ブミンの中央値（範囲）は 43.1 g/L（23～52 g/L）であった。ステップワイズ法による共変量モデル構築の過程で，血清アルブミン値をポナチニブの CL/F の予測因子としてモデルに組み込み，変数減少ステップを行った後，全体のモデルに残した。血清アルブミン値が CL/F に及ぼす影響は以下の式で表される。血清アルブミン値と CL/F の関係を図 2.7.2-33 に示す。

$$CL/F = CL_{TV}/F * [Albumin/43]^{\theta CL/F,Albumin} * e^{\eta CL/F}$$

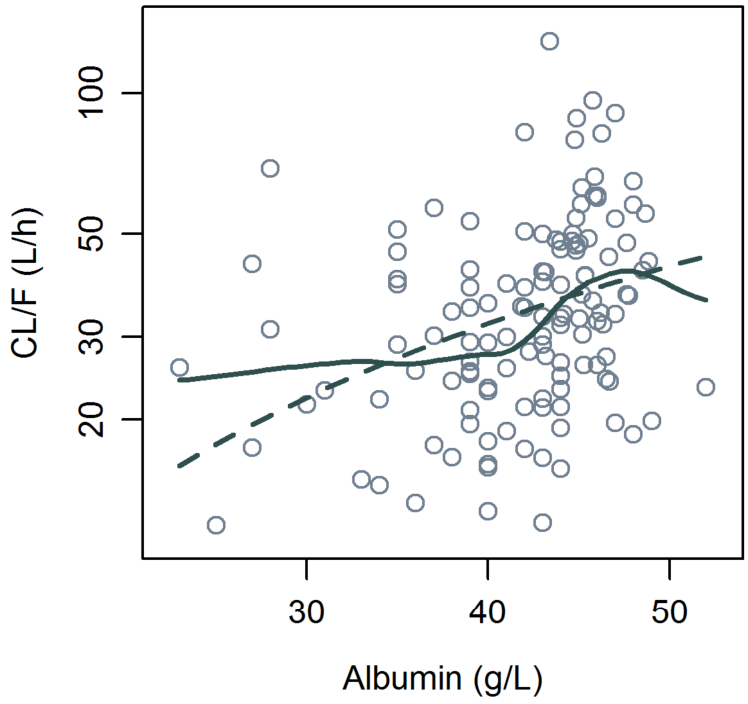


図 2.7.2-33　　ベースライン時の血清アルブミン値とポナチニブの CL/F（推定値）の関係

Notes: Estimates of individual parameter values are shown as open circles. The solid lines are Loess smooths. Dashed lines show the parameter-covariate relations as predicted by the final model.

アルブミン値による影響の指数（θCL/F，Albumin）は 1.07 と推定され，クリアランスはアルブミン値の増加に伴い増加することが示唆された。CL/F は，解析データセットの被験者のアルブミンの中央値（43 g/L）での CL/F（37.2 L/h）と比較して，アルブミン値が上限値 90 パーセンタイル値（47 g/L）では 40.9 L/h と 9.81%増加するのに対し，アルブミン値が下限値 10 パーセンタイル値（35 g/L）では 19.9%減少すると推定された。アルブミン値がクリアランスに及ぼす影響は限定的であり，臨床的に意味のあるものではないと考えられる。さらに，この影響は明らかに統計学的に有意であったが，蛋白結合率の変化に伴ってクリアランスが変化した場合に予測される徴候と比較すると，逆の徴候を示している。

[redacted] 年の最新の母集団 PK 解析でも，共変量解析でベースライン時の血清アルブミンと CL/F との間に統計学的に有意な関係が認められた。様々な範囲（低値，中等値，高値）の血清アルブミンが定常状態の C_{maxSS} と AUC_{24SS} に及ぼす影響を検討したシミュレーション結果を図 2.7.2-28

に示す（2.7.2.3.3.2 項を参照）。この解析では，被験者数が各区分でほぼ均等になるように血清アルブミンの分布を分けた。すなわち，低値アルブミンは 40 g/L 未満，中等値アルブミンは 40 g/L から 44.5 g/L の間，高値アルブミンは 44.5 g/L 超とした。ベースライン時の血清アルブミンの違いは，全被験者の曝露（C_{maxSS} 及び AUC_{24SS}）の幾何平均の 80～125%の区間から外れる要因とはならなかったことから，CL/F に対するベースライン時の血清アルブミンの影響は統計学的には有意であったものの臨床的意味はなく，これを考慮した投与量の調整は不要であると考えられた。

2.7.2.3.3.4　ポナチニブの薬物動態に影響を及ぼす外因性要因（食事及び薬剤）

(1)　食事の影響

食事の影響評価試験（AP24534-11-102 試験）では，健康被験者を対象にポナチニブ（錠剤）45 mg を単回経口投与し，食事の摂取（低脂肪食及び高脂肪食）がポナチニブの PK に及ぼす影響について評価を行った。評価可能な健康被験者 22 例における，空腹時投与，低脂肪食摂取後投与及び高脂肪食摂取後投与の C_{max} の幾何平均はそれぞれ 54.7，51.6 及び 51.5 ng/mL であり，$AUC_{0-\infty}$ の幾何平均はそれぞれ 1273，1244 及び 1392 h･ng/mL であった。ポナチニブの終末相の $t_{1/2}$ の平均値及び中央値は 23.4～24.7 時間の範囲であり，3 つの投与群間でいずれも差は認められなかった（図 2.7.2-34）。いずれの比較においても，推定された幾何平均の比の 90% CI は，ポナチニブ単回投与時のバイオアベイラビリティに対して臨床的に意味のある食事の影響がないと判断する基準である 80%～125%の範囲内であった。以上より，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（2.7.1「生物薬剤学試験及び関連する分析法」参照）。

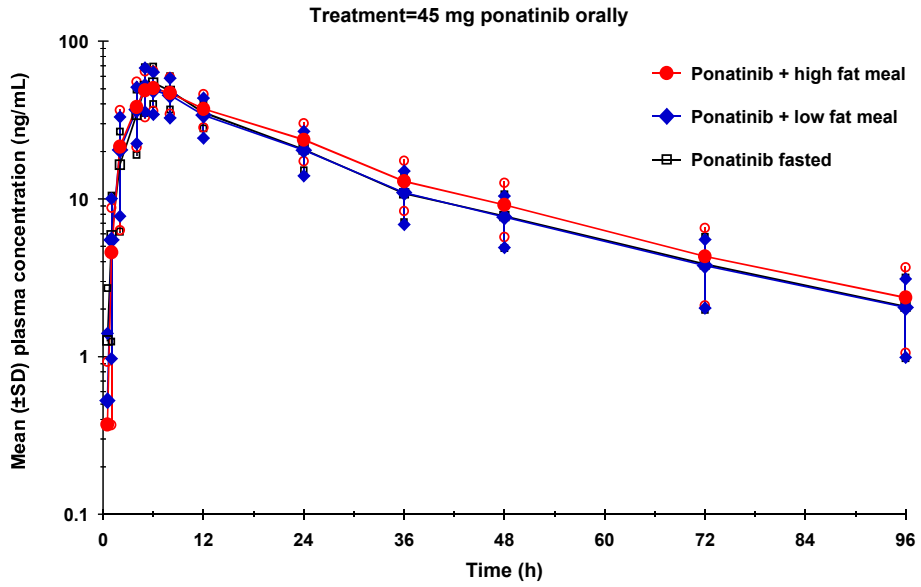


図 2.7.2-34　　空腹時及び食後（低脂肪食摂取及び高脂肪食摂取）の平均（±SD）血漿中ポナチニブ濃度-時間推移（対数線形スケール）（AP24534-11-102 試験）

(2) CYP3A 阻害薬又は誘導薬の影響

ポナチニブの代謝には主に CYP3A が関与することから，ヒト CYP3A の強力な阻害薬であるケトコナゾールを反復投与で併用投与したときのポナチニブの PK に及ぼす影響を評価する薬物相互作用試験（AP24534-11-103 試験）を実施した。ポナチニブ 15 mg 単回投与とケトコナゾール 400 mg の反復投与を併用投与したとき，ポナチニブの C_{max} 及び AUC はともにポナチニブ単独投与と比べ増加した。$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均の比はそれぞれ 78%，70%及び 47%増加し，ポナチニブの曝露量の上昇を示した。一方，CYP3A を介した代謝物（AP24567）の曝露量は約 70%低下した。全体として，本試験により，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），統計学的に有意な影響を及ぼすことが示された。ポナチニブを強力な CYP3A 阻害薬と併用する場合は，慎重に行う必要がある。

ヒトにおけるポナチニブの全体的なクリアランスに CYP3A が関与するとの上記の知見に基づき，CYP3A の強力な誘導薬であるリファンピシンの反復投与がポナチニブ単回投与の PK に及ぼす影響を評価する臨床試験（AP24534-11-107 試験）を実施した。全体として，評価可能な健康被験者 19 例の結果から，リファンピシンとの併用投与はポナチニブとその代謝物 AP24567 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。ポナチニブの C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比は，リファンピシンの併用によりそれぞれ約 42%，59%及び 62%減少し，ポナチニブ曝露量が低下した。ポナチニブ及び AP24567 の T_{max} に変化はなかった。AP24567 の C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均の比はそれぞれ約 222%，114%及び 93%増加し，AP24567 の曝露量の上昇を示した。ポナチニブ及び AP24567 のいずれも，$t_{1/2}$ の平均値が短縮した。ポナチニブの曝露低下によるリスクをベネフィットが上回らない限り，強力な CYP3A4 誘導薬をポナチニブと併用投与せず，CYP3A4 誘導薬の代替薬を考慮すべきと考えられた。

ポナチニブ 15 mg の単回投与とケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回投与との薬物相互作用試験（AP24534-11-103 試験）の結果，ポナチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均の比で 2 倍未満の増加が認められた。AP24534-11-103 試験で用いたケトコナゾールの投与レジメンの影響を検討するため，Simcyp による母集団生理学的薬物動態（PBPK）モデル法で，ケトコナゾールの異なる投与レジメン（400 mg 1 日 1 回と 200 mg 1 日 2 回，ポナチニブ投与前にケトコナゾールを複数日投与と 1 日投与）が，ポナチニブの PK に及ぼす影響を評価した。観察されたポナチニブーケトコナゾール間の相互作用は Simcyp の結果とよく一致した。 C_{max} 及び AUC の幾何平均の比は，実測値ではそれぞれ 1.47 及び 1.78 であったのに対し，予測値ではそれぞれ 1.49 及び 1.60 であり，ポナチニブとケトコナゾールの薬物相互作用（実測値）は Simcyp によってよく予測された。同様に，観察されたポナチニブーリファンピシン間の相互作用もよくシミュレートされた。C_{max} 及び AUC の幾何平均の比は，実測値ではそれぞれ 0.58 及び 0.37 であったのに対し，予測値ではそれぞれ 0.59 及び 0.49 であった。PBPK モデルを用いた解析の結果，ポナチニブをケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回又は 200 mg を 1 日 2 回反復投与と併用投与したとき，いずれのレジメンでも同様の相互作用を示すことが予測された。

(3) 胃内 pH を上昇させる薬剤の影響

In vitro データから，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。このため，胃内 pH を上昇させる薬剤［プロトンポンプ阻害薬（PPI），ヒスタミン H2 受容体拮抗薬，制酸剤］をポナチニブ経口投与と併用した場合，消化管におけるポナチニブの溶解性が低下し，ポナチニブの PK が変化する可能性がある。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する AP24534-12-108 試験を実施した。評価可能な 18 例における C_{max} の幾何平均は，ポナチニブ単独投与で 53.96 ng/mL，ポナチニブとランソプラゾールの併用投与で 40.67 ng/mL であり，併用投与により 25%減少した。ポナチニブの 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。C_{max} は，ポナチニブ単独投与で約 5 時間後，ポナチニブとランソプラゾールの併用投与で約 6 時間後に認められた。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は，ポナチニブ単独投与それぞれ 1089 h･ng/mL 及び 1222 h･ng/mL，ポナチニブとランソプラゾールの併用投与でそれぞれ 1010 h･ng/mL（幾何平均の比 92.77%）及び 1153 h･ng/mL（幾何平均の比 94.33%）であり，単独投与と比べ併用投与でわずかに減少した。両投与でのポナチニブの $t_{1/2}$ は同程度であった。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，臨床上の安全性及び有効性に関して重要ではないと考えられ，ポナチニブの用量調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た。

2.7.2.3.3.5 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

(1) CYP 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 µmol/L であった。ヒトにおける 45 mg 1 日 1 回投与での定常状態の C_{max} の幾何平均は 77.4 ng/mL（0.145 µmol/L）であった。最も低い IC_{50} 値は 5.2 µmol/L 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) 薬物輸送体の基質

In vitro データから，ポナチニブは P-gp 及び BCRP に対して阻害作用を示し，IC_{50} 値はそれぞれ 0.491 µmol/L 及び 0.013 µmol/L 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した場合，それらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。ポナチニブは BSEP に対しても弱い阻害作用を示したが，臨床的に意味のあるものではないと考えられる（IC_{50} 値

31.5 µmol/L）。ポナチニブは OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用は示さなかった。ポナチニブは OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OAT1，OAT3，OCT2 及び BSEP の基質ではなかった。

2.7.2.3.3.6　特別な患者集団

(1)　高齢者

高齢患者におけるポナチニブの PK を評価するための特別な試験は実施していない。ポナチニブの母集団 PK 解析から，年齢はポナチニブの CL/F における変動の予測因子である可能性が示唆された。22～85 歳の患者又は健康被験者から得た PK データを用いたモデルでは，ポナチニブの CL/F は年齢の増加に伴って減少することが示唆された。PK 解析データセットの被験者の年齢の中央値（48 歳）におけるクリアランス予測値が 37.2 L/h であるのに対し，年齢 70 歳の被験者におけるクリアランスは 30.5 L/h と予想され，18.1%の軽度減少を示した。

最新の母集団 PK 解析ではポナチニブの CL/F に対する年齢の単独の影響は認められなかった。そのため，年齢によってポナチニブ投与量を調整する必要はないと考えられた。

(2)　小児

小児患者集団におけるポナチニブの PK を評価するための試験は実施していない。CML 患者又はフィラデルフィア染色体陽性の血液悪性腫瘍を有する小児患者を対象としたポナチニブの小児試験が予定されており，その目的には，ポナチニブの血漿中 PK の評価が含まれている。

(3)　腎機能障害

AP24534-11-104 試験では，未変化体又はその代謝物として尿中に排泄された放射能はわずかであった（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 2 つの母集団 PK 解析の一部として，ベースライン時の血清クレアチニン値及びクレアチニンクリアランス推定値（Cockcroft-Gault 式）がポナチニブの PK に及ぼす影響を検討した。ポナチニブの [redacted] 年の初回の母集団 PK 解析では，被験者計 128 例のベースライン時の血清クレアチニン中央値（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推定値の中央値（範囲）は 105 mL/min（33.8～184 mL/min）であった。[redacted] 年の最新の母集団 PK 解析では，被験者計 244 例のベースライン時のクレアチニンクリアランス推定値の中央値（範囲）は 101 mL/min（33.8～184 mL/min）であった。この解析に含めた患者のうち，クレアチニンクリアランス推定値が 50 mL/min 未満であったのは 4 例のみであり，30 mL/min 未満の患者はいなかったが，この探索的解析において，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。様々な程度の腎機能障害患者に対し，ポナチニブの開始用量を調節する必要はないと考えられる。

(4)　肝機能障害

AP24534-11-104 試験において，糞便中排泄率は投与した放射線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。肝排泄がポナチニブの主排泄経路であるため，中等度～重度の肝機能障害のある患者では，血漿中ポナチニブ濃度が上昇する可能性が考えられる。臨床試験では，ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 2.5 倍以上，あるいは肝転移を認める場合は ULN の 5 倍以上の患者を除外した。また，ベースラインの血清総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以上の患者も除外した。肝機能障害がある場合におけるポナチニブの PK についてさらに理解するため，慢性肝機能障害患者及び背景因子がマッチする健康成人を対象に，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-[redacted]-109 試験）を実施した。肝機能障害患者全体では，ポナチニブの曝露量が上昇する傾向はみられなかったが，Child-Pugh 分類 B 群及び C 群の曝露量は健康被験者群よりも低かった。

ポナチニブの 2 つの母集団 PK 解析の一部として，ベースライン時の血清 ALT，AST 及び血清総ビリルビンの影響を検討した。ポナチニブの母集団 PK 解析に含めた被験者計 128 例におけるベースライン時の血清 AST 及び ALT の中央値（範囲）は，それぞれ 21.8 U/L（7.8～93 U/L）及び 24.4 U/L（14～131 U/L）であった。ベースライン時の血清ビリルビンの中央値（範囲）は 8.1 µmol/L（1.7～23.9 µmol/L）であった。[redacted] 年の最新の母集団 PK 解析では，被験者計 244 例のベースライン時の血清 ALT 及び血清ビリルビンの中央値（範囲）はそれぞれ 26 U/L（7.8～188 U/L）及び 8.55 µmol/L（1.71～54 µmol/L）であった。この探索的解析において，これら肝機能の間接的パラメータはそれぞれポナチニブの 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考えられた。

2.7.2.4 参考文献

1. Bjornsson TD, Wagner JA, Donahue SR, et al. A review and assessment of potential sources of ethnic differences in drug responsiveness. J Clin Pharmacol 2003 Sep;43(9)943-67.
2. Yasuda SU, Zhang L, and Huang SM. The role of ethnicity in variability in response to drugs: focus on clinical pharmacology studies. Clin Pharmacol Ther 2008 Sep;84(3) 417-23. doi: 10.1038/clpt.2008.141. Epub 2008 Jul 9.

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）

2.7.3 臨床的有効性

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.3 臨床的有効性 6

2.7.3.1 背景及び概観 6

2.7.3.1.1 臨床的有効性試験の概要 7

2.7.3.1.1.1 難治性の Ph+陽性白血病患者を対象とした臨床試験の主要な試験デザイン 10

2.7.3.1.1.2 難治性の Ph+白血病患者を対象とした臨床試験の統計学的考察 13

2.7.3.2 個々の試験結果の要約 26

2.7.3.2.1 第 I 相試験：AP24534-07-101 試験 26

2.7.3.2.2 第 II 相ピボタル試験：AP24534-10-201 試験 28

2.7.3.2.3 国内第 I/II 相試験：AP24534-11-106 試験 31

2.7.3.2.3.1 ベイズ解析による主要評価項目 33

2.7.3.2.4 第 III 相一次治療試験：AP24534-12-301 試験（参考資料） 36

2.7.3.2.5 個々の試験の結果 37

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 38

2.7.3.3.1 試験対象集団 38

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 40

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及びベースラインの特性 41

2.7.3.3.1.3 疾患特性及び前治療 43

2.7.3.3.1.4 ベースライン時の変異状況 48

2.7.3.3.1.5 試験対象集団の概要 50

2.7.3.3.2 全試験の有効性の結果の検討 51

2.7.3.3.2.1 CP-CML 患者における有効性 51

2.7.3.3.2.2 進行期フィラデルフィア染色体陽性白血病患者における有効性 53

2.7.3.3.2.3 全試験の有効性結果の要約 58

2.7.3.3.3 部分集団別の結果の比較 58

2.7.3.3.3.1 内因性因子 58

2.7.3.3.3.2 外因性要因 71

2.7.3.3.3.3 部分集団別の結果の概要 71

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床的な情報の解析 73

2.7.3.4.1 第 I 相及び第 I/II 相試験における第 II 相試験推奨用量の決定 73

2.7.3.4.1.1 第 I 相試験（AP24534-07-101 試験） 73

2.7.3.4.1.2 国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106 試験） 74
2.7.3.4.2 ポナチニブ奏効と用量の関連 74
2.7.3.4.2.1 奏効に影響を及ぼす因子の多変量解析（AP24534-10-201 試験） 75
2.7.3.4.2.2 奏効とポナチニブ開始用量の関連 79
2.7.3.4.2.3 ポナチニブ減量後の奏効の達成及び維持 83
2.7.3.4.3 推奨用法・用量に関する情報の要約 88
2.7.3.5 奏効の持続，耐薬性 90
2.7.3.5.1 奏効持続期間 90
2.7.3.5.1.1 CP-CML 患者における奏効持続期間 90
2.7.3.5.1.2 進行期フィラデルフィア染色体陽性白血病患者における奏効持続期間 94
2.7.3.5.2 無増悪生存期間及び全生存期間 97
2.7.3.5.2.1 CP-CML 患者における無増悪生存期間及び全生存期間 97
2.7.3.5.2.2 進行期フィラデルフィア染色体陽性白血病患者における無増悪生存期間及び全生存期間 101
2.7.3.5.3 効果の持続の要約 105
2.7.3.6 付録 106
2.7.3.7 参考文献 107

略号一覧

略号	省略していない表現
ALL	acute lymphoblastic leukemia，急性リンパ性白血病
AML	acute myeloid leukemia，急性骨髄性白血病
AP	accelerated phase，移行期
BCR-ABL	Breakpoint cluster region-Abelson
BMI	body mass index，体格指数
BP	blast phase，急性転化期
CCyR	complete cytogenetic response，細胞遺伝学的完全奏効
CHR	complete hematologic response，血液学的完全奏効
CI	confidence interval，信頼区間
CML	chronic myelogenous leukemia，慢性骨髄性白血病
CP	chronic phase，慢性期
CRF	case report form，症例報告書
CRKL	Crk-like protein
CSR	clinical study report，治験の総括報告書
CTD	common technical document，コモン・テクニカル・ドキュメント
DLT	dose limiting toxicity，用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FLT3	FMS-like tyrosine kinase-3，Fms 様チロシンキナーゼ-3
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
MTD	maximum tolerable dose，最大耐量
NEL	no evidence of leukemia，白血病の証拠なし
OS	overall survival，全生存期間
PCyR	partial cytogenetic response，細胞遺伝学的部分奏効
PD	Pharmacodynamic(s)，薬力学
Ph+	philadelphia chromosome positive，フィラデルフィア染色体陽性
PFS	Progression-free survival，無増悪生存期間
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
RP2D	recommended phase 2 dose，第 II 相部分の推奨用量

TKI	tyrosine kinase inhibitor，チロシンキナーゼ阻害薬
WHO	World Health Organization，世界保健機関

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

慢性骨髄性白血病（CML）はクローン性の骨髄増殖性疾患であり，成人白血病患者の約 15%～20%を占める[1, 2]。CML の根本的原因は，breakpoint cluster region - abelson（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生じる。この染色体異常はフィラデルフィア染色体と呼ばれ, CML 患者全体の約 95%, 成人急性リンパ性白血病（ALL）患者の約 20%～25%に認められる[3, 4]。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[5]（。

国内でフィラデルフィア染色体陽性（Ph+）白血病患者の治療薬として承認されているチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）は，第一世代薬のイマチニブ，第二世代薬のダサチニブ，ニロチニブ及びボスチニブの 4 剤である。最近の試験から，イマチニブに比べてダサチニブ及びニロチニブの効力及び有効性が高いことが示されたが，既承認 TKI では細胞遺伝学的奏効が得られない，抵抗性患者及び新規診断患者が多く存在する。重要な点として，抵抗性及び不耐容は依然として CML 治療における重大な課題となっている。最も解明されている TKI 抵抗性機序は，BCR-ABL 変異の発生である。特によくみられる変異の一つはゲートキーパー変異と呼ばれる T315I 変異であり，すべての既承認 TKI に対し一様に抵抗性が生じる。治療が無効となった患者のすべてが抵抗性変異を保有しているわけではなく，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，これらについてはほとんど解明されていない。

国内では，従来の治療法（インターフェロン，シタラビン又は造血幹細胞移植等）を除き，第二世代 TKI が無効となった患者に対する承認されている治療の選択肢はない。

Ariad 社は, 世界規模の課題である第一世代及び第二世代 BCR-ABL 阻害薬である TKI に対する抵抗性に対処するため，新規合成 TKI の経口投与製剤であるポナチニブを開発した。ポナチニブはコンピュータを用いた，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。ポナチニブは，野生型 BCR-ABL に加え，抵抗性を生じさせる蛋白質の構造変異（すべての既承認 BCR-ABL 阻害薬に抵抗性を生じさせる T315I 変異体を含む）を阻害することを特に目的として設計された。設計上の重要な特徴は, ABL キナーゼ領域との複数の作用点を組み込んだことである。これにより，全体的に結合親和性が均一に分散される。その結果，ABL への高親和性結合とそれに伴う高い効力が得られるだけでなく，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くなる。第 2 の重要な構造的特徴は炭素間三重結合である。これによって，I315 側鎖との生産的な疎水性接触が生じ，T315I 変異酵素が阻害される[6]。

これまでに，第 I 相試験（AP24534-07-101 試験），第 II 相試験（AP24534-10-201 試験）及び第 I/II 相試験（日本人患者を対象とした AP24534-11-106 試験）の 3 試験から，難治性の Ph+白血病患者におけるポナチニブの有効性成績が得られた。このほかに，第 III 相試験（AP24534-12-301 試験）が慢性期（CP）-CML と新たに診断された患者を対象として開始されたが，早期中止となった。

2.7.3.1.1　　臨床的有効性試験の概要

CP-CML 患者及び進行期患者［移行期（AP）-CML，急性転化期（BP）-CML 及び Ph+ ALL 患者］を含む Ph+白血病患者を対象に臨床試験 4 試験を実施した。このうち，進行中の 3 試験は，T315I 変異を有する患者を含む難治性の患者を対象にポナチニブの抗白血病活性及び有効性を検討する試験である。中止した 1 試験は CP-CML 新規診断患者を対象とした第 III 相試験（参考資料として，2.7.3.2 項で考察する）である（表 2.7.3-1）。これらの試験は，国内外の承認申請に用いるため，規制当局の助言に従って，順次，先行する試験のデータを踏まえて開始した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で，Ariad 社が治験依頼者として実施した臨床試験である AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験で，難治性の Ph+白血病患者 549 例［CP-CML 患者 330 例及び進行期患者 219 例（AP-CML 患者 96 例, BP-CML 患者 74 例及び Ph+ ALL 患者 49 例）］にポナチニブが投与された。さらに，AP24534-12-301 試験では，試験中止までに CP-CML 新規診断患者 155 例がポナチニブを投与された。

非臨床試験の結果で，ポナチニブが，野生型又は変異型 BCR-ABL に起因する抵抗性及び難治性の白血病並びに FMS 様チロシンキナーゼ-3（FLT3）を発現した急性骨髄性白血病（AML）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）（AML 患者 12 例を含む）を実施した。第 I 相試験では，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用いる推奨用量を確立することを主要目的とした。また，非臨床試験の結果から，BCR-ABL 阻害作用を得るために必要な血漿中トラフ濃度の閾値が 40 nM であると示唆された（2.6.2「薬理試験の概要文」）ため，40 nM の血漿中トラフ濃度が得られる用量を特定することも目的とした。

ヒトを対象とした最初の第 I 相用量設定試験（AP24534-07-101 試験）において，複数の治療歴を有し，既承認 TKI（本試験の組み入れ時点の既承認 TKI はイマチニブ，ダサチニブ及びニロチニブ）に抵抗性を示す Ph+白血病患者集団で，ポナチニブの MTD が確立され，臨床効果が認められた。最初の 28 日間投与サイクル（サイクル 1）でみられた用量制限毒性（DLT）に基づき，その後実施する試験における第 II 相部分の推奨用量（RP2D）は 45 mg 1 日 1 回経口投与と決定された。薬物動態（PK）データから，30 mg/日以上の用量で，非臨床試験の結果に基づきすべての TKI に抵抗性を示す BCR-ABL 変異体に阻害作用を示す推定濃度である 40 nM を超える定常状態の血漿中トラフ濃度が得られた。

以上に基づき，CP-CML，AP-CML，BP-CML 又は Ph+ALL の成人患者のうち，TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である，若しくは T315I 変異を有する患者を対象に，第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）を計画した。本試験は，全病期の難治性 CML 及び Ph+ALL 患者並びに第一世代及び第二世代 TKI の両方に抵抗性になる変異を有する患者に対して有効性及び良好なベネフィットリスクを確立し，米国及び欧州を含む複数の地域においてポナチニブを承認に導いた。特に CP-CML 患者では，奏効率が高く，ベースライン時における遺伝子変異の有無及び種類を問わず，速やかかつ持続的な深い奏効が認められた。

第 I/II 相試験（AP24534-11-106 試験）は，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議の上，T315I 変異を有する患者を含む，全病期の難治性の Ph+白血病を有する成人日本人患者

を対象として，第 I 相部分において，日本人患者の PRP2D を確認すること，及び AP24534-10-201 試験で示された有効性及び安全性を確認することを目的として実施された。第 II 相部分では，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た。

表 2.7.3-1　　Ph+白血病患者を対象としたポナチニブの有効性評価試験の概要

試験番号	開発の相	治験の標題	対象被験者	用量・用法	治験の状況
AP24534-07-101 https://www.clinicaltrials.gov NCT00660920 評価資料 実施地域：外国	第 I 相	A Phase 1 Dose Escalation Trial to Determine the Safety, Tolerability and Maximum Tolerated Dose of Oral AP24534 in Patients with Refractory or Advanced Chronic Myelogenous Leukemia and Other Hematologic Malignancies	難治性又は進行性 CML，及びその他の血液悪性腫瘍を有する成人患者（年齢 18 歳以上）	2～60 mg の用量漸増での 1 日 1 回経口投与	2008 年 6 月 5 日開始 81 例（このうち Ph+患者 65 例） [redacted] 年[redacted] 月に組み入れ終了 データカットオフ時点（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で 24 例が継続中
AP24534-10-201 （PACE） https://www.clinicaltrials.gov NCT01207440 https://clinicaltrialsregister.eu EudraCT 2010-020414-28 評価資料 実施地域：外国	第 II 相	A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia	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 CP-CML，AP-CML，BP-CML 又は Ph+ ALL の成人患者（年齢 18 歳以上）	45 mg 1 日 1 回経口投与	2010 年 9 月 17 日開始 449 例 [redacted] 年[redacted] 月に組み入れ終了 データカットオフ時点（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で 172 例が継続中
AP24534-11-106 （国内第 I/II 相） NCT01667133 評価資料 実施地域：日本	第 I/II 相	Phase 1/2 multi-center, open-label, study of ponatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia (CML) who have failed dasatinib or nilotinib or Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) who failed prior tyrosine kinase inhibitors (TKIs)	抵抗性又は不耐容のため，ダサチニブ又はニロチニブが無効であった CML（CP，AP 又は BP），若しくは TKI による前治療が無効であった Ph+ ALL を有する日本人の成人患者（年齢 18 歳以上）	30 mg 1 日 1 回投与 30 mg 投与の安全性が確認された場合，45 mg 1 日 1 回投与に増量。3 例では PK 評価のため，15 mg 1 日 1 回 7 日間投与後，45 mg 1 日 1 回投与に増量	2012 年 7 月 31 日開始 35 例 [redacted] 年[redacted] 月に組み入れ終了 データカットオフ時点（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で 13 例が継続中
AP24534-12-301 (phase 3, EPIC) NCT01650805 EudraCT 2012-001355-38 参考資料 実施地域：外国	第 III 相	A Phase 3 randomized, open-label study of ponatinib versus imatinib in adult patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase	新たに CP-CML と診断され，イマチニブ，ダサチニブ又はニロチニブによる前治療を受けていない成人患者（年齢 18 歳以上）	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	2012 年 8 月 13 日開始 307 例 [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止 データカットオフ時点は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 有害事象の情報は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に更新

ALL=急性リンパ性白血病，AP=移行期，BP=急性転化期，CML=慢性骨髄性白血病，CP＝慢性期，NCT=National Clinical Trial，Ph+=フィラデルフィア染色体陽性

2.7.3.1.1.1　難治性の Ph+陽性白血病患者を対象とした臨床試験の主要な試験デザイン

本申請の予定適応症の論拠となる臨床試験 3 試験の主要な試験デザインを表 2.7.3-2 に示す。これらの 3 試験はいずれも，規制当局の助言に従い，国内外における承認の論拠となるよう計画された。AP24534-07-101 試験は第 I 相用量漸増試験であり，米国で進行中である。AP24534-11-106 試験は用量漸増の第 I 相部分を含む第 I/II 相試験であり，日本で進行中である。AP24534-10-201 試験は第 II 相ピボタル試験であり，北米，欧州及びアジア太平洋地域を含む複数の地域で進行中である（日本は含まれていない）。3 試験はいずれも被験者の登録は完了しており，試験を継続中の全被験者の追跡調査期間は 12 ヵ月を超えている。

3 試験はいずれも，難治性又は T315I 変異を有する Ph+白血病の成人患者を対象とした，単一群，非盲検試験である（AP24534-07-101 試験では，AML 及びその他の血液悪性腫瘍の患者も対象とした）。3 試験とも，いずれかの病期（CP-CML，AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL）の患者を組み入れた。また，T315I を含む BCR-ABL 変異の有無は問わなかった。登録された患者のうち，CP-CML 患者が最も長期間試験を継続し，被験者数が最も多かった。CP-CML 患者に比べて AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者の被験者数は少なかった。組み入れ基準は TKI による前治療に抵抗性又は不耐容，若しくは T315I 変異を有することを必須とした。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者では，ダサチニブ又はニロチニブによる前治療歴を必須とした。Ph+患者の主要な組み入れ基準は，年齢 18 歳以上，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）が 2 以下，腎機能，肝機能及び心機能に異常がないことなど，3 試験で同様であった。

3 試験とも，CP-CML 患者及び進行期患者では標準的な診断基準及び有効性評価基準を用いた。有効性の主要評価項目は，CP-CML 患者では細胞遺伝学的大奏効（MCyR），進行期患者では血液学的大奏効（MaHR）とした。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では，奏効に関する評価時点を治験実施計画書及び統計解析計画書で規定した。両試験の CP-CML 患者では，治験薬投与開始後 12 ヵ月までの MCyR を評価した。国内の製造販売承認申請に含める AP24534-11-106 試験では，CP-CML 患者の主要評価項目（MCyR 率）の評価期間は，当初，米国及び欧州での初回申請に含めた AP24534-10-201 試験での初回報告時の追跡調査期間と同程度の期間として，6 ヵ月以上の追跡調査期間を予定していた。しかし，2013 年 10 月の Ariad 社による減量推奨後，安全性及び有効性に関するより広範囲の評価を実施するために追跡調査期間を 12 ヵ月とした。主要評価項目の感度解析は，投与開始後 6 ヵ月までのデータを用いて実施した。進行期患者での主要評価項目は，両試験とも 6 ヵ月までの MaHR 率とした。AP24534-07-101 試験では，有効性の主要評価項目及び評価時点を事前に規定しなかったが，他の 2 試験と同様に CP-CML 患者は 12 ヵ月までの MCyR 率，進行期患者は 6 ヵ月までの MaHR 率の解析を行った。全 3 試験で，投与開始後に得られた最良効果を評価した。その他の有効性副次評価項目として，血液学的奏効，細胞遺伝学的奏効，分子遺伝学的奏効，奏効到達期間（奏効例のみ），奏効持続期間，無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を全 3 試験で評価した。奏効率については，抵抗性又は不耐容である患者と変異を有する患者別の検討も行った。3 試験のいずれも，標準的な奏効の定義を用いた[7]。

各治験実施施設において，従来の分染法により 20 個の細胞分裂中期の細胞の細胞遺伝学的評価を実施した。分子遺伝学的奏効検査は，3 試験とも同一の中央検査機関で実施し，ABL 転写物に

対する BCR-ABL 転写物の割合は国際単位で報告した。ベースライン時の変異検査は，全 3 試験で同一の中央検査機関で同一の方法により実施した。

第 I 相部分を含む 2 試験（AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験）は，RP2D を決定するため，ポナチニブの用量を漸増するデザインであった。両試験とも，検討した各用量の PK データを用いて RP2D を確認し，45 mg を RP2D として決定した。全 3 試験にて，開始用量 45 mg は評価され，AP24534-10-201 試験で評価した開始用量は 45 mg のみであった。これまでに，AP24534-10-201 試験の全 449 例を含む患者に開始用量 45 mg が投与され，これよりも低い開始用量で投与されたのは，第 I 相部分を含む 2 試験の少数の被験者のみであり，その多くは RP2D 決定後に増量した。

全 3 試験で，ファーマコジェノミクスマーカー（新規 BCR-ABL 変異の発現）の検討も実施した。薬力学（PD）マーカー［Crk-like protein（CRKL）リン酸化］は，AP24534-07-101 試験のみで評価した。

全 3 試験は，因果関係がある毒性に関する同様な減量基準が設定されていた［詳細は AP24534-07-101 試験　治験の総括報告書（CSR）Appendix 16.1.1：添付資料番号 5.3.5.2-2，AP24534-10-201 試験 CSR Appendix 16.1.1：添付資料番号 5.3.5.2-4, AP245-11-106 試験 CSR Appendix 16.1.1：添付資料番号 5.3.5.2-3 に示す）。ポナチニブの臨床開発計画全体で，血管閉塞性事象の蓄積が認められたため, 2013 年 10 月に Ariad 社は奏効達成例における減量推奨を全 3 試験に適用した。

検討した疾患の種類及びベネフィット−リスクに基づき, ポナチニブの臨床試験を継続中の全被験者で減量するよう Ariad 社は推奨した。

CP-CML 新規診断患者を対象とした試験を含む全 4 試験（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験及び AP24534-12-301 試験）で，治験責任医師に対し，以下の基準に従い被験者の用量を減量するよう推奨した。

- MCyR（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験）又は分子遺伝学的大奏効（MMR）（AP24534-12-301 試験）に到達した CP-CML 患者は 15 mg に減量し，奏効を示さなくなった場合には 30 mg まで増量する
- その他の被験者では，30 mg に減量する

患者の CML の特徴，BCR-ABL 変異の状況及び心血管リスクを考慮し，治験責任医師の判断により，その他の用量に調整することを許容された。

表 2.7.3-2　　難治性の Ph+白血病患者を対象とした有効性評価試験の主要な試験デザイン

	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
投与群	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 で増量（被験者内増量）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 で増量（被験者内増量）し，1 日 1 回経口投与とした。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	日本の 12 施設
対象患者	難治性の血液悪性腫瘍患者：Ph+ 白血病（CP-CML，AP-CML，BP-CML，Ph+ ALL），AML 及びその他の血液悪性腫瘍患者	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よる前治療に抵抗性又は不耐容，若しくは 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, 若しくは TKI による前治療が無効な Ph+ ALL 患者
主要目的	難治性の血液腫瘍患者を対象にポナチニブ経口投与の MTD 及び推奨用量を決定する	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+白血病患者を対象にポナチニブの有効性を評価する	第 I 相：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 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よる前治療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ポナチニブ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. ポナチニブの抗白血病活性の潜在的ファーマコジェノミクスマーカー

表 2.7.3-2　　難治性の Ph+白血病患者を対象とした有効性評価試験の主要な試験デザイン（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	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. 初回投与前 21 日以内に化学療法又は 14 日以内に治験治療を受けていない者 4. QTcF が 450 ms 未満である者 5. 臓器機能に異常がなく，ECOG PS が 2 以下である者	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. 従来の分染法により 20 個の細胞分裂中期の細胞遺伝学的評価を実施した者（CP-CML） 4. 組み入れ前 7 日以内に TKI による治療又は 28 日以内に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	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 日以内にインターフェロン，シタラビンの投与又は免疫療法，若しくは 28 日以内に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 日以内に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 時間以内にコルチコステロイド又は 7 日以内に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

＜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

2.7.3.1.1.2　難治性の Ph+白血病患者を対象とした臨床試験の統計学的考察

(1)　各試験の統計解析計画及び症例数の設定

(a)　AP24534-07-101 試験

進行中の第 I 相試験である本試験の目的は，難治性又は進行性の血液悪性腫瘍患者を対象に，

ポナチニブの MTD 及び RP2D を決定することであった。そのため，本試験では症例数の算出は行わず，統計学的考察ではなく臨床的考察により設定した。本試験は，単群，非盲検，段階的，3+3 デザインを用いた用量漸増試験であり，各コホートに 3 例以上を組み入れた。Modified accelerated dose escalation（加速用量漸増法）に従い 60 mg 1 日 1 回まで増量した。それぞれの血液悪性腫瘍で確立され，公表されている基準 [7] に従い，ポナチニブ投与による最良効果，血液学的奏効，細胞遺伝学的奏効及び分子遺伝学的奏効を検討した。

(b) AP24534-10-201 試験

本試験は，ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容（抵抗性/不耐容コホート），若しくは T315I 変異型の BCR-ABL を有する（T315I コホート）Ph+白血病患者を対象とした，多施設共同，単群，非盲検，国際共同第 II 相試験であり，進行中である。第 I 相試験で決定された RP2D に従い，すべての被験者が開始用量 45 mg で 1 日 1 回投与された。被験者は，組み入れ時の病期診断に加え，ダサチニブ又はニロチニブによる前治療に対する抵抗性又は不耐容，T315I 変異の有無に基づき，6 コホートに割り付けられた。各コホートの予定被験者数及び組み入れ被験者数を表 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-3　　各コホートの計画及び実際の組み入れ被験者数（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.＞

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

Note: Five 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.

本試験の 6 コホートは，それぞれが異なる患者集団であるため，各コホートで異なる主要評価項目を設定し，各コホートで別々に有効性解析を実施した。

各コホートについて別々に解析を実施したため，多重性の調整は行わなかった。

症例数の設定：コホート A 及び B（CP-CML 患者）

CP-CML 患者（コホート A 及び B）の主要評価項目は MCyR とした。MCyR は，試験薬の投与開始から 12 ヵ月までに細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）又は細胞遺伝学的部分奏効（PCyR）に到達した場合と定義した。

コホート A（CP-CML 患者，抵抗性/不耐容）の MCyR 率の閾値奏効率は 20%に設定した。コホート A の MCyR 率の期待奏効率は 35%に設定した。いずれのコホートでも，有意水準は 0.05 とした。コホート A の被験者数を 100 例とした場合，下限が 20%を超え，上限が 35%を超える正確

な 95%信頼区間（CI）を得るためには，29 例以上の奏効例（CCyR 又は PCyR）が必要であった。コホート A の被験者数を 100 例とした場合，MCyR 率の閾値奏効率 20%と MCyR 率の期待奏効率 35%を識別する検出力は 85%以上となった。

コホート B（CP-CML 患者，T315I 変異）の MCyR 率の閾値奏効率は 10%に設定した。MCyR 率の期待奏効率は 35%に設定した。コホート B の被験者数を 60 例とした場合，下限が 10%を超え，上限が 35%を超える正確な 95%CI を得るためには，14 例以上の奏効例が必要であった。コホート B の被験者数を 60 例とした場合，MCyR 率の閾値奏効率 10%と MCyR 率の期待奏効率 35%を識別する検出力は約 98%となった。

症例数の設定：コホート C～F（進行期患者）

コホート C～F（AP-CML 患者及び BP-CML/Ph+ ALL 患者）の被験者数は，各コホートで同様の考察に基づき設定した。これらのコホートにおける評価項目は MaHR とした。MaHR は，試験薬の投与開始から 6 ヵ月目までに血液学的完全奏効（CHR）又は白血病の証拠なし（NEL）に到達した場合と定義した。MaHR 率の閾値奏効率は 10%，MaHR 率の期待奏効率は 30%と設定した。コホート C～F の被験者数を 40 例とした場合，下限が 10%を超え，上限が 30%を超える正確な 95%CI を得るためには，9 例以上の奏効例が必要であった。各コホートの被験者数を 40 例とした場合， MaHR 率の閾値奏功率 10%と MaHR 率の期待奏効率 30%を識別する検出力は約 89%となった。

症例数の設定

治験組み入れ時に 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。T315I 変異検査の結果に基づき，抵抗性/不耐容コホート（病期に応じて，コホート A，C 又は E）又は T315I 変異コホート（病期に応じて，コホート B，D 又は F）に割り付けた。そのため，T315I 変異の相対的保有率及び T315I 変異検査計画によって，組み入れ及び病期に対応するコホートへの割り当てが関連付けられた。

組み入れ状況から，抵抗性又は不耐容である患者は T315I 変異を有する患者に比べて多いことが示された。このため，変異検査計画に従うと，T315I 変異を有する患者に比べて抵抗性又は不耐容である患者が相対的に多く組み入れられる可能性があると判断した。したがって，コホート A，C 及び E は，T315I 変異コホートであるコホート B，D 及び F よりも先に目標組み入れ被験者数に達すると予想された。本試験の科学的目的の達成には，T315I 変異コホート（及び全コホート）の組み入れ目標を達成する必要があるため，T315I 変異を有する患者の目標組み入れ被験者数を達成するためには，登録被験者数を超える抵抗性/不耐容コホート（コホート A，C 及び E）の組み入れが必要と予想された。

以上から，T315I 変異コホートの目標症例数を達成するのに必要な総組み入れ被験者数を決定し， T315I 変異コホートの予定症例数を確保するために最大 450 例の登録を許容するように治験実施計画書を改訂した。

AP-CML 患者の T315I 変異コホート（コホート D）は目標登録例数に達することができず，本コホートの目標症例数 40 例に対し，実際の登録例数は 18 例であった。AP-CML は新たに発現す

ることは稀で多くは CP-CML から進展するため，コホート D の組み入れ被験者数は，疾患の疫学及び病理を反映している。T315I 変異を有する CP-CML 患者の生存期間の中央値は 2 年未満であることから，その多くは AP-CML への進展しないことが見込まれる。抵抗性又は不耐容である CP-CML 患者の生存期間は T315I 変異を有する CP-CML 患者よりも長いため，この患者集団においては，抵抗性又は不耐容である AP-CML 患者に比べて T315I 変異を有する AP-CML 患者が少ない。そのため，登録期間を延長しても，T315I 変異を有する AP-CML 患者の目標症例数の達成は難しいと考えられたことから，各コホートの組み入れ被験者数ではなく，総組み入れ例数（目標症例数 320 例に対し，実際の症例数 449 例）に基づき，組み入れを終了することとした。その他のコホートでは，いずれも目標症例数を超え，CP-CML 患者及び AP-CML 患者の抵抗性/不耐容コホートと T315I 変異コホートの相対比率は基本的に同一であった（T315I 変異と抵抗性/不耐容の比率が 1：4）。

(c) AP24534-11-106 試験

本試験は，ダサチニブ又はニロチニブによる前治療が無効な 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，非盲検試験であり，進行中である。対象患者は，第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）と同様とした。ダサチニブ又はニロチニブによる前治療が抵抗性又は不耐容である 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であった Ph+ ALL 患者 34 例以上の組み入れを計画した［第 I 相部分の用量漸増期 12 例以上（30 mg 投与 6 例，45 mg 投与 6 例）及び PK の線形性の評価を目的として 15 mg を投与した 3 例を含む］。第 I 相部分及び第 II 相部分全体で，CP-CML 患者 17 例及び進行期患者（AP-CML，BP-CML 又は Ph+ ALL）17 例の組み入れを計画した。解析は，第 I 相部分と第 II 相部分の被験者を統合して実施した。

CP-CML 患者では，有効性の主要評価項目である MCyR 率の主要解析は，MCyR 率の正確な片側 95%CI を用い，第 I 相部分及び第 II 相部分に組み入れられたすべての CP-CML 患者（最初に 15 mg の投与を受けた 3 例を含む）を対象として実施した。MCyR 率は，治験薬投与開始後に CCyR 又は PCyR に到達した被験者の割合と定義した。MCyR 率の算出上，組み入れ時に PCyR に到達していた被験者は CCyR に到達した場合に奏効例とみなすものとした。治験薬の投与開始後 12 ヵ月目までに奏効がみられない被験者は，非奏効例として解析した。

進行期患者では，有効性の主要評価項目である MaHR 率（治験薬投与開始後に MaHR 又は NEL に到達した患者の割合と定義）の主要解析は，MaHR 率の正確な片側 95%CI を用い，第 I 相部分及び第 II 相部分に組み入れられた全例（最初に 15 mg の投与を受けた 3 例を含む）を対象とした。進行期患者は，AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者全体のデータを統合した。

主要評価項目では，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験を統合した CP-CML 患者の MCyR 率及び進行期患者の MaHR 率について有意義な解析を行うため，ベイズ解析を実施した。この方法により，試験を統合した各病期の患者集団における奏効率のより精度の高い確率的記述が可能となる。奏効率は事前分布を β 分布とした二項分布に従うと仮定し，解析には，AP24534-10-201 試験のデータを事前分布として用いた。本解析は，正確な片側 95%ベイズ信頼区間を用いて行った。その結果を 2.7.3.2.3.1 項に示す。

症例数の決定

第 I 相部分では，3+3 デザインの変法を用いた。ポナチニブ 30 mg 又は 45 mg 投与に各 6 例を組み入れることにより，忍容性及び臨床的効果のエビデンスについて適切に評価した。このほかに，日本人患者における PK の線形性評価のため，サイクル 1 で 3 例に 15 mg を 7 日間投与し，PK 評価用検体を得た。これらの被験者では，その後治験責任医師の判断により推奨用量まで増量することを可能とし，第 II 相部分で有効性及び安全性を評価した。第 II 相部分では，第 I 相部分で組み入れた被験者と第 II 相部分で組み入れた被験者の両方を対象として有効性及び安全性を評価した。

第 II 相部分の目標組み入れ被験者数は以下のとおり設定した。

AP24534-10-201 試験の予備的データでは, CP-CML 患者の MCyR 率は 47%（116/248 例）, AP-CML 患者の MaHR 率は 67%（37/55 例），BP-CML/Ph+ ALL 患者の MaHR 率は 37%（33/89 例）であった。これらの結果から，CP-CML 患者の MCyR 率を 40%，AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者の MaHR 率を 40%と推定した。

これらの患者に対する有効な治療法は確立されていないため，CP-CML 患者における 10%を超える MCyR 率，並びに AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における 10%を超える MaHR 率には臨床的に意味があると考えられた。

CP-CML 患者の MCyR 率並びに AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者の MaHR 率の期待奏効率を 40%，閾値奏効率を 10%に設定した。対象集団が小規模であることから，被験者数の算出には片側有意水準 5%を用いることとした。二項分布を用いる検定で 80%の検出力を得るために必要な被験者数は，CP-CML 患者及び進行期患者（AP-CML，BP-CML，Ph+ ALL）で各 16 例と算出された。CP-CML 患者及び進行期患者で 1 例の評価不能例を見込み，目標被験者数をそれぞれ 17 例（計 34 例）に設定した。

(2) 病期の定義

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[8]。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ヵ月である。

3 試験のいずれも，全病期の Ph+白血病患者（CP-CML，AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者）を組み入れた。本試験で用いた病期分類の標準的基準[9]を表 2.7.3-4 に示す。

表 2.7.3-4　　Ph+白血病病期分類

病期	基準
CP-CML	以下のすべてを満たす ・末梢血又は骨髄中の芽球が 15%未満 ・末梢血中の好塩基球が 20%未満 ・末梢血又は骨髄中の芽球と前骨髄球の和が 30%未満 ・末梢血中の血小板数が 100×10^9/L 以上 ・肝脾腫大以外の髄外病変なし
AP-CML	以下の（1）～（5）のいずれか及び（6）を満たす （1）末梢血又は骨髄中の芽球が 15%以上 30%未満 （2）末梢血又は骨髄中の好塩基球が 20%以上 （3）末梢血又は骨髄中の芽球と前骨髄球の和が 30%以上（ただし芽球は 30%未満） （4）治療と関連なしに末梢血中の血小板数が 100×10^9/L 未満 （5）クローン進化の細胞遺伝学的，遺伝学的エビデンス （6）髄外病変なし
BP-CML	末梢血又は骨髄中の芽球が 30%以上 又は 髄外病変あり
Ph+ ALL	末梢血又は骨髄中の芽球が 30%超かつ CML の既往歴がない

＜Talpaz et al, 2006.[9]＞

AP=移行期，BP=急性転化期，CML=慢性骨髄性白血病，CP=慢性期，Ph+ ALL=フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

注）髄外病変について，AP24534-11-106 試験では，「肝脾腫大以外の髄外病変なし」を AP-CML に，「肝脾腫大以外の髄外病変あり」を BP-CML に分類した。

(3)　抵抗性及び不耐容の定義

第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）及び国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106 試験）は，TKI による前治療に抵抗性又は不耐容であることを組み入れ基準とした。第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）では，TKI による前治療に対する抵抗性及び不耐容を事前に定義しなかったため，病勢進行又は TKI による前治療で奏効がみられなかった被験者を抵抗性患者に分類して比較した。

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験で用いた抵抗性又は不耐容の定義を表 2.7.3-5 に示す。一般的に，抵抗性は有効性，不耐容は安全性に関して定義される用語である。抵抗性の定義は，公表されているガイドラインに基づき設定した[7]。前治療に対する不耐容は，添付文書に従い最大限の用量調整を行っても忍容性が得られない場合と定義した。

製造販売承認を得るための難治性 CML を対象として実施した他の第二世代 TKI の試験では，前治療はイマチニブのみであった。そのため，イマチニブに対する抵抗性又は不耐容の既往を明確に提示できた。しかし，ポナチニブの臨床試験に組み入れられた被験者は治療歴が複雑であり，多くは TKI による前治療の回数が 3 回以上であった。治療歴が複雑であるこれらの患者では，抵抗性及び不耐容のいずれも有する場合が多く，抵抗性又は不耐容を明確に示すことが困難であった。不耐容の既往は症例報告書（CRF）に記載した。特定の状況（イマチニブ治療のみが無効であった患者等）においては，不耐容の患者の方が抵抗性の患者に比べて 2 次治療での奏効率が高いため[10]，直近のダサチニブ又はニロチニブ治療に不耐容のみを示した患者がいた場合には特定した。しかし，ポナチニブの臨床試験では，イマチニブ又はその他の治療による前治療が無効であ

った理由を収集しなかったため，イマチニブ又はその他の TKI による前治療に対して不耐容のみと特定された被験者が，同時に抵抗性も有する可能性がある。

表 2.7.3-5　　AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験における抵抗性及び不耐容の定義

定義[a]	CP-CML	AP-CML	BP-CML/Ph+ ALL
ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性	以下のいずれかに該当 • 治療開始 3 ヵ月後に細胞遺伝学的奏効がみられない（Ph+細胞が 95%超）又は CHR が得られない • 治療開始 6 ヵ月後に細胞遺伝学的小奏効がみられない（Ph+細胞が 65%超） • 治療開始 12 ヵ月後に PCyR が得られない（Ph+細胞が 35%超） • 治療開始後のいずれかの時点で，CCyR が得られず BCR-ABL キナーゼドメインの新たな突然変異の発現 • 治療開始後のいずれのか時点で，CCyR が得られず新たなクローン進化の発現 • 治療開始後のいずれかの時点で，細胞遺伝学的奏効の消失［complete（0%），partial（1%～35%），minor（36%～65%），minimal（66%～95%）の分類で，1 段階以上の悪化が，4 週間以上の間隔で 2 回以上連続で確認できた場合］ • 投与開始後のいずれかの時点で AP 又は BP への病勢進行	以下のいずれかに該当 • 治療開始 3 ヵ月後に MaHR が得られない • 治療開始後いずれかの時点で，MaHR の消失が 4 週間以上の間隔で 2 回以上連続で確認できた場合 • 治療開始後のいずれかの時点で，MaHR が得られず BCR-ABL キナーゼドメインの新たな突然変異の発現	以下のいずれかに該当 • 治療開始 1 ヵ月後に MaHR が得られない • 治療開始後いずれかの時点で，MaHR の消失が 1 週間以上の間隔で 2 回以上連続で確認できた場合 • 治療開始後のいずれかの時点で，MaHR が得られず BCR-ABL キナーゼドメインの新たな突然変異の発現
不耐容	非血液学的毒性に関する不耐容： 治療期間中に，CP-CML 患者では CCyR，AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者では MaHR が得られない状態で，用量調整（効果がすでに最適以下である場合で，患者の利益を最優先して用量減量を考慮しない場合を除く）を含む最適な管理が無効なグレード 3 又は 4 の毒性若しくは持続するグレード 2 の毒性が認められる患者 血液学的毒性に関する不耐容： CP-CML 患者では CCyR，AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者では MaHR が得られない状態で，治療期間中に，グレード 3 又は 4 の毒性（好中球数又は血小板数）がみられ，製造者による最低推奨用量まで減量（ダサチニブでは 80 mg 1 日 1 回，ニロチニブでは 400 mg 1 日 1 回）しても再発が認められた患者		

＜AP24534-10-201 CSR Appendix 16.1.1 Protocol; AP24534-11-106 CSR Appendix 16.1.1 Protocol; and Baccarani et al, 2009[7]＞

ALL=急性リンパ性白血病，AP=移行期，BCR-ABL= breakpoint cluster region- abelson，BP=急性転化期，CCyR=細胞遺伝学的完全奏効，CHR=血液学的完全奏効，CML=慢性骨髄性白血病，CP=慢性期，MaHR=血液学的大奏効，PCyR=細胞遺伝学的部分奏効，Ph+=フィラデルフィア染色体陽性

a　AP24534-07-101 試験では抵抗性及び不耐容を定義しなかった

(4)　有効性の主要評価項目及び副次評価項目

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の有効性評価項目を表

2.7.3-6 に示す。3 試験のいずれも，CP-CML 患者の有効性の主要評価項目は MCyR（PCyR 及び CCyR），進行期患者の主要評価項目は MaHR とした。これらは，難治性の Ph+白血病患者集団に対する他の TKI の製造販売承認申請のために使用された標準的な有効性評価項目である。AP24534-10-201 試験では，治験実施計画書で CP-CML 患者及び進行期患者の MCyR 及び MaHR の評価時点はそれぞれ 12 ヵ月目まで及び 6 ヵ月目までと規定した。AP24534-11-106 試験では，治験実施計画書では CP-CML 患者及び進行期患者の主要評価項目の評価時点はいずれも 6 ヵ月目までとしたが，解析計画書では，MCyR の評価時点を 12 ヵ月目までと規定した。感度解析として，6 ヵ月までのデータの解析を行った。AP24534-07-101 試験では，有効性の主要評価項目及び評価時点のいずれも事前に規定しなかったが，その他の 2 試験と同様に CP-CML 患者では 12 ヵ月までの MCyR 率及び進行期患者では 6 ヵ月までの MaHR 率について解析を実施した。3 試験のいずれでも，最良効果を評価した。

3 試験いずれにおいても，血液学的奏効，細胞遺伝子学的奏効及び分子学的奏効，並びに奏効到達期間，奏効持続期間，PFS 及び OS を含む有効性副次的評価項目を評価した。

表 2.7.3-6　AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の有効性評価項目

Efficacy Endpoints	Disease Phase	AP24534-07-101 N=65	AP24534-10-201 N=449	AP24534-11-106 N=35
Primary Efficacy Measures				
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
Secondary Efficacy Measures				
Confirmed MCyR[a] CP-CML	CP-CML	No	Yes	Yes
Hematologic response (CHR)	CP-CML	Yes	Yes	Yes
Molecular response (eg, MMR)[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
PFS	CP-CML, AP-CML, BP CML/Ph+ ALL	No	Yes	Yes
OS	CP-CML, AP-CML, BP CML/Ph+ ALL	No	Yes	Yes

＜AP24534-07-101 CSR Appendix 16.1.1 Protocol; AP24534-10-201 CSR Appendix 16.1.1 Protocol; AP24534-11-106 CSR Appendix 16.1.1 Protocol.＞

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

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 BM for BP CML/Ph+ ALL patients (Study AP24534-10-201 only).

(5) 有効性評価基準の定義

(a) 奏効基準

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験で用いた奏効基準の定義を表 2.7.3-7 に示す。奏効データは，試験ごとに異なる方法で収集した。第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）では，客観的な評価を実施するとともに治験責任医師による奏効の評価を行った。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客観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。第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）では，治験実施計画書に奏効の定義を示し，治験責任医師により評価された。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 変異の検出を，同一の中央検査機関（[redacted]，米国[redacted]）において同一の手法により評価した。

3 試験で用いた奏効の定義は同一であり，Ph+白血病を対象とする TKI のすべての臨床試験で用いられた標準的な定義であった。

表 2.7.3-7　AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の奏効基準

病期	奏効基準
CP-CML	血液学的大奏効（CHR） ・白血球数が施設基準値上限以下 ・血小板数が 450×10^9/L 未満 ・末梢血中に芽球又は前骨髄球が存在しない ・末梢血中の骨髄球数と後骨髄球数の和が 5%未満 ・末梢血中の好塩基球数 5%未満 ・髄外病変（肝腫又は脾腫を含む）が認められない
AP-CML, BP-CML, Ph+ ALL	血液学的大奏効（MaHR） 血液学的完全奏効（CHR） ・白血球数が施設基準値上限以下 ・絶対好中球数が 1.0×10^9/L 以上 ・血小板数が 100×10^9/L 以上 ・末梢血中に芽球又は前骨髄球が存在しない ・骨髄芽球が 5%以下 ・末梢血中の骨髄球数と後骨髄球数の和が 5%未満 ・末梢血中の好塩基球数が 5%未満 ・髄外病変（肝腫又は脾腫を含む）が認められない 白血病の証拠なし（NEL） ・白血球数が施設基準値上限以下 ・末梢血中に芽球又は前骨髄球が存在しない ・骨髄芽球が 5%以下 ・末梢血中の骨髄球数と後骨髄球数の和が 5%未満 ・末梢血中の好塩基球数が 5%未満 ・髄外病変（肝腫又は脾腫を含む）が認められない ・以下の 1 つ以上に該当： （i）血小板数が 20×10^9/L 以上，100×10^9/L 未満 （ii）絶対好中球数が 0.5×10^9/L 以上，1.0×10^9/L 未満
CML 全病期, Ph+ ALL	細胞遺伝学的大奏効（MCyR） ・CCyR+PCyR 細胞遺伝学的完全奏効（CCyR） ・Ph+細胞が存在しない 細胞遺伝学的部分奏効（PCyR） ・Ph+細胞が 1%～35%
CML 全病期, Ph+ ALL	分子遺伝学的大奏効（MMR） ・ABL に対する BCR-ABL の逆転写物の割合が，国際単位で 0.1%以下［$BCR\text{-}ABL^{IS}$ が 0.1%以下，患者は b2a2/b3a2（p210）転写物を有する必要がある］ 分子遺伝学的奏効 4（MR4） ・$BCR\text{-}ABL^{IS}$ が 0.01%以下の検出可能な疾患状態又は 10000 以上の ABL 転写物（BCR-ABL 検査で用いた cDNA と同じ転写物数）での cDNA の検出不可能な疾患症状のいずれか 分子遺伝学的奏効 4.5（MR4.5） ・$BCR\text{-}ABL^{IS}$ が 0.0032%以下の検出可能な疾患状態又は 32000 以上の ABL 転写物（BCR-ABL 検査で用いた cDNA と同じ転写物数）での cDNA の検出不可能な疾患症状のいずれか
BP-CML, Ph+ ALL	骨髄中 MMR ・$BCR\text{-}ABL^{IS}$ が 0.01%以下［患者は b2a2/b3a2（p210）転写物を有する必要がある］

＜(Talpaz et al, 2006[9]) (hematologic and cytogenetic responses in CML); (Kantarjian et al, 2002[11]) (cytogenetic responses in CML and Ph+ ALL); (Cross et al, 2012[12]) (molecular response in CML and Ph+ ALL).＞

ALL=急性リンパ性白血病，AP=移行期，BP=急性転化期，CCyR=細胞遺伝学的完全奏効，CHR=血液学的完全奏効，CML=慢性骨髄性白血病，CP=慢性期，IS=国際単位，MaHR=血液学的大奏効，PCyR=細胞遺伝学的部分奏効，Ph+=フィラデルフィア染色体陽性

(b) 奏効到達期間

全 3 試験で，MCyR 到達期間，MaHR 到達期間及び MMR 到達期間はいずれも治験薬の初回投与から最初に奏効基準に合致するまでの期間と定義し，奏効に関する最終評価時で打ち切りとした。

(c) 奏効持続期間

全 3 試験で，MCyR 持続期間，MaHR 持続期間及び MMR 持続期間はいずれも，最初に奏効基準に合致してから統計解析計画書で定義した奏効消失基準に合致するまでの期間と定義し，奏効例を対象として算出した。奏効に関する最終評価時で打ち切りとした。

(d) 無増悪生存期間

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では, PFS を治験薬の初回投与から治験実施計画書で定義した病勢進行の基準に合致するまで又は死亡までと定義し，奏効に関する最終評価時で打ち切りとした。AP24534-07-101 試験では PFS の評価は行わなかった。

(e) 全生存期間

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では，OS を治験薬の初回投与から死亡までと定義し，生存が確認できた最終時点で打ち切りとした。AP24534-07-101 試験では OS の評価は行わなかった。

(6) 解析対象集団の定義

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の解析対象集団の定義を表 2.7.3-8 に示す。

表 2.7.3-8　　AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の解析対象集団の定義

解析対象集団	AP24534-07-101 N=65	AP24534-10-201 N=449	AP24534-11-106 N=35
安全性解析対象集団	治験薬の投与を 1 回以上受けた全 Ph+患者	治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者	治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者
DLT 解析対象集団	サイクル 1 で計画された投与の 75%以上の治験薬投与を受けた（治験薬と関連のある毒性による投与中断は除く）全被験者	N/A	サイクル 1 で計画された投与の 75%以上の治験薬投与を受けた（治験薬に関連のある毒性による投与中断は除く）全被験者
治療集団	安全性解析対象集団の全被験者	安全性解析対象集団のうち，コホート A～F[a] に割り当てられた全被験者。 細胞遺伝学的奏効解析では，ベースライン時で評価可能な細胞分裂中期の細胞が 20 個未満の，ベースライン時に CCyR に到達していた被験者又はベースライン評価が欠測であった被験者は非奏効例とみなした。 血液学的奏効解析では，ベースライン時に骨髄芽球が検出できなかった被験者は非奏効例として解析し，治験に組み入れられた被験者は主要解析で奏効例として解析した。 分子学的奏効では，ベースライン時に分子学的評価が欠測であった又はベースライン時に MMR に到達していた被験者は非奏効例として解析した。	治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者。 細胞遺伝学的奏効解析では，ベースライン時で評価可能な細胞分裂中期の細胞が 20 個未満の，ベースライン時に CCyR に到達していた被験者又はベースライン評価が欠測であった被験者は非奏効例とみなした。 血液学的奏効解析では，ベースライン時に骨髄芽球が検出できなかった被験者は非奏効例として解析し，治験に組み入れられた被験者は主要解析で奏効例として解析した。 分子学的奏効では，ベースライン時に分子学的評価が欠測であった又はベースライン時に MMR に到達していた被験者は非奏効例として解析した。
Per protocol cytogenetic 解析対象集団	N/A	治療集団のうち，ベースライン時で評価可能な細胞分裂中期の細胞が 20 個以上で，細胞遺伝学的評価を受けた全被験者。ベースライン時で評価可能な細胞分裂中期の細胞が 20 個未満の被験者，ベースライン時に CCyR に到達していた被験者又は細胞遺伝学的評価が欠測であった被験者は除外した。	治療集団のうち，ベースライン時で評価可能な細胞分裂中期の細胞が 20 個以上で，細胞遺伝学的評価を受けた全被験者。ベースライン時で評価可能な細胞分裂中期の細胞が 20 個未満の被験者，ベースライン時に CCyR に到達していた被験者又は細胞遺伝学的評価が欠測であった被験者は除外した。
Per protocol hematologic 解析対象集団	N/A	治療集団のうち，コホート C～F（進行期患者）に割り当てられ，ベースライン時の骨髄評価で骨髄芽球の割合が測定可能であった全被験者。ベースライン時の骨髄評価が欠測であった又はベースライン時に MaHR に到達していた被験者は除外した。	治療集団のうち，進行期患者で，ベースライン時の骨髄評価で骨髄芽球の割合が測定可能であった全被験者。ベースライン時の骨髄評価が欠測であった又はベースライン時に MaHR に到達していた被験者は除外した。

＜AP24534-07-101 CSR, Appendix 16.1.1 Protocol; AP24534-10-201 CSR, Appendix 16.1.1 Protocol; AP24534-11-106 CSR, Appendix 16.1.1 Protocol.＞

CCyR=細胞遺伝学的完全奏効，MaHR=血液学的大奏効，MMR=分子遺伝学的大奏効，N/A=該当せず，Ph+=フィラデルフィア染色体陽性

a コホートに割り当てられなかった 5 例は，治療集団に含められなかった。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

難治性の Ph+白血病患者における有効性を評価することを目的として，AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の計 3 試験を実施した。追跡調査期間の中央値は，AP24534-07-101 試験で 36.2 ヵ月，AP24534-10-201 試験で 27.9 ヵ月，AP24534-11-106 試験で 14.9 ヵ月であった。CP-CML と新たに診断された患者を対象とした，無作為化，比較対照，第 III 相試験（AP24534-12-301 試験）が開始されたが，早期中止となった。AP24534-12-301 試験は，予定する適応症における承認申請の根拠とはしないが，試験デザイン及び予備的な結果について参考資料として本項に示す。コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）では詳細に記載しないが，モジュール 5 に CSR を添付し，2.7.6 に試験の要約を示す。Ph+白血病患者を対象としたこれらの 4 試験の試験方法及び結果の要約を以下に示す。

2.7.3.2.1　第 I 相試験：AP24534-07-101 試験

ヒトを対象とした最初の試験である AP24534-07-101 試験は，難治性の血液悪性腫瘍を有する成人患者（多くは Ph+白血病患者）を対象としたポナチニブ 1 日 1 回経口投与する第 I 相，用量漸増試験である。本試験の主要目的は，その後の評価で使用する RP2D を決定することであった。RP2D は，最初の 28 日間の投与サイクルの間に発現した DLT に基づき決定した。副次目的には，安全性，抗白血病活性，PK，PD 活性及び潜在的ファーマコジェノミクスマーカー評価を含めた。標準的な 3+3 用量漸増法を用い，次の用量で DLT が発現しなかった場合に，被験者内での増量を可能とした。ポナチニブの開始用量は 2～60 mg であった。病勢進行，忍容できない毒性又はその他の理由により中止となるまで試験を継続した。

計 81 例の難治性の血液悪性腫瘍患者を組み入れた。このうち 65 例が Ph+白血病患者であった。

AML が 12 例，その他の血液悪性腫瘍［骨髄増殖性症候群，骨髄異形成症候群（MDS）及び多発性骨髄腫（MM）］4 例が組み入れられたが，これらの患者の詳細は，2.7.6「個々の試験のまとめ」AP24534-07-101 試験及び AP24534-07-101 試験 CSR：添付資料番号 5.3.5.2-2 を参照のこと。データカットオフ時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で試験を継続していたのは 24 例であり，いずれも CP-CML 患者であった。

AP24534-07-101 試験に組み入れられた Ph+白血病患者の用量コホートごとの病期の内訳を表 2.7.3-9 に示す。Ph+白血病患者 65 例のうち，60 例（92.3%）が CML 患者であり，5 例（7.7%）が Ph+ ALL 患者であった。CML 患者の大部分は CP-CML 患者（43 例，66.2%）であり，AP-CML 患者及び BP-CML 患者は 17 例（43.8%）であった。開始用量が低用量（2～30 mg）の被験者数は少なく（各コホート 3～8 例），開始用量が高用量の 45 mg 及び 60 mg であったのは各 19 例であった。

表 2.7.3-9　　Ph+白血病患者における用量コホートの内訳（AP24534-07-101 試験）

Cohort Number	1	2	3	4	5	7 and 8	6 and 10	Total Ph+ Patients
Dose Level	2 mg	4 mg	8 mg	15 mg	30 mg	45 mg	60 mg	
Number of Patients[a]	n=2	n=3	n=7	n=8	n=7	n=19	n=19	N=65
CML	1 (33.0)	3 (50.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	7 (100.0)	18 (94.7)	16 (84.2)	60 (92.3)
CP-CML	0	3 (50.0)	0	7 (87.5)	5 (71.4)	14 (73.7)	14 (73.7)	43 (66.2)
AP-CML	1 (33.0)	0	5 (71.4)	1 (12.5)	0	2 (10.5)	0	9 (13.8)
BP-CML	0	0	2 (28.5)	0	2 (28.6)	2 (10.5)	2 (10.5)	8 (12.3)
Ph+ ALL	1 (33.0)	0	0	0	0	1 (5.3)	3 (15.8)	5 (7.7)

＜AP24534-07-101 CSR Table 14.1.3.2, Data extraction date: [redacted].＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase.

a　Twelve patients with AML and 4 patients with other hematologic malignancies (myeloproliferative syndrome, MDS, and MM) were enrolled in Study AP24534-07-101 but are not further considered with regard to efficacy in this document.

Note: Cohorts 7 and 8 combine capsule and tablet formulations at same dose of 45 mg; Cohorts 6 and 10 combine capsule and tablet formulations at same dose of 60 mg; Cohort 9 enrolled only AML patients and is therefore not presented in this document.

Ph+白血病患者の有効性の結果を表 2.7.3-10 に示す。有効性の主要評価項目は，CP-CML 患者では MCyR，進行期患者では MaHR とした。継続中の CP-CML 患者（最短追跡調査期間：37.7 ヵ月）の MCyR 率は 72.1%であった。進行期患者の 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中止していた。CP-CML 患者での分子学的奏効は，MMR 率が 51.2%，MR4 率が 39.5%，MR4.5 率は 23.3%であり，深い奏効が示された。PD 活性は，CRKL リン酸化により評価した。PD 活性は 8 mg の低用量でも認められ，15 mg 以上の用量で投与された被験者では BCR-ABL の基質であるリン酸化 CRKL レベルが減少した。

有効性結果の詳細は 2.7.3.2.1 項，2.7.3.2.2 項に示し，PK データは 2.7.2「臨床薬理試験」に示す。

表 2.7.3-10　　病期別の奏効率（AP24534-07-101 試験）

	Response Rate, n (%)				
		AP-CML, BP-CML, Ph+ ALL			
Best Response	CP-CML n=43	AP-CML n=9	BP-CML n=8	Ph+ ALL n=5	Total n=22
Hematologic Response					
MaHR	N/A	4 (44.4)	2 (25.0)	2 (40.0)	8 (36.4)
Cytogenetic Response					
MCyR	31 (72.1)	2 (22.2)	3 (37.5)	2 (40.0)	7 (31.8)
CCyR	28 (65.1)	2 (22.2)	1 (12.5)	1 (20.0)	4 (18.2)
PCyR	3 (7.0)	0	2 (25.0)	1 (20.0)	3 (13.6)
Molecular Response					
MMR	22 (51.2)	1 (11.1)	0	1 (20.0)	2 (9.1)
MR4	17 (39.5)	0	0	0	0
MR4.5	10 (23.3)	0	0	0	0

＜AP24534-07-101 CSR Table 14.2.4.1.1 Data extraction date: [redacted].＞

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,

MR=molecular response, N/A=not applicable, PCyR=partial cytogenetic response, Ph+ ALL=acute lymphoblastic leukemia.

