS_CP. Data extraction date: [REDACTED] >

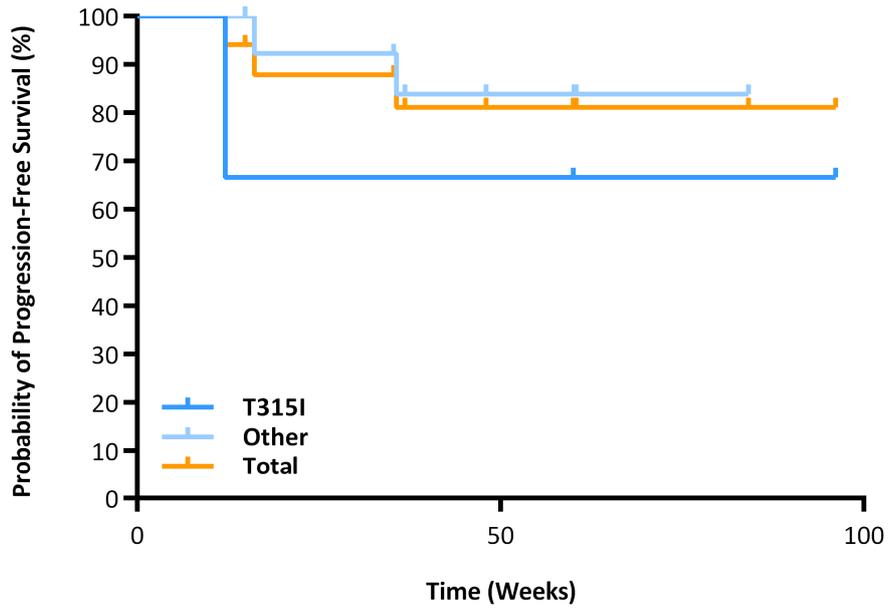


図 2.5-12 CP-CML 患者における無増悪生存率のカプランマイヤー曲線 (AP24534-11-106 試験)

< AP24534-11-106 CSR Figure 14.2.4. Data extraction date: [REDACTED] >

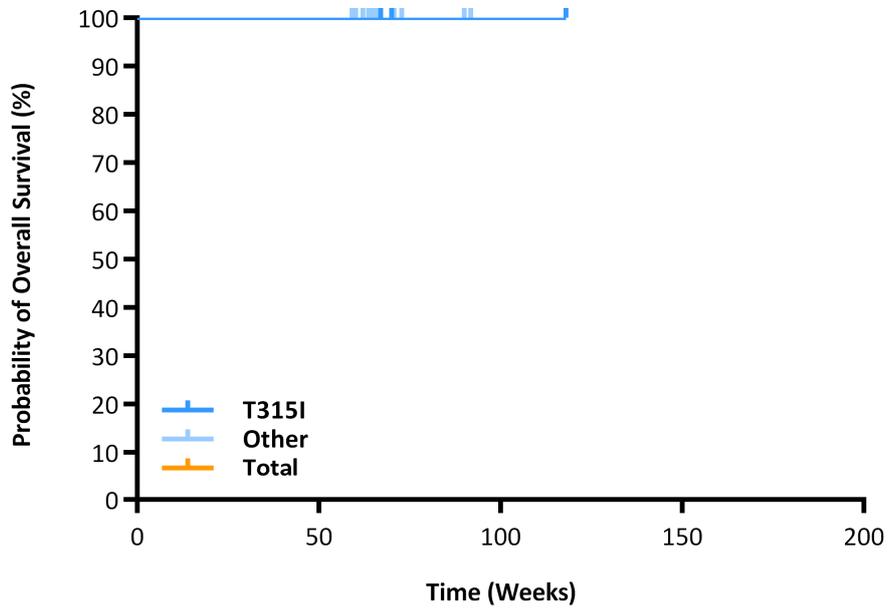


図 2.5-13 CP-CML 患者における全生存率のカプランマイヤー曲線 (AP24534-11-106 試験)

< AP24534-11-106 CSR Figure 14.2.6. Data extraction date: [REDACTED] .>

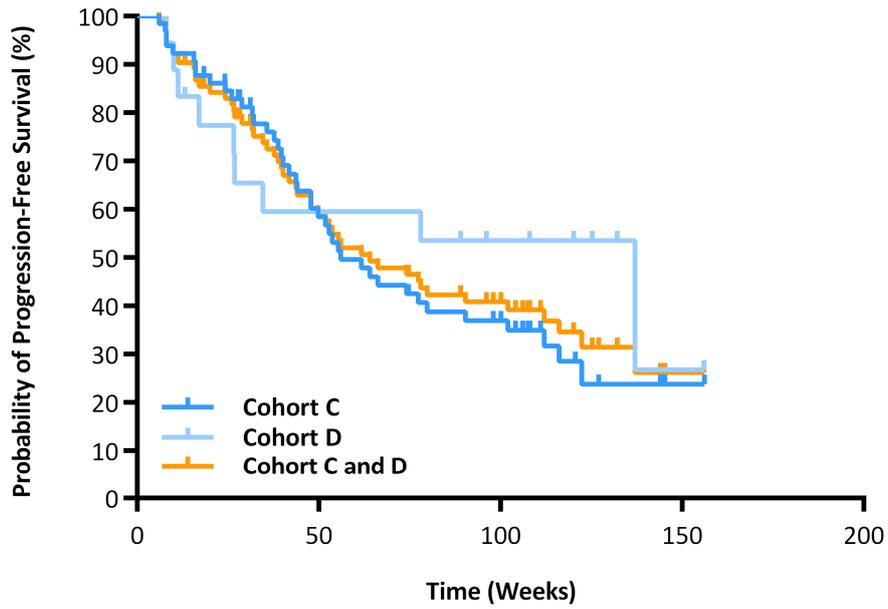


図 2.5-14 AP-CML 患者における無増悪生存率のカプランマイヤー曲線 (AP24534-10-201 試験)

<Data on File, Figure 14.2.10.2_PFS_AP. Data extraction date: [REDACTED]>

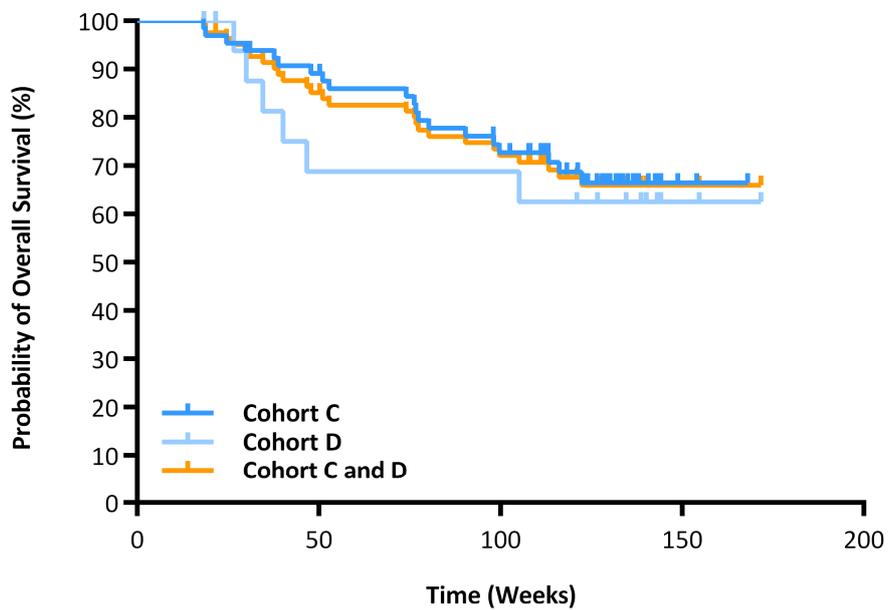


図 2.5-15 AP-CML 患者における全生存率のカプランマイヤー曲線 (AP24534-10-201 試験)

<Data on File, Figure 14.2.11.2_OS_AP. Data extraction date: [REDACTED]>

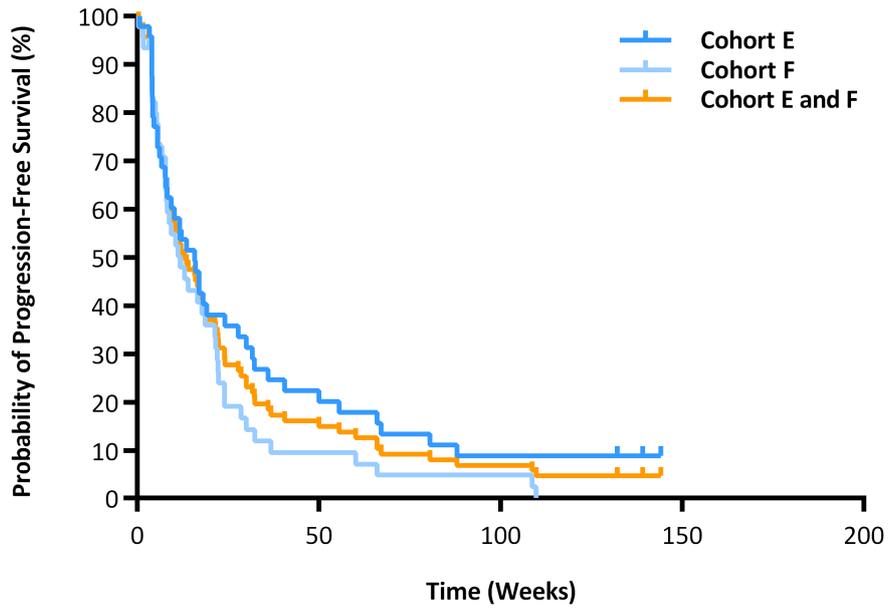


図 2.5-16 BP-CML/Ph+ ALL 患者における無増悪生存率のカプランマイヤー曲線 (AP24534-10-201 試験)

<Data on File, Figure 14.2.10.3_PFS_BP. Data extraction date: [REDACTED]>

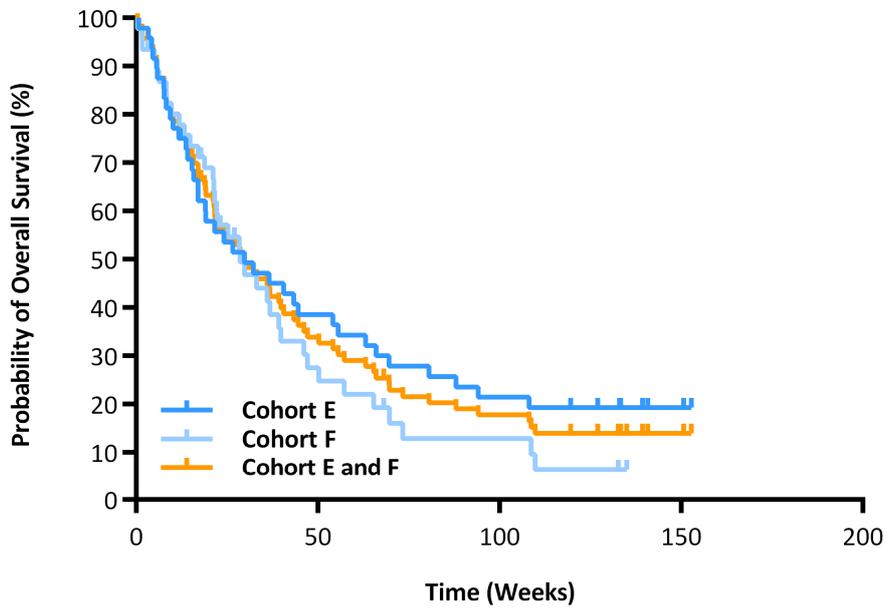


図 2.5-17 BP-CML/Ph+ ALL 患者における全生存率のカプランマイヤー曲線 (AP24534-10-201 試験)

<Data on File, Figure 14.2.11.3_OS_BP. Data extraction date: [REDACTED]>

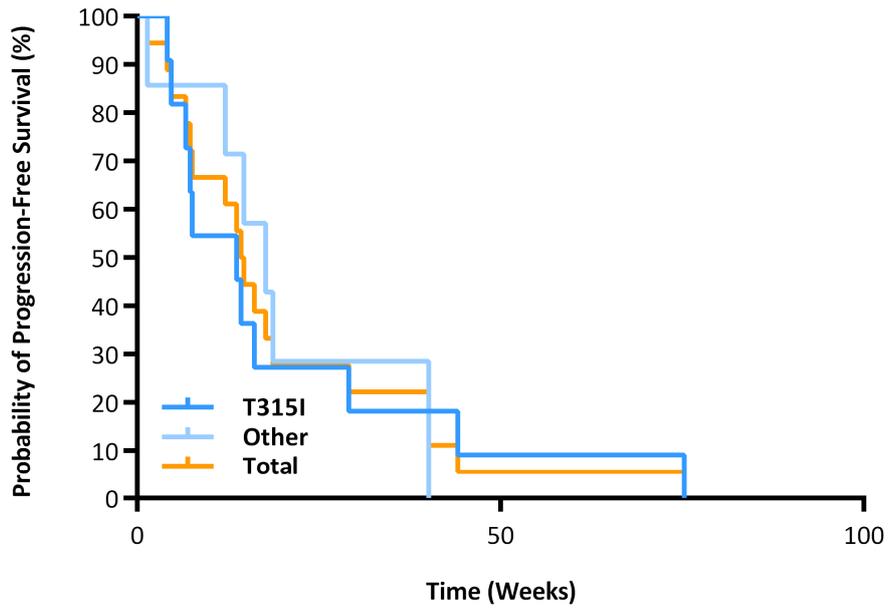


図 2.5-18 AP-CML, BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における無増悪生存率のカプランマイヤー曲線 (AP24534-11-106 試験)

<Data on File, Figure 14.2.5_KM_PFS_APBPPHPLUS_Mutation. Data extraction date: [REDACTED].>

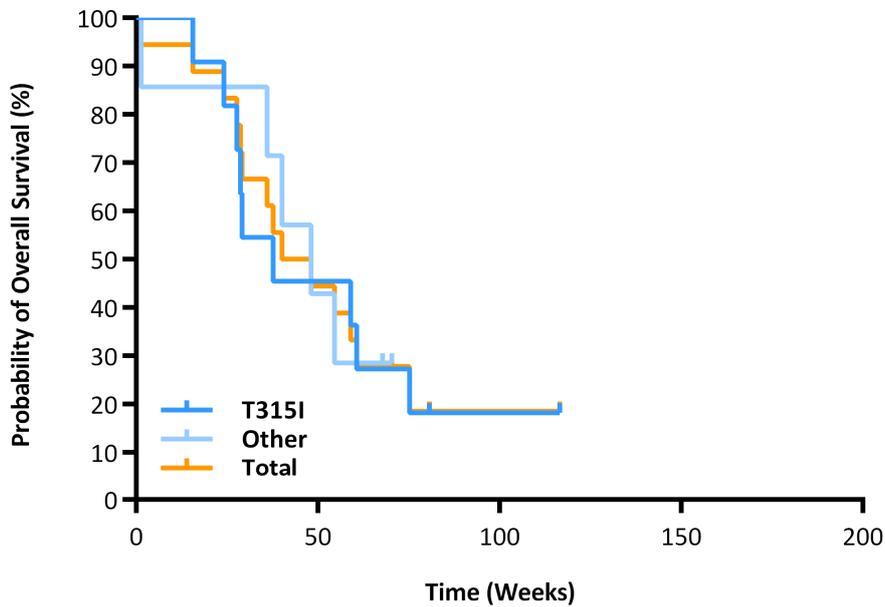


図 2.5-19 AP-CML, BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における全生存率のカプランマイヤー曲線 (AP24534-11-106 試験)

<Data on File, Figure 14.2.7_KM_OS_APBPPHPLUS_Mutation. Data extraction date: [REDACTED].>

2.5.4.3.4 用量選択における有効性の結果の解析

2.5.4.3.4.1 ポナチニブ開始用量と有効性の結果との関連

AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の大部分の難治性の Ph+ 白血病患者 (89.9%) で, 開始用量は 45 mg/日であった。AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験で, CP-CML 患者の主要評価項目である MCyR 率は開始用量 45 mg で高く, その範囲は AP24534-10-201 試験の 59.2%から AP24534-07-101 試験で投与された 14 例の被験者の 92.9%であった。全 3 試験で, CP-CML 患者に 4 mg 以上の用量を投与したときの MCyR 率はいずれも高かった (2.7.3 「臨床的有效性」の表 2.7.3-43)。

開始用量 15 mg 及び 30 mg の被験者で, 高い奏効率がみられた。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 (2.7.3 「臨床的有效性」の表 2.7.3-43)。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 試験の CP-CML 患者 1 例では開始用量 30 mg で MCyR に到達した。

AP24534-07-101 試験で 8 mg 以上の開始用量で MaHR がみられ, MaHR 率は 57.1%であった (2.7.3 「臨床的有效性」の 2.7.3.4.2.2(2)項)。高用量投与では該当する被験者数が少なかったが, MaHR 率の改善はみられなかった。AP24534-11-106 試験では 2 用量 (30 mg 及び 45 mg) で, MaHR 率は同程度 (約 60%) であった。しかし AP24534-11-106 試験では進行期患者で開始用量 45 mg の方が開始用量 30 mg に比べ奏効が深く持続的であった。AP24534-10-201 試験の進行期患者では開始用量 45 mg で, MaHR 率は 44.6%であった。

2.5.4.3.4.2 用量強度と有効性との関連

AP24534-10-201 試験のデータ (データカットオフ日: ■■■年■月■日) の多変量ロジスティック回帰分析を行い, 臨床的な奏効に対する用量強度及び他の予後因子の影響を探索的に評価した。年齢, 診断からの時間, TKI による前治療の回数及び T315I 変異状況, 並びにベースラインの好中球数及び血小板数を共変量に含め, 解析した。CP-CML 患者では MCyR 及び進行期患者では MaHR を有効性評価項目として解析した。解析時点で CP-CML 患者の追跡調査期間の中央値は 9.9 ヶ月であった (2.7.3 「臨床的有效性」の 2.7.3.4.2 項)。