2.7.3.2.2　　第 II 相ピボタル試験：AP24534-10-201 試験

AP24534-10-201 試験は，難治性の Ph+白血病を有する成人患者を対象とした，ポナチニブを開始用量として 45 mg1 日 1 回（第 I 相で決定した RP2D），経口投与する第 II 相ピボタル試験である。本試験の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。副次目的には，臨床的奏効，分子遺伝学的奏効及び臨床転帰によりポナチニブの抗白血病活性の特性を明らかにすること，安全性の評価並びに患者の分子遺伝学的状態を明らかにすることを含めた。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若しくは T315I 変異の有無に基づき，6 コホートに割り当てられた（表 2.7.3-3）。主要評価項目は，CP-CML 患者では 12 ヵ月までの MCyR 率，進行期患者では 6 ヵ月までの MaHR 率であった。各コホートの被験者数は，以下の統計学的仮説に基づき決定した［詳細は 2.7.3.1.1.2(1)(b)参照］。

- コホート A（CP-CML 患者，抵抗性/不耐容）：閾値奏効率 20%及び期待奏効率 35%を 85%以上の検出力で識別するために必要な被験者数は 100 例であった
- コホート B（CP-CML 患者，T315I 変異）：閾値奏効率 10%及び期待奏効率 35%を約 98%の検出力で識別するために必要な被験者数は 60 例であった
- コホート C～F（AP-CML 患者，BP-CML/Ph+ ALL 患者，抵抗性/不耐容及び T315I 変異）：閾値奏効率 10%及び期待奏効率 30%を約 89%の検出力で識別するために必要な被験者数は各コホート 40 例（計 160 例）であった

T315I 変異を有する患者に対する抵抗性/不耐容患者の組み入れ被験者数の相対的な割合が高かったので，T315I 変異を有する患者の目標症例数を達成するために，抵抗性/不耐容患者（コホート A，C 及び E）を，目標症例数を上回って組み入れた。

各被験者は，病勢進行，忍容できない毒性又はその他の理由により中止となるまで試験を継続した。

Ph+白血病患者 449 例が組み入れられ，このうち 444 例が評価対象となった。5 例（CP-CML 患者 3 例及び AP-CML 患者 2 例）は，イマチニブが無効であり，T315I 変異を有する患者であったが，組み入れ時の検査で T315I 変異が検出されなかったため，いずれのコホートにも割り当てられなかった。449 例の病期別の内訳は，CP-CML 患者 270 例，AP-CML 患者 85 例，BP-CML 患者 62 例及び Ph+ ALL 患者 32 例であった。データカットオフ時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で，追跡調査期間の中央値は 27.9 ヵ月であり，449 例のうち 172 例（38.3%）が試験継続中であった。

事前に規定した 6 コホート（CP-CML 患者，AP-CML 患者又は BP-CML/Ph+ ALL 患者で，抵抗性/不耐容又は T315I 変異）の有効性の結果を表 2.7.3-11 に示した。

CP-CML 患者の主要評価項目である 12 ヵ月までの MCyR 率は，CP-CML 患者全体で 55.8%，抵抗性/不耐容コホートで 51.2%，T315I 変異コホートで 70.3%であった。AP-CML 患者の主要評価項

目である 6 ヵ月までの 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 変異コホートで 55.6%であった。BP-CML/Ph+ ALL 患者の主要評価項目である 6 ヵ月までの 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 変異コホートで 32.6%であった。それぞれのコホートでの主要評価項目の奏効率は，6 コホートすべてで事前に規定した治療成功の統計学的基準に合致するか又は上回った。CP-CML 患者の両コホート及び AP-CML 患者の抵抗性/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。

CP-CML 患者全体の MCyR 到達期間の中央値は 84 日，MMR 到達期間の中央値は 168 日，CHR 到達期間の中央値は 13 日であり（表 2.7.3-26），AP-CML 患者全体の MaHR 到達期間の中央値は 21 日，BP-CML/Ph+ ALL 患者全体の MaHR 到達期間の中央値は 26 日であった（2.7.6「個々の試験のまとめ」AP24534-10-201 試験）ことから，速やかに奏効に到達することが示された。

CP-CML 患者全体の MMR 率は 38.2%，MR4.5 率は 19.9%であったことから，深い奏効が示された。

CP-CML 患者全体の MCyR 持続期間の範囲は 1～847 日（中央値には達していない）であり，MCyR を維持している被験者の割合は，12 ヵ月目で 90.2%，24 ヵ月目で 86.9%と推定されたことから（表 2.7.3-48），奏効は持続的であることが示された。

有効性の結果の詳細は，2.7.3.3.2.1 項及び 2.7.3.3.2.2 項に示す。

表 2.7.3-11　　CP-CML 患者（12 ヵ月まで）及び進行期 Ph+白血病患者（6 ヵ月まで）における有効性の結果
（治療集団，AP24534-10-201 試験）

	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	T315I Mutation		R/I	T315I Mutation		R/I	T315I Mutation	
	n=203	n=64	n=267	n=65	n=18	n=83	n=48	n=46	n=94
Efficacy Endpoint[a]	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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.

2.7.3.2.3　国内第 I/II 相試験：AP24534-11-106 試験

AP24534-11-106 試験は，ダサチニブ又はニロチニブが無効であった CML，若しくは TKI による前治療が無効であった Ph+ ALL を有する日本人成人患者を対象として，ポナチニブを 1 日 1 回経口投与する第 I/II 相試験である。本試験は，外国で実施した第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）で認められた有効性及び安全性の確認並びに国内での承認申請の論拠を得ることを目的とし，PMDA との相談及び合意を経てデザインされた。用量漸増する第 I 相部分の主要目的は，日本人患者における推奨用量の安全性を確認することであった。第 II 相部分の主要目的は臨床的奏効，分子遺伝学的奏効，臨床転帰に基づき抗白血病活性を確認することであった。主要評価項目は，CP-CML 患者では 12 ヵ月までの MCyR 率，進行期患者では 6 ヵ月までの MaHR 率とした。2.7.3.1.1.1 項に示すとおり，当初，治験実施計画書で CP-CML 患者は 6 ヵ月までの MCyR を評価することと規定したが，12 ヵ月のフォローアップデータで解析するように統計解析計画書内で修正した。副次目的には，PK，潜在的ファーマコジェノミクスマーカー，分子遺伝学的状態の特性評価を含めた。第 I 相部分では，2 用量（30 mg 及び 45 mg）が検討された。RP2D が決定した時点で被験者内増量を可能とし，被験者は第 II 相部分に移行し投与を継続した。第 II 相部分のポナチニブ開始用量は 45 mg であった。また，第 II 相部分では PK データを得るため 3 例にポナチニブ 15 mg を 7 日間投与し，その後 45 mg に増量した。

AP24534-11-106 試験に組み入れられた CP-CML 患者及び進行期 Ph+白血病患者における試験相（第 I 相部分及び第 II 相部分）及び用量コホートごとの病期の内訳を表 2.7.3-12 に示す。組み入れられた 35 例のうち，17 例（48.6%）が CP-CML 患者であり，18 例（51.4%）は進行期患者であった。開始用量は，6 例では 30 mg，29 例では 45 mg（若しくは 15 mg を 7 日間投与後 45 mg に増量）であった。病勢進行，忍容できない毒性又はその他の理由により中止となるまで試験を継続した。

表 2.7.3-12　試験相及び用量コホートの内訳（AP24534-11-106 試験）

Study Phase	**Phase 1**		**Phase 2[a]**	
Dose Level	**30 mg**	**45 mg**	**45 mg**	**Total Patients**
Number of Patients, n (%)	6	6	23	35
CP-CML	1 (16.7)	3 (50.0)	13 (56.5)	17 (48.6)
AP-CML	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (5.7)
BP-CML	0	1 (16.7)	3 (13.0)	4 (11.4)
Ph+ ALL	4 (66.7)	1 (16.7)	7 (30.4)	12 (34.3)

＜AP24534-11-106 CSR, Table 14.1.2.1, 14.1.2.2, 14.1.2.3, and 14.1.2.4. Data extraction date: [redacted].＞

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

a　During Phase 2, 3 patients received 15 mg during a 7-day PK assessment prior to dose escalation to 45 mg.

本解析のデータカットオフ時点（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で，すべての CP-CML 患者の追跡調査期間は 12 ヵ月以上であった。CP-CML 患者 12 例及び AP-CML 患者 1 例の計 13 例が試験継続中であり，最短追跡調査期間は CP-CML 患者で 16.3 ヵ月，AP-CML 患者で 26.8 ヵ月であった。

CP-CML 患者及び進行期 Ph+白血病患者の有効性（奏効率）の結果を表 2.7.3-13 に示す。ダサ

チニブ又はニロチニブが無効であった CML 患者及び TKI による前治療が無効あった Ph+ ALL 患者に対するポナチニブの有効性が確認された。CP-CML 患者では，主要評価項目である 12 ヵ月までの MCyR 率が 64.7%（6 ヵ月までの MCyR 率は 58.6%, 2.7.6「個々の試験のまとめ」AP24534-11-106 試験参照）であった。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（MCyR 率 10%）を上回った。進行期患者（AP-CML，BP-CML 及び Ph+ALL 患者）では，主要評価項目である 12 ヵ月までの MaHR 率が 61.1%（全 11 例が 6 ヵ月目までに MaHR に到達した，2.7.6「個々の試験のまとめ」AP24534-11-106 試験参照）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（MaHR 率 10%）を上回った。

CP-CML 患者では，MCyR 到達期間の中央値は 85 日，CHR 到達期間の中央値は 8 日，MMR 到達期間の中央値は 85 日であった（表 2.7.3-26）。進行期患者では，MaHR 到達期間の中央値は 15 日，MCyR 到達期間の中央値は 29 日であり，速やかな奏効が示された（表 2.7.3-28）。

CP-CML 患者の MMR 率は 35.3%，MR4 率は 29.4%，MR4.5 率は 23.5%であったことから，奏効が深いことが示された（表 2.7.3-13）。

CP-CML 患者の MCyR 持続期間の範囲は 21～589 日（中央値には達しなかった）であり，12 ヵ月目に MCyR を維持している被験者の割合は 100%であった（表 2.7.3-48）ことから，奏効が持続的であることが示された。

有効性の結果の詳細は，2.7.3.3.2.1 項及び 2.7.3.3.2.2 項に示し，PK データは 2.7.2「臨床薬理試験」に示す。

表 2.7.3-13　CP-CML 患者（12 ヵ月まで）及び進行期 Ph+白血病患者（6 ヵ月まで）における有効性の結果（治療集団，AP24534-11-106 試験）

	Response Rate, n (%)				
		AP-CML, BP-CML, Ph+ ALL			
Efficacy Endpoint[a]	**CP-CML n=17 n (%)**	**AP-CML n=2 n (%)**	**BP-CML n=4 n (%)**	**Ph+ ALL n=12 n (%)**	**Total n=18 n (%)**
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.

2.7.3.2.3.1　ベイズ解析による主要評価項目

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の統合された被験者集団における，CP-CML 患者の MCyR 率及び進行期患者の MaHR 率について有意義な解析結果を得るために，AP24534-11-106 試験の治験実施計画書ではベイズ解析法を計画した。この方法により，試験を統合した各病期の患者集団における奏効率のより精度の高い確率的記述が可能となる。

以下の仮定に基づき，AP24534-11-106 試験及び AP24534-10-201 試験の奏効率（MCyR 率及び MaHR 率）のベイズ解析を実施した。

1. AP24534-11-106 試験及び AP24534-10-201 試験の患者集団のうち主要評価項目の奏効がみられた被験者数は二項分布［B (p,n）］に従う。
2. p の事前分布はベータ分布（a,b）であり，a は AP24534-10-201 試験で奏効がみられた被験者数，b は AP24534-10-201 試験で奏効がみられなかった被験者数を表す。

AP24534-11-106 試験で奏効がみられた被験者数を y とした場合，奏効率 p の事後分布はベータ分布（n + a, b +（n – y））となる。さらに，各奏効率について AP24534-10-201 試験で確認されたものよりも変動性がある事前分布を用いた感度解析を実施した。AP24534-10-201 試験で算出された値の 2～3 倍高い標準偏差と共に 2 つの異なる事前分布を用い，これらを感度解析 1 及び 2 とした。これらは AP24534-10-201 試験と同じ奏効率の試験を用いることに等しいが，その試験の被験者数は 4 分の 1 及び 9 分の 1 であり，AP24534-11-106 試験の被験者に相対的により重みが与えられた。

(1)　CP-CML 患者における MCyR 率

AP24534-10-201 試験の CP-CML 患者では，12 ヵ月までに MCyR に到達した被験者は 149 例（MCyR 率：55.8%）であり，到達しなかった被験者は 118 例であった。AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者では，12 ヵ月までに MCyR に到達した被験者は 11 例（MCyR 率：64.7%）であり，到達しなかった被験者は 6 例であった。

各仮定下における MCyR 率の事前分布（実線）及び事後分布（実線と同一色の点線）並びに AP24534-11-106 試験（「Japan alone」）のデータに当てはめたベータ分布を図 2.7.3-1 に示す。これら 3 つの各解析では，AP24534-11-106 のデータの事後分布は，AP24534-11-106 試験の MCyR 率が AP24534-10-201 試験に比べて高値であったため，高奏効率側へとシフトしている。

AP24534-10-201 試験の重みを 1 とした主要なベイズ解析の事後分布の平均値及びそれよりも低い重みを付けた 2 つの感度解析による結果，並びに 2 種類の統計学的手法を用いた 90%ベイズ信頼区間を表 2.7.3-14 に示す。これらの方法を用いて算出した奏効率の推定値は 56.3%～60.3%であり，最も幅の広い 90%ベイズ信頼区間（感度解析 2）は 47.1%～70.6%であった。すべての解析において，事後分布の平均値及びベイズ信頼区間の下限のいずれも閾値奏効率である 10%を大幅に上回った。

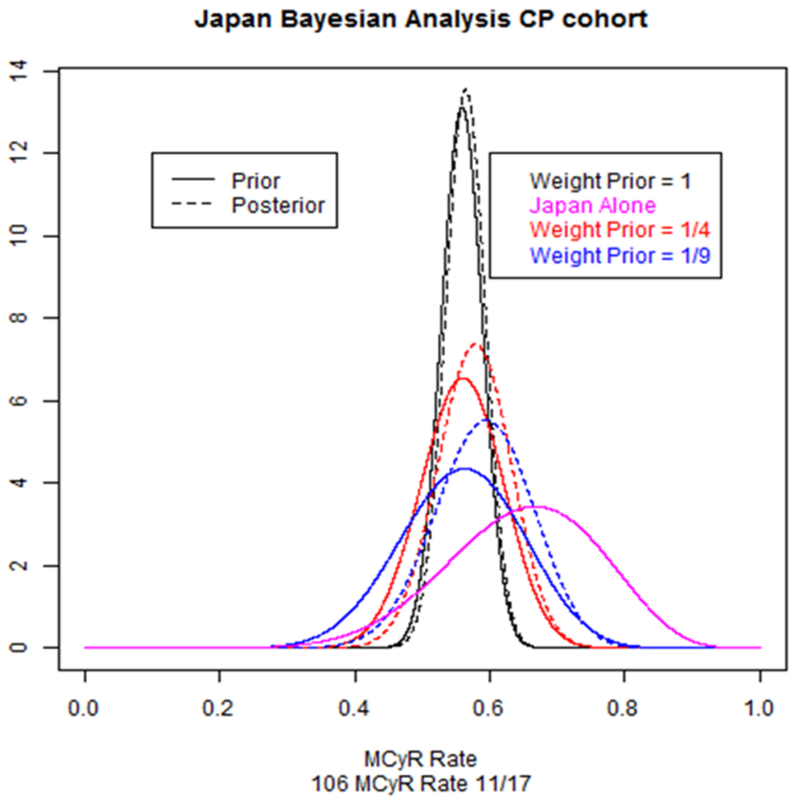


図 2.7.3-1　　CP-CML 患者における MCyR 率の事前分布及び事後分布

表 2.7.3-14　　CP-CML 患者における MCyR 率のベイズ信頼区間

Scenario	Posterior Mean Estimate of MCyR Rate	90% Credible Interval for MCyR Rate	90% Highest Posterior Density Interval for MCyR Rate
Primary Bayesian Analysis: Original assumptions	56.3%	51.5% - 61.1%	51.5% - 61.2%
Sensitivity Analysis 1: 25% Study AP24534-10-201 data contribution	57.6%	48.7% - 66.3%	48.8% - 66.5%
Sensitivity Analysis 2: 11% Study AP24534-10-201 data contribution	60.3%	47.1% - 70.6%	47.4% - 70.8%

(2)　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における MaHR 率

AP24534-10-201 試験の進行期患者（AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者）では，6 ヵ月までに MaHR に到達した被験者は 79 例（MaHR 率：44.6%）であり，到達しなかった被験者は 98 例であった。AP24534-11-106 試験の進行期患者では，6 ヵ月までに MaHR に到達した被験者は 11 例（MaHR 率：61.1%）であり，到達しなかった被験者は 7 例であった。

各仮定下における MaHR 率の事前分布（実線）及び事後分布（実線と同一色の点線）並びに AP24534-11-106 試験（「Japan alone」）の結果のベータ分布を図 2.7.3-2 に示す。これら 3 つの各解析では，AP24534-11-106 試験のデータの事後分布は，AP24534-11-106 試験の MaHR 率が

AP24534-10-201 試験に比べて高値であったため，高奏効率側へとシフトしている。

AP24534-10-201 試験の重みを 1 とした主要なベイズ解析の事後分布の平均値及びそれよりも低い重みを付けた 2 つの感度解析による結果，並びに 2 種類の統計学的手法を用いた 90%ベイズ信頼区間を表 2.7.3-15 に示す。これらの方法を用いて算出した奏効率の推定値は 46.2%～52.9%であり，最も幅の広い 90%ベイズ信頼区間（感度解析 2）は 39.2%～65.7%であった。すべての解析において，事後分布の平均値及びベイズ信頼区間の下限のいずれも閾値奏効率である 10%を大幅に上回った。

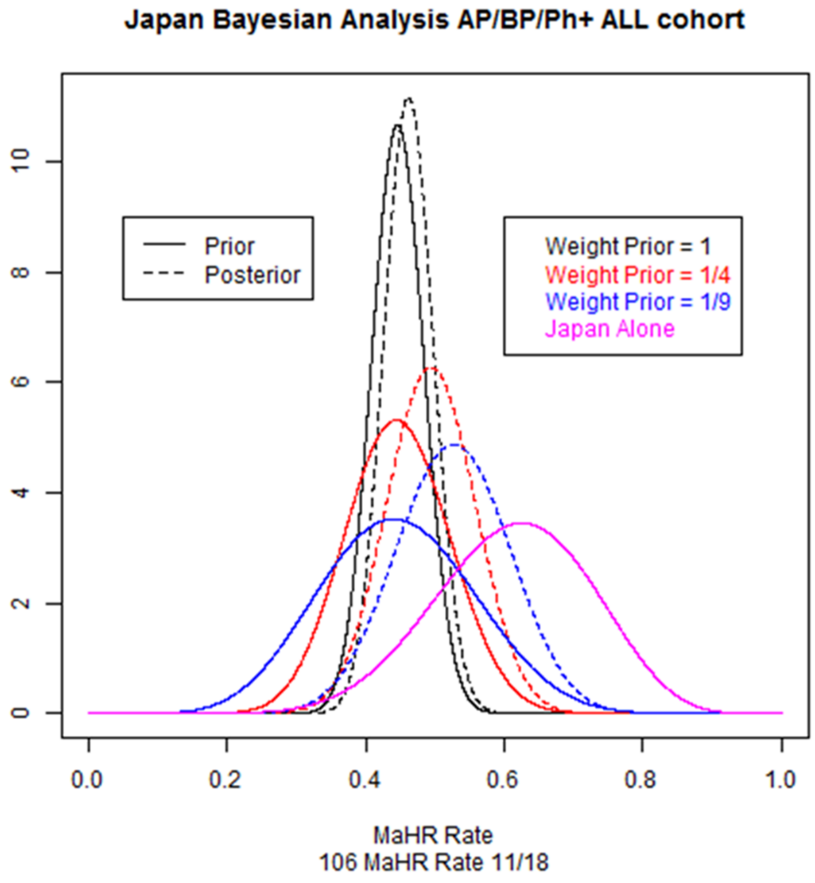


図 2.7.3-2　　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における MaHR 率の事前分布及び事後分布

表 2.7.3-15　　進行期患者における MaHR 率のベイズ信頼区間

Scenario	Posterior Mean Estimate of MaHR Rate	90% Credible Interval for MaHR Rate	90% Highest Posterior Density Interval for MaHR Rate
Primary Bayesian Analysis: Original assumptions	46.2%	40.0% - 52.3%	40.3% - 52.3%
Sensitivity Analysis 1: 25% Study AP24534-10-201 data contribution	49.4%	39.1% - 59.8%	39.0% - 59.7%
Sensitivity Analysis 2: 11% Study AP24534-10-201 data contribution	52.9%	39.2% - 65.7%	39.3% - 65.8%

要約

- AP24534-10-201 試験で得られたデータを，AP24534-11-106 試験で得られたデータと統合して更新するためにベイズ解析法が用いられた。
- CP-CML 患者の MCyR 率のベイズ推定値は，56%～60%であり，AP24534-10-201 試験の MCyR 率よりも高かった。
- 進行期患者の MaHR 率のベイズ推定値は, 46%～53%であり, AP24534-10-201 試験の MaHR 率よりも高かった。
- MCyR 率及び MaHR 率のいずれも, すべての信頼区間の下限が AP24534-11-106 試験の治験実施計画書で規定した MaHR 及び MCyR の閾値奏効率（いずれも 10%）を大幅に上回った。
- これらの解析は，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の結果を統合し，その集団における MCyR 率及び MaHR 率を推定するための統計学的に厳密な方法である。また，AP24534-11-106 試験の有効性主要解析で得られた結論を支持している。

2.7.3.2.4　　第 III 相一次治療試験：AP24534-12-301 試験（参考資料）

AP24534-12-301 試験は, CP-CML と新規に診断された成人患者を対象として, ポナチニブ 45 mg 1 日 1 回投与とイマチニブ 400 mg 1 日 1 回投与の有効性を比較する，無作為化，比較対照，第 III 相試験である。ポナチニブの臨床開発計画での血管閉塞性事象の発現に伴い, 2013 年 10 月に Ariad 社は進行中の全ポナチニブ臨床試験で減量を推奨した。本試験では，ポナチニブ群での減量により主要目的の評価が不可能となり，また被験者の安全上の懸念及び新規診断患者ではその他の治療オプションがあることから，新規診断患者に対し投与を継続することは適切でないと考えられたため，本試験は早期中止となった。

本申請では，本試験は参考資料とし，本試験の結果は本申請の根拠とはしていない。本試験の試験デザイン及び有効性の結果について以下に簡潔に示す。詳細は，2.7.6「個々の試験のまとめ」AP24534-12-301 試験を参照のこと。

本試験の主要目的は，12 ヵ月目の MMR 率を指標としてポナチニブとイマチニブの有効性を比較することであった。主要な副次目的は，5 年目の MMR 率，3 ヵ月目の ABL に対する BCR-ABL と ABL の転写比が国際単位で 10%未満（$BCR\text{-}ABL^{IS}$ が 10%未満）である被験者の割合，12 ヵ月目の CCyR 率，PFS 及び OS についてポナチニブとイマチニブで比較することであった。治験の

早期中止により，解析可能であった有効性の評価項目はいずれも副次評価項目であり，3 ヵ月までの BCR-ABL^{IS} 10%未満の被験者の割合，3，6，9 ヵ月目の MMR 率，MMR 到達期間，3，6，9，12 ヵ月での MR4 率及び MR4.5 率，MR4 到達期間，MR4.5 到達期間並びに 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目での CCyR 率のみであった。

報告時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の追跡調査期間の中央値は，ポナチニブ群で 4.7 ヵ月（範囲：0.03～14.61 ヵ月），イマチニブ群で 4.84 ヵ月（範囲：0.03～13.78 ヵ月）であった。本試験では，307 例が無作為化され，155 例がポナチニブ群，152 例がイマチニブ群に割り付けられた。本試験の主要評価項目の 12 ヵ月目の MMR 率は，治験の早期中止及び 12 ヵ月評価を受けた被験者数が少ない［23 例（ポナチニブ群 10 例，イマチニブ群 13 例）］ことから評価できなかった。ベースライン後の分子遺伝学的奏効の評価を受けた被験者 288 例（ポナチニブ群 148 例，イマチニブ群 140 例）では，MMR 率（ポナチニブ群 41%，イマチニブ群 18%），MR4 率（ポナチニブ群 21%，イマチニブ群 1%）及び MR4.5 率（ポナチニブ群 15%，イマチニブ群 0%）はイマチニブ群に比べてポナチニブ群で有意に高かった（いずれも $p < 0.001$）。すべての評価時点でイマチニブ群に比べてポナチニブ群で奏効率が有意に高く，奏効が深かった。12 ヵ月目の MMR 率を除き，すべての評価時点におけるすべての分子遺伝学的奏効に関する評価項目で，ポナチニブ群では有意に高い好ましい結果が得られた。12 ヵ月目の MMR 率で有意な差が得られなかったのは，12 ヵ月評価を受けた被験者数が少ないためと考えられた。分子学的奏効がみられるまでの期間の中央値はイマチニブ群に比べてポナチニブ群で短く，MMR 到達期間の中央値はポナチニブ群で 100 日，イマチニブ群で 169 日，MR4 到達期間の中央値はポナチニブ群で 169 日，イマチニブ群で 216 日であった。MR4.5 到達期間の中央値は，ポナチニブ群で 171 日あった（イマチニブ群では MR4.5 が得られた被験者はいなかった）。同様に，3 ヵ月目の BCR-ABL^{IS} 比が 10%未満である被験者の割合はポナチニブ群で 95%，イマチニブ群で 67%であり，イマチニブ群に比べてポナチニブ群で統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。6 ヵ月目の CCyR 率は，ポナチニブ群で 87%（27/31 例），イマチニブ群で 57%（27/47 例）であり，イマチニブ群とポナチニブ群との間に統計学的な有意差が認められた（$p = 0.007$）。

2.7.3.2.5　個々の試験の結果

難治性の CP-CML 及び進行性 Ph+白血病患者を対象とした臨床試験計 3 試験を実施した。第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）及び第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）に基づき米国，欧州及びその他の地域にて承認申請を行った。AP24534-11-106 試験は，これらの先行した試験結果の確認及び国内における承認申請の論拠を得るために国内で実施した。全 3 試験で，検討されたすべての患者集団における有効性が確認された。AP24534-11-106 試験では，外国で実施した第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）で示されたポナチニブの有効性を日本人を対象に確認した。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では，CP-CML 患者の 12 ヵ月までの MCyR 率及び進行期患者の 6 ヵ月までの MaHR 率について，事前に規定した奏効率に合致する結果が得られた。第 I 相試験の AP24534-07-101 試験では，治験実施計画書で治療成功となる奏効率を規定していなかったが，高い MCyR 率が得られた。奏効は速やかでかつ深いだけでなく，持続的であった。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

難治性の Ph+白血病を対象とする 3 試験は試験デザインが異なるため，有効性結果を統合して評価しなかった。AP24534-10-201 試験では, 病期ごとに各 2 種類のコホート（抵抗性/不耐容, T315I 変異）を用いて検討したが，AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験では，このようなコホートを用いた検討はしなかった。3 試験の対象患者集団及び有効性結果の類似点及び相違点について以降に提示し，考察する。3 試験の患者集団及び有効性結果の類似点から，第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）の結果は外国で実施した第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）の有効性の知見を強く支持しており，日本人患者集団を対象とした AP24534-11-106 試験ではその有効性結果を確認できたと考える。

2.7.3.3.1　試験対象集団

有効性評価試験 3 試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を以下に示す。試験間でわずかな差は認められたものの，全体として 3 試験の Ph+白血病患者集団は類似しており，AP24534-11-106 試験に組み入れられた日本人患者集団で得られた結果は AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の主に西欧人で構成される患者集団で得られた結果を支持していた。

Ph+白血病患者を対象とした 3 試験には，類似した患者集団が組み入れられた。AP24534-07-101 試験は, 全病期の CML 患者若しくは再発性又は標準治療に抵抗性である若しくは利用（又は許容）できる治療法がない Ph+ ALL 患者を組み入れた。AP24534-10-201 試験は，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，若しくはいずれかの TKI による治療後に T315I 変異を発現した全病期の CML 患者又は Ph+ ALL 患者を組み入れ対象とした。前治療に抵抗性又は不耐容である患者若しくは T315I 変異を有する患者のいずれに該当するか，並びに病期に基づき，被験者を 6 コホートのうち 1 コホートに割り当てた（表 2.7.3-3）。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である全病期の CML 患者, 若しくは 1 回以上の TKI による治療を受けた Ph+ ALL 患者を組み入れ適格とした。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では，抵抗性及び不耐容を治験実施計画書で定義したが，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。

以降の各項では，Ph+白血病患者集団を，患者特性及びベースライン特性で比較し，3 試験全体で CP-CML 患者及び進行期患者別に比較検討した。Ph+白血病患者全体に対する CP-CML 患者の割合は，AP24534-07-101 試験では 66.2%，AP24534-10-201 試験では 60.1%であり，いずれも約 3 分の 2 が CP-CML 患者であった。しかし, AP24534-11-106 試験では, CP-CML 患者の割合は 48.6%であった。いずれの比較においても，AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL の患者を合わせて，進行期患者としている。この根拠として，これらの 3 病期の主要評価項目は MaHR（CP-CML 患者では MCyR）であり，いずれの病期でも生存期間は短く（AP-CML 患者の生存期間は，BP-CML 患者及び Ph+ ALL 患者に比べて長いが，CP-CML 患者に比べて短い），予後は不良である。これら 3 病期，特に AP-CML 患者の被験者数が少なく，統合して比較検討した方が病期を個別に比較検討するよりも意味がある検討ができる。病期別又は事前に規定した部分集団（AP24534-10-201 試験の BP-CML/Ph+ ALL 患者）別のデータは，AP24534-07-101 試験 CSR：添付資料番号 5.3.5.2-2,

AP24534-10-201 試験 CSR：添付資料番号 5.3.5.2-4 及び AP24534-11-106 試験 CSR：添付資料番号 5.3.5.2-3 並びに 2.7.6「個々の試験のまとめ」AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験に示す。

CP-CML，AP-CML 及び BP-CML/Ph+ ALL 患者のうち，組み入れ時に T315I 変異を有する患者を個別のコホートとしてプロスペクティブに特定した試験は AP24534-10-201 試験のみであった。しかし，3 試験のいずれも，T315I 変異を有する患者について有効性評価項目の解析を実施した。変異検査は，3 試験のいずれも同一の中央検査機関で同一の手法により実施した。各試験対象集団で，全被験者のうち T315I 変異を有する被験者の割合は約 30%～40%であった。T315I 変異を有する被験者の割合は，AP24534-11-106 試験（40.0%）では，その他の 2 試験（それぞれ約 29%）に比べてやや高かった。各試験において，抵抗性又は不耐容（他の変異を有する被験者，変異のない被験者及び変異検査が欠測である患者を含む）である患者集団を補完的な部分集団とした。CP-CML 患者の 17.7%～27.9%に T315I 変異が認められた。CP-CML 患者のうち T315I 変異を有する被験者の割合は，他の 2 試験（23.7%～27.9%）に比べて AP24534-11-106 試験（17.7%）で低かった。3 試験全体で，T315I 変異を有する被験者の割合は，CP-CML 患者に比べて進行期患者で高かった。AP24534-11-106 試験では，進行期患者の 61.1%に T315I 変異が認められたのに対し，他の 2 試験では 31.8%～35.8%であった。

表 2.7.3-16　病期別の抵抗性又は不耐容患者及び T315I 変異を有する患者の内訳（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

Disease Phases	AP24534-07-101 N=65	AP24534-10-201 N=449	AP24534-11-106 N=35
Total population, n	65	449[a]	35
R/I[b], n (%)	46 (70.8)	316 (70.4)	21 (60.0)
T315I, n (%)	19 (29.2)	128 (28.5)	14 (40.0)
CP-CML, n	43	270[a]	17
R/I[b], n (%)	31 (72.1)	203 (85.2)	14 (82.3)
T315I, n (%)	12 (27.9)	64 (23.7)	3 (17.7)
AP-CML, n	9	85[a]	2
R/I[b], n (%)	8 (88.9)	65 (76.5)	1 (50.0)
T315I, n (%)	1 (11.1)	18 (21.2)	1 (50.0)
BP-CML/Ph+ALL, n	13	94	16
R/I[b], n (%)	7 (53.8)	48 (51.1)	6 (37.5)
T315I, n (%)	6 (46.2)	46 (48.9)	10 (62.5)
AP-CML/BP-CML/Ph+ ALL, n	22	179[a]	18
R/I[b], n (%)	15 (68.2)	113 (63.1)	7 (38.9)
T315I, n (%)	7 (31.8)	64 (35.8)	11 (61.1)

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.1.4.1; AP24534-10-201 CSR, Table 14.1.4, data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR Table 14.1.6, data extraction date [redacted].＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, Ph+=Philadelphia chromosome positive, R/I = resistance/intolerant.

a Includes 5 non-cohort patients (3 CP-CML and 2 AP-CML) who had failed imatinib and had a history of T315I, but the mutation was not detected at study entry.

b Criteria for R/I to prior dasatinib or nilotinib was not defined in the Study AP24534-07-101 Protocol; however, the classification used here for R/I is consistent with the definitions used in Studies AP24534-10-201 and AP24534-11-106 (ie, patients being relapsed or refractory, but not carrying the T315I mutation).

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の被験者の内訳を表 2.7.3-17 に示す。解析時点（AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験は [redacted] 年 [redacted] 月，AP24534-11-106 試験は [redacted] 年 [redacted] 月）で，3 試験の追跡調査期間が異なっていたため，中止となった被験者の割合及び中止理由の比較が困難となった。解析時点の追跡調査期間の中央値は，AP2435-07-101 試験で 36.2 ヵ月，AP24534-10-201 試験で 27.9 ヵ月，AP24534-11-106 試験で 14.9 ヵ月であった。

追跡調査期間が異なっていたが，3 試験のいずれも，約 3 分の 1 の被験者が投与を継続中であり，3 分の 2 の被験者は投与を中止していた。最も頻度が高かった中止理由は病勢進行であり，その割合は AP24534-11-106 試験で 37%, AP24534-10-201 試験で 21%, AP24534-07-101 試験で 17%であった。AP24534-07-101 試験では，各中止理由の被験者の割合が病勢進行（17%）に比べて有害事象（22%）で高かった。

表 2.7.3-17　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 CSR, Table 14.1.1.1.1, data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR, 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.”

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験における病期別の被験者の内訳を表 2.7.3-18 に示す。投与を継続中であった被験者の大部分は CP-CML 患者であり，投与継続中の進行期患者は少なかった。投与継続中の進行期患者は，AP24534-07-101 試験で 0 例，AP24534-11-106 試験で 1 例であった。AP24534-10-201 試験では，進行期患者の 20%が投与継続中であった（大部分は AP-CML 患者）。中止理由は病期によって異なり，最も頻度が高かった中止理由は，CP-CML 患者では有害事象であり，進行期患者では病勢進行であった。中止理由が有害事象の被験者の割合は，3 試験間並びに CP-CML 患者と進行期患者間で同程度であったが，

AP24534-11-106 試験でわずかに低かった。全体として，CP-CML 患者では中止理由が病勢進行又は効果不十分の被験者の割合は低く，いずれの試験でも 15%未満であった。

表 2.7.3-18　　病期別の被験者の内訳（治療集団，AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101		AP24534-10-201		AP24534-11-106	
	CP-CML	AP-CML BP-CML Ph+ ALL	CP-CML	AP-CML BP-CML Ph+ ALL	CP-CML	AP-CML BP-CML Ph+ ALL
	n=43	n=22	n=270	n=179	n=17	n=18
Disposition	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Ongoing	24 (55.8)	0	136 (50.4)	36 (20.1)	12 (70.6)	1 (5.6)
Discontinued Treatment	19 (44.2)	22 (100)	134 (49.6)	143 (79.9)	5 (29.4)	17 (94.4)
Primary Reason for Discontinuation of Treatment						
Progressive Disease	4 (9.3)	7 (31.8)	25 (9.3)	70 (39.1)	0	13 (72.2)
Adverse Event	10 (23.3)	4 (18.2)	46 (17.0)	22 (12.3)	2 (11.8)	2 (11.1)
Administrative Decision	2 (4.7)	5 (22.7)	N/A	N/A	N/A	N/A
Death	1 (2.3)	5 (22.7)	7 (2.6)	13 (7.3)	0	0
Consent Withdrawn	2 (4.7)	1 (4.5)	26 (9.6)	5 (2.8)	1 (5.9)	0
Other	N/A	N/A	9 (3.3)[a]	16 (8.9)[a]	0	1 (5.6)
Lack of efficacy	N/A	N/A	14 (5.2)	10 (5.6)	2 (11.8)	1 (5.6)
Physician decision	N/A	N/A	6 (2.2)	5 (2.8)	N/A	N/A
Noncompliance with study drug	N/A	N/A	1 (<1)	0	N/A	N/A

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.1.5 Data extraction date: [redacted] ; AP24534-10-201 CSR, Table 14.1.1.1.1, Table 14.1.1.1.2. Database cutoff date: [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.1.3. Data extraction date: [redacted].＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, N/A=not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

Note: There were no occurrences of lost to follow up, protocol violations, pregnancy or study terminated by sponsor.

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.”

2.7.3.3.1.2　人口統計学的及びベースラインの特性

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3-19 に示す。

全病期の人口統計学的特性は，3 試験で類似していた。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 試験に比べて AP24534-11-106 試験でわずかに高かった。3 試験のいずれも，被験者の半数以上が男性であった。AP24534-07-101 試験は米国のみで，AP24534-10-201 試験は国際共同試験として実施した。AP24534-11-106 試験は日本のみで実施した。そのため，人種及び民族は，3 試験で大幅に異なっていた。AP24534-11-106 試験は全例が日本人であった。他の 2 試験では，被験者の約 80%が白人，約 6%が黒人，8%～13%がアジア人であった。AP24534-10-201 試験で組み入れを行ったアジア諸国はシンガポール及び韓国であり，日本は含まれなかった。AP24534-11-106 試験に組み入れられた被験者では他の 2 試験に比べて ECOG PS がきわめて良好で，ECOG PS が 0 であった被験者の割合は AP24534-11-106 試験では 80%，AP24534-07-101 試験

では 40%，AP24534-10-201 試験では 60%であった。ベースライン時の体格指数（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（AP24534-07-101 試験 28.3 kg/m^2，AP24534-10-201 試験 26.1 kg/m^2）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，他の 2 試験に比べて低かった。

表 2.7.3-19　人口統計学的特性（治療集団，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	55.0	59.0	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	52 (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 (80.0)
1	32 (49.2)	147 (32.7)	7 (20.0)
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, Table 14.1.5.1.2, Data extraction date: [redacted] AP24534-10-201 CSR, Table 14.1.4.1.8 and 14.3.5.19, Database cutoff date: [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.1.6; Section 7, Table 14.3.5.19. Data extraction date: [redacted].＞

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

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

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

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の病期別の人口統計学的特性を表 2.7.3-20 に示す。

3 試験全体で，各病期（CP-CML 又は進行期）の人口統計学的特性は類似しており，大部分は全体集団の人口統計学的特性を反映するものであった。3 試験全体で，年齢が CP-CML 患者に比べて進行期患者でわずかに低かった。各試験で CP-CML 患者の約半数が男性であった。AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験では，進行期患者における男性の割合がやや高かった（65%～73%）。3 試験全体で，ECOG PS が CP-CML 患者に比べて進行期患者で不良であり，各試験において，進行期患者では ECOG PS が 1 又は 2 の被験者の割合が高かった（AP24534-11-106

試験では，ECOG PS が 2 の被験者は組み入れられなかった）。CP-CML 患者及び進行期患者のベースライン時の BMI の中央値は，全患者集団を反映しており，CP-CML 患者及び進行期患者のいずれも，AP24534-11-106 試験の日本人に比べて AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の外国人で高かった。BMI の中央値は，CP-CML 患者に比べて進行期患者で低い傾向であったが，AP24534-07-101 試験ではいずれの病期も同程度であった。

表 2.7.3-20　病期別の人口統計学的特性（治療集団，AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101		AP24534-10-201		AP24534-11-106	
Demographic Characteristics	**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**
Age (years)						
Median	55.0	52.0	60.0	56.0	62.0	60.0
Min, Max	27, 86	26, 77	18, 94	18, 82	33, 75	30, 77
Gender, n (%)						
Male	21 (48.8)	16 (72.7)	144 (53.3)	94 (52.5)	11 (64.7)	9 (50.0)
Female	22 (51.2)	6 (27.3)	126 (46.7)	85 (47.5)	6 (35.3)	9 (50.0)
Race, n (%)						
American Indian or Native Alaskan	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	0	0
Asian	2 (4.7)	3 (13.6)	32 (11.9)	27 (15.1)	17 (100.0)	18 (100.0)
Black or African American	4 (9.3)	0	11 (4.1)	14 (7.8)	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
White	35 (81.4)	17 (77.3)	218 (80.7)	134 (74.9)	0	0
Unknown	N/A	N/A	6 (2.2)	2 (1.1)	N/A	N/A
Other	2 (4.7)	2 (9.1)	2 (0.7)	1 (0.6)	0	0
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	3 (7.0)	3 (13.6)	21 (7.8)	21 (11.7)	N/A	N/A
Not Hispanic or Latino	39 (90.7)	19 (86.4)	249 (92.2)	158 (88.3)	N/A	N/A
ECOG Performance Status, n (%)						
0	19 (44.2)	7 (31.8)	189 (70.0)	78 (43.6)	17 (100.0)	11 (61.1)
1	22 (51.2)	10 (45.5)	77 (28.5)	70 (39.1)	0	7 (38.9)
2	2 (4.7)	5 (22.7)	4 (1.5)	30 (16.8)	0	0
BMI (kg/m^2)						
Median	28.5	28.1	26.7[b]	24.6	23.9	20.1
Min, Max	19.8, 40.1	20.8, 36.8	14.9, 55.2[b]	14.8, 49.1	19.2, 27.9	15.5, 25.8

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.1.3.3 and Table 14.1.5.1.2; Data extraction date: [redacted]; AP24534-10-201 CSR, Table 14.1.4.1.8; Database cutoff date: [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.1.6; Table 14.3.5.19.1.5; Section 7, Table 14.3.5.19.1.1 and Table 14.3.5.19.1.5 Data extraction date: [redacted].＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BMI=body mass index, BP=blast phase, CML=Chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, max=maximum, min=minimum, N/A=not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

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

b BMI data are missing for 1 patient, N=269.

2.7.3.3.1.3　疾患特性及び前治療

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の疾患特性を表 2.7.3-21

に示す。

ベースライン時の疾患特性に試験間で多少のばらつきが認められた。3 試験いずれも，被験者の大部分は初回診断が CP-CML であった。AP24534-11-106 試験では，他の 2 試験に比べて初回診断が CP-CML である被験者が少なく，初回診断が Ph+ ALL である被験者が多かった。AP24534-07-101 試験では，他の 2 試験に比べて初回診断が AP-CML である被験者が多かった。

同様の組み入れ基準を用いたにもかかわらず，診断からの期間の中央値は，AP24534-07-101 試験と AP24534-10-201 試験は同程度（約 7 年）であったが，AP24534-11-106 試験では 2 年であり，大幅に短かった。これは，日本の現在の臨床現場ではダサチニブ又はニロチニブが CP-CML の新規診断患者に対して使用されるなど，第二世代 TKI が治療の早期に使用されていることを反映していると考えられた（AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では，CP-CML 患者に対しダサチニブ及びニロチニブによる前治療を必須とした）。さらに，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，TKI による前治療の回数は，外国で実施した 2 試験（AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験）に比べて少なかった。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。TKI による前治療の回数の中央値は，AP24534-11-106 試験では 2 回（範囲：1～3 回）であったのに対し，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験ではいずれも 3 回（範囲：それぞれ 1～6 回及び 1～5 回）であった。さらに，イマチニブによる前治療を受けていた被験者の割合が外国で実施した 2 試験では 96.1%であったのに対し，国内試験である AP24534-11-106 試験では 71.4%であった。全試験で，80%を超える被験者にダサチニブによる前治療歴があり，48%を超える被験者にニロチニブによる前治療歴があった。いずれの試験でも，組み入れ時期にボスチニブの製造販売承認は得られていなかったが，被験者の 3%～9%にボスチニブによる前治療歴があった。

3 試験いずれも，半数を上回る被験者がダサチニブ又はニロチニブによる前治療に抵抗性であり，25%未満の被験者がダサチニブ又はニロチニブによる前治療に不耐容であった。TKI による前治療に不耐容である被験者は，同剤又は別の TKI に対し抵抗性も示していた可能性がある。

AP24534-10-201 試験及び 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の最良効果を，臨床試験で用いた奏効の定義と同一の基準（MCyR，MaHR 等）に基づき評価した。しかし，AP24534-07-101 試験では，TKI による前治療の最良効果は完全奏効，部分奏効，不変又は進行により評価されたため，AP24534-07-101 試験の TKI による前治療の最良効果と直接比較することはできなかった。AP24534-10-201 試験及び 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で最良効果として MCyR 以上（MCyR，MMR，MR4.5）に到達した被験者の割合は，AP24534-10-201 試験で約 21.8%，AP24534-11-106 試験では約 37.1%であった。AP24534-11-106 試験で高い奏効率が得られたのは，AP24534-10-201 試験に比べてこれらの薬剤がより早い治療ラインで用いられたためと考えられる。AP24534-07-101 試験では，前治療の最良効果が完全奏効又は部分奏効であった被験者の割合が約 34.4%であり，他の試験で MCyR 以上であった被験者の割合と同程度であった。

造血幹細胞移植の前治療歴がある被験者の割合は，外国で実施した試験（4.6～8.9%）に比べて国内試験である AP24534-11-106 試験（14.3%）で高かった。

表 2.7.3-21　　疾患特性（治療集団，AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

Disease Characteristics	AP24534-07-101 N=65	AP24534-10-201 N=449	AP24534-11-106 N=35
Initial diagnosis, n (%)			
CP-CML	44 (67.7)	378 (84.5)	20 (57.1)
AP-CML	10 (15.4)	23 (5.1)	1 (2.9)
BP-CML	6 (9.2)	17 (7.6)	2 (5.7)
Ph+ ALL	5 (7.7)	31 (6.9)	12 (34.3)
Time since diagnosis, years			
Mean (SD)	7.2 (5.2)	7.40 (5.7)	5.79 (7.1)
Median	6.5	6.09	2.11
Min, Max	0.8, 23.5	0.33, 27.47	0.24, 25.60
Number of prior TKIs[a], n (%)			
Median	3.0	3.0	2.0
Min, Max	1, 6	1, 5	1, 3
1	4 (6.2)	31 (6.9)	5 (14.3)
2	21 (32.3)	156 (34.7)	19 (54.3)
≥3	40 (61.5)	262 (58.4)	11 (31.4)
Prior TKIs[a], n (%)			
Imatinib	63 (96.9)	431 (96.0)	25 (71.4)
Dasatinib	58 (89.2)	375 (83.5)	33 (94.3)
Nilotinib	36 (55.4)	294 (65.5)	17 (48.6)
Bosutinib	6 (9.2)	33 (7.3)	1 (2.9)
Any Resistance to Prior Dasatinib/Nilotinib[b, c], n/N (%)			
Dasatinib	30/58 (51.7)	272/375 (72.5)	26/33 (78.8)
Nilotinib	26/36 (72.2)	215/294 (73.1)	11/17 (64.7)
Intolerant Only to Dasatinib/ Nilotinib[b], n/N (%)			
Dasatinib	13/58 (22.4)	95/375 (25.3)	5/33 (15.1)
Nilotinib	6/36 (16.7)	51/294 (17.3)	4/17 (23.5)
Best response to Prior Dasatinib or Nilotinib[b,d], n/N (%)			
CMR/MR4.5	N/A	4/427 (0.9)	2/35 (5.7)
MMR	N/A	12/427 (2.8)	3/35 (8.6)
MCyR	N/A	77/427 (18.0)	8/35 (22.9)
CCyR	N/A	46/427 (10.8)	4/35 (11.4)
PCyR	N/A	31/427 (7.3)	4/35 (11.4)
Less than PCyR	N/A	49/427 (11.5)	3/35 (8.6)
MaHR (AP-CML/BP-CML/Ph+ ALL)	N/A	13/427 (3.0)	3/35 (8.6)
CHR (CP-CML)	N/A	81/427 (5.4)	1/35 (2.9)
Complete Response	6/61 (9.8)	N/A	N/A
Partial Response	15/61 (24.6)	N/A	N/A
Stable	17/61 (27.9)	52/427 (12.2)	2/35 (5.7)
None/Progressive/Progression	15/61 (24.6)	103/427 (24.1)	9/35 (25.7)
Unknown/Missing	8/61 (13.1)	36/427 (8.4)	4/35 (11.4)

表 2.7.3-21　　疾患特性（治療集団，AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

Disease Characteristics	AP24534-07-101 N=65	AP24534-10-201 N=449	AP24534-11-106 N=35
Prior Stem Cell Transplant, n (%)			
Yes	3 (4.6)	40 (8.9)	5 (14.3)

＜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 Data extraction date: [redacted]; AP24534-10-201 CSR, 14.1.2.1.5, 14.1.4.1.8 Database cutoff date: [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.1.6; Listing 16.4.1.3 Data extraction date: [redacted].＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CCyR=complete cytogenetic response, CHR=complete hematologic response, CML=Chronic myeloid leukemia, CMR/MR4.5=complete molecular response/molecular response 4.5, CP=chronic phase, MaHR=major hematologic response, max=maximum, MCyR=major cytogenetic response, min=minimum, MMR=major molecular response, N/A=not applicable, PCyR=partial cytogenetic response, Ph+=Philadelphia chromosome positive, SD=standard deviation, TKI=tyrosine kinase inhibitor.

a Prior TKIs include approved and experimental TKIs.

b The denominator is the number of patients who received the specific TKI.

c Any resistance indicates that the patient may be resistant only or resistant and intolerant to prior dasatinib or nilotinib.

d 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.

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の病期別の疾患特性を表 2.7.3-22 に示す。

組み入れ時に CP-CML であった被験者の大部分（90%超）は，初回診断時も CP-CML であったが，その他の CP-CML 患者の初回診断はいずれも AP-CML であった。AP24535-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験の進行期患者で初回診断時に CP-CML であった被験者は 20%未満であったが，AP24534-10-201 試験では進行期患者で初回診断時に CP-CML であった被験者は 66%であった。3 試験いずれも，診断からの期間の中央値は，CP-CML 患者に比べて進行期患者で短かった。

AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では，TKI による前治療の回数及び各 TKI による前治療を受けていた被験者の割合は，いずれの病期も概ね同程度であったが，国内試験である AP24534-11-106 試験では，TKI による前治療の回数が進行期患者に比べて CP-CML 患者で多かった（3 回以上である被験者の割合は，それぞれ 22%及び 41%）。ニロチニブによる前治療を受けていた被験者の割合は，AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者（71%）及び他の 2 試験の CP-CML 患者又は進行期患者（55%～71%）に比べて AP24534-11-106 試験の進行期患者（28%）で低かった。試験間及び病期間において，TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である被験者の割合は同程度であったが，AP24534-07-101 試験では CP-CML 患者及び進行期患者のいずれも，ダサチニブによる前治療に抵抗性である被験者の割合がその他の 2 試験に比べて低かった。CP-CML 患者で TKI による前治療で最良効果として MCyR 以上に到達した被験者の割合は，AP24535-10-201 試験で約 26%，AP24534-11-106 試験で約 35%であり，AP24534-07-101 試験の CP-CML 患者で TKI による前治療で最良効果として完全奏効又は部分奏効であった被験者の割合は約 37%であった。

3 試験全体で，造血幹細胞移植の前治療歴がある被験者の割合は，CP-CML 患者（2%～6%）に比べて進行期患者（9%～22%）で高かった。

表 2.7.3-22　病期別の疾患特性（治療集団，AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101		AP24534-10-201		AP24534-11-106	
Disease Characteristics	**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**
Initial diagnosis, n (%)						
CP-CML	40 (93.0)	4 (18.2)	260 (96.3)	118 (65.9)	17 (100.0)	3 (16.7)
AP-CML	3 (7.0)	7 (31.8)	10 (3.7)	13 (7.3)	0	1 (5.6)
BP-CML	0	6 (27.3)	0	17 (9.5)	0	2 (11.1)
Ph+ ALL	0	5 (22.7)	0	31 (17.3)	0	12 (66.7)
Time since diagnosis, years						
Mean (SD)	7.6 (5.16)	6.4 (5.28)	7.96 (5.50)	6.56 (5.96)	8.09 (7.98)	3.61 (5.48)
Median	6.6	5.8	7.03	4.68	3.76	1.46
Min, Max	0.8, 23.5	0.8, 1.9	0.45, 27.43	0.33, 28.47	0.36, 25.60	0.24, 21.65
Number of prior TKIs[a], n (%)						
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0
Min, Max	1,4	1,6	1, 5	1, 5	1, 3	1, 3
1	1 (2.3)	3 (13.6)	18 (6.7)	13 (7.3)	1 (5.9)	4 (22.2)
2	16 (37.2)	5 (22.7)	91 (33.7)	65 (36.3)	9 (52.9)	10 (55.6)
≥3	26 (60.5)	14 (63.6)	161 (59.6)	101 (56.4)	7 (41.2)	4 (22.2)
Prior TKIs[a], n (%)						
Imatinib	43 (100.0)	20 (90.9)	261 (96.7)	170 (95.0)	13 (76.5)	12 (66.7)
Dasatinib	37 (86.0)	21 (95.5)	217 (80.4)	158 (88.3)	15 (88.2)	18 (100.0)
Nilotinib	24 (55.8)	12 (54.5)	184 (68.1)	110 (61.5)	12 (70.6)	5 (27.8)
Bosutinib	5 (11.6)	1 (4.5)	24 (8.9)	9 (5.0)	0	1 (5.6)
Any Resistance to Prior Dasatinib/Nilotinib[b,c], n/N (%)						
Dasatinib	20/37 (54.0)	10/21 (47.6)	149/217 (68.7)	123/158 (77.8)	11/15 (73.3)	15/18 (83.3)
Nilotinib	18/24 (75.0)	8/12 (66.7)	132/184 (71.7)	83/110 (75.4)	8/12 (66.7)	3/5 (60.0)
Intolerant Only to Dasatinib/ Nilotinib[b], n/N (%)						
Dasatinib	11/37 (29.7)	2/21 (9.5)	65/217 (29.9)	30/158 (19.0)	2/15 (13.3)	3/18 (16.7)
Nilotinib	4/24 (16.7)	2/12 (16.7)	41/184 (22.3)	10/110 (9.1)	3/12 (25.0)	1/5 (20.0)
Best response to Prior Dasatinib or Nilotinib TKI[b,d], n/N (%)						
CMR/MR4.5	N/A	N/A	2/256 (0.7)	2/171 (1.1)	0	2/18 (11.1)
MMR	N/A	N/A	6/256 (2.3)	6/171 (3.4)	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 (12.2)	13/171 (7.3)	2/17 (11.8)	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 (13.7)	12/171 (6.7)	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 (23.7)	17/171 (9.5)	1/17 (5.9)	0

表 2.7.3-22　病期別の疾患特性（治療集団，AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101		AP24534-10-201		AP24534-11-106	
Disease Characteristics	**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**
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 (11.1)	22/171 (12.3)	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)
Prior Stem Cell Transplant, n (%)						
Yes	1 (2.3)	2 (9.1)	12 (4.4)	28 (15.6)	1 (5.9)	4 (22.2)

＜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 Data extraction date: [redacted]; AP24534-10-201 CSR, Table 14.1.2.1.5, 14.1.4.1.8 Database cutoff date: [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.1.6; Listing 16.4.1.3 Data extraction date: [redacted].＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CCyR=complete cytogenetic response, CHR=complete hematologic response, CML=Chronic myeloid leukemia, CMR/MR4.5=complete molecular response/molecular response 4.5, CP=chronic phase, MaHR=major hematologic response, max=maximum, MCyR=major cytogenetic response, min=minimum, MMR=major molecular response, N/A=not applicable, PCyR=partial cytogenetic response, Ph+=Philadelphia chromosome positive, SD=standard deviation, TKI=tyrosine kinase inhibitor.

a Prior TKIs include approved and experimental TKIs.

b The denominator is the number of patients who received the specific TKI.

c Any resistance indicates that the patient may be resistant only or resistant and intolerant to prior dasatinib or nilotinib.

d 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.

2.7.3.3.1.4　ベースライン時の変異状況

組み入れ時の BCR-ABL 変異状況は，3 試験のいずれも同一の中央検査機関で検査した。AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験のベースライン時の変異状況を表 2.7.3-23 に示す。

3 試験全体で，病期を問わず被験者の約 28%～44%はベースライン時に変異が検出されなかった。検出された変異の数が 1 種類であった被験者の割合は約 49%～65%，2 種類であった被験者の割合は 6%～11%であった。組み入れ時には，全 3 試験で多様な変異が認められた。組み入れ時に T315I 変異を有する被験者の割合は，AP24534-11-106 試験で 40%，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験でいずれも 29%であり，約 3 分の 1 の患者に T315I 変異が認められた。その他の変異のうち，いずれかの試験で 4%超で認められた変異は，F317L，E255K 及び G250E であった。変異を有する被験者の割合，変異の種類及び数に，試験間で意味のある差はなかった。

表 2.7.3-23　　ベースライン時の遺伝子変異状況（治療集団，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　Mutations detected in ≥2 patients in any study.

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の病期別のベースライン時の遺伝子変異を表 2.7.3-24 に示す。

全試験で，組み入れ時に 1 種類以上の遺伝子変異が検出された被験者の割合は，CP-CML 患者に比べて進行期患者で高かった。T315I 変異を有する被験者の割合も，CP-CML 患者に比べて進行期患者で高かった。T315I 変異を有する被験者の割合が最も高かったのは AP24534-11-106 試験の進行期患者であり，55.6%であった。

表 2.7.3-24　病期別のベースライン時の遺伝子変異状況（治療集団，AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101		AP24534-10-201		AP24534-11-106	
	CP-CML	AP-CML BP-CML Ph+ ALL	CP-CML	AP-CML BP-CML Ph+ ALL	CP-CML	AP-CML BP-CML Ph+ ALL
	n=43	n=22	n=270	n=179	n=17	n=18
Mutation Status	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
No mutations	13 (30.2)	5 (22.7)	138 (51.1)	60 (33.5)	9 (52.9)	3 (16.7)
At least 1 mutation	27 (62.8)	15 (68.2)	132 (48.9)	114 (63.7)	5 (29.4)	12 (66.7)
1 mutation	24 (55.8)	13 (59.1)	103 (38.1)	89 (49.7)	5 (29.4)	10 (55.6)
2 mutations	3 (7.0)	2 (9.1)	25 (9.3)	24 (13.4)	0	2 (11.1)
>2 mutations	0	0	4 (1.5)	1 (0.6)	0	0
No sequencing data	3 (7.0)	2 (9.1)	0	5 (2.8)	3 (17.6)	3 (16.7)
Mutations[a]						
T315I	12 (27.9)	7 (31.8)	64 (23.7)	64 (35.8)	4 (23.5)	10 (55.6)
F317L	5 (11.6)	2 (9.1)	22 (8.1)	14 (7.8)	1 (5.9)	0
E255K	0	0	8 (3.0)	10 (5.6)	1 (5.9)	2 (11.1)
F359V	1 (2.3)	1 (4.5)	13 (4.8)	4 (2.2)	0	0
G250E	4 (9.3)	0	9 (3.3)	6 (3.4)	1 (5.9)	0
Y253H	0	0	2 (0.7)	8 (4.5)	0	0
H396R	1 (2.3)	2 (3.1)	5 (1.9)	1 (0.6)	0	0
M244V	2 (4.7)	2 (3.1)	5 (1.9)	3 (1.7)	0	0
M35IT	2 (4.7)	2 (3.1)	1 (0.4)	1 (0.6)	0	0
E255V	0	0	3 (1.1)	6 (3.4)	0	0
V299L	0	0	5 (1.9)	4 (2.2)	0	0
F359C	0	0	4 (1.5)	3 (1.7)	0	0
F359I	0	0	4 (1.5)	0	0	0
E355A	0	0	2 (0.7)	1 (0.6)	0	0
E459K	0	0	3 (1.1)	0	0	0
F311L	0	0	1 (0.4)	2 (1.1)	0	0
L248V	0	0	2 (0.7)	1 (0.6)	0	0
E450G	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	0	0
F317I	0	0	0	2 (1.1)	0	1 (5.6)
K247R	0	0	2 (0.7)	0	0	0
L298V	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	0	0

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.1.4.1, data extraction date [redacted]; AP24534-10-201 CSR, Table 14.1.4.1.8 and Table 14.1.5.1.4, data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR Table 14.1.6, data extraction date [redacted].＞

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

a Mutations detected in ≥2 patients in any study.

2.7.3.3.1.5　試験対象集団の概要

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 試験に組み入れられた患者集団は，概ね同様であった。各試験の開始時期に基づき，追跡調査期間の中央値が最も長かったのは第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）の 36.2 ヵ月であり，最も短かったのは第 I/II 相試験（AP24534-11-106 試験）の 14.9 ヵ月であった。いずれの試験でも全病期の CML 患者及び Ph+ ALL 患者が組み入れられ，全試験対象集団に対するそれぞれの病期の被験者の割合は試験間で同程度

であった。患者集団の有病率に基づくと，CP-CML 患者は各試験に組み入れられた被験者の中で最も大きな割合を占めた。3 試験のいずれも，ダサチニブ及びニロチニブを含む TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である患者並びに組み入れ時に BCR-ABL 変異を有する患者が組み入れられた。各試験とも，すべての既承認 TKI に抵抗性を生じさせる T315I 変異が約 3 分の 1 の被験者に認められた。外国で実施した 2 試験の対象集団は，その他の複数の TKI による前治療歴を有し，初回診断からの期間も長かった。

国内試験である AP24534-11-106 試験では，診断からの期間が短く，TKI による前治療の回数が少なく，イマチニブによる前治療を受けていた被験者の割合が低かったが，これは，日本では 1 次治療として第二世代 TKI を用いることが多いためであることが考えられる。被験者の大部分はダサチニブ又はニロチニブによる前治療に抵抗性であり，CP-CML 患者のうち前治療で最良効果として MCyR 以上に到達した被験者の割合は 22%～37%，進行期患者のうち前治療で最良効果として MaHR に到達した被験者の割合は 7%～17%であった。投与継続中の被験者の大部分は CP-CML 患者であった。進行期患者の多くは，病勢進行のため投与中止となった。

全 3 試験の治療集団の特性は，Ph+白血病患者の患者集団全体及び本申請の対象となる集団と同様なものであった。

2.7.3.3.2　全試験の有効性の結果の検討

2.7.3.3.2.1　CP-CML 患者における有効性

2.7.3.1.1.2(4)及び 2.7.3.1.1.2(5)に示すとおり，全 3 試験で同一の標準的な国際基準を用いて CP-CML 患者に対する有効性を検討した。第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）及び国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106 試験）では，主要評価項目を 12 ヵ月までの MCyR 率とし，血液学的奏効，MCyR 以外の細胞遺伝学的奏効，分子的奏効，奏効到達期間及び奏効持続期間も検討した。第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）では，ポナチニブの抗白血病活性を副次目的としたが，他の 2 試験と同じ評価項目を用いて有効性を検討した。統計的手法は 2.7.3.1.1.2 項に示す。AP24534-10-201 試験では，抵抗性/不耐容及び T315I 変異の 2 種類のコホート並びに病期（CP-CML，AP-CML 及び BP-CML/Ph+ ALL）別に有効性を検討した。部分集団別の結果は 2.7.3.3.3 項に示す。

(1)　CP-CML 患者における奏効率

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者における最終評価時までの奏効率を表 2.7.3-25 に示す。

CP-CML 患者の主要評価項目である 12 ヵ月までの MCyR 率は，AP24534-10-201 試験で 55.8%，AP24534-11-106 試験で 64.7%であった。いずれの試験でも，事前に規定した統計学的基準に合致し，MCyR 率の CI は，治験実施計画書及び統計解析計画書で事前に規定した帰無仮説の値（閾値奏効率）を上回った。より長い追跡調査期間の AP24534-10-201 試験の CP-CML 患者における MCyR 率は 59.2%であった。AP24534-07-101 試験の 12 ヵ月までの MCyR 率は 65.1%であった。より長い追跡調査期間の MCyR 率は 72.1%であった。ダサチニブ又はニロチニブによる前治療で最良効果としての MCyR 率は，AP24534-10-201 試験で 22%，AP24534-11-106 試験で 37%であり，ダサチニブ及びニロチニブがポナチニブよりも早期の治療ラインに投与されたこと並びに奏効率は通常

治療ラインが後期になるほど低下することを考慮すると，ポナチニブ投与で得られた MCyR 率はダサチニブ又はニロチニブによる前治療に比べてきわめて良好であった。

いずれの試験でも，CP-CML 患者の CHR 率は 93.6%以上であった。MMR 率は AP24534-07-101 試験で 51.2%, AP24534-10-201 試験で 38.2%, AP24534-11-106 試験で 35.3%であった。MMR 率は，AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-07-101 試験で高く，AP24534-11-106 試験に比べて AP24534-10-201 試験で 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，追跡調査期間が AP24534-11-106 試験に比べて AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験で長かったことが考えられる。全試験で，MR4 及び MR4.5 のような深い分子学的奏効がみられた被験者の割合は高かった（それぞれ，25.5%以上及び 19.9%以上）。

表 2.7.3-25　CP-CML 患者における奏効率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	Response in CP-CML[a]		
Efficacy Endpoint	**AP24534-07-101 n=43**	**AP24534-10-201 n=267[b]**	**AP24534-11-106 n=17**
Hematologic Response			
CHR, n (%)	42 (97.7)	250 (93.6)	16 (94.1)
95% CI of CHR rate, (%)	N/A	90.0 – 96.0	71.3 – 99.9
Cytogenetic Response			
MCyR, n (%)	31 (72.1)	158 (59.2)	11 (64.7)
CCyR, n (%)	28 (65.1)	142 (53.2)	10 (58.8)
95% CI of MCyR rate, (%) [c]	N/A	49.6 – 61.9	38.3 – 85.8
95% CI of CCyR rate, (%)	N/A	40.3 – 52.6	32.9 – 81.6
Molecular Response			
MMR, n (%)	22 (51.2)	102 (38.2)	6 (35.3)
MR4, n (%)	17 (39.5)	68 (25.5)	5 (29.4)
MR4.5, n (%)	10 (23.3)	53 (19.9)	4 (23.5)
95% CI of MMR rate, (%)	N/A	32.2 – 44.3	14.2 – 61.7

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.2.4.1.1, data extraction date [redacted]; AP24534-10-201 CSR, Tables 14.2.4.1.4, 14.2.7.1, and 14.2.7.3, data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.2.1, data extraction date [redacted].＞

CCyR=complete cytogenetic response, CHR=complete hematologic response, CI=confidence interval, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, MCyR=major cytogenetic response, MMR=major molecular response, MR4=molecular response 4, MR4.5=molecular response 4.5, N/A=not applicable.

a Efficacy results for all studies are based on 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 The primary analysis in Study AP24534-11-106 utilized exact 1-sided 95% lower confidence limits. For comparison purposes across studies, 2-sided 95% CIs are presented here.

(2)　CP-CML 患者における奏効到達期間

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者における奏効到達期間を表 2.7.3-26 に示す。

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 85 日であったが，AP24534-10-201 試験では 13

日，AP24534-11-106 試験では 8 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。

表 2.7.3-26　　CP-CML 患者における奏効到達期間（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	Time to Response in CP-CML[a]		
Efficacy Endpoint	**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)	149 (55.8)	11 (64.7)
Median time to MCyRc, days (min, max)	85.0 (54, 505)	84.0 (49, 343)	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)

＜AP24534-01-101, 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 14.2.4.1.4 and 14.2.7.1, data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.2.1, data extraction date [redacted].＞

CHR=complete hematologic response, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, max=maximum, MCyR=major cytogenetic response, min=minimum, MMR=major molecular response.

a Efficacy results for all studies are based on 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.

2.7.3.3.2.2　進行期フィラデルフィア染色体陽性白血病患者における有効性

(1)　進行期フィラデルフィア染色体陽性白血病患者における奏効率

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の進行期 Ph+白血病患者における最終評価時までの奏効率を表 2.7.3-27 に示す。

進行期患者の主要評価項目である 6 ヵ月までの MaHR 率は，AP24534-10-201 試験で 46.9%，AP24534-11-106 試験で 61.1%であった。いずれの試験でも，事前に規定した統計学的基準に合致し，MaHR 率の CI は，治験実施計画書及び統計解析計画書で事前に規定した帰無仮説の値（閾値奏効率）を上回った。AP24534-07-101 試験の MaHR 率は 36.4%であった。全体として，より長い追跡調査期間で MaHR 率は改善しなかった。ダサチニブ又はニロチニブによる前治療で最良効果としての MaHR 率は，AP24534-10-201 試験で 6.7%，AP24534-11-106 試験で 16.7%であり，ダサチニブ及びニロチニブがポナチニブよりも早期の治療ラインに投与されたこと並びに奏効率は通常治療ラインが後期になるほど低下することを考慮すると，ポナチニブ投与で得られた MaHR 率はダサチニブ又はニロチニブによる前治療に比べてきわめて良好であった。MMR 率は，AP24534-07-101 試験で 9.1%，AP24534-10-201 試験で 15.8%，AP24534-11-106 試験で 5.6%であっ

た。

全試験で, AP-CML 患者の MaHR 率（44%～100%）は, BP-CML 患者（25%～50%）及び Ph+ ALL 患者（40%～58%）に比べて高かった。

表 2.7.3-27　　進行期 Ph+白血病患者における奏効率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101[a]				AP24534-10-201[a]				AP24534-11-106[a]			
Efficacy Endpoint	**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, n (%)	4 (44.4)	2 (25.0)	2 (40.0)	8 (36.4)	51 (61.4)	19 (30.6)	13 (40.6)	83 (46.9)	2 (100.0)	2 (50.0)	7 (58.3)	11 (61.1)
CHR, n (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	45 (54.2)	13 (21.0)	11 (34.4)	69 (39.0)	2 (100.0)	2 (50.0)	6 (50.0)	10 (55.6)
95% CI of MaHR rate, (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	50.1-71.9	19.6-43.7	23.7-59.4	39.4-54.5	15.8-100.0	6.8-93.2	27.7-84.8	35.7-82.7
95% CI of CHR rate, (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	42.9-65.2	11.7-33.2	18.6-53.2	31.8-46.6	15.8-100.0	6.8-93.2	21.1-78.9	30.8-78.5
Cytogenetic Response												
MCyR, n (%)	2 (22.2)	3 (37.5)	2 (40.0)	7 (31.8)	41 (49.4)	14 (22.6)	15 (46.9)	70 (39.5)	1 (50.0)	2 (50.0)	5 (41.7)	8 (44.4)
CCyR, n (%)	2 (22.2)	1 (12.5)	1 (20.0)	4 (18.2)	25 (30.1)	11 (17.7)	12 (37.5)	48 (27.1)	0	2 (50.0)	5 (41.7)	7 (38.9)
95% CI of MCyR rate, (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	38.2-60.6	12.9-35.0	29.1-65.3	32.3-47.2	1.3-98.7	6.8-93.2	15.2-72.3	21.5-69.2
95% CI of CCyR, (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	20.5-41.2	9.2-29.5	21.1-56.3	20.7-34.3	0.0-84.2	6.8-93.2	15.2-72.3	17.3-64.3
Molecular Response												
MMR, n (%)	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)
MR4, n (%)	0	0	0	0	5 (6.0)	5 (8.1)	2 (6.3)	12 (6.8)	0	1 (25.0)	0	1 (5.6)
MR4.5, n (%)	0	0	0	0	5 (6.0)	3 (4.8)	0	8 (4.5)	0	0	0	0
95% CI of MMR rate, (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	12.4-30.8	5.7-23.9	2.0-25.0	10.8-22.0	0.0-84.2	0.6-80.6	0-26.5	0.1-27.3

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.2.4.1.1, data extraction date [redacted]; AP24534-10-201 CSR, Tables 14.2.4.1.1, 14.2.4.1.2, 14.2.4.1.5. 14.2.7.1, 14.2.7.1.2, 14.2.7.1.4, 14.2.7.3, 14.2.7.3.4, Data on file data extraction date [redacted]; 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, CHR=complete hematologic 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, Ph+=Philadelphia chromosome-positive.

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.

Note: The primary analysis in Study AP24534-11-106 utilized exact 1-sided 95% lower confidence limits. For comparison purposes across studies, 2-sided 95% CIs are presented here.

(2) 進行期フィラデルフィア染色体陽性白血病患者における奏効到達期間

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の進行期 Ph+白血病患者における奏効到達期間を表 2.7.3-28 に示す。

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。

表 2.7.3-28　　進行期 Ph+白血病患者における奏効到達期間（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101[a]				AP24534-10-201[a]				AP24534-11-106[a]			
Efficacy Endpoint	**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)	56.0 (15, 647)	21.0 (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)	82.0 (30, 87)	52.0 (44, 60)	85.0 (30, 507)	111.5 (25, 295)	56.5 (28, 168)	30.0 (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 (%)	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)	57.0 (57, 57)	0	57.0 (57, 57)	57.0 (57, 57)	336.0 (55, 925)	56.5 (54, 113)	56.0 (56, 59)	112.5 (54, 925)	0	58.0 (58, 58)	0	58.0 (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, Listing 16.4.2.4, 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].＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=Chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, MaHR=Major hematologic response, max=maximum, MCyR=Major cytogenetic response, min=minimum, MMR=Major molecular response, Ph+=Philadelphia chromosome-positive.

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.

2.7.3.3.2.3　全試験の有効性結果の要約

2.7.3.1.1.2(4)に示すとおり，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では有効性評価項目を主要評価項目とし，いずれの試験でも主要評価項目を CP-CML 患者では MCyR，進行期患者では MaHR とした。第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）では，抗白血病活性を副次目的として評価した。

CP-CML 患者の主要評価項目である 12 ヵ月までの MCyR 率は，AP24534-10-201 試験で 55.8%，AP24534-11-106 試験で 64.7%であった。いずれの試験でも，事前に規定した統計学的基準に合致し，MCyR 率の CI は，治験実施計画書及び統計解析計画書で事前に規定した帰無仮説の値（閾値奏効率）を上回った。AP24534-07-101 試験では，MCyR は事前に規定した評価項目ではなかったが，12 ヵ月までの MCyR 率は 65.1%であった。ダサチニブ又はニロチニブによる前治療で最良効果としての MCyR 率は，AP24534-10-201 試験で 22%，AP24534-11-106 試験で 35.3%であり，ダサチニブ及びニロチニブがポナチニブよりも早期の治療ラインに投与されたこと並びに奏効率は通常治療ラインが後期になるほど低下することを考慮すると，ポナチニブ投与で得られた MCyR 率はダサチニブ又はニロチニブによる前治療に比べてきわめて良好であった。MMR 率は，AP24534-07-101 試験で 51.2%，AP24534-10-201 試験で 38.2%，AP24534-11-106 試験で 35.3%であり，奏効が深いことが示された。全試験で，MR4 及び MR4.5 のような深い分子学的奏効がみ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）。

進行期患者の主要評価項目である 6 ヵ月までの MaHR 率は，AP24534-10-201 試験で 56.6%，AP24534-11-106 試験で 61.1%であった。いずれの試験でも，事前に規定した統計学的基準に合致し，MaHR 率の CI は，治験実施計画書及び統計解析計画書で事前に規定した帰無仮説の値（閾値奏効率）を上回った。AP24534-07-101 試験の MaHR 率は 36.4%であった。ダサチニブ又はニロチニブによる前治療で最良効果としての MaHR 率は，AP24534-10-201 試験で 5.9%，AP24534-11-106 試験で 16.7%であり，ポナチニブ投与で得られた MaHR 率はダサチニブ又はニロチニブによる前治療に比べてきわめて良好であった。

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験で得られたデータのベイズ解析では，CP-CML 患者の MCyR 率及び進行期患者の MaHR 率のいずれも，ベイズ信頼区間の下限が AP24534-11-106 試験の治験実施計画書で規定した閾値奏効率（MCyR 率 10%及び MaHR 率 10%）を上回った。

3 試験で，CP-CML 患者及び進行期患者の奏効到達期間は短く，CP-CML 患者における MCyR 到達期間の中央値は 85 日，進行期患者における MaHR 到達期間の中央値は 15～56 日であった。

国内試験（AP24534-11-106 試験）の CP-CML 患者及び進行期患者の主要評価項目データにより，第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）で認められた有効性が確認された。

2.7.3.3.3　部分集団別の結果の比較

2.7.3.3.3.1　内因性因子

年齢，性別，人種，診断からの期間，TKI による前治療の回数，組み入れ時の BCR-ABL 変異状況及び BMI を内因性因子とし，CP-CML 患者及び進行期患者の奏効率に対する影響を検討した結果を以下に示す。また，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有効性解析についても示す。用量強度とその他の予測因子を組み合わせた多変量解析について

は 2.7.3.4.2.1 項に示す。

(1) 年齢

3 試験いずれも，年齢 18 歳以上の患者を組み入れた。18 歳未満の小児を対象としたポナチニブの臨床試験は実施しなかった。

CP-CML 患者及び進行期患者の年齢グループ別の奏効率を表 2.7.3-29 に示す。各試験のデータを年齢 65 歳未満と年齢 65 歳以上別に要約した。全 3 試験で，CP-CML 患者の約 3 分の 2 が 65 歳未満，約 3 分の 1 が 65 歳以上であった。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，外国で実施した 2 試験では，65 歳未満の MCyR 率が 65 歳以上に比べて著しく高かった。国内試験（AP24534-11-106 試験）では，高齢の被験者 5 例での MCyR 率は 71.4%であり，若年の被験者 6 例（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 試験では高齢の被験者に比べて若年の被験者で MMR 率が高く，AP24534-11-106 試験では高齢の被験者に比べて若年の被験者で MMR 率が低かった。

進行期患者では, 全 3 試験で 65 歳未満の被験者数は 65 歳以上の被験者数の 2 倍程度であった。MaHR 率は, AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験では高齢の被験者に比べて若年の被験者で高い傾向がみられ，AP24534-10-201 試験では同程度であった。

表 2.7.3-29　　CP-CML 患者及び進行期 Ph+白血病患者における年齢別の奏効率（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101 N=65		AP24534-10-201 N=444[a]		AP24534-11-106 N=35	
Response Rates	**Age <65 yr n (%)**	**Age ≥65 yr n (%)**	**Age <65 yr n (%)**	**Age ≥65 yr n (%)**	**Age <65 yr n (%)**	**Age ≥65 yr n (%)**
CP-CML						
	(n=28)	(n=15)	(n=167)	(n=100)	(n=10)	(n=7)
Cytogenetic						
MCyR	24 (85.7)	7 (46.7)	109 (65.3)	40 (40.0)	6 (60.0)	5 (71.4)
CCyR	22 (78.6)	6 (40.0)	93 (55.7)	31 (31.0)	6 (60.0)	4 (57.1)
Molecular						
MMR	18 (64.3)	4 (26.7)	79 (47.3)	23 (23.0)	2 (20.0)	4 (57.1)
MR4	13 (46.4)	4 (26.7)	52 (31.1)	16 (16.0)	2 (20.0)	3 (42.9)
MR4.5	6 (21.4)	4 (26.7)	39 (23.4)	14 (14.0)	1 (10.0)	3 (42.9)
AP-CML/BP-CML/Ph+ ALL						
	(n=15)	(n=7)	(n=124)	(n=53)	(n=12)	(n=6)
Hematologic						
MaHR	7 (46.7)	1 (12.5)	55 (44.3)	24 (45.3)	8 (66.7)	3 (50.0)
Cytogenetic						
MCyR	7 (46.7)	0	38 (30.6)	23 (43.4)	5 (41.7)	3 (50.0)
CCyR	4 (26.7)	0	28 (22.6)	15 (28.3)	4 (33.3)	3 (50.0)
Molecular[b]						
MMR	2 (13.3)	0	21 (16.9)	7 (13.2)	N/A	N/A
MR4	0	0	10 (8.1)	2 (3.8)	N/A	N/A
MR4.5	0	0	7 (5.6)	1 (1.9)	N/A	N/A

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.2.4.2.12, Table 14.2.4.2.13 and Listing16.4.1.3, data extraction date [redacted]; AP24534-10-201 CSR, Tables 14.2.4.9.2, 14.2.4.9.4, 14.2.4.9.4.1.2, 14.2.4.9.4.1.3, and 14.2.4.9.5, data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.2.28, 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, MR4=molecular response 4, MR4.5=molecular response 4.5, N/A=not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive, yr=year.

a 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.

b Data were not analyzed by subpopulation in Study AP24534-11-106 (only 1 BP-CML patient had MMR/MR4).

(2)　性別

CP-CML 患者及び進行期患者の性別の奏効率を表 2.7.3-30 に要約する。全 3 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。CP-CML 患者の主要評価項目である MCyR 率は, AP24534-07-101 試験では男性で 81.0%, 女性で 63.3%, AP24534-10-201 試験では男性で 60.1%, 女性で 50.8%であり, いずれも女性に比べて男性で高かった。一方, AP24534-11-106 試験の MCyR 率は男性で 63.6%, 女性で 66.7%であり, 男性と女性で同程度であった。MMR 率（並びに MR4 率及び MR4.5 率）は全 3 試験で同程度であった。

進行期患者では, AP24534-07-101 試験で女性に比べて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。進行

期患者の主要評価項目である MaHR 率は, AP24534-07-101 試験では男性で 31.3%, 女性で 50.0%, AP24534-10-201 試験では男性で 37.6%，女性で 52.4%，AP24534-11-106 試験では男性で 44.4%, 女性で 77.8%であり，全 3 試験で男性に比べて女性で高かった。

CP-CML 患者及び進行期患者ともに，すべての部分集団で高い奏効率が得られた。

表 2.7.3-30　CP-CML 患者及び進行期 Ph+白血病患者における性別の奏効率（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101 N=65		AP24534-10-201 N=444[a]		AP24534-11-106 N=35	
Response Rates	**Male n (%)**	**Female n (%)**	**Male n (%)**	**Female n (%)**	**Male n (%)**	**Female n (%)**
CP-CML						
	(n=21)	(n=22)	(n=143)	(n=124)	(n=11)	(n=6)
Cytogenetic						
MCyR	17 (81.0)	14 (63.6)	86 (60.1)	63 (50.8)	7 (63.6)	4 (66.7)
CCyR	16 (76.2)	12 (54.5)	73 (51.0)	51 (41.1)	7 (63.6)	3 (50.0)
Molecular						
MMR	11 (52.4)	11 (50.0)	61 (42.7)	41 (33.1)	5 (45.5)	1 (16.7)
MR4	9 (42.9)	8 (36.4)	38 (26.6)	30 (24.2)	4 (36.4)	1 (16.7)
MR4.5	4 (19.0)	6 (27.3)	30 (21.0)	23 (18.5)	3 (27.3)	1 (16.7)
AP-CML/BP-CML/Ph+ ALL						
	(n=16)	(n=6)	(n=93)	(n=84)	(n=9)	(n=9)
Hematologic						
MaHR	5 (31.3)	3 (50.0)	35 (37.6)	44 (52.4)	4 (44.4)	7 (77.8)
Cytogenetic						
MCyR	6 (37.5)	1 (16.7)	33 (35.5)	28 (33.3)	3 (33.3)	5 (55.6)
CCyR	3 (18.8)	1 (16.7)	24 (25.8)	19 (22.6)	2 (22.2)	5 (55.6)
Molecular[b]						
MMR	2 (12.5)	0	17 (18.3)	11 (13.1)	N/A	N/A
MR4	0	0	6 (6.5)	6 (7.1)	N/A	N/A
MR4.5	0	0	5 (5.4)	3 (3.6)	N/A	N/A

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.2.4.2.14, Table 14.2.4.3.13, Listing 16.4.1.3, and Listing 16.4.2.4. data extraction date [redacted]; AP24534-10-201 CSR, Tables 14.2.4.10.2, 14.2.4.10.4, 14.2.4.10.4.1.1, 14.2.4.10.4.1.2, and 14.2.4.10.5, data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.2.29, 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, MR4=molecular response 4, MR4.5=molecular response 4.5, N/A=not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

a 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.

b Data were not analyzed by subpopulation in Study AP24534-11-106 (only 1 BP-CML patient had MMR/MR4).

(3)　人種

AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験は外国で実施され，主として白人，非ヒスパニック系患者を組み入れた（表 2.7.3-19 及び表 2.7.3-20 参照）が，AP24534-10-201 試験はシンガポール及び韓国を含む国際共同試験であり，被験者の約 13%がアジア人であった。いずれの試験にも

日本は含まれなかった。一方，AP24534-11-106 試験は国内の日本人のみを組み入れた。したがって，本項の試験間比較はすべて日本人被験者（AP24534-11-106 試験）と外国人被験者（AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験）を比較している。更なる人種の比較は実施していない。

AP24534-11-106 試験の日本人被験者及び外国で実施した試験（AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験）の外国人被験者の CP-CML 患者及び進行期患者の奏効率を表 2.7.3-25 及び表 2.7.3-27 に示す。

CP-CML 患者の主要評価項目である 12 ヵ月までの MCyR 率は, AP24534-10-201 試験で 55.8%, AP24534-11-106 試験で 64.7%であった。いずれの試験でも，事前に規定した統計学的基準に合致し，MCyR 率の CI は，治験実施計画書及び統計解析計画書で事前に規定した帰無仮説の値（閾値奏効率）を上回った。AP24534-07-101 試験では，MCyR は事前に規定した評価項目ではなかったが，12 ヵ月までの MCyR 率は 65.1%であった。ダサチニブ又はニロチニブによる前治療で最良効果としての MCyR 率は，AP24534-10-201 試験で 22.7%，AP24534-11-106 試験で 35.3%であり，ダサチニブ及びニロチニブがポナチニブよりも早期の治療ラインに投与されたこと並びに奏効率は通常治療ラインが後期になるほど低下することを考慮すると，ポナチニブ投与で得られた MCyR 率はダサチニブ又はニロチニブによる前治療に比べてきわめて良好であった。MMR 率は，AP24534-07-101 試験で 51.2%，AP24534-10-201 試験で 38.2%，AP24534-11-106 試験で 35.3%であり，奏効が深いことが示された。全試験で，MR4 及び MR4.5 のような深い分子学的奏効がみ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）。

進行期患者の主要評価項目である 6 ヵ月までの MaHR 率は，AP24534-10-201 試験で 69.1%, AP24534-11-106 試験で 61.1%であった。いずれの試験でも，事前に規定した統計学的基準に合致し，MaHR 率の CI は，治験実施計画書及び統計解析計画書で事前に規定した帰無仮説の値（閾値奏効率）を上回った。AP24534-07-101 試験の MaHR 率は 36.4%であった。ダサチニブ又はニロチニブによる前治療で最良効果としての MaHR 率は，AP24534-10-201 試験で 5.9%，AP24534-11-106 試験で 16.7%であり，ポナチニブ投与で得られた MaHR 率はダサチニブ又はニロチニブによる前治療に比べてきわめて良好であった。

AP24534-11-106 試験の日本人 CP-CML 患者の 12 ヵ月までの MCyR 率及び日本人進行期患者の 6 ヵ月までの MaHR 率は，外国で実施したピボタル試験（AP24534-10-201 試験）に比べて高かった。AP24534-11-106 試験に組み入れられた，ダサチニブ又はニロチニブが無効であった CML 又は TKI による前治療が無効であった Ph+ ALL を有する日本人患者に対するポナチニブの有効性が確認された。

(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

CP-CML 患者及び進行期患者の診断からの期間別の奏効率を表 2.7.3-31 に示す。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）。個々の患者の診断からの期間に基づき, 3 カテゴリーそれぞれの期間は試験及び病期によって異なるが, tertile 1 は診断からの期間が最も短く，tertile 3 は診断からの期間が最も長いカテゴリーを示す。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 tertile 3 に比べて tertile 1 及び tertile 2 で高い傾向を示した。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。

進行期患者では，全 3 試験で，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。

表 2.7.3-31　CP-CML 患者及び進行期 Ph+白血病患者における診断からの期間別の奏効率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101 N=65			AP24534-10-201 N=444[a]			AP24534-11-106 N=35		
	Time From Initial Diagnosis (Tertile in Years)[b]								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Response Rates	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
CP-CML									
	(n=14)	(n=14)	(n=15)	(n=73)	(n=95)	(n=99)	(n=4)	(n=3)	(n=10)
Cytogenetic									
MCyR	12 (85.7)	11 (78.6)	8 (53.3)	44 (60.3)	62 (65.3)	43 (43.4)	2 (50.0)	3 (100.0)	6 (60.0)
CCyR	12 (85.7)	10 (71.4)	6 (40.0)	39 (53.4)	55 (57.9)	30 (30.3)	2 (50.0)	3 (100.0)	6 (60.0)
Molecular									
MMR	11 (78.6)	7 (50.0)	4 (26.7)	32 (43.8)	47 (49.5)	23 (23.2)	2 (50.0)	2 (66.7)	2 (20.0)
MR4	9 (64.3)	4 (28.6)	4 (26.7)	16 (21.9)	38 (40.0)	14 (14.1)	1 (25.0)	2 (66.7)	2 (20.0)
MR4.5	6 (42.9)	2 (14.3)	2 (13.3)	13 (17.8)	30 (31.6)	10 (10.1)	1 (25.0)	2 (66.7)	1 (10.0)
AP-CML/BP-CML/Ph+ ALL									
	(n=8)	(n=7)	(n=7)	(n=75)	(n=54)	(n=48)	(n=8)	(n=9)	(n=1)
Hematologic									
MaHR	3 (37.5)	3 (42.9)	2 (28.6)	29 (38.7)	26 (48.1)	24 (50.0)	4 (50.0)	7 (77.8)	0
Cytogenetic									
MCyR	3 (37.5)	1 (14.3)	3 (42.9)	31 (41.3)	15 (27.8)	15 (31.3)	4 (50.0)	4 (44.4)	0
CCyR	2 (25.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	24 (32.0)	11 (20.4)	8 (16.7)	4 (50.0)	3 (33.3)	0
Molecular[c]									
MMR	2 (25.0)	0	0	16 (21.3)	10 (18.5)	2 (4.2)	N/A	N/A	N/A
MR4	0	0	0	7 (9.3)	5 (9.3)	0	N/A	N/A	N/A
MR4.5	0	0	0	4 (5.3)	4 (7.4)	0	N/A	N/A	N/A

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.2.4.2.6, Table 14.2.4.3.6, Listing 16.4.1.3, and Listing 16.4.2.4. data extraction date [redacted]; AP24534-10-201 CSR, Tables 14.2.4.4.2, 14.2.4.4.4, 14.2.4.4.4.1, 14.2.4.4.4.2, and 14.2.4.4.5, data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.2.5, 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, MR4=molecular response 4, MR4.5=molecular response 4.5, N/A=not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

a 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.

b Tertiles (in years) were categorized differently per study and differently by disease phase in Study AP24534-07-101, CP-CML: (0, 5), (>5, 9), (>9, 23.5); Advanced Phase: (0, 2.7), (>2.7, 7), (>7, 19.8); Study AP24534-10-201, (≤3.29), (3.29-9.09), (>9.09); Study AP24534-11-106, (≤1.05), (1.05-3.47), (>3.47).

c Data were not analyzed by subpopulation in Study AP24534-11-106 (only 1 BP-CML patient had MMR/MR4).

(5) 既承認の TKI による前治療の回数

CP-CML 患者及び進行期患者の既承認の TKI による前治療の回数別の奏効率を表 2.7.3-32 に示す。「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す。3 試験いずれも，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り，いずれの試験の組み入れ期間中も，ボスチニブは承認されていなかった。2.7.3.3.1.3 項に示すとおり，3 試験で，病期を問わず被験者の多くは TKI による前治療を 2 回以上受けており，1 回のみである被験者は非常に少数であった。

CP-CML 患者では，全 3 試験で主要評価項目である MCyR 率と TKI による前治療の回数に相関が認められ，TKI による前治療の回数が少ない方が MCyR 率が高かった。MMR 率も TKI による前治療の回数が少ない方が高かった。進行期患者では，TKI による前治療の回数に関わらず，主要評価項目である MaHR 率は同程度であった。

表 2.7.3-32　CP-CML 患者及び進行期 Ph+白血病患者における前治療の既承認 TKI の回数別の奏効率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101 N=65			**AP24534-10-201 N=444[a]**			**AP24534-11-106 N=35**		
	Number of Prior TKIs								
Response Rates	**≤1 n (%)**	**2 n (%)**	**3 n (%)**	**≤1 n (%)**	**2 n (%)**	**3 n (%)**	**≤1 n (%)**	**2 n (%)**	**3 n (%)**
CP-CML									
	(n=3)	(n=19)	(n=21)	(n=17)	(n=107)	(n=143)	(n=1)	(n=9)	(n=7)
Cytogenetic									
MCyR	2 (66.7)	17 (89.5)	12 (57.1)	13 (76.4)	69 (64.5)	67 (46.9)	1 (100.0)	6 (66.7)	4 (57.1)
CCyR	2 (66.7)	16 (84.2)	10 (47.6)	12 (70.6)	58 (54.2)	54 (37.8)	1 (100.0)	6 (66.7)	3 (42.9)
Molecular									
MMR	1 (33.3)	16 (84.2)	5 (23.8)	11 (64.7)	43 (40.2)	48 (33.6)	1 (100.0)	3 (33.3)	2 (28.6)
MR4	1 (33.3)	11 (57.9)	5 (23.8)	6 (35.3)	28 (26.2)	34 (23.8)	1 (100.0)	2 (22.2)	2 (28.6)
MR4.5	1 (33.3)	6 (31.6)	3 (14.3)	5 (29.4)	22 (20.6)	26 (18.2)	1 (100.0)	1 (11.1)	2 (28.6)
AP-CML/BP-CML/Ph+ ALL									
	(n=3)	(n=7)	(n=12)	(n=12)	(n=71)	(n=94)	(n=4)	(n=10)	(n=4)
Hematologic									
MaHR	0	4 (57.1)	4 (30.8)	6 (50.0)	36 (50.7)	37 (39.4)	3 (75.0)	6 (60.0)	2 (50.0)
Cytogenetic									
MCyR	1 (33.3)	3 (42.9)	3 (23.1)	9 (75.0)	28 (39.4)	24 (25.5)	3 (75.0)	3 (30.0)	2 (50.0)
CCyR	0	2 (28.6)	2 (15.4)	6 (50.0)	20 (28.2)	17 (18.1)	3 (75.0)	3 (30.0)	1 (25.0)
Molecular[b]									
MMR	0	2 (28.6)	0	3 (25.0)	14 (19.7)	11 (11.7)	N/A	N/A	N/A
MR4	0	0	0	1 (8.3)	6 (8.5)	5 (5.3)	N/A	N/A	N/A
MR4.5	0	0	0	1 (8.3)	3 (4.2)	4 (4.3)	N/A	N/A	N/A

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.2.4.2.3.1, Table 14.2.4.3.3.1, Listing 16.4.1.3, and Listing 16.4.2.4. data extraction date [redacted]; AP24534-10-201 CSR, Tables 14.2.4.3.2.2, 14.2.4.3.4.3, 14.2.4.3.4.3.1, 14.2.4.3.4.3.2, and 14.2.4.3.5.2, data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.2.3.6, 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, MR4=molecular response 4, MR4.5=molecular response 4.5, N/A=not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive, TKI=tyrosine kinase inhibitor.

Note: Study AP24534-07-101: MMR is determined only for patients with valid baseline and post-baseline assessment for b2a2/b3a2 variant of BCR-ABL.

a 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.

b Data were not analyzed by subpopulation in Study AP24534-11-106 (only 1 BP-CML patient had MMR/MR4).

(6) BCR-ABL 変異状況

CP-CML 患者及び進行期患者の組み入れ時の BCR-ABL 変異状況別の奏効率を表 2.7.3-33 に示す。

被験者を，T315I 変異を有する被験者，その他の変異（1 種類以上）を有する被験者又は変異のない被験者に分類した。

CP-CML 患者では，3 試験で，主要評価項目である MCyR 率は変異なしの被験者に比べて T315I 変異を有する被験者で大幅に高かった。その他の変異を有する被験者の MCyR 率も，変異なしの被験者に比べて高かった。しかし，変異なしの被験者の MCyR 率も依然として高値であった（全 3 試験で 44%超）。MMR 率，MR4 率及び MR4.5 率も，変異なしの被験者に比べて T315I 変異又はその他の変異を有する被験者で高かった。

AP24534-10-201 試験では，T315I 変異の有無によるコホートを規定したため，ベースライン時の T315I 変異状況別に人口統計学的特性, ベースライン特性及び用量強度の解析を実施した（2.7.6「個々の試験のまとめ」AP24534-10-201 試験参照）。CP-CML 患者では，抵抗性/不耐容の被験者（コホート A）に比べて T315I 変異を有する被験者（コホート B）で年齢が低く，診断からの期間が短く，かつ TKI による前治療の回数が少なかった。また，抵抗性/不耐容の被験者に比べて T315I 変異を有する被験者で用量強度が高かった。T315I 変異を有する被験者で奏効率が高かったのは，これらの要因によるものであると考えられる。

進行期患者では，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。

表 2.7.3-33　　CP-CML 患者及び進行期 Ph+白血病患者における BCR-ABL 変異状況別の奏効率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101 N=65			AP24534-10-201 N=444[a]			AP24534-11-106 N=35		
	Mutation								
Response Rates	T315I n (%)	Other n (%)	None[b] n (%)	T315I n (%)	Other n (%)	None n (%)	T315I n (%)	Other n (%)	None n (%)
CP-CML									
	(n=12)	(n=15)	(n=13)	(n=64)	(n=67)	(n=136)	(n=3)	(n=2)	(n=9)
Cytogenetic									
MCyR	11 (91.7)	10 (66.7)	8 (61.5)	45 (70.3)	38 (56.7)	66 (48.5)	2 (66.7)	2 (100.0)	4 (44.4)
CCyR	10 (83.3)	10 (66.7)	6 (46.2)	42 (65.6)	30 (44.8)	52 (38.2)	2 (66.7)	2 (100.0)	3 (33.3)
Molecular									
MMR	9 (75.0)	8 (53.3)	3 (23.1)	37 (57.8)	25 (37.3)	40 (29.4)	1 (33.3)	2 (100.0)	1 (11.1)
MR4	7 (58.3)	8 (53.3)	2/16 (12.5)	25 (39.0)	18 (26.9)	25 (18.4)	1 (33.3)	2 (100.0)	0
MR4.5	4 (33.3)	6 (40.0)	0	21 (32.8)	15 (22.4)	17 (12.5)	1 (33.3)	1 (50.0)	0
AP-CML/BP-CML/Ph+ ALL									
	(n=7)	(n=8)	(n=5)	(n=64)	(n=49)	(n=64)	(n=11)	(n=1)	(n=3)
Hematologic									
MaHR	2 (28.6)	2 (22.2)	3 (60.0)	25 (39.1)	26 (53.1)	28 (43.8)	7 (63.6)	1 (100.0)	0
Cytogenetic									
MCyR	2 (28.6)	3 (33.3)	2 (40.0)	26 (40.6)	21 (42.9)	14 (21.9)	6 (54.5)	1 (100.0)	0
CCyR	1 (14.3)	1 (11.1)	2 (40.0)	18 (28.1)	16 (32.7)	9 (14.1)	6 (54.5)	0	0
Molecular[c]									
MMR	2 (28.6)	0	0	8 (12.5)	13 (26.5)	7 (10.9)	N/A	N/A	N/A
MR4	0	0	0	1 (1.6)	8 (16.3)	3 (4.7)	N/A	N/A	N/A
MR4.5	0	0	0	0	5 (10.2)	3 (4.7)	N/A	N/A	N/A

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.2.4.2.1, Table 14.2.4.3.1, Listing 16.4.1.3, and Listing 16.4.2.4.　data extraction date [redacted]; AP24534-10-201 CSR, Tables 14.2.4.5.2 , 14.2.4.5.4, 14.2.4.5.4.1, 14.2.4.5.4.2, 14.2.4.5.5, data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.2.7, data extraction date [redacted].＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson, 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, MR4=molecular response 4, MR4.5=molecular response 4.5, N/A=not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

Note:　Study AP24534-07-101:　MMR is determined only for patients with valid baseline and post-baseline assessment for b2a2/b3a2 variant of BCR-ABL.

a　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.

b　Includes patients with missing baseline data

c　Data were not analyzed by subpopulation in Study AP24534-11-106 (only 1 BP-CML patient had MMR/MR4).

(7)　BMI

CP-CML 患者及び進行期患者の組み入れ時の BMI 別の奏効率を表 2.7.3-34 に示す。

正常体重，体重超過及び肥満の世界保健機関（WHO）（WHO Fact Sheet N311, January 2015）の標準的なカットオフである 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。

体重超過又は肥満の被験者の割合は，CP-CML 患者及び進行期患者のいずれも，国内試験であ

る AP24534-11-106 試験に比べて外国で実施した 2 試験で大幅に高かった。CP-CML 患者のうち体重超過又は肥満の被験者の割合は, AP24534-07-101 試験で 74.4%, AP24534-10-201 試験で 65.4%, AP24534-11-106 試験で 23.5%であった。疾患の重症度及び ECOG PS が不良であることから予測できるとおり，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では，体重超過又は肥満の被験者の割合は，CP-CML 患者に比べて進行期患者で概して低かった。しかし，AP24534-07-101 試験では，体重超過又は肥満の被験者の割合が CP-CML 患者で 74.4%，進行期患者 72.7%であり，同程度であった。進行期患者のうち体重超過又は肥満の被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 72.7%，AP24534-10-201 試験で 48.0%，AP24534-11-106 試験で 5.6%であった。AP24534-11-106 試験では，肥満の被験者はいなかった。

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大きな違いはなかった。BMI に基づく奏効率の一定の傾向はなかった。すべての BMI カテゴリーで MCyR 率及び MMR 率が高値であった。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%，AP245-34-10-201 試験で 54.2%であった。外国で実施した試験と AP24534-11-106 試験では BMI が異なる被験者が組み入れられたことを考慮しても，CP-CML 患者の MCyR 率及び MMR 率が BMI により大幅に異なることはなかった。

進行期患者でも，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大きな違いはなかった。BMI に基づく奏効率の一定の傾向はなかった。すべての BMI カテゴリーで MaHR 率及び MCyR 率が高値であった。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。超過体重の被験者では，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 100.0%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。外国で実施した試験と AP24534-11-106 試験では BMI が異なる被験者が組み入れられたことを考慮しても，進行期患者の MaHR 率及び MCyR 率が BMI により大幅に異なることはなかった。

表 2.7.3-34　CP-CML 患者及び進行期 Ph+白血病患者における BMI 別の奏効率（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101 N=65			AP24534-10-201 N=444[a]			AP24534-11-106 N=35		
	BMI (Tertile in kg/m^2)								
Response Rates	<25 n (%)	25 to <30 n (%)	≥30 n (%)	<25 n (%)	25 to <30 n (%)	≥30 n (%)	<25 n (%)	25 to <30 n (%)	≥30 n (%)
CP-CML[b]	(n=11)	(n=16)	(n=16)	(n=92)	(n=102)	(n=72)	(n=13)	(n=4)	(n=0)
Cytogenetic									
MCyR	6 (54.5)	13 (81.3)	12 (75.0)	56 (60.9)	54 (52.9)	39 (54.2)	8 (61.5)	3 (75.0)	N/A
CCyR	6 (54.5)	10 (62.5)	12 (75.0)	45 (48.9)	46 (45.1)	33 (45.8)	7 (53.8)	3 (75.0)	N/A
Molecular									
MMR	6 (54.5)	6 (37.5)	10 (62.5)	35 (38.0)	34 (33.3)	33 (45.8)	4 (30.8)	2 (50.0)	N/A
MR4	5 (45.5)	6 (37.5)	6 (37.5)	27 (29.3)	20 (19.6)	21 (29.2)	4 (30.8)	1 (25.0)	N/A
MR4.5	4 (36.4)	3 (18.8)	3 (18.8)	20 (21.7)	16 (15.7)	17 (23.6)	3 (23.1)	1 (25.0)	N/A
AP-CML/BP-CML/Ph+ ALL	(n=6)	(n=8)	(n=8)	(n=92)	(n=51)	(n=34)	(n=17)	(n=1)	(n=0)
Hematologic									
MaHR	2 (33.3)	3 (37.5)	3 (37.5)	33 (35.9)	28 (54.9)	18 (52.9)	10 (58.8)	1 (100.0)	N/A
Cytogenetic									
MCyR	1 (16.7)	3 (37.5)	3 (37.5)	28 (30.4)	21 (41.2)	12 (35.3)	7 (41.2)	1 (100.0)	N/A
CCyR	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (25.0)	23 (25.0)	14 (27.5)	6 (17.6)	6 (35.3)	1 (100.0)	N/A
Molecular[c]									
MMR	1 (16.7)	0	1 (12.5)	15 (16.3)	11 (21.6)	2 (5.9)	N/A	N/A	N/A
MR4	0	0	0	7 (7.6)	4 (7.8)	1 (2.9)	N/A	N/A	N/A
MR4.5	0	0	0	4 (4.3)	3 (5.9)	1 (2.9)	N/A	N/A	N/A

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.2.4.3.14, Table 14.2.4.3.15, and Listing 16.4.2.4. data extraction date [redacted]; AP24534-10-201 CSR, Tables 14.2.4.16.1, 14.2.4.16.2, 14.2.4.16.3, 14.2.4.16.4, 14.2.4.16.5 , data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.2.30, data extraction date [redacted].＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BMI=body mass index, 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, MR4=molecular response 4, MR4.5=molecular response 4.5, N/A=not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

a 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.

b Baseline data was not available for 1 CP CML patient.

c Data were not analyzed by subpopulation in Study AP24534-11-106 (only 1 BP-CML patient had MMR/MR4).

(8)　血管閉塞性事象

血管閉塞性事象（定義は 2.7.4「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.5(1)(a)参照）を発現した被験者におけるポナチニブのベネフィットを特定するため，試験期間中及び追跡調査期間中に血管閉塞性事象を発現した被験者及び発現しなかった被験者の奏効率（CP-CML 患者の MCyR 率，進行期患者の MaHR 率），PFS 及び OS（並びに無増悪生存率及び全生存率）を評価するレトロスペクティブな解析を行った。本解析は記述的解析であり，その他の因子による調整は行わなかった。さらに，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。

全 3 試験及び病期（CP-CML 患者及び進行期患者）で，血管閉塞性事象を発現した被験者及び発現しなかった被験者間の奏効率は同程度であった。CP-CML 患者では，血管閉塞性事象を発現した被験者の 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%であり，血管閉塞性事象を発現しなかった被験者の 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（表 2.7.3-35）。進行期患者でも，全 3 試験で血管閉塞性事象を発現した被験者及び発現しなかった被験者の MaHR 率は同程度であった（表 2.7.3-36）。

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では，PFS 及び OS も血管閉塞性事象を発現した被験者及び発現しなかった被験者で同程度であった（AP24534-07-101 試験では PFS 及び OS は評価していない）。ただし，AP24534-10-201 試験では，PFS の中央値が発現しなかった被験者（1015.0 日）に比べて発現した被験者（833.0 日）で短かった。CP-CML 患者における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 77.4%であった。CP-CML 患者における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（表 2.7.3-35）。

血管閉塞性事象の発現による 12 ヵ月目の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の発現が多くな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。AP24534-10-201 試験の CP-CML 患者における 24 ヵ月目の無増悪生存率は，血管閉塞性事象を発現した被験者では 67.5%，発現しなかった被験者では 67.1%であった。AP24534-10-201 試験の CP-CML 患者における 24 ヵ月までの全生存率は，血管閉塞性事象を発現した被験者では 86.2%，発現しなかった被験者では 86.1%であった（表 2.7.3-35）。

限定的な解析ではあるが，奏効率，PFS 及び OS（並びに無増悪生存率及び全生存率）は，血管閉塞性事象を発現した被験者及び発現しなかった被験者でいずれも同程度であった。

表 2.7.3-35　CP-CML 患者における血管閉塞性事象発現の有無別の有効性の結果（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101		AP24534-10-201		AP24534-11-106	
Efficacy Measure	**With Treatment -Emergent VOEs (N=17)**	**Without Treatment -Emergent VOEs (N=26)**	**With Treatment -Emergent VOEs (N=67)**	**Without Treatment -Emergent VOEs (N=203)**	**With Treatment -Emergent VOEs (N=3)**	**Without Treatment -Emergent VOEs (N=14)**
MCyR, n(%)	13 (76.5)	18 (69.2)	46 (68.7)	106 (52.2)	3 (100.0)	8 (57.1)
Progression-Free Survival (days)[a]	N/A	N/A	67	203	3	14
Number of patients with events, n (%)	N/A	N/A	24 (35.8)	55 (27.1)	0	3 (21.4)
Number of patients censored, n (%)	N/A	N/A	43 (64.2)	148 (72.9)	3 (100.0)	11 (78.6)
Median (days) (min, max)	N/A	N/A	833.0 (35, 925)	1015.0 (1, 1092)	N/A	N/A
Probability of no progression after (%)						
6 months	N/A	N/A	92.4	90.0	100.0	85.1
12 months	N/A	N/A	81.6	80.2	100.0	77.4
24 months	N/A	N/A	67.5	67.1	N/A	N/A
Overall Survival (days)[b]	N/A	N/A	67	203	3	14
Number of patients with events, n (%)	N/A	N/A	12 (17.9)	30 (14.8)	0	0
Number of patients censored, n (%)	N/A	N/A	55 (82.1)	173 (85.2)	3 (100.0)	14 (100.0)
Median (days) (min, max)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Probability of overall survival after (%)						
6 months	N/A	N/A	95.5	97.9	100.0	100.0
12 months	N/A	N/A	90.9	95.2	100.0	100.0
24 months	N/A	N/A	86.2	86.1	N/A	100.0

＜AP24534-07-101 CSR Table 14.2.1, data extraction date: [redacted]; AP24534-10-201 CSR Table 14.2.15, Table 14.2.16, and Table 14.2.17, data extraction date: [redacted]; AP24534-11-106 CSR Table 14.2.3, Table 14.2.5, and Table 14.2.6, data extraction date [redacted].＞

CML=Chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, MCyR=major cytogenetic response, N/A=not applicable, VOE=vascular occlusive event.

a Progression-free survival is defined as the interval from the first dose of study treatment until the criteria for progression are met or death, censored at the last response assessment.

b Overall survival is defined as the interval from the first dose of study treatment until death, censored at the last date at which patient was known to be alive.

表 2.7.3-36　　進行期 Ph+白血病患者における血管閉塞性事象発現の有無別の有効性の結果（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

Efficacy Measure	AP24534-07-101 With Treatment-Emergent VOEs (N=7)	AP24534-07-101 Without Treatment-Emergent VOEs (N=15)	AP24534-10-201 With Treatment-Emergent VOEs (N=34)	AP24534-10-201 Without Treatment-Emergent VOEs (N=145)	AP24534-11-106 With Treatment-Emergent VOEs (N=2)	AP24534-11-106 Without Treatment-Emergent VOEs (N=16)
MaHR, n(%)	2 (28.6)	6 (40.0)	17 (50.0)	64 (44.1)	2 (100.0)	9 (56.3)
Progression-Free Survival (days)[a]	N/A	N/A	34	145	2	16
Number of patients with events, n (%)	N/A	N/A	26 (76.5)	110 (75.9)	2 (100.0)	16 (100.0)
Number of patients censored, n (%)	N/A	N/A	8 (23.5)	35 (24.1)	0	0
Median (days) (min, max)	N/A	N/A	258.0 (28, 1092)	202.0 (3, 1093)	192.0 (103, 281)	98.0 (10, 527)
Probability of no progression after (%)						
6 months	N/A	N/A	55.9	53.8	50.0	25.0
12 months	N/A	N/A	38.2	35.6	N/A	6.3
24 months	N/A	N/A	26.5	21.5	N/A	N/A
Overall Survival (days)[b]	N/A	N/A	34	145	2	16
Number of patients with events, n (%)	N/A	N/A	22 (64.7)	79 (54.4)	2 (100.0)	12 (75.0)
Number of patients censored, n (%)	N/A	N/A	12 (35.3)	66 (45.5)	0	4 (25.0)
Median (days) (min, max)	N/A	N/A	462.0 (32, 1202)	564.0 (3, 1176)	317.0 (252, 382)	309.0 (10, 816)
Probability of overall survival after (%)						
6 months	N/A	N/A	76.5	74.0	100.0	81.3
12 months	N/A	N/A	55.9	58.3	50.0	43.8
24 months	N/A	N/A	36.2	46.7	N/A	20.8

＜AP24534-07-101 CSR Table 14.2.2, data extraction date: [redacted]; AP24534-10-201 CSR Table 14.2.15, Table 14.2.16, and Table 14.2.18, data extraction date: [redacted]; AP24534-11-106 CSR Table 14.2.4, Table 14.2.5, and Table 14.2.6, data extraction date [redacted].＞

MaHR=major hematologic response, N/A=not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, VOE=vascular occlusive event.

a Progression-free survival is defined as the interval from the first dose of study treatment until the criteria for progression are met or death, censored at the last response assessment.

b Overall survival is defined as the interval from the first dose of study treatment until death, censored at the last date at which patient was known to be alive.

2.7.3.3.3.2　外因性要因

該当なし。

2.7.3.3.3.3　部分集団別の結果の概要

検討したすべての部分集団において，CP-CML 患者及び進行期患者に対するポナチニブの有効性が認められた。

年齢:外国で実施した 2 試験では, CP-CML 患者の MCyR 率は若年の被験者で大幅に高かった。国内試験（AP24534-11-106 試験）では，若年の被験者に比べて高齢の被験者で MCyR 率が高かったが, 各年齢グループの被験者数は少なかった。MMR 率も MCyR 率と同様であり, AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では若年の被験者で MMR 率が高く, AP24534-11-106 試験では若年

の被験者で MMR 率が低かった。進行期患者では，MaHR 率は，AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験では高齢の被験者に比べて若年の被験者で高い傾向がみられ，AP24534-10-201 試験では同程度であった。

性別：AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では，CP-CML 患者の MCyR 率は女性に比べて男性で高かったが，AP24534-11-106 試験では男性と女性で同程度であった。MMR 率（並びに MR4 率及び MR4.5 率）は，全 3 試験で男性で高い傾向が認められた。進行期患者の MaHR 率は，全 3 試験で男性に比べて女性で高かった。

人種：AP24534-11-106 試験の日本人 CP-CML 患者における 12 ヵ月までの MCyR 率及び日本人進行期患者における 6 ヵ月までの MaHR 率は，外国で実施したピボタル試験（AP24534-10-201 試験）に比べて高かった。AP24534-11-106 試験に組み入れられた，ダサチニブ又はニロチニブが無効であった CML 若しくは TKI による前治療が無効であった Ph+ ALL を有する日本人患者に対するポナチニブの有効性が確認された。

診断からの期間：CP-CML 患者では，MCyR 率が診断からの期間が短い方で高い傾向が認められた。進行期患者では，診断からの期間と MaHR 率の間に明確な関連は認められなかった。

TKI による前治療の回数：CP-CML 患者では，全 3 試験で主要評価項目である MCyR 率と TKI による前治療の回数に相関が認められ，MCyR 率が TKI による前治療の回数が少ない方で高かった。MMR 率も TKI による前治療の回数が少ない方で高かった。進行期患者では，TKI による前治療の回数に関わらず，主要評価項目である MaHR 率は同程度であった。

BCR-ABL 変異状況：全 3 試験で，CP-CML 患者では，主要評価項目である MCyR 率は組み入れ時に変異なしの被験者に比べて T315I 変異を有する被験者で大幅に高かった。その他の変異を有する被験者の MCyR 率も，変異なしの被験者に比べて高かった。しかし，変異なしの被験者の MCyR 率も依然として高値であった（全 3 試験で 44%超）。MMR 率，MR4 率及び MR4.5 率も，変異なしの被験者に比べて T315I 変異を有する被験者又はその他の変異を有する被験者で高かった。AP24534-10-201 試験では，抵抗性/不耐容の被験者に比べて T315I 変異を有する被験者で年齢が低く，診断からの期間が短く，TKI による前治療の回数が少ない傾向にあった。また，用量強度が T315I 変異を有する被験者で高かった。これらの要因により，T315I 変異を有する被験者で奏効率が高くなったものと考えられる。

BMI : AP24534-11-106 試験の日本人被験者の BMI は，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の外国人被験者に比べて低かった。日本人被験者の多くは正常体重であり，外国人被験者の多くは体重超過又は肥満であった。外国で実施した試験（AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験）と AP24534-11-106 試験では BMI が異なる被験者が組み入れられたことを考慮しても，CP-CML 患者の MCyR 率及び MMR 率並びに進行期患者の MaHR 率及び MCyR 率が BMI により大幅に異なることはなかった。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床的な情報の解析

2.7.3.4.1　第 I 相及び第 I/II 相試験における第 II 相試験推奨用量の決定

外国人被験者を対象とした AP24534-07-101 試験及び日本人被験者を対象とした AP24534-11-106 試験の 2 試験で，第 II 相部分の評価に使用する RP2D を決定するため，第 I 相部分の用量漸増期を設定した。

2.7.3.4.1.1　第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）

AP24534-07-101 試験では，2～60 mg の用量を検討した。60 mg の DLT 発現状況より，MTD は 45 mg と決定された。最もよくみられた DLT は，臨床的な膵炎及びその関連事象である臨床症状を伴わない膵酵素増加（血液生化学検査値に基づく膵炎）であった（表 2.7.3-37）。サイクル 1 の DLT 評価期間中に，60 mg/日を投与された 4 例で臨床的な膵炎（疼痛及び/又は放射線学的所見を伴う）又は血液生化学検査値に基づく膵炎［膵酵素（アミラーゼ及び/又はリパーゼ）増加］の DLT が認められた。60 mg/日を投与された 2 例にその他の DLT が認められ，その内訳は，1 例で重症度がグレード 3 の疲労，1 例でグレード 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。45 mg 投与で 1 件の DLT（重症度がグレード 3 の斑状丘疹状皮疹）が認められた。

PK データ及び抗白血病活性の予備的なデータ並びに上記のデータに基づき，国際共同試験である第 II 相ピボタル試験（AP34534-10-201 試験）の評価に使用する RP2D として，45 mg が選択された。

表 2.7.3-37　増量及び DLT の概要（AP24534-07-101 試験）

Dose Cohort (mg/day)	Patients (n)	Patients Evaluable for Dose-Limiting Toxicity (n)	Patients with Dose-Limiting Toxicities (n)	Dose-Limiting Toxicity Events
2	3	3	0	0
4	6	6	0	0
8	7	6	0	0
15	8	7	0	0
30	7	5	0	0
45	19	18	1	Rash (n=1)
60	19	16	6[a]	Pancreatitis/pain/lipase increased (n=1[a]), pain/lipase increased (n=1), lipase increased/amylase increased (n=1), lipase increased (n=1), alanine aminotransferase increased / aspartate aminotransferase increased (n=1), fatigue (n=1)

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.1.1; Listings 16.4.3.1.7 and 16.4.3.1.12　Data extraction date: [redacted]＞

a 60 mg CP-CML Patient 005-0017's events (pain, pancreatitis, and lipase increased) were not considered by the investigator to be DLTs, and they were not captured in the clinical database as such. However, ARIAD believed these events met the protocol definition of DLTs, and therefore, they are included in the DLT population for this CSR. Other patients with DLTs:　45-mg cohort 048-010; 60-mg cohort, 005-016, 005-018, 048-015, and 005-028.

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

AP24534-11-106 試験の第 I 相部分は，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 でみられた副作用によって評価した。30 mg 投与でみられた DLT は死亡に至った肝不全 1 例であり，45 mg 投与でみられた DLT は血液生化学検査値に基づく膵炎（リパーゼ増加及びアミラーゼ増加）1 例であった（2.7.4「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.8 項）（表 2.7.3-38）。治験実施計画書で規定した増量基準に従い，30 mg を投与された被験者 6 例のうち DLT を発現した被験者が 2 例未満であった場合に増量が可能とされた。外国人患者で得られた PK データ，有効性及び安全性データ並びに上記のデータに基づき，本試験の第 II 相部分の RP2D として 45 mg が選択された。

表 2.7.3-38　　用量及び DLT の概要（AP24534-11-106 試験）

Dose Cohort (mg/day)	Patients (n)	Patients Evaluable for Dose-Limiting Toxicity (n)	Patients with Dose-Limiting Toxicities (n)	Dose-Limiting Toxicity Events
30	6	6	1	Liver failure
45	6	6	1	Lipase increased and amylase increased

＜AP24534-11-106 CSR, Section 12.1.1.＞

全病期の Ph+白血病を有する外国人被験者及び日本人被験者を対象とした第 I 相試験のいずれにおいても，その後の評価で使用する RP2D を 45 mg に決定した。両試験のいずれも，RP2D は DLT，PK データ及び予備的な有効性データに基づき選択した。日本人被験者では，外国人被験者で DLT として認められた臨床的な膵炎は認められず，臨床症状を伴わない酵素増加として血液生化学検査値に基づく膵炎のみが発現した。特に重要な点として，RP2D は，抗悪性腫瘍薬の MTD の決定で通常用いられるデザインと同様に，最初の 28 日間の投与サイクルで認められた DLT に基づいて決定されたことに留意しなければならない。ポナチニブを長期投与した患者では，曝露期間の延長に伴い，安全性に対する重大な懸念のある血管閉塞性事象が発現したことから，これらを考慮して，本剤の用量を決定する助けになると考えた。これらの安全性データは 2.7.4「臨床的安全性」の 2.7.4.2.1.8 項で詳細に考察する。

2.7.3.4.2　　ポナチニブ奏効と用量の関連

ポナチニブ奏効と用量の関連を，様々な手法を用いて評価した。AP24534-10-201 試験のデータの多変量ロジスティック回帰分析を行い，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検討した。AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験（両試験とも用量漸増部分を有する）でも，ポナチニブの開始用量（4～60 mg）と奏効の関連を探索的に検討した。最後に，減量後の奏効持続及び奏効達成について検討した。これらの分析結果を以下の項に記載する。

2.7.3.4.2.1　奏効に影響を及ぼす因子の多変量解析（AP24534-10-201 試験）

AP24534-10-201 試験のデータ（データカットオフ日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の多変量ロジスティック回帰分析を行い，用量強度及びその他の予測因子の臨床的な奏効に対する影響を探索的に検討し，その結果に基づきポナチニブの米国における新薬承認申請（NDA）及び欧州における Marketing Authorization Application を行った。年齢，診断からの期間，TKI による前治療の回数，T315I 変異状況，ベースライン時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 ヵ月であった。統計学的手法の詳細を AP24534-10-201 試験 CSR Appendix 16.1.13（ARP307）：添付資料番号 5.3.5.2-4 に示す。

(1)　CP-CML

6 コホートのうち CP-CML 患者を含む 2 コホート（コホート A 及び B）に割り付けられた 267 例の解析時の MCyR 率は 55.8%であった。抵抗性/不耐容の被験者 203 例の MCyR 率は 48.8%, T315I 変異を有する被験者 64 例の MCyR 率は 70.3%であった（AP24534-10-201 試験 CSR Appendix 16.1.13（ARP307）Table 7-2：添付資料番号 5.3.5.2-4）。全被験者を対象とする解析に用いたベースライン因子（モデル共変量）を表 2.7.3-39 に示す。

表 2.7.3-39　　CP-CML 患者におけるベースライン因子（モデル共変量）

Variable	N[a]	Mean	Minimum	Maximum	Increment for Odds Ratio[b]
Number of prior TKIs	267	2.64	1	5	1
Time since diagnosis (years)	267	7.99	0.45	27.43	10
Age (years)	267	57.58	18	94	10
Baseline platelets (10^9/L)	267	247.51	32	1118	N/A
Log10 baseline platelets[c]	267	2.3	1.51	3.05	1 (factor of 10)
Baseline neutrophils (10^9/L)	267	9.84	0.2	127.7	N/A
Log10 baseline neutrophils[c]	267	0.68	-0.7	2.11	1 (factor of 10)
Dose intensity (mg/day)[d]	267	32.01	4.91	45	15
Weight (kg)	266	79.82	42	174.45	10
T315I+	267	24%[e]	N/A	N/A	N/A

＜AP24534-10-201 CSR Appendix 16.1.13 (ARP307), Table 6-2.＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, N/A=not applicable, TKI=tyrosine kinase inhibitor.

a　Patients missing baseline values were removed from the analysis.

b　Increment in covariate used for estimating odds ratios in multivariate logistic regression models.

c　As imputed.

d　Dose intensity was calculated as the total dose taken between first dose date and last dose date / days between first dose date and last dose date (ie, average daily dose).

e　Percentage with the T315I mutation.

予測因子の値に基づくイベント発生の確率をロジスティック回帰分析によりモデル化した。変数減少法による多変量ロジスティック回帰モデルを適用し，p 値が 0.2 未満の項を保持した。この方法により得られた reduced model の MCyR の共変量を表 2.7.3-40，MaHR の共変量を表 2.7.3-42 に示す。

CP-CML 患者における MyCR の予測因子の解析結果を表 2.7.3-40 に示す。奏効（12 ヵ月までの MCyR）に影響を及ぼす因子は，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。このうち，用量強度は統計学的に有意であり（$p < 0.0001$），年齢も有意であった（$p < 0.0458$）。T315I 変異を有する被験者では高い奏効率が得られたが，T315I 変異は最終的な reduced model に含まれなかった。T315I 変異を有する被験者の MCyR 率（70.3%）は，変異なしの被験者（48.8%）に比べて高かったが，用量強度及びモデル内のその他の予後因子で調整した結果，T315I 変異は奏効の予後因子として統計学的に有意ではなかった。T315I 変異を有する被験者では，全被験者に比べて用量強度が高く，年齢が低く，TKI による前治療の回数が少なかったために T315I 変異を有する被験者で高い奏効率が得られたことが考えられた。用量強度，年齢及び TKI による前治療の回数はいずれも reduced model における奏効の予測因子として統計学的に有意であった。用量強度の増加に伴う MCyR 率を図 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-40　　CP-CML 患者における MCyR の予測因子（Reduced Model）

MCyR by 12 Months	**CP-CML Patients Dose Intensity N=266[a]**		
Predictor	**Coefficient**	**Odds Ratio**	**P-value**
Dose intensity	0.0884	3.77	<.0001
Age (years)	-0.0213	0.81	0.0458
Number prior TKIs	-0.369	0.69	0.0927
Time since diagnosis	-0.0385	0.68	0.1774

＜AP24534-10-201 CSR, Appendix 16.1.13 (ARP307), Table 7-2.＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, MCyR=major cytogenetic response, TKI=tyrosine kinase inhibitor.

a　Patients missing baseline covariates were removed from the analysis.

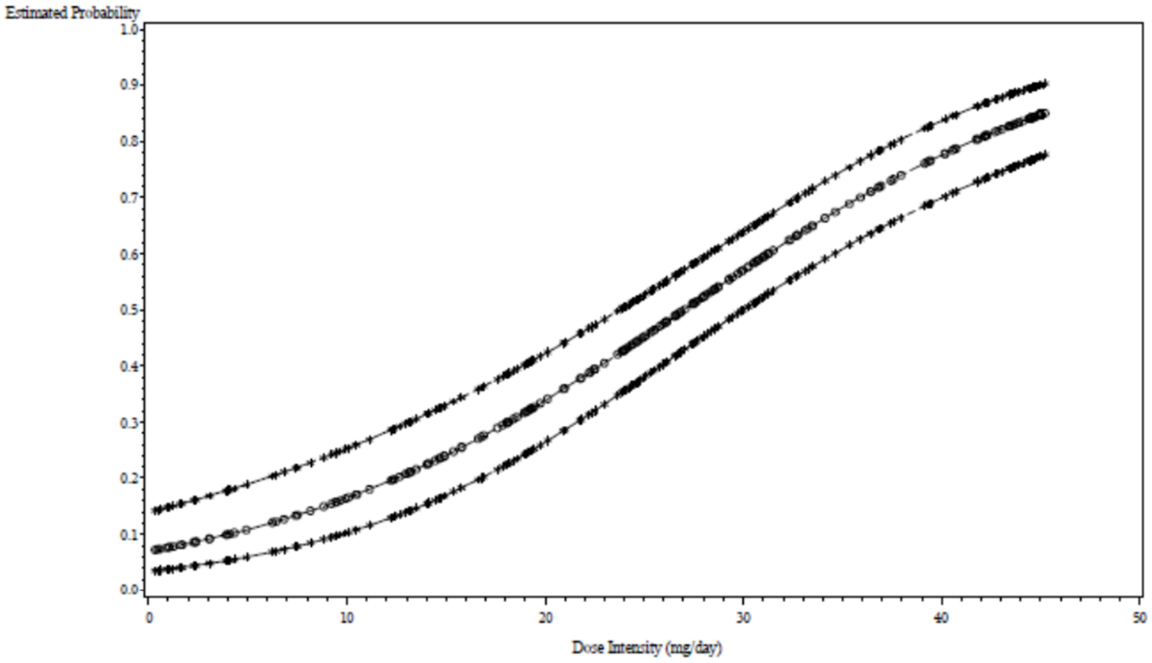


図 2.7.3-3　　CP-CML 患者における用量強度に対する 12 ヵ月までの MCyR 率（予測値及び 95%CI）

＜AP24534-10-201 CSR Appendix 16.1.13 (ARP307), Figure 7-1.＞

Estimated probability of MCyR by 12 months by increasing dose intensity is shown (center line) with upper and lower bound 95% confidence intervals.

(2)　進行期フィラデルフィア染色体陽性白血病

解析時の MaHR 率は，AP-CML 患者で 57.8%，BP-CML/Ph+ ALL 患者で 34.0%であった。進行期患者を対象とした解析に用いたベースライン因子（モデル共変量）を表 2.7.3-41 に示す。

表 2.7.3-41　　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者におけるベースライン因子（モデル共変量）

Variable	N[a]	Mean	Minimum	Maximum	Increment for Odds Ratio[b]
Number of prior TKIs	177	2.57	1	5	1
Time since diagnosis (years)	177	6.51	0.33	28.47	10
Age (years)	177	53.03	18	82	10
Baseline platelets (10^9/L)	177	192.63	3	2679	N/A
Log10 baseline platelets[c]	177	1.89	0.48	3.43	1 (factor of 10)
Baseline neutrophils (10^9/L)	174	6.67	0	82.1	N/A
Log10 baseline neutrophils[c]	174	0.42	-1.1	1.91	1 (factor of 10)
Dose intensity (mg/day)[d]	177	35.93	4.95	51.56	15
Weight (kg)	177	73.37	40	146.7	10
T315I+	177	36%[e]	N/A	N/A	N/A

＜AP24534-10-201 CSR, Appendix 16.1.13 (ARP307), Table 6-3.＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=Chronic myeloid leukemia, N/A=not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive, TKI=tyrosine kinase inhibitor.

a Patients missing baseline values were removed from the analysis.

b Increment in covariate used for estimating odds ratios in multivariate logistic regression models.

c As imputed.

d Dose intensity was calculated as the total dose taken between first dose date and last dose date / days between first dose date and last dose date (ie, average daily dose).

e Percentage with the T315I mutation.

進行期患者における MaHR の予測因子の解析結果を表 2.7.3-42 に示す。奏効（6 ヵ月までの MaHR）に影響を及ぼす因子は，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（それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p < 0.0046$）。T315I 変異は最終的な reduced model に含まれなかった。用量強度の増加に伴う MaHR 率を図 2.7.3-4 に示す。

表 2.7.3-42　　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における MaHR の予測因子（Reduced Model）

MaHR by 6 Months	AP-CML/BP-CML/Ph+ ALL Dose Intensity, N=174[a]		
Predictor	**Coefficient**	**Odds Ratio**	**P-value**
Dose intensity	0.0923	3.99	<0.0001
Log10 baseline platelets	0.9406	2.56	0.0046
Time since diagnosis	0.0432	1.54	0.1821

＜AP24534-10-201 CSR, Appendix 16.1.13 (ARP307), Table 7-5.＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=Chronic myeloid leukemia, Ph+=Philadelphia chromosome positive, MaHR=major hematologic response.

a Patients missing baseline covariates were removed from the analysis.

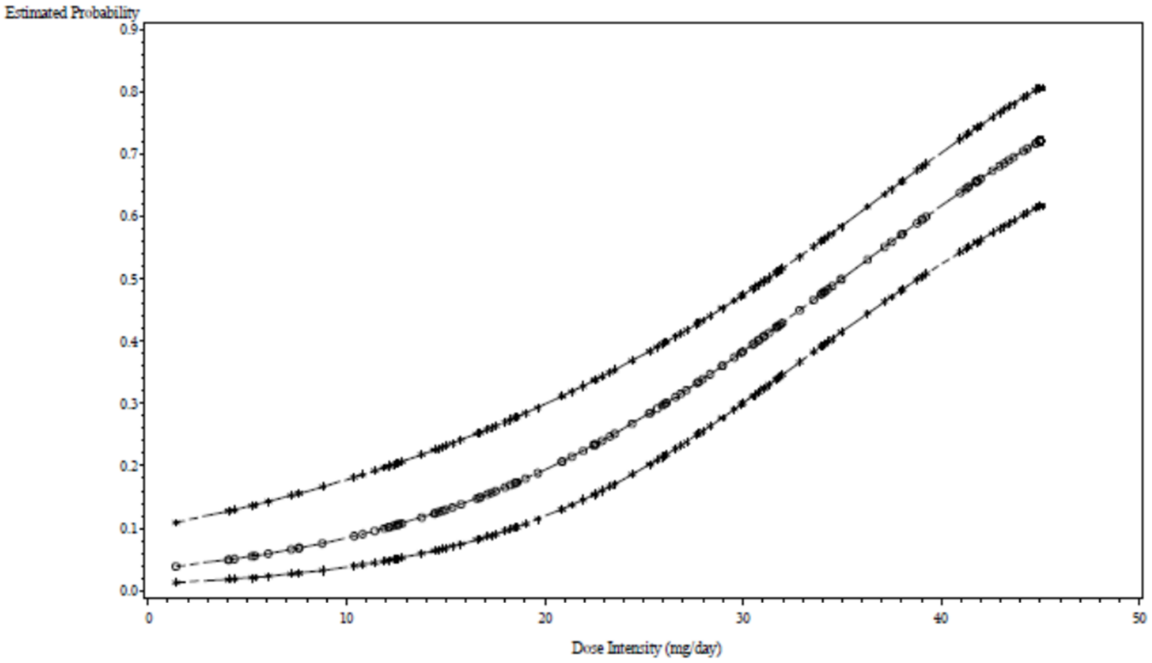


図 2.7.3-4　　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における用量強度に対する 6 ヵ月までの MaHR 率（予測値及び 95%CI）

＜AP24534-10-201 CSR, Appendix 16.1.13 (ARP307), Figure 7-2.＞

Estimated probability of MaHR by 6 months by increasing dose intensity is shown (center line) with upper and lower bound 95% confidence intervals.

AP24345-10-201 試験のデータの多変量ロジスティック回帰分析の結果，CP-CML 患者及び進行期患者のいずれにおいても，用量強度が奏効の主要な予測因子として特定された。その他の統計学的に有意な奏効の予測因子は，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。T315I 変異は最終モデルにおいて奏効の予測因子ではなかった。

2.7.3.4.2.2　奏効とポナチニブ開始用量の関連

(1)　CP-CML 患者における奏効とポナチニブ開始用量の関連

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者におけるポナチニブの開始用量別の奏効率を表 2.7.3-43 に示す。

臨床開発計画全体で，CP-CML 患者における主要評価項目である MCyR 率は開始用量 45 mg で高く，その範囲は第 II 相試験（AP24534-10-201 試験）の 59.2%から第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）の 92.9%（14 例）であった。2 mg 以上の全用量で高い MCyR 率が得られた。PK の結果から，30 mg 1 日 1 回以上の投与で定常状態の血漿中濃度が，非臨床試験の結果に基づき TKI 抵抗性の BCR-ABL 変異型すべてに対し阻害作用がみられる濃度推定値である 40 nM を上回った。

表 2.7.3-43　　CP-CML 患者におけるポナチニブ開始用量別の最良効果（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	Study AP24534-07-101							Study AP24534-10-201	Study AP24534-11-106		
Response Rate, n (%)	**Cohort 1 2 mg n=2**	**Cohort 2 4 mg n=3**	**Cohort 4 15 mg n=7**	**Cohort 5 30 mg n=5**	**Cohorts 7 & 8 45 mg n=14**	**Cohorts 6 & 10 60 mg n=14**	**Total n=43**	**Total 45 mg n=267**	**30 mg n=1**	**45 mg[a] n=16**	**Total n=17**
Cytogenetic											
MCyR	0	2 (66.7)	5 (71.4)	3 (60.0)	13 (92.9)	8 (57.1)	31 (72.1)	158 (59.2)	1 (100.0)	10 (62.5)	11 (64.7)
CCyR	0	1 (33.3)	4 (57.1)	3 (60.0)	13 (92.9)	7 (50.0)	28 (65.1)	142 (53.2)	1 (100.0)	9 (56.3)	10 (58.8)
PCyR	0	1 (33.3)	1 (14.3)	0	0	1 (7.1)	3 (7.0)	16 (6.0)	0	1 (6.3)	1 (5.9)
Molecular											
MMR	0	1 (33.3)	4 (57.1)	1 (20.0)	11 (78.6)	5 (35.7)	22 (51.2)	102 (38.2)	0	6 (37.5)	6 (35.3)

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.2.5.2.8 data extraction date [redacted]; AP24534-10-201 CSR, Table 14.2.4.1.5, 14.2.7.1 and 14.2.7.3 data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.2.3.1, data extraction date [redacted].＞

CP=chronic phase, CML=Chronic myeloid leukemia, CCyR=complete cytogenetic response, MCyR=major cytogenetic response, MMR=major molecular response, PCyR=partial cytogenetic response.

a　During Phase 2, 3 patients received 15 mg during a 7-day PK assessment prior to dose escalation 45 mg.

(2) 進行期フィラデルフィア染色体陽性白血病患者における奏効とポナチニブ開始用量の関連

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の進行期 Ph+白血病患者におけるポナチニブ開始用量別の奏効率を表 2.7.3-44 に示す。

第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）では，8 mg 以上の開始用量で MaHR がみられ，MaHR 率は 57.1%であった。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 30 mg に比べて開始用量 45 mg で奏効が深く持続的であった（2.7.6「個々の試験のまとめ」AP24534-11-106 試験）。第 II 相試験（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。

(3) 奏効と開始用量の関連

本項に示す解析対象である 3 試験の難治性の Ph+白血病患者の大部分（89.9%）はポナチニブ開始用量が 45 mg/日であった。CP-CML 患者及び進行期患者のいずれも，45 mg/日投与での奏効率は高かった。CP-CML 患者では，2 mg/日以上の開始用量で高い MCyR 率がみられ，進行期患者では，8 mg/日以上の開始用量で高い MaHR 率がみられた。PK の結果から，30 mg 1 日 1 回以上の投与で定常状態の血漿中濃度が，非臨床試験の結果に基づき TKI 抵抗性の BCR-ABL 変異型すべてに対し阻害作用がみられる推定濃度である 40 nM を上回った。

表 2.7.3-44　　進行期 Ph+白血病患者におけるポナチニブ開始用量別の最良効果（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	Study AP24534-07-101								Study AP24534-10-201	Study AP24534-11-106		
Response Rate, n (%)	**Cohort 1 2 mg n=2**	**Cohort 2 4 mg n=3**	**Cohort 3 8 mg n=7**	**Cohort 4 15 mg n=1**	**Cohort 5 30 mg n=2**	**Cohorts 7 & 8 45 mg n=5**	**Cohorts 6 & 10 60 mg n=5**	**Total n=22**	**Total 45 mg n=177**	**30 mg n=5**	**45 mg[a] n=13**	**Total n=18**
Hematologic												
CHR	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	65 (36.7)	2 (40.0)	8 (61.5)	10 (55.6)
MaHR	0	0	4 (57.1)	0	0	1 (20.0)	3 (60.0)	8 (36.4)	79 (44.6)	3 (60.0)	8 (61.5)	11 (61.1)
Cytogenetic												
MCyR	0	0	2 (28.6)	0	1 (50.0)	2 (40.0)	2 (20.0)	7 (31.8)	61 (34.5)	0	8 (61.5)	8 (44.4)
CCyR	0	0	2 (28.6)	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	4 (18.2)	43 (24.5)	0	7 (53.8)	7 (38.9)
PCyR	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (13.6)	18 (10.2)	0	1 (7.7)	1 (5.6)
Molecular												
MMR	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (20.0)	2 (9.1)	28 (15.8)	0	1 (7.7)	1 (5.6)

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.2.4.3.8; AP24534-10-201 CSR, Table 14.2.4.1.4, 14.2.7.1.4, and 14.2.7.3.4; AP24534-11-106 CSR, Table 14.2.3.5.＞

CHR=complete hematologic response, CCyR=complete cytogenetic response, MaHR=major hematologic response, MCyR=major cytogenetic response, MMR=major molecular response, N/A=not applicable, PCyR=partial cytogenetic response.

a　During phase 2, 3 patients received 15 mg during a 7-day PK assessment prior to dose escalation 45 mg.

2.7.3.4.2.3　ポナチニブ減量後の奏効の達成及び維持

第 II 相試験の第 I 相部分の最初の 28 日間の投与サイクル中に認められた DLT，並びに米国，欧州及びその他の国で承認されている用量に基づき決定されたポナチニブの RP2D は 45 mg 1 日 1 回投与である。しかし，第 II 相試験で開始用量が 45 mg であった被験者又は第 I 相試験で 45 mg まで増量した被験者では，毒性管理のための減量が許容され，また，ポナチニブの臨床開発計画全体での血管閉塞性事象の蓄積に基づき，2013 年 10 月に Ariad 社により減量が推奨された。Ariad 社は多数の事後解析を実施し，奏効の達成及び維持に対する減量の影響を検討した。

(1)　有害事象処置のための減量の奏効に与える影響（第 II 相 AP24534-10-201 試験）

Ariad 社は第 II 相試験（AP24534-10-201 試験）で減量した被験者について検討した。本試験では全被験者の開始用量が 45 mg 1 日 1 回投与であったが，有害事象による減量は高頻度に行われたため，45 mg より低い用量で投与した被験者のデータが多く得られている。

一部の被験者では，奏効がみられる前に減量した。CP-CML 患者では 87 例が 30 mg へ減量した。この用量での奏効率は 52%（45 例）であり，AP24534-10-201 試験全体の奏効率と同程度であった。奏効がみられる前に減量した AP-CML 患者 16 例中 9 例で MaHR に到達した。BP-CML 患者及び Ph+ ALL 患者では，奏効がみられる前に 30 mg へ減量した 8 例中 6 例で MaHR に到達した。

また，奏効がみられた後に減量した被験者のデータから，低用量での奏効の維持並びに奏効例におけるより低用量での安全性について有用な情報が得られた。CP-CML 患者の奏効例における減量の影響を表 2.7.3-45 に示す（注：進行期患者は，投与期間が CP-CML 患者に比べて短かったため，本解析の対象としなかった）。減量した被験者を，最初に奏効がみられた用量（45 mg 又は 30 mg）に基づき分類した。減量しなかった被験者，30 mg へ減量した被験者，及び 15 mg へ減量した被験者（通常 30 mg 投与を経て 15 mg 投与へ減量する）で奏効が維持された。

45 mg 投与で 87 例，30 mg 投与で 45 例の計 132 例で MCyR に到達した。16 例は 15 mg 投与で MCyR に到達したため，これ以上の減量は不可能であった。45 mg 又は 30 mg 投与で MCyR に到達した CP-CML 患者のうち，計 88 例で減量し，その大部分（59 例，67%）は 15 mg への減量であった。45 mg 又は 30 mg で MCyR に到達した 44 例では減量しなかった。

45 mg 投与で奏効がみられ減量した 59 例のうち，全例（100%）が MCyR を維持した。これに対し，45 mg 投与で奏効がみられ減量しなかった 28 例のうち 23 例（82%）が MCyR を維持した。30 mg 投与で奏効がみられ減量した 29 例のうち 28 例（97%）は MCyR を維持した。30 mg 投与で奏効がみられ減量しなかった 16 例のうち 12 例（75%）が MCyR を維持した。

以上の結果から，減量した被験者の大部分が奏効を維持する仮説が支持され，奏効を維持できなかった被験者（10 例）の 90%（9 例）は減量しなかった。

開始用量が 45 mg であった AP24534-10-201 試験の被験者では，30 mg 又は 15 mg へ減量した後も，全病期の被験者で奏効を達成又は維持することが可能であった。この結果は，図 2.7.3-5 に示す。

表 2.7.3-45　　CP-CML 患者における奏効の維持：30 mg 又は 15 mg へ減量した被験者及び減量しなかった被験者の MCyR 率の比較（AP24534-10-201 試験）

	Achieved Response at 45 mg n=87 n (%)		Achieved Response at 30 mg n=45 n (%)	
	Major Cytogenetic Response			
Dose Modification	Number of Patients	Maintained response	Number of Patients	Maintained response
No Dose Reduction	28	23 (82)	16	12 (75)
Dose reduction to 30 mg only	29	29 (100)	N/A	N/A
≥ 90 day reduction at 30 mg	14	14 (100)	N/A	N/A
≥ 180 day reduction at 30 mg	10	10 (100)	N/A	N/A
≥ 360 day reduction at 30 mg	5	5 (100)	N/A	N/A
Any dose reduction to 15 mg	30	30 (100)	29	28 (97)
≥ 90 day reduction at 15 mg	10	10 (100)	14	14 (100)
≥ 180 day reduction at 15 mg	9	9 (100)	12	12 (100)
≥ 360 day reduction at 15 mg	4	4 (100)	9	9 (100)

＜AP24534-10-201 data on file. Data extraction date [redacted].＞

MCyR=major cytogenetic response, N/A=not applicable

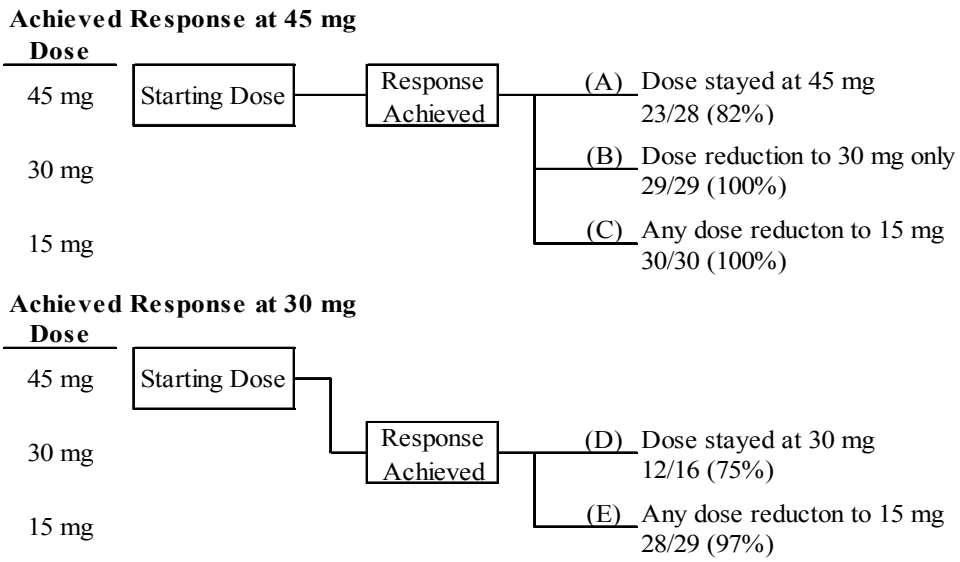


図 2.7.3-5　　奏効の維持の概要図（AP24534-10-201 試験）

＜AP24534-10-201 data on file. Data extraction date [redacted].＞

(2) Ariad 社の減量推奨前後の奏効に与える減量の影響（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験で投与継続中の被験者の，2013 年 10 月の Ariad 社によるポナチニブの減量推奨前後における有効性の結果を表 2.7.3-46 及び表 2.7.3-47 に示す。本解析の AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験のデータカットオフ日は，本項で示す他の解析と異なり，遅い日付であった（AP24534-07-101 試験は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，AP24534-10-201 試験は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。これは，他の解析で用いたデータカットオフ日

では，2013 年 10 月の減量推奨後の奏効の変化を検討するのに十分な観察期間が得られないためである。全試験で，MCyR に到達し，かつ Ariad 社の推奨によりポナチニブを減量した被験者のうち，減量後に MCyR を維持できなかった被験者は，いずれの病期においても少なかった。減量が推奨された時点において，AP24534-11-106 試験では，投与開始からの期間が他の試験に比べて短かった（追跡調査期間の中央値は，AP24534-11-106 試験で 12 ヵ月，AP24534-07-101 試験の Ph+ 白血病患者集団で 33 ヵ月，AP24534-10-201 試験で 28 ヵ月）。CP-CML 患者の 29%は，減量後に初めて MCyR に到達した。試験継続中で MCyR を達成した CP-CML 患者 6 例のうち 4 例が用量減量した。これら 4 例のうち全例（100%）が，Ariad 社が指示した用量減量（45 mg から 30 mg へ，45 mg から 15 mg へ，30 mg から 15 mg への減量）推奨の後も MCyR を持続した。減量により，奏効が維持できなくなる又は奏効がみられなくなることはないと考えられた。AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者では，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の被験者と同様に，減量後も奏効を維持した。

AP24534-07-101 試験では，2013 年 10 月に Ariad 社がポナチニブの減量を推奨した時点で，投与継続中で MCyR に到達した CP-CML 患者 19 例のうち 13 例で減量した（表 2.7.3-47）。Ariad 社の推奨による減量後，この 13 例中全例（100%）が各減量（45 mg から 30 mg へ，45 mg から 15 mg へ，30 mg から 15 mg への減量）後にいずれも MCyR を維持した。減量しなかった被験者では，2013 年 10 月以降，6 例中 6 例（100%）が MCyR を維持したため，減量しなかった被験者でも減量した被験者と同様の結果が得られた。投与継続中で MCyR に到達しなかった被験者のうち，減量後に MCyR に到達した被験者はいなかった（表 2.7.3-47）。AP-CML，BP-CML 又は Ph+ ALL 患者のうち，2013 年 10 月時点で投与継続中であった被験者はいなかった。

AP24534-10-201 試験では，2013 年 10 月に Ariad 社がポナチニブの減量を推奨した時点で，投与継続中で MCyR に到達した 106 例の CP-CML 患者のうち 64 例で減量した（表 2.7.3-47）。Ariad 社の推奨による減量後，64 例中 61 例（95%）で MCyR を維持した。追加解析により，いずれかの減量（45 mg から 30 mg へ，45 mg から 15 mg へ，30 mg から 15 mg への減量）で 83%以上の被験者が MCyR を維持したことが示された。減量しなかった被験者でもこれと同等の結果が得られ，2013 年 10 月以降，減量しなかった 42 例中 39 例（93%）が MCyR を維持した。投与継続中で MCyR に到達しなかった被験者のうち，減量後に MCyR に到達した被験者はいなかった（表 2.7.3-47）。AP-CML，BP-CML 又は Ph+ ALL 患者のうち，2013 年 10 月時点で投与継続中であった被験者はいなかった。

AP24534-11-106 試験では，2013 年 10 月に Ariad 社がポナチニブの減量を推奨した時点で，投与継続中で MCyR に到達した CP-CML 患者 6 例中 4 例で減量した（表 2.7.3-46）。Ariad 社の推奨による減量後，この 4 例中全例（100%）が各減量（45 mg から 30 mg へ，45 mg から 15 mg へ，30 mg から 15 mg への減量）後にいずれも MCyR を維持した。減量しなかった被験者では，減量した被験者と同等以上の奏効がみられ，減量した被験者では，2013 年 10 月以降，2 例中 1 例（50%）が MCyR を維持した。2013 年 10 月時点で，1 例の AP-CML 患者が投与継続中であった。本被験者は減量せず，MaHR を維持しなかった。2013 年 10 月時点で，1 例の BP-CML 患者が投与継続中であった。本被験者は減量し，MaHR を維持しなかった。2013 年 10 月時点で，2 例の Ph+ ALL 患者が投与継続中であった。このうち 1 例で減量し，MaHR はいずれの被験者でも維持しなかっ

た。2013 年 10 月に奏効がみられていなかった投与継続中の被験者の奏効を解析した結果（表 2.7.3-47），投与継続中であった 17 例の CP-CML 患者のうち，5 例（29%）が 2013 年 10 月以降に MCyR に到達し，1 例は減量した日に MCyR に到達した。

全試験において，Ariad 社の推奨によりポナチニブを減量した被験者のうち，減量後に MCyR を維持できなかった被験者はいずれの病期においても少なかった。他の試験に比べて，投与開始から減量開始までの期間が短かった AP24534-11-106 試験では，29%の被験者が減量後に初めて MCyR に到達した。

表 2.7.3-46　　Ariad 社による 2013 年 10 月の減量推奨前後の奏効の維持（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

Population	Efficacy Measure	Dose Reduction in Oct 2013	AP24534-07-101		AP24534-10-201		AP24534-11-106	
			Number Ongoing in Response	n (%) Remaining in Response	Number Ongoing in Response	n (%) Remaining in Response	Number Ongoing in Response	n (%) Remaining in Response
CP-CML	MCyR		19	19 (100)	106	100 (94)	6	6 (100)
		Dose Reduced	13	13 (100)	64	61 (95)	4	4 (100)
		45 mg to 30 mg	1	1 (100)	15	15 (100)	3	3 (100)
		45 mg to 15 mg	3	3 (100)	18	17 (94)	0	0 (0)
		30 mg to 15 mg	7	7 (100)	25	24 (96)	1	1 (100)
		Other reduction	2	2 (100)	6	5 (83)	0	0
		No Dose Reduction	6	6 (100)	42	39 (93)	2	1 (50)
AP-CML	MaHR		0	0 (0)	11	10 (91)	1	0 (0)
		Dose Reduced	N/A	N/A	6	6 (100)	0	0 (0)
		45 mg to 30 mg	N/A	N/A	5	5 (100)	N/A	N/A
		45 mg to 15 mg	N/A	N/A	0	0 (0)	N/A	N/A
		30 mg to 15 mg	N/A	N/A	0	0 (0)	N/A	N/A
		Other reduction	N/A	N/A	1	1 (100)	N/A	N/A
		No Dose Reduction	N/A	N/A	5	4 (80)	1	0 (0)
BP-CML	MaHR		0	0 (0)	3	2 (67)	1	0 (0)
		Dose Reduced	N/A	N/A	1	1 (100)	1	0 (0)
		45 mg to 30 mg	N/A	N/A	0	0 (0)	1	0 (0)
		45 mg to 15 mg	N/A	N/A	0	0 (0)	0	0 (0)
		30 mg to 15 mg	N/A	N/A	1	1 (100)	0	0 (0)
		No Dose Reduction	N/A	N/A	2	1 (50)	N/A	N/A
Ph+ ALL	MaHR		0	0 (0)	0	0 (0)	2	0 (0)
		Dose Reduced	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0 (0)
		45 mg to 30 mg	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0 (0)
		45 mg to 15 mg	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0 (0)
		30 mg to 15 mg	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0 (0)
		No Dose Reduction	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0 (0)

＜AP24534-07-101 data on file, data extraction date [redacted]; AP24534-10-201, Cortes et al, 2014[13] and data on file, data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 data on file, data extraction date [redacted];＞

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

表 2.7.3-47　　Ariad 社による 2013 年 10 月の減量推奨前後の奏効達成（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

Population	Efficacy Measure	T315I Mutation	AP24534-07-101 n/N (%)		AP24534-10-201 n/N (%)		AP24534-11-106 n/N (%)	
			Before Oct 2013	After Oct 2013	Before Oct 2013	After Oct 2013	Before Oct 2013	After Oct 2013
CP-CML	MCyR	Total	31/43 (72)	0/43 (0)	160/270 (59)[b]	0/270 (0)	6/17 (35)	5/17 (29)[c]
		Present	11/12 (92)	0/12 (0)	46/64 (72)	0/64 (0)	1/3 (33)	1/3 (33)
		Absent[a]	20/31 (65)	0/31 (0)	111/203 (55)	0/203 (0)	5/14 (36)	4/14 (29)
AP-CML	MaHR	Total	4/9 (44)	0/9 (0)	53/85 (62)[b]	0/85 (0)	2/2 (100)	0/2 (0)
		Present	0/1 (0)	0/1 (0)	11/18 (61)	0/18 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)
		Absent[a]	4/8 (50)	0/8 (0)	40/65 (62)	0/65 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)
BP-CML	MaHR	Total	2/8 (25)	0/8 (0)	19/62 (31)	0/62 (0)	2/4 (50)	0/4 (0)
Ph+ ALL	MaHR	Total	2/5 (40)	0/5 (0)	13/32 (41)	0/32 (0)	7/12 (58)	0/12 (0)
BP-CML/ Ph+ ALL	MaHR	Present	2/6 (33)	0/6 (0)	15/46 (33)	0/46 (0)	6/10 (60)	0/10 (0)
		Absent[a]	2/7 (29)	0/7 (0)	17/48 (35)	0/48 (0)	3/6 (50)	0/6 (0)

＜ AP24534-07-101 CSR Tables 14.2.4.1, 14.2.4.2.1, Listing 16.4.2.4, data extraction date [redacted]; AP24534-10-201 CSR, Table 14.2.4.1.5, data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Tables 14.1.7 and 14.2.7, Patient Profiles, and data on file, data extraction date [redacted].＞

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.