解析時点で, CP-CML 患者 267 例 (コホート A 及びコホート B) における MCyR 率は 53.9%, 抵抗性/不耐容患者 203 例における MCyR 率は 48.8%, T315I 変異患者 64 例における MCyR 率は 70.3%であった。奏効 (12 ヶ月までの MCyR 率) に影響した因子は, 用量強度, 年齢, TKI による前治療の回数及び診断からの期間であった。これらの因子のうち, 用量強度及び年齢は統計学的に有意であった (用量強度: $p < 0.0001$, 年齢: $p < 0.0458$)。T315I 変異患者の奏効率 (MCyR 70.3%) は, T315I 変異なし患者の奏効率 (MCyR 48.8%) に比べ高かったが, T315I 変異は最終的な減衰モデルに含められず, モデルにおける用量強度及びその他の予後因子を調整後に奏効の有意な予後因子とならなかった。この理由として, T315I 変異患者は全体の集団に比べ用量強度が高く, 年齢が低く, TKI による前治療の回数が少ないことが考えられた。これらの因子はいずれも, 変数減少法によるロジスティック回帰分析モデルでポナチニブに対する奏効の重要な予後因子であることが示された。

解析時点で、AP-CML 患者の MaHR 率は 57.8%，BP-CML/Ph+ ALL 患者の MaHR 率は 34.0%であった。奏効（6 ヶ月までの MaHR）に影響した因子は、用量強度、ベースライン時の血小板数及び診断からの期間であった。これらの因子のうち、用量強度及びベースライン時の血小板数は統計学的に有意であった（用量強度： $p < 0.0001$ ，ベースライン時の血小板数： $p < 0.0046$ ）。T3151 変異は最終的なモデルに含められなかった。

AP24534-10-201 試験の多変量ロジスティック解析の結果、CP-CML 患者及び進行期患者の奏効達成の主な予後因子は用量強度であることが示唆された。その他の統計学的に有意であった奏効の予後因子は CP-CML 患者では年齢、進行期患者ではベースライン時の血小板数であった。T3151 変異は最終的なモデルに奏効の予後因子として含められなかった。

2.5.4.3.5 部分集団別の有効性

臨床試験 3 試験で、年齢、性別及び人種を含む内因性因子、TKI による前治療の回数及び遺伝子変異状況を含む、臨床転帰に影響を与える可能性があるベースライン時点の主要な予後因子に基づく部分集団解析を実施した。ポナチニブ投与期間中及び投与後に血管閉塞性事象を発現した被験者の結果についても解析した。

2.5.4.3.5.1 年齢

年齢 65 歳未満の被験者と年齢 65 歳以上の被験者の奏効率を比較した。全 3 試験で、約 3 分の 1 の被験者が 65 歳以上であった。被験者の年齢の中央値は、AP24534-07-101 試験で 55 歳、AP24534-10-201 試験で 59 歳、AP24534-11-106 試験で 62 歳であり、AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べ、AP24534-11-106 試験でわずかに高かった（2.7.3「臨床的有効性」の表 2.7.3-19）。

CP-CML 患者の奏効率は、年齢が低いほど高くなる傾向にあったが、AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者では年齢が高い被験者で高い奏効率が得られた（2.7.3「臨床的有効性」の表 2.7.3-29）。年齢 65 歳未満の被験者及び 65 歳以上の被験者の MCyR 率は、AP24534-07-101 試験で 85.7%及び 46.7%，AP24534-10-201 試験で 65.3%及び 40.0%であり、AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の CP-CML 患者では、65 歳未満の MCyR 率が 65 歳以上に比べて著しく高かった。AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者では、高齢被験者 5 例の MCyR 率は 71.4%であり、若年被験者 6 例の MCyR 率（60.0%）に比べて高かった。MMR も MCyR と同様であり、AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の CP-CML 患者では年齢が低い被験者で MMR 率が高く、AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者では年齢が低い被験者で MMR 率が低かった。

進行期患者では、65 歳以上の被験者数に比べ 65 歳未満の被験者数は 2 倍程度であった。進行期患者で MaHR 率は、年齢が低い被験者で年齢が高い被験者に比べて高い傾向にあり、65 歳未満の被験者及び 65 歳以上の被験者の MaHR 率は AP24534-07-101 試験ではそれぞれ 46.7%及び 12.5%，AP24534-10-201 試験ではそれぞれ 44.3%及び 45.3%，AP24534-11-106 試験ではそれぞれ 66.7%及び 50.0%であった。

65 歳未満の CP-CML 患者の MCyR 率は、AP24534-10-201 試験（65.3%）と AP24534-11-106 試験（60.0%）で同程度であったが、65 歳以上の CP-CML 患者の MCyR 率は、AP24534-11-106 試験（71.4%）の方が AP24534-10-201 試験（40.0%）に比べて高かった。AP-CML、BP-CML 及び Ph+

ALL 患者の MaHR 率は、若年及び高齢のいずれの年齢グループでも AP24534-11-106 試験の方が AP24534-10-201 試験に比べて高かった。

2.5.4.3.5.2 性別

臨床試験 3 試験で性別ごとの奏効率を評価した (2.7.3「臨床的有効性」の 2.7.3.3.3.1(2)項)。全試験で CP-CML 患者の男性と女性の被験者の割合は同程度であった。進行期の患者では、AP24534-07-101 試験で女性に比べ男性の被験者数が約 2 倍であったが、AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では男性と女性の被験者数は同程度であった。

CP-CML 患者の主要評価項目である MCyR 率は、AP24534-07-101 試験で男性 81.0%、女性 63.3%、AP24534-10-201 試験で男性 60.1%、女性 50.8%であり、いずれも女性に比べ男性の方が高かった。一方、AP24534-11-106 試験では MCyR 率は男性 63.6%、女性 66.7%であり、男性と女性で同程度であった。MMR 率 (並びに MR4 及び MR4.5) は全 3 試験で同程度であった。進行期の患者では臨床試験 3 試験で主要評価項目 MaHR 率は男性に比べ女性で高かった。MaHR 率は AP24534-07-101 試験で男性 31.3%、女性 50.0%、AP24534-10-201 試験で男性 37.6%、女性 52.4%、AP24534-11-106 試験で男性 44.4%、女性 77.8%であった。CP-CML 患者及び進行期患者のいずれも、男性及び女性のいずれにかかわらず奏効率は高かった。

2.5.4.3.5.3 人種

AP24534-11-106 試験の日本人と AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の外国人のポナチニブの奏効率を比較した。AP24534-11-106 試験の日本人と AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の外国人のポナチニブ投与開始後の最良効果としての奏効率は 2.7.3「臨床的有効性」の表 2.7.3-25 及び表 2.7.3-27 に示す。

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 55.8%、AP24534-11-106 試験で 64.7%であった。主要評価項目である 6 ヶ月までの MaHR 率は AP24534-10-201 試験の進行期患者で 44.6%、AP24534-11-106 試験の進行期患者で 61.1%であった。両試験ともプロスペクティブに定義された有効性の基準に一致した。

2.5.4.3.5.4 フィラデルフィア染色体陽性白血病の診断からの期間

診断からの期間は、三分位数を用いて 3 つのカテゴリーに分割した (tertile 1, tertile 2, tertile 3) (2.7.3「臨床的有効性」の表 2.7.3-31)。AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では、CP-CML 患者の主要評価項目である MCyR 率は、診断からの期間が短いほど高くなる傾向にあった。診断からの期間が最も短いカテゴリー (tertile 1) 及び最も長いカテゴリー (tertile 3) の MCyR 率は、AP24534-07-101 試験では 85.7%及び 53.3%、AP24534-10-201 試験では 60.3%及び 43.4%であった。診断からの期間別の奏効率は、AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べ、AP24534-11-106 試験でわずかに高かった。AP24534-11-106 試験では、それぞれのカテゴリーの被験者数が少なかったため、意味のある比較を行うことができなかった。CP-CML 患者では、診断から期間が最も長いカテゴリー (tertile 3) での MCyR 率は AP24534-07-101 試験で 53.3%、AP24534-10-201 試験で 43.4%、AP24534-11-106 試験で 60.0%であった。

AP-CML、BP-CML 及び Ph+ ALL 患者では、全試験をとおして診断からの期間と主要評価項目

である MaHR 率の間に一貫した傾向は認められなかった。AP-CML, BP-CML 及び Ph+ ALL 患者では、診断から期間が中間のカテゴリー (tertile 2) での MaHR 率は AP24534-07-101 試験で 42.9%, AP24534-10-201 試験で 48.1%, AP24534-11-106 試験で 77.8%であった。

2.5.4.3.5.5 TKI による前治療の回数

「既承認の TKI」は、各試験の開始時に市販が承認されている薬剤を示した。全 3 試験で、既承認の TKI はイマチニブ、ダサチニブ及びニロチニブであった。ボスチニブは、いずれの試験の登録期間中にも承認されていなかった。しかし、AP24534-10-201 試験の T315I 変異を有する CP-CML 患者 1 例では、前治療歴がボスチニブのみであり、その他の既承認の TKI による前治療歴を有していなかった。本解析では、本被験者は既承認の TKI による前治療が 1 回以下である被験者集団に含まれた。既承認の TKI による前治療が 1 回以下であった被験者は少数 (40 例) であった。

いずれの治療ラインの被験者でも高い奏効率が得られたが、既承認の TKI による前治療の回数が少ない被験者で奏効率が高い傾向にあった。既承認の TKI による前治療が 1 回以下であった CP-CML 患者の MCyR 率は、AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験でそれぞれ 66.7%, 76.4%及び 100.0%であり、既承認の TKI による前治療が 2 回であった CP-CML 患者の MCyR 率は、それぞれ 89.5%, 64.5%及び 66.7%であり、3 回受けた CP-CML 患者の MCyR 率はそれぞれ 57.1%, 46.9%及び 57.1%であった (2.7.3 「臨床的有効性」の表 2.7.3-32)。

進行期患者でも、TKI による前治療の回数別の奏効率について同様の傾向がみられた。既承認の TKI による前治療を 1 回以下受けた被験者の MaHR 率は AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験でそれぞれ、0%, 50.0%及び 75.0%であり、既承認の TKI による前治療を 2 回受けた被験者の MaHR 率はそれぞれ 57.1%, 50.7%及び 60.0%であり、3 回受けた被験者の MaHR 率はそれぞれ 30.8%, 39.4%及び 50.0%であった (2.7.3 「臨床的有効性」の表 2.7.3-32)。

TKI による治療の回数別の奏効率は、全 3 試験でおおむね同程度であった。TKI による治療の回数別の奏効率の詳細な要約は、2.7.3 「臨床的有効性」の表 2.7.3-32 に示す。

2.5.4.3.5.6 組み入れ時点の遺伝子変異

ポナチニブ投与により、その他のすべての TKI に抵抗性を生じさせる T315I 変異を含む、臨床的に評価された BCR-ABL 変異を有する患者において高い奏効率が得られている。T315I 変異を有する CP-CML 患者の MCyR 率は、AP24534-07-101 試験で 91.7%, AP24534-10-201 試験で 70.3%, AP24534-11-106 試験で 66.7%であった (2.7.3 「臨床的有効性」の表 2.7.3-33)。その他の BCR-ABL 変異を有する患者においても高い奏効率が得られており、MCyR 率は AP24534-07-101 試験で 66.7%, AP24534-10-201 試験で 56.7%, AP24534-11-106 試験で 100.0%であった。ベースライン時に BCR-ABL 変異が検出されなかった被験者では奏効率がわずかに低かったが、この抵抗性を有する患者集団においては依然として高値であった (MCyR 率は AP24534-07-101 試験で 61.5%, AP24534-10-201 試験で 48.5%, AP24534-11-106 試験で 44.4%)。AP-CML, BP-CML 及び Ph+ ALL 患者では、組み入れ時の変異状況と MaHR 率に明らかな関連はみられなかった。

AP24534-10-201 試験では、T315I 変異を有する被験者で特に高い奏効率が得られたが、事後の多変量解析では T315I 変異の有無は奏効の予測因子とならなかった。これらの被験者では年齢が

低く、TKI による前治療の回数が少なく、診断からの期間が短く、用量強度が高かった。これらの因子により、奏効率が高くなると考えられた（2.7.3「臨床的有効性」の 2.7.3.4.2 項）。AP24534-10-201 試験の CP-CML 患者における投与終了時の遺伝子状況の解析により、ポナチニブに対して主要な抵抗性及び/又は副次的な抵抗性をもたらす単一の遺伝子変異は特定されなかった（AP24534-10-201 試験 CSR：添付資料番号 5.3.5.2-6）。

CP-CML 患者で、ベースラインで T315I 変異を有する被験者の奏効率は AP24534-10-201 試験と AP24534-11-106 試験で同程度であった。ベースラインで遺伝子変異がない被験者は奏効率が低かったが、奏効率は AP24534-10-201 試験と AP24534-11-106 試験で同程度であった。しかし、T315I 以外の BCR-ABL 変異を有する被験者の奏効率は、AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験で高かった。T315I 変異を有する被験者集団で高い奏効率が得られたが、その他の変異を有する被験者及び変異が検出されなかった被験者の奏効率も高かった。

2.5.4.3.5.7 BMI

BMI ごとの奏効率は、以下及び 2.7.3「臨床的有効性」の 2.7.3.3.3.1(7)項に要約した。正常体重、体重超過及び肥満の WHO の標準的なカットオフ（WHO Fact Sheet N311, 2015 年 1 月）である BMI が 25 kg/m^2 未満、 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満及び 30 kg/m^2 以上に被験者を分類した。ベースラインの BMI の中央値は AP24534-07-101 試験で 28.3 kg/m^2 、AP24534-10-201 試験で 26.1 kg/m^2 であり、両試験で同程度であったが、AP24534-11-106 試験に組み入れられた日本人では 21.9 kg/m^2 であり、これより低かった（2.7.3「臨床的有効性」の表 2.7.3-19）。

CP-CML 患者では、全 3 試験で、MCyR 率及び MMR 率は正常体重、体重超過及び肥満の間で比較的同様であった。BMI に基づく奏効率の一定の傾向はなかった。正常体重の被験者では、CP-CML 患者の MCyR 率は AP24534-07-101 試験で 54.5%、AP24534-10-201 試験で 60.9%、AP245-34-11-106 試験で 61.5%であった。体重超過の被験者では、CP-CML 患者の MCyR 率は AP24534-07-101 試験で 81.3%、AP24534-10-201 試験で 52.9%、AP24534-11-106 試験で 75.0%であった。肥満の被験者では CP-CML 患者の MCyR 率は AP24534-07-101 試験で 75.0%、AP24534-10-201 試験で 54.2%であった。AP245-34-11-106 試験で肥満患者は組み入れられなかった。

同様に進行期患者では、全 3 試験で、異なる BMI グループ間に奏効率の一定の傾向はみられなかった。正常体重の被験者では進行期患者の MaHR 率は AP24534-07-101 試験で 33.3%、AP24534-10-201 試験で 35.9%、AP24534-11-106 試験で 58.8%であった。体重超過の被験者では進行期患者の MaHR 率は AP24534-07-101 試験で 37.5%、AP24534-10-201 試験で 54.9%、AP24534-11-106 試験で 100%であった。肥満の被験者では進行期患者の MaHR 率は AP24534-07-101 試験で 37.5%、AP245-34-10-201 試験で 52.9%であった。

全体として、BMI は奏効率に対して一定の影響を与えなかった。

2.5.4.3.5.8 試験期間中又はポナチニブ投与時の血管閉塞性事象

試験期間中に血管閉塞性事象を発現した被験者及び血管閉塞性事象を発現しなかった被験者の奏効率についてレトロスペクティブ解析を行った。本解析はその他の因子の調整を行わなかった記述的解析であった。また、血管閉塞性事象の発現前又は発現後にかかわらず、奏効率を算出した。そのため、血管閉塞性事象を発現した被験者別に示されたベネフィットを特定した。

ポナチニブ投与期間中に血管閉塞性事象を1件以上発現した被験者の解析の結果、血管閉塞性事象の発現により、奏効率が低くなることはなかった。血管閉塞性事象を発現したCP-CML患者では、MCyR率はAP24534-07-101試験で76.5%、AP24534-10-201試験で68.7%、AP24534-11-106試験で100%であった。血管閉塞性事象を発現しなかったCP-CML患者では、MCyR率はAP24534-07-101試験で69.2%、AP24534-10-201試験で52.2%、AP24534-11-106試験で57.1%であった。進行期の患者では、血管閉塞性事象を発現した患者で血管閉塞性事象を発現しなかった患者に比べMaHR率は低くなかった。

血管閉塞性事象の発現は無増悪生存率及び全生存率を悪化させなかった。AP24534-10-201試験及びAP24534-11-106試験で生存状況は血管閉塞性事象を発現した被験者と血管閉塞性事象を発現しなかった被験者と同様であった。AP24534-07-101試験では無増悪生存率及び全生存の算出を行わなかった。血管閉塞性事象を発現した被験者の12ヵ月目の無増悪生存率はAP24534-10-201試験で81.6%、AP24534-11-106試験で100%であり、血管閉塞性事象を発現しなかった被験者ではAP24534-10-201試験で80.2%、AP24534-11-106試験で85.1%であった。血管閉塞性事象を発現した被験者の12ヵ月目の全生存率はAP24534-10-201試験で90.9%、AP24534-11-106試験で100%であり、血管閉塞性事象を発現しなかった被験者ではAP24534-10-201試験で95.2%、AP24534-11-106試験で100%であった。12ヵ月目で血管閉塞性事象の発現による生存状況への影響はみられなかったが、より生存期間が長い被験者では血管閉塞性事象をより発現する可能性がある生存バイアスがあることも考慮すべきである。

要約すると、血管閉塞性事象を発現した被験者では、発現しなかった患者と同様なベネフィットが得られた。

2.5.4.3.5.9 有効性と用量変更の関係

AP24534-07-101試験及びAP24534-11-106試験でみられたDLT、米国、欧州及びその他の国で承認されている用量に基づくポナチニブのRP2Dは、45mg/日である。有害事象処置のため開始用量45mgで投与された被験者の減量は多く行われ、臨床開発計画で2013年10月にAriad社推奨により血管毒性の処置のため減量が行われた。有害事象処置のためAP24534-10-201試験で行われた減量、並びにAP24534-07-101試験、AP24534-10-201試験及びAP24534-11-106試験でAriad社の推奨により行われた減量は2.7.3「臨床的有効性」の2.7.3.4.2.3項に示す。

AP24534-10-201試験では、一部の被験者で奏効がみられる前に減量を行った。CP-CML患者87例は30mgへ減量し、減量後の奏効率は51.7% (45/87例)であり、AP24534-10-201試験の全体の奏効率(55.8%)と同程度であった(2.7.3「臨床的有効性」の2.7.3.4.2.3(1)項及び表2.7.3-11)。AP-CML患者で奏効がみられる前に減量を行った被験者では、16例中9例でMaHRに到達し、奏効がみられる前に30mgに減量したBP-CML患者及びPh+ ALL患者8例中6例では、減量後にMaHRに到達した。

一部の被験者では奏効到達後に減量した。AP24534-10-201試験では、CP-CML患者88例が45mg又は30mg投与でMCyR到達後にポナチニブ用量を減量し、その大部分の被験者(59例, 67%)は15mgへの減量であった(2.7.3「臨床的有効性」の表2.7.3-45)。44例では45mg又は30mg投与でMCyRに到達し、減量を行わなかった。45mg投与で奏効がみられ減量した59例は、全59例(100%)で減量後もMCyRを維持した。比較として、45mg投与で奏効がみられ、減量を行

わなかった被験者の MCyR 率は 82% (23/28 例) であった。30 mg 投与で奏効がみられ、減量した被験者の MCyR 率は 97% (28/29 例) であった。30 mg 投与で奏効がみられ、減量を行わなかった被験者の MCyR 率は 75% (12/16 例) であった。

臨床試験のデータ解析により、病期によらず、奏効が得られた被験者のうち、用量減量を行った被験者は、減量しなかった被験者に比べ同等以上の奏効レベルを維持できることが示された。治験実施計画書で許可された最低用量である 15 mg の投与でも、奏効を持続又は到達した。AP24534-10-201 試験では開始用量は 45 mg/日であったが、CP-CML 患者の用量強度は 30.8 mg/日であった (有害事象処置のための減量のため。2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.1.2 項)。

2.5.5 安全性の概括評価

本項では、難治性の Ph+白血病患者を対象としたポナチニブの臨床試験 3 試験（AP24534-07-101 試験、AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験）の結果に焦点をあてた。3 試験を統合した計 549 例の Ph+白血病患者にポナチニブが投与された。難治性の Ph+白血病患者を対象としたポナチニブの臨床試験 3 試験の安全性データを予定適応症に対するポナチニブの安全性の裏付けに用いた。注目すべき有害事象及び部分集団の解析の詳細を本項に示す。統計学的検定は行わなかった。ポナチニブの用量強度と安全性評価の expanded set との関連を探索的に評価する用量強度反応解析の結果についても示した（2.7.4「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.7 項）。

ポナチニブの安全性プロファイルは、AP24534-07-101 試験、AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験で同様であった。曝露状況、人口統計学的特性及び追跡調査期間が試験間で異なるために、ポナチニブの安全性プロファイルにこれらの相互作用が影響した。試験間の差については、2.5.4.3.1.2 項及び 2.5.4.6.1 項に示す。被験者の大部分が西欧人である AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の追跡調査期間は長く、日本人被験者のみである AP24534-11-106 試験では追跡調査期間が短かった。

得られたすべての知見にポナチニブのリスクプロファイルにおける重要な差は認められず、これらは製造販売承認を支持するものである。

2.5.5.1 安全性に関する非臨床試験結果

ポナチニブの臨床推奨用量は 45 mg 1 日 1 回投与である。毒性試験で用いた動物種はポナチニブの毒性に対する感受性が比較的高かったため、反復投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験では、ヒトに 45 mg/日を経口投与したときの曝露量との比較で安全域を推定することはできなかった。ポナチニブは、非臨床試験で忍容性が得られなかった用量を超えた曝露量でも、ヒトでは概して良好な忍容性を示している。

リンパ系組織におけるリンパ球枯渇として認められるリンパ系への毒性が反復投与毒性試験で認められた。この知見から、ポナチニブが免疫抑制作用を有する可能性が示唆された。

サルを用いた 28 日間投与毒性試験では、毒性学的標的器官は脾臓と特定された。この結果は、AP24534-07-101 試験で脾炎が用量制限毒性（DLT）となったことと一致している。また、AP24534-11-106 試験では、1 例で用量漸増期間中に発現したリパーゼ増加及びアミラーゼ増加も DLT となったことと一致している。

28 日間反復毒性試験では、甲状腺ホルモンの血清中濃度レベルの変化に伴う甲状腺の組織学的変化がみられた。AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験では、ヒトにおいて甲状腺ホルモン濃度の増加がみられた（2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-93）。ラットを用いた 28 日間及び 6 ヶ月間投与毒性試験でみられた大腿骨の組織学的変化は、ヒト以外の霊長類を用いた試験では認められなかったことから、種特異的な変化と考えられた。

反復投与毒性試験では、臨床用量及びそれより低い用量で肝酵素のわずかな増加が認められたが、肝臓の病理組織学的変化はみられなかった。

反復投与毒性試験において臨床用量に相当する曝露量でよく観察された所見は、フレーク状乾燥皮膚であった。

これらの所見はいずれもポナチニブの臨床試験で報告された有害事象と一致したが、ポナチニブのすべての安全性プロファイルを反映するものではない。ポナチニブを Ph+白血病患者に投与したときのデータが多く得られている。

中枢神経系、腎/泌尿器系、呼吸器系、消化器系及び心血管系の結果に基づき、ポナチニブの良好な安全性薬理学プロファイルが示された。ヒト血小板凝集に対するポナチニブの影響を検討した *in vitro* 試験において、推定臨床用量投与時に予想される C_{max} の約 100 倍高い濃度のポナチニブでのみ有意な阻害作用が認められた。この作用は、高濃度でのみ認められたことから、臨床的に意義があるとは考えられない。

これらの非臨床試験成績は、2.6.6「毒性試験の概要文」及び2.6.2「薬理試験の概要文」に要約し、成績概要を2.4「非臨床試験の概括評価」に示す。

2.5.5.2 曝露状況

難治性の Ph+白血病患者を対象とした臨床試験 3 試験において、難治性の Ph+白血病を有する 549 例 [CP-CML 患者 330 例、進行期患者 219 例 (AP-CML 患者 96 例、BP-CML 患者 74 例、Ph+ ALL 患者 49 例)] にポナチニブが 1 回以上投与された。3 試験の開始用量は 2, 4, 8, 15, 30, 45 及び 60 mg の 7 用量であった。ほとんどの被験者 (497/549 例, 90.5%) のポナチニブの開始用量は 45 mg 1 日 1 回投与であり、すべての試験で有害事象処置のため用量調整を可とした。3 試験全体で、治験薬を減量した被験者の割合は 63.7% (350/549 例)、治験薬の投与を 3 日以上中断した被験者の割合は 68.5% (376/549 例) であり、治験薬を減量及び中断した被験者の割合は進行期患者と比べて CP-CML 患者で高かった。難治性の Ph+白血病患者の曝露状況を表 2.5-17 に示す。

ポナチニブの用量強度の中央値は AP24534-07-101 試験で 29.4 mg/日、AP24534-10-201 試験で 36.2 mg/日、AP24534-11-106 試験で 36.0 mg/日であり、AP24534-10-201 試験と AP24534-11-106 試験では同程度であったが、AP24534-07-101 試験では他の 2 試験と比べてわずかに低かった。CP-CML 患者の用量強度の中央値は AP24534-07-101 試験で 29.3 mg/日、AP24534-10-201 試験で 30.8 mg/日、AP24534-11-106 試験で 31.0 mg/日であり、3 試験で同程度であった。進行期患者の用量強度の中央値は CP-CML 患者に比べ高かった。AP-CML 患者、BP-CML 患者及び Ph+ ALL 患者の用量強度の中央値は AP24534-10-201 試験 (42.3 mg/日) と AP24534-11-106 試験 (41.0 mg/日) で同程度であり、AP24534-07-101 試験では (29.7 mg/日) 他の 2 試験と比べて低かった。AP24534-07-101 試験は開始用量が 2~60 mg の用量決定試験であり、進行期の患者の投与期間が短いため、他の 2 試験と比較して用量強度の中央値が低い結果となったと考えられた。各試験の曝露状況は表 2.5-17 に示す。

解析時点で曝露期間の中央値は AP24534-07-101 試験で 1268.0 日、AP24534-10-201 試験で 865.5 日、AP24534-11-106 試験で 461.0 日であった。3 試験全体で CP-CML 患者のほとんどは投与期間が 12 ヶ月以上であり、進行期患者のほとんどは 6 ヶ月未満であった。これは、進行性疾患であるため、進行期患者で中止した被験者の割合がより高いことを示した。また、進行期患者で用量強度の中央値が高かったことの原因の一部となると考えられた。進行期患者は、毒性により減量を行う前に試験中止となった。

表 2.5-17 難治性のフィラデルフィア染色体陽性患者の曝露状況
(AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験)

	AP24534-07-101 N=65		AP24534-10-201 N=449		AP24534-11-106 N=35	
	CP-CML n=43	AP-CML BP-CML Ph+ ALL n=22	CP-CML n=270	AP-CML BP-CML Ph+ ALL n=179	CP-CML n=17	AP-CML BP-CML Ph+ ALL n=18
Observed Total Dose (mg)						
Mean (SD)	34090.8 (23861.3)	5748.5 (11991.6)	19807.2 (14645.4)	11963.8 (13548.7)	12172.1 (6972.78)	6787.5 (7749.2)
Median	29220	1942.5	16335	5490.0	12105.0	4125.0
Range (Min-Max)	504 - 85140	60 - 45003	135 - 47865	45 - 52650	2235 - 22695	90 - 32850
Dose Intensity (mg/day)						
Mean (SD)	28.4 (14.3)	28.6 (20.4)	30.9 (12.1)	35.6 (12.1)	28.4 (10.60)	38.5 (7.7)
Median	29.3	29.7	30.8	42.3	31.0	41.0
Range (Min-Max)	4 - 60	2 - 60	3 - 45	5 - 52	9 - 45	19 - 45
Relative Dose Intensity, % (Total Dose/Expected Total Dose ^b [$\times 100\%$])						
Mean (SD)	68.5 (27.6)	84.2 (20.2)	68.6 (26.8)	79.1 (26.8)	65.0 (24.1)	95.7 (16.6)
Median	72.9	93.0	68.5	94.0	70.5	100.0
Range (Min-Max)	8 - 100	26 - 100	8 - 100	11 - 115	20 - 100	44 - 134
Duration of Exposure (days)						
Mean (SD)	1100.1 (527.6)	227.0 (397.0)	650.5 (380.0)	363.8 (367.5)	440.8 (198.9)	169.3 (189.2)
Median	1268.0	56.5	865.5	177.0	461.0	111.5
Range (Min-Max)	19 - 1799	3 - 1494	3 - 1194	1 - 1202	70 - 826	3 - 816
Number (%) of patients treated for the following durations						
<1 month	1 (2.3)	6 (27.3)	12 (4.4)	10 (5.6)	0	1 (5.6)
1 to <3 mos	0	7 (31.8)	17 (6.3)	47 (26.3)	1 (5.9)	7 (38.9)
3 to <6 mos	4 (9.3)	3 (13.6)	24 (8.9)	33 (18.4)	1 (5.9)	5 (27.8)
6 to <12 mos	2 (4.7)	3 (13.6)	38 (14.1)	22 (12.3)	2 (11.8)	4 (22.2)
12 to <24 mos	5 (11.6)	0	24 (8.9)	26 (14.5)	12 (70.6)	0
≥ 24 mos	31 (72.1)	3 (13.6)	155 (57.4)	41 (22.9)	1 (5.9)	1 (5.6)

表 2.5-17 難治性のフィラデルフィア染色体陽性患者の曝露状況
(AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106
試験) (続き)

	AP24534-07-101 N=65		AP24534-10-201 N=449		AP24534-11-106 N=35	
	CP-CML n=43	AP-CML BP-CML Ph+ ALL n=22	CP-CML n=270	AP-CML BP-CML Ph+ ALL n=179	CP-CML n=17	AP-CML BP-CML Ph+ ALL n=18
Dose modifications (n (% of patients))						
Interruption ^a	40 (93.0)	8 (36.4)	212 (78.5)	98 (54.7)	13 (76.5)	5 (27.8)
Reduction ^b	35 (81.4)	5 (22.7)	212 (78.5)	79 (44.1)	14 (82.4)	5 (27.8)
Total Person Years ^c	129.51	13.67	480.86	178.29	20.52	8.34

<2.7.4 Summary of Clinical Safety Section 7 Appendix; Table 14.3.1.3.4, Table 14.3.1.3.5. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [REDACTED]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [REDACTED].>

Module 5: CSR AP24534-07-101, Table 132.101; CSR AP24534-10-201, Table 14.3.1.1.2.1; Data extraction date: [REDACTED]. CSR AP24534-11-106, Table 14.3.1; Data extraction date: [REDACTED].

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, max=maximum, min=minimum, Ph+=Philadelphia chromosome positive, SD=standard deviation

a Dose interruption is defined as a gap of at least 3 days between non-missing doses.

b Dose reduction is defined as any reduction from the highest dose (AP24534-07-101 and AP24534-11-106) or from the starting dose (AP24534-10-201).

c Total Person Years calculated as Duration of Exposure/365.25 summed across patients.

AP24534-07-101 試験で、45 mg を第 II 相部分の用量と特定したため、AP24534-10-201 試験ではポナチニブ開始用量を 45 mg の 1 日 1 回投与とした。45 mg の 1 日 1 回投与は AP24534-11-106 試験でも第 II 相部分の用量として選択された。大部分の被験者で用量強度の中央値である約 30 mg に用量変更を必要としたが、ポナチニブの全体的な安全性プロファイルは開始用量を 45 mg とすること及び用量減量を反映している。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE)

AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の被験者の 10%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) の発現例数及び発現率を表 2.5-18 に示す。各被験者の追跡調査期間の中央値は AP24534-07-101 試験で 36.2 ヶ月, AP24534-10-201 試験で 27.9 ヶ月, AP24534-11-106 試験で 14.9 ヶ月であった。ほとんどすべての被験者 (548/549 例, 99.8%) に 1 件以上の有害事象が発現した。3 試験全体で発現率が高かった有害事象 (3 試験全体 549 例で発現率が 30%以上) は腹痛, 便秘, 血小板数減少, 発疹, 皮膚乾燥, 発熱, 疲労, 頭痛であった。最もよくみられたグレード 3 以上の有害事象 (3 試験全体 549 例で発現率が 10%以上) は血小板数減少, 好中球数減少, リパーゼ増加, 高血圧及び貧血など主に臨床検査値異常であった。有害事象全体の発現率とグレード 3 以上の有害事象の発現率は 3 試験全体で同程度であった。

一部の有害事象の発現率に試験間で差がみられた。AP24534-10-201 試験で AP24534-11-106 試験と比べて発現率が高かった有害事象（発現率の差が 10%以上）は、腹痛、便秘、頭痛、無力症、疲労、四肢痛、上気道感染、呼吸困難、貧血であった。AP24534-11-106 試験で AP24534-10-201 試験と比べて発現率が高かった有害事象は、血小板数減少、好中球数減少、リパーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、発熱、高血圧、発熱性好中球減少症などの臨床検査値異常及びバイタルサインの変動であった。AP24534-11-106 試験で追跡調査期間が短いにもかかわらず AP24534-10-201 試験と比べてこれらの発現率は高かった。

AP24534-07-101 試験と AP24534-10-201 試験の有害事象発現状況の比較では、AP24534-07-101 試験で AP24534-10-201 試験と比べて発現率が高かった有害事象は、悪心、嘔吐、発疹、疲労、末梢性浮腫、関節痛、四肢痛、骨痛、筋痙縮、上気道感染、尿路感染、肺炎、頭痛、浮動性めまい、高血圧、発熱性好中球減少症であった。AP24534-07-101 試験で AP24534-10-201 試験と比べて発現率が低かった（発現率の差が 10%以上）有害事象はなかった。

表 2.5-18

発現率 10%以上の全グレード及び発現率 2%以上のグレード 3 以上の TEAE の発現例数及び発現率（フィラデルフィア染色体陽性白血病患者）（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