NOTE: Denominators include all patients enrolled in the respective cohort.

a　Includes resistant/intolerant patients.

b　Includes 3 CP-CML patients and 2 AP-CML patients not assigned to cohort in Study AP24534-10-201.

c　All 5 patients reduced dose in October 2013; 1 patient reduced dose on day response was attained, the other 4 responses occurred between 7 days and 262 days following the dose reduction.

(3)　ポナチニブ減量後の奏効の達成及び維持に関する要約

開始用量 45 mg で投与された被験者で有害事象の処置のために多くの被験者で減量され，，臨床開発計画で血管閉塞性事象に対する処置としても Ariad 社の指示により減量された。臨床試験データの解析から，いずれの病期においても，減量前に奏効がみられていた被験者では，減量後，減量しなかった被験者と同等以上の割合で奏効を維持できることが示された。治験実施計画書に規定された最低用量である 15 mg で，奏効が達成又は維持された。

2.7.3.4.3　　推奨用法・用量に関する情報の要約

第 I 相試験により，ポナチニブの推奨開始用量を 45 mg 1 日 1 回投与と決定した。この用量を用いて，第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）及び国内試験（AP24534-10-106 試験）の第 II 相部分で更に検討した。ポナチニブの製造販売が承認されたすべての国において，45 mg 1 日 1 回投与を開始用量として承認を取得している。この用量は，第 I 相試験の最初の 28 日間投与サイクルで認められた DLT（主な DLT は膵炎）並びに 45 mg 投与での曝露量が高いことが示された PK データ及び第 I 相試験で得られた有効性のデータに基づき決定した。追跡調査期間の増加に伴い，血管閉塞性事象の蓄積がみられ，その処置のために 45 mg よりも低用量の必要性が示唆された。

AP24534-10-201 試験データの多変量解析により，最も重要な奏効達成の予測因子は用量強度で

あることが示された。しかし，低用量でも奏効を維持することが可能であり，さらに，限られたデータではあるが，ポナチニブの臨床開発計画全体で得られたデータを検討した結果，CP-CML 患者及び進行期患者のいずれも，45 mg よりも低い開始用量で奏効がみられること，有害事象の処置のため又は Ariad 社の推奨により高用量の投与から減量した後も，少なくとも一部の被験者では奏効がみられることが示された。AP24534-10-201 試験の開始用量は 45 mg/日であったが，有害事象の処置のため減量したため，CP-CML 患者の用量強度の中央値は 30.8 mg/日であった（2.7.4「臨床的安全性」の 2.7.4.1.2 項）。これらのデータから，すべての病期の推奨開始用量を 45 mg/日とすることが支持された。ただし，有害事象の処置のため，又は奏効達成後に有害事象の発現リスクを低減させるために減量を考慮すべきである。一部の部分集団（血管閉塞性事象のリスク因子を有する高齢者，薬剤間相互作用のため曝露量が高くなる被験者）では，有害事象の発現率が高い（又は高曝露量のため発現率が高くなる可能性がある）ため，より低用量で投与開始することが適切と考えられる（2.7.4「臨床的安全性」の 2.7.4.5.1 項及び 2.7.4.5.3 項並びに 2.7.2「臨床薬理試験」の 2.7.2.3.3.4 項参照）。Ariad 社は，15 mg/日，30 mg/日及び 45 mg/日の各開始用量における有効性の評価を目的とする，TKI による前治療に抵抗性である CP-CML 患者を対象とした臨床試験（AP24534-14-203 試験）を実施中である。

2.7.3.5　奏効の持続，耐薬性

2.7.3.5.1　奏効持続期間

難治性の Ph+白血病患者を対象とした 3 試験はいずれも進行中であり，追跡調査が継続中である。報告時点における Ph+白血病患者の追跡調査期間の中央値は，AP24534-07-101 試験で 36.2 ヵ月，AP24534-10-201 試験で 27.9 ヵ月，AP24534-11-106 試験で 14.9 ヵ月であった。第 I 相試験及び第 II 相試験では，追跡調査期間が長かったため，特に CP-CML 患者の奏効持続性について理解を深めることができた。国内第 I/II 相試験及び外国で実施した第 I 相試験及び第 II 相試験では，患者集団が相対的に比較可能であり，有効性の結果が類似していたことから，国内第 I/II 相試験における奏効持続性は，外国で実施した第 I 相試験及び第 II 相試験と一致すると考えられる。

2.7.3.5.1.1　CP-CML 患者における奏効持続期間

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者における奏効持続期間を表 2.7.3-48 に，奏効持続期間のカプランマイヤー曲線を図 2.7.3-6，図 2.7.3-7 及び図 2.7.3-8 に示す。

全 3 試験で，CP-CML 患者において MCyR 持続期間は中央値に達しなかった。カプランマイヤー法により算出した 12 ヵ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。同様に算出した 24 ヵ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%であった。AP24534-11-106 試験では追跡調査期間が短かったため，24 ヵ月目まで奏効を維持している被験者の割合を算出することができなかった。

表 2.7.3-48　　CP-CML 患者における奏効持続期間（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

Efficacy Measure	AP24534-07-101 n=43	AP24534-10-201 n=267	AP24534-11-106 n=17
Duration (days) of MCyR[a], n (%)			
Number of patients	31	149	11
Number of patients with events	7 (22.6)	15 (10.1)	0 (0.0)
Number of patients censored	24 (77.4)	134 (89.9)	11 (100.0)
Minimum	56.7	1[b]	21
Median	N/A	N/A	N/A
Maximum	1736.0	847	589
Probability of not losing the response after: (%)			
6 months	93.6	91.8	100.0
12 months	86.9	90.2	100.0
24 months	83.5	86.9	N/A[c]
Duration (days) of CHR[d], n (%)			
Number of patients	42	250	16
Number of patients with events	13 (31.0)	71 (28.4)	2 (12.5)
Number of patients censored	29 (69.0)	179 (71.6)	14 (87.5)
Minimum	1	33	85
Median	N/A	N/A	N/A-
Maximum	1736.0	1082	750
Probability of not losing the response after : (%)			
6 months	89.5	90.8	93.8
12 months	78.3	82.2	87.1
24 months	69.4	70.6	87.1[c]

＜ AP24534-07-101 CSR, Tables 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, data on file, data extraction date [redacted]; AP24534-10-201 CSR, Table 14.2.4.1.5, Table 14.2.5.1.2.1 data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Tables 14.2.11 data extraction date [redacted]. ＞

CHR=complete hematologic response, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, MCyR=major cytogenetic response, N/A=not reached.

a Duration of MCyR was defined as the interval from the first time at which criteria for MCyR were met until the criteria for loss of MCyR were met, censored at the last cytogenetic response assessment.

b 1 day duration indicates patient had one assessment at which criteria for response were met and no further evaluable cytogenetic assessments.

c Minimum duration of follow-up is 13.6 months (Table 14.1.3). Estimate of probability of losing response at this time point is poor due to few patients having reached this time point.

d Duration of CHR was defined as the interval from the first time at which criteria for CHR were met until the criteria for loss of CHR were met, censored at the last hematologic assessment of CP-CML patients.

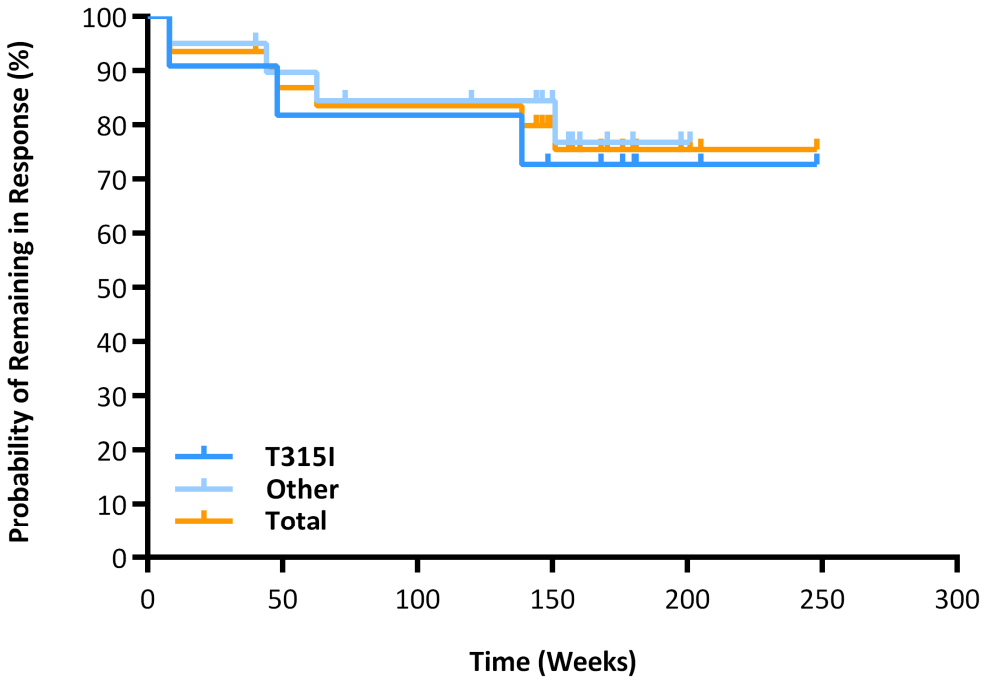


図 2.7.3-6　　CP-CML 患者における細胞学的大奏効の持続期間（週）のカプランマイヤー曲線（AP24534-07-101 試験）

＜AP24534-07-101 CSR, Section 14 Figure 14.2.1.1_KM_DCYTO_MUT. Data extraction date [redacted].＞

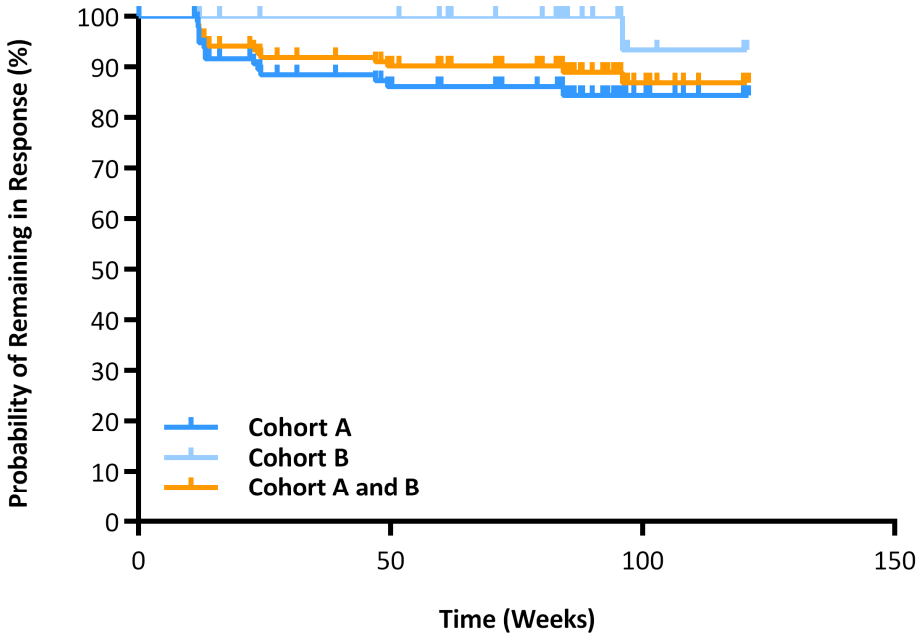


図 2.7.3-7　　CP-CML 患者における細胞学的大奏効の持続期間（週）のカプランマイヤー曲線（AP24534-10-201 試験）

＜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)

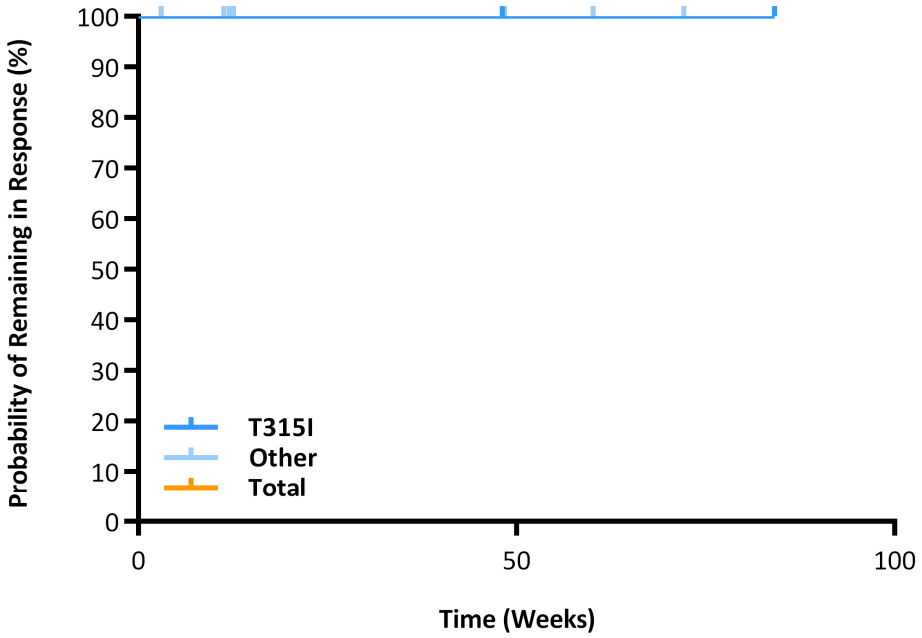


図 2.7.3-8　　CP-CML 患者における細胞学的大奏効の持続期間（週）のカプランマイヤー曲線（AP24534-11-106 試験）

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

2.7.3.5.1.2　進行期フィラデルフィア染色体陽性白血病患者における奏効持続期間

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の進行期 Ph+白血病患者における奏効持続期間を表 2.7.3-49 に，奏効持続期間のカプランマイヤー曲線を図 2.7.3-9～図 2.7.3-11 に示す。

進行期患者の MaHR 持続期間の中央値は，AP24534-07-101 試験で 109.9 日，AP24534-10-201 試験で 252 日，AP24534-11-106 試験で 110 日であった。

カプランマイヤー法により算出した 6 ヵ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 44.4%，AP24534-10-201 試験で 59.8%， AP24534-11-106 試験で 36.4%であった。同様に算出した 12 ヵ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 44.4%，AP24534-10-201 試験で 41.0%であった。AP24534-11-106 試験では追跡調査期間が短かったため，12 ヵ月目まで奏効を維持している被験者の割合を算出することができなかった。

表 2.7.3-49　　進行期 Ph+白血病患者における奏効持続期間（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

Efficacy Measure	AP24534-07-101 n=22[a]	AP24534-10-201 n=177	AP24534-11-106 n=18
Duration (Days) of MaHR[a], n (%)			
Number of patients	8	79	11
Number of patients with events	4 (50.0)	60 (75.9)	8 (72.7)
Number of patients censored	4 (50.0)	19 (24.1)	3 (27.3)
Minimum	1	35	33
Median	109.9	252.0	110.0
Maximum	448	1073	317
Probability of not losing the response after: (%)			
6 months	44.4	59.8	36.4
12 months	44.4	41.0	N/A[b]
24 months	N/A	22.4	N/A[b]
Duration (days) of MCyR[c], n (%)			
Number of patients	7	61	8
Number of patients with events	1 (14.3)	22 (36.1)	5 (62.5)
Number of patients censored	6 (85.7)	39 (63.9)	3 (37.5)
Minimum	1	1[d]	1
Median	N/A	728.0	169.0
Maximum	840.7	947	280
Probability of not losing the response after: (%)			
6 months	50.0	65.4	47.6
12 months	50.0	61.0	N/A[b]
24 months	50.0	43.1	N/A[b]

＜AP24534-07-101 CSR, Tables 14.2.1.3, Table 14.2.1.4, data extraction date [redacted]; AP24534-10-201 CSR Table 14.2.4.1.5, Figure 14.2.6.3.3 data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Table 14.2.11 data extraction date [redacted].＞

CHR=complete hematologic response, MaHR=major hematologic response, MCyR=major cytogenetic response, MMR=major molecular response, N/A=not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

a Duration of MaHR was defined as the interval from the first time at which criteria for MaHR are met until the criteria for loss of MaHR or CHR are met, censored at the last hematologic response assessment.

b Minimum duration of follow-up is 0.3 months (Table 14.1.3). Estimate of probability of losing response at this time point is poor due to few patients having reached this time point.

c Duration of MCyR was defined as the interval from the first time at which criteria for MCyR were met until the criteria for loss of MCyR were met, censored at the last cytogenetic response assessment.

d One day duration indicates patient had one assessment at which criteria for response were met and no further evaluable cytogenetic assessments.

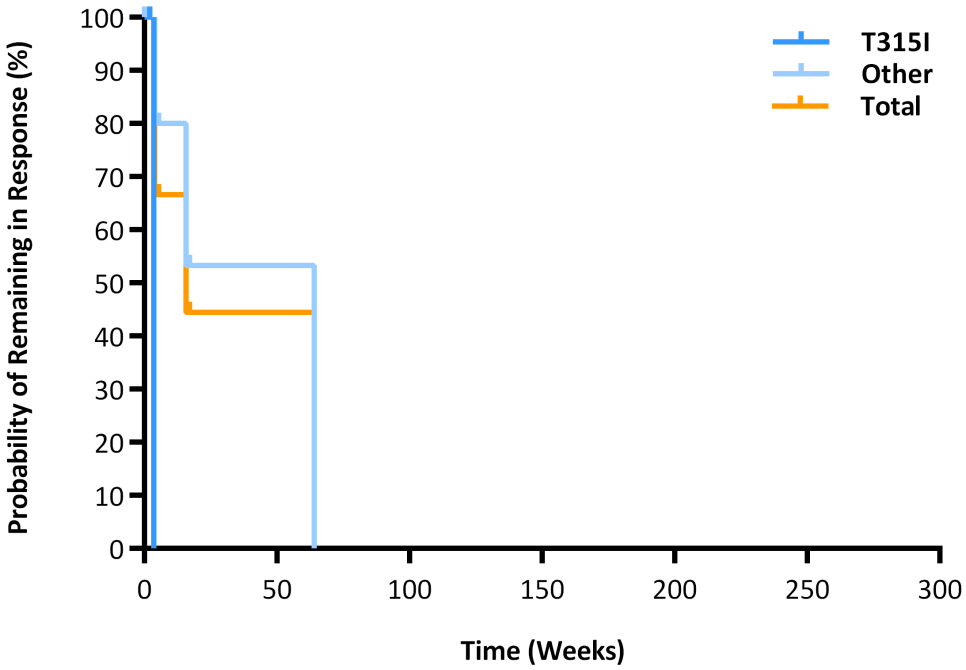


図 2.7.3-9　　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における血液学的大奏効の持続期間（週）のカプランマイヤー曲線（AP24534-07-101 試験）

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

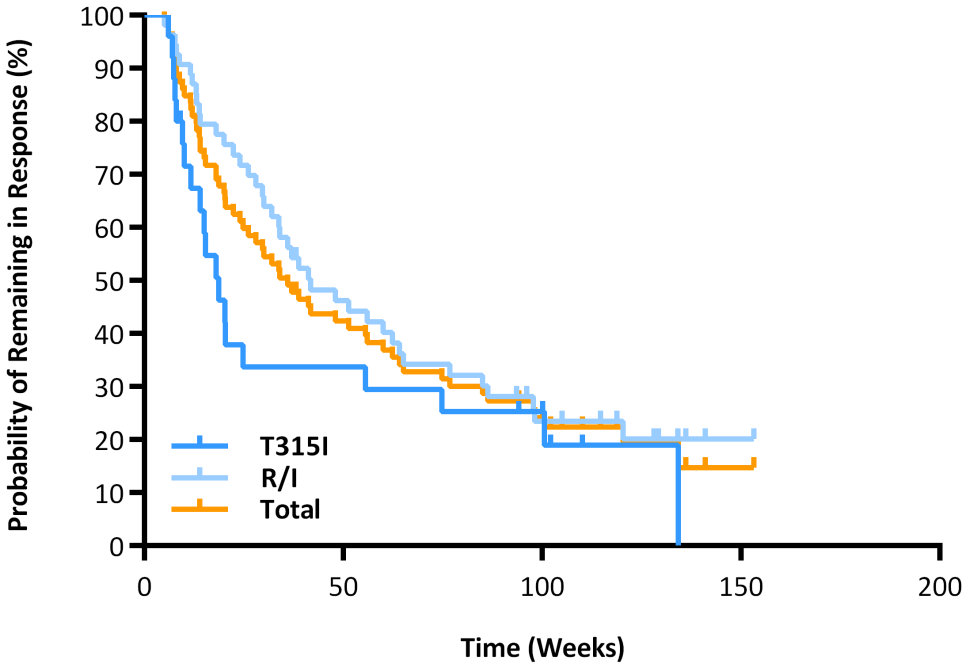


図 2.7.3-10　　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における血液学的大奏効の持続期間（週）のカプランマイヤー曲線（AP24534-10-201 試験）

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

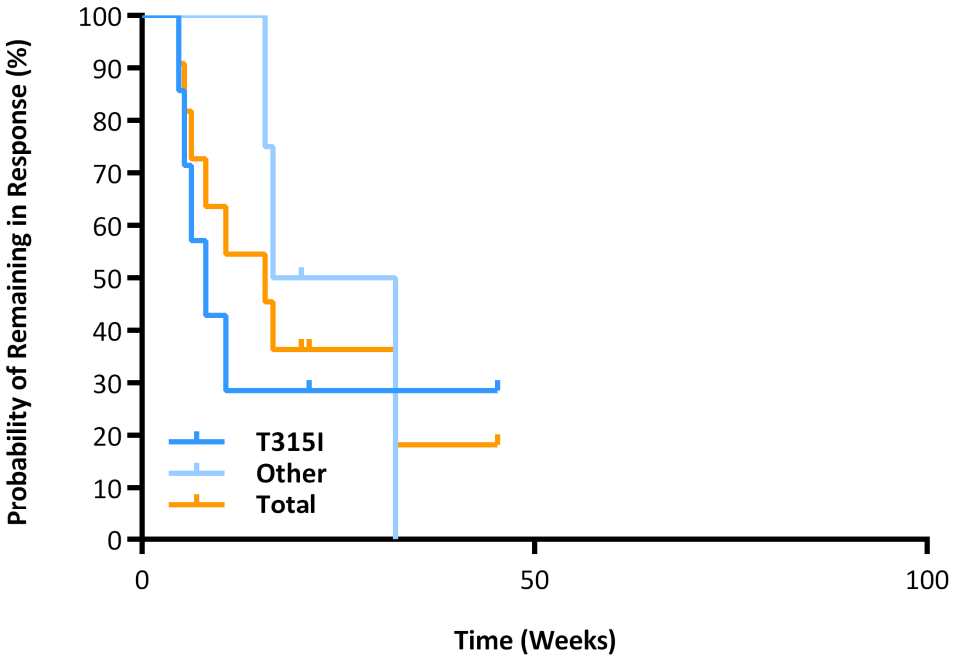


図 2.7.3-11　　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における血液学的大奏効の持続期間（週）のカプランマイヤー曲線（AP24534-11-106 試験）

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

2.7.3.5.2　　無増悪生存期間及び全生存期間

2.7.3.5.2.1　CP-CML 患者における無増悪生存期間及び全生存期間

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験における CP-CML 患者の PFS 及び OS を表 2.7.3-50 に，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 2.7.3-12～図 2.7.3-15 に示す。AP24534-07-101 試験では，PFS 及び OS（並びに無増悪生存率及び全生存率）を評価しなかった。

AP24534-10-201 試験では，CP-CML 患者の PFS の中央値は 1015 日であった。AP24534-11-106 試験では，PFS は中央値に達しなかった。12 ヵ月目までの無増悪生存率は，AP24534-10-201 試験で 80.3%，AP24534-11-106 試験で 81.1%であり，24 ヵ月目までの無増悪生存率は，AP24534-10-201 試験では 66.7%であり，AP24534-11-106 試験では 24 ヵ月目までの無増悪生存率は算出できなかった。

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験のいずれも，CP-CML 患者の OS は中央値に達しなかった。12 ヵ月目までの全生存率は，AP24534-10-201 試験で 94.0%，AP24534-11-106 試験で 100%であり，24 ヵ月目までの全生存率は AP24534-10-201 試験で 86.0%，AP24534-11-106 試験で 100%であった。

表 2.7.3-50　CP-CML 患者における無増悪生存期間及び全生存期間（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

Efficacy Measure	AP24534-10-201 n=267	AP24534-11-106 n=17
Progression-Free Survival (days) [a], n(%)		
Number of patients with events	79 (29.6)	3 (17.6)
Number of patients censored	188 (70.4)	14 (82.4)
Median (days) (min, max)	1015 (872.0, NA)	N/A
Probability of no progression after: (%)		
6 months	90.5	87.8
12 months	80.3	81.1
24 months	66.7	N/A[b]
Overall Survival (days) [c], n (%)		
Number of patients with events	42 (15.7)	0
Number of patients censored	225 (84.3)	17 (100.0)
Median (days) (min, max)	N/A	N/A
Probability of overall survival after: (%)		
6 months	97.3	100.0
12 months	94.0	100.0
24 months	86.0	100.0[b]

＜AP24534-10-201 CSR Table 14.2.10, Table 14.2.11, Figure 14.2.10.1, Figure 14.2.11.1 (6, 12, 24 months) data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR, Tables 14.2.15, Table 14.2.19 data extraction date [redacted].＞

CP=chronic phase, CML=Chronic myeloid leukemia, max=maximum, min=minimum, N/A=not reached.

Note:　Progression-free survival and overall survival were not assessed in Study AP24534-07-101.

a Progression-free survival is defined as the interval from the first dose of study treatment until the criteria for progression are met or death, censored at the last response assessment.

b Minimum duration of follow-up is 13.6 months (Table 14.1.3). Estimate of probability of losing response at this time point is poor due to few patients having reached this time point.

c Overall survival is defined as the interval from the first dose of study treatment until death, censored at the last date at which patient was known to be alive.

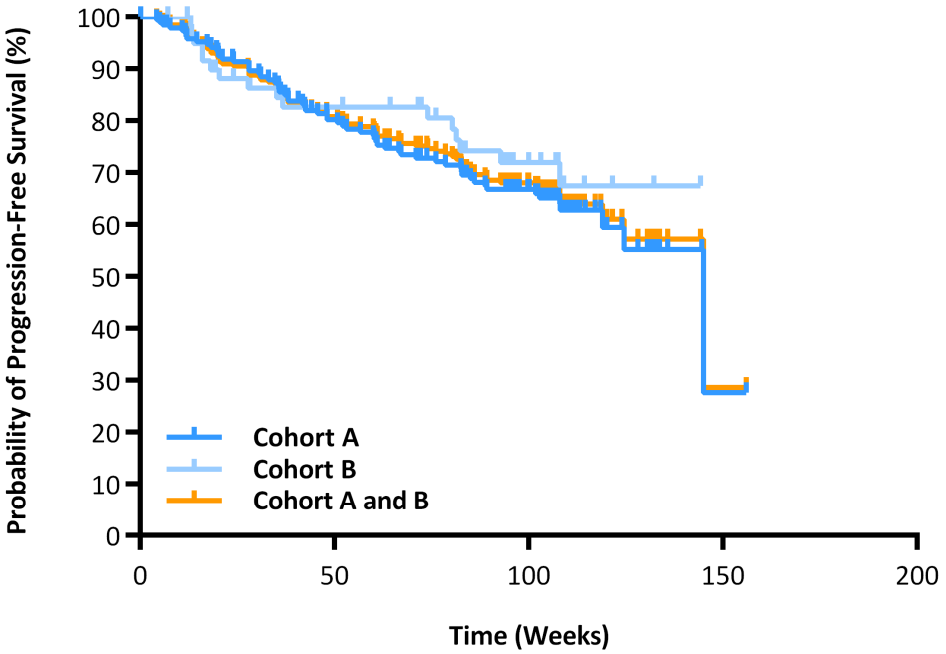


図 2.7.3-12　　CP-CML 患者における無増悪生存率のカプランマイヤー曲線（AP24534-10-201 試験）

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

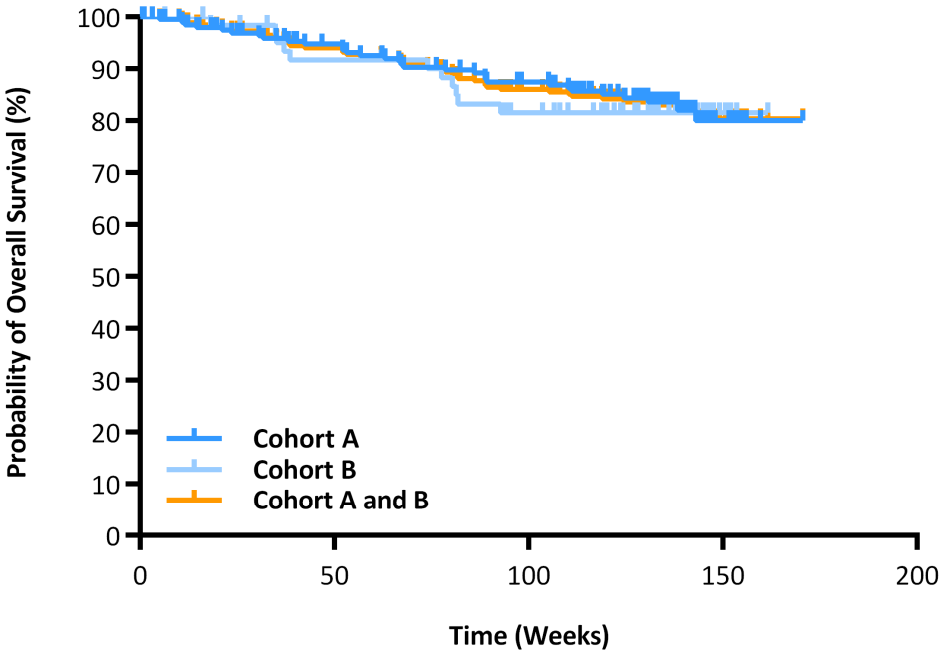


図 2.7.3-13　　CP-CML 患者における全生存率のカプランマイヤー曲線（AP24534-10-201 試験）

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

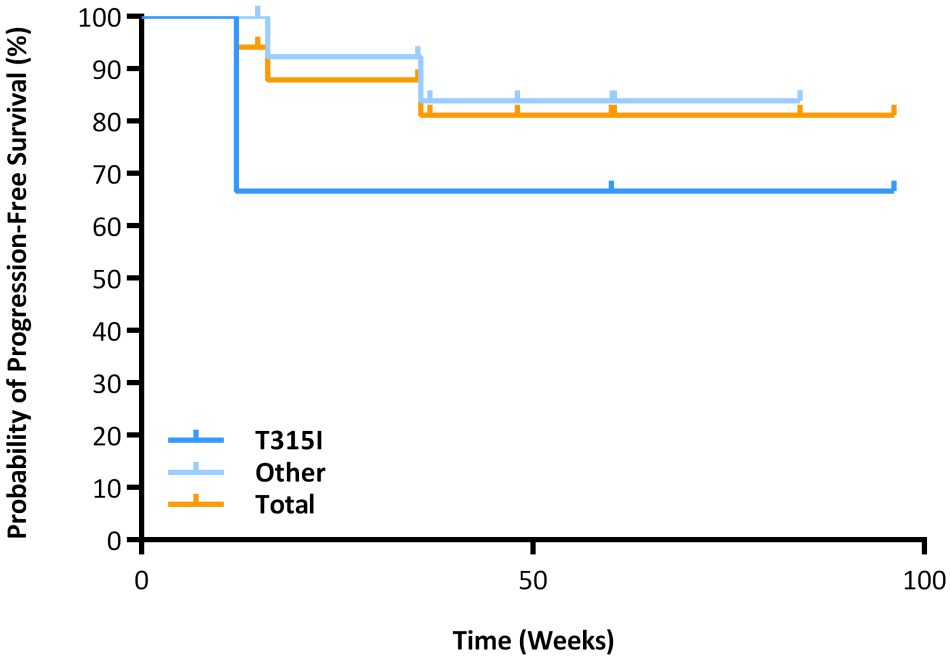


図 2.7.3-14　　CP-CML 患者における無増悪生存率のカプランマイヤー曲線（AP24534-11-106 試験）

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

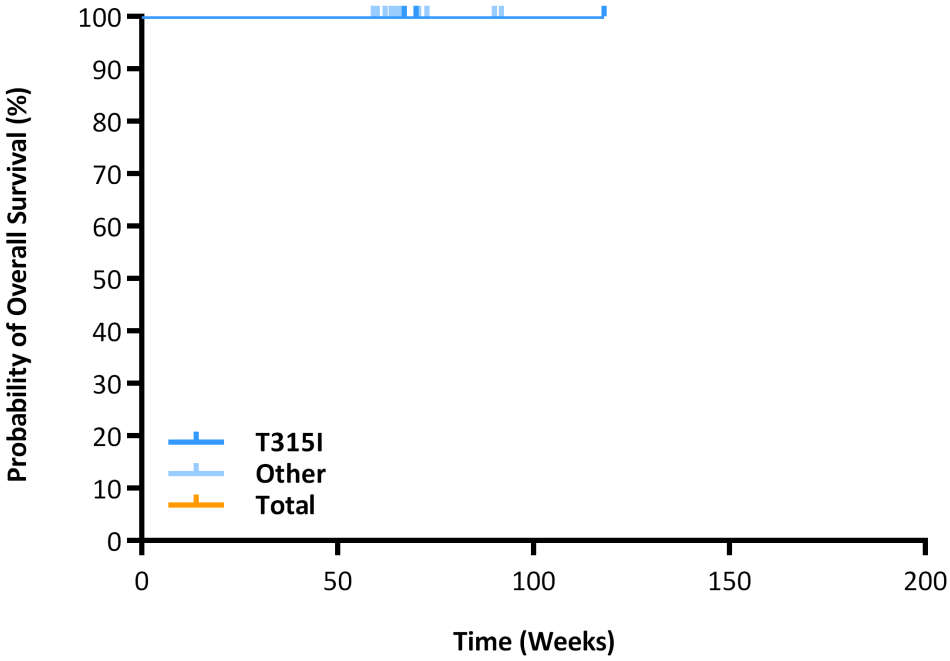


図 2.7.3-15　　CP-CML 患者における全生存率のカプランマイヤー曲線（AP24534-11-106 試験）

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

2.7.3.5.2.2　進行期フィラデルフィア染色体陽性白血病患者における無増悪生存期間及び全生存期間

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験における進行期 Ph+白血病患者の PFS 及び OS を表 2.7.3-51 に，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 2.7.3-16～図 2.7.3-19 に示す。AP24534-07-101 試験では，PFS 及び OS（並びに無増悪生存率及び全生存率）を評価しなかった。

進行期患者の PFS の中央値は，AP24534-10-201 試験で 210 日，AP24534-11-106 試験で 101.5 日であった。6 ヵ月目までの無増悪生存率は，AP24534-10-201 試験で 53.6%，AP24534-11-106 試験で 27.8%であった。12 ヵ月目までの無増悪生存率は，AP24534-10-201 試験で 35.3%，AP24534-11-106 試験で 5.6%であった。

OS の中央値は，AP24534-10-201 試験で 534 日，AP24534-11-106 試験で 309 日であった。6 ヵ月までの全生存率は，AP24534-10-201 試験で 74.2%，AP24534-11-106 試験で 83.3%であった。12 ヵ月までの全生存率は，AP24534-10-201 試験で 57.2%，AP24534-11-106 試験で 44.4%であった。

表 2.7.3-51　　進行期 Ph+白血病患者における無増悪生存期間及び全生存期間（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

Efficacy Measure	AP24534-10-201 n=177	AP24534-11-106 n=18
Progression-Free Survival (days) [a], n(%)		
Number of patients with events	135 (76.3)	18 (100.0)
Number of patients censored	42 (23.7)	0
Median (days)	210.0	101.5
Probability of no progression after: (%)		
6 months	53.6	27.8
12 months	35.3	5.6
24 months	22.3	N/A[b]
Overall Survival (days)[c], n (%)		
Number of patients with events	101 (57.1)	14 (77.8)
Number of patients censored	76 (42.9)	4 (22.2)
Median (days)	534.1	309.0
Probability of overall survival after: (%)		
6 months	74.2	83.3
12 months	57.2	44.4
24 months	44.0	18.5[b]

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.2.10, Table 14.2.11, Figure 14.2.10.2.1, Figure 14.2.11.2.1 (6, 12, 24 months and median), data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR Table 14.2.15, Table 14.2.19 data extraction date [redacted].＞

N/A=not reached, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

Note: Progression-free survival and overall survival were not assessed in Study AP24534-07-101.

a Progression-free survival is defined as the interval from the first dose of study treatment until the criteria for progression are met or death, censored at the last response assessment.

b Minimum duration of follow-up is 0.3 months (Table 14.1.3). Estimate of probability of losing response at this time point is poor due to few patients having reached this time point.

c Overall survival is defined as the interval from the first dose of study treatment until death, censored at the last date at which patient was known to be alive.

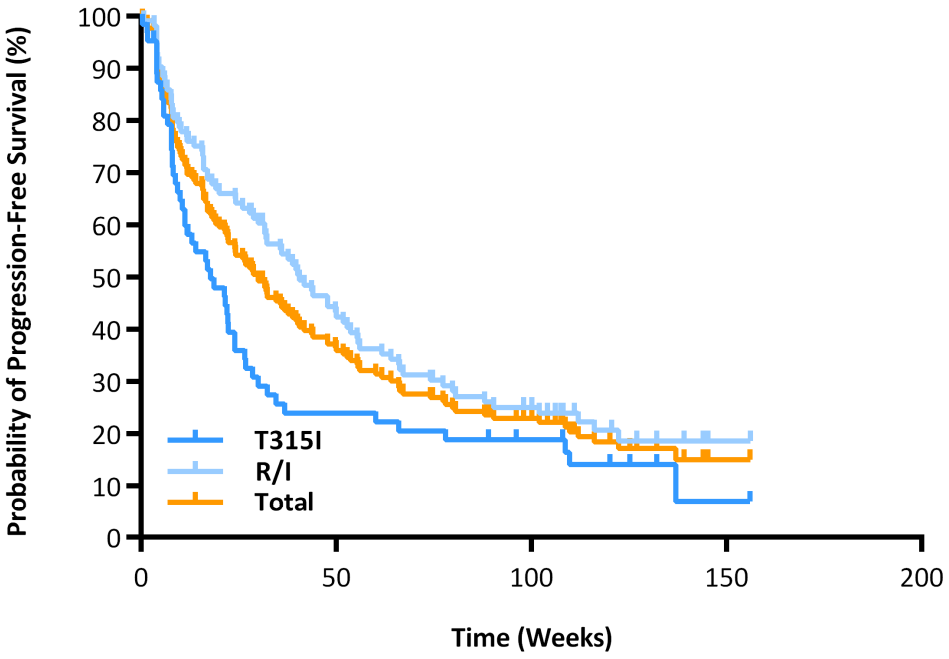


図 2.7.3-16　　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における無増悪生存率のカプランマイヤー曲線（AP24534-10-201 試験）

＜AP24534-10-201 CSR, Figure 14.2.10.2.1 PFS_ADV. Data extraction date: [redacted]＞

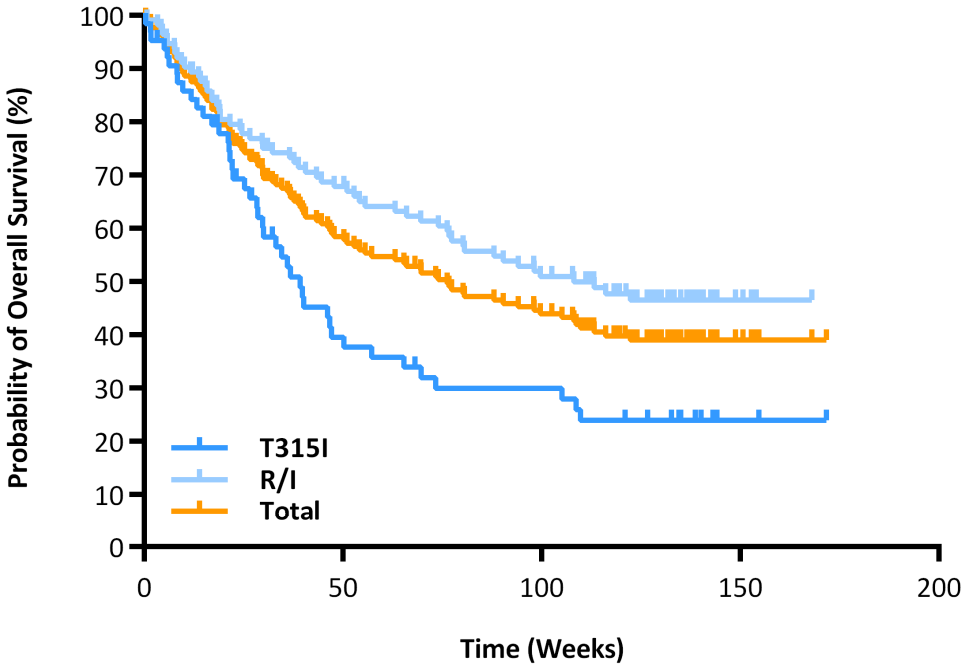


図 2.7.3-17　　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における全生存率のカプランマイヤー曲線（AP24534-10-201 試験）

＜AP24534-10-201 CSR, Figure 14.2.11.2.1_OS_ADV. Data extraction date: [redacted]＞

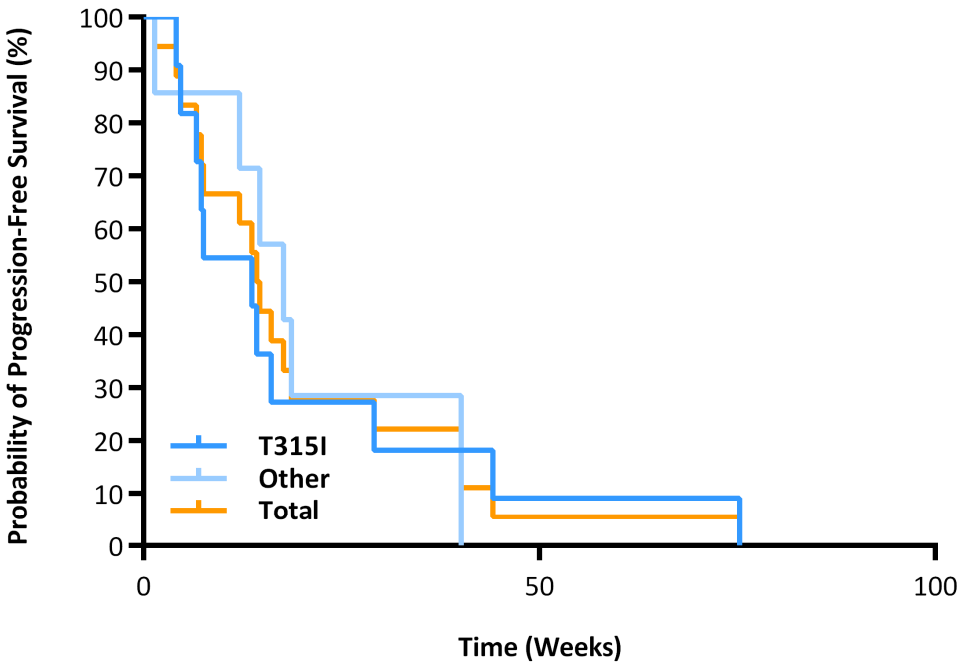


図 2.7.3-18　　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における無増悪生存率のカプランマイヤー曲線（AP24534-11-106 試験）

＜AP24534-11-106 CSR, Figure 14.2.5. Data extraction date: [redacted].＞

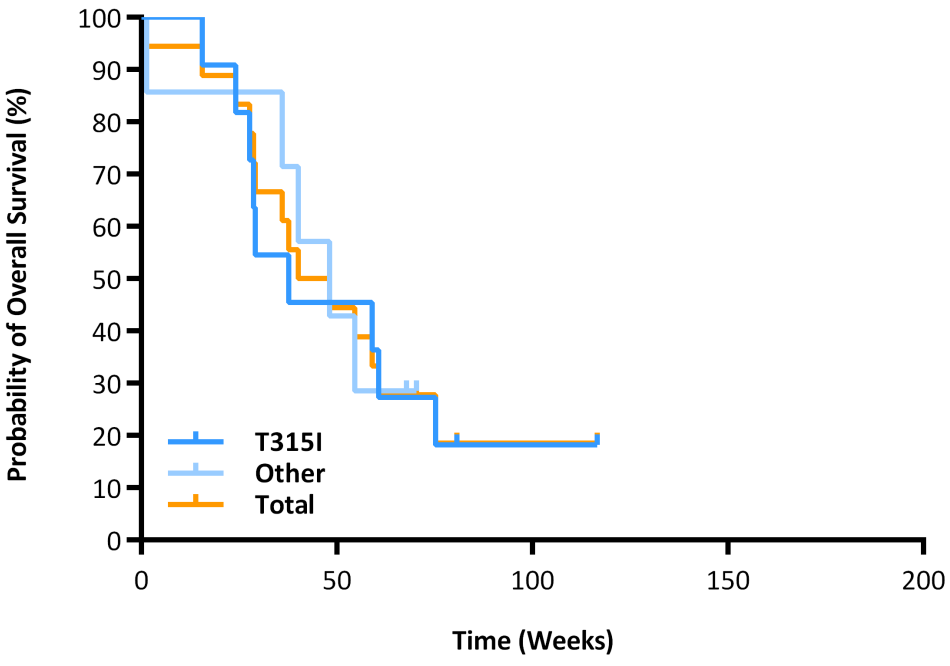


図 2.7.3-19　　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における全生存率のカプランマイヤー曲線（AP24534-11-106 試験）

＜AP24534-11-106 CSR, Figure 14.2.7. Data Extraction date: [redacted].＞

2.7.3.5.3　効果の持続の要約

進行中の試験のうち最も期間が長い試験では，報告時点で追跡調査期間の中央値が 39 ヵ月を上回っていたが，全 3 試験で MCyR 持続期間は中央値に達しておらず，CP-CML 患者の MCyR は持続的であることが示された。カプランマイヤー法により算出された 2 年目の MCyR 率は，追跡調査期間が最も長い AP24534-07-101 試験で 83%を上回った。

進行期患者の MaHR 持続期間の中央値は 110～252 日であり，CP-CML 患者に比べて大幅に短かった。12 ヵ月目まで MaHR を維持している被験者の割合は AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験のいずれも 41%以上であった。AP24534-11-106 試験の 12 ヵ月目まで MaHR を維持している被験者の割合は算出できなかった。

AP24534-07-201 試験の CP-CML 患者における PFS の中央値は 1015 日であった。AP24534-11-106 試験では，PFS は中央値に達しなかった。第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）における 24 ヵ月目の無増悪生存率は 66.7%であり，国内試験（AP24534-11-106 試験）における 12 ヵ月目の無増悪生存率は 81.1%であった。いずれの試験でも，OS は中央値に達しなかった。24 ヵ月目の全生存率は，AP24534-10-201 試験で 86%，AP24534-11-106 試験で 100%であった。

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験のいずれも，進行期患者の PFS 及び OS の中央値は CP-CML 患者に比べて大幅に短かったが，進行期患者では依然として投与によるベネフィットがみられた。進行期患者の PFS の中央値は AP24534-10-201 試験で 210 日，AP24534-11-106 試験で 101 日であり，6 ヵ月目の無増悪生存率は AP24534-10-201 試験で 53.6%，AP24534-11-106 試験で 27.8%であった。OS の中央値は AP24534-10-201 試験で 534 日，AP24534-11-106 試験で 309 日であり，12 ヵ月目の全生存率は AP24534-10-201 試験で 57%，AP24534-11-106 試験で 44%であった。AP24534-11-106 試験では，進行期患者 18 例中 5 例（27.8%）のポナチニブの開始用量が 30 mg であったため，進行期患者の PFS 及び OS が短くなったと考えられる。開始用量が 30 mg であった進行期患者の PFS 及び OS は，開始用量が 45 mg であった進行期患者に比べて短かった（2.7.6「個々の試験のまとめ」AP24534-11-106 試験参照）。

2.7.3.6　付録

Tables and Listings

Summary of Study Results for Efficacy Evaluation

2.7.3.7 参考文献

1 Deininger MWN, Goldman J, Melo J. The Molecular Biology of Chronic Myeloid Leukemia. Blood. 2000;96:3343-3356.

2 Pinilla-Ibarz J, Bello C. Modern approaches to treating chronic myelogenous leukemia. Curr Oncol Rep. 2008 Sep;10(5):365-71.

3 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.

4 National Cancer Institute. Adult acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ)2011; Available at http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/Patient/page1/AllPages/Print. [Accessed 23 April 2012].

5 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.

6 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.

7 Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. Blood. J Clin Oncol. 2009;27(35):6041-51.

8 Padmanabhan S, Ravella 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.

9 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.

10 Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PE, Enrico A, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. Haematologica. 2010 Feb;95(2):232-40.

11 Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med. 2002 Feb 28;346(9):645-52.

12 Cross NCP, White HE, Muller MC, et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. Leukemia 2012, 1-4.

13 Cortes J, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Long-Term follow-up of Ponatinib Efficacy and Safety in the Phase 2 PACE Trial. Presented at the 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), December 6-9, 2014, San Francisco, California. Abstrat 3135.

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）

2.7.4 臨床的安全性

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.4 臨床的安全性 6

2.7.4.1 医薬品への曝露 6

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6

2.7.4.1.1.1 臨床試験の概要 6

2.7.4.1.1.2 患者の分類 13

2.7.4.1.1.3 有害事象用語の定義 13

2.7.4.1.1.4 有害事象のカテゴリー 14

2.7.4.1.1.5 その他の注目すべき安全性所見 16

2.7.4.1.1.6 各試験におけるコード化及び重症度の評価 17

2.7.4.1.1.7 有害事象表示のカットオフ 18

2.7.4.1.1.8 各試験の説明 18

2.7.4.1.1.9 2013 年 10 月の Ariad 社によるポナチニブ減量 20

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 20

2.7.4.1.2.1 医薬品への曝露の要約 24

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的及びその他の特性 24

2.7.4.1.3.1 被験者の内訳 24

2.7.4.1.3.2 人口統計学的及び基準値の特性 26

2.7.4.1.3.3 疾患特性及び前治療 28

2.7.4.1.3.4 ベースライン時の変異状況 32

2.7.4.1.3.5 試験対象集団の概要 34

2.7.4.2 有害事象 36

2.7.4.2.1 有害事象の解析 36

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 37

2.7.4.2.1.2 死亡 59

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 65

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 72

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 86

2.7.4.2.1.6 治験の総括報告書データカットオフ時点後に報告された注目すべき有害事象 132

2.7.4.2.1.7 特定の安全性結果及び用量の解析 151

2.7.4.2.1.8 有害事象と用量強度の要約 163

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 167
2.7.4.3 臨床検査値の評価 168
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 172
2.7.4.4.1 血圧 172
2.7.4.4.2 駆出率 175
2.7.4.4.3 QTc 延長 177
2.7.4.4.4 血圧，LVEF，QTc の結果の要約 179
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 180
2.7.4.5.1 内因性因子 180
2.7.4.5.1.1 年齢 180
2.7.4.5.1.2 性別 209
2.7.4.5.1.3 人種 241
2.7.4.5.1.4 試験組み入れ時の T315I 変異状況 251
2.7.4.5.1.5 BMI 287
2.7.4.5.1.6 肝障害 342
2.7.4.5.1.7 腎障害 342
2.7.4.5.1.8 内因性因子に基づく安全性の要約 343
2.7.4.5.2 外因性因子 344
2.7.4.5.3 薬物相互作用 344
2.7.4.5.3.1 薬物相互作用を検討した試験 344
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 346
2.7.4.5.5 過量投与 346
2.7.4.5.6 薬物乱用 347
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 347
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 347
2.7.4.6 市販後データ 348
2.7.4.6.1 市販後使用の曝露量 348
2.7.4.6.2 PSUR 3 版における新たな重要な特定されたリスク 349
2.7.4.6.3 先行する PSUR における新たな重要な特定されたリスク 351
2.7.4.6.4 規制措置の概要 351
2.7.4.6.4.1 米国の承認後の規制措置 351
2.7.4.6.4.2 欧州の承認後の規制措置 352
2.7.4.6.5 市販後データの要約 353
2.7.4.7 付録 354

略号一覧

略号	省略していない表現
AML	acute myeloid leukemia，急性骨髄性白血病
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
BMI	body mass index，体格指数
BP	blast phase，急性転化期
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
CHR	complete hematologic response，血液学的完全奏効
CI	confidence interval，信頼区間
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
CSR	clinical study report，治験の総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events，有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450，チトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity，用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
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
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use，日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IND	investigational new drug application 治験許可申請
LVEF	left ventricular ejection fraction，左室駆出率
MAA	european union marketing authorization application，欧州連合医薬品販売承認申請
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities，ICH 国際医薬用語集
MM	multiple myeloma，多発性骨髄腫
MMR	major molecular response，分子遺伝学的大奏効
MPS	myeloproliferative syndrome，骨髄増殖性症候群
MR	molecular response
MTD	maximum tolerable dose，最大耐量
NDA	new drug application，新薬承認申請
NPP	named patient program
PCyR	partial cytogenetic response，細胞遺伝学的部分奏効
PD	pharmacodynamic(s)，薬力学
PDGFR	血小板由来成長因子受容体

略号	省略していない表現
PH+	philadelphia chromosome positive，フィラデルフィア染色体陽性
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
PRAC	Pharmacovigilance Review and Assessment Committee
PS	performance status
PSUR	periodic safety update report，定期的安全性最新報告
PT	preferred Term，基本語
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）
RP2D	recommended phase 2 dose，第 II 相部分の推奨用量
REMS	risk evaluation and mitigation strategy，リスク評価・リスク緩和戦略
RET	ret 癌原遺伝子
RMP	risk management plan，リスクマネジメントプラン
SD	standard deviation，標準偏差
sIND	single patient IND
SMQ	Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Queries，MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class，器官別大分類
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	thyroid-stimulating hormone，甲状腺刺激ホルモン

2.7.4　臨床的安全性

ポナチニブ（AP24534）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。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，既承認治療薬のない T315I 変異を含む既知の全 BCR-ABL 変異体を阻害する初の BCR-ABL 阻害薬である。広いスペクトルで阻害作用を示すチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）であるポナチニブは，ret 癌原遺伝子（RET），Fms 様チロシンキナーゼ-3（FLT3），TIE2，KIT 及び EPH 受容体，SRC ファミリーに属するキナーゼ並びに線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）及び血小板由来成長因子受容体（PDGFR）ファミリーに属するキナーゼに対しても強力な作用を示し，50%阻害濃度（IC_{50}）が臨床的に得られる血漿中濃度で阻害活性を示した。

本報告では，主に難治性のフィラデルフィア染色体陽性（Ph+）白血病患者を対象とする臨床試験 3 試験［第 I 相試験（AP24534-07-101 試験，データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験，データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）及び国内試験（AP24534-11-106 試験，データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）］から得られたデータを提示する。本報告では，これらの試験の Ph+白血病患者の安全性データについて詳細に考察する。

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　臨床試験の概要

慢性期（CP），移行期（AP）及び急性転化期（BP）CML 患者及び Ph+ ALL 患者を含む難治性の Ph+白血病を有する成人患者を対象に，以下のポナチニブの臨床試験 3 試験が進行中である（表 2.7.4-1）。本報告では，これらの試験を根拠として安全性評価を行う。

- CML（CP-CML，AP-CML 及び BP-CML）及び Ph+ ALL を含む血液悪性腫瘍患者を対象とする第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101 試験）
- 難治性の CML（CP-CML，AP-CML 及び BP-CML）又は Ph+ ALL を有する患者を対象とする第 II 相ピボタル試験［AP24534-10-201（PACE）試験］
- CML（CP-CML，AP-CML 及び BP-CML）又は Ph+ ALL を有する日本人患者を対象とする第 I/II 相試験（AP24534-11-106 試験）

AP24534-07-101 試験の対象被験者のうち 16 例は，急性骨髄性白血病（AML），骨髄異形成症候群（MDS），多発性骨髄腫（MM）又は骨髄増殖性症候群（MPS）患者であったため，本報告における評価対象とはしなかった。

CP-CML と新たに診断された成人患者を対象とした第 III 相試験（AP24534-12-301 試験）は，早期中止となったこと（2.7.4.1.1.9 項参照），及び予定する適応症の対象としていなかったことから，安全性評価に含めなかった。

表 2.7.4-1 に示す以下の臨床薬理試験により，特定集団における安全性を評価した。これらの試

験の詳細は，2.7.2「臨床薬理試験」で考察した。

- 空腹時及び食後（低脂肪食及び高脂肪食）におけるポナチニブ投与の食事の影響試験（AP24534-11-102 試験）（2.7.4.5.2 項参照）
- チトクローム P450 3A4（CYP3A4）阻害薬であるケトコナゾール（AP24534-11-103 試験），CYP3A4 誘導薬であるリファンピシン（AP24534-12-107 試験），胃酸分泌抑制薬であるランソプラゾール（AP24534-12-108 試験）との薬物相互作用試験（2.7.4.5.3.1 項参照）
- 各重症度の肝機能障害患者及び背景がマッチする健康被験者を対象とする試験（AP24534-[redacted]-109 試験）（2.7.4.5.1.6 項参照）

表 2.7.4-1　　Ariad 社によるポナチニブの安全性評価試験の概要

試験番号	試験デザイン	対象被験者	安全性評価	投与量及び 投与被験者数	投与期間	実施状況
Ph+白血病患者を対象とした試験						
AP24534-07-101 （第 I 相） NCT00660920 評価した地域：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	安全性評価は，試験期間全体及び最後のポナチニブ投与から少なくとも 30 日間実施した。 安全性は，有害事象のモニタリング，理学的検査，臨床検査（TSH を含む），バイタルサイン，心機能検査（心電図及び心エコー）により評価した。	2～60 mg 1 日 1 回投与 81 例 （Ph+患者：65 例） 開始用量別の被験者数（Ph+患者の被験者数）： 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。	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：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 投与継続中の被験者数：24 例
AP24534-10-201 （第 II 相，PACE） NCT01207440 EudraCT[redacted]-020414-28 評価した地域：外国	ポナチニブ 1 日 1 回経口投与での第 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である若しくは T315I 変異を有する CP，AP，BP-CML 患者又は Ph+ ALL 患者	安全性評価は，試験期間全体及び最後のポナチニブ投与から少なくとも 30 日間実施した。 安全性は，有害事象のモニタリング，理学的検査，臨床検査，バイタルサイン，心機能検査（心電図及び心エコー）により評価した。	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）	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：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 投与継続中の被験者数：172 例

表 2.7.4-1　　Ariad 社によるポナチニブの安全性評価試験の概要（続き）

試験番号	試験デザイン	対象被験者	安全性評価	投与量及び 投与被験者数	投与期間	実施状況
AP24534-11-106 （国内，第 I/II 相） NCT01667133 評価した地域：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	安全性評価は，試験期間全体及び最後のポナチニブ投与から少なくとも 30 日間実施した。 安全性は，有害事象のモニタリング，理学的検査，臨床検査（甲状腺機能検査を含む），バイタルサイン，心機能検査（心電図及び心エコー）により評価した。	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，忍容できない有害事象，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 ヵ月間投与継続した。 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）	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：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 投与継続中の被験者数：13 例
AP24534-12-301 （第 III 相，EPIC） NCT01650805 EudraCT[redacted]-001355-38 評価した地域：外国	イマチニブを対照とした，ポナチニブの第 III 相無作為化，非盲検試験	CP-CML 新規診断患者	安全性評価は，試験期間全体及び最後のポナチニブ投与から少なくとも 30 日間実施した。 安全性は，有害事象のモニタリング，理学的検査，臨床検査，バイタルサイン，心機能検査（心電図及び心エコー）により評価した。	ポナチニブ：45 mg 1 日 1 回投与 イマチニブ：400 mg1 日 1 回投与 307 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。	2014 年 8 月 14 日試験開始 [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日試験中止

表 2.7.4-1　　Ariad 社によるポナチニブの安全性評価試験の概要（続き）

試験番号	試験デザイン	対象被験者	安全性評価	投与量及び 投与被験者数	投与期間	実施状況
AP24534-11-102 （食事の影響試験） 評価した地域：外国	ポナチニブの相対的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する第 I 相，非盲検，無作為化，単回投与，3 期クロスオーバー試験	健康被験者	安全性評価は，投与 96 時間後（5 日目）まで実施し，追跡調査は最後の治験薬投与後 7 日間，実施した。 安全性は，有害事象のモニタリング，理学的検査，臨床検査，バイタルサイン，心電図により評価した。	3 つの無作為化された投与期で，空腹時，高脂肪食及び低脂肪食摂取時にポナチニブ 45 mg を 3 回単回投与された。 各投与は各投与期の 1 日目に行われ，投与間に 14～21 日間のウォッシュアウト期間を設けた。 24 例	各投与期にポナチニブを単回投与した。	終了
AP24534-11-103 （CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールとの薬物相互作用試験） 評価した地域：外国	ポナチニブの PK に対するケトコナゾール反復投与の影響を評価した，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	安全性評価は，投与 96 時間後（5 日目）まで，追跡調査は投与 10～14 日後まで実施した。 安全性は，有害事象のモニタリング，理学的検査，臨床検査（甲状腺機能検査を含む），バイタルサイン，心電図により評価した。	ポナチニブ 15 mg の単回投与を 2 回。 第 1 期の 1 日目にポナチニブを単独で単回投与し，14 日間のウォッシュアウト期間後，第 2 期にケトコナゾール 400 mg 反復投与（-1～4 日目）と併用してポナチニブを単回投与した。 23 例	各投与期にポナチニブを単回投与した。 第 2 期にケトコナゾールを 5 日間連日反復投与した。	終了

表 2.7.4-1　　Ariad 社によるポナチニブの安全性評価試験の概要（続き）

試験番号	試験デザイン	対象被験者	安全性評価	投与量及び 投与被験者数	投与期間	実施状況
AP24534-12-107 （CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンとの薬物相互作用試験） 評価した地域：外国	ポナチニブの PK に対するリファンピシン反復投与の影響を評価した，第 I 相，非盲検，非無作為化試験	健康被験者	安全性評価は，最後の治験薬投与 72 時間後（17 日目）まで，追跡調査は最後の治験薬投与 10～14 日後まで実施した。 安全性は，有害事象のモニタリング，理学的検査，臨床検査（甲状腺機能検査を含む），バイタルサイン，心電図により評価した。	ポナチニブ 45 mg の単回投与を 2 回。 1 日目にポナチニブを単独で単回投与し，14 日目にリファンピシン 600 mg 反復投与（8～16 日目）と併用してポナチニブを単回投与した。 20 例	各投与期にポナチニブを単回投与した。 第 2 期にリファンピシンを 9 日間連日反復投与した。	終了
AP24534-12-108 （プロトンポンプ阻害薬であるランソプラゾールとの薬物相互作用試験） 評価した地域：外国	ポナチニブの PK に対するランソプラゾールの影響を評価した，第 I 相，非盲検，2 期，固定順序試験	健康被験者	安全性評価は，最後の治験薬投与（15 日目）72 時間後（18 日目）まで，追跡調査は最後の治験薬投与 10～14 日後まで実施した。 安全性は，有害事象のモニタリング，理学的検査，臨床検査（甲状腺機能検査を含む），バイタルサイン，心電図により評価した。	ポナチニブ 45 mg の単回投与を 2 回。 1 日目にポナチニブを単独で単回投与し，15 日目にランソプラゾール 60 mg 反復投与（14～15 日目）と併用してポナチニブを投与した。 20 例	ポナチニブは 1 日目及び 15 日目に単回投与，ランソプラゾールは 14 日目及び 15 日目に投与した。	終了

表 2.7.4-1　　Ariad 社によるポナチニブの安全性評価試験の概要（続き）

試験番号	試験デザイン	対象被験者	安全性評価	投与量及び 投与被験者数	投与期間	実施状況
AP24534-[redacted]-109 （肝機能障害患者） 評価した地域：外国	ポナチニブ 30 mg 投与時の PK について慢性肝機能障害患者と背景がマッチする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	Child-Pugh 分類 A，B 又は C の肝機能障害患者及び背景がマッチする健康被験者（2：1 の割合で組み入れた）	安全性評価は，治験薬投与 96 時間後（5 日目）まで，追跡調査は最終評価 4～7 日後まで実施した。 安全性は，有害事象のモニタリング, 理学的検査, 臨床検査（甲状腺機能検査を含む），バイタルサイン，心電図により評価した。	ポナチニブ 30 mg の単回投与 24 例	1 日	終了

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+=フィラデルフィア染色体陽性，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，TKI=チロシンキナーゼ阻害薬，TSH＝甲状腺刺激ホルモン

2.7.4.1.1.2　患者の分類

本報告では，AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験で得られたデータを比較して提示する。AP24534-11-106 試験の日本人患者集団と AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の欧米人が優位の患者集団の比較を可能とするため，このような提示方法とした。AP24534-07-101 試験は用量漸増試験であり，AP24534-10-201 試験は全例で同一の開始用量とした第 II 相試験であることから，その結果を併合しなかった。各試験で得られたデータは，以下に示す病期別に要約する。

- Ph+白血病患者全体［CP-CML 患者及び進行期患者（AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL）］
- CP-CML 患者
- 進行期患者（AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL）
- 進行期患者に治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）及び治験薬と関連のある有害事象は，AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者でそれぞれ別に表示した。

3 試験のいずれも，安全性解析対象集団にはポナチニブが 1 回以上投与された全被験者を含めた。

2.7.4.1.1.3　有害事象用語の定義

有害事象は，3 試験のいずれも日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E2A ガイドラインに従い定義した。AP24534-07-101 試験では，有害事象は治験薬との因果関係の有無を問わず，臨床試験又は追跡調査期間中に各被験者に発現した，意図しない又は好ましくない，有害又は病理学的な，既存の状態からのあらゆる変化と定義した［AP24534-07-101 試験　治験の総括報告書（CSR）：添付資料番号 5.3.5.2-2］。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では，有害事象は医薬品を投与された患者又は臨床試験の被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり，必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではないと定義した。つまり有害事象とは，医薬品が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候，症状又は病気のことであり，当該医薬品との因果関係の有無は問わない。治験薬投与と時間的に関連のある，既存の状態からのあらゆる悪化も有害事象とした（AP24534-10-201 試験 CSR：添付資料番号 5.3.5.2-4 及び AP24534-11-106 試験 CSR：添付資料番号 5.3.5.2-3）。これら 2 試験では，有害事象の定義が AP24534-07-101 試験と異なっていたが，「治験薬投与下で発現した有害事象」を以下に示すとおりに定義することにより，その差を緩和した。AP24534-11-106 試験では，試験下の悪性疾患の徴候及び症状の悪化を有害事象として報告したが，放射線画像又はその他の方法による悪性病変の測定により評価された病勢進行は有害事象として報告しなかった。AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では，治験責任医師に対し，病勢進行の有害事象報告に関する指針は示されなかった。このため，一部の被験者では病勢進行が有害事象として報告された。

TEAE は，治験薬投与後に新たに発現した事象又は増悪した事象と定義した。AP24534-11-106 試験では，最後のポナチニブ投与の 30 日後までに発現した有害事象を TEAE としたが，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験ではそのように規定しなかった。本報告では，統一

した視点で試験間の比較を行うために, AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験での定義を用いた。

重篤な有害事象は，ICH E2A ガイドラインに従い，死に至るもの，生命を脅かすもの（当該事象により被験者が死の危険にさらされていた状態となる場合），永続的，持続的又は顕著な障害をもたらすもの，入院又は入院期間の延長が必要となるもの，先天異常又は先天性欠損を来すもの，生命を脅かす状況，入院又は死亡を避けるために内科的又は外科的処置を必要とする重大な事象であると治験責任医師が判断したもののいずれか 1 つ以上に該当する有害事象と定義した。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では, 新たに診断された癌及び過量投与に関連する事象も重篤な有害事象とみなした。これらの事象は，AP24534-07-101 試験の重篤な有害事象の定義には含まれていなかったが，試験実施中に導入した安全性報告方針ではこれらの事象を重篤な有害事象として報告するよう規定した。

治験薬と関連のある有害事象は，治験責任医師により，治験薬との因果関係が「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」のいずれかと判断された TEAE と定義した。副作用（ADR）は治験薬と関連のある有害事象と同義である。

有害事象に関する用語の詳細な情報は，治験の総括報告書（AP24534-07-101 試験 CSR：添付資料番号 5.3.5.2-2, AP24534-10-201 試験 CSR：添付資料番号 5.3.5.2-4 及び AP24534-11-106 試験 CSR：添付資料番号 5.3.5.2-3）を参照のこと。

2.7.4.1.1.4　有害事象のカテゴリー

本報告では特定の有害事象のカテゴリー別の発現状況を個別に示した。このカテゴリーは臨床上の重要性，選択標的媒介性作用，又はポナチニブの臨床試験における頻度又は他の BCR-ABL 阻害薬の TKI での結果に基づき設定した。個々の基本語（PT）別では発現頻度が比較的低いものの，カテゴリー全体としては高頻度に発現する有害事象のカテゴリーを選択した。カテゴリー及び選択理由を以下に示す。これらの各カテゴリーに含まれる事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ），修正 SMQ 及び器官別大分類（SOC）に基づき定義した。各カテゴリーに含める PT を抽出するための MedDRA による検索方法も以下に示した。各検索方法に含まれる PT の一覧を付録（2.7.4.7 項）に示す。

(1)　血管閉塞性事象

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）は，ポナチニブを投与した患者で報告されており，これらの事象は重要な特定リスクとされ，詳細な検討が必要な注目すべき事象とみなされた。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し，動脈の血管閉塞性事象は，更に心血管，脳血管又は末梢血管の閉塞性事象に分類した。

米国食品医薬品局（FDA）の新薬承認申請（NDA）及び欧州の医薬品販売承認申請（MAA）の論拠として用いたポナチニブの臨床開発計画の初期解析において, 虚血性血管事象の SMQ（心血管，脳血管及び末梢血管に関する PT のサブ SMQ）を用いて，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の併合有害事象データを評価した。AP24534-10-201 試験のデータ及びポナチニブの臨床開発計画全体のデータを継続的に解析，更新し，米国 FDA との協議を経てこれら

の事象の検索方法を拡充，改良した。Ariad 社の現行の検索方法はカスタマイズされており，オリジナルの解析から改変された。また，血管閉塞性障害の原因に関連のある SMQ を含む，より広範な PT を含めることを試みている。本報告で示す解析に用いた検索方法は，複数の SOC にわたる 400 を超える PT を含んでいる。

(2) 心不整脈

ポナチニブと心電図異常の関連性を示す機序は特定されていないが，本剤の可能性のあるリスクとして，QT 延長，頻脈及び心房細動が含まれる。広域検索方法を用いて「不整脈」（SMQ）（「先天性および新生児不整脈」の SMQ を除く，すべてのサブ SMQ を含む）に該当するすべての PT を抽出した。

(3) 心不全

心不全はポナチニブのリスクとして特定されている。狭域検索方法を用いて，「心不全」（SMQ）に該当するすべての PT を抽出した。また，広域検索として 3 種類の PT（左室機能不全，右室機能不全及び心室機能不全）を抽出した。

(4) 高血圧

高血圧はポナチニブのリスクとして特定されている。狭域検索方法を用いて，「高血圧」（SMQ）に該当するすべての PT を抽出した。

(5) 肝毒性

肝毒性はポナチニブのリスクとして特定されている。広域検索方法を用いて，「肝臓に関連する凝固および出血障害」（SMQ），「肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害」（SMQ），「非感染性肝炎」（SMQ），及び「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」（SMQ）のサブ SMQ に該当するすべての PT を抽出した。また，狭域検索方法により，「肝臓関連臨床検査，徴候および症状」（SMQ）に該当する PT を抽出した。

(6) 膵炎及び膵酵素増加

膵酵素増加を伴う可逆性膵炎は，第 I 相用量漸増試験（AP24534-07-101 試験）の用量制限毒性（DLT）であった。膵炎及び関連する臨床検査値異常（リパーゼ及びアミラーゼ増加）は，ポナチニブ臨床開発の初期段階に，ポナチニブ投与のリスクとして特定された。狭域検索方法を用いて，「急性膵炎」（SMQ）に該当するすべての PT を抽出した。

(7) 出血

出血及び出血性事象は，ポナチニブの潜在的リスクとされている。狭域検索方法を用いて，「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」（SMQ）に該当するすべての PT を抽出した。

(8) 体液貯留

浮腫及び体液貯留はポナチニブ投与時に高頻度に報告されることから，ポナチニブ投与のリスクとして特定された。狭域検索方法を用いて，「血行動態的浮腫，蓄水および体液過負荷」（SMQ）

に該当するすべての PT を抽出した。

(9) 骨髄抑制

血小板減少症，好中球減少症及び貧血を含む骨髄抑制並びにその関連事象は，ポナチニブ投与時に高頻度に報告されることから，ポナチニブ投与のリスクとして特定された。骨髄抑制及びその関連事象は，CML 及び Ph+ ALL の症状としてみられる。広域検索方法を用いて，「造血障害による 2 種以上の血球減少症」（SMQ），「造血障害による赤血球減少症」（SMQ），「造血障害による白血球減少症」（SMQ）及び「造血障害による血小板減少症」（SMQ）に該当するすべての PT を抽出した。

(10) 皮膚及び皮下組織障害

紅斑性皮疹，皮膚乾燥，ざ瘡様皮膚炎及び剥脱性発疹を含む皮膚反応はポナチニブ投与時に高頻度に報告されることから，ポナチニブ投与のリスクとして特定された。発疹及びその他の皮膚事象は，すべてのポナチニブ臨床試験で高頻度に発現した有害事象であった。プライマリーSOC である「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象を検討した。

(11) 感染症及び寄生虫症

感染症はポナチニブ投与時に高頻度に報告されることから，ポナチニブ投与のリスクとして特定された。プライマリーSOC である「感染症および寄生虫症」に該当する事象を検討した。

(12) 腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群は，ポナチニブを含む TKI 投与に関連してみられる腫瘍学的緊急症である。腫瘍崩壊症候群は，PT として腫瘍崩壊症候群に読み替えられた事象について検討した。

2.7.4.1.1.5 その他の注目すべき安全性所見

本報告では，臨床検査値（血液学的検査及び一部の試験で実施した甲状腺機能検査を含む血液生化学検査），血圧，心エコーに基づく心室駆出率，心電図に基づく心拍数補正 QT 間隔（QTc）を含む客観的な評価データを，3 試験で比較して要約する。客観的評価データは，National Cancer Institute（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）に基づき重症度を決定した。

ベースライン時，投与期間中の各評価時点及び投与終了時の血液学的検査及び血液生化学検査（一部の試験で実施した甲状腺機能検査を含む）の臨床検査値は，全試験で治験実施医療機関の検査室で評価した。血圧も同様に，ベースライン時，治験薬投与期間中の各評価時点及び治験薬投与終了時に評価された。

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では，ベースライン時並びにサイクル 3 の終了時及び投与終了時（サイクル 3 の終了時及び投与終了時は，臨床的に必要な場合又は試験期間中に異常がみられた場合のみ実施）に心エコーを実施することとした。臨床的に必要である場合には，更に追加して心エコーを実施した。AP24534-07-101 試験ではベースライン時，サイクル 1 の 15 日目及び投与終了時に心エコーを実施した。これ以外にも，臨床上の必要性に応じて心エコーを実施した。