System organ class Preferred term ^a	器官別大分類 基本語	AP24534-07-101 N = 65		AP24534-10-201 N = 449		AP24534-11-106 N = 35	
		All Grades ^b n (%)	Grade 3/4/5 ^b n (%)	All Grades ^b n (%)	Grade 3/4/5 ^b n (%)	All Grades ^b n (%)	Grade 3/4/5 ^b n (%)
Number of patients with at least 1 event		65 (100.0)	56 (86.2)	448 (99.8)	391 (87.1)	35 (100.0)	33 (94.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	56 (86.2)	16 (24.6)	369 (82.2)	98 (21.8)	24 (68.6)	2 (5.7)
Abdominal pain	腹痛	33 (50.8)	6 (9.2)	185 (41.2)	38 (8.5)	1 (2.9)	0
Constipation	便秘	27 (41.5)	1 (1.5)	165 (36.7)	10 (2.2)	8 (22.9)	0
Nausea	悪心	29 (44.6)	0	125 (27.8)	5 (1.1)	7 (20.0)	0
Vomiting	嘔吐	26 (40.0)	0	92 (20.5)	6 (1.3)	5 (14.3)	0
Diarrhoea	下痢	18 (27.7)	1 (1.5)	92 (20.5)	8 (1.8)	9 (25.7)	1 (2.9)
Pancreatitis	膵炎	9 (13.8)	5 (7.7)	30 (6.7)	25 (5.6)	0	0
Investigations	臨床検査	54 (83.1)	40 (61.5)	339 (75.5)	252 (56.1)	31 (88.6)	25 (71.4)
Platelet count decreased	血小板数減少	26 (40.0)	19 (29.2)	197 (43.9)	160 (35.6)	23 (65.7)	20 (57.1)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	13 (20.0)	10 (15.4)	112 (24.9)	99 (22.0)	12 (34.3)	12 (34.3)
Lipase increased	リパーゼ増加	18 (27.7)	8 (12.3)	92 (20.5)	53 (11.8)	11 (31.4)	6 (17.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (20.0)	5 (7.7)	73 (16.3)	20 (4.5)	8 (22.9)	2 (5.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (18.5)	3 (4.6)	65 (14.5)	16 (3.6)	9 (25.7)	2 (5.7)
Blood amylase increased	血中アミラーゼ増加	4 (6.2)	2 (3.1)	32 (7.1)	11 (2.4)	4 (11.4)	3 (8.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	30 (6.7)	11 (2.4)	9 (25.7)	2 (5.7)
White blood cell count decreased	白血球数減少	4 (6.2)	1 (1.5)	21 (4.7)	14 (3.1)	9 (25.7)	9 (25.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	48 (73.8)	6 (9.2)	348 (77.5)	49 (10.9)	27 (77.1)	1 (2.9)
Rash	発疹	34 (52.3)	2 (3.1)	182 (40.5)	18 (4.0)	11 (31.4)	0
Dry skin	皮膚乾燥	20 (30.8)	0	159 (35.4)	10 (2.2)	11 (31.4)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	54 (83.1)	12 (18.5)	313 (69.7)	45 (10.0)	27 (77.1)	5 (14.3)
Pyrexia	発熱	24 (36.9)	2 (3.1)	128 (28.5)	10 (2.2)	23 (65.7)	5 (14.3)
Fatigue	疲労	34 (52.3)	3 (4.6)	131 (29.2)	12 (2.7)	3 (8.6)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	25 (38.5)	1 (1.5)	76 (16.9)	2 (0.4)	8 (22.9)	0
Asthenia	無力症	7 (10.8)	2 (3.1)	66 (14.7)	10 (2.2)	0	0
Pain	疼痛	12 (18.5)	1 (1.5)	47 (10.5)	3 (0.7)	2 (5.7)	0
Chills	悪寒	17 (26.2)	1 (1.5)	42 (9.4)	1 (0.2)	0	0

表 2.5-18

発現率 10%以上の全グレード及び発現率 2%以上のグレード 3 以上の TEAE の発現例数及び発現率（フィラデルフィア染色体陽性白血病患者）（AP24534-07-101 試験， AP24534-10-201 試験， AP24534-11-106 試験）（続き）

System organ class Preferred term ^a	器官別大分類 基本語	AP24534-07-101 N = 65		AP24534-10-201 N = 449		AP24534-11-106 N = 35	
		All Grades ^b n (%)	Grade 3/4/5 ^b n (%)	All Grades ^b n (%)	Grade 3/4/5 ^b n (%)	All Grades ^b n (%)	Grade 3/4/5 ^b n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	51 (78.5)	8 (12.3)	319 (71.0)	40 (8.9)	21 (60.0)	0
Arthralgia	関節痛	30 (46.2)	3 (4.6)	124 (27.6)	9 (2.0)	7 (20.0)	0
Myalgia	筋肉痛	15 (23.1)	0	94 (20.9)	3 (0.7)	5 (14.3)	0
Pain in extremity	四肢痛	19 (29.2)	3 (4.6)	79 (17.6)	6 (1.3)	0	0
Back pain	背部痛	16 (24.6)	0	76 (16.9)	6 (1.3)	4 (11.4)	0
Bone pain	骨痛	15 (23.1)	2 (3.1)	56 (12.5)	6 (1.3)	2 (5.7)	0
Muscle spasms	筋痙縮	18 (27.7)	0	47 (10.5)	0	3 (8.6)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	51 (78.5)	26 (40.0)	280 (62.4)	89 (19.8)	21 (60.0)	4 (11.4)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	17 (26.2)	0	49 (10.9)	3 (0.7)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	12 (18.5)	0	45 (10.0)	0	4 (11.4)	0
Urinary tract infection	尿路感染	14 (21.5)	2 (3.1)	43 (9.6)	5 (1.1)	0	0
Pneumonia	肺炎	12 (18.5)	8 (12.3)	38 (8.5)	28 (6.2)	1 (2.9)	0
Sepsis	敗血症	3 (4.6)	3 (4.6)	11 (2.4)	11 (2.4)	1 (2.9)	1 (2.9)
Nervous system disorders	神経系障害	50 (76.9)	17 (26.2)	269 (59.9)	48 (10.7)	12 (34.3)	1 (2.9)
Headache	頭痛	31 (47.7)	1 (1.5)	164 (36.5)	10 (2.2)	5 (14.3)	0
Dizziness	浮動性めまい	16 (24.6)	2 (3.1)	52 (11.6)	1 (0.2)	1 (2.9)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	40 (61.5)	17 (26.2)	230 (51.2)	38 (8.5)	14 (40.0)	2 (5.7)
Cough	咳嗽	16 (24.6)	0	73 (16.3)	0	3 (8.6)	0
Dyspnoea	呼吸困難	16 (24.6)	5 (7.7)	73 (16.3)	13 (2.9)	2 (5.7)	0
Pleural effusion	胸水	9 (13.8)	4 (6.2)	34 (7.6)	6 (1.3)	5 (14.3)	2 (5.7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	47 (72.3)	11 (16.9)	187 (41.6)	59 (13.1)	16 (45.7)	10 (28.6)
Decreased appetite	食欲減退	11 (16.9)	0	57 (12.7)	2 (0.4)	2 (5.7)	1 (2.9)
Hyperglycaemia	高血糖	9 (13.8)	2 (3.1)	27 (6.0)	9 (2.0)	2 (5.7)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (3.1)	0	29 (6.5)	11 (2.4)	3 (8.6)	2 (5.7)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	5 (7.7)	1 (1.5)	26 (5.8)	8 (1.8)	2 (5.7)	2 (5.7)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	4 (6.2)	2 (3.1)	21 (4.7)	12 (2.7)	0	0
Dehydration	脱水	4 (6.2)	2 (3.1)	18 (4.0)	9 (2.0)	1 (2.9)	0
Vascular disorders	血管障害	42 (64.6)	14 (21.5)	186 (41.4)	75 (16.7)	16 (45.7)	13 (37.1)
Hypertension	高血圧	27 (41.5)	5 (7.7)	118 (26.3)	43 (9.6)	16 (45.7)	13 (37.1)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	3 (4.6)	2 (3.1)	12 (2.7)	10 (2.2)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	27 (41.5)	12 (18.5)	143 (31.8)	93 (20.7)	12 (34.3)	11 (31.4)
Anaemia	貧血	14 (21.5)	5 (7.7)	100 (22.3)	67 (14.9)	2 (5.7)	2 (5.7)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	12 (18.5)	9 (13.8)	23 (5.1)	23 (5.1)	7 (20.0)	7 (20.0)
Cardiac disorders	心臓障害	36 (55.4)	14 (21.5)	118 (26.3)	57 (12.7)	9 (25.7)	5 (14.3)
Atrial fibrillation	心房細動	6 (9.2)	3 (4.6)	26 (5.8)	13 (2.9)	4 (11.4)	1 (2.9)

表 2.5-18 発現率 10%以上の全グレード及び発現率 2%以上のグレード 3 以上の TEAE の発現例数及び発現率（フィラデルフィア染色体陽性白血病患者）（AP24534-07-101 試験， AP24534-10-201 試験， AP24534-11-106 試験）（続き）

System organ class Preferred term ^a	器官別大分類 基本語	AP24534-07-101 N = 65		AP24534-10-201 N = 449		AP24534-11-106 N = 35	
		All Grades ^b n (%)	Grade 3/4/5 ^b n (%)	All Grades ^b n (%)	Grade 3/4/5 ^b n (%)	All Grades ^b n (%)	Grade 3/4/5 ^b n (%)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	4 (6.2)	4 (6.2)	16 (3.6)	14 (3.1)	3 (8.6)	3 (8.6)
Psychiatric disorders	精神障害	24 (36.9)	1 (1.5)	101 (22.5)	5 (1.1)	6 (17.1)	0
Insomnia	不眠症	9 (13.8)	0	48 (10.7)	0	6 (17.1)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	16 (24.6)	7 (10.8)	81 (18.0)	55 (12.2)	7 (20.0)	4 (11.4)
Neoplasm progression	新生物進行	4 (6.2)	3 (4.6)	40 (8.9)	39 (8.7)	2 (5.7)	2 (5.7)

<2.7.4 Summary of Clinical Safety Appendix Table 14.3.2.2.1. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [REDACTED]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [REDACTED].>

a The all AE Preferred Term cutoff of $\geq 10\%$ and grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of $\geq 2\%$ are based on the pooled frequency of AEs across studies.

b The highest NCI-CTCAE event grade experienced for each patient is presented.

2.5.5.3.2 治験薬に関連のある有害事象

AP24534-07-101 試験， AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の被験者全体の 10%以上で発現した治験薬に関連のある有害事象を表 2.5-19 に示す。

治験薬に関連のある有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は， AP24534-07-101 試験で 87.7%， AP24534-10-201 試験で 93.3%， AP24534-11-106 試験で 91.7%であり， 治験薬と関連のある重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は AP24534-07-101 試験で 26.2%， AP24534-10-201 試験で 30.5%， AP24534-11-106 試験で 31.4%であった（表 2.5-19， 2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-26）。3 試験全体で発現率が高かった有害事象（3 試験全体 549 例の 30%以上）は， 血小板数減少， 発疹， 皮膚乾燥であった。よくみられたグレード 3 以上の有害事象（3 試験全体 549 例の 10%以上）は， 主に血小板数減少， 好中球数減少及びリパーゼ増加を含む臨床検査値異常であった。

治験薬に関連のある有害事象の発現率は， 全体的に試験間で同程度であったが， 一部で差がみられた。治験薬に関連のある有害事象のうち， 臨床検査値異常及びバイタルサインの変動に関する事象の発現率は， AP24534-11-106 試験の方が AP24534-10-201 試験に比べて高かった。このうち， 発現率の差が 10%以上であったのはリパーゼ増加， 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， 白血球数減少， 発熱， 高血圧であった。一方， AP24534-10-201 試験の方が AP24534-11-106 試験に比べて 10%以上発現率が高かった治験薬に関連のある有害事象は， 腹痛， 悪心， 頭痛， 疲労， 四肢痛， 貧血であった。

表 2.5-19

発現率 10%以上の全グレード及び発現率 2%以上のグレード 3 以上の治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（フィラデルフィア染色体陽性白血病患者）（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

System organ class Preferred term ^a	器官別大分類 基本語	AP24534-07-101 N = 65		AP24534-10-201 N = 449		AP24534-11-106 N = 35	
		All Grades ^b	Grade 3/4/5 ^b	All Grades ^b	Grade 3/4/5 ^b	All Grades ^b	Grade 3/4/5 ^b
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of patients with at least 1 event		57 (87.7)	43 (66.2)	419 (93.3)	314 (69.9)	34 (97.1)	27 (77.1)
Investigations	臨床検査	45 (69.2)	31 (47.7)	285 (63.5)	214 (47.7)	28 (80.0)	20 (57.1)
Platelet count decreased	血小板数減少	23 (35.4)	16 (24.6)	169 (37.6)	134 (29.8)	16 (45.7)	12 (34.3)
Lipase increased	リパーゼ増加	16 (24.6)	7 (10.8)	86 (19.2)	48 (10.7)	11 (31.4)	6 (17.1)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	9 (13.8)	7 (10.8)	89 (19.8)	79 (17.6)	10 (28.6)	10 (28.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (10.8)	1 (1.5)	57 (12.7)	15 (3.3)	8 (22.9)	2 (5.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (9.2)	1 (1.5)	46 (10.2)	11 (2.4)	8 (22.9)	2 (5.7)
Amylase increased	アミラーゼ増加	4 (6.2)	2 (3.1)	27 (6.0)	10 (2.2)	2 (5.7)	1 (2.9)
White blood cell count decreased	白血球数減少	3 (4.6)	1 (1.5)	19 (4.2)	13 (2.9)	6 (17.1)	6 (17.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	35 (53.8)	3 (4.6)	294 (65.5)	39 (8.7)	27 (77.1)	1 (2.9)
Rash	発疹	27 (41.5)	1 (1.5)	159 (35.4)	16 (3.6)	9 (25.7)	0
Dry skin	皮膚乾燥	13 (20.0)	0	145 (32.3)	10 (2.2)	9 (25.7)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	31 (47.7)	7 (10.8)	235 (52.3)	59 (13.1)	8 (22.9)	0
Abdominal pain	腹痛	10 (15.4)	2 (3.1)	105 (23.4)	27 (6.0)	1 (2.9)	0
Constipation	便秘	6 (9.2)	0	74 (16.5)	7 (1.6)	6 (17.1)	0
Nausea	悪心	8 (12.3)	0	65 (14.5)	2 (0.4)	0	0
Pancreatitis	膵炎	9 (13.8)	5 (7.7)	29 (6.5)	24 (5.3)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	24 (36.9)	1 (1.5)	204 (45.4)	18 (4.0)	13 (37.1)	0
Myalgia	筋肉痛	10 (15.4)	0	74 (16.5)	3 (0.7)	5 (14.3)	0
Arthralgia	関節痛	13 (20.0)	1 (1.5)	72 (16.0)	7 (1.6)	3 (8.6)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	17 (26.2)	4 (6.2)	165 (36.7)	20 (4.5)	21 (60.0)	3 (8.6)
Fatigue	疲労	13 (20.0)	2 (3.1)	79 (17.6)	7 (1.6)	2 (5.7)	0
Pyrexia	発熱	3 (4.6)	0	36 (8.0)	1 (0.2)	17 (48.6)	3 (8.6)
Nervous system disorders	神経系障害	22 (33.8)	2 (3.1)	154 (34.3)	26 (5.8)	6 (17.1)	0
Headache	頭痛	11 (16.9)	0	88 (19.6)	7 (1.6)	1 (2.9)	0
Vascular disorders	血管障害	17 (26.2)	6 (9.2)	93 (20.7)	24 (5.3)	13 (37.1)	10 (28.6)
Hypertension	高血圧	9 (13.8)	2 (3.1)	56 (12.5)	17 (3.8)	13 (37.1)	10 (28.6)

表 2.5-19 発現率 10%以上の全グレード及び発現率 2%以上のグレード 3 以上の治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（フィラデルフィア染色体陽性白血病患者）（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）（続き）

System organ class Preferred term ^a	器官別大分類 基本語	AP24534-07-101 N = 65		AP24534-10-201 N = 449		AP24534-11-106 N = 35	
		All Grades ^b	Grade 3/4/5 ^b	All Grades ^b	Grade 3/4/5 ^b	All Grades ^b	Grade 3/4/5 ^b
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	9 (13.8)	2 (3.1)	81 (18.0)	53 (11.8)	7 (20.0)	6 (17.1)
Anaemia	貧血	8 (12.3)	2 (3.1)	63 (14.0)	42 (9.4)	1 (2.9)	1 (2.9)

<2.7.4 Summary of Clinical Safety Appendix Table 14.3.2.3.1. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [REDACTED]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [REDACTED].>

- a The all AE Preferred Term cutoff of $\geq 10\%$ and grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of $\geq 2\%$ are based on the pooled frequency of AEs across studies.
b The highest NCI-CTCAE event grade experienced for each patient is presented.

2.5.5.4 死亡

全 3 試験で、最後の治験薬投与後 30 日以内の死亡又は最後の治験薬投与後 30 日より後の治験薬に関連のある死亡は、3 試験で計 69 例（12.6%）に認められた。3 試験のそれぞれの全集団における全死亡（前に示した期間内のもの）及び治験薬と関連のある全死亡を 2.7.4 「臨床的安全性」の表 2.7.4-20 に示す。最もよくみられた死亡理由は新生物進行（計 28 例、進行期患者 24 例及び CP-CML 患者 4 例）であった。死亡に至った新生物進行はすべて治験薬との因果関係が否定された。治験薬と関連のある死亡（治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」以上）は 6 例に認められた。治験薬との関連のある死亡の内訳は、心停止、急性心筋梗塞/心筋梗塞、出血性胃炎、肝不全、腸管虚血、肺炎及び真菌性肺炎であった。5 例で死亡に至った血管閉塞性事象が報告され、その内訳は急性心筋梗塞/心筋梗塞、出血性脳梗塞、脳虚血、腸管虚血及び末梢性虚血であった。

死亡した被験者の割合は、進行期患者（26%）の方が CP-CML 患者（3%）に比べて高く、多くは病勢進行性の事象によるものであった。死亡した被験者の割合が最も高かった試験は AP24534-07-101 試験（20.0%）であり、次いで AP24534-10-201 試験（11.8%）、AP24534-11-106 試験（8.6%）の順であった。これは、AP24534-11-106 試験に比べて AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験で追跡調査期間が長かったためと考えられる。新生物進行による死亡の発現率は AP24534-07-101 試験で 4.6%、AP24534-10-201 試験で 5.1%、AP24534-11-106 試験で 5.7%であり、3 試験で同程度であった。

2.5.5.5 重篤な有害事象

AP24534-07-101 試験、AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の Ph+白血病患者における重篤な有害事象の発現例数及び発現率を表 2.5-20 に示す。重篤な有害事象全体の発現率及びグレード 3 以上の重篤な有害事象の発現率は AP24534-07-101 試験で 76.9%及び 70.8%と最も高く、次いで AP24534-10-201 試験で 61.7%及び 54.1%、AP24534-11-106 試験で 42.9%及び 34.3%であっ

た(2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-23)。重篤な有害事象は追跡調査の継続に伴い継続してみられることから、重篤な有害事象の発現率の相違は3試験で追跡調査期間が異なることによるものと考えられた。

3試験全体で最も発現率の高かった重篤な有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、その発現率はAP24534-07-101試験で36.9%、AP24534-10-201試験で19.4%、AP24534-11-106試験で11.4%であった。「心臓障害」の重篤な有害事象の発現率はAP24534-07-101試験で20.0%、AP24534-10-201試験で14.0%、AP24534-11-106試験で11.4%であった。大部分のPT別の重篤なTEAEの発現率は10%以下であった。各試験で最も発現率が高かった重篤な有害事象は、AP24534-07-101試験では肺炎(10.8%)、AP24534-10-201試験では新生物進行(8.5%)、AP24534-11-106試験では心筋梗塞(8.6%)であった。心筋梗塞の発現率はAP24534-07-101試験(6.2%)及びAP24534-10-201試験(3.6%)と比べてAP24534-11-106試験(8.6%)で高かった。

CP-CML患者と進行期患者との比較では、進行期患者で重篤な有害事象の発現率が高かった(2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-24 及び表 2.7.4-25)。AP24534-07-101試験では、器官別大分類「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現率は、CP-CML患者で23.3%、進行期患者で63.6%であり、進行期患者の方がCP-CML患者に比べ発現率が高かった。AP24534-11-106試験では進行期患者で「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現はなかった。これらの結果の理由として、より進行した疾患グループでは好中球減少症の発現率が高いことが考えられた。

表 2.5-20 発現率 10%以上の全グレード及び発現率 2%以上のグレード 3 以上の重篤な TEAE の発現例数及び発現率（フィラデルフィア染色体陽性白血病患者）（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

System organ class Preferred term ^a	器官別大分類 基本語	AP24534-07-101 N = 65		AP24534-10-201 N = 449		AP24534-11-106 N = 35	
		All Grades ^b n (%)	Grade 3/4/5 ^b n (%)	All Grades ^b n (%)	Grade 3/4/5 ^b n (%)	All Grades ^b n (%)	Grade 3/4/5 ^b n (%)
Number of patients with at least 1 event		50 (76.9)	46 (70.8)	277 (61.7)	243 (54.1)	15 (42.9)	12 (34.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫 症	24 (36.9)	22 (33.8)	87 (19.4)	76 (16.9)	4 (11.4)	4 (11.4)
Pneumonia	肺炎	7 (10.8)	7 (10.8)	29 (6.5)	26 (5.8)	0	0
Sepsis	敗血症	3 (4.6)	3 (4.6)	8 (1.8)	8 (1.8)	1 (2.9)	1 (2.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	17 (26.2)	13 (20.0)	71 (15.8)	56 (12.5)	1 (2.9)	1 (2.9)
Pancreatitis	膵炎	6 (9.2)	4 (6.2)	25 (5.6)	24 (5.3)	0	0
Abdominal pain	腹痛	6 (9.2)	4 (6.2)	18 (4.0)	11 (2.4)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	13 (20.0)	12 (18.5)	63 (14.0)	51 (11.4)	4 (11.4)	4 (11.4)
Acute myocardial infarction/myocardia I infarction	急性心筋梗塞/ 心筋梗塞	4 (6.2)	4 (6.2)	16 (3.6)	14 (3.1)	3 (8.6)	3 (8.6)
Atrial fibrillation	心房細動	5 (7.7)	3 (4.6)	15 (3.3)	9 (2.0)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳 細不明の新生物（囊 胞およびポリープを 含む）	9 (13.8)	7 (10.8)	61 (13.6)	50 (11.1)	3 (8.6)	3 (8.6)
Neoplasm progression	新生物進行	4 (6.2)	3 (4.6)	38 (8.5)	37 (8.2)	2 (5.7)	2 (5.7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系 障害	9 (13.8)	8 (12.3)	38 (8.5)	33 (7.3)	2 (5.7)	2 (5.7)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少 症	6 (9.2)	5 (7.7)	13 (2.9)	13 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Anaemia	貧血	0	0	15 (3.3)	11 (2.4)	0	0
Investigations	臨床検査	10 (15.4)	10 (15.4)	35 (7.8)	31 (6.9)	2 (5.7)	2 (5.7)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (4.6)	3 (4.6)	14 (3.1)	14 (3.1)	0	0

<2.7.4 Summary of Clinical Safety Appendix Table 14.3.2.4.1. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [REDACTED]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [REDACTED].>

a The all AE Preferred Term cutoff of $\geq 10\%$ and grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of $\geq 2\%$ are based on the pooled frequency of AEs across studies.

b The highest NCI-CTCAE event grade experienced for each patient is presented.

2.5.5.6 その他の重要な有害事象

2.5.5.6.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は、AP24534-07-101 試験で 32.3%、AP24534-10-201 試験で 19.2%、AP24534-11-106 試験で 17.1%であった（2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-29）。投与中止に至った有害事象のうち、約半数が治験薬との関連ありと判断され、治験薬に関連のある投与中止に至った有害事象の発現率は、AP24534-07-101 試験で 15.4%、AP24534-10-201 試験で 10.9%、

AP24534-11-106 試験で 8.6%であった。全体で最もよくみられた投与中止に至った有害事象は、血小板数減少 (3.8%, 21/549 例) であった。各試験で最もよくみられた投与中止に至った有害事象は、AP24534-07-101 試験で発熱 (6.2%) , AP24534-10-201 試験で血小板数減少 (4.5%) , AP24534-11-106 試験で新生物進行 (5.7%) であった。

AP24534-07-101 試験の CP-CML 患者で最もよくみられた投与中止に至った有害事象は、器官別大分類別では「心臓障害」, 「神経系障害」及び「臨床検査」であり、各 2 例の発現であった (2.7.4 「臨床的安全性」の表 2.7.4-30)。AP24534-07-101 試験では、基本語別で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。AP24534-10-201 試験の CP-CML 患者で、最もよくみられた投与中止に至った有害事象は血小板数減少 (5.2%) であった。AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者では、2 例が投与中止に至った有害事象を発現し、その内訳は血小板数減少及び喉頭扁平上皮癌 (各 1 例) であった。

進行期患者では、最もよくみられた投与中止に至った有害事象は、AP24534-07-101 試験では発熱 (13.6%) であり、AP24534-10-201 試験では新生物進行 (6.1%) であった (2.7.4 「臨床的安全性」の表 2.7.4-31)。AP24534-11-106 試験の進行期患者では、4 例が投与中止に至った有害事象を発現し、その内訳は新生物進行 (2 例) , 播種性血管内凝固, 急性腎不全及び尿細管間質性腎炎 (各 1 例) であった。

3 試験すべてで投与中止に至った有害事象が報告された。3 試験のうち最も投与中止に至った有害事象の発現率が低かったのは AP24534-11-106 試験 (発現率 17.1%) であったが、本試験は 3 試験のうち最も追跡調査期間が短かった。すべての投与中止に至った有害事象の一覧は 2.7.4 「臨床的安全性」の表 2.7.4-29 に示す。

2.5.5.7 有害事象の発現時期

ほとんどの有害事象発現までの期間の中央値は投与開始 3 ヶ月以内であった。AP24534-10-201 試験では、よくみられた非血液学的有害事象及び血液学的有害事象の発現までの期間は投与開始 3 ヶ月以内であった。膵炎は投与早期に発現し、初回発現までの期間の中央値は 11 日であった。高血圧の発現までの期間は投与開始 6 ヶ月以内であった。

血管閉塞性事象で、事象初回発現までの期間の中央値は試験開始からの期間が長くなるにつれ大きくなり、曝露期間及び追跡調査期間の増加に伴いより遅発性の事象がみられた。血管閉塞性事象の初回発現までの期間の中央値は、AP24534-07-101 試験で 315.5 日、AP24534-10-201 試験で 222.0 日、AP24534-11-106 試験で 175.0 日であった (2.7.4 「臨床的安全性」の表 2.7.4-39)。動脈の血管閉塞性事象の初回発現までの期間の中央値は、AP24534-07-101 試験で 344.0 日、AP24534-10-201 試験で 243.5 日、AP24534-11-106 試験で 175.0 日であった。静脈の血管閉塞性事象の初回発現までの期間の中央値は、AP24534-07-101 試験で 295.0 日、AP24534-10-201 試験で 161.0 日であり、AP24534-11-106 試験で静脈の血管閉塞性事象の報告はなかった。

2.5.5.8 安全性の結果と用量との関係

2.5.5.8.1 開始用量別の有害事象

AP24534-07-101 試験は用量漸増試験であったため、開始用量は 2, 4, 8, 15, 30, 45 及び 60 mg

であった。AP24534-07-101 試験では、45 mg 投与では膵炎の DLT が 1 件発現し、60 mg 投与では治験実施計画書に定義された MTD を上回った。AP24534-11-106 試験の第 I 相部分も用量漸増試験であり、開始用量は 30 mg 又は 45 mg であった。AP24534-10-201 試験では開始用量が 45 mg であり、始めの減量レベルでは 30 mg で、この用量は全 3 試験で CP-CML 患者でみられた用量強度の平均値に近い 1 日用量であった。

開始用量 30 mg の被験者は 549 例中 13 例であり、限られたデータのみが利用可能であった。第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101 試験）では 7 例が開始用量 30 mg 1 日 1 回、19 例が開始用量 45 mg 1 日 1 回であった（2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.7(3)項）。国内試験（AP24534-11-106 試験）では、6 例が開始用量 30 mg 1 日 1 回、29 例が開始用量 45 mg 1 日 1 回（15 mg を 7 日間、投与し、この用量レベルで PK データを得て、その後 45 mg へ用量漸増した 3 例を含む）投与した。AP24534-10-201 試験では全 449 例が開始用量 45 mg であった。さらに AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験では開始用量が 30 mg であった被験者でも、30 mg が用量制限でないことを確認された後に漸増を可能とした。そのためこれらのデータから限られた結論しか導けなかった。

全体として、ポナチニブの開始用量が 30 mg 1 日 1 回及び 45 mg 1 日 1 回のいずれの被験者でも、個々の有害事象の発現は同様であった。開始用量が 45 mg の被験者の発現率が 30 mg の被験者に比べて高かった有害事象は腹痛であった。開始用量が 45 mg 及び 30 mg の被験者の腹痛の発現率は、AP24534-07-101 試験で 57.9%及び 42.9%、AP24534-11-106 試験で 3.4%及び 0%であった。重篤な有害事象についても、全体として開始用量が 30 mg の被験者と 45 mg の被験者で発現率は同様であった。開始用量が 30 mg の被験者と 45 mg の被験者の有害事象を比較した結果の詳細は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.7(3)項に示す。

2.5.5.8.2 有害事象と用量強度との関係

AP24534-07-101 試験、AP24534-10-201 試験及び AP24534-12-301 試験（計 671 例）の統合した患者のロジスティック回帰分析で、用量強度と有害事象の関係を評価した（2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.7(1)項）。ポナチニブの用量強度の増加に伴い、有害事象リスクの増加がみられた。用量と有害事象間の最も強い相関（オッズ比が 2 超）は、膵炎、発疹及び心不全の有害事象との関連であった。血小板減少症、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、リパーゼ増加、関節痛、血管閉塞、心血管閉塞性事象及び高血圧も用量強度の増加との関連がみられた。用量と頻度の関連が統計学的有意でなかった有害事象は好中球減少症のみであった。用量強度と脳血管閉塞性事象、末梢血管閉塞性事象、静脈の血管閉塞性事象及び高トリグリセリド血症との関連も統計学的に有意ではなかったが、これらの事象は比較的頻度が少なく、関連を検出するには検出力が低かった。

用量強度と奏効との関連は 2.7.3 「臨床的有効性」の 2.7.3.4.2.1 項に示す。

2.5.5.9 器官分類別の有害事象

臨床的な重要性、選択した標的を介する作用又はポナチニブの臨床試験での発現頻度、又はその他の BCR-ABL 阻害薬の TKI でみられた事象に基づき選択した特定のカテゴリーの有害事象を本項で別に要約する。有害事象カテゴリーの選択の詳細は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.1.1.4 項

に示す。

2.5.5.9.1 血管閉塞性事象

ポナチニブの臨床開発計画において、動脈の血管閉塞性事象及び静脈の血管閉塞性事象（血管閉塞性事象と総称）が被験者に報告された。血管閉塞性事象は動脈の血管閉塞性事象又は静脈の血管閉塞性事象に分類され、動脈の血管閉塞性事象はさらに心血管、脳血管又は末梢血管の閉塞性事象に分類される。

血管閉塞性事象を1件以上発現した被験者の割合は、AP24534-07-101 試験で 36.9%、AP24534-10-201 試験で 22.5%、AP24534-11-106 試験で 14.3%であり、血管閉塞性事象が曝露期間の増加とともに蓄積すると考えられるため、試験開始からの期間に従い、増加した（2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-36）。血管閉塞性事象の初回発現までの期間の中央値は AP24534-10-201 試験で 315.5 日、AP24534-07-101 試験で 222.0 日、AP24534-11-106 試験で 175.0 日であった（2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-39）。

外国で実施された試験における動脈の血管閉塞性事象の発現率は AP24534-07-101 試験で 33.8%、AP24534-10-201 試験で 19.2%であった（2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-36）。グレード3以上の動脈の血管閉塞性事象の発現率は AP24534-07-101 試験で 29.2%、AP24534-10-201 試験で 11.4%であった。動脈の血管閉塞性事象のうち、心血管閉塞性事象の発現率は、両試験とも脳血管又は末梢血管の閉塞性事象に比べ高かった（表 2.5-21）。静脈の血管閉塞性事象の発現率は、動脈の血管閉塞性事象に比べ低かった。静脈の血管閉塞性事象の発現率は、AP24534-07-101 試験で 4.6%（グレード3以上は 1.5%）、AP24534-10-201 試験で 5.1%（グレード3以上は 3.1%）であった。動脈の血管閉塞性事象の初回発現までの期間の中央値は AP24534-10-201 試験で 244 日、AP24534-07-101 試験で 344 日であった。静脈の血管閉塞性事象の初回発現までの期間の中央値は AP24534-10-201 試験で 161 日、AP24534-07-101 試験で 295 日であった。

AP24534-11-106 試験では、動脈の血管閉塞性事象の発現率は 14.3%であった（2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-36）。動脈の血管閉塞性事象は経時的に蓄積することから外国人を対象とする試験で AP24534-11-106 試験に比べ追跡調査期間が長かったため、この発現率は外国人の発現率に比べ低かった。動脈の血管閉塞性事象の初回発現までの期間の中央値は、AP24534-11-106 試験で 175.0 日であった。心血管閉塞性事象の発現率は 11.4%（グレード3以上は 8.6%）、脳血管閉塞性事象の発現率は 2.9%（グレード3以上は発現しなかった）であり、末梢血管閉塞性事象を発現した被験者はいなかった。また、AP24534-11-106 試験では静脈の血管閉塞性事象の報告はなかったが、AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験ではこれら事象の報告があった。

表 2.5-21 難治性のフィラデルフィア染色体陽性患者に報告された全グレード及びグレード 3 以上の治験薬投与下で発現した血管閉塞性事象 (AP24534-07-101 試験 , AP24534-10-201 試験 及び AP24534-11-106 試験)

VOE Category Preferred Term	AP24534-07-101 N=65		AP24534-10-201 N=449		AP24534-11-106 N=35	
	All Grades ^a n (%)	Grade 3/4/5 ^a n (%)	All Grades ^a n (%)	Grade 3/4/5 ^a n (%)	All Grades ^a n (%)	Grade 3/4/5 ^a n (%)
Number of patients with at least 1 event	24 (36.9)	20 (30.8)	101 (22.5)	63 (14.0)	5 (14.3)	3 (8.6)
Any Arterial VOE	22 (33.8)	19 (29.2)	86 (19.2)	51 (11.4)	5 (14.3)	3 (8.6)
Any Cardiovascular VOE	15 (23.1)	12 (18.5)	43 (9.6)	25 (5.6)	4 (11.4)	3 (8.6)
Any Cerebrovascular VOE	6 (9.2)	5 (7.7)	33 (7.3)	14 (3.1)	1 (2.9)	0
Any Peripheral Vascular VOE	6 (9.2)	4 (6.2)	31 (6.9)	20 (4.5)	0	0
Any Venous VOE	3 (4.6)	1 (1.5)	23 (5.1)	14 (3.1)	0	0

<2.7.4 Summary of Clinical Safety Appendix Table 14.3.7.1. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [REDACTED]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [REDACTED].>

NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event, VOE=vascular occlusive event

a The highest NCI-CTCAE event grade experienced for each patient is presented.