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では，ベースライン時，サイクル 1～3 及び投与終了時に心電図検査を実施した。AP24534-07-101 試験では，ベースライン時，サイクル 1 及び 2 の 1 日目及び 15 日目並びにサイクル 3 以降の各サイクルの 1 日目に心電図検査を実施した。AP24534-07-101 試験の心電図データは，QT 間隔延長に対するポナチニブの影響を評価するため，外部の循環器専門医がレビューした（AP24534-07-101 試験 CSR Appendix 16.1.15 Clinical Cardiac Report：添付資料番号 5.3.5.4-1）。

2.7.4.1.1.6　各試験におけるコード化及び重症度の評価

報告された有害事象名は，MedDRA を用いて PT に読み替えられた。各有害事象の重症度は，NCI CTCAE に基づき分類された。臨床試験及び市販後定期的安全性最新報告（PSUR）で用いた MedDRA 及び NCI CTCAE のバージョンを表 2.7.4-2 に示す。MedDRA は，各 CSR 作成時点でリリースされていたバージョンに基づき，各試験で異なるバージョンを使用した。NCI CTCAE も，各試験の開始時期にリリースされていたバージョンに基づき，各試験で異なるバージョンを使用した。

表 2.7.4-2　　各試験における MedDRA バージョン及び有害事象の重症度

試験	MedDRA バージョン	有害事象の重症度
Ph+白血病患者試験		
AP24534-07-101 試験	MedDRA version 16.0	NCI CTCAE version 3.0
AP24534-10-201 試験	MedDRA version 16.0	NCI CTCAE version 4.0
AP24534-11-106 試験	MedDRA version 17.0	NCI CTCAE version 4.0
CSR のデータカットオフ時点以降の TEAE 及び重篤な有害事象（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験）	MedDRA version 17.0	各試験と同様
臨床薬理試験		
AP24534-11-102 試験	MedDRA version 14.0	治験実施計画書に従う重症度（軽度，中等度，高度）
AP24534-11-103 試験	MedDRA version 14.0	治験実施計画書に従う重症度（軽度，中等度，高度）
AP24534-12-107 試験	MedDRA version 15.0	治験実施計画書に従う重症度（軽度，中等度，高度）
定期的安全性最新報告（PSUR）		
PSUR #1	MedDRA versions 15.0，15.1 及び 16.0	市販後の事象はグレード分類しなかった。臨床試験の事象は各試験で前に示したようにグレード分類した。
PSUR #2	MedDRA versions 16.1 及び 17.0	市販後の事象はグレード分類しなかった。臨床試験の事象は各試験で前に示したようにグレード分類した。
PSUR #3	MedDRA version 17.1	市販後の事象はグレード分類しなかった。臨床試験の事象は各試験で前に示したようにグレード分類した。

ICH=日米 EU 医薬品規制調和国際会議，MedDRA=ICH 国際医薬用語集，NCI CTCAE=米国国立癌研究所有害事象共通用語規準，Ph+=フィラデルフィア染色体陽性，TEAE=治験薬投与下で発現した有害事象

本報告及び付録の表では，特定の PT を同義である PT にまとめた。Ariad 社は，有害事象をより正確に表示するため，その概念を示す同義用語一覧を作成した。血小板数減少及び血小板減少

症，貧血及びヘモグロビン減少，高血糖及び血中ブドウ糖増加等の臨床検査の概念のもとで同義である用語をまとめた。また，一部の特異的な PT では，過度な特異性のために概念を喪失することを避けるために，発疹や腹痛等のより一般的な PT にまとめた。同義用語一覧に含まれる，用語の一覧を付録（2.7.4.7 項）に示す。

2.7.4.1.1.7　有害事象表示のカットオフ

全有害事象の表（PT 別の発現率のカットオフを行わないもの）を付録（2.7.4.7 項）に示す。本報告の有害事象データの表示では，3 試験の統合データに基づき，よくみられた有害事象及び重症度が高い有害事象を示すため，TEAE，治験薬と関連のある有害事象，重篤な TEAE 及び治験薬と関連のある重篤な有害事象を表示するためのカットオフを選択した。PT 別で発現率 10%以上のすべての重症度の有害事象，又は発現率 2%以上で重症度がグレード 3 以上の有害事象を示した。死亡及び治験薬の投与中止又は用量調節に至った有害事象（重篤及び非重篤）は，すべての事象を示した。

2.7.4.1.1.8　各試験の説明

(1)　フィラデルフィア染色体陽性白血病患者集団を対象とする Ariad 社による臨床試験

(a)　第 I 相試験：AP24534-07-101 試験

AP24534-07-101 試験は進行中の第 I 相用量漸増試験であり，難治性 CML 又はその他の血液悪性腫瘍を有する年齢 18 歳以上の患者（12 例の FLT3 陽性 AML 患者を含む）を組み入れた。主要目的は，最大耐量（MTD）及びポナチニブ 1 日 1 回経口投与の第 II 相投与の推奨用量（RP2D）を決定することであった。副次目的はポナチニブの安全性及び薬物動態（PK）の評価並びに抗白血病活性の検討であった。2 mg から 60 mg まで用量を漸増し，1 日 1 回経口投与とした。DLT 及び MTD の決定には標準的な基準を用いた。DLT は，初回の 28 日間投与サイクルで発現し，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重症度がグレード 3 又は 4 の有害事象と定義した。標準的な 3+3 用量漸増法を用いて，いずれかの用量で 6 例中 2 例以上に DLT が発現した場合に MTD を超えたと判定した。本試験では，膵酵素増加及び臨床的な膵炎が DLT となった。RP2D は，45 mg 1 日 1 回とした。有害事象は，種類，発現率，重症度，発現時期，重篤性及び因果関係，転帰，治験薬に対する措置並びに有害事象に対する治療について評価した。その他の安全性評価には，理学的検査，臨床検査，心エコーを含めた。PK/薬力学（PD）及び QTc の評価を目的とした心電図検査の実施時期は，ベースライン時，サイクル 1 及び 2 の 1 日目及び 15 日目並びにサイクル 2 以降の各サイクルの 1 日目とした。AP24534-07-101 試験の心電図データを外部の循環器専門医がレビューした結果，ポナチニブは QT 延長に対し重大な影響を及ぼさないことが示された（AP24534-07-101 試験 CSR Appendix 16.1.15 Clinical Cardiac Report：添付資料番号 5.3.5.4-1）。有効性評価の詳細及び有効性成績は 2.7.3「臨床的有効性」の 2.7.3.2.1 項に示す。

(b)　第 II 相ピボタル試験：AP24534-10-201 試験

AP24534-10-201 試験は，進行中の国際共同（北米，欧州，東アジア，オーストラリア），多施設共同ピボタル試験であり，年齢 18 歳以上の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，若しくは試験組み入れ時に T315I 変異を有する全病期の CML 患者又は Ph+ ALL 患者を対象とした。主要目的は，対象とした患者集団に対するポナチニブの有効性を検討することであった。開始用量を 45 mg とし，1 日 1 回経口投与した。病期（CP-CML, AP-CML 又は BP-CML/Ph+ ALL），ダサチニブ又はニロチニブに対する抵抗性及び不耐容（T315I 変異が検出されなかった患者），並びに T315I 変異の有無に基づき 6 コホートのいずれかに組み入れた。有害事象は，種類，発現率，重症度，発現時期，重篤性及び因果関係，転帰，治験薬に対する措置，並びに有害事象に対する治療について評価した。その他の安全性評価には，理学的検査，臨床検査，心電図，心エコーを含めた。有効性評価の詳細及び有効性成績は 2.7.3「臨床的有効性」の 2.7.3.2.2 項に示す。

(c) 国内第 I/II 相試験：AP24534-11-106 試験

AP24534-11-106 試験は，年齢 18 歳以上の，ダサチニブ又はニロチニブが無効である CML，若しくは TKI による前治療が無効である Ph+ ALL を有する日本人患者を対象とするポナチニブの第 I/II 相，多施設共同，非盲検試験である。本試験の第 I 相部分（用量漸増期）では 3+3 用量漸増法の変法を用い，各用量の投与最初に 6 例を組み入れた。30 mg 1 日 1 回投与に 6 例を組み入れ，その後 45 mg 1 日 1 回投与に 6 例を組み入れた。第 II 相部分では，PK データ得るために 3 例に 15 mg を投与した。15 mg 投与の被験者は，サイクル 1 の 1 日目及び 8 日目に PK 解析用検体を採取後，RP2D まで増量することを可能とした。MTD は決定されず，RP2D は 45 mg 1 日 1 回投与となった。第 II 相部分では新たに 23 例を組み入れ，開始用量を 45 mg 1 日 1 回投与（3 例では，15 mg を 7 日間投与後に増量）とし，病勢進行又は毒性による投与中止まで投与を行った。有害事象は，種類，発現率，重症度，発現時期，重篤性及び因果関係，転帰，治験薬に対する措置並びに有害事象に対する治療について評価した。その他の安全性評価には，理学的検査，臨床検査，心電図，心エコーを含めた。有効性評価の詳細及び有効性成績は 2.7.3「臨床的有効性」の 2.7.3.2.3 項に示す。

(d) 第 III 相 1 次治療試験：AP24534-12-301 試験

AP24534-12-301 試験は，国際共同（北米，欧州，東アジア，オーストラリア），多施設共同，非盲検，無作為化，第 III 相試験であった。主要目的はポナチニブ 45 mg 1 日 1 回投与とイマチニブ 400 mg 1 日 1 回投与の有効性を比較することであり，年齢 18 歳以上の CP-CML と新たに診断された患者を，各群 1：1 の比率で無作為に割り付けた。有害事象は，種類，発現率，重症度，発現時期，重篤性及び因果関係，転帰，治験薬に対する措置並びに有害事象に対する治療について評価した。その他の安全性評価には，理学的検査，臨床検査，心電図，心エコーを含めた。ポナチニブの臨床開発計画で血管閉塞性事象が認められたことから，2013 年 10 月，Ariad 社は進行中の全ポナチニブ試験の被験者に対し減量を推奨した（2.7.4.1.1.9 項参照）。減量することにより本試験の目的の達成が不可能となり [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験を早期に中止した。AP24534-12-301 試験は参考試験の位置づけで，本試験の安全性データは試験間の比較に含めなかったが，ポナチニブの用量強度と拡大した安全性評価項目との関連性を探索的に検討するために実施した用量強度−反応解析には含めた。用量強度−反応解析は AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-12-301 試験の統合データを用いて行った（Ariad 社報告 ARP452：添付資料番号 5.3.5.3-2）。

2.7.4.1.1.9　2013 年 10 月の Ariad 社によるポナチニブ減量

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，米国 FDA は investigational new drug application（IND）が行われたポナチニブの全試験を部分差し止め（partial clinical hold）とした。このことにより，試験への新たな患者の組み入れはできず，安全性の通知及び新たな安全性上の方策を設定した上での治験実施計画書の改訂が求められた。この時点で，Ariad 社は血管閉塞性事象の解析，用量-奏効と安全性の関連の確認及び考えられるリスク軽減策の評価を行っていた。そのため，ポナチニブ試験に参加している全被験者に対し，検討対象とした疾患及びベネフィット-リスク評価に基づき減量を行うよう推奨した。

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験及び AP24534-12-301 試験では，治験責任医師に対し下記のとおり減量するよう推奨した。

- 細胞遺伝学的大奏効（MCyR）（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験）又は分子遺伝学的大奏効（MMR）（AP24534-12-301 試験）に到達した CP-CML 患者は，15 mg に減量し，奏効を示さなくなった場合には 30 mg まで増量する。
- その他の被験者では，30 mg に減量する。

患者の CML の特徴，BCR-ABL 変異状況及び心血管リスクを考慮し，治験責任医師の判断により，その他の用量に調整することを許容された。

減量を推奨した結果，AP24534-12-301 試験の目的の達成が不可能となり，[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験を中止した。

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

CP-CML 患者 330 例及び進行期患者 219 例（AP-CML 患者 96 例，BP-CML 患者 74 例，Ph+ ALL 患者 49 例）］の計 549 例の難治性の Ph+白血病患者が 1 回以上ポナチニブの投与を受けた。試験別では，AP24534-07-101 試験で 65 例，AP24534-10-201 試験で 449 例，AP24534-11-106 試験で 35 例であった。これらの 3 試験では，計 7 種類の開始用量（2 mg，4 mg，8 mg，15 mg，30 mg，45 mg 及び 60 mg）を検討した。開始用量，病期及び試験別の患者数の内訳を表 2.7.4-3 に，試験別の全体的な曝露状況を表 2.7.4-4 に要約する。大部分［549 例中 497 例（90.5%）］の被験者の開始用量は 45 mg 1 日 1 回投与であった。3 試験のいずれも，有害事象の処置のために減量及び用量調節を可能とした。AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験では，DLT 評価により次に高い用量が用量制限に該当しないと判断され，開始用量の忍容性が認められられた場合に増量を可能とした。有害事象の処置に関する詳細な情報は，各試験の CSR（AP24534-07-101 試験 CSR：添付資料番号 5.3.5.2-2, AP24534-10-201 試験 CSR：添付資料番号 5.3.5.2-4 及び AP24534-11-106 試験 CSR：添付資料番号 5.3.5.2-3）を参照のこと。2.7.4.1.1.9 項に詳細を示したとおり，ポナチニブの臨床開発計画をとおして血管閉塞性事象の蓄積がみられたことを受け，Ariad 社は 2013 年 10 月に減量を行うことを推奨した。

用量強度は，実際に投与を受けた総用量を投与期間で除した値と定義した。CP-CML 患者の用量強度の中央値は全 3 試験で同程度であり，その範囲は 29.3 mg/日～31.0 mg/日であった。これは，第 I 相試験で決定した RP2D 及び第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）の開始用量に比べて大幅に低かった。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では，進行期患者の用量強度の

中央値は CP-CML 患者に比べて高く，AP24534-10-201 試験（42.3 mg/日）及び AP24534-11-106 試験（41.0 mg/日）で同程度であった。AP24534-07-101 試験では，進行期患者（29.3 mg/日）及び CP-CML 患者（29.7 mg/日）で用量強度の中央値が同程度であった。これは，AP24534-07-101 試験では，開始用量が 30 mg 以下であった被験者の割合が，CP-CML 患者では 35%であったのに対し進行期患者では 55%であり，低用量での投与を受けた被験者の割合が進行期患者の方が高かったためと考えられる。

CP-CML 患者では，試験開始からの期間に応じて曝露期間が増加し，データ解析時点の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。進行期患者では CP-CML 患者に比べて投与期間が短い傾向にあり，曝露期間の中央値は AP24534-07-101 試験で 56.5 日, AP24534-10-201 試験で 177.0 日, AP24534-11-106 試験で 111.5 日であった。一部の被験者では，曝露期間の増加に伴い，血管閉塞性事象を始めとする有害事象の蓄積が増加した。血管閉塞性事象は遅発性であり，曝露期間の増加に伴い発現件数が増加した。全 3 試験で, CP-CML 患者の大部分は治験薬の投与期間が 12 ヵ月以上であったが，進行期患者の大部分は投与期間が 6 ヵ月未満であった。これは，進行期患者の方が，投与中止率が高かったことを示しており，進行期患者における主な中止理由は死亡及び病勢進行であった。また，進行期患者は，毒性により減量を行う前に試験中止となり，このために進行期患者の投与量の中央値が CP-CML 患者に比べて高くなったことも考えられる。

3 試験の全病期の被験者 549 例のうち，350 例（63.7%）で 1 回以上減量を行い，376 例（68.5%）で 3 日間以上の投与中断を 1 回以上行った。3 試験のいずれも， CP-CML 患者に比べて進行期患者で減量及び投与中断の頻度が大幅に低かった。用量調節は，有害事象の処置及び治験薬の投与を継続するために治験実施計画書で規定した。3 試験の用量強度の中央値は，CP-CML 患者では推奨用量（45 mg/日）の約 3 分の 2（進行期患者ではこれよりも高かった）であり，特に CP-CML 患者では長期間の投与が可能となったことから，用量調節は投与継続に効果的であると考えられる。

表 2.7.4-3　　Ph+白血病患者におけるポナチニブ開始用量及び試験別の被験者数（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	AP-CML BP-CML Ph+ ALL	CP-CML	AP-CML BP-CML Ph+ ALL	CP-CML	AP-CML BP-CML Ph+ ALL
Starting Dose	**n=43**	**n=22**	**n=270**	**n=179**	**n=17**	**n=18**
2 mg	0	2	N/A	N/A	N/A	N/A
4 mg	3	0	N/A	N/A	N/A	N/A
8 mg	0	7	N/A	N/A	N/A	N/A
15 mg	7	1	N/A	N/A	N/A	N/A
30 mg	5	2	N/A	N/A	1	5
45 mg	14	5	270	179	16[a]	13[b]
60 mg	14	5	N/A	N/A	N/A	N/A

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.1.3.2; AP24534-10-201 CSR, Table 14.3.1.1.2; Data extraction date: [redacted]
AP24534-11-106 CSR, Tables 14.1.5.1 and Table 14.1.5.5; Data extraction date: [redacted].＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, N/A=not applicable, Ph+ =Philadelphia chromosome positive

a Includes 14 patients with an initial starting dose of 45 mg and 2 patients with an initial starting dose of 15 mg (in order to collect PK data this dose level) who were dose escalated to 45 mg after 7 days of treatment in Cycle 1.

b Includes 12 patients with an initial starting dose of 45 mg and 1 Ph+ ALL patient with an initial starting dose of 15 mg (in order to collect PK data this dose level) who was dose escalated to 45 mg after 7 days of treatment in Cycle 1.

表 2.7.4-4　　難治性の Ph+白血病患者における曝露状況（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	AP-CML BP-CML Ph+ ALL	CP-CML	AP-CML BP-CML Ph+ ALL	CP-CML	AP-CML BP-CML Ph+ ALL
	n=43	n=22	n=270	n=179	n=17	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 [× 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)
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

＜2.7.4.7 Table 14.3.1.3.4, Table 14.3.1.3.5, Table 132.101;. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].
AP24534-10-201 CSR, Table 14.3.1.1.2.1; Data extraction date: [redacted]. AP24534-11-106 CSR, 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 last dose.

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

2.7.4.1.2.1　医薬品への曝露の要約

本報告では，Ph+白血病（CML 及び Ph+ ALL）患者を対象としてポナチニブについて検討した 4 試験のうち評価可能である AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の 3 試験の結果に基づき考察した。AP24534-07-101 試験は，ヒトでの初めての第 I 相用量漸増試験であり，Ph+白血病患者 65 例を対象とした。AP24534-10-201 試験は，Ph+白血病患者 449 例を対象とした第 II 相ピボタル試験であり，対象とした患者集団に対するポナチニブの安全性及び有効性が確立された。AP24534-11-106 試験は，Ph+白血病の日本人患者 35 例を対象とした第 I/II 相試験であり，外国で実施した第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）で認められたポナチニブの有効性及び安全性を，日本人患者を対象に確認することを目的とした。全 3 試験で，CP-CML 患者 330 例及び進行期患者（AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者）219 例の Ph+患者 549 例にポナチニブを投与した。3 試験のいずれでも，有害事象の処置のための減量を行い，試験薬の投与を継続した。減量は，特に CP-CML 患者において，投与期間を延長させるのに効果的であると考えられた。開始用量は，45 mg 1 日 1 回が 497 例，30 mg 1 日 1 回が 13 例であり，2 mg，4 mg，8 mg 及び 60 mg の 1 日 1 回を含むその他の用量が 39 例であった。

CP-CML 患者の用量強度の中央値は全 3 試験で同程度であり，その範囲は 29.3 mg/日～31.0 mg/日であった。これは，第 I 相試験で決定した RP2D 及び II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）の開始用量に比べて大幅に低かった。進行期患者の用量強度の中央値は，CP-CML 患者に比べて高かった。3 試験の全病期の被験者のうち，約 3 分の 2 の被験者が 1 回以上減量を行い，約 3 分の 2 の被験者が 3 日以上の投与中断を 1 回以上行った。3 試験のいずれも，減量及び投与中断の頻度は，CP-CML 患者に比べて進行期患者で大幅に低かったが，特に CP-CML 患者では投与期間が長期間であったことから，用量調節により治験薬の投与継続が可能になったと考えられる。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　被験者の内訳

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の被験者の内訳を表 2.7.4-5 に示す。解析時点（AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験は[redacted]年[redacted]月，AP24534-11-106 試験は[redacted]年[redacted]月）の追跡調査期間の中央値は，AP24534-07-101 試験で 36.2 ヵ月，AP24534-10-201 試験で 27.9 ヵ月，AP24534-11-106 試験で 14.9 ヵ月であり，各試験で追跡調査期間が異なっていたため，投与中止となった被験者の割合及び投与中止理由の比較が困難となった。

各試験で追跡調査期間が異なっていたが，いずれの試験でも約 3 分の 1 の被験者が投与継続中であり，約 3 分の 2 の被験者が投与を中止していた。最も多かった投与中止理由は病勢進行であった。病勢進行により投与中止となった被験者の割合は，AP24534-11-106 試験で 37%，AP24534-10-201 試験で 21%，AP24534-07-101 試験で 17%であった。AP24534-07-101 試験では，投与中止理由が病勢進行の被験者の割合（17%）に比べて有害事象の被験者の割合（22%）が高かった。

表 2.7.4-5　　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 CSR Table 14.1.1.1.1, data extraction date [redacted]; AP24534-11-106 CSR 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.”

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の病期別の被験者の内訳を表 2.7.4-6 に示す。投与継続中の被験者の大部分は CP-CML 患者であり，進行期患者は少数であった。投与継続中の進行期患者は，AP24534-07-101 試験で 0 例，AP24534-11-106 試験で 1 例であったが，AP24534-10-201 試験では進行期患者の 20%が投与継続中（大部分は AP-CML 患者）であった。投与中止の理由は病期により異なり，CP-CML 患者で最も多かった投与中止理由は有害事象であり，進行期患者で最も多かった投与中止理由は病勢進行であった。有害事象により投与中止となった被験者の割合は 3 試験でいずれの病期でも同程度であったが，AP24534-11-106 試験でわずかに低かった。CP-CML 患者で病勢進行又は効果不十分により投与中止となった被験者の割合は，いずれの試験でも 15%未満であり低かった。

表 2.7.4-6　　病期別の被験者の内訳（治療集団，AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101		AP24534-10-201		AP24534-11-106	
	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
Disposition	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Ongoing	24 (55.8)	0	136 (50.4)	36 (20.1)	12 (70.6)	1 (5.6)
Discontinued Treatment	19 (44.2)	22 (100)	134 (49.6)	143 (79.9)	5 (29.4)	17 (94.4)
Primary Reason for Discontinuation of Treatment						
Progressive Disease	4 (9.3)	7 (31.8)	25 (9.3)	70 (39.1)	0	13 (72.2)
Adverse Event	10 (23.3)	4 (18.2)	46 (17.0)	22 (12.3)	2 (11.8)	2 (11.1)
Administrative Decision	2 (4.7)	5 (22.7)	N/A	N/A	N/A	N/A
Death	1 (2.3)	5 (22.7)	7 (2.6)	13 (7.3)	0	0
Consent Withdrawn	2 (4.7)	1 (4.5)	26 (9.6)	5 (2.8)	1 (5.9)	0
Other	N/A	N/A	9 (3.3)[a]	16 (8.9)[a]	0	1 (5.6)
Lack of efficacy	N/A	N/A	14 (5.2)	10 (5.6)	2 (11.8)	1 (5.6)
Physician decision	N/A	N/A	6 (2.2)	5 (2.8)	N/A	N/A
Noncompliance with study drug	N/A	N/A	1 (<1)	0	N/A	N/A

＜AP24534-07-101 CSR Table 14.1.5 Data extraction date: [redacted]; AP24534-10-201 CSR Table 14.1.1.1.1, Table 14.1.1.1.2. Database cutoff date: [redacted]; AP24534-11-106 CSR Table 14.1.3. Data extraction date: [redacted].＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, N/A=not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

Note: There were no occurrences of lost to follow up, protocol violations, pregnancy or study terminated by sponsor.

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.”

2.7.4.1.3.2　人口統計学的及び基準値の特性

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の人口統計学的データを表 2.7.4-7 に示す。

全病期の人口統計学的特性は，3 試験で類似していた。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 試験に比べて AP24534-11-106 試験でやや高かった。3 試験の被験者全体の半数強が男性であった。AP24534-07-101 試験は米国のみ，AP24534-10-201 試験は国際共同で実施し，AP24534-11-106 試験は日本のみで実施した。このため，人種及び民族は 3 試験間で大きく異なっていた。AP24534-11-106 試験の被験者は全例が日本人であった。その他の 2 試験では，白人が約 80%，黒人が約 6%及びアジア人が 8%～13%であった。AP24534-10-201 試験で被験者を組み入れたアジア地域の国は，シンガポール及び韓国であり，日本は含まれなかった。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） performance status（PS）はその他 2 試験に比べて AP24534-11-106 試験で著しく良好であった。ECOG PS が 0 であった被験者の割合は，AP24534-11-106 試験で 80%であったのに対し，AP24534-07-101 試験では 40%，AP24534-10-201 試験では 60%のみであった。体格指数（BMI）の中央値は，AP24534-07-101 試験で 28.3 kg/m^2，AP24534-10-201 試験で 26.8 kg/m^2，AP24534-11-106 試験で 21.9 kg/m^2 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）は同程度であったが，日本人被験者を組み入れた AP24534-11-106 試験ではそれより低かった。

表 2.7.4-7　人口統計学的特性（治療集団，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	55.0	59.0	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	52 (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 (80.0)
1	32 (49.2)	147 (32.7)	7 (20.0)
2	7 (10.8)	34 (7.6)	0
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 Table 14.1.5.1.2; AP24534-10-201 CSR Table 14.1.4.1.8 and 14.3.5.19, AP24534-11-106 CSR Table 14.1.6, 2.7.3.7, Table 14.3.5.19.＞

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

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

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

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の病期別の人口統計学的特性を表 2.7.4-8 に示す。

病期別（CP-CML 患者及び進行期患者）の人口統計学的特性は，全 3 試験で類似しており，これらの疾患を有する患者集団全体を反映するものであった。全 3 試験で，CP-CML 患者に比べて進行期患者で年齢が低かった。CP-CML 患者では，すべての試験で男性と女性の割合が同程度であったが，進行期患者では AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験で男性の割合が高かった（65%～73%）。ECOG PS は，全試験で CP-CML 患者に比べて進行期患者で不良であり，ECOG PS が 1 又は 2 である被験者の割合は進行期患者の方が高かった（AP24534-11-106 試験では ECOG PS が 2 である患者は組み入れなかった）。CP-CML 患者及び進行期患者の BMI は全患者集団を反映しており，BMI の中央値は，CP-CML 患者及び進行期患者のいずれも，AP24534-11-106 試験の日本人患者に比べて AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の被験者で高かった。BMI

の中央値は， CP-CML 患者に比べて進行期患者で低い傾向を示したが，AP24534-07-101 試験では CP-CML 患者と進行期患者で同程度であった。

表 2.7.4-8　　病期別の人口統計学的特性（治療集団，AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101		AP24534-10-201[a]		AP24534-11-106	
Demographic Characteristics	**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**
Age (years)						
Median	55.0	52.0	60.0	56.0	62.0	60.0
Min, Max	27, 86	26, 77	18, 94	18, 82	33, 75	30, 77
Gender, n (%)						
Male	21 (48.8)	16 (72.7)	144 (53.3)	94 (52.5)	11 (64.7)	9 (50.0)
Female	22 (51.2)	6 (27.3)	126 (46.7)	85 (47.5)	6 (35.3)	9 (50.0)
Race, n (%)						
American Indian or Native Alaskan	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	0	0
Asian	2 (4.7)	3 (13.6)	32 (11.9)	27 (15.1)	17 (100.0)	18 (100.0)
Black or African American	4 (9.3)	0	11 (4.1)	14 (7.8)	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
White	35 (81.4)	17 (77.3)	218 (80.7)	134 (74.9)	0	0
Unknown	N/A	N/A	6 (2.2)	2 (1.1)	N/A	N/A
Other	2 (4.7)	2 (9.1)	2 (0.7)	1 (0.6)	0	0
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	3 (7.0)	3 (13.6)	21 (7.8)	21 (11.7)	N/A	N/A
Not Hispanic or Latino	39 (90.7)	19 (86.4)	249 (92.2)	158 (88.3)	N/A	N/A
ECOG Performance Status, n (%)						
0	19 (44.2)	7 (31.8)	189 (70.0)	78 (43.6)	17 (100.0)	11 (61.1)
1	22 (51.2)	10 (45.5)	77 (28.5)	70 (39.1)	0	7 (38.9)
2	2 (4.7)	5 (22.7)	4 (1.5)	30 (16.8)	0	0
BMI (kg/m^2)						
Median	28.5	28.1	26.7[b]	24.6	23.9	20.1
Min, Max	19.8, 40.1	20.8, 36.8	14.9, 55.2[b]	14.8, 49.1	19.2, 27.9	15.5, 25.8

＜AP24534-07-101 CSR, Table 14.1.3.3 and Table 14.1.5.1.2; AP24534-10-201 CSR, Table 14.1.4.1.8; AP24534-11-106 CSR, Table 14.1.6, Table 14.3.5.19.1.5; Section 7, Table 14.3.5.19.1.1 and Table 14.3.5.19.1.5.＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BMI=body mass index, BP=blast phase, CML=Chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, max=maximum, min=minimum, N/A=not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

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

b　BMI data are missing for 1 patient, N=269.

2.7.4.1.3.3　疾患特性及び前治療

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の被験者の疾患特性を表 2.7.4-9 に示す。

ベースライン時の疾患特性には，試験間で一部に差が認められた。全 3 試験の被験者の大部分は，初回診断時に CP-CML であった。しかし，AP24534-11-106 試験では，その他の 2 試験に比べて初回診断時に CP-CML であった被験者の割合が低く，Ph+ ALL であった被験者の割合が高かっ

た。AP24534-07-101 試験では，その他の 2 試験に比べて初回診断時に AP-CML であった被験者の割合が高かった。

3 試験で類似した組み入れ基準を用いたが，診断からの期間が外国で実施した 2 試験で同程度（約 7 年）であったのに対し，国内で被験者を組み入れた AP24534-11-106 試験では著しく短く，診断からの期間の中央値は 2 年であった。これは，日本では第二世代 TKI が治療の早期に使用されること，つまり CP-CML の新規診断患者に対する最初の治療としてダサチニブ又はニロチニブが使用されることを反映していると考えられる［AP24534-10-201 試験（T315I コホート以外）及び AP24534-11-106 試験のいずれも，CP-CML 患者ではダサチニブ又はニロチニブの治療歴を有することを必須とした］。TKI による前治療の回数が 1 回又は 2 回のみである被験者の割合は，AP24534-11-106 試験ではそれぞれ 14.3%及び 54.3%であり，外国で実施した 2 試験（AP24534-07-101 試験ではそれぞれ 6.2%及び 32.3%，AP24534-10-201 試験ではそれぞれ 6.9%及び 34.7%）に比べて高かったことも，診断からの期間の差を裏付けている。TKI による前治療の回数の中央値は，AP24534-11-106 試験では 2 回（範囲：1～3 回）であったのに対し，外国で実施した 2 試験では 3 回（範囲：AP24534-07-101 試験 1～6 回，AP24534-10-201 試験 1～5 回）であった。さらに，イマチニブによる前治療を受けた被験者の割合は，外国で実施した 2 試験では 96%であったが，AP24534-11-106 試験では 71%のみであった。全 3 試験で，ダサチニブによる前治療を受けた被験者の割合は 80%超，ニロチニブによる前治療を受けた被験者の割合は 48%超であった。ボスチニブは，いずれの試験の開始時点においても製造販売承認を得ていなかったが，各試験の被験者の 3%～9%がボスチニブによる前治療を受けていた。

全 3 試験で，半数以上の被験者がダサチニブ又はニロチニブによる前治療に抵抗性であり，25%未満の被験者がダサチニブ又はニロチニブによる前治療に不耐容であった。TKI による前治療に不耐容であった被験者が，同時に同一又は異なる TKI に抵抗性であった可能性がある。

造血幹細胞移植を受けた被験者の割合は，外国で実施した 2 試験（5%～9%）に比べて，AP24534-11-106 試験（14%）で高かった。

表 2.7.4-9　被験者の疾患特性（治療集団，AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

Disease Characteristics	AP24534-07-101 N=65	AP24534-10-201 N=449	AP24534-11-106 N=35
Initial diagnosis, n (%)			
CP-CML	44 (67.7)	378 (84.5)	20 (57.1)
AP-CML	10 (15.4)	23 (5.1)	1 (2.9)
BP-CML	6 (9.2)	17 (7.6)	2 (5.7)
Ph+ ALL	5 (7.7)	31 (6.9)	12 (34.3)
Time since diagnosis, years			
Mean (SD)	7.2 (5.2)	7.40 (5.7)	5.79 (7.1)
Median	6.5	6.09	2.11
Min, Max	0.8, 23.5	0.33, 27.47	0.24, 25.60
Number of prior TKIs[a], n (%)			
Median	3.0	3.0	2.0
Min, Max	1, 6	1, 5	1, 3
1	4 (6.2)	31 (6.9)	5 (14.3)
2	21 (32.3)	156 (34.7)	19 (54.3)
≥3	40 (61.5)	262 (58.4)	11 (31.4)
Prior TKIs[a], n (%)			
Imatinib	63 (96.9)	431 (96.0)	25 (71.4)
Dasatinib	58 (89.2)	375 (83.5)	33 (94.3)
Nilotinib	36 (55.4)	294 (65.5)	17 (48.6)
Bosutinib	6 (9.2)	33 (7.3)	1 (2.9)
Any Resistance to Prior Dasatinib/Nilotinib[b,c], n/N (%)			
Dasatinib	30/58 (51.7)	272/375 (72.5)	26/33 (78.8)
Nilotinib	26/36 (72.2)	215/294 (73.1)	11/17 (64.7)
Intolerant only to Dasatinib/Nilotinib[b], n/N (%)			
Dasatinib	13/58 (22.4)	95/375 (25.3)	5/33 (15.1)
Nilotinib	6/36 (16.7)	51/294 (17.3)	4/17 (23.5)
Prior Stem Cell Transplant, n (%)			
Yes	3 (4.6)	40 (8.9)	5 (14.3)

＜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; AP24534-10-201 CSR, Table 14.1.2.1.5, 14.1.4.1.8; AP24534-11-106 CSR, Table 14.1.6; Listing 16.4.1.3.＞

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, TKI=tyrosine kinase inhibitor.

a　Prior TKIs include approved and experimental TKIs.

b　The denominator is the number of patients who received the specific TKI.

c　Any resistance indicates that the patient may be resistant only or resistant and intolerant to prior dasatinib or nilotinib.

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の病期別の疾患特性を表 2.7.4-10 に示す。

組み入れ時点で CP-CML であった被験者の 90%超が，初回診断時も CP-CML であり，それ以外の被験者は，全例が初回診断時に AP-CML であった。進行期患者では，初回診断時に CP-CML であった被験者の割合が，AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験では 20%未満であったが，AP24534-10-201 試験では 66%であった。診断からの期間の中央値は，全 3 試験で CP-CML 患者に比べて進行期患者で短かった。

TKI による前治療の回数及び各 TKI による前治療を受けた被験者の割合は，AP24534-07-101 試

験及び AP24534-10-201 試験では CP-CML 患者と進行期患者で同程度であったが, AP24534-11-106 試験では TKI による前治療の回数が進行期患者（3 回以上であった被験者の割合が 22%）に比べて CP-CML 患者（3 回以上であった被験者の割合が 41%）で多かった。AP24534-11-106 試験の進行期患者では，ニロチニブによる前治療を受けた被験者の割合が 28%であり，AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者（71%）及びその他の 2 試験の CP-CML 患者及び進行期患者（55~71%）に比べて低かった。TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である被験者の割合は，試験間及び病期間で同程度であったが, ダサチニブによる前治療に抵抗性である AP24534-07-101 試験の CP-CML 患者及び進行期患者の割合はそれよりも低かった。

全 3 試験で，造血幹細胞移植を受けた被験者の割合は， CP-CML 患者（2%～6%）に比べて進行期患者（9%～22%）で高かった。

表 2.7.4-10　　病期別の被験者の疾患特性（治療集団，AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101		AP24534-10-201		AP24534-11-106	
Disease Characteristics	**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**
Initial diagnosis, n (%)						
CP-CML	40 (93.0)	4 (18.2)	260 (96.3)	118 (65.9)	17 (100.0)	3 (16.7)
AP-CML	3 (7.0)	7 (31.8)	10 (3.7)	13 (7.3)	0	1 (5.6)
BP-CML	0	6 (27.3)	0	17 (9.5)	0	2 (11.1)
Ph+ ALL	0	5 (22.7)	0	31 (17.3)	0	12 (66.7)
Time since diagnosis, years						
Mean (SD)	7.6 (5.16)	6.4 (5.28)	7.96 (5.50)	6.56 (5.96)	8.09 (7.98)	3.61 (5.48)
Median	6.6	5.8	7.03	4.68	3.76	1.46
Min, Max	0.8, 23.5	0.8, 1.9	0.45, 27.43	0.33, 28.47	0.36, 25.60	0.24, 21.65
Number of prior TKIs[a], n (%)						
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0
Min, Max	1,4	1,6	1, 5	1, 5	1, 3	1, 3
1	1 (2.3)	3 (13.6)	18 (6.7)	13 (7.3)	1 (5.9)	4 (22.2)
2	16 (37.2)	5 (22.7)	91 (33.7)	65 (36.3)	9 (52.9)	10 (55.6)
≥3	26 (60.5)	14 (63.6)	161 (59.6)	101 (56.4)	7 (41.2)	4 (22.2)
Prior TKIs[a], n (%)						
Imatinib	43 (100.0)	20 (90.9)	261 (96.7)	170 (95.0)	13 (76.5)	12 (66.7)
Dasatinib	37 (86.0)	21 (95.5)	217 (80.4)	158 (88.3)	55 (88.2)	18 (100.0)
Nilotinib	24 (55.8)	12 (54.5)	184 (68.1)	110 (61.5)	12 (70.6)	5 (27.8)
Bosutinib	5 (11.6)	1 (4.5)	24 (8.9)	9 (5.0)	0	1 (5.6)
Any Resistance to Prior Dasatinib/Nilotinib[b, c], n/N (%)						
Dasatinib	20/37 (54.0)	10/21 (47.6)	149/217 (68.7)	123/158 (77.8)	11/15 (73.3)	15/18 (83.3)
Nilotinib	18/24 (75,0)	8/12 (66.7)	132/184 (71.7)	83/110 (75.4)	8/12 (66.7)	3/5 (60.0)
Intolerant Only to Dasatinib/Nilotinib[b], n/N (%)						
Dasatinib	11/37 (29.7)	2/21 (9.5)	65/217 (29.9)	30/158 (19.0)	2/15 (13.3)	3/18 (16.7)
Nilotinib	4/24 (16.7)	2/12 (16.7)	41/184 (22.3)	10/110 (9.1)	3/12 (25.0)	1/5 (20.0)
Prior Stem Cell Transplant, n (%)						
Yes	1 (2.3)	2 (9.1)	12 (4.4)	28 (15.6)	1 (5.9)	4 (22.2)

＜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; AP24534-10-201 CSR, Table 14.1.2.1.5, 14.1.4.1.8; AP24534-11-106 CSR, Table 14.1.6; Listing 16.4.1.3.＞

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, TKI=tyrosine kinase inhibitor.

a Prior TKIs include approved and experimental TKIs.

b The denominator is the number of patients who received the specific TKI.

c Any resistance indicates that the patient may be resistant only or resistant and intolerant to prior dasatinib or nilotinib.

2.7.4.1.3.4　ベースライン時の変異状況

組み入れ時の BCR-ABL 変異状況は，3 試験いずれも同一の中央検査機関で検査した。AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験のベースライン時の変異状況を表 2.7.4-11 に示す。

各試験において，全病期の被験者の約 28%～44%でベースライン時に変異が検出されなかった。被験者の約 49%～65%がベースライン時に 1 つ以上の変異を有し，6%～11%は 2 つの変異が検出

された。全 3 試験で，組み入れ時に多種の変異が検出された。全被験者の約 3 分の 1 が T315I 変異を有し（AP24534-11-106 試験で 40%, AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験で約 29%），その他の変異のうちいずれかの試験で 4%超で検出された変異は F317L，E255K 及び G250E であった。変異を有する被験者の割合，種類及び変異の数に，試験間で有意な差は認められなかった。

表 2.7.4-11　　ベースライン時の変異状況（治療集団，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　Mutations detected in ≥2 patients in at least 1 study.

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験における病期別のベースライン時の変異状況を表 2.7.4-12 に示す。

全 3 試験で，ベースライン時に 1 つ以上の変異が検出された被験者の割合は， CP-CML 患者に比べて進行期患者で高かった。ベースライン時に T315I 変異が検出された被験者の割合も進行期患者の方が高く，特に AP24534-11-106 試験の進行期患者では 55.6%と最も高かった。

表 2.7.4-12　　病期別のベースライン時の変異状況（治療集団，AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101		AP24534-10-201		AP24534-11-106	
	CP-CML	AP-CML BP-CML Ph+ ALL	CP-CML	AP-CML BP-CML Ph+ ALL	CP-CML	AP-CML BP-CML Ph+ ALL
	n=43	n=22	n=270	n=179	n=17	n=18
Mutation Status	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
No mutations	13 (30.2)	5 (22.7)	138 (51.1)	60 (33.5)	9 (52.9)	3 (16.7)
At least 1 mutation	27 (62.8)	15 (68.2)	132 (48.9)	114 (63.7)	5 (29.4)	12 (66.7)
1 mutation	24 (55.8)	13 (59.1)	103 (38.1)	89 (49.7)	5 (29.4)	10 (55.6)
2 mutations	3 (7.0)	2 (9.1)	25 (9.3)	24 (13.4)	0	2 (11.1)
>2 mutations	0	0	4 (1.5)	1 (0.6)	0	0
No sequencing data	3 (7.0)	2 (9.1)	0	5 (2.8)	3 (17.6)	3 (16.7)
Mutations[a]						
T315I	12 (27.9)	7 (31.8)	64 (23.7)	64 (35.8)	4 (23.5)	10 (55.6)
F317L	5 (11.6)	2 (9.1)	22 (8.1)	14 (7.8)	1 (5.9)	0
E255K	0	0	8 (3.0)	10 (5.6)	1 (5.9)	2 (11.1)
F359V	1 (2.3)	1 (4.5)	13 (4.8)	4 (2.2)	0	0
G250E	4 (9.3)	0	9 (3.3)	6 (3.4)	1 (5.9)	0
Y253H	0	0	2 (0.7)	8 (4.5)	0	0
H396R	1 (2.3)	2 (3.1)	5 (1.9)	1 (0.6)	0	0
M244V	2 (4.7)	2 (3.1)	5 (1.9)	3 (1.7)	0	0
M35IT	2 (4.7)	2 (3.1)	1 (0.4)	1 (0.6)	0	0
E255V	0	0	3 (1.1)	6 (3.4)	0	0
V299L	0	0	5 (1.9)	4 (2.2)	0	0
F359C	0	0	4 (1.5)	3 (1.7)	0	0
F359I	0	0	4 (1.5)	0	0	0
E355A	0	0	2 (0.7)	1 (0.6)	0	0
E459K	0	0	3 (1.1)	0	0	0
F311L	0	0	1 (0.4)	2 (1.1)	0	0
L248V	0	0	2 (0.7)	1 (0.6)	0	0
E450G	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	0	0
F317I	0	0	0	2 (1.1)	0	1 (5.6)
K247R	0	0	2 (0.7)	0	0	0
L298V	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	0	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.＞

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

a Mutations detected in ≥2 patients in at least 1 study.

2.7.4.1.3.5　試験対象集団の概要

ポナチニブ臨床試験 3 試験それぞれに組み入れられた難治性の Ph+白血病患者の試験対象集団は，概ね同様であった。試験開始時期に基づき，追跡調査期間の中央値が最も長かったのは AP24534-07-101 試験（36.2 ヵ月）であり，最も短かったのは国内第 I/II 相試験である AP24534-11-106 試験（14.9 ヵ月）であった。各試験とも全病期の CML 及び Ph+ ALL 患者が組み入れられており，いずれも全試験対象集団における割合と同程度であった。全患者集団における有病率に基づき，各試験に組み入れられた被験者のうち最も割合が高かったのは CP-CML 患者であった。全 3 試験

で，ダサチニブ及びニロチニブを含む TKI による前治療に抵抗性又は不耐容であった患者並びに BCR-ABL 変異を有する患者を組み入れた。その他の既承認 TKI に対する抵抗性を生じさせる T315I 変異は，各試験で約 3 分の 1 の被験者が有していた。外国で実施した 2 試験の被験者は，その他の TKI による前治療を複数回受けており，診断からの期間が長かった。

AP24534-11-106 試験の被験者は，その他の 2 試験に比べて診断からの期間が短く，TKI による前治療の回数が少なく，イマチニブの曝露量が少なかった。これは，日本では第二世代 TKI が 1 次治療として高頻度に使用されることを反映していると考えられる。被験者の大部分はダサチニブ又はニロチニブによる前治療に抵抗性であった。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

有害事象の概要を表 2.7.4-13 に示す。ほとんどすべての被験者（548/549 例）に 1 件以上の TEAE が発現した。治験薬と関連のある有害事象は 549 例中 510 例に発現した。重篤な TEAE の発現率は AP24534-07-101 試験（76.9%）で最も高く，AP24534-11-106 試験（42.9%）で最も低かった。これは，試験開始後の期間と関連があると考えられた。治験薬と関連のある重篤な有害事象では，このような試験間の発現率の違いはみられなかった。投与中止に至った有害事象の発現率は AP24534-10-201 試験（19.2%）と AP24534-11-106 試験（17.1%）で同程度であったが，AP24534-07-101 試験では 32.3%であった。死亡（最後の治験薬投与後 30 日以内の死亡又は治験薬と関連のある死亡）した被験者の割合は，AP24534-10-201 試験（11.6%）及び AP24534-11-106 試験（8.6%）に比べて AP24534-07-101 試験（20.0%）で高かった。

3 試験間の違いにより有害事象発現率を比較することには限界がある。試験継続中の被験者の追跡調査期間は AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験（最小値はそれぞれ 38 ヵ月及び 27 ヵ月，データカットオフ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に比べて AP24534-11-106 試験（最小値は 12 ヵ月，データカットオフ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で短かった。追跡調査期間の短い AP24534-11-106 試験では，より遅発性の有害事象（血管閉塞性事象など）がより早期に開始した 2 試験に比べて過小評価される可能性がある。同様に，AP24534-10-201 試験では，遅発性の有害事象が AP24534-07-101 試験に比べて過小評価される可能性がある。さらに，AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験の被験者数は AP24534-10-201 試験に比べて少なく，安全性パラメータの試験間の違いを検出できないことから，試験間の安全性の比較は困難と考えられる。

用量漸増試験である AP24534-07-101 試験では，一部の被験者でポナチニブの開始用量が低く（2，4，8 mg），一部の被験者では高かった（60 mg）。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験でこれらの用量は評価されないため，有害事象の発現率に影響を及ぼす可能性がある。また，CP-CML 患者及び進行期患者（AP-CML，BP-CML，及び Ph+ ALL 患者）の割合も 3 試験で違いがあった。CP-CML 患者と進行期患者で有害事象の種類及び発現率の違いが予測されたため，CP-CML 患者と進行期患者とを分けて解析した結果を示した。進行期患者では基礎疾患の病理の違いに加え，曝露期間が CP-CML 患者に比べて短く，これらの被験者集団の違いは有害事象の種類及び発現率に影響を及ぼす可能性がある。3 試験の安全性データの解釈には，これらすべての要因を考慮する必要がある。

表 2.7.4-13　　有害事象の概要（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101 N = 65 n (%)	AP24534-10-201 N = 449 n (%)	AP24534-11-106 N = 35 n (%)
Any treatment-emergent AE	65 (100.0)	448 (99.8)	35 (100.0)
Any treatment-related AE	57 (87.7)	419 (93.3)	34 (97.1)
Any treatment-emergent SAE	50 (76.9)	277 (61.7)	15 (42.9)
Any treatment-related SAE	17 (26.2)	137 (30.5)	11 (31.4)
Any AE leading to dose reduction	16 (24.6)	235 (52.3)	8 (22.9)
Any AE leading to discontinuation	21 (32.3)	86 (19.2)	6 (17.1)
Deaths[a]	13 (20.0)	52 (11.6)	3 (8.6)

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.2.1, Table 14.3.2.3.1, Table 14.3.2.4.1, Table 14.3.2.5.1, Table 14.3.5.4, Table 14.3.5.1, Table 14.3.2.7.13. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, SAE=serious adverse event

a　Deaths within 30 days of last dose or related to study treatment.

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験での TEAE 及び治験薬と関連のある有害事象を全被験者，CP-CML 患者，進行期患者（AP-CML，BP-CML，及び Ph+ ALL 患者）別に示す。有害事象は MedDRA の SOC 及び PT 別に要約した。

(1)　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

(a)　全被験者

全 3 試験の難治性の Ph+白血病患者の全被験者における発現率 10%以上の全グレード又は発現率 2%以上のグレード 3 以上の TEAE の SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）を表 2.7.4-14 に示す。

ほとんどすべての被験者（548/549 例，99.8%）で，TEAE が 1 件以上発現した。全 3 試験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（2.7.4.7 項，Table 14.3.2.2.1）］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。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（2.7.4.7 項, Table 14.3.2.2.1）］は，血小板数減少，好中球数減少，リパーゼ増加，高血圧及び貧血であり，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 試験で同程度であった。

試験間での違いが多少みられたが，CML の病期に関係なくすべての難治性の Ph+患者では，有害事象の種類及び頻度は概ね同様であった。日本人試験の AP24534-11-106 試験に比べて被験者の大部分が欧米人である AP24534-10-201 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は，腹痛，便秘，頭痛，無力症，疲労，四肢痛，上気道感染，呼吸困難及び貧血であった。膵炎は AP24534-07-101 試験では DLT として発現し，AP24534-10-201 試験では 449 例中 30 例（6.7%）に発現したが，AP24534-11-106 試験では臨床的な膵炎の報告はなかった。AP24534-10-201 試験に比べて

AP24534-11-106 試験で発現率が 10%以上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，高血圧及び発熱性好中球減少症であり，主に臨床検査値異常及びバイタルサインの変動であった。AP24534-10-201 試験と AP24534-11-106 試験でみられた違いは，AP24534-07-101 試験と AP24534-11-106 試験の違いと同様であった。第 II 試験の AP24534-10-201 試験に比べて第 I 相試験の AP24534-07-101 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は，悪心，嘔吐，発疹，疲労，末梢性浮腫，悪寒，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，高血圧及び発熱性好中球減少症であった。AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-07-101 試験で発現率が 10%以上低かった有害事象はなかった。

表 2.7.4-14　　難治性の Ph+患者全被験者における発現率 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（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	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	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)
Amylase increased	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 2.7.4-14　　難治性の Ph+患者全被験者における発現率 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（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	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	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)

表 2.7.4-14　　難治性の Ph+患者全被験者における発現率 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（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	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	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 (%)
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)
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)

＜2.7.4.7 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].＞

NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Ph+=Philadelphia chromosome positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

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

(b) CP-CML 患者

全3試験のCP-CML患者における発現率10%以上の全グレード又は発現率2%以上のグレード3以上のTEAEのSOC別及びPT別の要約（発現率の降順）を表 2.7.4-15 に示す。

全体的に，CP-CML 患者で発現率の高かった有害事象は Ph+白血病患者全体と同様であった。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 試験で同程度であった。AP24534-11-106 試験に比べて AP24534-10-201 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は，腹痛，便秘，悪心，皮膚乾燥，関節痛，背部痛，四肢痛，疲労，無力症，頭痛，上気道感染，尿路感染，食欲減退及び貧血であった。AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験で発現率が10%以上高かった有害事象は，血小板数減少，発熱，高血圧及び心房細動であった。第 II 試験（AP24534-10-201 試験）に比べて第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）で発現率が 10%以上高かった有害事象は，腹痛，便秘，悪心，嘔吐，発疹，リパーゼ増加，関節痛，背部痛，四肢痛，骨痛，筋骨格痛，筋痙縮，疲労，末梢性浮腫，悪寒，頭痛，上気道感染，鼻咽頭炎，尿路感染，肺炎，高血圧，咳嗽及び高血糖であった。AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-07-101 試験で発現率が10%以上低かった有害事象はなかった。

表 2.7.4-15　CP-CML 患者における発現率 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（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
System Organ Class Preferred Term[a]	**器官別大分類 基本語**	**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		43 (100.0)	36 (83.7)	269 (99.6)	229 (84.8)	17 (100.0)	15 (88.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	38 (88.4)	11 (25.6)	222 (82.2)	62 (23.0)	12 (70.6)	2 (11.8)
Abdominal pain	腹痛	25 (58.1)	6 (14.0)	119 (44.1)	25 (9.3)	0	0
Constipation	便秘	22 (51.2)	1 (2.3)	107 (39.6)	7 (2.6)	5 (29.4)	0
Nausea	悪心	21 (48.8)	0	71 (26.3)	4 (1.5)	1 (5.9)	0
Vomiting	嘔吐	19 (44.2)	0	46 (17.0)	5 (1.9)	2 (11.8)	0
Diarrhoea	下痢	10 (23.3)	1 (2.3)	50 (18.5)	3 (1.1)	2 (11.8)	1 (5.9)
Pancreatitis	膵炎	6 (14.0)	2 (4.7)	20 (7.4)	18 (6.7)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	34 (79.1)	4 (9.3)	219 (81.1)	28 (10.4)	14 (82.4)	0
Rash	発疹	27 (62.8)	1 (2.3)	121 (44.8)	10 (3.7)	7 (41.2)	0
Dry skin	皮膚乾燥	19 (44.2)	0	110 (40.7)	8 (3.0)	3 (17.6)	0
Pruritus	そう痒症	6 (14.0)	0	30 (11.1)	0	1 (5.9)	0
Investigations	臨床検査	37 (86.0)	27 (62.8)	213 (78.9)	145 (53.7)	14 (82.4)	12 (70.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	19 (44.2)	14 (32.6)	121 (44.8)	95 (35.2)	11 (64.7)	8 (47.1)
Lipase increased	リパーゼ増加	16 (37.2)	7 (16.3)	68 (25.2)	32 (11.9)	5 (29.4)	4 (23.5)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	10 (23.3)	7 (16.3)	52 (19.3)	44 (16.3)	4 (23.5)	4 (23.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (20.9)	3 (7.0)	44 (16.3)	12 (4.4)	3 (17.6)	1 (5.9)
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 (14.0)	1 (2.3)	38 (14.1)	6 (2.2)	3 (17.6)	1 (5.9)
Amylase increased	アミラーゼ増加	3 (7.0)	1 (2.3)	20 (7.4)	5 (1.9)	2 (11.8)	1 (5.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	19 (7.0)	7 (2.6)	2 (11.8)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	3 (7.0)	1 (2.3)	12 (4.4)	8 (3.0)	1 (5.9)	1 (5.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	39 (90.7)	5 (11.6)	205 (75.9)	28 (10.4)	12 (70.6)	0
Arthralgia	関節痛	23 (53.5)	1 (2.3)	81 (30.0)	8 (3.0)	2 (11.8)	0
Myalgia	筋肉痛	13 (30.2)	0	64 (23.7)	3 (1.1)	3 (17.6)	0
Back pain	背部痛	15 (34.9)	0	51 (18.9)	3 (1.1)	1 (5.9)	0
Pain in extremity	四肢痛	13 (30.2)	2 (4.7)	53 (19.6)	6 (2.2)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	14 (32.6)	0	35 (13.0)	0	3 (17.6)	0
Bone pain	骨痛	11 (25.6)	0	34 (12.6)	1 (0.4)	2 (11.8)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	10 (23.3)	1 (2.3)	25 (9.3)	4 (1.5)	0	0

表 2.7.4-15　CP-CML 患者における発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	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 (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	37 (86.0)	8 (18.6)	179 (66.3)	21 (7.8)	13 (76.5)	0
Fatigue	疲労	26 (60.5)	3 (7.0)	78 (28.9)	6 (2.2)	2 (11.8)	0
Pyrexia	発熱	14 (32.6)	0	66 (24.4)	3 (1.1)	10 (58.8)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	15 (34.9)	1 (2.3)	42 (15.6)	2 (0.7)	4 (23.5)	0
Asthenia	無力症	4 (9.3)	1 (2.3)	44 (16.3)	5 (1.9)	0	0
Chills	悪寒	12 (27.9)	1 (2.3)	22 (8.1)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	34 (79.1)	12 (27.9)	175 (64.8)	29 (10.7)	8 (47.1)	1 (5.9)
Headache	頭痛	24 (55.8)	1 (2.3)	112 (41.5)	8 (3.0)	4 (23.5)	0
Dizziness	浮動性めまい	10 (23.3)	2 (4.7)	40 (14.8)	1 (0.4)	1 (5.9)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	34 (79.1)	11 (25.6)	160 (59.3)	32 (11.9)	11 (64.7)	4 (23.5)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	15 (34.9)	0	30 (11.1)	2 (0.7)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	10 (23.3)	0	28 (10.4)	0	3 (17.6)	0
Urinary tract infection	尿路感染	12 (27.9)	2 (4.7)	27 (10.0)	3 (1.1)	0	0
Pneumonia	肺炎	7 (16.3)	4 (9.3)	15 (5.6)	12 (4.4)	1 (5.9)	0
Vascular disorders	血管障害	30 (69.8)	7 (16.3)	122 (45.2)	48 (17.8)	9 (52.9)	7 (41.2)
Hypertension	高血圧	20 (46.5)	3 (7.0)	80 (29.6)	29 (10.7)	9 (52.9)	7 (41.2)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	3 (7.0)	2 (4.7)	11 (4.1)	9 (3.3)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	25 (58.1)	8 (18.6)	123 (45.6)	17 (6.3)	6 (35.3)	0
Cough	咳嗽	12 (27.9)	0	41 (15.2)	0	2 (11.8)	0
Dyspnoea	呼吸困難	9 (20.9)	2 (4.7)	42 (15.6)	8 (3.0)	2 (11.8)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	30 (69.8)	6 (14.0)	105 (38.9)	32 (11.9)	5 (29.4)	3 (17.6)
Decreased appetite	食欲減退	5 (11.6)	0	30 (11.1)	1 (0.4)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	8 (18.6)	1 (2.3)	15 (5.6)	6 (2.2)	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (2.3)	0	17 (6.3)	7 (2.6)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	4 (9.3)	2 (4.7)	13 (4.8)	8 (3.0)	0	0
Dehydration	脱水	3 (7.0)	2 (4.7)	12 (4.4)	5 (1.9)	1 (5.9)	0
Cardiac disorders	心臓障害	26 (60.5)	11 (25.6)	63 (23.3)	35 (13.0)	6 (35.3)	4 (23.5)
Atrial fibrillation	心房細動	5 (11.6)	3 (7.0)	15 (5.6)	9 (3.3)	3 (17.6)	1 (5.9)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	4 (9.3)	4 (9.3)	10 (3.7)	10 (3.7)	2 (11.8)	2 (11.8)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (4.7)	2 (4.7)	7 (2.6)	5 (1.9)	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (2.3)	1 (2.3)	7 (2.6)	7 (2.6)	0	0

表 2.7.4-15　CP-CML 患者における発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
System Organ Class Preferred Term[a]	**器官別大分類 基本語**	**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 (%)**
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	13 (30.2)	3 (7.0)	62 (23.0)	33 (12.2)	0	0
Anaemia	貧血	8 (18.6)	2 (4.7)	44 (16.3)	25 (9.3)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	14 (32.6)	1 (2.3)	46 (17.0)	3 (1.1)	3 (17.6)	0
Insomnia	不眠症	5 (11.6)	0	28 (10.4)	0	3 (17.6)	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）	12 (27.9)	5 (11.6)	27 (10.0)	15 (5.6)	1 (5.9)	1 (5.9)
Neoplasm progression	新生物進行	2 (4.7)	1 (2.3)	7 (2.6)	7 (2.6)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.2.2. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

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

(c)　進行期患者（AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者）

全 3 試験の進行期患者における発現率 10%以上の全グレード又は発現率 2%以上のグレード 3 以上の TEAE の SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）を表 2.7.4-16 に，病期（AP-CML, BP-CML, Ph+ ALL）別の結果を付録（2.7.4.7 項）に示す。

進行期患者で発現率の高かった有害事象［全 3 試験の被験者全体で発現率が 30%以上（2.7.4.7 項，Table 14.3.2.2.3）］は，腹痛，悪心，便秘，血小板数減少，好中球数減少，発疹及び発熱であった。有害事象全体の発現率は 3 試験で同程度であり，グレード 3 以上の有害事象の発現率は，AP24534-07-101 試験（90.9%）及び AP24534-10-201 試験（90.5%）に比べて AP24534-11-106 試験（100%）で高かった。AP24534-11-106 試験に比べて AP24534-10-201 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は，腹痛，便秘，疲労，無力症，悪寒，発疹，肺炎，四肢痛，骨痛，呼吸困難，咳嗽，頭痛及び貧血であった。AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は，下痢，発熱，血小板数減少，好中球数減少，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，リパーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，白血球数減少，皮膚乾燥，高尿酸血症，発熱性好中球減少症及び高血圧であった。第 II 試験（AP24534-10-201 試験）に比べて第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）で発現率が 10%以上高かった有害事象は，下痢，発熱，末梢性浮腫，疼痛，悪寒，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，敗血症性ショック，四肢痛，呼吸困難，食欲減退，低カリウム血症，発熱性好中球減少症，白血球増加症，高血圧及び低血圧であった。AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-07-101 試験で発現率が 10%以上低かった有害事象は，血小板数減少，好中球数減少及び皮膚乾燥であった。

全 3 試験で，TEAE の発現率及び重症度は進行期患者の各病期で概ね同様であったが，発熱性好中球減少症の発現率は病期の重症化（AP-CML，BP-CML，Ph+ ALL の順）に伴い上昇した。血小板数減少の発現率は，病期の重症化に伴い低下した。AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者の有害事象の要約表を付録（2.7.4.7 項）に示す。

被験者全体，CP-CML 患者及び進行期患者のいずれも，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でみられた PT 別の TEAE の種類は同様であった。疼痛及び疲労など自覚的な TEAE の発現率は，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験で低かった。臨床検査パラメータ又はバイタルサインの変動に基づく他覚的な有害事象（特に骨髄抑制，発熱及び高血圧）の発現率は，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験の日本人被験者で高かった。

表 2.7.4-16　進行期患者における発現率 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（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 = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
		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		22 (100.0)	20 (90.9)	179 (100.0)	162 (90.5)	18 (100.0)	18 (100.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	18 (81.8)	5 (22.7)	147 (82.1)	36 (20.1)	12 (66.7)	0
Abdominal pain	腹痛	8 (36.4)	0	66 (36.9)	13 (7.3)	1 (5.6)	0
Nausea	悪心	8 (36.4)	0	54 (30.2)	1 (0.6)	6 (33.3)	0
Constipation	便秘	5 (22.7)	0	58 (32.4)	3 (1.7)	3 (16.7)	0
Diarrhoea	下痢	8 (36.4)	0	42 (23.5)	5 (2.8)	7 (38.9)	0
Vomiting	嘔吐	7 (31.8)	0	46 (25.7)	1 (0.6)	3 (16.7)	0
Pancreatitis	膵炎	3 (13.6)	3 (13.6)	10 (5.6)	7 (3.9)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	17 (77.3)	4 (18.2)	134 (74.9)	24 (13.4)	14 (77.8)	5 (27.8)
Pyrexia	発熱	10 (45.5)	2 (9.1)	62 (34.6)	7 (3.9)	13 (72.2)	5 (27.8)
Fatigue	疲労	8 (36.4)	0	53 (29.6)	6 (3.4)	1 (5.6)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	10 (45.5)	0	34 (19.0)	0	4 (22.2)	0
Pain	疼痛	5 (22.7)	0	22 (12.3)	2 (1.1)	2 (11.1)	0
Asthenia	無力症	3 (13.6)	1 (4.5)	22 (12.3)	5 (2.8)	0	0
Chills	悪寒	5 (22.7)	0	20 (11.2)	1 (0.6)	0	0
Investigations	臨床検査	17 (77.3)	13 (59.1)	126 (70.4)	107 (59.8)	17 (94.4)	13 (72.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	7 (31.8)	5 (22.7)	76 (42.5)	65 (36.3)	12 (66.7)	12 (66.7)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	3 (13.6)	3 (13.6)	60 (33.5)	55 (30.7)	8 (44.4)	8 (44.4)
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 (27.3)	2 (9.1)	27 (15.1)	10 (5.6)	6 (33.3)	1 (5.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (18.2)	2 (9.1)	29 (16.2)	8 (4.5)	5 (27.8)	1 (5.6)
Lipase increased	リパーゼ増加	2 (9.1)	1 (4.5)	24 (13.4)	21 (11.7)	6 (33.3)	2 (11.1)
Gamma-glutamyltr-ansferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	11 (6.1)	4 (2.2)	7 (38.9)	2 (11.1)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (4.5)	0	9 (5.0)	6 (3.4)	8 (44.4)	8 (44.4)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (4.5)	1 (4.5)	12 (6.7)	6 (3.4)	2 (11.1)	2 (11.1)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (4.5)	0	11 (6.1)	5 (2.8)	1 (5.6)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	14 (63.6)	2 (9.1)	129 (72.1)	21 (11.7)	13 (72.2)	1 (5.6)
Rash	発疹	7 (31.8)	1 (4.5)	61 (34.1)	8 (4.5)	4 (22.2)	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (4.5)	0	49 (27.4)	2 (1.1)	8 (44.4)	0

表 2.7.4-16　進行期患者における発現率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（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 = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
		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 (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	17 (77.3)	15 (68.2)	120 (67.0)	57 (31.8)	10 (55.6)	0
Pneumonia	肺炎	5 (22.7)	4 (18.2)	23 (12.8)	16 (8.9)	0	0
Bacteraemia	菌血症	3 (13.6)	3 (13.6)	9 (5.0)	4 (2.2)	0	0
Sepsis	敗血症	3 (13.6)	3 (13.6)	8 (4.5)	8 (4.5)	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	3 (13.6)	3 (13.6)	4 (2.2)	4 (2.2)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	12 (54.5)	3 (13.6)	114 (63.7)	12 (6.7)	9 (50.0)	0
Arthralgia	関節痛	7 (31.8)	2 (9.1)	43 (24.0)	1 (0.6)	5 (27.8)	0
Myalgia	筋肉痛	2 (9.1)	0	30 (16.8)	0	2 (11.1)	0
Pain in extremity	四肢痛	6 (27.3)	1 (4.5)	26 (14.5)	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (4.5)	0	25 (14.0)	3 (1.7)	3 (16.7)	0
Bone pain	骨痛	4 (18.2)	2 (9.1)	22 (12.3)	5 (2.8)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	15 (68.2)	9 (40.9)	107 (59.8)	21 (11.7)	8 (44.4)	2 (11.1)
Dyspnoea	呼吸困難	7 (31.8)	3 (13.6)	31 (17.3)	5 (2.8)	0	0
Cough	咳嗽	4 (18.2)	0	32 (17.9)	0	1 (5.6)	0
Pleural effusion	胸水	3 (13.6)	1 (4.5)	24 (13.4)	3 (1.7)	4 (22.2)	2 (11.1)
Respiratory failure	呼吸不全	2 (9.1)	2 (9.1)	4 (2.2)	4 (2.2)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	16 (72.7)	5 (22.7)	94 (52.5)	19 (10.6)	4 (22.2)	0
Headache	頭痛	7 (31.8)	0	52 (29.1)	2 (1.1)	1 (5.6)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	17 (77.3)	5 (22.7)	82 (45.8)	27 (15.1)	11 (61.1)	7 (38.9)
Decreased appetite	食欲減退	6 (27.3)	0	27 (15.1)	1 (0.6)	2 (11.1)	1 (5.6)
Hypokalaemia	低カリウム血症	8 (36.4)	2 (9.1)	21 (11.7)	5 (2.8)	2 (11.1)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	4 (18.2)	1 (4.5)	19 (10.6)	7 (3.9)	2 (11.1)	2 (11.1)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (9.1)	2 (9.1)	12 (6.7)	3 (1.7)	2 (11.1)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (4.5)	0	12 (6.7)	4 (2.2)	3 (16.7)	2 (11.1)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (4.5)	0	11 (6.1)	3 (1.7)	2 (11.1)	2 (11.1)
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	0	0	3 (1.7)	3 (1.7)	2 (11.1)	2 (11.1)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	14 (63.6)	9 (40.9)	81 (45.3)	60 (33.5)	12 (66.7)	11 (61.1)
Anaemia	貧血	6 (27.3)	3 (13.6)	56 (31.3)	42 (23.5)	2 (11.1)	2 (11.1)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	8 (36.4)	7 (31.8)	20 (11.2)	20 (11.2)	7 (38.9)	7 (38.9)
Leukocytosis	白血球増加症	5 (22.7)	2 (9.1)	4 (2.2)	3 (1.7)	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (4.5)	1 (4.5)	7 (3.9)	6 (3.4)	1 (5.6)	1 (5.6)
Vascular disorders	血管障害	12 (54.5)	7 (31.8)	64 (35.8)	27 (15.1)	7 (38.9)	6 (33.3)
Hypertension	高血圧	7 (31.8)	2 (9.1)	38 (21.2)	14 (7.8)	7 (38.9)	6 (33.3)
Hypotension	低血圧	4 (18.2)	3 (13.6)	6 (3.4)	3 (1.7)	1 (5.6)	0

表 2.7.4-16　進行期患者における発現率 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（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 = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
		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 (%)
Cardiac disorders	心臓障害	10 (45.5)	3 (13.6)	55 (30.7)	22 (12.3)	3 (16.7)	1 (5.6)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	6 (3.4)	4 (2.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
Cardiac failure	心不全	0	0	6 (3.4)	6 (3.4)	1 (5.6)	0
Psychiatric disorders	精神障害	10 (45.5)	0	55 (30.7)	2 (1.1)	3 (16.7)	0
Insomnia	不眠症	4 (18.2)	0	20 (11.2)	0	3 (16.7)	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）	4 (18.2)	2 (9.1)	54 (30.2)	40 (22.3)	6 (33.3)	3 (16.7)
Neoplasm progression	新生物進行	2 (9.1)	2 (9.1)	33 (18.4)	32 (17.9)	2 (11.1)	2 (11.1)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	6 (27.3)	4 (18.2)	41 (22.9)	5 (2.8)	5 (27.8)	2 (11.1)
Renal failure acute	急性腎不全	3 (13.6)	3 (13.6)	8 (4.5)	3 (1.7)	2 (11.1)	1 (5.6)

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.2.3. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE= treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥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) 治験薬と関連のある有害事象

(a) 全被験者

全 3 試験の難治性の Ph+白血病患者の全被験者における発現率 10%以上の全グレード又は発現率 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 SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）を表 2.7.4-17 に示す。

大部分の被験者（510/549 例，92.9%）で治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上発現した。全 3 試験で発現率が高かった治験薬と関連のある有害事象［3 試験全体 549 例で発現率が 30%以上（2.7.4.7 項，Table 14.3.2.3.1）］は，血小板数減少，発疹及び皮膚乾燥であった。最もよくみられたグレード 3 以上の治験薬と関連のある有害事象［3 試験全体 549 例で発現率が 10%以上（2.7.4.7 項，Table 14.3.2.3.1）］は，血小板数減少，好中球数減少及びリパーゼ増加の主に臨床検査値異常であった。治験薬と関連のある有害事象の発現率は 3 試験で同程度であった。グレード 3 以上の治験薬と関連のある有害事象の発現率は，AP24534-07-101 試験（66%）及び AP24534-10-201 試験（70%）に比べて AP24534-11-106 試験（77%）でわずかに高かった。試験間での違いが多少みられたが，CML の病期に関係なくすべての Ph+患者では，治験薬と関連のある有害事象の種類及び発現率は概ね同程度であった。AP24534-11-106 試験に比べて AP24534-10-201 試験で発現率が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は，腹痛，悪心，疲労，頭痛，四肢痛及び貧血であった。AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験で発現率が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は，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，発熱及び高血圧の主に臨床検査値異常及びバイタルサインの変動であった。AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-07-101 試験で発現率が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象はなかった。AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-07-101 試験で発現率が 10%以上低かった治験薬と関連のある有害事象は皮膚乾燥であった。

表 2.7.4-17　　難治性の Ph+患者全被験者における発現率 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（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	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	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		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 2.7.4-17　　難治性の Ph+患者全被験者における発現率 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（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	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	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 (%)
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)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	7 (1.6)	7 (1.6)	4 (11.4)	4 (11.4)

＜2.7.4.7 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].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Ph+=Philadelphia chromosome positive

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

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

(b) CP-CML 患者

全3試験のCP-CML患者における発現率10%以上の全グレード又は発現率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SOC別及びPT別の要約（発現率の降順）を表 2.7.4-18 に示す。

全体的に，CP-CML 患者で発現率の高かった治験薬と関連のある有害事象は Ph+白血病患者全体と同様であった。治験薬と関連のある有害事象全体の発現率及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある有害事象の発現率は，3 試験で同程度であった。AP24534-11-106 試験に比べて AP24534-10-201 試験で発現率が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は，皮膚乾燥，腹痛，悪心，関節痛，疲労，頭痛及び貧血であった。AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験で発現率が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は，血小板数減少，発熱及び高血圧であった。AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-07-101 試験で発現率が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は，発疹，リパーゼ増加及び疲労であった。AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-07-101 試験で発現率が 10%以上低かった治験薬と関連のある有害事象はなかった。

表 2.7.4-18　CP-CML 患者における発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	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		43 (100.0)	33 (76.7)	264 (97.8)	199 (73.7)	17 (100.0)	13 (76.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	27 (62.8)	3 (7.0)	197 (73.0)	23 (8.5)	14 (82.4)	0
Rash	発疹	22 (51.2)	1 (2.3)	109 (40.4)	10 (3.7)	6 (35.3)	0
Dry skin	皮膚乾燥	13 (30.2)	0	107 (39.6)	8 (3.0)	3 (17.6)	0
Investigations	臨床検査	34 (79.1)	24 (55.8)	186 (68.9)	130 (48.1)	14 (82.4)	12 (70.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	18 (41.9)	13 (30.2)	111 (41.1)	86 (31.9)	11 (64.7)	8 (47.1)
Lipase increased	リパーゼ増加	15 (34.9)	6 (14.0)	63 (23.3)	28 (10.4)	5 (29.4)	4 (23.5)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	8 (18.6)	6 (14.0)	47 (17.4)	40 (14.8)	4 (23.5)	4 (23.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (11.6)	0	36 (13.3)	10 (3.7)	3 (17.6)	1 (5.9)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.0)	0	29 (10.7)	6 (2.2)	3 (17.6)	1 (5.9)
Amylase increased	アミラーゼ増加	3 (7.0)	1 (2.3)	17 (6.3)	5 (1.9)	2 (11.8)	1 (5.9)
White blood cell count decreased	白血球数減少	3 (7.0)	1 (2.3)	11 (4.1)	7 (2.6)	1 (5.9)	1 (5.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	23 (53.5)	3 (7.0)	159 (58.9)	45 (16.7)	4 (23.5)	0
Abdominal pain	腹痛	9 (20.9)	2 (4.7)	78 (28.9)	20 (7.4)	0	0
Constipation	便秘	6 (14.0)	0	53 (19.6)	5 (1.9)	4 (23.5)	0
Nausea	悪心	6 (14.0)	0	41 (15.2)	2 (0.7)	0	0
Pancreatitis	膵炎	6 (14.0)	2 (4.7)	19 (7.0)	17 (6.3)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	22 (51.2)	0	145 (53.7)	17 (6.3)	9 (52.9)	0
Myalgia	筋肉痛	10 (23.3)	0	48 (17.8)	3 (1.1)	3 (17.6)	0
Arthralgia	関節痛	11 (25.6)	0	48 (17.8)	6 (2.2)	1 (5.9)	0
Muscle spasms	筋痙縮	7 (16.3)	0	25 (9.3)	0	3 (17.6)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	17 (39.5)	4 (9.3)	111 (41.1)	12 (4.4)	11 (64.7)	0
Fatigue	疲労	13 (30.2)	2 (4.7)	52 (19.3)	4 (1.5)	1 (5.9)	0
Pyrexia	発熱	3 (7.0)	0	23 (8.5)	0	9 (52.9)	0
Nervous system disorders	神経系障害	19 (44.2)	2 (4.7)	108 (40.0)	19 (7.0)	4 (23.5)	0
Headache	頭痛	11 (25.6)	0	66 (24.4)	6 (2.2)	1 (5.9)	0

表 2.7.4-18　CP-CML 患者における発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
System Organ Class Preferred Term[a]	**器官別大分類 基本語**	**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 (%)**
Vascular disorders	血管障害	15 (34.9)	6 (14.0)	72 (26.7)	18 (6.7)	6 (35.3)	4 (23.5)
Hypertension	高血圧	9 (20.9)	2 (4.7)	45 (16.7)	11 (4.1)	6 (35.3)	4 (23.5)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (4.7)	2 (4.7)	7 (2.6)	5 (1.9)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	11 (25.6)	4 (9.3)	37 (13.7)	22 (8.1)	5 (29.4)	3 (17.6)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	2 (4.7)	2 (4.7)	5 (1.9)	5 (1.9)	2 (11.8)	2 (11.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	4 (9.3)	2 (4.7)	45 (16.7)	14 (5.2)	2 (11.8)	0
Dyspnoea	呼吸困難	3 (7.0)	1 (2.3)	19 (7.0)	7 (2.6)	2 (11.8)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	7 (16.3)	1 (2.3)	36 (13.3)	20 (7.4)	0	0
Anaemia	貧血	6 (14.0)	1 (2.3)	28 (10.4)	16 (5.9)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.3.2. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events,

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

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

(c) 進行期患者（AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者）

全 3 試験の進行期患者における発現率 10%以上の全グレード又は発現率 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 SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）を表 2.7.4-19 に，病期（AP-CML，BP-CML，Ph+ ALL）別の結果を付録（2.7.4.7 項）に示す。

進行期患者で発現率が 30%以上であった治験薬と関連のある有害事象は，血小板数減少のみであった。AP24534-11-106 試験に比べて AP24534-10-201 試験で発現率が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は，発疹，悪心，頭痛及び貧血であった。AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験で発現率が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は，リパーゼ増加，下痢，発熱，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニン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，発熱性好中球減少症及び高血圧であった。AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-07-101 試験で発現率が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象はなかった。AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-07-101 試験で発現率が 10%以上低かった治験薬と関連のある有害事象は，好中球数減少，皮膚乾燥，腹痛，便秘，筋肉痛，疲労，貧血及び頭痛であった。

全体的に，進行期患者で AP24534-11-106 試験の日本人被験者と AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の被験者でみられた PT 別の治験薬と関連のある有害事象の種類は同様であった。治験薬と関連のある有害事象の進行期患者の病期間での違いでは，血小板数減少の発現率は病期の重症化に伴い低下し，発熱性好中球減少症の発現率は AP-CML 患者及び BP-CML 患者に比べて Ph+ ALL 患者で高かった。TEAE と同様に，疼痛及び疲労など自覚的な TEAE の発現率は，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験の日本人被験者で低かった。臨床検査パラメータ又はバイタルサインの変動に基づく他覚的な有害事象（特に骨髄抑制，発熱及び高血圧）の発現率は，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験の日本人被験者で高かった。

表 2.7.4-19　進行期患者における発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	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		14 (63.6)	10 (45.5)	155 (86.6)	115 (64.2)	17 (94.4)	14 (77.8)
Investigations	臨床検査	11 (50.0)	7 (31.8)	99 (55.3)	84 (46.9)	14 (77.8)	8 (44.4)
Platelet count decreased	血小板数減少	5 (22.7)	3 (13.6)	58 (32.4)	48 (26.8)	5 (27.8)	4 (22.2)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (4.5)	1 (4.5)	42 (23.5)	39 (21.8)	6 (33.3)	6 (33.3)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (4.5)	1 (4.5)	23 (12.8)	20 (11.2)	6 (33.3)	2 (11.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (9.1)	1 (4.5)	21 (11.7)	5 (2.8)	5 (27.8)	1 (5.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (13.6)	1 (4.5)	17 (9.5)	5 (2.8)	5 (27.8)	1 (5.6)
Gamma-glutamyltr-ansferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	10 (5.6)	4 (2.2)	5 (27.8)	1 (5.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	8 (4.5)	6 (3.4)	5 (27.8)	5 (27.8)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (4.5)	1 (4.5)	10 (5.6)	5 (2.8)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (36.4)	0	97 (54.2)	16 (8.9)	13 (72.2)	1 (5.6)
Rash	発疹	5 (22.7)	0	50 (27.9)	6 (3.4)	3 (16.7)	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	38 (21.2)	2 (1.1)	6 (33.3)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (36.4)	4 (18.2)	76 (42.5)	14 (7.8)	4 (22.2)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (4.5)	0	27 (15.1)	7 (3.9)	1 (5.6)	0
Nausea	悪心	2 (9.1)	0	24 (13.4)	0	0	0
Constipation	便秘	0	0	21 (11.7)	2 (1.1)	2 (11.1)	0
Pancreatitis	膵炎	3 (13.6)	3 (13.6)	10 (5.6)	7 (3.9)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (9.1)	1 (4.5)	59 (33.0)	1 (0.6)	4 (22.2)	0
Arthralgia	関節痛	2 (9.1)	1 (4.5)	24 (13.4)	1 (0.6)	2 (11.1)	0
Myalgia	筋肉痛	0	0	26 (14.5)	0	2 (11.1)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	54 (30.2)	8 (4.5)	10 (55.6)	3 (16.7)
Fatigue	疲労	0	0	27 (15.1)	3 (1.7)	1 (5.6)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (9.1)	1 (4.5)	45 (25.1)	33 (18.4)	7 (38.9)	6 (33.3)
Anaemia	貧血	2 (9.1)	1 (4.5)	35 (19.6)	26 (14.5)	1 (5.6)	1 (5.6)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	6 (3.4)	6 (3.4)	4 (22.2)	4 (22.2)
Pancytopenia	汎血球減少症	0	0	6 (3.4)	5 (2.8)	1 (5.6)	1 (5.6)

表 2.7.4-19　　進行期患者における発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
System Organ Class Preferred Term[a]	**器官別大分類 基本語**	**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 (%)**
Nervous system disorders	神経系障害	3 (13.6)	0	46 (25.7)	7 (3.9)	2 (11.1)	0
Headache	頭痛	0	0	22 (12.3)	1 (0.6)	0	0
Vascular disorders	血管障害	2 (9.1)	0	21 (11.7)	6 (3.4)	7 (38.9)	6 (33.3)
Hypertension	高血圧	0	0	11 (6.1)	6 (3.4)	7 (38.9)	6 (33.3)

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.3.3. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

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

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

2.7.4.2.1.2　死亡

各試験のカットオフ時点までに報告された死亡のうち，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）について検討した。3 試験の最後の治験薬投与後 30 日以内のすべての死亡又は治験薬と関連のある死亡を表 2.7.4-20（全被験者），表 2.7.4-21（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-22（進行期患者）に示す。

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 日より後の治験薬と関連のある死亡は，3 試験で計 69 例に認められた。この定義で死亡した被験者の割合は，CP-CML 患者（4%）に比べて進行期患者（26%）で高く，主に病勢進行による死亡であった。28 例（進行期患者 24 例，CP-CML 患者 4 例）が新生物進行により死亡した。新生物進行による死亡はすべて治験薬との因果関係が否定された。残りの 41 例の死亡のうち，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。治験薬と関連のある死亡理由の内訳は，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 例が血管閉塞性事象（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が各 1 例）により死亡した。血管閉塞性事象による死亡は AP24534-07-101 試験並びに AP24534-10-201 試験の CP-CML 患者及び進行期患者で認められ，心血管，脳血管，末梢血管及び腸間膜血管の閉塞性事象であった。

死亡（最後の治験薬投与後 30 日以内の死亡又は治験薬と関連のある死亡）した被験者の割合は AP24534-07-101 試験（20.0%）で最も高く，次いで AP24534-10-201 試験（11.8%），AP24534-11-106 試験（8.6%）であった。この違いの理由として，3 試験で追跡調査期間が異なることが考えられた。

死亡した被験者の一覧を付録（2.7.4.7 項）に，死亡した被験者の叙述を 2.7.6「個々の試験のまとめ」に示す。

表 2.7.4-20　　難治性のPh+患者全被験者における最後の治験薬投与後30日以内の死亡及び治験薬と関連のある死亡の発現例数及び発現率（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	
Reason(s) for Death[a]	死亡理由 [a]	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)
Total Number of Deaths		13 (20.0)	1 (1.5)	53 (11.8)	5 (1.1)	3 (8.6)	1 (2.9)
Treatment - Emergent Adverse Events							
Neoplasm progression	新生物進行	3 (4.6)	0	23 (5.1)	0	2 (5.7)	0
Septic shock	敗血症性ショック	2 (3.1)	0	3 (0.7)	0	0	0
Multi-organ failure	多臓器不全	2 (3.1)	0	2 (0.4)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	2 (3.1)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Blast crisis in myelogenous leukaemia	骨髄性白血病の芽球発症	0	0	3 (0.7)	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
Sepsis	敗血症	1 (1.5)	0	2 (0.4)	0	0	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (1.5)	0	1 (0.2)	0	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Dehydration	脱水	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Hepatic failure	肝不全	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Hyperviscosity syndrome	過粘稠度症候群	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Intestinal ischaemia	腸管虚血	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Lung infection	肺感染	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Metastases to meninges	髄膜転移	0	0	1 (0.2)	0	0	0

表 2.7.4-20　　難治性の Ph+患者全被験者における最後の治験薬投与後 30 日以内の死亡及び治験薬と関連のある死亡の発現例数及び発現率（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	
Reason(s) for Death[a]	死亡理由 [a]	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Pneumocystis jiroveci pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Traumatic intracranial haemorrhage	外傷性頭蓋内出血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Zygomycosis	接合真菌症	1 (1.5)	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.7.13. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

Ph+=Philadelphia chromosome positive

a A patient may have had more than 1 reason for death recorded; therefore the number of reasons is greater than number patients with death.