心血管リスクファクター、虚血性疾患の既往歴、並びにポンチニブ用量強度、診断までの期間及びTKIによる前治療の回数を含む心血管以外の他のリスクファクターを含むいくつかのリスクファクターが血管閉塞性事象の発現に関連することが示されている (2.7.4「臨床的有効性」の2.7.4.2.1.5(1)(a)項)。虚血性心疾患の既往歴のベースラインのリスクファクターを有する被験者の割合は、AP24534-07-101 試験、AP24534-10-201 試験及びAP24534-11-106 試験でそれぞれ 9.2%、12.7%及び 5.7%、虚血性心疾患以外の既往歴のリスクファクターを有する被験者の割合は、それぞれ 47.7%、33.0%及び 14.3%であり、AP24534-07-101 試験及びAP24534-10-201 試験のいずれも、AP24534-11-106 試験に比べ、ベースライン時に虚血性心疾患の既往歴及び虚血性心疾患以外の心疾患の既往歴のリスクファクターを有する被験者の割合が高かった (2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-35)。肥満被験者は AP24534-11-106 試験では組み入れがなかったが、AP24534-07-101 試験では 36.9%、AP24534-10-201 試験では 24.3%の被験者がベースライン時に肥満であった。ベースライン時に糖尿病であった被験者の割合は、AP24534-07-101 試験 (10.8%) 及び AP24534-10-201 試験 (12.7%) で AP24534-11-106 試験 (2.9%) に比べ高かった。また、ベースライン時に高血圧及び高コレステロール血症であった被験者の割合は、AP24534-10-201 試験でそれぞれ 35.4%及び 21.2%、AP24534-07-101 試験で 50.8%及び 32.3%、AP24534-11-106 試験で 45.7%及び 31.4%であり、いずれも AP24534-10-201 試験で AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験に比べ低かった。

AP24534-11-106 試験では血管閉塞性事象の発現率は AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べ低かったが、AP24534-11-106 試験での追跡調査及び投与期間は AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べ短かった。曝露期間の平均値で補正したところ、1年あたりの血管閉塞性事象の発現率は AP24534-07-101 試験で 16.8%、AP24534-10-201 試験で 15.3%、AP24534-11-106 試験で 17.4%であった (2.7.4「臨床的有効性」の 2.7.4.2.1.5(1)(a)項)。AP24534-11-106 試験では、ベースライン時に心血管性リスクファクターを有する被験者の割合が AP24534-07-101

試験及び AP24534-10-201 試験に比べ低く、AP24534-11-106 試験の血管閉塞性事象のリスクは外国で実施した試験でみられるものに比べ同様又は高くなかった。

2.5.5.9.2 心不整脈の有害事象

全 Ph+患者で心不整脈の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、AP24534-07-101 試験で 38.5%、AP24534-10-201 試験で 16.9%、AP24534-11-106 試験で 14.3%であった。最もよくみられた事象（全試験の統合した患者の発現率が 2%以上）は心房細動、頻脈、動悸及び心電図 QT 延長であった。グレード 5 の心不整脈の有害事象のいずれも AP24534-10-201 試験で発現し、その内訳は心停止 3 例（このうち 1 例は治験薬と関連あり）であった。3 試験の心電図評価の変化、ポナチニブと QT 延長の評価は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.4.3 項に示す。心不整脈の有害事象の発現率は AP24534-10-201 試験と AP24534-11-106 試験で同程度であり、AP24534-07-101 試験の発現率は他の 2 試験に比べ高かった（詳細は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.5(1)(b)項を参照のこと）。

2.5.5.9.3 心不全の有害事象

心不全の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、AP24534-07-101 試験で 7.7%、AP24534-10-201 試験で 8.2%、AP24534-11-106 試験で 2.9%であった。最もよくみられた事象（全試験の統合した患者の発現率が 2%以上）は、駆出率減少、うっ血性心不全及び心不全であった。グレード 5 の心不全の事象はいずれも AP24534-10-201 試験に発現し、その内訳はうっ血性心不全（1 例）及び心肺不全（1 例）であった。心不全の有害事象の発現率は、AP24534-11-106 試験で AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べ低かった（詳細は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.5(1)(c)項「心不全の有害事象」、2.7.4.4.2 項「駆出率」を参照のこと）。

2.5.5.9.4 高血圧の有害事象

全 Ph+被験者で、高血圧の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、AP24534-07-101 試験で 41.5%、AP24534-10-201 試験で 26.7%、AP24534-11-106 試験で 45.7%であった。全試験で、グレード 5 の高血圧事象の報告はなかった。AP24534-11-106 試験では、投与期間及び追跡調査期間が他の 2 試験に比べ短かったが、高血圧事象の発現率が他の 2 試験に比べ高かった。3 試験のバイタルサインに基づく血圧の変化は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.4.1 項に示す（詳細は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.5(1)(d)項を参照のこと）。

2.5.5.9.5 肝機能関連の有害事象

全 Ph+患者で、肝機能関連の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、AP24534-07-101 試験で 35.4%、AP24534-10-201 試験で 27.8%、AP24534-11-106 試験で 54.3%であった。最もよくみられた事象（全試験の統合した患者の発現率が 2%以上）は、主に臨床検査評価に基づく事象であり、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、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、血中ビリルビン増加及び低アルブミン血症であった。3 試験でグレード 5 の肝機能関連の有害事象は 1 例に報告され、AP24534-11-106 試験の Ph+ ALL 患者に報告された肝不全であった。本被験者のベースライン時の駆出率は 28%であり、重大な又は活動性の心血管疾患を有する被験者は除外することとしたため、

本被験者は組み入れ基準に合致しなかった。本事象の治験薬との因果関係は治験責任医師により「明らかに関連あり」と判断された。本事象の完全な叙述は 2.7.6 「個々の試験のまとめ」 AP24534-11-106 試験に示す。

3 試験の臨床検査値に基づく肝酵素の変化は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.3 項に示す。血中ビリルビン増加を除き、肝機能関連の有害事象の発現率は AP24534-11-106 試験で他の 2 試験に比べ高かった（詳細は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.5(1)(e)項を参照のこと）。

2.5.5.9.6 膵炎及び膵酵素増加の有害事象

膵酵素異常を伴う可逆性の膵炎は AP24534-07-101 試験の DLT であった。AP24534-11-106 試験では、45 mg コホートの 1 例でグレード 4 のリパーゼ増加及びグレード 3 のアミラーゼ増加の DLT が発現した。膵関連の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、AP24534-07-101 試験で 30.8%、AP24534-10-201 試験で 25.2%、AP24534-11-106 試験で 34.3%であった。最もよくみられた事象はリパーゼ増加であった。グレード 5 の事象はみられなかった。膵酵素増加の発現率は、AP24534-11-106 試験で AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の両試験に比べ高かったが、AP24534-11-106 試験では膵炎の報告はなく、AP24534-07-101 試験では 9 例（13.8%）、AP24534-10-201 試験では 30 例（6.7%）に膵炎が発現した。3 試験の臨床検査値に基づく膵酵素の変化は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.3 項に示す。全体的に膵関連事象の発現率は AP24534-07-101 試験と AP24534-11-106 試験で同程度であり、AP24534-10-201 試験では他の 2 試験に比べわずかに低かった（詳細は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.5(1)(f)項を参照のこと）。

2.5.5.9.7 出血の有害事象

全 Ph+患者で、出血性事象の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、AP24534-07-101 試験で 35.4%、AP24534-10-201 試験で 25.6%、AP24534-11-106 試験で 22.9%であった。最もよくみられた事象（統合した患者の発現率が 2%以上）は、鼻出血、点状出血、挫傷、斑状出血及び歯肉出血であった。グレード 5 の出血性事象は AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の 5 例にみられ、その内訳は頭蓋内出血（2 例）、出血性胃炎（1 例）、出血性脳梗塞（1 例）、外傷性頭蓋内出血（1 例）であった。AP24534-11-106 試験ではグレード 5 の出血性事象はみられなかった。全体として、出血性事象の発現率は AP24534-07-101 試験で他の 2 試験に比べ高く、AP24534-11-106 試験と AP24534-10-201 試験で同程度であった（詳細は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.5(1)(g)項を参照のこと）。

2.5.5.9.8 体液貯留の有害事象

体液貯留の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、AP24534-07-101 試験で 46.2%、AP24534-10-201 試験で 28.1%、AP24534-11-106 試験で 42.9%であった。最もよくみられた体液貯留の事象（統合した患者の発現率が 10%以上）は末梢性浮腫、胸水、心嚢液貯留及び体液貯留であった。グレード 5 の体液貯留の事象の発現はなかった。体液貯留の事象の発現率は AP24534-07-101 試験と AP24534-11-106 試験で同程度であり、AP24534-10-201 試験では他の 2 試験に比べ低かった（詳細は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.5(1)(h)項を参照のこと）。

2.5.5.9.9 骨髄抑制の有害事象

骨髄抑制は、病態（CML 及び Ph+ ALL）自体の主要な臨床徴候としても、さらに投与が引き起こす症状として重要である。骨髄抑制の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、AP24534-07-101 試験で 58.5%，AP24534-10-201 試験で 58.4%，AP24534-11-106 試験で 74.3%であった。血小板数減少，好中球数減少，貧血，発熱性好中球減少症，白血球数減少，リンパ球数減少及び汎血球減少症の臨床検査値異常は最もよくみられた骨髄抑制の有害事象（発現率 10%以上）であった。AP24534-07-101 試験では、グレード 5 の骨髄機能不全が 1 件報告された。AP24534-11-106 試験では追跡調査期間が他の試験に比べ短かったが、骨髄抑制の発現率は AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べ高かった。骨髄抑制事象の発現がみられたが、中止に至ったのは比較的少なかった（詳細は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.5(1)(i)項を参照のこと）。

2.5.5.9.10 皮膚及び皮下組織の有害事象

皮膚及び皮下組織事象は、ポナチニブの臨床試験でよくみられる有害事象であり、3 試験で同程度の発現率であった。皮膚及び皮下組織事象の器官別大分類の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、AP24534-07-101 試験で 73.8%，AP24534-10-201 試験で 77.5%，AP24534-11-106 試験で 77.1%であった。最もよくみられた事象は発疹，皮膚乾燥及びそう痒症であった。大部分の事象はグレード 1～2 で、グレード 5 の有害事象はみられなかった（詳細は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.5(1)(j)項を参照のこと）。

2.5.5.9.11 感染症及び寄生虫症の有害事象

感染症は、骨髄抑制事象と同様に白血病の特徴的な徴候の 1 つであり、骨髄枯渇（疾患又は投与によるものいずれも）に関連している。感染症及び寄生虫症の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、AP24534-07-101 試験で 78.5%，AP24534-10-201 試験で 62.4%，AP24534-11-106 試験で 60.0%であった。最もよくみられた感染症事象（全試験の統合した患者の発現率が 5%以上）は、上気道感染，鼻咽頭炎，尿路感染，肺炎，副鼻腔炎，気管支炎及び敗血症であった。グレード 5 の感染症有害事象は AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験にみられ，その内訳は敗血症性ショック（5 例），肺炎及び敗血症（各 3 例）並びに感染性小腸結腸炎，肺感染，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，真菌性肺炎及び接合真菌症（各 1 例）であった。AP24534-11-106 試験ではグレード 5 の感染症の有害事象はみられなかった。全体として，感染症の TEAE の発現率は AP24534-07-101 試験で他の 2 試験に比べ高く，AP24534-11-106 試験と AP24534-10-201 試験で同程度であった（詳細は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.5(1)(k)項を参照のこと）。

2.5.5.10 臨床検査値

全体として，いずれのグレードも臨床検査値悪化の頻度は，関連する TEAE の発現率に比べ高かった（例として，AP24534-10-201 試験では臨床検査値に基づき血小板数減少がいずれかのグレードへ悪化した被験者の割合は 61.9%であったが，有害事象として報告された血小板数減少の発現率は 43.9%であった）（2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.3 項）。このことは，治験責任医師が臨床検査値異常を臨床的に重要と判断したときのみ有害事象として報告することを反映している。この違いにかかわらず，臨床検査値異常の全般的なプロファイルは有害事象プロファイルと一致

し、血液学的項目の臨床検査値異常が最も多くグレード3又は4の重症度に達した。

解析した血液学的検査項目のいずれも、ベースラインからグレードが悪化した被験者の割合はAP24534-10-201試験に比べAP24534-11-106試験で高かった。血小板数減少で最も大きな差がみられ、血小板数減少がみられた被験者の割合は、AP24534-11-106試験で82.9%、AP24534-10-201試験で61.9%、AP24534-07-101試験で67.7%であった。血小板数を除くすべての血液学的検査項目で、AP24534-07-101試験で悪化した値が認められた被験者の割合は、AP24534-11-106試験と同程度であった。グレード3～4の悪化した血液学的検査項目の異常のうち最も頻度の高いものは、血小板数減少であった。

血液生化学検査項目では、ナトリウムを除くすべての項目でベースラインから悪化した被験者の割合は、AP24534-11-106試験でAP24534-10-201試験に比べ高かった。ナトリウムでは、AP24534-10-201試験で高ナトリウム血症が認められた被験者がわずかに多かった。これはAP24534-07-101試験及びAP24534-11-106試験と比べてときに様にみられず、試験間の比較は被験者数の違いにより一部限定されると考えられた。全3試験でグレード3～4に悪化した血液生化学検査項目の異常のうち最もよくみられたものは、リパーゼ増加及びリン減少であった。

AP24534-07-101試験におけるベースライン時に甲状腺刺激ホルモン（TSH）が低値又は正常値でベースライン後に高値にシフトした被験者の割合（35.1%）は、AP24534-11-106試験（19.3%）に比べ高かった。この違いはAP24534-11-106試験で追跡調査期間が短いためと考えられた。

2.5.5.11 特別な患者集団における安全性

2.5.5.11.1 年齢

難治性のPh+白血病患者を対象とした臨床試験全3試験では、年齢18歳以上の患者のみを組み入れた。ポナチニブの臨床試験では年齢18歳未満の小児に対する検討は行われず、そのため、小児患者の安全性のデータは得られていない。TEAEの発現率は全試験で年齢グループすべてで同程度であった（2.7.4「臨床的安全性」の表2.7.4-97）。年齢65歳未満と65歳以上の被験者で安全性プロファイルを評価したとき、各年齢グループの全被験者でAP24534-10-201試験の年齢65歳未満の1例を除き、TEAEを1件以上発現した。年齢65歳以上の被験者及び年齢65歳未満の被験者のグレード3以上の事象の発現率はAP24534-07-101試験でそれぞれ90.9%及び83.7%、AP24534-10-201試験でそれぞれ92.9%及び84.0%であり、AP24534-07-101試験及びAP24534-10-201試験では、年齢65歳以上の被験者で年齢65歳未満の被験者に比べ高い傾向を示した。AP24534-11-106試験では、グレード3以上の事象の発現率は年齢65歳以上の被験者で92.3%、年齢65歳未満の被験者で95.5%であり、同程度であった。

年齢65歳未満の被験者及び年齢65歳以上の被験者の血管閉塞性事象の発現率はAP24534-07-101試験でそれぞれ32.6%及び45.5%、AP24534-10-201試験でそれぞれ18.6%及び29.7%、AP24534-11-106試験でそれぞれ13.6%及び15.4%であり、年齢65歳未満の被験者の方が年齢65歳以上の被験者に比べ低かった（2.7.4「臨床的安全性」の2.7.4.5.1.1(2)項）。同様にグレード3以上の血管閉塞性事象の発現率は若年の被験者グループの方が高齢の被験者グループに比べ低かった。AP24534-07-101試験、AP24534-10-201試験及びAP24534-12-301試験の蓄積データ解析（2.7.4「臨床的安全性」の表2.7.4-86）で、年齢の増加とともに、血管閉塞性事象、心不全、

心血管事象、リパーゼ増加、脳血管閉塞性事象及び末梢血管閉塞性事象を含む有害事象のリスク増加がみられた。これらの有害事象と同様に、年齢 65 歳以上の被験者ではグレード 3 以上の有害事象の発現率が高い傾向がみられた。この理由として、高齢者では若年者に比べ合併症がみられることが考えられた。

2.5.5.11.2 性別

AP24534-07-101 試験、AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験で、有害事象の発現率は全体的に男性と女性で同程度であった（2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-103）。なお、グレード 3 以上の有害事象の発現率は、AP24534-07-101 試験で男性 86.5%、女性 85.7%、AP24534-10-201 試験で男性 85.7%、女性 88.6%であり、AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では男性と女性で同程度であったが、AP24534-11-106 試験ではグレード 3 以上の有害事象の発現率は、女性（86.7%）に比べ男性（100%）が高かった。

AP24534-10-201 試験で血管閉塞性事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、男性 25.6%、女性 19.0%であり、男性と女性で同程度であった（2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-106）。一方、AP24534-07-101 試験では血管閉塞性事象の発現率は男性 29.7%、女性 46.4%であり、男性に比べ女性が高かったが、AP24534-11-106 試験で男性 20.0%、女性 6.7%であり、女性に比べ男性が高かった。グレード 3 以上の血管閉塞性事象及び動脈の血管閉塞性事象の発現率は AP24534-10-201 試験で女性に比べ男性が高かったが、AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験では男性と女性で同程度であった。全体的に、外国又は日本のいずれもポナチニブの安全性プロファイルに影響する性別効果はみられなかった。

2.5.5.11.3 人種

AP24534-11-106 試験の日本人被験者と AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の外国人被験者を比較し、AP24534-11-106 試験で海外臨床試験と比較して発現率の異なる有害事象を本項で示す。ただし、日本人の被験者数は外国人被験者に比べ少なかったため、日本人における有害事象の発現例数のわずかな差が、両人種間の有害事象の発現率に大きな影響を与えた。AP24534-11-106 試験の日本人被験者で AP24534-10-201 試験の外国人被験者に比べ発現率が 10% 以上高かった TEAE は、血小板数減少、好中球数減少、リパーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、発熱、高血圧及び発熱性好中球減少症を含む臨床検査及びバイタルサインの変化の有害事象であった（2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-109）。

AP24534-10-201 試験の外国人と比べ AP24534-12-106 試験の日本人で発現率が 10%以上低かった TEAE は、腹痛、便秘、頭痛、疲労、悪心、四肢痛、呼吸困難、無力症及び上気道感染を含む自覚症状の有害事象であった。外国人に比べ日本人で発現率が高い又は低い有害事象の発現率は、2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-109 及び表 2.7.4-110 に示す。

AP24534-12-106 試験で報告され、AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験で報告されなかった基本語別の有害事象は 41 事象であった。これら事象を発現した被験者の要約を 2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-111 に示す。AP24534-12-106 試験のみで報告され、治験薬との因果関係を「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された事

象は角膜障害、肝不全、尿細管間質性腎炎（2例）、黄斑変性、脳幹梗塞、感染性腸炎、性器出血、爪変色及び血中クレアチンホスホキナーゼ減少であった。

全体として、AP24534-12-106 試験で AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べ発現率が高かった TEAE の大部分は臨床検査値又はバイタルサインの変化を含む他覚的な有害事象であったが、AP24534-12-106 試験では AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べ自覚的な有害事象が少なかった。

2.5.5.11.4 T315I 変異

全体的に、各試験で TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、T315I 変異ありの被験者と T315I 変異なしの被験者（抵抗性/不耐容コホート）で同程度（約 100%）であった（2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-112）。特に AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では、グレード 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、T315I 変異ありの被験者で抵抗性/不耐容の被験者に比べ低かった。AP24534-10-201 試験のグレード 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、T315I 変異ありの被験者で 79%、抵抗性/不耐容の被験者で 90%、AP24534-11-106 試験では T315I 変異ありの被験者で 86%、抵抗性/不耐容の被験者で 100%であった。より高度の TEAE の発現率が T315I 変異ありの被験者で抵抗性/不耐容の被験者に比べ低かった理由として、ベースライン特性の差が考えられた。AP24534-10-201 試験では、T315I 変異ありの被験者の方がニロチニブ又はダサチニブに抵抗性/不耐容で T315I 変異なしの被験者に比べ、年齢が低く（CP-CML 患者の年齢の中央値は、T315I 変異ありの被験者で 51 歳、及びニロチニブ又はダサチニブに抵抗性/不耐容があり T315I 変異なしの被験者で 61 歳）、白血病の初回診断からの期間が短く（CP-CML 患者の診断からの期間の中央値は 4.78 年及び 7.77 年）、TKI による前治療の回数は少なかった（CP-CML 患者の TKI による前治療の回数の中央値は 2 回及び 3 回）（2.7.4「臨床的安全性」の 2.7.4.5.1.4(1)項）。

T315I 変異ありの被験者及び抵抗性/不耐容の被験者の血管閉塞性事象の発現率は AP24534-07-101 試験でそれぞれ 21.1%及び 43.5%、AP24534-11-106 試験でそれぞれ 0%及び 23.8%であり、抵抗性/不耐容の被験者に比べ T315I 変異ありの被験者で低かった（2.7.4「臨床的安全性」の表 2.7.4-115）。AP24534-10-201 試験では、血管閉塞性事象を 1 件以上発現した被験者の割合の T315I 変異ありの被験者（21.2%）と抵抗性/不耐容の被験者（25.8%）の差は比較的小さかった。動脈の血管閉塞性事象の発現率は AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験では抵抗性/不耐容の被験者に比べ T315I 変異ありの被験者で低く、AP24534-10-201 試験では抵抗性/不耐容の被験者と T315I 変異ありの被験者で同程度であった。

2.5.5.11.5 肝障害

肝障害患者は、ポナチニブの臨床開発計画には含まれなかった。そのため、本団体の安全性は特定されなかった。肝消失はポナチニブの主要な排泄経路である。コントロールの健康被験者と比較した軽度、中等度及び高度の肝機能障害患者（それぞれ Childs-Pugh 分類 A、B 及び C）の白血病でない患者を対象とした臨床薬理試験（AP24534-■■■■-109 試験）でポナチニブ 30 mg 単回投与後の PK 及び安全性を検討した（2.7.2「臨床薬理試験」の 2.7.2.2.5.1 項）。ポナチニブの PK は慢性肝障害患者とマッチする健康被験者の間に臨床的に意味のある差はみられなかった。全体と

して、ポナチニブ 30 mg は各被験者で忍容性が概して良好であった。しかし、Childs-Pugh C 分類の 1 例はポナチニブ単回投与後に重篤な有害事象（膵炎）を発現した。30 mg を超える用量での肝機能障害患者を対象としたポナチニブの検討は行わなかった。

2.5.5.11.6 腎障害

腎障害患者は、ポナチニブの臨床開発計画には含まれなかった。そのため、本集団の安全性は特定されなかった（2.7.4「臨床的安全性」の 2.7.4.5.1.7 項）。腎消失はポナチニブの主要な排泄経路ではない。しかし、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満又は末期の腎疾患を有する患者にポナチニブを投与する際には注意が必要である。

2.5.5.12 安全性及び用量調整

先に 2.5.5.8.2 項で示したように、有害事象の発現率は用量との直接的な関連がみられた。ポナチニブ臨床開発計画での血管閉塞性事象の蓄積により、ポナチニブ臨床試験を継続中の被験者に対し、減量が推奨された。血管閉塞性事象の発現及び臨床反応に対する用量調整の影響を評価するため、AP24534-10-201 試験で事後解析を実施した（2.7.4「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.7(2)項）。45 mg 投与で奏効を達成した被験者では、減量しなかった被験者で血管閉塞性事象及び動脈の血管閉塞性事象の発現率が最も高かった。15 mg に減量した被験者（通常、30 mg への減量の後に更に減量して 15 mg となった）では 30 mg に減量した被験者に比べて発現率が数値上は低かったものの概ね同程度であった。15 mg 及び 30 mg のいずれかに減量した被験者の血管閉塞性事象の発現率は、減量しなかった被験者の半分程度であった。表 2.5-22 に示すとおり、減量せずに 45 mg のまま投与された被験者の血管閉塞性事象の発現率は 23.1/100 人年、動脈の血管閉塞性事象の発現率は 20.3/100 人年であった。これに対し、30 mg に減量した被験者では血管閉塞性事象の発現率は 11.3/100 人年、動脈の血管閉塞性事象の発現率は 9.7/100 人年、15 mg に減量した被験者では血管閉塞性事象の発現率は 9.4/100 人年、動脈の血管閉塞性事象の発現率は 9.4/100 人年であった。

ポナチニブの減量により、曝露量で補正された血管閉塞性事象及び動脈の血管閉塞性事象の発現率が低下したことから、30 mg 又は 15 mg への減量により全体的な血管閉塞性事象及び動脈の血管閉塞性事象の減少につながり、ポナチニブの安全性プロファイルを改善するアプローチとなることが示唆された。

表 2.5-22 血管閉塞性事象及び動脈の血管閉塞性事象の初回発現までの曝露量別発現例数及び発現率（投与量 45 mg で MCyR を達成した CP-CML 患者）（AP24534-10-201 試験）

Dose Reduction After Response	45 mg (n = 23)	30 mg (n = 25)	15 mg (n = 39)
Overall Exposure excluding exposure at doses below that of first event	34.5 patient-years	61.9 patient-years	106.9 patient-years
Vascular Occlusive Events			
	Patients with Vascular Occlusive Event (%)	Patients with Vascular Occlusive Event (%)	Patients with Vascular Occlusive Event (%)
Overall	8 (34.8%)	7 (28.0%)	10 (25.6%)
Patient Rate per 100 patient-years (excluding exposure at doses below that of first event)	23.1	11.3	9.4
Arterial Occlusive Events			
	Patients with Arterial Occlusive Event (%)	Patients with Arterial Occlusive Event (%)	Patients with Arterial Occlusive Event (%)
Overall	7 (30.4%)	6 (24.0%)	10 (25.6%)
Patient Rate per 100 patient-years (excluding exposure at doses below that of first event)	20.3	9.7	9.4

< Data on file. >

CML = chronic myeloid leukemia; CP = chronic phase; MCyR = major cytogenetic response

2.5.5.13 薬物相互作用

CYP3A4 はポナチニブの代謝に関わる酵素として同定された。健康被験者を対象に AP24534-11-103 試験ではポナチニブの PK に対する CYP3A4 阻害薬の影響 (2.7.2「臨床薬理試験」の 2.7.2.2.4.2(1)項) , AP24534-12-107 試験ではポナチニブの PK に対する CYP3A4 誘導薬の影響 (2.7.2「臨床薬理試験」の 2.7.2.2.4.2(2)項) を評価した。AP24534-11-103 試験では、ポナチニブ及びその CYP3A4/5 代謝物である AP24567 の相対的バイオアベイラビリティに対して、ケトコナゾールとの併用投与の統計学的に有意な中程度の影響が認められた。ポナチニブの臨床開発計画ではポナチニブと相互作用する可能性のある CYP 阻害薬は併用禁止薬とされたため、CYP 阻害薬を投与された Ph+白血病患者の安全性は明らかにされなかった。ポナチニブと強力な CYP3A4 阻害薬と併用する場合には注意が必要と考えられ、ポナチニブの開始用量を 30 mg とすることを検討すべきである。AP24534-12-107 試験では、ポナチニブの PK に対してリファンピシンの併用投与の統計学的及び臨床的に有意な影響が認められた。ポナチニブと強力な CYP3A4 誘導薬との併用投与は、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らない限りは避けるべきと考えられる。

In vitro でポナチニブの水溶性は pH 依存的で、pH の上昇と共に低下することが示されている。そのため、H₂ 拮抗薬及びプロトンポンプ阻害薬を含む胃内 pH に影響する薬剤の併用投与はポナチニブの吸収に影響する可能性があると考えられる。AP24534-12-108 試験では、健康被験者を対象に、ポナチニブの単回投与の PK プロファイルに対するプロトンポンプ阻害薬であるランソプラゾール反復併用投与の影響を評価した (2.7.2「臨床薬理試験」の 2.7.2.2.4.2(3)項)。ランソプラゾール反復併用投与後のポナチニブ投与により、ポナチニブを単独投与したときと比べ、ポナチ

ニブの C_{max} が軽度 (25%) 減少し、全身曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) には変化はみられなかった。以上により、ポナチニブは用量調整又は投与間隔をあけることなく、胃内 pH を上昇させる薬物と併用可能であることが示唆された。

2.5.5.14 市販後データ

ポナチニブは最初に 2012 年 12 月に米国にて承認を受けた。本時点からポナチニブは、他の 5 つの地域 (欧州, スイス, オーストラリア, イスラエル及びカナダ) で承認された。現在までに 3 つの定期安全性最新報告 (PSUR) が作成され、2012 年 4 月 27 日 (AP24534-12-201 試験のデータカットオフ日) から 2014 年 12 月 13 日までのポナチニブの市販後使用の安全性の蓄積データの評価が行われた。本期間中の市販後曝露量の合計は 915.8 人年と推定された (2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.6 項)。

2.5.5.14.1 PSUR 3 版で特定された新たな重要なリスク

PSUR 3 版の時点で、ポナチニブは、米国、欧州で市販されている。ポナチニブが承認された他の地域では、市販されていない。PSUR 3 版の調査期間 (2014 年 6 月 14 日～2014 年 12 月 13 日) で、高血圧 (高血圧クリーゼを含む)、網膜血管事象及び致死的な結果を示す肝毒性が重要な「特定されたリスク」として確認された。詳細は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.6.2 項を参照のこと。

2.5.5.14.2 先行する PSUR で特定された新たな重要なリスク

PSUR 1 版の調査期間 (2012 年 4 月 27 日～2013 年 12 月 13 日) で、重要な「特定されたリスク」として、肺炎、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/左室機能障害が確認された。また血管閉塞性事象が新たな重要な「特定されたリスク」として確認された。詳細は 2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.6.3 項を参照のこと。

PSUR 2 版の調査期間 (2013 年 12 月 14 日～2014 年 6 月 13 日) では、新たな重要な「特定されたリスク」は確認されなかった (2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.6.3 項)。

2.5.5.14.3 規制上の処置の要約

■■■年■■月、米国 FDA の要請により Ariad 社は prior approval supplement を提出し、血管閉塞 (動脈血栓事象として先に示したもの)、心不全及び高血圧に関する警告及び注意をアップデートし、神経障害及び眼毒性の新たな警告を追加する米国添付文書の改訂を行った。prior approval supplement のレビューを行う過程で、REMS とともに米国添付文書を改訂する間に Ariad 社はポナチニブの市販を一時的に中止することが要請された。また、FDA による要請の対応として、Ariad 社はポナチニブ投与による血管閉塞性事象のリスクを特定するようデザインされた追加の市販後試験を実施することとした。2013 年 12 月 20 日に添付文書改訂、REMS 及び市販後要件が FDA により承認され、2014 年 1 月に米国にて市販が再開された (2.7.4 「臨床的安全性」の 2.7.4.6.4.1 項)。

■■■年■■月■■日、欧州委員会は規制 No 726/2004 の第 20 条に基づく referral によりポナチニブのベネフィット及びリスク (特に血管閉塞性事象のリスクについて) の詳細なレビューを開始した。本手順は■■■年■■月■■日の EMA の Pharmacovigilance Review and Assessment Committee

(PRAC) 会議で正式に開始した。Ariad 社に対する一連の質問の後、PRAC は第 20 条に基づく referral を完了し、製品情報改訂及びリスク最小化策 (2.7.4「臨床的安全性」の 2.7.4.6.4.2 項参照) を考慮した場合にポナチニブのベネフィット-リスク比は良好と結論された。

2.5.6 用量選択の概要

2.5.6.1 AP24534-07-101 試験（第 I 相試験）

AP24534-07-101 試験では、2～60 mg の用量範囲で検討し、60 mg 投与で MTD を上回った。本試験でみられた DLT は臨床的な膵炎であった。これらの知見並びに PK 及び有効性の結果に基づき、45 mg を RP2D として決定した。

2.5.6.2 AP24534-11-106 試験（国内第 I/II 相試験）

AP24534-11-106 試験の第 I 相部分では、全病期の Ph+白血病を有する日本人患者を対象とし、ポナチニブの 30 mg 及び 45 mg の 2 つの開始用量を検討するデザインとした。AP24534-07-101 試験と同様に、DLT はサイクル 1 でみられた毒性のみに基づいた。30 mg 投与でみられた DLT は死亡に至った肝不全 1 件であり、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 件であった（2.7.4「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.8 項）。これらのデータ並びに外国人被験者で得られた PK、有効性及び安全性の結果に基づき、AP24534-07-101 試験と同様に 45 mg を AP24534-11-106 試験の第 II 相部分の RP2D として決定した。

2.5.6.3 推奨用量に関する情報の概要

第 I 相試験により、45 mg/日投与をポナチニブの推奨開始用量として決定した。45 mg/日投与は、第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）及び AP24534-11-106 試験の第 II 相部分で検討され、ポナチニブが製造販売承認を得ているすべての地域において承認された開始用量である。この用量を、日本人患者における推奨開始用量とする。

以下に示す患者では、低用量からの投与開始を考慮することを推奨する。本推奨は、低用量での投与開始でも有効性がみられたことにより支持される。また、薬物相互作用の臨床薬理試験でポナチニブ濃度への影響がみられたこと、並びに一部の患者集団ではポナチニブに関連する最も重大なリスクである血管閉塞性事象及び肝毒性の発現リスクが高い可能性が示されたことにも基づいている。以下の患者では、低用量からの投与開始を考慮すること。

- 虚血、高血圧、糖尿病又は高脂血症の既往歴を有する患者等の心血管リスクファクターを有する患者：2.5.5.9.1 項に要約したとおり、これらの患者で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。
- 年齢が 65 歳を超える患者：2.5.5.11.1 項に要約したとおり、これらの患者では血管閉塞性事象のリスクが増加する可能性がある。
- 肝機能障害患者：AP24534-11-109 試験では、肝機能障害患者を対象に 30 mg 単回投与を検討したが、45 mg の開始用量での肝機能障害患者を対象とした検討は行っていない。さらに、難治性 CML 又は Ph+ ALL 患者を対象とした臨床試験では、肝機能障害患者の評価を行っていない。肝機能障害患者に対しては、30 mg からの投与開始を考慮すること。
- 強力な CYP3A4 阻害薬を使用している患者：これらの患者では、ポナチニブの血漿中濃度が上昇することにより、有害事象発現のリスクが高い。強力な CYP3A4 阻害薬を使用している患者では、30 mg からの投与開始を考慮すること。

2.5.4.3.4 項で要約したとおり、開始用量が 30 mg であった被験者のデータは限られている。これらのデータ及び統合した患者のロジスティック回帰分析で得られた安全性データから、ポナチニブの用量強度の増加と有害事象リスクの増加の関連性が示されており（2.5.5.8.2 項）、上記の用法・用量を支持している。

2.5.7 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.7.1 ベネフィットの概要

ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の成人患者、又は他の TKI による治療に適さない成人患者では、その治療が 2 次治療、3 次治療、4 次治療又は 5 次治療となっている患者も少なくない。そのような患者は有効な治療の選択肢が限られており、この患者集団での治療報告は少ない。

2 回以上の前治療が無効の患者では、その他の未使用の第二世代 TKI の使用により、一部の患者に奏効が短期間得られるのみである。ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の患者、又は他の TKI に適さない患者に対する治療の問題は、第二世代の TKI を初回治療として投与されることの多い国内の患者に特にあてはまる。

同様に、T315I 変異を有する白血病患者は他の TKI による治療後に T315I 変異を発現していることもあり（ただし、イマチニブによる治療後に発現することが多い）、そのような患者に対しても、第一世代及び第二世代の TKI は有効ではない。これらの患者にとって最も大きなリスクは、疾患コントロールの失敗である。

本申請で提示したポナチニブの臨床開発計画には、これらのアンメットメディカルニーズを有する患者を含めた。その結果、これらの患者に対するポナチニブの有効性及び安全性が確認され、日本人においても良好なベネフィット-リスクが示された。これは、予定する適応症であるダサチニブ又はニロチニブの効果が不十分、ダサチニブ又はニロチニブに不耐容、又は他の TKI に適さない CML 又は Ph+ ALL を有する成人患者に対するポナチニブの承認を支持するものである。

2.5.7.1.1 申請適応症に対する有効性

日本で実施された AP24534-11-106 試験でポナチニブを投与された患者集団において、ポナチニブの有効性が示された。また、外国で実施された試験（AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験）では、TKI による前治療の最良効果と比較して、臨床的に意味のある奏効が認められた。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では、有効性の基準をプロスペクティブに定義し、それぞれ統計学的に有意な結果が得られた。

- AP24534-11-106 試験では、CP-CML 患者の主要評価項目である 12 ヶ月までの MCyR 率は 64.7%であり、進行期患者の主要評価項目である 6 ヶ月までの MaHR 率は 61.1%であった。
- AP24534-10-201 試験では、CP-CML 患者の主要評価項目である 12 ヶ月までの MCyR 率は 55.8%であり、進行期患者の主要評価項目である 6 ヶ月までの MaHR 率は 56.6%であった。

AP24534-11-106 試験では、すべての病期の CML 患者及び Ph+ ALL 患者でポナチニブの有効性が示された。AP24534-11-106 試験でみられた奏効率は、外国で実施した AP24534-10-201 試験に比べ概して高かった。