表 2.7.4-21　CP-CML 患者における最後の治験薬投与後 30 日以内の死亡及び治験薬と関連のある死亡の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
Reason(s) for Death[a]	**死亡理由 [a]**	**All Deaths n (%)**	**Treatment -related Deaths n (%)**	**All Deaths n (%)**	**Treatment -related Deaths n (%)**	**All Deaths n (%)**	**Treatment -related Deaths n (%)**
Total Number of Deaths		2 (4.7)	0	10 (3.7)	2 (0.7)	0	0
Treatment - Emergent Adverse Events							
Neoplasm progression	新生物進行	1 (2.3)	0	3 (1.1)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (2.3)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	2 (0.7)	0	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Pneumocystis jiroveci pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.7.14. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase

a A patient may have had more than 1 reason for death recorded; therefore the number of reasons is greater than number patients with death.

表 2.7.4-22　　進行期患者における最後の治験薬投与後30日以内の死亡及び治験薬と関連のある死亡の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
Reason(s) for Death[a]	死亡理由 [a]	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)
Total Number of Deaths		11 (50.0)	1 (4.5)	43 (24.0)	3 (1.7)	3 (16.7)	1 (5.6)
Treatment - Emergent Adverse Events							
Neoplasm progression	新生物進行	2 (9.1)	0	20 (11.2)	0	2 (11.1)	0
Septic shock	敗血症性ショック	2 (9.1)	0	3 (1.7)	0	0	0
Multi-organ failure	多臓器不全	2 (9.1)	0	2 (1.1)	0	0	0
Blast crisis in myelogenous leukaemia	骨髄性白血病の芽球発症	0	0	3 (1.7)	0	0	0
Sepsis	敗血症	1 (4.5)	0	2 (1.1)	0	0	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (4.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Dehydration	脱水	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Hepatic failure	肝不全	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Hyperviscosity syndrome	過粘稠度症候群	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Intestinal ischaemia	腸管虚血	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Lung infection	肺感染	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Metastases to meninges	髄膜転移	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	0	0	1 (0.6)	0	0	0

表 2.7.4-22　　進行期患者における最後の治験薬投与後 30 日以内の死亡及び治験薬と関連のある死亡の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
Reason(s) for Death[a]	**死亡理由 [a]**	**All Deaths n (%)**	**Treatment -related Deaths n (%)**	**All Deaths n (%)**	**Treatment -related Deaths n (%)**	**All Deaths n (%)**	**Treatment -related Deaths n (%)**
Traumatic intracranial haemorrhage	外傷性頭蓋内出血	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Zygomycosis	接合真菌症	1 (4.5)	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.7.15. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

a A patient may have had more than 1 reason for death recorded; therefore the number of reasons is greater than number patients with death.

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

(1)　重篤な治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

全 3 試験における発現率 10%以上の全グレード又は発現率 2%以上のグレード 3 以上の重篤な TEAE の SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）を表 2.7.4-23（難治性の Ph+白血病患者の全被験者），表 2.7.4-24（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-25（進行期患者）に示す。

重篤な TEAE の発現率は AP24534-07-101 試験（77%）で最も高く，次いで AP24534-10-201 試験（62%），AP24534-11-106 試験（43%）であった。この違いの理由として，3 試験で追跡調査期間が異なることが考えられた。大部分の重篤な TEAE の重症度はグレード 3 以上であった。PT 別では大部分の重篤な TEAE の発現率は 10%以下であった。全 3 試験で最も発現率の高かった重篤な有害事象の SOC 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（36.9%）で最も高かった。全 3 試験でよくみられた重篤な TEAE（全 3 試験の被験者全体で発現率が 5%以上）は（2.7.4.7 項，Table 14.3.2.4.1），肺炎，膵炎及び発熱であった。AP24534-11-106 試験では，肺炎，膵炎及び血小板数減少の重篤な TEAE の発現はなかった。

重篤な有害事象の発現率は，予想されたとおり，CP-CML 患者に比べて進行期患者で高かった。AP24534-07-101 試験では，「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現率が CP-CML 患者（23.3%）に比べて進行期患者（63.6%）で高かったが，AP24534-11-106 試験の進行期患者では「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。この理由として，進行期患者では，好中球減少症の発現率が高いことが考えられた。

各試験の病期（AP-CML，BP-CML，Ph+ ALL）別のすべての重篤な TEAE の発現例数及び発現率を付録（2.7.4.7 項）に示す。

重篤な TEAE の一覧を付録（2.7.4.7 項）に，重篤な TEAE の叙述を 2.7.6「個々の試験のまとめ」に示す。

表 2.7.4-23　難治性の Ph+患者全被験者における発現率 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（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/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)
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（嚢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

＜2.7.4.7 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].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Ph+=Philadelphia chromosome positive

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

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

表 2.7.4-24　CP-CML 患者における発現率 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（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	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		29 (67.4)	27 (62.8)	145 (53.7)	127 (47.0)	8 (47.1)	8 (47.1)
Cardiac disorders	心臓障害	11 (25.6)	10 (23.3)	38 (14.1)	33 (12.2)	3 (17.6)	3 (17.6)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	4 (9.3)	4 (9.3)	10 (3.7)	10 (3.7)	2 (11.8)	2 (11.8)
Atrial fibrillation	心房細動	4 (9.3)	3 (7.0)	10 (3.7)	8 (3.0)	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (2.3)	0	7 (2.6)	7 (2.6)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (27.9)	9 (20.9)	39 (14.4)	33 (12.2)	1 (5.9)	1 (5.9)
Pancreatitis	膵炎	3 (7.0)	1 (2.3)	18 (6.7)	18 (6.7)	0	0
Abdominal pain	腹痛	4 (9.3)	4 (9.3)	10 (3.7)	7 (2.6)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	10 (23.3)	10 (23.3)	32 (11.9)	27 (10.0)	4 (23.5)	4 (23.5)
Pneumonia	肺炎	3 (7.0)	3 (7.0)	12 (4.4)	11 (4.1)	0	0
Vascular disorders	血管障害	3 (7.0)	3 (7.0)	29 (10.7)	21 (7.8)	0	0
Hypertension	高血圧	1 (2.3)	1 (2.3)	7 (2.6)	6 (2.2)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (4.7)	2 (4.7)	6 (2.2)	5 (1.9)	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（嚢胞およびポリープを含む）	6 (14.0)	5 (11.6)	19 (7.0)	13 (4.8)	1 (5.9)	1 (5.9)
Neoplasm progression	新生物進行	2 (4.7)	1 (2.3)	7 (2.6)	7 (2.6)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.4.2. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

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

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

表 2.7.4-25　進行期患者における発現率 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（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	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		21 (95.5)	19 (86.4)	132 (73.7)	116 (64.8)	7 (38.9)	4 (22.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	14 (63.6)	12 (54.5)	55 (30.7)	49 (27.4)	0	0
Pneumonia	肺炎	4 (18.2)	4 (18.2)	17 (9.5)	15 (8.4)	0	0
Sepsis	敗血症	3 (13.6)	3 (13.6)	6 (3.4)	6 (3.4)	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	3 (13.6)	3 (13.6)	3 (1.7)	3 (1.7)	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（嚢胞およびポリープを含む）	3 (13.6)	2 (9.1)	42 (23.5)	37 (20.7)	2 (11.1)	2 (11.1)
Neoplasm progression	新生物進行	2 (9.1)	2 (9.1)	31 (17.3)	30 (16.8)	2 (11.1)	2 (11.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (22.7)	4 (18.2)	32 (17.9)	23 (12.8)	0	0
Pancreatitis	膵炎	3 (13.6)	3 (13.6)	7 (3.9)	6 (3.4)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	7 (31.8)	6 (27.3)	26 (14.5)	23 (12.8)	2 (11.1)	2 (11.1)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	4 (18.2)	3 (13.6)	12 (6.7)	12 (6.7)	1 (5.6)	1 (5.6)
Anaemia	貧血	0	0	9 (5.0)	6 (3.4)	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	0	0	5 (2.8)	5 (2.8)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	2 (9.1)	2 (9.1)	25 (14.0)	18 (10.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	6 (3.4)	4 (2.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
Cardiac failure	心不全	0	0	6 (3.4)	6 (3.4)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (27.3)	3 (13.6)	20 (11.2)	10 (5.6)	2 (11.1)	0
Pyrexia	発熱	6 (27.3)	2 (9.1)	12 (6.7)	3 (1.7)	2 (11.1)	0
Investigations	臨床検査	3 (13.6)	3 (13.6)	19 (10.6)	17 (9.5)	1 (5.6)	1 (5.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (4.5)	1 (4.5)	10 (5.6)	10 (5.6)	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (4.5)	1 (4.5)	4 (2.2)	4 (2.2)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (9.1)	2 (9.1)	9 (5.0)	6 (3.4)	0	0
Bone pain	骨痛	2 (9.1)	2 (9.1)	4 (2.2)	3 (1.7)	0	0

表 2.7.4-25　進行期患者における発現率 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（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 = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
		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 (%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (9.1)	2 (9.1)	6 (3.4)	3 (1.7)	1 (5.6)	1 (5.6)
Renal failure acute	急性腎不全	2 (9.1)	2 (9.1)	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (5.6)	1 (5.6)

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.4.3. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted] ＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥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)　治験薬と関連のある重篤な有害事象

全 3 試験における発現率 10%以上の全グレード又は発現率 2%以上のグレード 3 以上の治験薬と関連のある重篤な有害事象の SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）を表 2.7.4-26（難治性の Ph+白血病患者の全被験者），表 2.7.4-27（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-28（進行期患者）に示す。

全体的に，各試験の治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現率は約 25%～30%であり，3 試験で同程度であった。大部分の治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現率は低く，発現率 10%以上の全グレード又は発現率 2%以上のグレード 3 以上に該当する事象は，全被験者及び CP-CML 患者では膵炎及び急性心筋梗塞/心筋梗塞であり，進行期患者では膵炎，血小板数減少及び発熱性好中球減少症であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現率は，予想されたとおり，CP-CML 患者に比べて進行期患者で高かった。

各試験の病期（AP-CML，BP-CML，Ph+ ALL）別のすべての治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現例数及び発現率を付録（2.7.4.7 項）に示す。

表 2.7.4-26　　難治性の Ph+患者全被験者における発現率 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重篤な有害事象の発現例数及び発現率（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	
System Organ Class Preferred Term[a]	**器官別大分類 基本語**	**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		17 (26.2)	14 (21.5)	137 (30.5)	114 (25.4)	11 (31.4)	10 (28.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (12.3)	6 (9.2)	40 (8.9)	34 (7.6)	0	0
Pancreatitis	膵炎	6 (9.2)	4 (6.2)	24 (5.3)	23 (5.1)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	5 (7.7)	4 (6.2)	31 (6.9)	26 (5.8)	4 (11.4)	4 (11.4)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	2 (3.1)	2 (3.1)	7 (1.6)	7 (1.6)	3 (8.6)	3 (8.6)

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.5.1. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Ph+=Philadelphia chromosome positive

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

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

表 2.7.4-27　CP-CML 患者における発現率 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重篤な有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
System Organ Class Preferred Term[a]	**器官別大分類 基本語**	**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		13 (30.2)	10 (23.3)	83 (30.7)	72 (26.7)	6 (35.3)	6 (35.3)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (11.6)	4 (9.3)	23 (8.5)	19 (7.0)	3 (17.6)	3 (17.6)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	2 (4.7)	2 (4.7)	5 (1.9)	5 (1.9)	2 (11.8)	2 (11.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (9.3)	2 (4.7)	27 (10.0)	25 (9.3)	0	0
Pancreatitis	膵炎	3 (7.0)	1 (2.3)	17 (6.3)	17 (6.3)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.5.2. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

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

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

表 2.7.4-28　進行期患者における発現率 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重篤な有害事象の発現例数及び発現率（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 = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
		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		4 (18.2)	4 (18.2)	54 (30.2)	42 (23.5)	5 (27.8)	4 (22.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (18.2)	4 (18.2)	13 (7.3)	9 (5.0)	0	0
Pancreatitis	膵炎	3 (13.6)	3 (13.6)	7 (3.9)	6 (3.4)	0	0
Investigations	臨床検査	0	0	13 (7.3)	11 (6.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	5 (2.8)	5 (2.8)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	10 (5.6)	9 (5.0)	1 (5.6)	1 (5.6)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	4 (2.2)	4 (2.2)	1 (5.6)	1 (5.6)

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.5.3. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

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

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

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

(1)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った TEAE 及び治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の SOC 別及び PT 別の要約を表 2.7.4-29（難治性の Ph+白血病患者の全被験者），表 2.7.4-30（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-31（進行期患者）に示す。

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%であり，そのうち約半数が治験薬と関連ありと判断され，その発現率は 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 3 試験の病期別の投与中止に至った有害事象の発現率は, CP-CML 患者で 18.8%（62/330 例），進行期患者で 23.3%（51/219 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は AP24534-07-101 試験で他の 2 試験に比べて高く，この理由として進行期患者の中止及び追跡調査期間が長かったことが考えられた。

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（21/549 例，3.8%）であった。新生物進行又は新生物進行に関連する事象の有害事象により投与中止した被験者では，治験責任医師の判断により，投与中止の理由を有害事象ではなく病勢進行とされた。しかし，新生物進行及び他の疾患関連の事象がみられた 18 例では，投与中止の理由を病勢進行ではなく有害事象とし

て報告された。被験者の内訳の表 2.7.4-5 では，これらの被験者は主な中止理由を病勢進行として集計された。

投与中止に至った有害事象を発現した被験者の叙述は，各試験の CSR（モジュール 5; AP24534-07-101 試験 CSR 14.3.3 項：添付資料番号 5.3.5.2-2，AP24534-10-201 試験 CSR 14.3.3 項：添付資料番号 5.3.5.2-4，AP24534-11-106 試験 CSR 14.3.3 項：添付資料番号 5.3.5.2-3）を参照のこと。

表 2.7.4-29　　難治性の Ph+患者全被験者における投与中止に至った TEAE 及び治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現率（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	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)
Number of patients with at least 1 event		21 (32.3)	10 (15.4)	86 (19.2)	49 (10.9)	6 (17.1)	3 (8.6)
Investigations	臨床検査	5 (7.7)	3 (4.6)	26 (5.8)	24 (5.3)	1 (2.9)	1 (2.9)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	20 (4.5)	19 (4.2)	1 (2.9)	1 (2.9)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.2)	0	0	0
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltr-ansferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	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（嚢胞およびポリープを含む）	3 (4.6)	0	21 (4.7)	0	3 (8.6)	0
Neoplasm progression	新生物進行	2 (3.1)	0	14 (3.1)	0	2 (5.7)	0
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	0	0	2 (0.4)	0	0	0
Acute lymphocytic leukaemia recurrent	再発急性リンパ性白血病	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Blast cell crisis	芽球発症	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Blast crisis in myelogenous leukaemia	骨髄性白血病の芽球発症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Colon cancer	結腸癌	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Large cell lung cancer recurrent	再発肺大細胞癌	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Laryngeal squamous cell carcinoma	喉頭扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (2.9)	0
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	0	0	1 (0.2)	0	0	0

表 2.7.4-29　難治性のPh+患者全被験者における投与中止に至ったTEAE及び治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現率（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	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (4.6)	2 (3.1)	10 (2.2)	6 (1.3)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (1.5)	0	1 (0.2)	0	0	0
Headache	頭痛	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	1 (1.5)	0	0	0	0	0
IVth nerve paralysis	第4脳神経麻痺	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Loss of consciousness	意識消失	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	3 (4.6)	2 (3.1)	7 (1.6)	7 (1.6)	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (1.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Cardiomyopathy	心筋症	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (1.5)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.2)	0	6 (1.3)	3 (0.7)	0	0
Pyrexia	発熱	4 (6.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
Asthenia	無力症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Multi-organ failure	多臓器不全	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Pain	疼痛	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	0	0	1 (0.2)	0	0	0

表 2.7.4-29　難治性のPh+患者全被験者における投与中止に至ったTEAE及び治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現率（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	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (3.1)	0	8 (1.8)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	3 (0.7)	0	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	2 (0.4)	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Eye infection staphylococcal	ブドウ球菌性眼感染	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Haematoma infection	血腫感染	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Zygomycosis	接合真菌症	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (3.1)	0	4 (0.9)	2 (0.4)	1 (2.9)	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	2 (0.4)	0	0	0
Anaemia	貧血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	0	0	0	1 (2.9)	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Vascular disorders	血管障害	3 (4.6)	2 (3.1)	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
Angiopathy	血管障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Hypotension	低血圧	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Visceral arterial ischaemia	内臓動脈虚血	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (3.1)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Bone pain	骨痛	2 (3.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (1.5)	0	1 (0.2)	0	2 (5.7)	1 (2.9)
Renal failure acute	急性腎不全	0	0	1 (0.2)	0	1 (2.9)	0
Renal failure	腎不全	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Eye disorders	眼障害	2 (3.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Eye pain	眼痛	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Pupil fixed	固定瞳孔	1 (1.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-29　難治性のPh+患者全被験者における投与中止に至ったTEAE及び治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現率（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	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Vision blurred	霧視	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (3.1)	2 (3.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Pancreatitis	膵炎	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Intestinal ischaemia	腸管虚血	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
Exfoliative rash	剥脱性発疹	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Petechiae	点状出血	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Hepatic failure	肝不全	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)

＜2.7.4.7 Table 14.3.5.1. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

Ph+=Philadelphia chromosome positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

表 2.7.4-30　CP-CML 患者における投与中止に至った TEAE 及び治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
		All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)
Number of patients with at least 1 event		11 (25.6)	7 (16.3)	49 (18.1)	39 (14.4)	2 (11.8)	1 (5.9)
Investigations	臨床検査	2 (4.7)	1 (2.3)	19 (7.0)	19 (7.0)	1 (5.9)	1 (5.9)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	14 (5.2)	14 (5.2)	1 (5.9)	1 (5.9)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (2.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Gamma-glutamyltr-ansferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	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（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.3)	0	7 (2.6)	0	1 (5.9)	0
Neoplasm progression	新生物進行	1 (2.3)	0	3 (1.1)	0	0	0
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	0	0	2 (0.7)	0	0	0
Colon cancer	結腸癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Large cell lung cancer recurrent	再発肺大細胞癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Laryngeal squamous cell carcinoma	喉頭扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (5.9)	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (4.7)	2 (4.7)	7 (2.6)	6 (2.2)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Headache	頭痛	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
IVth nerve paralysis	第 4 脳神経麻痺	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	2 (4.7)	2 (4.7)	5 (1.9)	5 (1.9)	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (2.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0

表 2.7.4-30　CP-CML 患者における投与中止に至った TEAE 及び治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
Cardiomyopathy	心筋症	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Pain	疼痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Pyrexia	発熱	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	2 (4.7)	2 (4.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Angiopathy	血管障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
Visceral arterial ischaemia	内臓動脈虚血	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	3 (1.1)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	2 (0.7)	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Pancreatitis	膵炎	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (2.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Anaemia	貧血	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	1 (2.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-30　　CP-CML 患者における投与中止に至った TEAE 及び治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Pleural effusion	胸水	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Exfoliative rash	剥脱性発疹	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.5.2. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, TEAE= treatment-emergent adverse event

表 2.7.4-31　進行期患者における投与中止に至った TEAE 及び治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)
Number of patients with at least 1 event		10 (45.5)	3 (13.6)	37 (20.7)	10 (5.6)	4 (22.2)	2 (11.1)
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）	2 (9.1)	0	14 (7.8)	0	2 (11.1)	0
Neoplasm progression	新生物進行	1 (4.5)	0	11 (6.1)	0	2 (11.1)	0
Acute lymphocytic leukaemia recurrent	再発急性リンパ性白血病	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Blast cell crisis	芽球発症	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Blast crisis in myelogenous leukaemia	骨髄性白血病の芽球発症	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Investigations	臨床検査	3 (13.6)	2 (9.1)	7 (3.9)	5 (2.8)	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	6 (3.4)	5 (2.8)	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (0.6)	0	0	0
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (9.1)	0	5 (2.8)	0	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	2 (1.1)	0	0	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Eye infection staphylococcal	ブドウ球菌性眼感染	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Haematoma infection	血腫感染	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Zygomycosis	接合真菌症	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (9.1)	0	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (5.6)	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	2 (1.1)	0	0	0
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

表 2.7.4-31　進行期患者における投与中止に至った TEAE 及び治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13.6)	0	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0
Pyrexia	発熱	3 (13.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Asthenia	無力症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Multi-organ failure	多臓器不全	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (4.5)	0	3 (1.7)	0	0	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (4.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Loss of consciousness	意識消失	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (4.5)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (9.1)	0	1 (0.6)	0	0	0
Bone pain	骨痛	2 (9.1)	0	1 (0.6)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (0.6)	0	2 (11.1)	1 (5.6)
Renal failure acute	急性腎不全	0	0	1 (0.6)	0	1 (5.6)	0
Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Eye disorders	眼障害	2 (9.1)	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Pupil fixed	固定瞳孔	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (4.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Petechiae	点状出血	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

表 2.7.4-31　進行期患者における投与中止に至った TEAE 及び治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
Intestinal ischaemia	腸管虚血	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Hepatic failure	肝不全	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Vascular disorders	血管障害	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (4.5)	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.5.3. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

TEAE= treatment-emergent adverse event

(2)　減量に至った有害事象

発現率 10%以上の減量に至った TEAE 及び発現率 2%以上の治験薬と関連のある減量に至った有害事象の要約を表 2.7.4-32（難治性の Ph+白血病患者の全被験者），表 2.7.4-33（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-34（進行期患者）に示す。

減量に至った有害事象の発現率は，AP24534-07-101 試験で 24.6%，AP24534-10-201 試験で 52.3%，AP24534-11-106 試験で 22.9%であった。第 I 相試験（AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験）と第 II 相試験（AP24534-10-201 試験）との減量に至った有害事象の発現率の違いの理由として，第 I 相試験では開始用量が 45 mg（第 II 相試験開始用量）未満の被験者を含んでいることが考えられた。

CP-CML 患者では，全 3 試験の減量に至った有害事象の発現率は 56.7%（187/330 例）であった。CP-CML 患者における各試験での減量に至った有害事象の発現率は，AP24534-07-101 試験で 30.2%，AP24534-10-201 試験で 62.2%，AP24534-11-106 試験で 35.3%であった。進行期患者では，全 3 試験の減量に至った有害事象の発現率は 32.9%（72/219 例）であった。進行期患者における各試験での減量に至った有害事象の発現率は，AP24534-07-101 試験で 13.6%，AP24534-10-201 試験で 37.4%，AP24534-11-106 試験で 11.1%であった。進行期患者で減量に至った有害事象の発現率が低い主な理由として，進行期患者では，有害事象がみられたとしても投与された用量での投与継続に対する高い忍容性のもと，治験責任医師の判断により用量強度を最大となるよう試みられたこと，並びに投与期間が短いことが考えられた。AP24534-10-201 試験では開始用量が 45 mg であり，開始用量が 45 mg 未満の被験者が含まれる用量漸増試験である AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験に比べて減量の頻度が高いことが考えられた。

最もよくみられた減量に至った有害事象は，血小板数減少，リパーゼ増加，好中球数減少，発

疹及び膵炎であった。

表 2.7.4-32　難治性の Ph+患者全被験者における発現率 10%以上の減量に至った TEAE 及び発現率 2%以上の治験薬と関連のある減量に至った有害事象の発現例数及び発現率（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	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)
Number of patients with at least 1 event		16 (24.6)	16 (24.6)	235 (52.3)	215 (47.9)	8 (22.9)	8 (22.9)
Investigations	臨床検査	11 (16.9)	11 (16.9)	124 (27.6)	115 (25.6)	5 (14.3)	5 (14.3)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (4.6)	3 (4.6)	75 (16.7)	72 (16.0)	4 (11.4)	4 (11.4)
Lipase increased	リパーゼ増加	5 (7.7)	5 (7.7)	30 (6.7)	27 (6.0)	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (3.1)	2 (3.1)	23 (5.1)	22 (4.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	1 (1.5)	10 (2.2)	10 (2.2)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (3.1)	2 (3.1)	41 (9.1)	41 (9.1)	1 (2.9)	1 (2.9)
Rash	発疹	1 (1.5)	1 (1.5)	20 (4.5)	20 (4.5)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (1.5)	1 (1.5)	41 (9.1)	35 (7.8)	1 (2.9)	1 (2.9)
Pancreatitis	膵炎	1 (1.5)	1 (1.5)	18 (4.0)	18 (4.0)	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	0	18 (4.0)	16 (3.6)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.5.4. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, Ph+=Philadelphia chromosome positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and treatment-related AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across studies.

表 2.7.4-33　CP-CML 患者における発現率 10%以上の減量に至った TEAE 及び発現率 2%以上の治験薬と関連のある減量に至った有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)
Number of patients with at least 1 event		13 (30.2)	13 (30.2)	168 (62.2)	156 (57.8)	6 (35.3)	6 (35.3)
Investigations	臨床検査	9 (20.9)	9 (20.9)	81 (30.0)	76 (28.1)	3 (17.6)	3 (17.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (7.0)	3 (7.0)	53 (19.6)	52 (19.3)	3 (17.6)	3 (17.6)
Lipase increased	リパーゼ増加	4 (9.3)	4 (9.3)	16 (5.9)	15 (5.6)	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (4.7)	2 (4.7)	12 (4.4)	11 (4.1)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (4.7)	2 (4.7)	33 (12.2)	33 (12.2)	1 (5.9)	1 (5.9)
Rash	発疹	1 (2.3)	1 (2.3)	16 (5.9)	16 (5.9)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	33 (12.2)	28 (10.4)	1 (5.9)	1 (5.9)
Abdominal pain	腹痛	0	0	16 (5.9)	14 (5.2)	0	0
Pancreatitis	膵炎	0	0	13 (4.8)	13 (4.8)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.5.5. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and treatment-related AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across studies.

表 2.7.4-34　　進行期患者における発現率 10%以上の減量に至った TEAE 及び発現率 2%以上の治験薬と関連のある減量に至った有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)	All n (%)	Treatment related n (%)
Number of patients with at least 1 event		3 (13.6)	3 (13.6)	67 (37.4)	59 (33.0)	2 (11.1)	2 (11.1)
Investigations	臨床検査	2 (9.1)	2 (9.1)	43 (24.0)	39 (21.8)	2 (11.1)	2 (11.1)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	22 (12.3)	20 (11.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (4.5)	1 (4.5)	14 (7.8)	12 (6.7)	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	0	11 (6.1)	11 (6.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	1 (4.5)	4 (2.2)	4 (2.2)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	1 (4.5)	4 (2.2)	4 (2.2)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (4.5)	1 (4.5)	8 (4.5)	7 (3.9)	0	0
Pancreatitis	膵炎	1 (4.5)	1 (4.5)	5 (2.8)	5 (2.8)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.5.6. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted] ＞

AE=adverse event, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and treatment-related AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across studies.

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

(1)　有害事象のカテゴリー

ポナチニブ又は TKI 投与時の臨床的に重要な特定の事象のカテゴリーとして，個々の PT 別では発現頻度が比較的低いものの，カテゴリー全体としては高頻度に発現する有害事象のカテゴリーを選択した。本報告では，血管閉塞性事象，心不整脈，心不全，高血圧，肝毒性，膵炎及び膵酵素増加，出血，体液貯留，骨髄抑制，皮膚及び皮下組織事象，感染症及び寄生虫症，腫瘍崩壊症候群に分類される有害事象について示した。有害事象のカテゴリーの詳細は 2.7.4.1.1.4 項を参照のこと。上記の各カテゴリーに含まれる有害事象（PT）選択の MedDRA による検索方法について 2.7.4.1.1.4 項に示す。

(a)　血管閉塞性事象

ポナチニブが投与された被験者に動脈及び静脈の閉塞性事象（血管閉塞性事象と総称）が報告され，重要な特定されたリスク及び詳細な検討を要する注目すべき有害事象と判断された。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更に心血管，脳血管又は末梢血管の閉塞性事象に分類された。

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験における血管閉塞性事象の発現に関わるベースラインのリスクファクターを表 2.7.4-35 に示す。リスクファクターは次の 3 つに分類された。

- 心血管リスクファクター：高血圧，糖尿病，高コレステロール血症，肥満及び年齢
- 心疾患の既往歴：虚血性及び虚血性以外
- 心血管以外の他のリスクファクター：血管閉塞性事象に関する多変量解析の reduced model で特定されたリスクファクターである，診断からの期間，TKI による前治療の回数，ポナチニブの用量強度（完全な報告書は Ariad 社報告 ARP452 Table 5-3 : 添付資料番号 5.3.5.3-2 を参照のこと）

これらのリスクファクターについて，各試験で症例報告書（CRF）に記録された既往歴も含めて解析した。家族歴及び喫煙歴など，CRF に記録されなかった他の心血管リスクファクターについては，情報が得られていない。

AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験のいずれも，ベースライン時に心疾患（虚血性及び虚血性以外）の既往歴を有する被験者の割合が AP24534-11-106 試験に比べて高かった。肥満被験者は AP24534-11-106 試験では組み入れられなかったが, AP24534-07-101 試験でベースライン時に肥満であった被験者の割合は 24.3%，AP24534-10-201 試験では 36.9%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，AP24534-11-106 試験（2.9%）に比べて AP24534-07-101 試験（10.8%）及び AP24534-10-201 試験（12.7%）で高かった。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の既往歴を有する被験者の割合は，いずれも AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験に比べて AP24534-10-201 試験で低かった。ポナチニブ投与時の一部の安全性の結果と用量強度との関連について統合解析を行った結果，ポナチニブの用量のほか，虚血性事象の既往歴及び年齢で動脈の血管閉塞性事象の発現と強い関連がみられた（Ariad 社報告 ARP452 : 添付資料番号 5.3.5.3-2）。糖尿病の既往歴は強い一変量のリスクファクターであったが，多変量解析では強い関連がみられなかった。したがって，AP24534-11-106 試験では，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べて, 虚血性心疾患の既往歴及び糖尿病の既往歴を有する被験者が少なく，年齢はわずかにしか高くなかったことより，ポナチニブ投与時の血管閉塞性事象の発現に対するベースラインのリスクが低いと考えられた。

表 2.7.4-35　血管閉塞性事象に対する既存のリスクファクター（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

Risk Factor	AP24534-07-101 N = 65 n (%)	AP24534-10-201 N = 449 n (%)	AP24534-11-106 N = 35 n (%)
Cardiovascular Risk Factors, According to Medical History			
Hypertension, n (%)	33 (50.8)	159 (35.4)	16 (45.7)
Diabetes, n (%)	7 (10.8)	57 (12.7)	1 (2.9)
Hypercholesterolemia, n (%)	21 (32.3)	95 (21.2)	11 (31.4)
Obesity [a], n (%)	24 (36.9)	109 (24.3)	0
No cardiovascular risk factors, n (%)	19 (29.2)	213 (47.4)	14 (40.0)
Age, years			
Median (range)	55 (26-85)	59 (18-94)	62 (30-77)
≥ 65 years of age, n (%)	22 (33.8)	155 (34.5)	13 (37.1)
Medical History of Cardiac Disease			
Ischemic cardiac disease, n (%)	6 (9.2)	57 (12.7)	2 (5.7)
Non-ischemic cardiac disease, n (%)	31 (47.7)	148 (33.0)	5 (14.3)
Other Non-Cardiovascular Risk factors from Multivariate Analyses of Vascular Occlusive Events [b]			
Time since diagnosis (years)			
Median (range)	6.5 (0.8-23.5)	6.1 (0.3-28.0)	2.1 (0.2-25.6)
≥10 years, n (%)	16 (24.6)	137 (30.5)	8 (22.9)
Number of prior TKIs			
Median (range)	3 (1-6)	3 (1-5)	2 (1-3)
≥2, n (%)	61 (93.8)	418 (93.1)	30 (85.7)
≥3, n (%)	40 (61.5)	262 (58.4)	11 (31.4)
Median ponatinib dose intensity (mg/day)	29.4	36.2	36.0

＜2.7.4.7 Table 14.3.5.19. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

TKI = tyrosine kinase inhibitor

a　Obesity from Medical History or Baseline BMI ≥30 kg/m^2

b　ARP452

全グレード及びグレード 3 以上の血管閉塞性事象の要約を表 2.7.4-36（難治性の Ph+患者の全被験者），表 2.7.4-37（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-38（進行期患者）に示す。

血管閉塞性事象を 1 件以上発現した被験者の割合は，試験開始からの期間に従い上昇し，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，曝露期間の増加とともに血管閉塞性事象の蓄積がみられた。3 試験のいずれにおいても発現した血管閉塞性事象のほとんどは動脈の血管閉塞性事象であり，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%，AP24534-11-106 試験で 14.3%であった。静脈の血管閉塞性事象の発現率は AP24534-07-101 試験で 4.7%，AP24534-10-201 試験で 4.1%，AP24534-11-106 試験で 0%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，全 3 試験で脳血管又は末梢血管の閉塞性事象に比べて高かった。最もよくみられた血管閉塞性事象（全 3 試験の被験者全体で発現率 2%以上）は，PT 別では狭心症，急性心筋梗塞/心筋梗塞，末梢動脈閉塞性疾患，冠動脈疾患，脳血管発作及び深部静脈血栓症であった。AP24534-11-106 試験では，末梢血管又は静脈の閉塞性事象は認められなかった。全 3 試験で，血管閉塞性事象を発現した被験者の大部分はグレード 3

以上の血管閉塞性事象を 1 件以上発現し，グレード 3 以上の血管閉塞性事象の発現率は，AP24534-07-101 試験で 30.8%，AP24534-10-201 試験で 14.0%，AP24534-11-106 試験で 8.6%であった。グレード 5 の血管閉塞性事象は，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験で合計 5 例報告され，AP24534-11-106 試験では報告されなかった。グレード 5 の血管閉塞性事象の内訳は，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が各 1 例であった。CP-CML 患者及び進行期患者のいずれも，心血管，脳血管及び末梢血管の閉塞性事象による死亡が報告された。

血管閉塞性事象のうち特に動脈の血管閉塞性事象の発現率は，全 3 試験で進行期患者に比べて CP-CML 患者で高く，CP-CML 患者及び進行期患者の血管閉塞性事象の発現率は AP24534-07-101 試験でそれぞれ 39.5%及び 31.8%，AP24534-10-201 試験でそれぞれ 24.8%及び 19.0%，AP24534-11-106 試験でそれぞれ 17.6%及び 11.1%であった。この理由として，ポナチニブの用量強度は進行期患者で概ね高かったが，曝露期間が進行期患者に比べて CP-CML 患者で長かったことが考えられた（表 2.7.4-4）。

血管閉塞性事象発現までの期間の要約を表 2.7.4-39（全被験者），表 2.7.4-40（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-41（進行期患者）に示す。

すべての血管閉塞性事象で，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 316 日，AP24534-10-201 試験で 222 日, AP24534-11-106 試験で 175 日であり, 動脈の血管閉塞性事象については AP24534-07-101 試験で 344 日，AP24534-10-201 試験で 244 日，AP24534-11-106 試験で 175 日であった。静脈の血管閉塞性事象については，AP24534-07-101 試験で 295 日，AP24534-10-201 試験で 161 日であり，AP24534-11-106 試験では静脈の血管閉塞性事象は認められなかった。

日本人を対象とした AP24534-11-106 試験では，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べて血管閉塞性事象の発現率は低かったが，追跡調査期間及び投与期間も他試験に比べて短かった。曝露期間の平均値で補正したところ（表 2.7.4-4），全 3 試験の Ph+患者の被験者全体（CP-CML 患者及び進行期患者）では，投与期間の 1 年あたりの血管閉塞性事象発現率は 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。AP24534-11-106 試験の被験者は動脈の血管閉塞性事象に対するベースラインのリスクが他の 2 試験に比べて低かったことを考慮すると，AP24534-11-106 試験の日本人被験者における実際の血管閉塞性事象発現率は，外国で実施した AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験での発現率と同程度又はそれより高いことが考えられる。ただし，AP24534-11-106 試験の被験者数が少なく，追跡調査期間が短いため，明確な結論を得るのは困難である。

表 2.7.4-36　　難治性の Ph+患者全被験者における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の発現例数及び発現率 （ 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	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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	動脈の血管閉塞性事象	22 (33.8)	19 (29.2)	86 (19.2)	51 (11.4)	5 (14.3)	3 (8.6)
Any Cardiovascular VOE	心血管閉塞性事象	15 (23.1)	12 (18.5)	43 (9.6)	25 (5.6)	4 (11.4)	3 (8.6)
Angina pectoris	狭心症	7 (10.8)	2 (3.1)	19 (4.2)	5 (1.1)	0	0
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)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (1.5)	1 (1.5)	11 (2.4)	9 (2.0)	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	3 (4.6)	3 (4.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.9)	1 (2.9)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.2)	0	0	0
Cardiac discomfort	心不快感	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (2.9)	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Atrial thrombosis	心房血栓症	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Stress cardiomyopathy	ストレス心筋症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Any Cerebrovascular VOE	脳血管閉塞性事象	6 (9.2)	5 (7.7)	33 (7.3)	14 (3.1)	1 (2.9)	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	2 (3.1)	2 (3.1)	9 (2.0)	1 (0.2)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.5)	1 (1.5)	5 (1.1)	4 (0.9)	0	0

表 2.7.4-36　難治性のPh+患者全被験者における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の発現例数及び発現率（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	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (1.5)	1 (1.5)	5 (1.1)	0	0	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	0	4 (0.9)	3 (0.7)	0	0
Aphasia	失語症	1 (1.5)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
Dysarthria	構語障害	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.2)	0	0	0
Hemiparesis	不全片麻痺	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.2)	0	0	0
Brain stem infarction	脳幹梗塞	0	0	0	0	1 (2.9)	0
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Cerebral arteriosclerosis	脳動脈硬化症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Hemiplegia	片麻痺	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Subclavian artery stenosis	鎖骨下動脈狭窄	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Any Peripheral Vascular VOE	末梢血管閉塞性事象	6 (9.2)	4 (6.2)	31 (6.9)	20 (4.5)	0	0
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
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	9 (2.0)	3 (0.7)	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	2 (3.1)	2 (3.1)	5 (1.1)	3 (0.7)	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	0	6 (1.3)	3 (0.7)	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	3 (4.6)	1 (1.5)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	1 (1.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

表 2.7.4-36　難治性の Ph+患者全被験者における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の発現例数及び発現率（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	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Coeliac artery occlusion	腹腔動脈閉塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Embolism arterial	動脈塞栓症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Ischaemic ulcer	虚血性潰瘍	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Mesenteric occlusion	腸間膜閉塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Any Venous VOE	静脈の血管閉塞性事象	3 (4.6)	1 (1.5)	23 (5.1)	14 (3.1)	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (3.1)	0	10 (2.2)	5 (1.1)	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	6 (1.3)	5 (1.1)	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (0.7)	0	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Venoocclusive liver disease	静脈閉塞性肝疾患	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

＜2.7.4.7 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, Ph+ = Philadelphia chromosome positive, VOE = vascular occlusive event

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

表 2.7.4-37　CP-CML 患者における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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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		17 (39.5)	14 (32.6)	67 (24.8)	43 (15.9)	3 (17.6)	2 (11.8)
Any Arterial VOE	動脈の血管閉塞性事象	16 (37.2)	14 (32.6)	61 (22.6)	37 (13.7)	3 (17.6)	2 (11.8)
Any Cardiovascular VOE	心血管閉塞性事象	12 (27.9)	10 (23.3)	27 (10.0)	18 (6.7)	2 (11.8)	2 (11.8)
Angina pectoris	狭心症	5 (11.6)	1 (2.3)	14 (5.2)	5 (1.9)	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	4 (9.3)	4 (9.3)	10 (3.7)	10 (3.7)	2 (11.8)	2 (11.8)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (2.3)	1 (2.3)	7 (2.6)	7 (2.6)	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	3 (7.0)	3 (7.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (0.4)	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Atrial thrombosis	心房血栓症	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
Cardiac discomfort	心不快感	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
Any Cerebrovascular VOE	脳血管閉塞性事象	4 (9.3)	3 (7.0)	27 (10.0)	10 (3.7)	1 (5.9)	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (2.3)	1 (2.3)	7 (2.6)	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.3)	1 (2.3)	5 (1.9)	4 (1.5)	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (2.3)	1 (2.3)	5 (1.9)	0	0	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	0	4 (1.5)	3 (1.1)	0	0
Aphasia	失語症	1 (2.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Hemiparesis	不全片麻痺	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (0.4)	0	0	0

表 2.7.4-37　CP-CML 患者における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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)
Brain stem infarction	脳幹梗塞	0	0	0	0	1 (5.9)	0
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Cerebral arteriosclerosis	脳動脈硬化症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Dysarthria	構語障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Hemiplegia	片麻痺	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Any Peripheral VOE	末梢血管閉塞性事象	5 (11.6)	3 (7.0)	23 (8.5)	15 (5.6)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	3 (7.0)	2 (4.7)	11 (4.1)	9 (3.3)	0	0
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	8 (3.0)	3 (1.1)	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	0	6 (2.2)	3 (1.1)	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (2.3)	1 (2.3)	4 (1.5)	2 (0.7)	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	3 (7.0)	1 (2.3)	0	0	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Ischaemic ulcer	虚血性潰瘍	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Any Venous VOE	静脈の血管閉塞性事象	2 (4.7)	0	11 (4.1)	7 (2.6)	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (4.7)	0	6 (2.2)	3 (1.1)	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.4-37　CP-CML 患者における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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象基本語	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 (%)
Venoocclusive liver disease	静脈閉塞性肝疾患	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.2. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

CML = chronic myeloid leukemia, CP = chronic phase, NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, VOE = vascular occlusive event

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

表 2.7.4-38　進行期患者における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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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		7 (31.8)	6 (27.3)	34 (19.0)	20 (11.2)	2 (11.1)	1 (5.6)
Any Arterial VOE	動脈の血管閉塞性事象	6 (27.3)	5 (22.7)	25 (14.0)	14 (7.8)	2 (11.1)	1 (5.6)
Any Cardiovascular VOE	心血管閉塞性事象	3 (13.6)	2 (9.1)	16 (8.9)	7 (3.9)	2 (11.1)	1 (5.6)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	6 (3.4)	4 (2.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
Angina pectoris	狭心症	2 (9.1)	1 (4.5)	5 (2.8)	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	4 (2.2)	2 (1.1)	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Cardiac discomfort	心不快感	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Stress cardiomyopathy	ストレス心筋症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
Any Cerebrovascular VOE	脳血管閉塞性事象	2 (9.1)	2 (9.1)	6 (3.4)	4 (2.2)	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
Aphasia	失語症	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Dysarthria	構語障害	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
Subclavian artery stenosis	鎖骨下動脈狭窄	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Any Peripheral Vascular VOE	末梢血管閉塞性事象	1 (4.5)	1 (4.5)	8 (4.5)	5 (2.8)	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
Coeliac artery occlusion	腹腔動脈閉塞	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Embolism arterial	動脈塞栓症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

表 2.7.4-38　　進行期患者における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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Mesenteric occlusion	腸間膜閉塞	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Any Venous VOE	静脈の血管閉塞性事象	1 (4.5)	1 (4.5)	12 (6.7)	7 (3.9)	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	4 (2.2)	2 (1.1)	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	4 (2.2)	3 (1.7)	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (4.5)	1 (4.5)	3 (1.7)	0	0	0
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.3. 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 Events, VOE=vascular occlusive event

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

表 2.7.4-39　　難治性の Ph+患者全被験者における血管閉塞性事象の発現までの期間（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
Any VOE, n (%)	24 (36.9)	101 (22.5)	5 (14.3)
Time to initial onset (days)			
Mean (SD)	359.8 (346.2)	304.1 (248.0)	214.8 (132.6)
Median	315.5	222.0	175.0
Min, Max	1 - 1008	3 - 952	94 - 426
Any Arterial VOE, n (%)	22 (33.8)	86 (19.2)	5 (14.3)
Time to initial onset (days)			
Mean (SD)	398.2 (390.7)	317.2 (242.6)	214.8 (132.6)
Median	344.0	243.5	175.0
Min, Max	1 - 1266	3 - 952	94 - 426
Any Cardiovascular VOE, n (%)	15 (23.1)	43 (9.6)	4 (11.4)
Time to initial onset (days)			
Mean (SD)	506.9 (429.7)	275.0 (225.9)	224.8 (151.0)
Median	400.0	222.0	189.5
Min, Max	1 - 1236	9 - 887	94 - 426
Any Cerebrovascular VOE, n (%)	6 (9.2)	33 (7.3)	1 (2.9)
Time to Initial Onset (days)			
Mean (SD)	371.7 (509.5)	476.6 (276.1)	175.0 (NA)
Median	160.5	452.0	175.0
Min, Max	7 - 1330	5 - 975	175 - 175
Any Peripheral Vascular VOE, n (%)	6 (9.2)	31 (6.9)	0
Time to Initial Onset (Days)			
Mean (SD)	670.0 (583.1)	368.9 (233.7)	-
Median	566.5	344.0	-
Min, Max	58 - 1421	3 - 750	-
Any Venous VOE, n (%)	3 (4.6)	23 (5.1)	0
Time to Initial Onset (days)			
Mean (SD)	380.3 (411.7)	299.5 (287.9)	-
Median	295.0	161.0	-
Min, Max	18 - 828	3 - 802	-

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.5_101, 14.3.7.5_201, 14.3.7.5_106. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

max = maximum, min = minimum, Ph+ = Philadelphia chromosome positive, SD = standard deviation, VOE = vascular occlusive event

表 2.7.4-40　　CP-CML 患者における血管閉塞性事象の発現までの期間（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101 N = 43	AP24534-10-201 N = 270	AP24534-11-106 N = 17
Any VOE, n (%)	17 (39.5)	67 (24.8)	3 (17.6)
Time to initial onset (days)			
Mean (SD)	470.2 (349.9)	343.9 (253.1)	231.7 (173.1)
Median	400.0	281.0	175.0
Min, Max	7 - 1008	8 - 952	94 - 426
Any Arterial VOE, n (%)	16 (37.2)	61 (22.6)	3 (17.6)
Time to initial onset (days)			
Mean (SD)	508.5 (400.8)	336.9 (244.4)	231.7 (173.1)
Median	410.0	281.0	175.0
Min, Max	7 - 1266	8 - 952	94 - 426
Any Cardiovascular VOE, n (%)	12 (27.9)	27 (10.0)	2 (11.8)
Time to initial onset (days)			
Mean (SD)	623.9 (399.9)	271.9 (209.2)	260.0 (234.8)
Median	545.0	222.0	260.0
Min, Max	16 - 1236	15 - 833	94 - 426
Any Cerebrovascular VOE, n (%)	4 (9.3)	27 (10.0)	1 (5.9)
Time to Initial Onset (days)			
Mean (SD)	514.8 (589.8)	521.3 (274.3)	175.0 (NA)
Median	361.0	537.0	175.0
Min, Max	7 - 1330	12 - 975	175 - 175
Any Peripheral Vascular VOE, n (%)	5 (11.6)	23 (8.5)	0
Time to Initial Onset (Days)			
Mean (SD)	736.8 (625.8)	391.0 (230.6)	-
Median	797.0	391.0	-
Min, Max	58 - 1421	8 - 750	-
Any Venous VOE, n (%)	2 (4.7)	11 (4.1)	0
Time to Initial Onset (days)			
Mean (SD)	561.5 (376.9)	473.8 (309.2)	-
Median	561.5	604.0	-
Min, Max	295 - 828	62 - 802	-

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.5_101, 14.3.7.5_201, 14.3.7.5_106. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

CML = chronic myeloid leukemia, CP = chronic phase, max = maximum, min = minimum, SD = standard deviation, VOE = vascular occlusive event

表 2.7.4-41　進行期患者における血管閉塞性事象の発現までの期間（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101 N = 22	AP24534-10-201 N = 179	AP24534-11-106 N = 18
Any VOE, n (%)	7 (31.8)	34 (19.0)	2 (11.1)
Time to initial onset (days)			
Mean (SD)	91.7 (120.8)	225.8 (220.6)	189.5 (91.2)
Median	19.0	174.5	189.5
Min, Max	1 - 336	3 - 887	125 - 254
Any Arterial VOE, n (%)	6 (27.3)	25 (14.0)	2 (11.1)
Time to initial onset (days)			
Mean (SD)	104.0 (127.5)	269.0 (236.1)	189.5 (91.2)
Median	58.0	231.0	189.5
Min, Max	1 - 336	3 - 887	125 - 254
Any Cardiovascular VOE, n (%)	3 (13.6)	16 (8.9)	2 (11.1)
Time to initial onset (days)			
Mean (SD)	39.0 (51.0)	280.3 (258.8)	189.5 (91.2)
Median	19.0	218.5	189.5
Min, Max	1 - 97	9 - 887	125 - 254
Any Cerebrovascular VOE, n (%)	2 (9.1)	6 (3.4)	0
Time to Initial Onset (days)			
Mean (SD)	85.5 (94.0)	275.8 (193.3)	-
Median	85.5	273.0	-
Min, Max	19 - 152	5 - 514	-
Any Peripheral Vascular VOE, n (%)	1 (4.5)	8 (4.5)	0
Time to Initial Onset (Days)			
Mean (SD)	336.0 (NA)	305.3 (246.4)	-
Median	336.0	298.5	-
Min, Max	336 - 336	3 - 614	-
Any Venous VOE, n (%)	1 (4.5)	12 (6.7)	0
Time to Initial Onset (days)			
Mean (SD)	18.0 (NA)	139.7 (143.4)	-
Median	18.0	82.0	-
Min, Max	18 - 18	3 - 420	-

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.4. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

max = maximum, min = minimum, SD = standard deviation, VOE = vascular occlusive event

(b)　心不整脈の有害事象

全グレード及びグレード3以上の心不整脈のTEAEの要約を表 2.7.4-42（Ph+患者の全被験者），表 2.7.4-43（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-44（進行期患者）に示す。

Ph+患者の全被験者で心不整脈の 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%であり，グレード 3 以上の事象を 1 件以上発現した被験者の割合は AP24534-07-101 試験で 15.4%，AP24534-10-201 試験で 6.2%，AP24534-11-106 試験で 5.7%であった。グレード 5 の心不整脈の有害事象はいずれも AP24534-10-201 試験で発現し，その内訳は心停止が 3 例（そのうち 1 例は治験薬と関連のある有害事象と判断された）であった。最もよくみられた事象（全 3 試験の被験者全体で発現率 2%以上）は心房細動，頻脈，動悸及び心電図 QT 延長であった。心房細動の発現率は各試験で同程度であったが，頻脈，動悸及び心電図 QT 延長の発現率は，他の 2 試験に比べて AP24534-07-101 試験で高かった。

3 試験における心電図評価データの変化は 2.7.4.4.3 項に示す。

表 2.7.4-42　　難治性の Ph+患者全被験者における全グレード及びグレード 3 以上の心不整脈の TEAE の発現例数及び発現率（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	
		All Grades [a]	Grade 3/4/5 [a]	All Grades [a]	Grade 3/4/5 [a]	All Grades [a]	Grade 3/4/5 [a]
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of patients with at least 1 event		25 (38.5)	10 (15.4)	76 (16.9)	28 (6.2)	5 (14.3)	2 (5.7)
Atrial fibrillation	心房細動	6 (9.2)	3 (4.6)	26 (5.8)	13 (2.9)	4 (11.4)	1 (2.9)
Tachycardia	頻脈	10 (15.4)	2 (3.1)	11 (2.4)	1 (0.2)	0	0
Palpitations	動悸	6 (9.2)	0	9 (2.0)	0	1 (2.9)	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	6 (9.2)	4 (6.2)	6 (1.3)	1 (0.2)	0	0
Bradycardia	徐脈	1 (1.5)	0	7 (1.6)	2 (0.4)	2 (5.7)	0
Syncope	失神	2 (3.1)	2 (3.1)	7 (1.6)	5 (1.1)	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	2 (3.1)	0	5 (1.1)	1 (0.2)	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	2 (3.1)	0	3 (0.7)	0	0	0
Atrial flutter	心房粗動	0	0	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	4 (0.9)	4 (0.9)	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	0	2 (0.4)	0	0	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.9)	1 (2.9)
Heart rate increased	心拍数増加	2 (3.1)	0	0	0	0	0
Heart rate irregular	心拍数不整	1 (1.5)	0	1 (0.2)	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	1 (1.5)	0	1 (0.2)	0	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2 (3.1)	1 (1.5)	0	0	0	0
Atrial tachycardia	心房頻脈	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Conduction disorder	伝導障害	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Extrasystoles	期外収縮	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Loss of consciousness	意識消失	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Sick sinus syndrome	洞不全症候群	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Sinus arrest	洞停止	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (1.5)	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.9. 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 Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

表 2.7.4-43　　CP-CML 患者における全グレード及びグレード 3 以上の心不整脈の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N = 43		AP24534-10-201 N = 270		AP24534-11-106 N = 17	
		All Grades [a]	Grade 3/4/5 [a]	All Grades [a]	Grade 3/4/5 [a]	All Grades [a]	Grade 3/4/5 [a]
Preferred Term	**基本語**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Number of patients with at least 1 event		14 (32.6)	5 (11.6)	41 (15.2)	17 (6.3)	4 (23.5)	2 (11.8)
Atrial fibrillation	心房細動	5 (11.6)	3 (7.0)	15 (5.6)	9 (3.3)	3 (17.6)	1 (5.9)
Palpitations	動悸	4 (9.3)	0	5 (1.9)	0	1 (5.9)	0
Bradycardia	徐脈	1 (2.3)	0	4 (1.5)	2 (0.7)	2 (11.8)	0
Tachycardia	頻脈	4 (9.3)	0	3 (1.1)	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	3 (7.0)	2 (4.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (2.3)	0	5 (1.9)	1 (0.4)	0	0
Syncope	失神	1 (2.3)	1 (2.3)	4 (1.5)	2 (0.7)	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0
Atrial flutter	心房粗動	0	0	2 (0.7)	0	0	0
Heart rate irregular	心拍数不整	1 (2.3)	0	1 (0.4)	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (2.3)	0	1 (0.4)	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	1 (2.3)	0	1 (0.4)	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Atrial tachycardia	心房頻脈	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Conduction disorder	伝導障害	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Heart rate increased	心拍数増加	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Sick sinus syndrome	洞不全症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.10. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

CML = chronic myeloid leukemia, CP = chronic phase, NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

表 2.7.4-44　進行期患者における全グレード及びグレード 3 以上の心不整脈の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N = 22		AP24534-10-201 N = 179		AP24534-11-106 N = 18	
Preferred Term	**基本語**	**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		11 (50.0)	5 (22.7)	35 (19.6)	11 (6.1)	1 (5.6)	0
Tachycardia	頻脈	6 (27.3)	2 (9.1)	8 (4.5)	1 (0.6)	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (4.5)	0	11 (6.1)	4 (2.2)	1 (5.6)	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	3 (13.6)	2 (9.1)	3 (1.7)	0	0	0
Palpitations	動悸	2 (9.1)	0	4 (2.2)	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	4 (2.2)	1 (0.6)	0	0
Syncope	失神	1 (4.5)	1 (4.5)	3 (1.7)	3 (1.7)	0	0
Bradycardia	徐脈	0	0	3 (1.7)	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (4.5)	0	2 (1.1)	0	0	0
Atrial flutter	心房粗動	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Extrasystoles	期外収縮	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Heart rate increased	心拍数増加	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Loss of consciousness	意識消失	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Sinus arrest	洞停止	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (4.5)	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.11. 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 Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

(c) 心不全の有害事象

全グレード及びグレード 3 以上の心不全の TEAE の要約を表 2.7.4-45（Ph+患者の全被験者），表 2.7.4-46（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-47（進行期患者）に示す。

Ph+患者の全被験者で心不全の 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%であり，グレード 3 以上の心不全事象を 1 件以上発現した被験者の割合は AP24534-07-101 試験で 4.6%，AP24534-10-201 試験で 5.3%，AP24534-11-106 試験で 0%であった。グレード 5 の心不全の有害事象はいずれも AP24534-10-201 試験で発現し，その内訳はうっ血性心不全及び心肺不全が各 1 例であった。最もよくみられた事象（全 3 試験の被験者全体で発現率 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。全 3 試験で，心不全事象の発現率は，CP-CML 患者と進行期患者で同程度であった。

3 試験における心エコー評価に基づく駆出率の変化は 2.7.4.4.2 項に示す。

表 2.7.4-45　難治性の Ph+患者全被験者における全グレード及びグレード 3 以上の心不全の TEAE の発現例数及び発現率（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	
Preferred Term	**基本語**	**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		5 (7.7)	3 (4.6)	37 (8.2)	24 (5.3)	1 (2.9)	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (1.5)	1 (1.5)	14 (3.1)	6 (1.3)	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (3.1)	2 (3.1)	11 (2.4)	8 (1.8)	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	11 (2.4)	10 (2.2)	1 (2.9)	0
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (1.5)	0	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (2.9)	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	2 (3.1)	1 (1.5)	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Right ventricular failure	右室不全	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.6. 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 Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

表 2.7.4-46　CP-CML 患者における全グレード及びグレード 3 以上の心不全の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=43		AP24534-10-201 N=270		AP24534-11-106 N=17	
Preferred Term	**基本語**	**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		4 (9.3)	3 (7.0)	21 (7.8)	12 (4.4)	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (4.7)	2 (4.7)	7 (2.6)	5 (1.9)	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (2.3)	1 (2.3)	8 (3.0)	2 (0.7)	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	5 (1.9)	4 (1.5)	0	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	2 (4.7)	1 (2.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.7. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

表 2.7.4-47　進行期患者における全グレード及びグレード 3 以上の心不全の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=22		AP24534-10-201 N=179		AP24534-11-106 N=18	
Preferred Term	**基本語**	**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		1 (4.5)	0	16 (8.9)	12 (6.7)	1 (5.6)	0
Cardiac failure	心不全	0	0	6 (3.4)	6 (3.4)	1 (5.6)	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	0	0	6 (3.4)	4 (2.2)	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	0	4 (2.2)	3 (1.7)	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (4.5)	0	2 (1.1)	0	1 (5.6)	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Right ventricular failure	右室不全	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.8. 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 Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

(d) 高血圧の有害事象

全グレード及びグレード 3 以上の高血圧の TEAE の要約を表 2.7.4-48（Ph+患者の全被験者），表 2.7.4-49（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-50（進行期患者）に示す。

ベースライン時に高血圧の既往歴を有した被験者の割合は，AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験ではそれぞれ 50.8%及び 45.7%で同程度であったが，AP24534-10-201 試験では 35.4%と低かった（表 2.7.4-35）。Ph+患者の全被験者で高血圧の 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。AP24534-11-106 試験では，他の 2 試験に比べて，投与期間及び追跡調査期間が短かったにもかかわらず，高血圧事象の発現率が高かった。グレード 3 以上の高血圧事象を 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 10.0%，AP24534-11-106 試験で 37.1%であった。全 3 試験で，グレード 5 の高血圧事象は認められなかった。CP-CML 患者及び進行期患者の高血圧事象の発現率は，AP24534-07-101 試験でそれぞれ 46.5%及び 31.8%，AP24534-10-201 試験でそれぞれ 30.0%及び 21.8%，AP24534-11-106 試験でそれぞれ 52.9%及び 38.9%であり，全 3 試験で，高血圧事象の発現率は進行期患者に比べて CP-CML 患者で高かった。この理由として，投与期間が進行期患者に比べて CP-CML 患者で長かったことが考えられた。

3 試験におけるバイタルサイン評価に基づく血圧の変化は 2.7.4.4.1 項に示す。

表 2.7.4-48　難治性の Ph+患者全被験者における全グレード及びグレード 3 以上の高血圧の TEAE の発現例数及び発現率（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	
Preferred Term	**基本語**	**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		27 (41.5)	5 (7.7)	120 (26.7)	45 (10.0)	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)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Hyperaldosteronism	高アルドステロン症	0	0	1 (0.2)	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.27. 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 Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

表 2.7.4-49　CP-CML 患者における全グレード及びグレード 3 以上の高血圧の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=43		AP24534-10-201 N=270		AP24534-11-106 N=17	
Preferred Term	**基本語**	**All Grades n (%)**	**Grade 3/4/5 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade 3/4/5 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade 3/4/5 n (%)**
Number of patients with at least 1 event		20 (46.5)	3 (7.0)	81 (30.0)	30 (11.1)	9 (52.9)	7 (41.2)
Hypertension	高血圧	20 (46.5)	3 (7.0)	80 (29.6)	29 (10.7)	9 (52.9)	7 (41.2)
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	0	0	1 (0.4)	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.28. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

表 2.7.4-50　　進行期患者における全グレード及びグレード 3 以上の高血圧の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=22		AP24534-10-201 N=179		AP24534-11-106 N=18	
Preferred Term	**基本語**	**All Grades n (%)**	**Grade 3/4/5 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade 3/4/5 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade 3/4/5 n (%)**
Number of patients with at least 1 event		7 (31.8)	2 (9.1)	39 (21.8)	15 (8.4)	7 (38.9)	6 (33.3)
Hypertension	高血圧	7 (31.8)	2 (9.1)	38 (21.2)	14 (7.8)	7 (38.9)	6 (33.3)
Hyperaldosteronism	高アルドステロン症	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.29. 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 Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

(e) 肝毒性の有害事象

全グレード及びグレード 3 以上の肝毒性の TEAE の要約を表 2.7.4-51（Ph+患者の全被験者），表 2.7.4-52（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-53（進行期患者）に示す。

肝毒性の TEAE の発現率は，全グレード及びより重症度が高い事象で，他の 2 試験に比べて AP24534-11-106 試験で高かった。Ph+患者の全被験者で肝毒性の 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%であり，グレード 3 以上の肝毒性の 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 10.9%，AP24534-11-106 試験で 17.1%であった。3 試験でグレード 5 の肝毒性の有害事象は 1 例に報告され，AP24534-11-106 試験でポナチニブ 30 mg を 3 日間投与された Ph+ALL 患者に発現した肝不全であった（ただし，本被験者はベースライン時の駆出率が 28%であり，重大な又は活動性の心血管疾患の適格性に関する除外基準に合致していた）。治験責任医師は，肝不全と治験薬との因果関係を「明らかに関連あり」と判断した。本被験者に関する詳細な叙述は，CSR を参照のこと（2.7.6「個々の試験のまとめ」AP24534-11-106 試験）。

最もよくみられた事象（全 3 試験の被験者全体で発現率 2%以上）は，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の主に臨床検査評価に基づく事象であった。血中ビリルビン増加を除き，これらの有害事象の発現率は他の 2 試験に比べて AP24534-11-106 試験で高かった。進行期患者及び CP-CML 患者での肝毒性の事象の発現率は，AP24534-07-101 試験でそれぞれ 45.5%及び 30.2%，AP24534-10-201 試験でそれぞれ 29.6%及び 26.7%，AP24534-11-106 試験でそれぞれ 72.2%及び 35.3%であり，全 3 試験で CP-CML 患者に比べて進行期患者で高かった。試験間で肝毒性の有害事象の発現率に大きな違いが認められた理由として，AP24534-11-106 試験の進行期患者での発現率が高かったことが考えられた。CP-CML 患者での肝毒性の有害事象の発現率は，各試験で同程度であった。

Hy’s Law の概念に該当する患者（2009 年の米国 FDA Guidance for Industry において概説された薬剤性肝障害のリスクの高い患者）は，ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超，アルカリホスファターゼが基準値上限の 2 倍未満，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上で，これらの肝機能検査異常の原因が他に認められない患者と定義される。AP24534-11-106 試験で報告されたグレード 5 の肝不全は Hy’s Law の基準に合致し，肝不全の有害事象を発現後の AST 及び ALT はそれぞれ基準値上限の約 246 倍及び 83 倍に達していた。同時に，アルカリホスファターゼは基準値上限未満であり，総ビリルビンは基準値上限の 3 倍であった。本被験者は基礎疾患として心疾患（詳細不明）があり，左室駆出率は 5 ヵ月以内に 54%から低下して，スクリーニング時には 28%であった。本被験者にはポナチニブ投与前にジゴキシン，フロセミド及びスピロノラクトンが投与された。本有害事象の発現と治験薬投与開始との因果関係は否定できないが，臨床状況から，重篤な基礎状態と既存の心疾患が肝不全の発現に関連した可能性がある。

AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では，Hy’s Law の基準に合致する事象は認められなかった。

3 試験における臨床検査値に基づく肝酵素の変化を 2.7.4.3 項に示す。

表 2.7.4-51　難治性の Ph+患者全被験者における全グレード及びグレード 3 以上の肝毒性の TEAE の発現例数及び発現率（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	
Preferred Term	**基本語**	**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		23 (35.4)	5 (7.7)	125 (27.8)	49 (10.9)	19 (54.3)	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 alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	3 (4.6)	0	34 (7.6)	3 (0.7)	5 (14.3)	0
Gamma-glutamyltr-ansferase 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)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (4.6)	0	17 (3.8)	6 (1.3)	1 (2.9)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (1.5)	0	10 (2.2)	1 (0.2)	2 (5.7)	1 (2.9)
Ascites	腹水	0	0	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (2.9)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	4 (0.9)	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	0	0	3 (0.7)	0	0	0
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	0	0	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0
Hepatotoxicity	肝毒性	0	0	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (1.5)	0	0	0	1 (2.9)	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (1.5)	0	1 (0.2)	0	0	0
Ocular icterus	黄疸眼	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Hepatic failure	肝不全	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Hepatic lesion	肝病変	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Hepatitis	肝炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Jaundice	黄疸	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Liver disorder	肝障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Liver palpable subcostal	季肋下肝触知	1 (1.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-51　　難治性のPh+患者全被験者における全グレード及びグレード3以上の肝毒性の TEAE の発現例数及び発現率（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	
Preferred Term	**基本語**	**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 (%)**
Protein C decreased	プロテイン C 減少	0	0	0	0	1 (2.9)	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.15. 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 Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

表 2.7.4-52　CP-CML 患者における全グレード及びグレード 3 以上の肝毒性の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=43		AP24534-10-201 N=270		AP24534-11-106 N=17	
Preferred Term	**基本語**	**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		13 (30.2)	3 (7.0)	72 (26.7)	25 (9.3)	6 (35.3)	2 (11.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (20.9)	3 (7.0)	44 (16.3)	12 (4.4)	3 (17.6)	1 (5.9)
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 (14.0)	1 (2.3)	38 (14.1)	6 (2.2)	3 (17.6)	1 (5.9)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	3 (7.0)	0	22 (8.1)	1 (0.4)	2 (11.8)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	19 (7.0)	7 (2.6)	2 (11.8)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	2 (4.7)	0	6 (2.2)	1 (0.4)	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	6 (2.2)	1 (0.4)	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	3 (1.1)	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	3 (1.1)	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	0	0	2 (0.7)	0	0	0
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Ascites	腹水	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	0	1 (5.9)	0
Hepatomegaly	肝腫大	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Hepatotoxicity	肝毒性	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Ocular icterus	黄疸眼	0	0	1 (0.4)	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.16. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

表 2.7.4-53　進行期患者における全グレード及びグレード 3 以上の肝毒性の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

Preferred Term	基本語	AP24534-07-101 N=22		AP24534-10-201 N=179		AP24534-11-106 N=18	
		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		10 (45.5)	2 (9.1)	53 (29.6)	24 (13.4)	13 (72.2)	4 (22.2)
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 (27.3)	2 (9.1)	27 (15.1)	10 (5.6)	6 (33.3)	1 (5.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (18.2)	2 (9.1)	29 (16.2)	8 (4.5)	5 (27.8)	1 (5.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	11 (6.1)	4 (2.2)	7 (38.9)	2 (11.1)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	12 (6.7)	2 (1.1)	3 (16.7)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (4.5)	0	11 (6.1)	5 (2.8)	1 (5.6)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (4.5)	0	4 (2.2)	0	2 (11.1)	1 (5.6)
Ascites	腹水	0	0	4 (2.2)	0	1 (5.6)	0
Hepatotoxicity	肝毒性	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (4.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Hepatic failure	肝不全	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Hepatic lesion	肝病変	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Hepatitis	肝炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Jaundice	黄疸	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Liver disorder	肝障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Liver palpable subcostal	季肋下肝触知	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Ocular icterus	黄疸眼	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Protein C decreased	プロテインC減少	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.17. 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 Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

(f)　膵炎及び膵酵素増加の有害事象

膵炎は，第 I 相試験の AP24534-07-101 試験で DLT として確認された。全グレード及びグレード 3 以上の膵炎及び膵酵素増加の TEAE の要約を表 2.7.4-54（Ph+患者の全被験者），表 2.7.4-55（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-56（進行期患者）に示す。

Ph+患者の全被験者で膵関連の 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%であり，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 AP24534-07-101 試験で 16.9%，AP24534-10-201 試験で 15.8%，AP24534-11-106 試験で 20.0%であった。グレード 5 の膵関連事象は報告されなかった。最もよくみられた膵関連事象はリパーゼ増加であった。膵酵素増加の発現率は，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験で高かったが，AP24534-11-106 試験では臨床的な膵炎の発現はなく，AP24534-07-101 試験では 9 例（13.8%），AP24534-10-201 試験では 30 例（6.7%）に臨床的な膵炎が発現した。AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験ともに，膵関連事象を 1 件以上発現した被験者は，進行期患者に比べて CP-CML 患者で多かった。この主な理由として，CP-CML 患者でリパーゼ増加の発現率が高かったことが考えられた。AP24534-11-106 試験では，膵関連事象の発現率は各病期で同程度であった。

3 試験における臨床検査値に基づく膵酵素の変化は 2.7.4.3 項に示す。

表 2.7.4-54　難治性の Ph+患者全被験者における全グレード及びグレード 3 以上の膵炎及び膵酵素増加の TEAE の発現例数及び発現率（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	
Preferred Term	**基本語**	**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		20 (30.8)	11 (16.9)	113 (25.2)	71 (15.8)	12 (34.3)	7 (20.0)
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)
Amylase increased	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)
Pancreatitis	膵炎	9 (13.8)	5 (7.7)	30 (6.7)	25 (5.6)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.12. 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 Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

表 2.7.4-55　CP-CML 患者における全グレード及びグレード 3 以上の膵炎及び膵酵素増加の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=43		AP24534-10-201 N=270		AP24534-11-106 N=17	
Preferred Term	基本語	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		17 (39.5)	8 (18.6)	81 (30.0)	46 (17.0)	5 (29.4)	4 (23.5)
Lipase increased	リパーゼ増加	16 (37.2)	7 (16.3)	68 (25.2)	32 (11.9)	5 (29.4)	4 (23.5)
Pancreatitis	膵炎	6 (14.0)	2 (4.7)	20 (7.4)	18 (6.7)	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	3 (7.0)	1 (2.3)	20 (7.4)	5 (1.9)	2 (11.8)	1 (5.9)

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.13. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

表 2.7.4-56　進行期患者における全グレード及びグレード 3 以上の膵炎及び膵酵素増加の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=22		AP24534-10-201 N=179		AP24534-11-106 N=18	
Preferred Term	基本語	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		3 (13.6)	3 (13.6)	32 (17.9)	25 (14.0)	7 (38.9)	3 (16.7)
Lipase increased	リパーゼ増加	2 (9.1)	1 (4.5)	24 (13.4)	21 (11.7)	6 (33.3)	2 (11.1)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (4.5)	1 (4.5)	12 (6.7)	6 (3.4)	2 (11.1)	2 (11.1)
Pancreatitis	膵炎	3 (13.6)	3 (13.6)	10 (5.6)	7 (3.9)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.14. 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 Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

(g)　出血の有害事象

発現率 1%以上の全グレード及びグレード 3 以上の出血の TEAE の要約を表 2.7.4-57（Ph+患者の全被験者），表 2.7.4-58（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-59（進行期患者）に示す。

Ph+患者の全被験者で出血の 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%であり，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 AP24534-07-101 試験で 6.2%，AP24534-10-201 試験で 6.2%，AP24534-11-106 試験で 5.7%であった。グレード 5 の出血の有害事象は AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験で 5 例に報告され，その内訳は頭蓋内出血が 2 例，出血性胃炎，出

血性脳梗塞，外傷性頭蓋内出血が各 1 例であった。AP24534-11-106 試験ではグレード 5 の出血の有害事象はみられなかった。最もよくみられた出血性事象（全 3 試験の被験者全体で発現率 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。3 例以上に発現したグレード 3 以上の出血性事象は，鼻出血，胃腸出血及び硬膜下血腫であった。AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験では，出血性事象を 1 件以上発現した被験者数は CP-CML 患者と進行期患者で同程度であったが，AP24534-10-201 試験では，出血性事象の発現率が CP-CML 患者（19.3%）に比べて進行期患者（35.2%）で高かった。大部分の事象は皮膚粘膜の出血性事象（鼻出血，点状出血，挫傷，斑状出血など）であり，血小板減少症との関連が考えられた。

表 2.7.4-57　難治性の Ph+患者全被験者における全グレード（発現率 1%以上）及びグレード 3 以上の出血の TEAE の発現例数及び発現率（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	
Preferred Term[a]	**基本語**	**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		23 (35.4)	4 (6.2)	115 (25.6)	28 (6.2)	8 (22.9)	2 (5.7)
Epistaxis	鼻出血	5 (7.7)	0	32 (7.1)	3 (0.7)	0	0
Petechiae	点状出血	5 (7.7)	0	14 (3.1)	0	0	0
Contusion	挫傷	5 (7.7)	0	8 (1.8)	0	1 (2.9)	0
Ecchymosis	斑状出血	4 (6.2)	0	10 (2.2)	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	3 (4.6)	0	9 (2.0)	1 (0.2)	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	3 (4.6)	0	6 (1.3)	0	2 (5.7)	0
Haematuria	血尿	1 (1.5)	0	6 (1.3)	0	0	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	2 (3.1)	0	5 (1.1)	0	0	0
Vaginal haemorrhage	膣出血	2 (3.1)	0	5 (1.1)	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	6 (1.3)	4 (0.9)	0	0
Haematoma	血腫	0	0	6 (1.3)	1 (0.2)	0	0
Subdural haematoma	硬膜下血腫	2 (3.1)	2 (3.1)	4 (0.9)	3 (0.7)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.21. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥1% is based on the pooled frequency of AEs across studies.