全試験で、ポナチニブの奏効率は高く、速やかに奏効に達し、MR の程度により示されるように深い奏効が得られ、その後の解析では奏効の持続がみられた。特に CP-CML 患者では PFS 及び OS は長かった。CP-CML 患者における MCyR 到達期間の中央値は、AP24534-10-201 試験で 84.0 日、AP24534-11-106 試験で 85.0 日であった。いずれの試験でも奏効持続期間の中央値は算出できなかった。追跡調査期間が最も長かった外国で実施した AP24534-07-101 試験（追跡調査期間の中

中央値は 42.5 ヲ月) では、CP-CML 患者で 24 ヲ月目まで奏効を維持している被験者の割合 (推定値) は 83.5%であった。AP24534-11-106 試験では、追跡調査期間の中央値は 16.3 ヲ月であり、CP-CML 患者で 12 ヲ月目まで奏効を維持している被験者の割合 (推定値) は 100%であった。

前治療に対する奏効は、以降の治療転帰の重要な予測因子であり、対象患者では通常良好ではない。しかし、ポナチニブの臨床試験では、ダサチニブ又はニロチニブによる前治療で MCyR が得られ又はそれ以上の結果が得られた被験者は、CP-CML 患者のわずか 4 分の 1 から 3 分の 1 であり、ポナチニブの投与により深い分子遺伝学的奏効が得られた。AP24534-11-106 試験では、CP-CML 患者の MMR 率が 38.2%、MR4 率が 25.5%、MR4.5 率が 19.9%であった。また、治療ライン (2 次治療~5 次治療) にかかわらず、被験者は奏効に達した。AP24534-11-106 試験では、CP-CML 患者の MCyR 率は、TKI による前治療の回数が 1 回であった被験者で 100%、2 回であった被験者で 66.7%、3 回であった被験者で 57.1%であった。しかし、TKI による前治療の回数が少ない被験者ほど奏効率が高い傾向がみられた。

ポナチニブを投与された被験者は多くの前治療を受けていたが、生存率は高かった。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者で、12 ヲ月目の無増悪生存率 (推定値) はそれぞれ 80.3%及び 81.1%であり、全生存率はそれぞれ 94.0%及び 100%であった。

部分集団解析では、年齢、性別、人種、BMI、診断からの期間、TKI による前治療の回数、及び組み入れ時の T315I 変異を含む遺伝子変異の状況にかかわらず、すべての部分集団で奏効率が高かった。しかし、年齢が低い患者、診断からの期間が短い CP-CML 患者、TKI による前治療の回数が少ない患者で、奏効率が高い傾向がみられた。T315I 変異を有する患者は変異のない患者に比べて奏効率が高かったが、AP24534-10-201 試験では T315I 変異を有する患者は変異のない患者に比べて年齢が低く、診断からの期間が短く、TKI による前治療の回数が少なく、用量強度が高かった。さらに、動脈の血管閉塞性事象を発現した患者の奏効率は、発現しなかった患者に比べて低くはなかった。性別、BMI 又は診断からの期間が短い進行期患者による奏効率の変動は大きくなかった。

これらの有効性の結果は、ポナチニブの試験すべてで同様にみられた。以上により、ダサチニブ又はニロチニブによる効果が不十分、ダサチニブ又はニロチニブに不耐容、又はその他の TKI による治療に適さない CML 又は Ph+ ALL を有する成人患者のようなアンメットメディカルニーズを有する患者で、ポナチニブの明確な有用性が示されている。

2.5.7.2 リスクの概要

難治性 Ph+白血病患者全 549 例を対象とした臨床試験 3 試験の結果により、ポナチニブの安全性プロファイルは十分に特定された。前治療に不耐容であった患者を含む難治性の患者で、全試験を通してポナチニブの安全性プロファイルは許容可能なものであった。

AP24534-11-106 試験のポナチニブの安全性は、外国で実施された AP24534-10-201 試験と質的に同様であった。AP24534-11-106 試験の追跡調査期間は短かったが、外国で実施した試験に比べ、他覚的な有害事象の発現率が高く、自覚的な有害事象の発現率が低かった。3 試験で最もよくみられた有害事象は、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の発現率は 62.3%であり、最もよくみられた重篤な有害事象 (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。ポナチニブ投与に伴うリスクとして、

肺炎、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、血管閉塞性事象が特定された。

投与中止に至った有害事象の発現率は AP24534-11-106 試験で 17.1%、AP24534-10-201 試験で 19.2%であり、いずれも 20%未満であった。投与中止に至った有害事象の発現率及び中止理由は両試験と同様であった。最もよくみられた投与中止に至った有害事象は血小板数減少（3 試験全体の発現率は 3.8%）であった。3 試験全体で、68 例（12.4%）の被験者が治験薬の最終投与後 30 日以内に又は治験薬と関連のある事象により死亡した。最もよくみられた死亡理由は新生物進行であった。

ポナチニブの安全性プロファイルで特徴的なものは血管閉塞性事象であり、これはポナチニブ投与に関連する最も重要な有害事象である。肺炎及び骨髄抑制を含む他の多くの有害事象がポナチニブによる治療開始後 3 ヶ月以内に発現したが、血管閉塞性事象は治療の後期に発現し、経時的に蓄積した。血管閉塞性事象の発現までの期間の中央値は AP24534-17-101 試験で 315.5 日、AP24534-10-201 試験で 222.0 日、AP24534-11-106 試験で 175.0 日であった。経時的な曝露量を考慮した場合、1 年あたりの曝露量で補正した血管閉塞性事象の発現率は、AP24534-10-201 試験（15.3%）及び AP24534-07-101 試験（16.8%）と比較して AP24534-11-106 試験（17.4%）でわずかに高かった。外国で実施した試験では、心血管リスクに関係する事象で動脈の血管閉塞性事象が最も多く認められた。しかし、AP24534-11-106 試験では心血管リスクは低かった。動脈の血管閉塞性事象の発現率は、AP24534-10-201 試験と比較して AP24534-11-106 試験で低かったが、この結果は投与期間に関係していると考えられ、投与の継続に伴い発現率が高くなる可能性がある。AP24534-10-201 試験又は AP24534-11-106 試験では、血管閉塞性事象を発現した被験者と発現しなかった被験者の生存状況が同様であったことから、血管閉塞性事象の発現は PFS 及び OS を悪化させないことが示された。AP24534-17-101 試験及び AP24534-10-201 試験の全体で、死亡に至った血管閉塞性事象が 5 例報告された。AP24534-11-106 試験では、死亡に至った血管閉塞性事象は報告されなかった。

部分集団解析では、ポナチニブの安全性プロファイルに、性別や T315I 変異の状況は有意に影響しないと考えられた。有害事象の発現率は全年齢グループで同程度であったが、年齢 65 歳以上の患者でグレード 3 以上の事象の発現率がわずかに高く、血管閉塞性事象の発現率が高かった。そのため、高齢が血管閉塞性事象のリスク増加因子の一つであることが示された。ポナチニブの臨床開発計画に組み入れられた全患者が 18 歳以上であり、小児患者を対象とした安全性の評価は実施していない。進行期患者の治験薬投与下で発現したの有害事象（TEAE）の発現率が CP-CML 患者に比べて総じて高かったが、この理由として、これらの被験者におけるより高い用量強度又はより進行した病期による可能性がある。

以上のように、ダサチニブ又はニロチニブの効果が不十分、ダサチニブ又はニロチニブに不耐容、又は他の TKI に適さない CML 又は Ph+ ALL を有する成人患者に対するポナチニブの安全性プロファイルが、国内及び外国で明らかにされた。日本で実施した AP24534-11-106 試験におけるポナチニブの安全性プロファイルは、外国で実施した他の 2 試験と同様であった。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。

2.5.7.3 CML 及び Ph+ ALL 治療におけるポナチニブの位置づけ

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ポナチニブの臨床的な位置づけは、以下に示す CML 及び Ph+ ALL 患者の治療である。

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であり、その後 2 次治療として投与された TKI に抵抗性又は不耐容である患者
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状態によりその他の TKI による治療が適さない患者
3. イマチニブを投与されたことがなく、1 次治療又は 2 次治療（又は両方）として投与されたダサチニブ（CML 又は Ph+ ALL）又はニロチニブ（CML）に抵抗性又は不耐容である患者

イマチニブは国内で 1 次治療の薬剤として承認されている。しかし、IRIS 試験の 8 年間の追跡調査では、約 45%の患者がイマチニブによる治療を中止している¹⁷。イマチニブが無効となった患者に対して、2 次治療としてダサチニブ又はニロチニブが使用される。しかし、これらの 2 次治療薬を投与された CP-CML 患者のうち、ダサチニブは 72 ヶ月間の追跡調査で 72%⁴⁹、ニロチニブは 24 ヶ月間の追跡調査で 61%⁵⁰が投与を中止している。AP-24534-11-106 試験及び AP24534-10-201 試験では、このようなダサチニブ又はニロチニブによる 2 次治療が無効である患者を対象にポナチニブを投与し、臨床的に意味のある奏効が認められた。このことから、このような臨床背景でのポナチニブの効果的な使用が示唆された。

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その他の 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)¹⁵を有する可能性がある。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, 販売名: タシグナ[®]), 胸水 (ダサチニブ, 販売名: スプリセル[®]), 消化器系事象 (ボスチニブ, 販売名: ボシュリフ[®])]。

国内では、多くの場合で CP-CML の 1 次治療として最初にダサチニブ又はニロチニブが投与されている (2.5.1.3.2 項)。しかし、ダサチニブによる 1 次治療は最短 24 ヶ月間の追跡調査で 23%⁵¹の CP-CML 患者が投与中止となり、ニロチニブ 300 mg 1 日 2 回投与による 1 次治療は 36 ヶ月間の追跡調査で 22%⁵²の CP-CML 患者が投与中止となった。1 次治療として使用されたダサチニブ又はニロチニブに抵抗性を示した患者に対し、その次の治療としてイマチニブを投与することを支持するデータはない。ポナチニブは、これらの患者における治療選択肢となる。

より新しい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 3 次治療としてのボスチニブとポナチニブを間接的に比較した結果、ボスチニブを投与された患者に比べてポナチニブを投与された患者で高い奏効率が得られ (ポナチニブ: MCyR 率 67%及び MMR 率 42%, ボスチニブ: MCyR 率 32%及び MMR 率 15%), 投与期間の中央値が長かった [ポナチニブ: 29.4 ヶ月 (範囲 0.2~39.2 ヶ月), ボスチニブ: 8.3 ヶ月 (範囲 0.2~51.8 ヶ月)]⁵³。ポナチニブ投与前にボスチニブを投与すると、ポナチニブ投与の奏効率

が低下した（AP24534-10-201 試験の 3 次治療 [107 例] での MCyR 率 64.5%，4 次治療 [143 例] での MCyR 率 46.9%，2.5.4.3.5.5 項）。ボスチニブの奏効率が低いこと，並びにポナチニブの奏効率が 3 次治療に比べて 4 次治療以降の治療ラインで低下することから，ボスチニブを 3 次治療として使用すると，より有効な治療を早期に受ける機会を失う可能性がある。

要約すると，ポナチニブは前治療薬に抵抗性又は不耐容である CML 患者若しくは再発又は難治性の Ph+ ALL 患者に対して投与されると考えられる。特に，ダサチニブ又はニロチニブの効果が不十分である患者又はダサチニブ又はニロチニブに不耐容である患者若しくはその他の TKI が適さない患者に対してポナチニブが用いられると考えられる。

2.5.7.4 結論

ポナチニブは第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）と第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）の統合データに基づいて 6 つの国/地域（米国，欧州，スイス，オーストラリア，イスラエル，カナダ）で承認されている。本申請資料，特にこの「臨床に関する概括評価」の中で示したデータ，更に日本で実施した AP24534-11-106 試験のデータから，以下の結果が得られた。

日本で実施した AP24534-11-106 試験の患者で，以下の結果が得られた。

- AP24534-11-106 試験の奏効率は，すべての病期で事前に定義した評価基準を満たし，かつそれを上回る結果が得られ，また外国での承認を支持した第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）の奏効率に比べて高かったことから，ポナチニブの有効性が認められた。
- 安全性では，AP24534-11-106 試験の安全性プロファイルは，外国で確立されたものと一致することが示され，得られた安全性結果は，外国で実施した AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験でみられた結果と質的に同様であった。
- TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である CML 患者及び再発又は難治性の Ph+ ALL 患者に対し，より好ましいベネフィット-リスクプロファイルが示された。

結論として，ポナチニブのベネフィット-リスク解析より，前治療薬に抵抗性又は不耐容である CML を有する成人患者，若しくは再発又は難治性の Ph+ ALL を有する成人患者におけるポナチニブのベネフィットがリスクを上回ることが示され，当該疾患に対するポナチニブ承認の根拠になると考えられる。

2.5.8 参考文献

- 1 Pinilla-Ibarz J, Bello C. Modern approaches to treating chronic myelogenous leukemia. *Curr Oncol Rep*. 2008 Sep;10(5):365-71.
- 2 Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M, Biondi A. Acute lymphoblastic leukemia. *Orphanet Encyclopedia* [serial on the Internet]. 2004: Available from: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf>.
- 3 Radich JP. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001 Feb;15(1):21-36.
- 4 Hazlehurst LA, Bewry NN, Nair RR, Pinilla-Ibarz J. Signaling networks associated with BCR-ABL-dependent transformation. *Cancer Control*. 2009 Apr;16(2):100-7.
- 5 Padmanabhan S, Ravello S, Curiel T, Giles F. Current status of therapy for chronic myeloid leukemia: a review of drug development. *Future Oncol*. 2008 Jun;4(3):359-77.
- 6 Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol*. 2014 Feb;164(4):536-45.
- 7 Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012.
- 8 Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009 Sep;22(3):295-302.
- 9 Au WY, Caguioa PB, Chuah C, Hsu SC, Jootar S, Kim DW, et al. Chronic myeloid leukemia in Asia. *Int J Hematol*. 2009 Jan;89(1):14-23.
- 10 Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006 Mar-Apr;56(2):106-30.
- 11 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29.
- 12 Leukemia & Lymphoma Society. Chronic myeloid leukemia, last accessed at <http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeducationmaterials/leukemia/pdf/cml.pdf> on 3 July 2012.
- 13 Perrotti D, Jamieson C, Goldman J, Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J Clin Invest*. 2010 Jul;120(7):2254-64.
- 14 Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013 Aug 8;122(6):872-84.
- 15 National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Version 1.2015 [accessed 22 June 2015].
- 16 O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):994-1004.

- 17 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.
- 18 Lucas CM, Wang L, Austin GM, Knight K, Watmough SJ, Shwe KH, et al. A population study of imatinib in chronic myeloid leukaemia demonstrates lower efficacy than in clinical trials. *Leukemia*. 2008 Oct;22(10):1963-6.
- 19 Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2542-51.
- 20 Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2531-41.
- 21 Bosulif[®] (bosutinib) [package insert]. New York, NY; Pfizer Inc; 2014.
- 22 Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2260-70.
- 23 Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2251-9.
- 24 Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4567-76.
- 25 Kantar Health. Treatment Architecture: Japan-Leukemia, Chronic Myelogenous. CancerMPact[®] Japan, 2013. V1.4, October 2014.
- 26 Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, et al. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res*. 2015 Jan;39(1):58-64.
- 27 Quintas-Cardama A, Cortes J. Therapeutic options against BCR-ABL1 T315I-positive chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*. 2008 Jul 15;14(14):4392-9.
- 28 Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 10;26(29):4806-13.
- 29 Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H, Yin CC, Shan J, O'Brien S, et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2007 Dec 1;110(12):4005-11.
- 30 Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, Reddy N, O'Brien S, Garcia-Manero G, et al. Characteristics and outcome of chronic myeloid leukemia patients with F317L BCR-ABL kinase domain mutation after therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2008 Dec 15;112(13):4839-42.
- 31 Nicolini FE, Corm S, Le QH, Sorel N, Hayette S, Bories D, et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi))-LMC GROUP. *Leukemia*. 2006 Jun;20(6):1061-6.

- 32 Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio A, et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA, 2006
- 33 Carter TA, Wodicka LM, Shah NP, Velasco AM, Fabian MA, Treiber DK, et al. Inhibition of drug-resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Aug 2;102(31):11011-6.
- 34 O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007 Oct 1;110(7):2242-9.
- 35 O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009 Nov 6;16(5):401-12.
- 36 Khorashad JS, Anand M, Marin D, Saunders S, Al-Jabary T, Iqbal A, et al. The presence of a BCR-ABL mutant allele in CML does not always explain clinical resistance to imatinib. *Leukemia*. 2006 Apr;20(4):658-63.
- 37 La Rosee P, Deininger MW. Resistance to imatinib: mutations and beyond. *Semin Hematol*. 2010 Oct;47(4):335-43.
- 38 Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H. Treatment selection after imatinib resistance in chronic myeloid leukemia. *Target Oncol*. 2009 Jan;4(1):3-10.
- 39 Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Cortes JE. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control*. 2009 Apr;16(2):122-31.
- 40 Muller MC, Cortes JE, Kim DW, Druker BJ, Erben P, Pasquini R, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood*. 2009 Dec 3;114(24):4944-53.
- 41 Hughes T, Saglio G, Branford S, Soverini S, Kim DW, Muller MC, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4204-10.
- 42 Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, Quintas-Cardama A, Faderl S, Estrov Z, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*. 2009 Nov 12;114(20):4361-8.
- 43 Giles F, J., le Coutre P, D., Bhalla K, N., Ossenkoppee G, Alimena G, Haque A, et al. 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). *Blood*. 2007;110:Abstract 1029.
- 44 Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Nicaise C, O'Brien S, Giles F, et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):497-9.
- 45 Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, Kim DW, Bhatia R, Bosly A, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia*. 2010 Jul;24(7):1299-301.

- 46 Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, Milojkovic D, Szydlo R, Khorashad JS, et al. 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. *Blood*. 2010 Dec 16;116(25):5497-500.
- 47 Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini CB, Baccarani M, Kim DW, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012 Feb 27.
- 48 Nicolini FE, Mauro MJ, Martinelli G, Kim DW, Soverini S, Muller MC, et al. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. *Blood*. 2009 Dec 17;114(26):5271-8.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 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.
- 53 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.