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

表 2.7.4-58　　CP-CML 患者における全グレード（発現率 1%以上）及びグレード 3 以上の出血の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=43		AP24534-10-201 N=270		AP24534-11-106 N=17	
Preferred Term[a]	**基本語**	**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		15 (34.9)	1 (2.3)	52 (19.3)	8 (3.0)	4 (23.5)	1 (5.9)
Epistaxis	鼻出血	3 (7.0)	0	16 (5.9)	0	0	0
Petechiae	点状出血	2 (4.7)	0	7 (2.6)	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (4.7)	0	4 (1.5)	0	1 (5.9)	0
Contusion	挫傷	2 (4.7)	0	5 (1.9)	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	1 (2.3)	0	3 (1.1)	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	1 (2.3)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
Haematoma	血腫	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0
Haematuria	血尿	1 (2.3)	0	3 (1.1)	0	0	0
Vaginal haemorrhage	膣出血	1 (2.3)	0	3 (1.1)	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.22. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥1% is based on the pooled frequency of AEs across studies.

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

表 2.7.4-59　　進行期患者における全グレード（発現率 1%以上）及びグレード 3 以上の出血の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=22		AP24534-10-201 N=179		AP24534-11-106 N=18	
Preferred Term[a]	基本語	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		8 (36.4)	3 (13.6)	63 (35.2)	20 (11.2)	4 (22.2)	1 (5.6)
Epistaxis	鼻出血	2 (9.1)	0	16 (8.9)	3 (1.7)	0	0
Ecchymosis	斑状出血	3 (13.6)	0	7 (3.9)	0	0	0
Petechiae	点状出血	3 (13.6)	0	7 (3.9)	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	2 (9.1)	0	6 (3.4)	0	0	0
Contusion	挫傷	3 (13.6)	0	3 (1.7)	0	1 (5.6)	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	6 (3.4)	4 (2.2)	0	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	2 (9.1)	0	4 (2.2)	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (4.5)	0	2 (1.1)	0	1 (5.6)	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	0	4 (2.2)	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (4.5)	1 (4.5)	3 (1.7)	0	0	0
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1 (4.5)	1 (4.5)	3 (1.7)	2 (1.1)	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	0	1 (0.6)	0	2 (11.1)	1 (5.6)
Haematuria	血尿	0	0	3 (1.7)	0	0	0
Vaginal haemorrhage	膣出血	1 (4.5)	0	2 (1.1)	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.23. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥1% is based on the pooled frequency of AEs across studies.

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

(h)　体液貯留の有害事象

全グレード及びグレード 3 以上の体液貯留の TEAE の要約を表 2.7.4-60（Ph+患者の全被験者），表 2.7.4-61（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-62（進行期患者）に示す。

Ph+患者の全被験者で体液貯留の 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%であり，グレード 3 以上の体液貯留の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は AP24534-07-101 試験で 7.7%，AP24534-10-201 試験で 4.2%，AP24534-11-106 試験で 8.6%であった。グレード 5 の体液貯留の有害事象は報告されなかった。最もよくみられた体液貯留の事象（全 3 試験の被験者全体で発現率 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。全 3 試験で，体液貯留の事象を 1 件以上発現した被験者の割合は，進行期患者に比べて CP-CML 患者でわずかに低かった。

表 2.7.4-60　　難治性の Ph+患者全被験者における全グレード及びグレード 3 以上の体液貯留の TEAE の発現例数及び発現率（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	
Preferred Term	**基本語**	**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		30 (46.2)	5 (7.7)	126 (28.1)	19 (4.2)	15 (42.9)	3 (8.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	25 (38.5)	1 (1.5)	76 (16.9)	2 (0.4)	8 (22.9)	0
Pleural effusion	胸水	9 (13.8)	4 (6.2)	34 (7.6)	6 (1.3)	5 (14.3)	2 (5.7)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	4 (6.2)	0	17 (3.8)	4 (0.9)	1 (2.9)	0
Fluid retention	体液貯留	3 (4.6)	1 (1.5)	5 (1.1)	1 (0.2)	6 (17.1)	1 (2.9)
Joint swelling	関節腫脹	2 (3.1)	0	7 (1.6)	0	0	0
Ascites	腹水	0	0	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (2.9)	0
Generalised oedema	全身性浮腫	1 (1.5)	0	4 (0.9)	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (1.5)	0	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (2.9)	0
Fluid overload	水分過負荷	1 (1.5)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Localised oedema	限局性浮腫	0	0	3 (0.7)	0	0	0
Skin swelling	皮膚腫脹	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
Local swelling	局所腫脹	0	0	1 (0.2)	0	1 (2.9)	0
Oedema	浮腫	0	0	2 (0.4)	0	0	0
Brain oedema	脳浮腫	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Joint effusion	関節滲出液	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Lymphoedema	リンパ浮腫	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Testicular swelling	精巣腫脹	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.24. 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 Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

表 2.7.4-61　　CP-CML 患者における全グレード及びグレード 3 以上の体液貯留の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=43		AP24534-10-201 N=270		AP24534-11-106 N=17	
Preferred Term	**基本語**	**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		19 (44.2)	4 (9.3)	67 (24.8)	11 (4.1)	5 (29.4)	1 (5.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	15 (34.9)	1 (2.3)	42 (15.6)	2 (0.7)	4 (23.5)	0
Pleural effusion	胸水	6 (14.0)	3 (7.0)	10 (3.7)	3 (1.1)	1 (5.9)	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	4 (9.3)	0	7 (2.6)	2 (0.7)	1 (5.9)	0
Fluid retention	体液貯留	2 (4.7)	1 (2.3)	3 (1.1)	0	2 (11.8)	1 (5.9)
Joint swelling	関節腫脹	1 (2.3)	0	5 (1.9)	0	0	0
Skin swelling	皮膚腫脹	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
Generalised oedema	全身性浮腫	1 (2.3)	0	1 (0.4)	0	0	0
Localised oedema	限局性浮腫	0	0	2 (0.7)	0	0	0
Oedema	浮腫	0	0	2 (0.7)	0	0	0
Ascites	腹水	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Joint effusion	関節滲出液	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Lymphoedema	リンパ浮腫	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Testicular swelling	精巣腫脹	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.25. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

表 2.7.4-62　進行期患者における全グレード及びグレード 3 以上の体液貯留の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

Preferred Term	基本語	AP24534-07-101 N=22		AP24534-10-201 N=179		AP24534-11-106 N=18	
		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		11 (50.0)	1 (4.5)	59 (33.0)	8 (4.5)	10 (55.6)	2 (11.1)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	10 (45.5)	0	34 (19.0)	0	4 (22.2)	0
Pleural effusion	胸水	3 (13.6)	1 (4.5)	24 (13.4)	3 (1.7)	4 (22.2)	2 (11.1)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	0	10 (5.6)	2 (1.1)	0	0
Fluid retention	体液貯留	1 (4.5)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	4 (22.2)	0
Ascites	腹水	0	0	4 (2.2)	0	1 (5.6)	0
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (4.5)	0	2 (1.1)	0	1 (5.6)	0
Fluid overload	水分過負荷	1 (4.5)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
Generalised oedema	全身性浮腫	0	0	3 (1.7)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	1 (4.5)	0	2 (1.1)	0	0	0
Local swelling	局所腫脹	0	0	1 (0.6)	0	1 (5.6)	0
Brain oedema	脳浮腫	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Localised oedema	限局性浮腫	0	0	1 (0.6)	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.26. 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 Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

(i)　骨髄抑制の有害事象

全グレード及びグレード 3 以上の骨髄抑制の TEAE の要約を表 2.7.4-63（Ph+患者の全被験者），表 2.7.4-64（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-65（進行期患者）に示す。

Ph+患者の全被験者で全 3 試験で骨髄抑制事象の発現率が高かったが，AP24534-11-106 試験での発現率が特に高かった。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。大部分の骨髄抑制事象がグレード 3 以上であり，グレード 3 以上の骨髄抑制の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は AP24534-07-101 試験で 41.5%，AP24534-10-201 試験で 50.1%，AP24534-11-106 試験で 71.4%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，治験薬との関連は否定された。他の 2 試験では，グレード 5 の骨髄抑制の有害事象は報告されなかった。最もよくみられた骨髄抑制事象（全 3 試験の被験者全体で発現率 10%以上）は，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主に臨床検査関連の事象であった。これらの有害事象は全般的にグレード 3 以上であった。全 3 試験で，骨髄抑制事象の発現率は CP-CML 患者に比べて進行期患者で高かった。発熱性好中球減少症の発現率は CP-CML 患者に比べて進行期患者で顕著に高く，進行期患者及び CP-CML 患者における発現率は，AP24534-07-101 試験でそれぞれ 36.4%及び 9.3%，AP24534-10-201 試験でそれぞれ 11.2%及び 1.1%，AP24534-11-106 試験でそれぞれ 38.9%及び 0%であった。

3 試験における臨床検査値に基づく血液学的検査の臨床検査値の変化は 2.7.4.3 項に示す。

表 2.7.4-63　難治性の Ph+患者全被験者における全グレード及びグレード 3 以上の骨髄抑制の TEAE の発現例数及び発現率（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	
Preferred Term	**基本語**	**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		38 (58.5)	27 (41.5)	262 (58.4)	225 (50.1)	26 (74.3)	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)
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)
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)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	3 (4.6)	1 (1.5)	7 (1.6)	3 (0.7)	3 (8.6)	2 (5.7)
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (1.5)	1 (1.5)	9 (2.0)	8 (1.8)	1 (2.9)	1 (2.9)
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	0	0	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	2 (3.1)	2 (3.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Monocyte count decreased	単球数減少	1 (1.5)	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.18. 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 Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

表 2.7.4-64　　CP-CML 患者における全グレード及びグレード 3 以上の骨髄抑制の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=43		AP24534-10-201 N=270		AP24534-11-106 N=17	
Preferred Term	**基本語**	**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		23 (53.5)	16 (37.2)	141 (52.2)	115 (42.6)	11 (64.7)	10 (58.8)
Platelet count decreased	血小板数減少	19 (44.2)	14 (32.6)	121 (44.8)	95 (35.2)	11 (64.7)	8 (47.1)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	10 (23.3)	7 (16.3)	52 (19.3)	44 (16.3)	4 (23.5)	4 (23.5)
Anaemia	貧血	8 (18.6)	2 (4.7)	44 (16.3)	25 (9.3)	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	3 (7.0)	1 (2.3)	12 (4.4)	8 (3.0)	1 (5.9)	1 (5.9)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	3 (7.0)	1 (2.3)	5 (1.9)	3 (1.1)	2 (11.8)	1 (5.9)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	4 (9.3)	2 (4.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Bone marrow failure	骨髄機能不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.19. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

表 2.7.4-65　進行期患者における全グレード及びグレード 3 以上の骨髄抑制の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=22		AP24534-10-201 N=179		AP24534-11-106 N=18	
Preferred Term	**基本語**	**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		15 (68.2)	11 (50.0)	121 (67.6)	110 (61.5)	15 (83.3)	15 (83.3)
Platelet count decreased	血小板数減少	7 (31.8)	5 (22.7)	76 (42.5)	65 (36.3)	12 (66.7)	12 (66.7)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	3 (13.6)	3 (13.6)	60 (33.5)	55 (30.7)	8 (44.4)	8 (44.4)
Anaemia	貧血	6 (27.3)	3 (13.6)	56 (31.3)	42 (23.5)	2 (11.1)	2 (11.1)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	8 (36.4)	7 (31.8)	20 (11.2)	20 (11.2)	7 (38.9)	7 (38.9)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (4.5)	0	9 (5.0)	6 (3.4)	8 (44.4)	8 (44.4)
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (4.5)	1 (4.5)	7 (3.9)	6 (3.4)	1 (5.6)	1 (5.6)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	0	2 (1.1)	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	2 (9.1)	2 (9.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
Monocyte count decreased	単球数減少	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.20. 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 Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

(j)　皮膚及び皮下組織障害の有害事象

発現率 5%以上の全グレード及び発現率 2%以上のグレード 3 以上の皮膚及び皮下組織障害の TEAE の要約を表 2.7.4-66（Ph+患者の全被験者），表 2.7.4-67（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-68（進行期患者）に示す。

Ph+患者の全被験者で，皮膚及び皮下組織障害の有害事象の発現率は高く，3 試験で同程度であった。皮膚及び皮下組織障害の 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。大部分がグレード 1～2 であり，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 AP24534-07-101 試験で 9.2%，AP24534-10-201 試験で 10.9%，AP24534-11-106 試験で 2.9%であった。グレード 5 の有害事象は報告されなかった。最もよくみられた事象は，発疹（MedDRA の PT である発疹，紅斑性皮疹，斑状皮疹，丘疹性皮疹，斑状丘疹状皮疹を含む），皮膚乾燥及びそう痒症であった。全 3 試験で，発現率は進行期患者に比べて CP-CML 患者で高かった。

表 2.7.4-66　難治性の Ph+患者全被験者における発現率 5%以上の全グレード及び発現率 2%以上のグレード 3 以上の皮膚及び皮下組織障害の TEAE の発現例数及び発現率（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	
Preferred Term[a]	**基本語**	**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		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
Pruritus	そう痒症	8 (12.3)	0	40 (8.9)	1 (0.2)	3 (8.6)	0
Erythema	紅斑	4 (6.2)	0	41 (9.1)	3 (0.7)	2 (5.7)	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	9 (13.8)	0	37 (8.2)	1 (0.2)	0	0
Night sweats	寝汗	11 (16.9)	0	31 (6.9)	0	0	0
Alopecia	脱毛症	6 (9.2)	0	35 (7.8)	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	4 (6.2)	0	26 (5.8)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	4 (6.2)	0	24 (5.3)	1 (0.2)	1 (2.9)	0

＜2.7.4.7 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].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥5% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across studies.

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

表 2.7.4-67　　CP-CML 患者における発現率 5%以上の全グレード及び発現率 2%以上のグレード 3 以上の皮膚及び皮下組織障害の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=43		AP24534-10-201 N=270		AP24534-11-106 N=17	
Preferred Term[a]	**基本語**	**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		34 (79.1)	4 (9.3)	219 (81.1)	28 (10.4)	14 (82.4)	0
Rash	発疹	27 (62.8)	1 (2.3)	121 (44.8)	10 (3.7)	7 (41.2)	0
Dry skin	皮膚乾燥	19 (44.2)	0	110 (40.7)	8 (3.0)	3 (17.6)	0
Pruritus	そう痒症	6 (14.0)	0	30 (11.1)	0	1 (5.9)	0
Erythema	紅斑	3 (7.0)	0	27 (10.0)	3 (1.1)	2 (11.8)	0
Night sweats	寝汗	8 (18.6)	0	22 (8.1)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	5 (11.6)	0	25 (9.3)	0	0	0
Alopecia	脱毛症	5 (11.6)	0	19 (7.0)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	2 (4.7)	0	19 (7.0)	0	1 (5.9)	0
Hyperhidrosis	多汗症	3 (7.0)	0	17 (6.3)	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.2.2. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥5% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across studies.

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

表 2.7.4-68　進行期患者における発現率 5%以上の全グレード及び発現率 2%以上のグレード 3 以上の皮膚及び皮下組織障害の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=22		AP24534-10-201 N=179		AP24534-11-106 N=18	
Preferred Term[a]	**基本語**	**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		14 (63.6)	2 (9.1)	129 (72.1)	21 (11.7)	13 (72.2)	1 (5.6)
Rash	発疹	7 (31.8)	1 (4.5)	61 (34.1)	8 (4.5)	4 (22.2)	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (4.5)	0	49 (27.4)	2 (1.1)	8 (44.4)	0
Alopecia	脱毛症	1 (4.5)	0	16 (8.9)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	4 (18.2)	0	12 (6.7)	1 (0.6)	0	0
Erythema	紅斑	1 (4.5)	0	14 (7.8)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	2 (9.1)	0	10 (5.6)	1 (0.6)	2 (11.1)	0
Night sweats	寝汗	3 (13.6)	0	9 (5.0)	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.2.3. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥5% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across studies.

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

(k)　感染症及び寄生虫症の有害事象

発現率 5%以上の全グレード及び発現率 2%以上のグレード 3 以上の感染症及び寄生虫症の TEAE の要約を表 2.7.4-69（Ph+患者の全被験者），表 2.7.4-70（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-71（進行期患者）に示す。

Ph+患者の全被験者で，感染症及び寄生虫症の TEAE の発現率は高く，特に AP24534-07-101 試験の発現率は他の 2 試験に比べて高かった。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%であり，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 AP24534-07-101 試験で 40.0%，AP24534-10-201 試験で 19.8%，AP24534-11-106 試験で 11.4%であった。グレード 5 の有害事象は AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験で報告され，その内訳は敗血症性ショックが 5 例，肺炎及び敗血症が 3 例，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が各 1 例であった。AP24534-11-106 試験ではグレード 5 の有害事象は報告されなかった。最もよくみられた事象（全 3 試験の被験者全体で発現率 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。

表 2.7.4-69　　難治性の Ph+患者全被験者における発現率 5%以上の全グレード及び発現率2%以上のグレード3以上の感染症のTEAEの発現例数及び発現率（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	
Preferred Term[a]	**基本語**	**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		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
Sinusitis	副鼻腔炎	9 (13.8)	0	24 (5.3)	0	1 (2.9)	0
Bronchitis	気管支炎	6 (9.2)	1 (1.5)	23 (5.1)	2 (0.4)	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)

＜2.7.4.7 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].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥5% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across studies.

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

表 2.7.4-70　CP-CML 患者における発現率 5%以上の全グレード及び発現率 2%以上のグレード 3 以上の感染症の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=43		AP24534-10-201 N=270		AP24534-11-106 N=17	
Preferred Term[a]	**基本語**	**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		34 (79.1)	11 (25.6)	160 (59.3)	32 (11.9)	11 (64.7)	4 (23.5)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	15 (34.9)	0	30 (11.1)	2 (0.7)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	10 (23.3)	0	28 (10.4)	0	3 (17.6)	0
Urinary tract infection	尿路感染	12 (27.9)	2 (4.7)	27 (10.0)	3 (1.1)	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	8 (18.6)	0	19 (7.0)	0	1 (5.9)	0
Pneumonia	肺炎	7 (16.3)	4 (9.3)	15 (5.6)	12 (4.4)	1 (5.9)	0
Bronchitis	気管支炎	4 (9.3)	1 (2.3)	18 (6.7)	1 (0.4)	0	0
Influenza	インフルエンザ	6 (14.0)	0	12 (4.4)	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.2.2. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥5% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across studies.

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

表 2.7.4-71　　進行期患者における発現率 5%以上の全グレード及び発現率 2%以上のグレード 3 以上の感染症の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=22		AP24534-10-201 N=179		AP24534-11-106 N=18	
Preferred Term[a]	**基本語**	**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		17 (77.3)	15 (68.2)	120 (67.0)	57 (31.8)	10 (55.6)	0
Pneumonia	肺炎	5 (22.7)	4 (18.2)	23 (12.8)	16 (8.9)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (9.1)	0	19 (10.6)	1 (0.6)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (9.1)	0	17 (9.5)	0	1 (5.6)	0
Urinary tract infection	尿路感染	2 (9.1)	0	16 (8.9)	2 (1.1)	0	0
Bacteraemia	菌血症	3 (13.6)	3 (13.6)	9 (5.0)	4 (2.2)	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (4.5)	0	11 (6.1)	4 (2.2)	0	0
Sepsis	敗血症	3 (13.6)	3 (13.6)	8 (4.5)	8 (4.5)	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	3 (13.6)	3 (13.6)	4 (2.2)	4 (2.2)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.2.3. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥5% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across studies.

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

(l)　腫瘍崩壊症候群の有害事象

腫瘍崩壊症候群事象は, AP24534-07-101 試験では認められず, AP24534-10-201 試験の 3 例（0.7%）及び AP24534-11-106 試験の 2 例（5.7%）に報告された。5 例はすべて進行期患者であり，いずれの事象もグレード 3～4 で，治験薬と関連のありと判断された。

2.7.4.2.1.6　治験の総括報告書データカットオフ時点後に報告された注目すべき有害事象

(1)　治験の総括報告書データカットオフ時点後に報告された最後の治験薬投与後 30 日以内の（又は治験薬と関連のある）死亡

CSR のデータカットオフ時点（AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，AP24534-11-106 試験では[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）後から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに報告された最後の治験薬投与後 30 日以内の（又は治験薬と関連のある）死亡の要約を表 2.7.4-72（難治性の Ph+ 患者の全被験者），表 2.7.4-73（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-74（進行期患者）に示す。全 3 試験で，医師記載語を MedDRA version 17.0 の PT に読み替えた。

CSR のデータカットオフ時点後の当該期間に，AP24534-10-201 試験で新たに 2 例の死亡が報告された。これら 2 例は治験薬と関連のありと判断された胃腸出血及び腸間膜動脈閉塞のため死亡した。他の 2 試験では，新たな死亡は報告されなかった。

表 2.7.4-72　　難治性のPh+患者全被験者における最後の治験薬投与後30日以内の（又は治験薬と関連のある）死亡の例数及び割合（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（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	
Reason(s) for Death[a]	死亡理由	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)
Total Number of Deaths		13 (20.0)	1 (1.5)	55 (12.2)	7 (1.6)	3 (8.6)	1 (2.9)
Treatment - emergent adverse events							
Neoplasm progression	新生物進行	3 (4.6)	0	23 (5.1)	0	2 (5.7)	0
Septic shock	敗血症性ショック	2 (3.1)	0	3 (0.7)	0	0	0
Multi-organ failure	多臓器不全	2 (3.1)	0	2 (0.4)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	2 (3.1)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Blast crisis in myelogenous leukaemia	骨髄性白血病の芽球発症	0	0	3 (0.7)	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (1.5)	0	1 (0.2)	0	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	2 (0.4)	0	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Dehydration	脱水	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Hepatic failure	肝不全	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Hyperviscosity syndrome	過粘稠度症候群	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Infectious colitis	感染性大腸炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Intestinal ischaemia	腸管虚血	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Lung Infection	肺感染	1 (1.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-72　　難治性の Ph+患者全被験者における最後の治験薬投与後 30 日以内の（又は治験薬と関連のある）死亡の例数及び割合（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（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	
Reason(s) for Death[a]	死亡理由	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)
Mesenteric arterial occlusion	腸間膜動脈閉塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Metastases to meninges	髄膜転移	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Traumatic intracranial haemorrhage	外傷性頭蓋内出血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Zygomycosis	接合真菌症	1 (1.5)	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.7.13[redacted] Data extraction date: [redacted].＞

Ph+=Philadelphia chromosome-positive

a A patient may have had more than 1 reason for death recorded; therefore the number of reasons is greater than number patients with death.

表 2.7.4-73　　CP-CML 患者における最後の治験薬投与後 30 日以内の（又は治験薬と関連のある）死亡の例数及び割合（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=43		AP24534-10-201 N=270		AP24534-11-106 N=17	
Reason(s) for Death[a]	死亡理由	All Deaths n (%)	Treatment-Related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-Related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-Related Deaths n (%)
Total Number of Deaths		2 (4.7)	0	11 (4.1)	2 (0.7)	0	0
Treatment - emergent adverse events							
Neoplasm progression	新生物進行	1 (2.3)	0	4 (1.5)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (2.3)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	2 (0.7)	0	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.7.14[redacted] Data extraction date:[redacted].＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase

a A patient may have had more than 1 reason for death recorded; therefore the number of reasons is greater than number patients with death.

表 2.7.4-74　　進行期患者における最後の治験薬投与後 30 日以内の（又は治験薬と関連のある）死亡の例数及び割合（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=22		AP24534-10-201 N=179		AP24534-11-106 N=18	
Reason(s) for Death[a]	死亡理由	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)
Total Number of Deaths		11 (50.0)	1 (4.5)	44 (24.6)	5 (2.8)	3 (16.7)	1 (5.6)
Treatment - emergent adverse events							
Neoplasm progression	新生物進行	2 (9.1)	0	19 (10.6)	0	2 (11.1)	0
Septic shock	敗血症性ショック	2 (9.1)	0	3 (1.7)	0	0	0
Multi-organ failure	多臓器不全	2 (9.1)	0	2 (1.1)	0	0	0
Blast crisis in myelogenous leukaemia	骨髄性白血病の芽球発症	0	0	3 (1.7)	0	0	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (4.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	2 (1.1)	0	0	0
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Dehydration	脱水	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Hepatic failure	肝不全	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Hyperviscosity syndrome	過粘稠度症候群	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Infectious colitis	感染性大腸炎	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Intestinal ischaemia	腸管虚血	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Lung Infection	肺感染	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Mesenteric arterial occlusion	腸間膜動脈閉塞	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Metastases to meninges	髄膜転移	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

表 2.7.4-74　進行期患者における最後の治験薬投与後 30 日以内の（又は治験薬と関連のある）死亡の例数及び割合（データカットオフ時点：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=22		AP24534-10-201 N=179		AP24534-11-106 N=18	
Reason(s) for Death[a]	死亡理由	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)	All Deaths n (%)	Treatment-related Deaths n (%)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Traumatic intracranial haemorrhage	外傷性頭蓋内出血	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Zygomycosis	接合真菌症	1 (4.5)	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.7.15[redacted] Data extraction date: [redacted].＞

a A patient may have had more than 1 reason for death recorded; therefore the number of reasons is greater than number patients with death.

(2) 治験の総括報告書データカットオフ時点後に報告された重篤な治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

CSR のデータカットオフ時点（AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，AP24534-11-106 試験では[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）後から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに報告された発現率 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 を表 2.7.4-75（難治性の Ph+患者の全被験者），表 2.7.4-76（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-77（進行期患者）に示す。全 3 試験で医師記載語を MedDRA version 17.0 の PT に読み替えた。

当該期間中に，AP24534-07-101 試験では新たに 2 例，AP24534-10-201 試験では新たに 20 例に 1 件以上の重篤な有害事象が報告された。AP24534-11-106 試験では，重篤な有害事象を初めて発現した新たな被験者はいなかった。AP24534-11-106 試験では，当該期間中に新たに報告された重篤な有害事象はなかった（表 2.7.4-23 及び表 2.7.4-75）。重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は，当該期間中に全体で 62%から 66%となり，予想されたとおり追跡調査期間が長くなるにつれて上昇した。よくみられた重篤な有害事象の発現率は，各データカットオフのデータ間に注目すべき違いはみられなかった。

表 2.7.4-75　難治性の Ph+患者全被験者における発現率 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（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（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		52 (80.0)	49 (75.4)	297 (66.1)	260 (57.9)	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)	93 (20.7)	84 (18.7)	4 (11.4)	4 (11.4)
Pneumonia	肺炎	7 (10.8)	7 (10.8)	32 (7.1)	27 (6.0)	0	0
Sepsis	敗血症	2 (3.1)	2 (3.1)	9 (2.0)	8 (1.8)	1 (2.9)	1 (2.9)
Cardiac disorders	心臓障害	14 (21.5)	13 (20.0)	77 (17.1)	60 (13.4)	4 (11.4)	4 (11.4)
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)
Atrial fibrillation	心房細動	5 (7.7)	3 (4.6)	18 (4.0)	11 (2.4)	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (1.5)	1 (1.5)	11 (2.4)	11 (2.4)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	20 (30.8)	16 (24.6)	72 (16.0)	56 (12.5)	1 (2.9)	1 (2.9)
Pancreatitis	膵炎	7 (10.8)	5 (7.7)	26 (5.8)	25 (5.6)	0	0
Abdominal pain	腹痛	5 (7.7)	4 (6.2)	19 (4.2)	11 (2.4)	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（嚢胞およびポリープを含む）	12 (18.5)	7 (10.8)	69 (15.4)	56 (12.5)	3 (8.6)	3 (8.6)
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)
Vascular disorders	血管障害	7 (10.8)	7 (10.8)	57 (12.7)	45 (10.0)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (3.1)	2 (3.1)	14 (3.1)	12 (2.7)	0	0
Hypertension	高血圧	1 (1.5)	1 (1.5)	11 (2.4)	10 (2.2)	0	0
Investigations	臨床検査	10 (15.4)	10 (15.4)	38 (8.5)	33 (7.3)	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
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	9 (13.8)	8 (12.3)	37 (8.2)	32 (7.1)	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	16 (3.6)	11 (2.4)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.4.1 [redacted] Data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

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

表 2.7.4-76　CP-CML 患者における発現率 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（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 n=43		AP24534-10-201 n=270		AP24534-11-106 n=17	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	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		31 (72.1)	29 (67.4)	162 (60.0)	141 (52.2)	8 (47.1)	8 (47.1)
Cardiac disorders	心臓障害	12 (27.9)	11 (25.6)	50 (18.5)	40 (14.8)	3 (17.6)	3 (17.6)
Atrial fibrillation	心房細動	4 (9.3)	3 (7.0)	13 (4.8)	10 (3.7)	0	0
Acute myocardial infarction/ myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	4 (9.3)	4 (9.3)	10 (3.7)	10 (3.7)	2 (11.8)	2 (11.8)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (2.3)	1 (2.3)	8 (3.0)	8 (3.0)	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	9 (3.3)	8 (3.0)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	15 (34.9)	12 (27.9)	39 (14.4)	32 (11.9)	1 (5.9)	1 (5.9)
Pancreatitis	膵炎	4 (9.3)	2 (4.7)	19 (7.0)	19 (7.0)	0	0
Abdominal pain	腹痛	4 (9.3)	4 (9.3)	10 (3.7)	7 (2.6)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	10 (23.3)	10 (23.3)	37 (13.7)	33 (12.2)	4 (23.5)	4 (23.5)
Pneumonia	肺炎	3 (7.0)	3 (7.0)	14 (5.2)	12 (4.4)	0	0
Vascular disorders	血管障害	5 (11.6)	5 (11.6)	37 (13.7)	27 (10.0)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (4.7)	2 (4.7)	11 (4.1)	9 (3.3)	0	0
Hypertension	高血圧	1 (2.3)	1 (2.3)	9 (3.3)	8 (3.0)	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（嚢胞およびポリープを含む）	9 (20.9)	5 (11.6)	26 (9.6)	18 (6.7)	1 (5.9)	1 (5.9)
Neoplasm progression	新生物進行	2 (4.7)	1 (2.3)	8 (3.0)	8 (3.0)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.4.2 [redacted] Data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

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

表 2.7.4-77　　進行期患者における発現率 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（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 n=22		AP24534-10-201 n=179		AP24534-11-106 n=18	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	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		21 (95.5)	20 (90.9)	135 (75.4)	119 (66.5)	7 (38.9)	4 (22.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	14 (63.6)	12 (54.5)	56 (31.3)	51 (28.5)	0	0
Pneumonia	肺炎	4 (18.2)	4 (18.2)	18 (10.1)	15 (8.4)	0	0
Sepsis	敗血症	2 (9.1)	2 (9.1)	6 (3.4)	6 (3.4)	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	3 (13.6)	3 (13.6)	3 (1.7)	3 (1.7)	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（嚢胞およびポリープを含む）	3 (13.6)	2 (9.1)	43 (24.0)	38 (21.2)	2 (11.1)	2 (11.1)
Neoplasm progression	新生物進行	2 (9.1)	2 (9.1)	32 (17.9)	31 (17.3)	2 (11.1)	2 (11.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (22.7)	4 (18.2)	33 (18.4)	24 (13.4)	0	0
Pancreatitis	膵炎	3 (13.6)	3 (13.6)	7 (3.9)	6 (3.4)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	7 (31.8)	6 (27.3)	26 (14.5)	23 (12.8)	2 (11.1)	2 (11.1)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	4 (18.2)	3 (13.6)	12 (6.7)	12 (6.7)	1 (5.6)	1 (5.6)
Anaemia	貧血	0	0	9 (5.0)	6 (3.4)	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	0	0	5 (2.8)	5 (2.8)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	2 (9.1)	2 (9.1)	27 (15.1)	20 (11.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	6 (3.4)	4 (2.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
Cardiac failure	心不全	0	0	6 (3.4)	6 (3.4)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (27.3)	3 (13.6)	22 (12.3)	12 (6.7)	2 (11.1)	0
Pyrexia	発熱	5 (22.7)	2 (9.1)	12 (6.7)	4 (2.2)	2 (11.1)	0
Investigations	臨床検査	3 (13.6)	3 (13.6)	19 (10.6)	17 (9.5)	1 (5.6)	1 (5.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (4.5)	1 (4.5)	10 (5.6)	10 (5.6)	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (4.5)	1 (4.5)	4 (2.2)	4 (2.2)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (9.1)	2 (9.1)	7 (3.9)	4 (2.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
Renal failure acute	急性腎不全	2 (9.1)	2 (9.1)	5 (2.8)	2 (1.1)	1 (5.6)	1 (5.6)

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.4.3 [redacted] Data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

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

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

(3) 治験の総括報告書のデータカットオフ時点後に報告された治験薬と関連のある重篤な有害事象

CSR のデータカットオフ時点（AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では[redacted]年[redacted]月[redacted]日，AP24534-11-106 試験では[redacted]年[redacted]月[redacted]日）後から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに報告された発現率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重篤な有害事象を表 2.7.4-78（難治性の Ph+患者の全被験者），表 2.7.4-79（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-80（進行期患者）に示す。全 3 試験で，医師記載語を MedDRA version 17.0 の PT に読み替えた。

AP24534-07-101 試験では新たに 3 例，AP24534-10-201 試験では新たに 25 例に 1 件以上の治験薬と関連のある重篤な有害事象が報告された。AP24534-11-106 試験では，治験薬と関連のある重篤な有害事象を新たに 1 件以上発現した被験者はいなかった。全体的に，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，当該期間中に 30%から 35%となり，予想されたとおり，追跡調査期間が長くなるにつれて上昇した。AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験ではいずれも，新たな被験者に治験薬と関連のある膵炎が報告された。治験薬と関連のある末梢動脈の血管閉塞性事象の発現率は CSR のデータカットオフ時点では 2.0%未満であったが，[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点では 2.4%（AP24534-07-101 試験で 2 例，AP24534-10-201 試験で 11 例，AP24534-11-106 試験で 0 例）であった。

表 2.7.4-78　難治性の Ph+患者全被験者における発現率 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重篤な有害事象の発現例数及び発現率（データカットオフ時点：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（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 All Grades[b] n (%)	AP24534-07-101 N=65 Grade 3/4/5[b] n (%)	AP24534-10-201 N=449 All Grades[b] n (%)	AP24534-10-201 N=449 Grade 3/4/5[b] n (%)	AP24534-11-106 N=35 All Grades[b] n (%)	AP24534-11-106 N=35 Grade 3/4/5[b] n (%)
Number of patients with at least 1 event		20 (30.8)	16 (24.6)	162 (36.1)	132 (29.4)	11 (31.4)	10 (28.6)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (7.7)	4 (6.2)	45 (10.0)	33 (7.3)	4 (11.4)	4 (11.4)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	2 (3.1)	2 (3.1)	7 (1.6)	7 (1.6)	3 (8.6)	3 (8.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	10 (15.4)	8 (12.3)	42 (9.4)	36 (8.0)	0	0
Pancreatitis	膵炎	7 (10.8)	5 (7.7)	25 (5.6)	24 (5.3)	0	0
Vascular disorders	血管障害	5 (7.7)	5 (7.7)	29 (6.5)	20 (4.5)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (3.1)	2 (3.1)	11 (2.4)	9 (2.0)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.5.1[redacted] Data extraction date:[redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Ph+=Philadelphia chromosome positive

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

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

表 2.7.4-79　CP-CML 患者における発現率 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重篤な有害事象の発現例数及び発現率（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（AP24534-07-101 試験, AP24534-10-201 試験, AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 n=43		AP24534-10-201 n=270		AP24534-11-106 n=17	
System Organ Class Preferred Term[a]	器官別大分類 基本語	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		15 (34.9)	11 (25.6)	105 (38.9)	85 (31.5)	6 (35.3)	6 (35.3)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (11.6)	4 (9.3)	36 (13.3)	25 (9.3)	3 (17.6)	3 (17.6)
Acute myocardial infarction/ myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	2 (4.7)	2 (4.7)	5 (1.9)	5 (1.9)	2 (11.8)	2 (11.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (14.0)	4 (9.3)	27 (10.0)	25 (9.3)	0	0
Pancreatitis	膵炎	4 (9.3)	2 (4.7)	18 (6.7)	18 (6.7)	0	0
Vascular disorders	血管障害	4 (9.3)	4 (9.3)	22 (8.1)	14 (5.2)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (4.7)	2 (4.7)	9 (3.3)	7 (2.6)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.5.2[redacted] Data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

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

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

表 2.7.4-80　進行期患者における発現率 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重篤な有害事象の発現例数及び発現率（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（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=22		AP24534-10-201 n=179		AP24534-11-106 n=18	
		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		5 (22.7)	5 (22.7)	57 (31.8)	47 (26.3)	5 (27.8)	4 (22.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (18.2)	4 (18.2)	15 (8.4)	11 (6.1)	0	0
Pancreatitis	膵炎	3 (13.6)	3 (13.6)	7 (3.9)	6 (3.4)	0	0
Investigations	臨床検査	0	0	13 (7.3)	11 (6.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	5 (2.8)	5 (2.8)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	10 (5.6)	9 (5.0)	1 (5.6)	1 (5.6)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	4 (2.2)	4 (2.2)	1 (5.6)	1 (5.6)

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.5.3. [redacted] Data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

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

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

(4)　治験の総括報告書のデータカットオフ時点後に報告された血管閉塞性事象

CSR のデータカットオフ時点（AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，AP24534-11-106 試験では[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）後から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで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を表 2.7.4-81（難治性の Ph+患者の全被験者），表 2.7.4-82（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-83（進行期患者）に示す。全 3 試験で，医師記載語を MedDRA version 17.0 の PT に読み替えた。

AP24534-07-101 試験では新たに 1 例，AP24534-10-201 試験では新たに 14 例に 1 件以上の治験薬投与下で発現した血管閉塞性事象が報告された。新たに 1 件以上の血管閉塞性事象を発現した被験者は，心血管閉塞性事象は 11 例，脳血管閉塞性事象は 5 例，末梢血管閉塞性事象は 9 例，静脈の血管閉塞性事象は 2 例であった。AP24534-11-106 試験では，当該期間中に血管閉塞性事象を新に発現した被験者はいなかった。全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，当該期間中に 23.7%から 26.4%となり，予想されたとおり，追跡調査期間が長くなるにつれて上昇した。

表 2.7.4-81　難治性の Ph+患者全被験者における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の発現例数及び発現率（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（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	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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		25 (38.5)	20 (30.8)	115 (25.6)	76 (16.9)	5 (14.3)	3 (8.6)
Any Arterial VOE	動脈の血管閉塞性事象	23 (35.4)	19 (29.2)	100 (22.3)	63 (14.0)	5 (14.3)	3 (8.6)
Any Cardiovascular VOE	心血管閉塞性事象	16 (24.6)	12 (18.5)	53 (11.8)	30 (6.7)	4 (11.4)	3 (8.6)
Angina pectoris	狭心症	8 (12.3)	2 (3.1)	26 (5.8)	5 (1.1)	0	0
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)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (1.5)	1 (1.5)	13 (2.9)	10 (2.2)	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1 (1.5)	1 (1.5)	6 (1.3)	4 (0.9)	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	3 (4.6)	3 (4.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	0	4 (0.9)	4 (0.9)	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	3 (4.6)	3 (4.6)	1 (0.2)	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (2.9)	1 (2.9)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	0	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.2)	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (2.9)	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Atrial thrombosis	心房血栓症	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Cardiac discomfort	心不快感	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Stress cardiomyopathy	ストレス心筋症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Vascular graft occlusion	移植血管閉塞	0	0	1 (0.2)	0	0	0

表 2.7.4-81　難治性の Ph+患者全被験者における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の発現例数及び発現率（データカットオフ時点：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（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	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)
Any Cerebrovascular VOE	脳血管閉塞性事象	6 (9.2)	5 (7.7)	38 (8.5)	20 (4.5)	1 (2.9)	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (1.5)	1 (1.5)	11 (2.4)	3 (0.7)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	7 (1.6)	6 (1.3)	0	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	0	6 (1.3)	3 (0.7)	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (1.5)	1 (1.5)	5 (1.1)	0	0	0
Aphasia	失語症	1 (1.5)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0
Dysarthria	構語障害	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (0.4)	0	0	0
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	0	0	2 (0.4)	0	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
Hemiparesis	不全片麻痺	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.2)	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Brain stem infarction	脳幹梗塞	0	0	0	0	1 (2.9)	0
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Cerebral arteriosclerosis	脳動脈硬化症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Cerebrovascular disorder	脳血管障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Hemiplegia	片麻痺	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Subclavian artery stenosis	鎖骨下動脈狭窄	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	0	0	1 (0.2)	0	0	0

表 2.7.4-81　　難治性の Ph+患者全被験者における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の発現例数及び発現率（データカットオフ時点：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（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	
VOE Category Preferred Term	**血管閉塞性事象 基本語**	**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 (%)**
Any Peripheral Vascular VOE	末梢血管閉塞性事象	7 (10.8)	5 (7.7)	39 (8.7)	26 (5.8)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	3 (4.6)	2 (3.1)	20 (4.5)	15 (3.3)	0	0
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	9 (2.0)	3 (0.7)	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	2 (3.1)	2 (3.1)	6 (1.3)	4 (0.9)	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	0	7 (1.6)	5 (1.1)	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	4 (6.2)	2 (3.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	4 (0.9)	2 (0.4)	0	0
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	1 (1.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Coeliac artery occlusion	腹腔動脈閉塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Embolism arterial	動脈塞栓症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Ischaemic ulcer	虚血性潰瘍	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Any Venous VOE	静脈の血管閉塞性事象	3 (4.6)	1 (1.5)	25 (5.6)	16 (3.6)	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	3 (4.6)	1 (1.5)	10 (2.2)	5 (1.1)	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	7 (1.6)	6 (1.3)	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (1.5)	0	3 (0.7)	0	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Venoocclusive liver disease	静脈閉塞性肝疾患	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.1[redacted] Data extraction date: [redacted].＞

NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Ph+=Philadelphia chromosome positive, VOE=vascular occlusive event

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

表 2.7.4-82　CP-CML 患者における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の発現例数及び発現率（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	AP24534-07-101 N=43		AP24534-10-201 N=270		AP24534-11-106 N=17	
		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		18 (41.9)	14 (32.6)	80 (29.6)	53 (19.6)	3 (17.6)	2 (11.8)
Any Arterial VOE	動脈の血管閉塞性事象	17 (39.5)	14 (32.6)	74 (27.4)	45 (16.7)	3 (17.6)	2 (11.8)
Any Cardiovascular VOE	心血管閉塞性事象	13 (30.2)	10 (23.3)	37 (13.7)	22 (8.1)	2 (11.8)	2 (11.8)
Angina pectoris	狭心症	6 (14.0)	1 (2.3)	20 (7.4)	5 (1.9)	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	4 (9.3)	4 (9.3)	10 (3.7)	10 (3.7)	2 (11.8)	2 (11.8)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (2.3)	1 (2.3)	9 (3.3)	8 (3.0)	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1 (2.3)	1 (2.3)	4 (1.5)	3 (1.1)	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	3 (7.0)	3 (7.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	2 (4.7)	2 (4.7)	1 (0.4)	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (0.4)	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Atrial thrombosis	心房血栓症	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
Cardiac discomfort	心不快感	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
Vascular graft occlusion	移植血管閉塞	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Any Cerebrovascular VOE	脳血管閉塞性事象	4 (9.3)	3 (7.0)	32 (11.9)	16 (5.9)	1 (5.9)	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	9 (3.3)	2 (0.7)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	7 (2.6)	6 (2.2)	0	0

表 2.7.4-82　CP-CML 患者における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の発現例数及び発現率（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43		AP24534-10-201 N=270		AP24534-11-106 N=17	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象基本語	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 (%)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	0	6 (2.2)	3 (1.1)	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (2.3)	1 (2.3)	5 (1.9)	0	0	0
Aphasia	失語症	1 (2.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	0	0	2 (0.7)	0	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Dysarthria	構語障害	0	0	2 (0.7)	0	0	0
Hemiparesis	不全片麻痺	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (0.4)	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Brain stem infarction	脳幹梗塞	0	0	0	0	1 (5.9)	0
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Cerebral arteriosclerosis	脳動脈硬化症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Cerebrovascular disorder	脳血管障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Hemiplegia	片麻痺	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Any Peripheral vascular VOE	末梢血管閉塞性事象	6 (14.0)	4 (9.3)	29 (10.7)	18 (6.7)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	3 (7.0)	2 (4.7)	17 (6.3)	12 (4.4)	0	0
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	9 (3.3)	3 (1.1)	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	0	7 (2.6)	5 (1.9)	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (2.3)	1 (2.3)	4 (1.5)	2 (0.7)	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	4 (9.3)	2 (4.7)	0	0	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.4-82　　CP-CML 患者における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の発現例数及び発現率（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43		AP24534-10-201 N=270		AP24534-11-106 N=17	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象基本語	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 (%)
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Ischaemic ulcer	虚血性潰瘍	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Any Venous VOE	静脈の血管閉塞性事象	2 (4.7)	0	13 (4.8)	9 (3.3)	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (4.7)	0	6 (2.2)	3 (1.1)	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Venoocclusive liver disease	静脈閉塞性肝疾患	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.2. [redacted] Data extraction date: [redacted].＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, VOE=vascular occlusive event

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

表 2.7.4-83　　進行期患者における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の発現例数及び発現率（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=22		AP24534-10-201 N=179		AP24534-11-106 N=18	
VOE Category Preferred Term	**血管閉塞性事象 基本語**	**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		7 (31.8)	6 (27.3)	35 (19.6)	23 (12.8)	2 (11.1)	1 (5.6)
Any Arterial VOE	動脈の血管閉塞性事象	6 (27.3)	5 (22.7)	26 (14.5)	18 (10.1)	2 (11.1)	1 (5.6)
Any Cardiovascular VOE	心血管閉塞性事象	3 (13.6)	2 (9.1)	16 (8.9)	8 (4.5)	2 (11.1)	1 (5.6)
Angina pectoris	狭心症	2 (9.1)	1 (4.5)	6 (3.4)	0	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	6 (3.4)	4 (2.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	4 (2.2)	2 (1.1)	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Stress cardiomyopathy	ストレス心筋症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
Any Cerebrovascular VOE	脳血管閉塞性事象	2 (9.1)	2 (9.1)	6 (3.4)	4 (2.2)	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
Aphasia	失語症	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Dysarthria	構語障害	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
Subclavian artery stenosis	鎖骨下動脈狭窄	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Any Peripheral Vascular VOE	末梢血管閉塞性事象	1 (4.5)	1 (4.5)	10 (5.6)	8 (4.5)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	3 (1.7)	3 (1.7)	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0

表 2.7.4-83　進行期患者における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の発現例数及び発現率（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=22		AP24534-10-201 N=179		AP24534-11-106 N=18	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
Coeliac artery occlusion	腹腔動脈閉塞	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Embolism arterial	動脈塞栓症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Any Venous VOE	静脈の血管閉塞性事象	1 (4.5)	1 (4.5)	12 (6.7)	7 (3.9)	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (4.5)	1 (4.5)	4 (2.2)	2 (1.1)	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	4 (2.2)	3 (1.7)	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (4.5)	0	3 (1.7)	0	0	0
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.7.3[redacted] Data extraction date: [redacted].＞

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

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

2.7.4.2.1.7　特定の安全性結果及び用量の解析

(1)　用量強度と特定の安全性結果との関連についての統合解析

AP24534-07-101 試験（第 I 相）及び AP24534-10-201 試験（第 II 相）の解析結果から，用量強度と発現率の高い有害事象及び有効性評価との間に意味のある関連がみられた。そのため，ポナチニブの用量強度と安全性評価の拡大した項目との関連を探索的に検討するために，用量強度–反応解析を行った（Ariad 社報告 ARP452：添付資料番号 5.3.5.3-2）。本解析には AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-12-301 試験の統合データを用い，全 3 試験で[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータを解析した。

(a)　解析方法の概要

当該解析の目的は，発現率が高い又は医学的に重要な特定の有害事象に対してポナチニブの用量強度が及ぼす影響を統合解析集団を対象に評価することであった。治験薬の減量又は休薬に至

った事象又はその判断に関連する可能性がある共変量を補正するため，多変量の解析を行った。さらに，これらの解析には各有害事象の発現が予測される共変量の情報も考慮した。主解析は，評価対象の TEAE に対するロジスティック回帰分析とした。

評価対象の有害事象と用量強度及びその他の共変量との関連について頑健な評価を可能にするために，これらの解析には統合した試験対象集団から可能な限り多くの被験者を含めた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で，AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-12-301 試験（Ph+疾患を有さない AP24534-07-101 試験の被験者を含む）でポナチニブが投与された被験者は 683 例であった。多変量解析では，解析に含む被験者にすべての共変量が認められなければならないことから，1 つ以上の共変量がみられなかった 12 例を解析対象から除外し，統合解析対象集団にはポナチニブを投与された 671 例を含めた。

用量強度の解析方法

用量強度の主解析は，評価対象の TEAE の有無に対するロジスティック回帰分析とした。評価対象とした有害事象は以下の通り：

- 血管閉塞性事象
  - 動脈血栓症（閉塞性事象）
    - 心血管閉塞性事象
    - 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
- 心不全
- 血小板減少症
- 好中球減少症
- 膵炎
- リパーゼ増加
- 発疹
- 関節痛
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
- 高トリグリセリド血症
- 高血圧

一部の有害事象は，再読み替えした同義の PT に分類された（Ariad 社報告 ARP452 Table 4-1：添付資料番号 5.3.5.3-2）。

統合解析対象集団（671 例）の全被験者に認められ，治験薬の減量に至った事象又はその判断に関連する可能性のある共変量をロジスティック回帰分析モデルに含めた。モデルに含めた共変

量は以下の通り：

- 試験開始前の糖尿病の既往歴の有無
  - 含めた PT：血中ブドウ糖増加，糖尿病，耐糖能障害，高血糖，1 型糖尿病，2 型糖尿病
- 試験開始前の虚血性疾患の既往歴の有無
  - 含めた PT：急性心筋梗塞，血管形成，大動脈硬化症，大動脈狭窄，大動脈血栓症，心血管障害，冠動脈形成，冠動脈ステント挿入，冠動脈バイパス，冠動脈疾患，冠動脈狭窄，深部静脈血栓症，虚血性心筋症，虚血性脳卒中，頚静脈血栓症，心筋梗塞，心筋虚血，末梢動脈閉塞性疾患，末梢動脈形成術，末梢性虚血，末梢血管障害，肺塞栓症，網膜静脈閉塞，網膜静脈血栓症，鎖骨下静脈血栓症，一過性脳虚血発作，静脈閉塞性疾患，静脈血栓症，四肢静脈血栓症
- 試験開始時の年齢（歳）
- ベースライン時の血小板数の対数値
- ベースライン時の好中球数の対数値
- TKI による前治療の回数
- 試験開始時点の診断からの期間（年）

これらの解析の目的は，評価対象の有害事象に及ぼす用量強度の影響を検討することであった。結果の頑健性を確保するため，複数の異なる用量強度を評価に用いることにし（Ariad 社報告 ARP452 Table 4-1：添付資料番号 5.3.5.3-2），用量強度の主要変数は，共変量が有害事象の場合は有害事象発現日（最後の治験薬投与前に発現したすべての有害事象を含む）までの平均 1 日用量，共変量が有害事象以外の場合は最後の治験薬投与日までの平均 1 日用量とした。

各アウトカムと用量強度について，3 種類のロジスティック回帰分析を行った。

- 用量強度及び各共変量について切片を有する単変量ロジスティック回帰分析
- 切片，用量強度及び各共変量を含む多変量ロジスティック回帰分析（full model）
- 多変量ロジスティック回帰分析（reduced model）
  - 本モデルでは，ステップワイズ法（変数減少法）による変数選択を行った。この方法では full model を当てはめた上で，すべての共変量が $\alpha = 0.2$ の水準で有意になるまで，p 値が最も大きい共変量から順にモデルより除かれるが，用量強度は変数選択の候補とせず，当該モデルに強制的に組み込んだ。

(b) 統合解析結果の要約

四分位数で分類した用量強度別の共変量の記述統計量を表 2.7.4-84 に示す。

用量強度の四分位点による分類間で共変量の分布に注目すべき違いが認められ，用量強度が最も低い（最小値から第 1 四分位点まで）及び 2 番目（第 1 四分位点から第 2 四分位点まで）のカテゴリーでは糖尿病及び虚血性疾患の既往歴ありの被験者の割合が高く，高齢かつ診断までの期間が長かった。さらに，用量強度が最も高い（第 3 四分位点から最大値まで）カテゴリーには，ベースライン時の血小板数及び好中球数が最も低い傾向がみられた。概して，これらの系統的な

違いが認められたことにより，有害事象に対する用量の影響を評価する際にこれらの共変量を補正することが重要と判断された。

表 2.7.4-84　用量強度の四分位数分類別の共変量の分布（統合解析対象集団，N = 671）

Covariate	Lowest Quartile <25.6 mg/day	2nd Quartile 25.6-37.9 mg/day	3rd Quartile 37.9-44.5 mg/day	Highest Quartile >44.5 mg/day
History of diabetes (%)	20.8	14.4	9.5	13.7
History of ischemic disease (%)	22.6	22.2	14.9	11.9
Age, years (mean)	60.9	57.1	50.3	51.8
Baseline platelet count (geometric mean in 10^9/L)	174.3	204	195.3	128.4
Baseline neutrophil count (geometric mean in 10^9/L)	4.7	5.8	5.5	3.5
Number of prior TKIs (mean)	2.3	2	1.7	2
Time since diagnosis, years (mean)	7.7	5.7	4.7	4.6

＜ARP452＞

TKI=tyrosine kinase inhibitor

多変量ロジスティック回帰分析に基づく動脈の血管閉塞性事象の予後因子を表 2.7.4-85 に示す。

用量強度，年齢及び虚血性疾患の既往歴は，動脈の血管閉塞性事象のリスクの上昇に対して最も強い独立した予後因子であった。

表 2.7.4-85　動脈の血管閉塞性事象の予後因子：多変量ロジスティック回帰分析（N = 671）

Covariate	Multivariate (Full)		Multivariate (Reduced)[a]	
	Odds Ratio	P-value	Odds Ratio	P-value
Dose intensity (mg/day) [b]	1.71	<0.001	1.71	<0.001
History of diabetes (%)	1.60	0.11	1.59	0.11
History of ischemic disease (%) [a]	2.64	<0.001	2.65	<0.001
Age (years) [a]	1.63	<0.001	1.63	<0.001
Log baseline platelets (10^9/L)	1.36	0.26	1.40	0.17
Log baseline neutrophils (10^9/L)	1.04	0.83		
Number of prior TKIs	1.20	0.10	1.20	0.10
Time since diagnosis (years)	1.58	0.05	1.59	0.05

＜ARP452.＞

TKI=tyrosine kinase inhibitor

a　A cut-off of P<0.2 was used in the reduced model

b　Statistically significant association with dose intensity

統合解析対象集団を対象に，用量強度の主要変数を用いたロジスティック回帰分析の結果を用量強度に対するオッズ比の高い順に表 2.7.4-86 に示す。

共変量の補正後，ロジスティック回帰分析では，用量強度とモデルに含めたほとんどの事象との間に有意な関連がみられた。最も強い関連性（オッズ比 2 超）がみられた事象は膵炎，発疹及び心不全であった。その他，血管閉塞性事象，心血管閉塞性事象，血小板減少症，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及び関

節痛にも強い関連性が認められた。発現率が高かった事象のうち，好中球減少症のみ用量強度との関連性が統計学的に有意ではなかった。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用量強度との関連性も統計学的に有意ではなかったが，これらの事象の発現率が低かったため関連性を確認する検出力も減少した。

強い関連性がみられたその他の共変量は，事象の種類によって様々であった。全般に，虚血性疾患の既往歴及び年齢は，血管閉塞性事象，動脈の血管閉塞性事象，心血管閉塞性事象，脳血管閉塞性事象及び心不全の発現と強い関連性が認められた。糖尿病の既往歴は膵炎及び末梢血管閉塞性事象の発現との関連性が強く，ベースライン時の血小板数は発疹，関節痛及び高血圧の発現との関連性が強かった。

表 2.7.4-86　多変量ロジスティック回帰分析（reduced model）による主解析結果（統合解析対象集団，N = 671）

Event	Odds Ratio[b]	P-value	Other Significant Covariates
Pancreatitis [a]	2.67	0.0002	• History of Diabetes
Rash [a]	2.437	<0.0001	• Baseline platelets
			• Time since diagnosis
Cardiac failure [a]	2.268	0.0011	• History of ischaemia
			• Age
			• Baseline neutrophils
Cardiovascular occlusive event [a]	1.98	0.0005	• History of ischaemia
			• Age
			• Time since diagnosis
Thrombocytopenia [a]	1.896	<0.0001	• Time since diagnosis
Lipase increased [a]	1.893	<0.0001	• Age
			• Baseline neutrophils
			• Number of prior TKIs
Arterial VOE[a]	1.712	0.0004	• History of ischemia
			• Age
			• Time since diagnosis
Arthralgia [a]	1.645	<0.0001	• History of diabetes
			• Baseline platelets
			• Number of prior TKIs
AST increased [a]	1.637	0.0019	-
VOE [a]	1.599	0.0009	• History of ischaemia
			• Age
ALT increased [a]	1.59	0.0018	-
Cerebrovascular occlusive event	1.434	0.1293	• Age
			• Time since diagnosis
Venous VOE	1.432	0.2251	• Baseline neutrophils
Hypertriglyceridemia	1.386	0.1554	-
Hypertension [a]	1.332	0.015	• Baseline platelets
Peripheral vascular occlusive event	1.191	0.4124	• History of diabetes
			• Age
			• Baseline platelets
			• Number of prior TKIs
Neutropenia	1.179	0.2074	• Baseline neutrophils
			• Number of prior TKIs

＜ARP452＞

ALT=alanine aminotransferase, AST=aspartate aminotransferase, TKI=tyrosine kinase inhibitor, VOE=vascular occlusive event.

a　Statistically significant association with dose intensity

b Odds ratio for 15 mg increase in dose intensity

血管閉塞性事象の探索的解析を行い，これら事象の近似性における最適な曝露 window を確認した。これら時間−事象解析では，標準化された投与 window における発現時期のほか，発現時期から投与ラグを組み入れ，ロジスティック回帰モデルの限界を検討した。

統計学的有意性が最も高い，及び程度又はリスク上昇が最も高いモデルのラグ及び window を表 2.7.4-87 に示す。例として，血管閉塞性事象の最も有意なモデル（投与 window の p 値が最も低いもの）はラグが 162 日，window が 2 日であったが，ラグが 222 日で window が 4 日のモデルは，15 mg/日の用量増加で見積もられるリスク上昇がわずかに大きかった。

これらモデルを用いた結果，概して，用量強度と事象発現リスクとの間に高い有意性の関連性がみられた。関連性の強さ及び程度は，これらモデル並びに血管閉塞性事象，動脈の血管閉塞性事象及び心血管閉塞性事象のロジスティックモデルで類似していた。これらモデルの関連性の程度は，より遅い時期に発現する傾向がある脳血管閉塞性事象及び末梢血管閉塞性事象でより強かった。検討したラグ及び window の範囲では，用量強度と静脈の血管閉塞性事象の間に有意な関連性はみられず，一部では，関連性は用量増加とともに減少方向を示した。この結果は，動脈の血管閉塞性事象及び静脈血栓閉塞症の関連性に関して不確実性をもたらした。そのため，より広範な事象を含む血管閉塞性事象に比べて動脈の血管閉塞性事象（静脈の血管閉塞性事象を除く）では関連性が強かった。

大部分のモデルでは，統計学的有意性及び 15 mg ごとの用量増加で見積もられるリスクの上昇は，ラグ変化に比べて window 変化ではさほど変動しなかった。適切なラグでの比較的短期間の window の用量の平均化は十分と考えられた。全般的に，ラグが約 30 日又はそれより短期間である場合に最も統計学的有意性が高いが，一部の分類では（特に動脈の血管閉塞性事象で顕著であった），約 6 ヵ月の長期間のラグで，15 mg ごとの用量強度の増加に伴う見積もられるリスク上昇が高くなった。ラグの期間が長くなることによりリスクが上昇したことは，減量後の一部の動脈の血管閉塞性事象のリスク発現で，減量前に 6 ヵ月の遅れがある可能性がある。これは，ポナチニブの臨床開発計画における発現時期に関する結果と一致する。

表 2.7.4-87　　発現時期モデルのラグ及び Window

	Most Statistically Significant				Greatest % Risk Increase per 15 mg			
Event	Lag	Window	% Risk Increase	P-value	Lag	Window	% Risk Increase	P-value
Vascular Occlusive Event	162	2	55.6	0.0011	222	4	60.7	0.0024
Arterial	32	4	64.0	<0.0001	198	36	87.9	<0.0001
Cardiovascular	8	6	60.8	0.0018	132	0	66.6	0.006
Cerebrovascular	34	6	89.2	0.0019	34	6	89.2	0.0019
Peripheral Vascular	142	4	66.5	0.016	142	4	66.5	0.016
Venous	60	0	-29.4	0.106	20	2	24.1	0.3666

＜ARP452＞

全般的に，高齢の被験者並びに糖尿病及び虚血性疾患の既往歴を有する被験者で，より低い用

量強度への用量変更がより共通していたことが，これらの解析からみられた。ベースライン時の血小板数及び好中球数が低い被験者では，概して，高用量でも忍容性を示した。これらの因子の補正後，追跡調査期間が長い統合解析対象集団のこれらのデータは，以前に示した結果と同様，膵炎，血小板減少症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，発疹及び関節痛を含む多くの有害事象と用量強度に高い関連があった。さらに，用量強度は，動脈の血管閉塞性事象及び血管閉塞性事象，心不全及び高血圧との間に関連性がみられた。最も強い関連性がみられた膵炎，発疹及び心不全では，15 mg ごとの用量増加のオッズ比は 2 を超えた。その他の有意な事象では，オッズ比は概して 1.6～2 の範囲内であった。用量のほか，年齢及び虚血性疾患の既往歴も動脈の血管閉塞性事象の発現と強い関連性がみられ，これらのリスク因子を有する患者では投与に特に注意を払うべきと考えられた。

(2) 用量減量後の血管閉塞性事象及び動脈の血管閉塞性事象

AP24534-10-201 試験の CP-CML 患者の過去の総曝露量に基づく血管閉塞性事象の発現率を表 2.7.4-88 に示す（データカットオフ時点：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

特定用量の曝露量では，高用量投与時に初回発現した被験者は保守的に除外した（低用量で初回発現した被験者は不適格としたため）。本解析に含めた 45 mg 投与で MCyR に到達した 87 例のうち，23 例は 45 mg 投与を継続し，毒性のため 25 例は 30 mg，39 例は 15 mg に減量した。2.7.4.2.1.7(1)の多変量解析で示したとおり，減量後の一部の動脈の血管閉塞性事象では，リスクの発現に，減量前に 6 ヵ月の遅れが生じる可能性があった。この結果は減量後の血管閉塞性事象解析の評価に影響する可能性がある。

45 mg 投与で MCyR に到達した被験者では，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 に減量した被験者では（通常，30 mg 投与後に減量），30 mg にのみ減量した被験者と数値的に低いが同程度の発現率であった。15 mg に減量した被験者及び 30 mg に減量した被験者のいずれも，発現率は減量しなかった被験者の約半分であった。推定曝露量の複雑性及び減量後のデータが限られていたことから，事後解析は限定されたものであったが，有害事象発現率の検討を本報告で要約した。2.7.4.2.1.7(1)に示した多変量解析の結果では，用量減量スキームは新たな血管閉塞性事象の発現率を減少させると考えられた。

表 2.7.4-88　ポナチニブ 45 mg 投与時に MCyR に到達した CP-CML 患者における，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（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.

(3)　開始用量別の有害事象

Ph+患者における発現率 10%以上の TEAE の SOC 別及び PT 別の開始用量（30 mg 及び 45 mg）別の要約（発現率の降順）を表 2.7.4-89 に示す。Ph+患者における発現率 2%以上の重篤な TEAE の SOC 別及び PT 別の開始用量（30 mg 及び 45 mg）別の要約（発現率の降順）を表 2.7.4-90 に示す。

45 mg の 1 日 1 回投与は推奨用量であり，第 II 相ピボタル試験の AP24534-10-201 試験の開始用量であること，30 mg の 1 日 1 回投与は初回の減量用量であり，全 3 試験で CP-CML 患者でみられる用量強度の平均値に最も近い 1 日用量であることから，これらの用量を選択した。限られたデータのみが利用可能であったが，開始用量が 30 mg の被験者は，549 例中 13 例のみであった。第 I 相用量漸増試験 AP24534-07-101 試験では，開始用量が 30 mg の 1 日 1 回であったのは 7 例，45 mg の 1 日 1 回であったのは 19 例であった。国内試験の AP24534-11-106 試験では，開始用量が 30 mg の 1 日 1 回であったのは 6 例，45 mg の 1 日 1 回（15 mg を 7 日間投与しその後 45 mg に増量し，15 mg 投与の PK データを得た 3 例を含む）であったのは 29 例であった。AP24534-10-201 試験では全 449 例で開始用量が 45 mg であった。さらに，AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験のいずれも，高用量（45 mg）が用量制限でないことが確認された場合に開始用量 30 mg から増量を認めた。そのため，これらの結果から得られる結論は限られている。

全般的に，個々の有害事象の発現率は，45 mg の 1 日 1 回投与と 30 mg の 1 日 1 回投与で同様であった。AP24534-07-101 試験では，腹痛の発現率が開始用量 30 mg の被験者に比べて開始用量 45 mg の被験者で高かったが，AP24534-11-106 試験では 2 用量コホート間にみられた差はわずか

であった。AP24534-11-106 試験では開始用量 30 mg の被験者に比べて開始用量 45 mg の被験者で発疹の発現率が高かったが，AP24534-07-101 試験では逆に開始用量 45 mg の被験者に比べて開始用量 30 mg の被験者で発疹の発現率が高かった。重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は各開始用量の被験者で同様であった。

表 2.7.4-89　　難治性の Ph+白血病患者における発現率 10%以上の TEAE の開始用量別の発現例数及び発現率（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=26		AP24534-10-201 N=449	AP24534-11-106 N=35	
Starting dose		**30 mg** **N=7**	**45 mg** **N=19**	**45 mg** **N=449**	**30 mg** **N=6**	**45 mg[b]** **N=29**
Number of patients with at least 1 event		7 (100.0)	19 (100.0)	448 (99.8)	6 (100.0)	29 (100.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (71.4)	17 (89.5)	369 (82.2)	4 (66.7)	20 (69.0)
Abdominal pain	腹痛	3 (42.9)	11 (57.9)	185 (41.2)	0	1 (3.4)
Constipation	便秘	2 (28.6)	7 (36.8)	165 (36.7)	0	8 (27.6)
Nausea	悪心	3 (42.9)	7 (36.8)	125 (27.8)	1 (16.7)	6 (20.7)
Diarrhoea	下痢	1 (14.3)	6 (31.6)	92 (20.5)	2 (33.3)	7 (24.1)
Vomiting	嘔吐	1 (14.3)	8 (42.1)	92 (20.5)	0	5 (17.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (85.7)	12 (63.2)	348 (77.5)	2 (33.3)	25 (86.2)
Rash	発疹	4 (57.1)	10 (52.6)	182 (40.5)	1 (16.7)	10 (34.5)
Dry skin	皮膚乾燥	2 (28.6)	5 (26.3)	159 (35.4)	1 (16.7)	10 (34.5)
Investigations	臨床検査	7 (100.0)	15 (78.9)	339 (75.5)	5 (83.3)	26 (89.7)
Platelet count decreased	血小板数減少	5 (71.4)	8 (42.1)	197 (43.9)	4 (66.7)	19 (65.5)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (28.6)	3 (15.8)	112 (24.9)	1 (16.7)	11 (37.9)
Lipase increased	リパーゼ増加	2 (28.6)	5 (26.3)	92 (20.5)	2 (33.3)	9 (31.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (42.9)	2 (10.5)	73 (16.3)	2 (33.3)	6 (20.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (42.9)	2 (10.5)	65 (14.5)	2 (33.3)	7 (24.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (85.7)	17 (89.5)	313 (69.7)	4 (66.7)	23 (79.3)
Pyrexia	発熱	3 (42.9)	7 (36.8)	128 (28.5)	4 (66.7)	19 (65.5)
Fatigue	疲労	5 (71.4)	11 (57.9)	131 (29.2)	0	3 (10.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (14.3)	7 (36.8)	76 (16.9)	0	8 (27.6)
Asthenia	無力症	2 (28.6)	2 (10.5)	66 (14.7)	0	0
Pain	疼痛	4 (57.1)	3 (15.8)	47 (10.5)	0	2 (6.9)
Chills	悪寒	3 (42.9)	8 (42.1)	42 (9.4)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (85.7)	16 (84.2)	319 (71.0)	2 (33.3)	19 (65.5)
Arthralgia	関節痛	4 (57.1)	8 (42.1)	124 (27.6)	1 (16.7)	6 (20.7)
Myalgia	筋肉痛	2 (28.6)	5 (26.3)	94 (20.9)	0	5 (17.2)
Pain in extremity	四肢痛	3 (42.9)	5 (26.3)	79 (17.6)	0	0
Back pain	背部痛	1 (14.3)	4 (21.1)	76 (16.9)	1 (16.7)	3 (10.3)
Bone pain	骨痛	4 (57.1)	5 (26.3)	56 (12.5)	0	2 (6.9)
Muscle spasms	筋痙縮	3 (42.9)	3 (15.8)	47 (10.5)	0	3 (10.3)

表 2.7.4-89　　難治性の Ph+白血病患者における発現率 10%以上の TEAE の開始用量別の発現例数及び発現率（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=26		AP24534-10-201 N=449	AP24534-11-106 N=35	
Starting dose		**30 mg** **N=7**	**45 mg** **N=19**	**45 mg** **N=449**	**30 mg** **N=6**	**45 mg[b]** **N=29**
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (85.7)	15 (78.9)	280 (62.4)	5 (83.3)	16 (55.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (71.4)	4 (21.1)	49 (10.9)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (14.3)	3 (15.8)	45 (10.0)	0	4 (13.8)
Nervous system disorders	神経系障害	6 (85.7)	14 (73.7)	269 (59.9)	1 (16.7)	11 (37.9)
Headache	頭痛	4 (57.1)	8 (42.1)	164 (36.5)	0	5 (17.2)
Dizziness	浮動性めまい	2 (28.6)	3 (15.8)	52 (11.6)	0	1 (3.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (28.6)	12 (63.2)	230 (51.2)	2 (33.3)	12 (41.4)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (28.6)	6 (31.6)	73 (16.3)	0	2 (6.9)
Cough	咳嗽	1 (14.3)	5 (26.3)	73 (16.3)	1 (16.7)	2 (6.9)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (57.1)	13 (68.4)	187 (41.6)	1 (16.7)	15 (51.7)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	57 (12.7)	0	2 (6.9)
Vascular disorders	血管障害	3 (42.9)	13 (68.4)	186 (41.4)	2 (33.3)	14 (48.3)
Hypertension	高血圧	2 (28.6)	6 (31.6)	118 (26.3)	2 (33.3)	14 (48.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (57.1)	4 (21.1)	143 (31.8)	3 (50.0)	9 (31.0)
Anaemia	貧血	2 (28.6)	1 (5.3)	100 (22.3)	1 (16.7)	1 (3.4)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (28.6)	7 (36.8)	101 (22.5)	0	6 (20.7)
Insomnia	不眠症	1 (14.3)	3 (15.8)	48 (10.7)	0	6 (20.7)

＜2.7.4.7 Table 14.3.8.1.1. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, PK=pharmacokinetic

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% is based on the pooled frequency of AEs across studies.

b Includes 3 patients treated at 15 mg for 7 days to obtain PK data at that dose level, and then escalated to 45 mg.

表 2.7.4-90　　難治性の Ph+白血病患者における発現率 2%以上の重篤な有害事象の開始用量別の発現例数及び発現率（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=26		AP24534-10-201 N=449	AP24534-11-106 N=35	
Starting dose		**30 mg** **N=7**	**45 mg** **N=19**	**45 mg** **N=449**	**30 mg** **N=6**	**15/45 mg[b]** **N=29**
Number of patients with at least 1 event		5 (71.4)	13 (68.4)	277 (61.7)	3 (50.0)	12 (41.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (28.6)	5 (26.3)	87 (19.4)	0	4 (13.8)
Pneumonia	肺炎	0	1 (5.3)	29 (6.5)	0	0
Sepsis	敗血症	0	2 (10.5)	8 (1.8)	0	1 (3.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	6 (31.6)	71 (15.8)	1 (16.7)	0
Pancreatitis	膵炎	0	1 (5.3)	25 (5.6)	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	3 (15.8)	18 (4.0)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	2 (28.6)	6 (31.6)	63 (14.0)	0	4 (13.8)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	2 (10.5)	16 (3.6)	0	3 (10.3)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (28.6)	2 (10.5)	15 (3.3)	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（嚢胞およびポリープを含む）	2 (28.6)	1 (5.3)	61 (13.6)	0	3 (10.3)
Neoplasm progression	新生物進行	1 (14.3)	0	38 (8.5)	0	2 (6.9)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (14.3)	4 (21.1)	45 (10.0)	0	1 (3.4)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	1 (5.3)	9 (2.0)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (14.3)	2 (10.5)	38 (8.5)	1 (16.7)	1 (3.4)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (14.3)	1 (5.3)	13 (2.9)	0	1 (3.4)
Anaemia	貧血	0	0	15 (3.3)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (10.5)	38 (8.5)	1 (16.7)	2 (6.9)
Pyrexia	発熱	0	2 (10.5)	19 (4.2)	1 (16.7)	2 (6.9)
Investigations	臨床検査	3 (42.9)	3 (15.8)	35 (7.8)	0	2 (6.9)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (14.3)	1 (5.3)	14 (3.1)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.8.1.2. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, PK=pharmacokinetic

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% is based on the pooled frequency of AEs across studies.

b Includes 3 patients treated at 15 mg for 7 days to obtain PK data at that dose level, and then escalated to 45 mg.

2.7.4.2.1.8　有害事象と用量強度の要約

(1)　全般的な安全性の結果

ポナチニブ投与の安全性プロファイルは 3 試験で同様であった。全体的に，ポナチニブの安全性プロファイルは他の TKI の副作用プロファイルと一致するが，一部の臨床的に重要な事象の発現率は異なった。QT 延長，胸水及び心嚢液貯留などの他の TKI でみられた一部の重要な事象はポナチニブ投与被験者では多くみられなかった。血管閉塞性事象（特に動脈の血管閉塞性事象）はポナチニブ投与の重要な特定されたリスクであり，全 3 試験でみられ，その発現率は投与期間とともに上昇した。臨床的な膵炎は AP24534-07-101 試験の DLT であり，AP24534-10-201 試験では発現率が 6.7%（グレード 3 以上では 5.6%）であったが, AP24534-11-106 試験ではみられなかった。一方，膵酵素増加は全 3 試験でみられた。

(2)　第 I 相用量漸増期の MTD 及び RP2D

ヒトでの初めての臨床試験である第 I 相試験の AP24534-07-101 試験では，開始用量を 2 mg とし，60 mg まで増量した。膵酵素増加及び臨床的な膵炎が DLT として確認された。60 mg 投与では, 本用量で評価可能であった 16 例のうち 6 例で DLT が発現した（4 例は膵炎/膵炎関連）。膵炎の DLT に基づき MTD 又は RP2D を 45 mg の 1 日 1 回投与とし，第 II 相ピボタル試験の AP24534-10-201 試験では, 45 mg の 1 日 1 回投与を開始用量とした。国内試験の AP24-534-11-106 試験の第 I 相部分では開始用量を 30 mg とした。6 例は 30 mg を投与され，1 例は 1 件の DLT（グレード 5 の肝不全）を発現した。本用量で他の DLT が発現しなかったため，45 mg までの増量を認めた。6 例は 45 mg を投与され，1 例に DLT 2 件（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）が発現した。全体的な忍容性及び外国で実施したポナチニブの第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）で選択した RP2D に基づき，AP24534-11-106 試験では 45 mg を RP2D として選択した。

(3)　よくみられた治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

ほとんどすべての被験者（99.8%，548/549 例）で TEAE を 1 件以上発現した。最もよくみられた有害事象（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，疲労及び頭痛であった。重症度がグレード 3 以上の最もよくみられた有害事象（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，リパーゼ増加及び貧血であり, 主に臨床検査値異常であった。AP24534-11-106 試験の日本人と AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の外国人で報告された TEAE の種類は同様であった。自覚的な TEAE（疼痛及び疲労など）の発現率は AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験で低かった。臨床検査値又はバイタルサインの変化に基づく他覚的な TEAE（特に骨髄抑制及び高血圧）の発現率は AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べて日本人を対象とした AP24534-11-106 試験で高かった。

(4)　治験薬と関連のある有害事象

大部分の被験者（92.9%，510/549 例）は治験薬と関連のある TEAE を 1 件以上発現した。全

3 試験で,最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE(3 試験全体 549 例で発現率が 30%以上）は，血小板数減少，発疹及び皮膚乾燥であった。治験薬との因果関係を問わない有害事象全体と同様に，最もよくみられたグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE（3 試験全体 549 例で発現率が 10%以上）は，血小板数減少，好中球数減少及びリパーゼ増加を含む主に臨床検査値異常であった。

(5) 死亡

全 3 試験で，最後の治験薬投与後 30 日以内に報告された死亡又は最後の治験薬投与後 30 日より後に報告された治験薬投与と関連のある死亡は 69 例（12.6%）であった。最後の治験薬投与後 30 日以内に報告された死亡又は治験薬投与と関連のある死亡の被験者の割合は，AP24534-07-101 試験（20%）で最も高く，次いで AP24534-10-201 試験（11.8%），AP24534-11-106 試験（8.6%）であった。この違いの理由として 3 試験の追跡調査期間が異なることが考えられた。死亡 28 例（進行期患者 24 例，CP-CML 患者 4 例）は新生物進行（PT）（いずれも治験薬との関連なし）によるものであった。5 例の死亡理由として動脈の血管閉塞性事象（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）が報告された。

(6) 重篤な有害事象

重篤な TEAE を 1 件以上発現した被験者は 342 例（62.3%）であり，最もよくみられた重篤な有害事象（全 3 試験の被験者全体で発現率 5%以上）は肺炎，膵炎及び発熱であった。予測されたとおり，重篤な有害事象の発現率は CP-CML 患者に比べて進行期患者で高かった。全 3 試験で，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は 165 例（30.1%）であり，最もよくみられたグレード 3 以上の治験薬と関連のある重篤な有害事象は膵炎（5.5%）及び急性心筋梗塞/心筋梗塞（2.2%）であった。

(7) 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%であり，それぞれ約半数の事象が治験薬と関連ありと判断された（治験薬と関連ありの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%）。進行期患者の投与中止に至った有害事象は CP-CML 患者に比べてわずかに多かった。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（全 3 試験の被験者全体で発現率 3.8%）であった。

(8) 有害事象のカテゴリー

血管閉塞性事象：

血管閉塞性事象は全 3 試験で多く報告された。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%であった。血管閉塞性事象は曝露期間の増加とともに蓄積し，血管閉塞性事象を 1 件以上発現した被験者の割合は試験開始からの期間に伴い上昇した。全 3 試験で血管閉塞性事象は動脈性のものが多く，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%，AP24534-11-106 試験で 14.3%であった。静脈の血管閉塞性事象の発現率は AP24534-07-101 試験で 4.7%，AP24534-10-201 試験で 4.1%，AP24534-11-106 試験で 0%であった。動脈の血管閉塞性事象の分類のうち，心血管閉塞性事象は脳血管又は末梢血管の閉塞性事象に比べて多くみられた。最もよくみられた血管閉塞性事象は狭心症，急性心筋梗塞/心筋梗塞，末梢動脈閉塞性疾患，冠動脈疾患，脳血管発作及び深部静脈血栓症であった。全 3 試験で，血管閉塞性事象（特に動脈の血管閉塞性事象）の発現率は，進行期患者に比べて CP-CML 患者で高かった。この理由として，進行期患者の用量強度は CP-CML 患者に比べて高かったが，CP-CML 患者のポナチニブの曝露期間が進行期患者に比べて長かったことが考えられた。AP24534-11-106 試験の日本人患者における血管閉塞性事象の発現率は AP24534-10-201 試験及び AP24534-07-101 試験に比べて低かったが，AP24534-11-106 試験の追跡調査期間及び投与期間は AP24534-10-201 試験及び AP24534-07-101 試験に比べて短かった。Ph+患者の全被験者において曝露期間の平均値で補正した場合，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。AP24534-11-106 試験ではベースライン時の虚血性疾患及び糖尿病を有する患者の割合が低かったことに基づき，ベースラインの動脈の血管閉塞性事象のリスクは比較的低いと仮定した場合，AP24534-11-106 試験の日本人の血管閉塞性事象の真の発現率は外国で実施した AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験でみられたものと比べ，少なくとも同程度又は大きい可能性があると考えられる。

心不整脈：

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。最もよくみられた心不整脈事象は，心房細動，徐脈，動悸及び心電図 QT 延長であった。

心不全：

全 3 試験で心不全事象の発現率は低く，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 3 試験の被験者全体で発現率 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。

高血圧：

AP24534-11-106 試験の投与期間及び追跡調査期間は他の 2 試験に比べて短かったが，高血圧事象の発現率は他の 2 試験に比べて AP24534-11-106 試験で高かった。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，AP24534-07-101 試験で 7.7%，AP24534-10-201 試験で 10.0%，AP24534-11-106 試験で 37.1%であった。

肝毒性：

肝毒性の 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。最もよくみられた肝毒性の有害事象は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り，主に臨床検査値評価に基づくものであった。こ

れら事象の発現率は，他の 2 試験に比べて AP24534-11-106 試験で高かった。グレード 5 の肝不全は，AP24534-11-106 試験の Ph+ ALL 患者 1 例で報告され，Hy's Law の基準に合致した。

膵炎：

膵炎は第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）の DLT であった。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。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，AP24534-07-101 試験で 16.9%，AP24534-10-201 試験で 15.8%，AP24534-11-106 試験で 20.0%であった。膵酵素異常は臨床的な膵炎に比べて多く発現し，リパーゼ増加が最も多く報告された事象であった。膵酵素増加の発現率は AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験で高かった。一方，臨床的な膵炎は AP24534-11-106 試験では報告されず，AP24534-07-101 試験では 9 例（13.8%），AP24534-10-201 試験では 30 例（6.7%）で報告された。

出血：

出血性事象は本被験者集団で予測されたとおり，多く報告され，大部分は重症度がグレード 1 又はグレード 2 であった。出血の 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。大部分は，皮膚粘性の出血であり，血小板減少症との関連が考えられた。3 例以上に発現したグレード 3 以上の出血性事象は，鼻出血，胃腸出血及び硬膜下血腫であった。グレード 5 の出血の有害事象が AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験にみられ，その内訳は，頭蓋内出血が 2 例，出血性胃炎，出血性脳梗塞及び外傷性頭蓋内出血が各 1 例であった。

体液貯留：

体液貯留事象は約 3 分の 1 の被験者に報告され，大部分は重症度がグレード 1 又は 2 であった。最もよくみられた事象は，末梢性浮腫，胸水，心嚢液貯留及び体液貯留であった。

骨髄抑制：

骨髄抑制の TEAE はグレード 3 又はグレード 4 の事象を含め，ポナチニブの臨床開発計画で多く報告され，他の 2 試験に比べて AP24534-11-106 試験で発現率が高かった。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 78.3%であった。最もよくみられた事象は臨床検査評価に関するものであり，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，汎血球減少症であった。骨髄抑制は進行期患者の方が多くみられた。

皮膚及び皮下組織障害：

SOC「皮膚及び皮下組織障害」の TEAE は多く報告され，大部分はグレード 1 又は 2 であった。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。全 3 試験で発現率は進行期患者に比べて CP-CML 患者で高かった。

感染症及び寄生虫症：

SOC「感染症及び寄生虫症」の TEAE は半数を超える被験者で報告されたが，大部分の感染症はグレード 1 又は 2 であった。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。グレード 5 の「感染症及び寄生虫症」の有害事象は，敗血症性ショックが 5 例，肺炎及び敗血症が各 3 例，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が各 1 例であった。

腫瘍崩壊症候群：

全 3 試験で，腫瘍崩壊症候群の発現率は低く（0.9%），進行期患者のみに認められた。

(9) 用量強度

用量強度と安全性の関係では，15 mg/日から 45 mg/日の範囲で有害事象（動脈の血管閉塞性事象，高血圧，血小板減少症，膵炎，発疹，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）の増加が示された。多変量解析において，用量のほか，年齢及び虚血性疾患の既往歴も動脈の血管閉塞性事象の発現と強い関連がみられたことから，これらのリスク因子を有する被験者への投与に注意を払うべきと考えられた。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

以下に該当する被験者の叙述を示した。

- 病勢進行が関与しない最後の治験薬投与後 30 日以内に死亡した被験者
- 病勢進行が関与しない最後の治験薬投与後 30 日より後に死亡し，死亡と治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」以上の被験者
- 重篤な有害事象を発現した被験者

AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の個々の被験者の叙述は 2.7.6「個々の試験のまとめ」に示す。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

全 3 試験における血液学的検査項目及び血液生化学検査項目のベースラインからのグレードの悪化，並びに CTCAE グレード 3 又は 4 への悪化を示した被験者の要約を表 2.7.4-91 及び表 2.7.4-92 に示す。AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験における甲状腺刺激ホルモン（TSH）の変化は表 2.7.4-93 に示す（AP24534-10-201 試験では TSH の評価は実施しなかった）。

全体的に，臨床検査値のいずれかのグレードの悪化の頻度は，関連する TEAE の発現率に比べて高かった［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（表 2.7.4-91），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（表 2.7.4-14）］。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，血液学的検査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，ベースラインからいずれかのグレードに悪化した被験者の割合は AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験で高かった。最も差がみられた項目は血小板数減少であり，血小板数減少が悪化した被験者の割合は AP24534-11-106 試験で 82.9%，AP24534-10-201 試験で 61.9%であった（AP24534-07-101 試験では 67.7%）。血小板数を除くすべての血液学的検査項目で，検査値が悪化した被験者の割合は，AP24534-07-101 試験と AP24534-11-106 試験でほぼ同様であった。グレード 3 又は 4 に悪化した血液学的検査項目の異常のうち最もよくみられたものは，全 3 試験で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，AP24534-10-201 試験に比べて AP24534-11-106 試験で高かった。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。この様な試験間の差の傾向は AP2534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験との比較ではみられず，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。グレード 3 又は 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，全 3 試験でリパーゼ増加及びリン減少であった。

ベースライン時の 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は，AP24534-11-106 試験（19.3%）に比べて AP24534-07-101 試験（35.1%）で高かった。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。甲状腺機能低下症の有害事象の発現率は，AP24534-07-101 試験で 7.7%，AP24534-10-201 試験で 2.9%，AP24534-11-106 試験で 5.7%であった（2.7.4.7 項　Table 14.3.2.2.1）。

表 2.7.4-91　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における血液学的検査項目のいずれかのグレード又はグレード 3/4 の異常値を新たに発現若しくは悪化した被験者の例数及び割合（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	
Laboratory Parameter	**Any Worsening From Baseline n (%)**	**Worsening to Grade 3/4 n (%)**	**Any Worsening From Baseline n (%)**	**Worsening to Grade 3/4 n (%)**	**Any Worsening From Baseline n (%)**	**Worsening to Grade 3/4 n (%)**
White Blood Cells (WBC) decreased	44 (67.7)	20 (30.8)	253 (56.3)	114 (25.4)	23 (65.7)	15 (42.9)
Absolute Neutrophil Count (ANC) decreased	42 (64.6)	23 (35.4)	248 (55.2)	154 (34.3)	23 (65.7)	20 (57.1)
Absolute Lymphocyte Count (ALC) decreased	47 (72.3)	31 (47.7)	220 (49.0)	74 (16.5)	19 (54.3)	12 (34.3)
Hemoglobin decreased	46 (70.8)	12 (18.5)	227 (50.6)	91 (20.3)	23 (65.7)	14 (40.0)
Platelet count decreased	44 (67.7)	32 (49.2)	278 (61.9)	179 (39.9)	29 (82.9)	23 (65.7)

＜2.7.4.7 Table 14.3.1.12.4, Table 14.3.2.4.3. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted]. AP24534-11-106 CSR Table 14.3.50; Data extraction date: [redacted].＞

Ph+=Philadelphia chromosome-positive

表 2.7.4-92　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における血液生化学検査項目のいずれかのグレード又はグレード 3/4 の異常値を新たに発現若しくは悪化した被験者の例数及び割合（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	
Laboratory Parameter	Any Worsening From Baseline n (%)	Worsening to Grade 3/4 n (%)	Any Worsening From Baseline n (%)	Worsening to Grade 3/4 n (%)	Any Worsening From Baseline n (%)	Worsening to Grade 3/4 n (%)
Albumin decreased	18 (27.7)	0	119 (26.5)	1 (0.2)	14 (40.0)	0
Alkaline phosphatase increased	20 (30.8)	0	168 (37.4)	8 (1.8)	20 (57.1)	1 (2.9)
Alanine aminotransferase (ALT) increased	41 (63.1)	4 (6.2)	178 (39.6)	26 (5.8)	15 (42.9)	3 (8.6)
Amylase increased	0	0	77 (17.1)	13 (2.9)	8 (22.9)	3 (8.6)
Lipase increased	17 (26.2)	10 (15.4)	168 (37.4)	57 (12.7)	18 (51.4)	6 (17.1)
Aspartate aminotransferase (AST) increased	36 (55.4)	5 (7.7)	155 (34.5)	17 (3.8)	17 (48.6)	3 (8.6)
Bicarbonate decreased	9 (13.8)	1 (1.5)	84 (18.7)	1 (0.2)	10 (28.6)	0
Bilirubin increased	17 (26.2)	4 (6.2)	54 (12.0)	4 (0.9)	7 (20.0)	2 (5.7)
Calcium decreased	42 (64.6)	1 (1.5)	129 (28.7)	4 (0.9)	17 (48.6)	2 (5.7)
Calcium increased	6 (9.2)	3 (4.6)	49 (10.9)	0	0	0
Creatinine increased	9 (13.8)	0	83 (18.5)	1 (0.2)	15 (42.9)	0
Glucose decreased	-[a]	-[a]	55 (12.2)	0	6 (17.1)	1 (2.9)
Glucose increased	-[a]	-[a]	234 (52.1)	30 (6.7)	25 (71.4)	1 (2.9)
Phosphorus decreased	49 (75.4)	10 (15.4)	143 (31.8)	42 (9.4)	18 (51.4)	7 (20.0)
Potassium decreased	17 (26.2)	0	67 (14.9)	8 (1.8)	10 (28.6)	2 (5.7)
Potassium increased	14 (21.5)	2 (3.1)	84 (18.7)	9 (2.0)	9 (25.7)	0
Sodium decreased	30 (46.2)	4 (6.2)	116 (25.8)	21 (4.7)	14 (40.0)	1 (2.9)
Sodium increased	15 (23.1)	0	44 (9.8)	1 (0.2)	3 (8.6)	0
Triglycerides increased	20 (30.8)	1 (1.5)	11 (2.4)	1 (0.2)	7 (20.0)	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.1.12.4, Table 14.3.2.4.3. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted]. AP24534-11-106 CSR Table 14.3.50; Data extraction date: [redacted].＞

Ph+=Philadelphia chromosome-positive

a Glucose assessments were not conducted in Study AP24534-07-101.

表 2.7.4-93　　甲状腺刺激ホルモン（TSH）のベースラインからベースライン後最大値への変化（AP24534-07-101 試験，AP24534-11-106 試験）

	Maximum Post Baseline							
	Study AP24534-07-101 N=37[a]				Study AP24534-11-106 N=31[a]			
Baseline	Low n (%)	Normal n (%)	High n (%)	Total N=37	Low n (%)	Normal n (%)	High n (%)	Total N=31
Low	0	1 (2.7)	2 (5.4)	3 (8.1)	0	0	0	0
Normal	0	21 (56.8)	11 (29.7)	32 (86.5)	0	21 (67.7)	6 (19.4)	27 (87.1)
High	0	0	2 (5.4)	2 (5.4)	0	1 (3.2)	3 (9.7)	4 (12.9)
Total	0	22 (59.5)	15 (40.5)	37 (100.0)	0	22 (71.0)	9 (29.0)	31 (100.0)

＜2.7.4.7 Table 9.6.1, data extraction date: [redacted]. AP24534-11-106 CSR Table 14.3.67, data extraction date: [redacted].＞

TSH=thyroid stimulating hormone

a In Study AP24534-07-101, 37 patients had both baseline and post-baseline values, and in Study AP24534-11-106, 31 patients had both baseline and post-baseline values.

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　血圧

全 3 試験の血圧の経時的変化を表 2.7.4-94 に示す。

ベースライン時の収縮期血圧が 140 mmHg 以上の被験者の割合は, AP24534-07-101 試験で 38.5%, AP24534-10-201 試験で 31.2%，AP24534-11-106 試験で 28.6%であった。また，ベースライン時の拡張期血圧が 90 mmHg 以上の被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 9.2%，AP24534-10-201 試験で 11.5%，AP24534-11-106 試験で 17.1%であった。ベースライン後の収縮期血圧がベースラインに比べて少なくとも 1 回以上高値にシフトした被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 82%, AP24534-10-201 試験で 75%，AP24534-11-106 試験で 71%であった。ベースライン後の拡張期血圧がベースラインに比べて少なくとも 1 回以上高値にシフトした被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 82%，AP24534-10-201 試験で 76%，AP24534-11-106 試験で 74%であった。収縮期血圧における最大のシフトは各試験で同程度であり, 上昇量の平均値は AP24534-07-101 試験で 29.2 mmHg, AP24534-10-201 試験で 26.2 mmHg，AP24534-11-106 試験で 24.5 mmHg であった。拡張期血圧の最大のシフトに関しても同様で，上昇量の平均値は AP24534-07-101 試験で 17.5 mmHg，AP24534-10-201 試験で 15.9 mmHg，AP24534-11-106 試験で 14.2 mmHg であった。

高血圧の有害事象は 2.7.4.2.1.5(1)(d)に示した。Ph+白血病患者の全被験者で，高血圧の TEAE を少なくとも 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。有害事象として報告された高血圧の発現率と，血圧が上昇した被験者の割合に違いがみられるのは，それぞれのデータが異なる方法で収集されたためと考えられた。血圧の変化は測定値が少なくとも 1 つあればカウントされるが，高血圧の有害事象は治験責任医師による高血圧の臨床的な評価によってカウントの有無が判断された。

表 2.7.4-94　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における血圧の変化（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
Baseline Systolic Blood Pressure (mmHg), n (%)			
Missing	0	0	0
<120	10 (15.4)	128 (28.5)	12 (34.3)
120 - 139	30 (46.2)	181 (40.3)	13 (37.1)
140 - 159	21 (32.3)	106 (23.6)	7 (20.0)
>=160	4 (6.2)	34 (7.6)	3 (8.6)
N	65	449	35
Mean (SD)	136.0 (17.28)	130.2 (18.92)	125.8 (19.65)
Median	136.0	130.0	124.0
Min, Max	100, 187	74, 190	91, 168
Maximum Post-Baseline Systolic Blood Pressure (mmHg), n (%)			
Missing	0	4 (0.9)	0
<120	0	9 (2.0)	2 (5.7)
120 - 139	4 (6.2)	73 (16.3)	10 (28.6)
140 - 159	25 (38.5)	169 (37.6)	12 (34.3)
>=160	36 (55.4)	194 (43.2)	11 (31.4)
Maximum Post-Baseline Systolic Blood Pressure (mmHg)			
N	65	445	35
Mean (SD)	165.2 (19.61)	156.5 (21.26)	150.3 (22.29)
Median	164.0	155.0	151.0
Min, Max	124, 230	86, 243	105, 190
Maximum Shift of Systolic Blood Pressure from Baseline (mmHg), n (%)			
Not Evaluable	0	0	0
Baseline <120	10	128	12
<120 to 120 - 139	1 (10.0)	39 (30.5)	8 (66.7)
<120 to 140 - 159	7 (70.0)	44 (34.4)	3 (25.0)
<120 to >=160	2 (20.0)	35 (27.3)	0
Not Evaluable	0	1 (0.8)	0
No Change	0	9 (7.0)	1 (8.3)
Baseline 120 - 139	30	181	13
120 - 139 to 140 - 159	13 (43.3)	87 (48.1)	6 (46.2)
120 - 139 to >=160	15 (50.0)	61 (33.7)	5 (38.5)
120 - 139 to <120	0	0	1 (7.7)
Not Evaluable	0	2 (1.1)	0
No Change	2 (6.7)	31 (17.1)	1 (7.7)
Baseline 140 - 159	21	106	7
140 - 159 to >=160	15 (71.4)	70 (66.0)	3 (42.9)
140 - 159 to 120 - 139	1 (4.8)	3 (2.8)	1 (14.3)
140 - 159 to <120	0	0	0
Not Evaluable	0	1 (0.9)	0
No Change	5 (23.8)	32 (30.2)	3 (42.9)
Baseline >=160	4	34	3
>=160 to 140 - 159	0	6 (17.6)	0
>=160 to 120 - 139	0	0	0
>=160 to <120	0	0	0
No Change	4 (100.0)	28 (82.4)	3 (100.0)

表 2.7.4-94　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における血圧の変化（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
Maximum Shift of Systolic Blood Pressure from Baseline (mmHg)			
N	65	445	35
Mean (SD)	29.2 (19.15)	26.2 (20.65)	24.5 (17.40)
Median	28.0	25.0	27.0
Min, Max	-14, 76	-39, 113	-9, 63
Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg), n (%)			
Missing	0	0	0
<80	43 (66.2)	290 (64.6)	22 (62.9)
80 - 89	16 (24.6)	107 (23.8)	7 (20.0)
90 - 99	6 (9.2)	41 (9.1)	6 (17.1)
>=100	0	11 (2.4)	0
Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg)			
N	65	449	35
Mean (SD)	74.7 (10.98)	74.8 (10.76)	75.2 (12.14)
Median	74.0	75.0	74.0
Min, Max	53, 99	41, 109	53, 99
Maximum Post-Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg), n (%)			
Missing	0	4 (0.9)	0
<80	8 (12.3)	50 (11.1)	5 (14.3)
80 - 89	13 (20.0)	137 (30.5)	11 (31.4)
90 - 99	30 (46.2)	159 (35.4)	13 (37.1)
>=100	14 (21.5)	99 (22.0)	6 (17.1)
Maximum Post-Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg)			
N	65	445	35
Mean (SD)	92.2 (10.60)	90.7 (11.00)	89.4 (12.92)
Median	93.0	90.0	92.0
Min, Max	71, 130	46, 130	60, 112
Maximum Shift of Diastolic Blood Pressure from Baseline (mmHg), n (%)			
Not Evaluable	0	0	0
Baseline <80	43	290	22
<80 to 80 - 89	12 (27.9)	112 (38.6)	9 (40.9)
<80 to 90 - 99	18 (41.9)	88 (30.3)	8 (36.4)
<80 to >=100	7 (16.3)	40 (13.8)	1 (4.5)
Not Evaluable	0	2 (0.7)	0
No Change	6 (14.0)	48 (16.6)	4 (18.2)
Baseline 80 - 89	16	107	7
80 - 89 to 90 - 99	9 (56.3)	51 (47.7)	3 (42.9)
80 - 89 to >=100	4 (25.0)	30 (28.0)	2 (28.6)
80 - 89 to <80	2 (12.5)	0	0
Not Evaluable	0	2 (1.9)	0
No Change	1 (6.3)	24 (22.4)	2 (28.6)
Baseline 90 - 99	6	41	6
90 - 99 to >=100	3 (50.0)	20 (48.8)	3 (50.0)
90 - 99 to 80 - 89	0	1 (2.4)	0
90 - 99 to <80	0	1 (2.4)	1 (16.7)
No Change	3 (50.0)	19 (46.3)	2 (33.3)
Baseline >=100	0	11	0
>=100 to 90 - 99	0	1 (9.1)	0
>=100 to 80 - 89	0	0	0
>=100 to <80	0	1 (9.1)	0
No Change	0	9 (81.8)	0

表 2.7.4-94　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における血圧の変化（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
Maximum Shift of Diastolic Blood Pressure from Baseline (mmHg)			
N	65	445	35
Mean (SD)	17.5 (10.83)	15.9 (11.41)	14.2 (14.30)
Median	16.0	15.0	14.0
Min, Max	-12, 43	-36, 60	-17, 42

＜2.7.4.7 Table 118.1.101, Table 118.1.201. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted]. AP24534-11-106 CSR Table 14.3.56; Data extraction date: [redacted].＞

max=maximum, min=minimum, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, SD=standard deviation

2.7.4.4.2　　駆出率

全 3 試験の心エコー評価による左室駆出率（LVEF）の経時的変化を表 2.7.4-95 に示す。

ベースライン時の LVEF が正常であった被験者の割合は，AP24534-11-106 試験で 97.1%，AP24534-07-101 試験で 90.8%，AP24534-10-201 試験で 90.6%であり，全 3 試験の大部分の被験者で正常であった。ベースライン後の LVEF の平均最小値は，全 3 試験でベースライン時より低値であった。LVEF の平均値のベースライン時とベースライン後の差は，AP24534-07-101 試験で最も顕著であり, 61.9%から 52.0%に低下した。一方, AP24534-10-201 試験の LVEF の平均値は 61.8%から 59.0%に，AP24534-11-106 試験では 65.4%から 62.5%となった。

LVEF がベースラインから悪化した被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 44.6%，AP24534-10-201 試験で 14.9%, AP24534-11-106 試験で 5.7%であり, LVEF がグレード 3 又は 4（LVEF が 40%未満）へ悪化した被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 13.8%，AP24534-10-201 試験で 4.5%，AP24534-11-106 試験で 2.9%であった。試験間の違いは，各試験の追跡調査期間の違いによるものであると考えられ，追跡調査期間及び投与期間が長いほど LVEF が悪化する頻度が高くなる。また，AP24534-07-101 試験の 6.2%，AP24534-10-201 試験の 21.4%，AP24534-11-106 試験の 68.6%の被験者では, ベースライン又はベースライン後の LVEF が欠測であったため LVEF の悪化を評価できず，試験間の比較が困難となった。ベースライン後の評価は AP24534-07-106 試験でのみ必須であり，臨床的に必要な場合に限って実施した。したがって，LVEF の低下に伴う症状を発現している被験者で評価が行われる可能性が高く，陽性所見となった。

心不全の有害事象は 2.7.4.2.1.5(1)(c)に示した。Ph+白血病患者の全被験者で，心不全の有害事象を少なくとも 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。有害事象として報告された心不全の発現率と LVEF が低下した被験者の割合に違いがみられるのは，それぞれのデータが異なる方法で収集されたためと考えられた。駆出率の変化は測定値が少なくとも 1 つあればカウントされるが，心不全の有害事象は治験責任医師による臨床的評価によりカウントの有無が判断された。

表 2.7.4-95　　難治性 Ph+白血病患者の全被験者における駆出率の変化（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
Baseline LVEF (%)			
N	63	437	35
Mean (SD)	61.9 (6.32)	61.8 (7.40)	65.4 (8.60)
Median	63.0	61.0	66.0
Min, Max	35 , 72	35 , 87	28 , 79
Baseline LVEF, n (%) [a]			
Normal	59 (90.8)	407 (90.6)	34 (97.1)
Grade 2	3 (4.6)	28 (6.2)	0
Grade 3	1 (1.5)	2 (0.4)	1 (2.9)
Grade 4	0	0	0
No Baseline Assessment	0	0	0
Minimum Post-Baseline LVEF (%)			
N	63	360	11
Mean (SD)	52.0 (10.40)	59.0 (8.89)	62.5 (8.94)
Median	55.0	60.0	66.0
Min, Max	20 , 70	20 , 82	47 , 77
Minimum Post-Baseline LVEF, n (%)[b]			
Normal	30 (46.2)	280 (62.4)	9 (25.7)
Grade 2	23 (35.4)	59 (13.1)	1 (2.9)
Grade 3	10 (15.4)	21 (4.7)	1 (2.9)
Grade 4	0	0	0
No Post-Baseline Assessment	2 (3.1)	89 (19.8)	24 (68.6)
Change from Baseline to Minimum Post-Baseline LVEF, n (%)[b]			
No Change from Baseline	32 (49.2)	280 (62.4)	9 (25.7)
Any Worsening from Baseline	29 (44.6)	67 (14.9)	2 (5.7)
Worsening to Grade 3/4	9 (13.8)	20 (4.5)	1 (2.9)
Normal to Grade 3	9 (13.8)	15 (3.3)	1 (2.9)
Normal to Grade 4	0	0	0
Grade 2 to Grade 3	0	5 (1.1)	0
Grade 2 to Grade 4	0	0	0
Grade 3 to Grade 4	0	0	0
Normal to <Grade 2	20 (30.8)	47 (10.5)	1 (2.9)
Improved from baseline	0	6 (1.3)	0
Unable to evaluate[c]	4 (6.2)	96 (21.4)	24 (68.6)

＜2.7.4.7 Table 14.3.9.1.1, Table 14.3.9.1.2. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted]. AP24534-11-106 CSR Table 14.3.59; Data extraction date: [redacted].＞

LVEF=left ventricular ejection fraction, max=maximum, min=minimum, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, SD=standard deviation

a Grading of baseline LVEF: Normal=>50%; Grade 2= 50 - 40%; Grade 3=39 - 20%; Grade 4=< 20%.

b Grading of post-baseline LVEF: Normal='resting ejection fraction >50% and <10% absolute drop from baseline'; Grade 2= 'resting ejection fraction 50 - 40% or 10 - 19% absolute drop from baseline'; Grade 3='resting ejection fraction 39 - 20% or >=20% absolute drop from baseline'; Grade 4='resting ejection fraction < 20%'.

c Change in LVEF from baseline to post-baseline is unable to evaluate in the case that a patient misses baseline and/or post-baseline assessment.

2.7.4.4.3　　QTc 延長

QT 間隔は，各医療機関で判読された心電図の結果に基づき示した。全 3 試験における Fridericia 式による補正 QT 間隔（QTcF）の変化を表 2.7.4-96 に示す。

ベースライン時の QTcF はほぼすべての被験者で 480 msec 未満であった。ベースライン後の QTcF が高値にシフトした被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 18%，AP24534-10-201 試験で 6%，AP24534-11-106 試験で 6%であった。QTcF がベースラインから 30 msec 以上 60 msec 未満延長した被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 24.6%，AP24534-10-201 試験で 8.5%，AP24534-11-106 試験で 8.6%であり，QTcF が 60 msec 以上延長した被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 7.7%, AP24534-10-201 試験で 2.4%, AP24534-11-106 試験で 2.9%であった。

心不整脈の有害事象については 2.7.4.2.1.5(1)(b)に示した。Ph+白血病患者の全被験者で，QT 延長の TEAE を少なくとも 1 件以上発現した被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 9.2%，AP24534-10-201 試験で 1.3%，AP24534-11-106 試験で 0%であった。

AP24534-07-101 試験では，ベースライン時，サイクル 1 及び 2 の 1 日目及び 15 日目，その後の各サイクルの 1 日目に心電図の評価を行った。外部の循環器専門医が心電図の結果をレビューした（AP24534-07-101 試験 CSR Appendix 16.1.15 Clinical Cardiac Report：添付資料番号 5.3.5.2-2）。この 39 例の独立した心電図のデータ解析の結果，心拍数に有意な変化はみられず，PR 間隔から測定された房室伝導にも影響はみられなかった。わずかな用量反応性の臨床的に重要でない QRS 間隔の延長がみられたが，これは被験者数が少数であることによる変動と考えられる。QTcF に有意な変化がないこと及び PK-PD モデルにより血漿中ポナチニブ濃度に対する QTcF の関係を検討した結果，回帰直線は正の傾きを示さなかったことから判断し，心再分極への有意な影響はみられないと考えられた。2 例の被験者に新たな心房細動及び新たな T 波逆転がみられた。これらは臨床的に意味のある形態学的変化であるが，薬剤による影響ではなく検討された被験者集団の特性によるものと考えられた。この独立したレビューの結果，QTcF 間隔の解析及びポナチニブの PK-PD との関連により，ポナチニブが心再分極に有意な影響を与えないという結論が得られた。

表 2.7.4-96　難治性の Ph+ 白血病患者の全被験者における QTcF（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
Baseline QTcF Interval (ms)			
N	65	448	35
Mean (SD)	414.9 (26.76)	410.3 (24.22)	409.3 (17.66)
Median	416.0	410.0	406.0
Min, Max	349 , 498	268 , 469	375 , 449
Baseline QTcF Interval			
<450 ms	60 (92.3)	427 (95.1)	35 (100.0)
450 - <480 ms	3 (4.6)	21 (4.7)	0
480 - <500 ms	2 (3.1)	0	0
≥500 ms	0	0	0
No Assessment	0	1 (0.2)	0
Maximum Post-Baseline QTcF Interval (ms)			
N	63	424	35
Mean (SD)	437.1 (30.91)	413.9 (26.37)	415.4 (26.33)
Median	432.0	413.0	416.0
Min, Max	383 , 536	315 , 558	371 , 507
Maximum Post-Baseline QTcF Interval, n (%)			
Baseline QTcF <450 ms	60	427	35
<450 ms	48 (80.0)	380 (89.0)	33 (94.3)
450 - <480 ms	8 (13.3)	20 (4.7)	1 (2.9)
480 - <500 ms	2 (3.3)	3 (0.7)	0
≥500 ms	1 (1.7)	3 (0.7)	1 (2.9)
No Assessment	1 (1.7)	21 (4.9)	0
Baseline QTcF 450 - <480 ms	3	21	0
<450 ms	0	14 (66.7)	0
450 - <480 ms	1 (33.3)	4 (19.0)	0
480 - <500 ms	0	0	0
≥500 ms	1 (33.3)	0	0
No Assessment	1 (33.3)	3 (14.3)	0
Baseline QTcF 480 - <500 ms	2	0	0
<450 ms	0	0	0
450 - <480 ms	0	0	0
480 - <500 ms	0	0	0
≥500 ms	2 (100.0)	0	0
No Assessment	0	0	0
Change from Baseline to Maximum Post-Baseline QTcF Interval (ms) , n (%)			
N	63	424	35
Mean (SD)	22.6 (23.37)	3.7 (25.10)	6.1 (23.39)
95% CI	16.68 , 28.46	1.26 , 6.05	-1.89 , 14.18
90% CI	17.65 , 27.49	1.65 , 5.67	-0.54 , 12.83
Median	21.0	1.5	3.0
Min, Max	-40 , 89	-70 , 173	-26 , 90

表 2.7.4-96　難治性の Ph+ 白血病患者の全被験者における QTcF（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
Change from Baseline to Maximum Post-Baseline QTcF Interval, n (%)			
<30 ms Increase	34 (52.3)	169 (37.6)	15 (42.9)
30 - <60 ms Increase	16 (24.6)	38 (8.5)	3 (8.6)
≥60 ms Increase	5 (7.7)	11 (2.4)	1 (2.9)
No Change from Baseline	1 (1.5)	10 (2.2)	0
Decrease from Baseline	7 (10.8)	196 (43.7)	16 (45.7)
Not Evaluable	2 (3.1)	25 (5.6)	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.9.2.1, Table 14.3.9.2.2. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted]. AP24534-11-106 CSR Table 14.3.62; Data extraction date: [redacted].＞

max=maximum, min=minimum, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, QTc=QT corrected, QTcF= QT corrected (Fridericia), SD=standard deviation

2.7.4.4.4　血圧，LVEF，QTc の結果の要約

- ベースライン後の収縮期血圧が，ベースラインに比べて少なくとも 1 回以上高値にシフトした被験者の割合は, AP24534-07-101 試験で 82%, AP24534-10-201 試験で 75%, AP24534-11-106 試験で 71%であった。ベースライン後の拡張期血圧が，ベースラインに比べて少なくとも 1 回以上高値にシフトした被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 82%，AP24534-10-201 試験で 76%，AP24534-11-106 試験で 74%であった。全 3 試験で，収縮期血圧及び拡張期血圧のいずれも，ベースライン後に低下傾向よりも上昇傾向がみられた。
- LVEF がベースラインから悪化した被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 44.6%，AP24534-10-201 試験で 14.9%，AP24534-11-106 試験で 5.7%であった。LVEF がグレード 3 又は 4（LVEF が 40%未満）へ悪化した被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 13.8%，AP24534-10-201 試験で 4.5%，AP24534-11-106 試験で 2.9%であった。試験間の違いは追跡調査期間の違いによるものであると考えられ，追跡調査期間及び投与期間が長いほど LVEF が悪化する頻度が高くなる。
- ベースライン後の QTcF がベースラインに比べて高値にシフトした被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 18%，AP24534-10-201 試験で 6%，AP24534-11-106 試験で 6%であった。QTcF がベースラインから 30 msec 以上 60 msec 未満延長した被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 24.6%，AP24534-10-201 試験で 8.5%，AP24534-11-106 試験で 8.6%であり，QTcF がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者の割合は，AP24534-07-101 試験で 7.7%, AP24534-10-201 試験で 2.4%, AP24534-11-106 試験で 2.9%であった。AP24534-07-101 試験では，39 例の QTcF 間隔とポナチニブ PK-PD の関連について独立した解析が実施され，ポナチニブは心再分極に有意な影響を与えないことが示された。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性因子

2.7.4.5.1.1　年齢

(1)　有害事象

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 SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）を，年齢グループ（65 歳未満及び 65 歳以上）別及び試験別に，表 2.7.4-97（難治性の Ph+白血病患者の全被験者），表 2.7.4-98（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-99（進行期患者）に示す。

ほぼ全例に 1 件以上の TEAE が認められた。グレード 3 以上の事象の発現率は，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では年齢が低い被験者に比べて年齢が高い被験者でわずかに高かったが，AP24534-11-106 試験ではいずれも同程度であった。年齢が高い被験者の方がグレード 3 以上の有害事象の発現率が高かった理由として，年齢が高い被験者では年齢が低い被験者に比べて合併症が多くみられることが考えられた。個々の TEAE の発現率は各年齢グループで概ね同程度であった。規模の小さい第 I 相試験（AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験）では，各試験内において，年齢が高い被験者と年齢が低い被験者で発現率の差が 10%以上（年齢が高い被験者の方が 10%以上高い）の事象が多数認められた。これらの事象は，悪心，嘔吐，下痢，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，アミラーゼ増加，白血球数減少，発熱，末梢性浮腫，背部痛，骨痛，鼻咽頭炎，肺炎，咳嗽，胸水，高尿酸血症，低カルシウム血症，貧血，心房細動及び不眠症であった。AP24534-10-201 試験では，年齢が高い被験者で年齢が低い被験者に比べて発現率が 10%以上高かった事象は食欲減退のみであった。小規模の第 I 相試験で上記のような発現率の差が認められた原因は，各年齢グループの被験者が少数であったことによる変動と考えられた。

表 2.7.4-97　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における年齢グループ別の発現率 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（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			
		Age <65 yr n=43		Age ≥65 yr n=22		Age <65 yr n=294		Age ≥65 yr n=155		Age <65 yr n=22		Age ≥65 yr n=13	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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		43 (100.0)	36 (83.7)	22 (100.0)	20 (90.9)	293 (99.7)	247 (84.0)	155 (100.0)	144 (92.9)	22 (100.0)	21 (95.5)	13 (100.0)	12 (92.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	37 (86.0)	11 (25.6)	19 (86.4)	5 (22.7)	234 (79.6)	64 (21.8)	135 (87.1)	34 (21.9)	14 (63.6)	1 (4.5)	10 (76.9)	1 (7.7)
Abdominal pain	腹痛	24 (55.8)	5 (11.6)	9 (40.9)	1 (4.5)	120 (40.8)	27 (9.2)	65 (41.9)	11 (7.1)	0	0	1 (7.7)	0
Constipation	便秘	17 (39.5)	0	10 (45.5)	1 (4.5)	99 (33.7)	7 (2.4)	66 (42.6)	3 (1.9)	5 (22.7)	0	3 (23.1)	0
Nausea	悪心	19 (44.2)	0	10 (45.5)	0	83 (28.2)	4 (1.4)	42 (27.1)	1 (0.6)	3 (13.6)	0	4 (30.8)	0
Vomiting	嘔吐	17 (39.5)	0	9 (40.9)	0	66 (22.4)	4 (1.4)	26 (16.8)	2 (1.3)	2 (9.1)	0	3 (23.1)	0
Diarrhoea	下痢	10 (23.3)	0	8 (36.4)	1 (4.5)	64 (21.8)	4 (1.4)	28 (18.1)	4 (2.6)	6 (27.3)	0	3 (23.1)	1 (7.7)
Pancreatitis	膵炎	6 (14.0)	5 (11.6)	3 (13.6)	0	22 (7.5)	18 (6.1)	8 (5.2)	7 (4.5)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	36 (83.7)	25 (58.1)	18 (81.8)	15 (68.2)	220 (74.8)	158 (53.7)	119 (76.8)	94 (60.6)	19 (86.4)	16 (72.7)	12 (92.3)	9 (69.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	18 (41.9)	13 (30.2)	8 (36.4)	6 (27.3)	123 (41.8)	99 (33.7)	74 (47.7)	61 (39.4)	15 (68.2)	12 (54.5)	8 (61.5)	8 (61.5)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	6 (14.0)	5 (11.6)	7 (31.8)	5 (22.7)	81 (27.6)	72 (24.5)	31 (20.0)	27 (17.4)	7 (31.8)	7 (31.8)	5 (38.5)	5 (38.5)
Lipase increased	リパーゼ増加	11 (25.6)	4 (9.3)	7 (31.8)	4 (18.2)	53 (18.0)	27 (9.2)	39 (25.2)	26 (16.8)	6 (27.3)	2 (9.1)	5 (38.5)	4 (30.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (18.6)	3 (7.0)	5 (22.7)	2 (9.1)	52 (17.7)	15 (5.1)	21 (13.5)	5 (3.2)	5 (22.7)	1 (4.5)	3 (23.1)	1 (7.7)
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 (14.0)	2 (4.7)	6 (27.3)	1 (4.5)	48 (16.3)	11 (3.7)	17 (11.0)	5 (3.2)	6 (27.3)	1 (4.5)	3 (23.1)	1 (7.7)
Amylase increased	アミラーゼ増加	2 (4.7)	1 (2.3)	2 (9.1)	1 (4.5)	16 (5.4)	5 (1.7)	16 (10.3)	6 (3.9)	1 (4.5)	1 (4.5)	3 (23.1)	2 (15.4)
Gamma-glutamyl-transferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	15 (5.1)	4 (1.4)	15 (9.7)	7 (4.5)	6 (27.3)	1 (4.5)	3 (23.1)	1 (7.7)

表 2.7.4-97　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における年齢グループ別の発現率 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（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			
		Age <65 yr n=43		Age ≥65 yr n=22		Age <65 yr n=294		Age ≥65 yr n=155		Age <65 yr n=22		Age ≥65 yr n=13	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (2.3)	0	3 (13.6)	1 (4.5)	13 (4.4)	9 (3.1)	8 (5.2)	5 (3.2)	6 (27.3)	6 (27.3)	3 (23.1)	3 (23.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	35 (81.4)	4 (9.3)	13 (59.1)	2 (9.1)	227 (77.2)	25 (8.5)	121 (78.1)	24 (15.5)	16 (72.7)	1 (4.5)	11 (84.6)	0
Rash	発疹	25 (58.1)	1 (2.3)	9 (40.9)	1 (4.5)	127 (43.2)	12 (4.1)	55 (35.5)	6 (3.9)	6 (27.3)	0	5 (38.5)	0
Dry skin	皮膚乾燥	16 (37.2)	0	4 (18.2)	0	96 (32.7)	2 (0.7)	63 (40.6)	8 (5.2)	8 (36.4)	0	3 (23.1)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	37 (86.0)	6 (14.0)	17 (77.3)	6 (27.3)	197 (67.0)	25 (8.5)	116 (74.8)	20 (12.9)	15 (68.2)	3 (13.6)	12 (92.3)	2 (15.4)
Pyrexia	発熱	16 (37.2)	1 (2.3)	8 (36.4)	1 (4.5)	88 (29.9)	8 (2.7)	40 (25.8)	2 (1.3)	12 (54.5)	3 (13.6)	11 (84.6)	2 (15.4)
Fatigue	疲労	23 (53.5)	1 (2.3)	11 (50.0)	2 (9.1)	80 (27.2)	7 (2.4)	51 (32.9)	5 (3.2)	2 (9.1)	0	1 (7.7)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	16 (37.2)	0	9 (40.9)	1 (4.5)	40 (13.6)	1 (0.3)	36 (23.2)	1 (0.6)	2 (9.1)	0	6 (46.2)	0
Asthenia	無力症	4 (9.3)	1 (2.3)	3 (13.6)	1 (4.5)	37 (12.6)	5 (1.7)	29 (18.7)	5 (3.2)	0	0	0	0
Pain	疼痛	10 (23.3)	0	2 (9.1)	1 (4.5)	32 (10.9)	2 (0.7)	15 (9.7)	1 (0.6)	0	0	2 (15.4)	0
Chills	悪寒	14 (32.6)	1 (2.3)	3 (13.6)	0	23 (7.8)	0	19 (12.3)	1 (0.6)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	37 (86.0)	5 (11.6)	14 (63.6)	3 (13.6)	208 (70.7)	25 (8.5)	111 (71.6)	15 (9.7)	12 (54.5)	0	9 (69.2)	0
Arthralgia	関節痛	21 (48.8)	3 (7.0)	9 (40.9)	0	83 (28.2)	5 (1.7)	41 (26.5)	4 (2.6)	5 (22.7)	0	2 (15.4)	0
Myalgia	筋肉痛	10 (23.3)	0	5 (22.7)	0	62 (21.1)	2 (0.7)	32 (20.6)	1 (0.6)	3 (13.6)	0	2 (15.4)	0
Pain in extremity	四肢痛	13 (30.2)	1 (2.3)	6 (27.3)	2 (9.1)	42 (14.3)	6 (2.0)	37 (23.9)	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	10 (23.3)	0	6 (27.3)	0	45 (15.3)	2 (0.7)	31 (20.0)	4 (2.6)	1 (4.5)	0	3 (23.1)	0

表 2.7.4-97　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における年齢グループ別の発現率 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（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			
		Age <65 yr n=43		Age ≥65 yr n=22		Age <65 yr n=294		Age ≥65 yr n=155		Age <65 yr n=22		Age ≥65 yr n=13	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Bone pain	骨痛	13 (30.2)	2 (4.7)	2 (9.1)	0	35 (11.9)	5 (1.7)	21 (13.5)	1 (0.6)	0	0	2 (15.4)	0
Muscle spasms	筋痙縮	10 (23.3)	0	8 (36.4)	0	31 (10.5)	0	16 (10.3)	0	1 (4.5)	0	2 (15.4)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	35 (81.4)	14 (32.6)	16 (72.7)	12 (54.5)	182 (61.9)	54 (18.4)	98 (63.2)	35 (22.6)	13 (59.1)	1 (4.5)	8 (61.5)	3 (23.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	12 (27.9)	0	5 (22.7)	0	37 (12.6)	2 (0.7)	12 (7.7)	1 (0.6)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	8 (18.6)	0	4 (18.2)	0	29 (9.9)	0	16 (10.3)	0	1 (4.5)	0	3 (23.1)	0
Urinary tract infection	尿路感染	9 (20.9)	1 (2.3)	5 (22.7)	1 (4.5)	22 (7.5)	1 (0.3)	21 (13.5)	4 (2.6)	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	6 (14.0)	4 (9.3)	6 (27.3)	4 (18.2)	19 (6.5)	13 (4.4)	19 (12.3)	15 (9.7)	0	0	1 (7.7)	0
Sepsis	敗血症	3 (7.0)	3 (7.0)	0	0	7 (2.4)	7 (2.4)	4 (2.6)	4 (2.6)	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	34 (79.1)	11 (25.6)	16 (72.7)	6 (27.3)	164 (55.8)	28 (9.5)	105 (67.7)	20 (12.9)	6 (27.3)	1 (4.5)	6 (46.2)	0
Headache	頭痛	22 (51.2)	1 (2.3)	9 (40.9)	0	104 (35.4)	5 (1.7)	60 (38.7)	5 (3.2)	3 (13.6)	0	2 (15.4)	0
Dizziness	浮動性めまい	11 (25.6)	1 (2.3)	5 (22.7)	1 (4.5)	35 (11.9)	1 (0.3)	17 (11.0)	0	0	0	1 (7.7)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	28 (65.1)	10 (23.3)	12 (54.5)	7 (31.8)	143 (48.6)	22 (7.5)	87 (56.1)	16 (10.3)	7 (31.8)	1 (4.5)	7 (53.8)	1 (7.7)
Cough	咳嗽	10 (23.3)	0	6 (27.3)	0	47 (16.0)	0	26 (16.8)	0	1 (4.5)	0	2 (15.4)	0
Dyspnoea	呼吸困難	10 (23.3)	3 (7.0)	6 (27.3)	2 (9.1)	37 (12.6)	6 (2.0)	36 (23.2)	7 (4.5)	0	0	2 (15.4)	0
Pleural effusion	胸水	4 (9.3)	2 (4.7)	5 (22.7)	2 (9.1)	17 (5.8)	2 (0.7)	17 (11.0)	4 (2.6)	3 (13.6)	1 (4.5)	2 (15.4)	1 (7.7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	32 (74.4)	7 (16.3)	15 (68.2)	4 (18.2)	106 (36.1)	38 (12.9)	81 (52.3)	21 (13.5)	9 (40.9)	5 (22.7)	7 (53.8)	5 (38.5)
Decreased appetite	食欲減退	7 (16.3)	0	4 (18.2)	0	26 (8.8)	0	31 (20.0)	2 (1.3)	2 (9.1)	1 (4.5)	0	0

表 2.7.4-97　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における年齢グループ別の発現率 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（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			
		Age <65 yr n=43		Age ≥65 yr n=22		Age <65 yr n=294		Age ≥65 yr n=155		Age <65 yr n=22		Age ≥65 yr n=13	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Hyperglycaemia	高血糖	5 (11.6)	2 (4.7)	4 (18.2)	0	18 (6.1)	8 (2.7)	9 (5.8)	1 (0.6)	1 (4.5)	0	1 (7.7)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (4.7)	0	0	0	15 (5.1)	7 (2.4)	14 (9.0)	4 (2.6)	1 (4.5)	0	2 (15.4)	2 (15.4)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	4 (9.3)	1 (2.3)	1 (4.5)	0	14 (4.8)	6 (2.0)	12 (7.7)	2 (1.3)	0	0	2 (15.4)	2 (15.4)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (4.7)	1 (2.3)	2 (9.1)	1 (4.5)	8 (2.7)	1 (0.3)	13 (8.4)	11 (7.1)	0	0	0	0
Dehydration	脱水	3 (7.0)	1 (2.3)	1 (4.5)	1 (4.5)	10 (3.4)	4 (1.4)	8 (5.2)	5 (3.2)	1 (4.5)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	28 (65.1)	10 (23.3)	14 (63.6)	4 (18.2)	125 (42.5)	45 (15.3)	61 (39.4)	30 (19.4)	10 (45.5)	7 (31.8)	6 (46.2)	6 (46.2)
Hypertension	高血圧	20 (46.5)	4 (9.3)	7 (31.8)	1 (4.5)	85 (28.9)	26 (8.8)	33 (21.3)	17 (11.0)	10 (45.5)	7 (31.8)	6 (46.2)	6 (46.2)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (4.7)	2 (4.7)	1 (4.5)	0	6 (2.0)	5 (1.7)	6 (3.9)	5 (3.2)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	15 (34.9)	8 (18.6)	12 (54.5)	4 (18.2)	86 (29.3)	60 (20.4)	57 (36.8)	33 (21.3)	8 (36.4)	7 (31.8)	4 (30.8)	4 (30.8)
Anaemia	貧血	6 (14.0)	3 (7.0)	8 (36.4)	2 (9.1)	57 (19.4)	44 (15.0)	43 (27.7)	23 (14.8)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (7.7)	1 (7.7)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	9 (20.9)	7 (16.3)	3 (13.6)	2 (9.1)	19 (6.5)	19 (6.5)	4 (2.6)	4 (2.6)	4 (18.2)	4 (18.2)	3 (23.1)	3 (23.1)
Cardiac disorders	心臓障害	25 (58.1)	8 (18.6)	11 (50.0)	6 (27.3)	56 (19.0)	23 (7.8)	62 (40.0)	34 (21.9)	4 (18.2)	3 (13.6)	5 (38.5)	2 (15.4)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (4.7)	1 (2.3)	4 (18.2)	2 (9.1)	5 (1.7)	2 (0.7)	21 (13.5)	11 (7.1)	2 (9.1)	1 (4.5)	2 (15.4)	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	3 (7.0)	3 (7.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	6 (2.0)	6 (2.0)	10 (6.5)	8 (5.2)	2 (9.1)	2 (9.1)	1 (7.7)	1 (7.7)
Psychiatric disorders	精神障害	12 (27.9)	0	12 (54.5)	1 (4.5)	56 (19.0)	3 (1.0)	45 (29.0)	2 (1.3)	5 (22.7)	0	1 (7.7)	0
Insomnia	不眠症	4 (9.3)	0	5 (22.7)	0	31 (10.5)	0	17 (11.0)	0	5 (22.7)	0	1 (7.7)	0

表 2.7.4-97　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における年齢グループ別の発現率 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（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			
		Age <65 yr n=43		Age ≥65 yr n=22		Age <65 yr n=294		Age ≥65 yr n=155		Age <65 yr n=22		Age ≥65 yr n=13	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
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）	10 (23.3)	3 (7.0)	6 (27.3)	4 (18.2)	38 (12.9)	31 (10.5)	43 (27.7)	24 (15.5)	4 (18.2)	2 (9.1)	3 (23.1)	2 (15.4)
Neoplasm progression	新生物進行	2 (4.7)	2 (4.7)	2 (9.1)	1 (4.5)	25 (8.5)	25 (8.5)	15 (9.7)	14 (9.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (7.7)	1 (7.7)

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.19.1 and Table 14.3.5.19.1. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across age categories and studies.

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

表 2.7.4-98　　CP-CML 患者における年齢グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Age <65 yr n=28		Age ≥65 yr n=15		Age <65 yr n=169		Age ≥65 yr n=101		Age <65 yr n=10		Age ≥65 yr n=7	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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		28 (100.0)	21 (75.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	168 (99.4)	135 (79.9)	168 (99.4)	94 (93.1)	10 (100.0)	9 (90.0)	7 (100.0)	6 (85.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	24 (85.7)	6 (21.4)	14 (93.3)	5 (33.3)	135 (79.9)	39 (23.1)	87 (86.1)	23 (22.8)	7 (70.0)	1 (10.0)	5 (71.4)	1 (14.3)
Abdominal pain	腹痛	17 (60.7)	5 (17.9)	8 (53.3)	1 (6.7)	75 (44.4)	17 (10.1)	44 (43.6)	8 (7.9)	0	0	0	0
Constipation	便秘	13 (46.4)	0	9 (60.0)	1 (6.7)	66 (39.1)	6 (3.6)	41 (40.6)	1 (1.0)	3 (30.0)	0	2 (28.6)	0
Nausea	悪心	13 (46.4)	0	8 (53.3)	0	46 (27.2)	3 (1.8)	25 (24.8)	1 (1.0)	0	0	1 (14.3)	0
Vomiting	嘔吐	12 (42.9)	0	7 (46.7)	0	31 (18.3)	3 (1.8)	15 (14.9)	2 (2.0)	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0
Diarrhoea	下痢	5 (17.9)	0	5 (33.3)	1 (6.7)	31 (18.3)	2 (1.2)	19 (18.8)	1 (1.0)	1 (10.0)	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Pancreatitis	膵炎	3 (10.7)	2 (7.1)	3 (20.0)	0	3 (20.0)	12 (7.1)	3 (20.0)	6 (5.9)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	23 (82.1)	2 (7.1)	11 (73.3)	2 (13.3)	136 (80.5)	12 (7.1)	83 (82.2)	16 (15.8)	8 (80.0)	0	6 (85.7)	0
Rash	発疹	19 (67.9)	0	8 (53.3)	1 (6.7)	82 (48.5)	6 (3.6)	39 (38.6)	4 (4.0)	3 (30.0)	0	4 (57.1)	0
Dry skin	皮膚乾燥	16 (57.1)	0	3 (20.0)	0	65 (38.5)	1 (0.6)	45 (44.6)	7 (6.9)	2 (20.0)	0	1 (14.3)	0
Pruritus	そう痒症	4 (14.3)	0	2 (13.3)	0	16 (9.5)	0	14 (13.9)	0	1 (10.0)	0	0	0
Investigations	臨床検査	23 (82.1)	15 (53.6)	14 (93.3)	12 (80.0)	131 (77.5)	84 (49.7)	82 (81.2)	61 (60.4)	8 (80.0)	7 (70.0)	6 (85.7)	5 (71.4)
Platelet count decreased	血小板数減少	12 (42.9)	9 (32.1)	7 (46.7)	5 (33.3)	68 (40.2)	53 (31.4)	53 (52.5)	42 (41.6)	7 (70.0)	4 (40.0)	4 (57.1)	4 (57.1)
Lipase increased	リパーゼ増加	9 (32.1)	3 (10.7)	7 (46.7)	4 (26.7)	42 (24.9)	17 (10.1)	26 (25.7)	15 (14.9)	3 (30.0)	2 (20.0)	2 (28.6)	2 (28.6)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	3 (10.7)	2 (7.1)	7 (46.7)	5 (33.3)	34 (20.1)	29 (17.2)	18 (17.8)	15 (14.9)	3 (30.0)	3 (30.0)	1 (14.3)	1 (14.3)

表 2.7.4-98　　CP-CML 患者における年齢グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Age <65 yr n=28		Age ≥65 yr n=15		Age <65 yr n=169		Age ≥65 yr n=101		Age <65 yr n=10		Age ≥65 yr n=7	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (14.3)	1 (3.6)	5 (33.3)	2 (13.3)	34 (20.1)	9 (5.3)	10 (9.9)	3 (3.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (28.6)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.1)	0	4 (26.7)	1 (6.7)	29 (17.2)	3 (1.8)	9 (8.9)	3 (3.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (28.6)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (3.6)	0	2 (13.3)	1 (6.7)	13 (7.7)	2 (1.2)	7 (6.9)	3 (3.0)	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)
Gamma-glutamyl-transferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	11 (6.5)	1 (0.6)	8 (7.9)	6 (5.9)	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (3.6)	0	2 (13.3)	1 (6.7)	6 (3.6)	5 (3.0)	6 (5.9)	3 (3.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	26 (92.9)	2 (7.1)	13 (86.7)	3 (20.0)	131 (77.5)	18 (10.7)	74 (73.3)	10 (9.9)	7 (70.0)	0	5 (71.4)	0
Arthralgia	関節痛	15 (53.6)	1 (3.6)	8 (53.3)	0	53 (31.4)	5 (3.0)	28 (27.7)	3 (3.0)	2 (20.0)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	9 (32.1)	0	4 (26.7)	0	38 (22.5)	2 (1.2)	26 (25.7)	1 (1.0)	2 (20.0)	0	1 (14.3)	0
Back pain	背部痛	9 (32.1)	0	6 (40.0)	0	30 (17.8)	0	21 (20.8)	3 (3.0)	0	0	1 (14.3)	0
Pain in extremity	四肢痛	8 (28.6)	0	5 (33.3)	2 (13.3)	29 (17.2)	6 (3.6)	24 (23.8)	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	7 (25.0)	0	7 (46.7)	0	23 (13.6)	0	12 (11.9)	0	1 (10.0)	0	2 (28.6)	0
Bone pain	骨痛	9 (32.1)	0	2 (13.3)	0	21 (12.4)	1 (0.6)	13 (12.9)	0	0	0	2 (28.6)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	9 (32.1)	1 (3.6)	1 (6.7)	0	13 (7.7)	3 (1.8)	12 (11.9)	1 (1.0)	0	0	0	0

表 2.7.4-98　CP-CML 患者における年齢グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Age <65 yr n=28		Age ≥65 yr n=15		Age <65 yr n=169		Age ≥65 yr n=101		Age <65 yr n=10		Age ≥65 yr n=7	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	24 (85.7)	3 (10.7)	13 (86.7)	5 (33.3)	106 (62.7)	9 (5.3)	73 (72.3)	12 (11.9)	7 (70.0)	0	6 (85.7)	0
Fatigue	疲労	16 (57.1)	1 (3.6)	10 (66.7)	2 (13.3)	48 (28.4)	3 (1.8)	30 (29.7)	3 (3.0)	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0
Pyrexia	発熱	9 (32.1)	0	5 (33.3)	0	44 (26.0)	2 (1.2)	22 (21.8)	1 (1.0)	5 (50.0)	0	5 (71.4)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	8 (28.6)	0	7 (46.7)	1 (6.7)	23 (13.6)	1 (0.6)	19 (18.8)	1 (1.0)	1 (10.0)	0	3 (42.9)	0
Asthenia	無力症	1 (3.6)	0	3 (20.0)	1 (6.7)	25 (14.8)	2 (1.2)	19 (18.8)	3 (3.0)	0	0	0	0
Chills	悪寒	9 (32.1)	1 (3.6)	3 (20.0)	0	10 (5.9)	0	12 (11.9)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	22 (78.6)	7 (25.0)	12 (80.0)	5 (33.3)	101 (59.8)	16 (9.5)	74 (73.3)	13 (12.9)	4 (40.0)	1 (10.0)	4 (57.1)	0
Headache	頭痛	17 (60.7)	1 (3.6)	7 (46.7)	0	70 (41.4)	3 (1.8)	42 (41.6)	5 (5.0)	2 (20.0)	0	2 (28.6)	0
Dizziness	浮動性めまい	7 (25.0)	1 (3.6)	3 (20.0)	1 (6.7)	25 (14.8)	1 (0.6)	15 (14.9)	0	0	0	1 (14.3)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	23 (82.1)	4 (14.3)	11 (73.3)	7 (46.7)	99 (58.6)	17 (10.1)	61 (60.4)	15 (14.9)	6 (60.0)	1 (10.0)	5 (71.4)	3 (42.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	11 (39.3)	0	4 (26.7)	0	23 (13.6)	1 (0.6)	7 (6.9)	1 (1.0)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	7 (25.0)	0	3 (20.0)	0	17 (10.1)	0	11 (10.9)	0	1 (10.0)	0	2 (28.6)	0
Urinary tract infection	尿路感染	7 (25.0)	1 (3.6)	5 (33.3)	1 (6.7)	14 (8.3)	1 (0.6)	13 (12.9)	2 (2.0)	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	4 (14.3)	2 (7.1)	3 (20.0)	2 (13.3)	5 (3.0)	5 (3.0)	10 (9.9)	7 (6.9)	0	0	1 (14.3)	0
Vascular disorders	血管障害	19 (67.9)	4 (14.3)	11 (73.3)	3 (20.0)	77 (45.6)	28 (16.6)	45 (44.6)	20 (19.8)	7 (70.0)	5 (50.0)	2 (28.6)	2 (28.6)
Hypertension	高血圧	14 (50.0)	2 (7.1)	6 (40.0)	1 (6.7)	57 (33.7)	18 (10.7)	23 (22.8)	11 (10.9)	7 (70.0)	5 (50.0)	2 (28.6)	2 (28.6)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (7.1)	2 (7.1)	1 (6.7)	0	6 (3.6)	5 (3.0)	5 (5.0)	4 (4.0)	0	0	0	0

表 2.7.4-98　CP-CML 患者における年齢グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Age <65 yr n=28		Age ≥65 yr n=15		Age <65 yr n=169		Age ≥65 yr n=101		Age <65 yr n=10		Age ≥65 yr n=7	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	15 (53.6)	3 (10.7)	10 (66.7)	5 (33.3)	71 (42.0)	9 (5.3)	52 (51.5)	8 (7.9)	3 (30.0)	0	3 (42.9)	0
Cough	咳嗽	7 (25.0)	0	5 (33.3)	0	27 (16.0)	0	14 (13.9)	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0
Dyspnoea	呼吸困難	4 (14.3)	1 (3.6)	5 (33.3)	1 (6.7)	25 (14.8)	4 (2.4)	17 (16.8)	4 (4.0)	0	0	2 (28.6)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	19 (67.9)	4 (14.3)	11 (73.3)	2 (13.3)	55 (32.5)	17 (10.1)	50 (49.5)	15 (14.9)	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (42.9)	1 (14.3)
Decreased appetite	食欲減退	3 (10.7)	0	2 (13.3)	0	13 (7.7)	0	17 (16.8)	1 (1.0)	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	4 (14.3)	1 (3.6)	4 (26.7)	0	11 (6.5)	5 (3.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (3.6)	0	0	0	8 (4.7)	3 (1.8)	9 (8.9)	4 (4.0)	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (7.1)	1 (3.6)	2 (13.3)	1 (6.7)	5 (3.0)	1 (0.6)	8 (7.9)	7 (6.9)	0	0	0	0
Dehydration	脱水	2 (7.1)	1 (3.6)	1 (6.7)	1 (6.7)	7 (4.1)	2 (1.2)	5 (5.0)	3 (3.0)	1 (10.0)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	16 (57.1)	5 (17.9)	10 (66.7)	6 (40.0)	28 (16.6)	13 (7.7)	35 (34.7)	22 (21.8)	3 (30.0)	2 (20.0)	3 (42.9)	2 (28.6)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (3.6)	1 (3.6)	4 (26.7)	2 (13.3)	2 (1.2)	1 (0.6)	13 (12.9)	8 (7.9)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (14.3)	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	3 (10.7)	3 (10.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (3.0)	5 (3.0)	5 (5.0)	5 (5.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	0	2 (13.3)	2 (13.3)	2 (1.2)	0	5 (5.0)	5 (5.0)	0	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	3 (1.8)	3 (1.8)	4 (4.0)	4 (4.0)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (14.3)	1 (3.6)	9 (60.0)	2 (13.3)	30 (17.8)	18 (10.7)	32 (31.7)	15 (14.9)	0	0	0	0
Anaemia	貧血	1 (3.6)	1 (3.6)	7 (46.7)	1 (6.7)	23 (13.6)	16 (9.5)	21 (20.8)	9 (8.9)	0	0	0	0

表 2.7.4-98　　CP-CML 患者における年齢グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Age <65 yr n=28		Age ≥65 yr n=15		Age <65 yr n=169		Age ≥65 yr n=101		Age <65 yr n=10		Age ≥65 yr n=7	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (14.3)	0	10 (66.7)	1 (6.7)	23 (13.6)	1 (0.6)	23 (22.8)	2 (2.0)	3 (30.0)	0	0	0
Insomnia	不眠症	1 (3.6)	0	4 (26.7)	0	18 (10.7)	0	10 (9.9)	0	3 (30.0)	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（嚢胞およびポリープを含む）	7 (25.0)	1 (3.6)	5 (33.3)	4 (26.7)	7 (4.1)	5 (3.0)	20 (19.8)	10 (9.9)	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Neoplasm progression	新生物進行	0	0	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (1.2)	2 (1.2)	5 (5.0)	5 (5.0)	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.20.1 and Table 14.3.5.20.1. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across age categories and studies.

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

表 2.7.4-99　　進行期患者における年齢グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Age <65 yr n=15		Age ≥65 yr n=7		Age <65 yr n=125		Age ≥65 yr n=54		Age <65 yr n=12		Age ≥65 yr n=6	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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		15 (100.0)	15 (100.0)	7 (100.0)	5 (71.4)	125 (100.0)	112 (89.6)	54 (100.0)	50 (92.6)	12 (100.0)	12 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	13 (86.7)	5 (33.3)	5 (71.4)	0	99 (79.2)	25 (20.0)	48 (88.9)	11 (20.4)	7 (58.3)	0	5 (83.3)	0
Abdominal pain	腹痛	7 (46.7)	0	1 (14.3)	0	45 (36.0)	10 (8.0)	21 (38.9)	3 (5.6)	0	0	1 (16.7)	0
Nausea	悪心	6 (40.0)	0	2 (28.6)	0	37 (29.6)	1 (0.8)	17 (31.5)	0	3 (25.0)	0	3 (50.0)	0
Constipation	便秘	4 (26.7)	0	1 (14.3)	0	33 (26.4)	1 (0.8)	25 (46.3)	2 (3.7)	2 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Diarrhoea	下痢	5 (33.3)	0	3 (42.9)	0	33 (26.4)	2 (1.6)	9 (16.7)	3 (5.6)	5 (41.7)	0	2 (33.3)	0
Vomiting	嘔吐	5 (33.3)	0	2 (28.6)	0	35 (28.0)	1 (0.8)	11 (20.4)	0	1 (8.3)	0	2 (33.3)	0
Pancreatitis	膵炎	3 (20.0)	3 (20.0)	0	0	9 (7.2)	6 (4.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (86.7)	3 (20.0)	4 (57.1)	1 (14.3)	91 (72.8)	16 (12.8)	43 (79.6)	8 (14.8)	8 (66.7)	3 (25.0)	6 (100.0)	2 (33.3)
Pyrexia	発熱	7 (46.7)	1 (6.7)	3 (42.9)	1 (14.3)	44 (35.2)	6 (4.8)	18 (33.3)	1 (1.9)	7 (58.3)	3 (25.0)	6 (100.0)	2 (33.3)
Fatigue	疲労	7 (46.7)	0	1 (14.3)	0	32 (25.6)	4 (3.2)	21 (38.9)	2 (3.7)	1 (8.3)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	8 (53.3)	0	2 (28.6)	0	17 (13.6)	0	17 (31.5)	0	1 (8.3)	0	3 (50.0)	0
Pain	疼痛	5 (33.3)	0	0	0	16 (12.8)	2 (1.6)	6 (11.1)	0	0	0	2 (33.3)	0
Asthenia	無力症	3 (20.0)	1 (6.7)	0	0	12 (9.6)	3 (2.4)	10 (18.5)	2 (3.7)	0	0	0	0
Chills	悪寒	5 (33.3)	0	0	0	13 (10.4)	0	7 (13.0)	1 (1.9)	0	0	0	0

表 2.7.4-99　　進行期患者における年齢グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Age <65 yr n=15		Age ≥65 yr n=7		Age <65 yr n=125		Age ≥65 yr n=54		Age <65 yr n=12		Age ≥65 yr n=6	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Investigations	臨床検査	13 (86.7)	10 (66.7)	4 (57.1)	3 (42.9)	89 (71.2)	74 (59.2)	37 (68.5)	33 (61.1)	11 (91.7)	9 (75.0)	6 (100.0)	4 (66.7)
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (40.0)	4 (26.7)	1 (14.3)	1 (14.3)	55 (44.0)	46 (36.8)	21 (38.9)	19 (35.2)	8 (66.7)	8 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	3 (20.0)	3 (20.0)	0	0	47 (37.6)	43 (34.4)	13 (24.1)	12 (22.2)	4 (33.3)	4 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (26.7)	2 (13.3)	2 (28.6)	0	19 (15.2)	8 (6.4)	8 (14.8)	2 (3.7)	5 (41.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (26.7)	2 (13.3)	0	0	18 (14.4)	6 (4.8)	11 (20.4)	2 (3.7)	4 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Lipase increased	リパーゼ増加	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	11 (8.8)	10 (8.0)	13 (24.1)	11 (20.4)	3 (25.0)	0	3 (50.0)	2 (33.3)
Gamma-glutamyl-transferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	4 (3.2)	3 (2.4)	7 (13.0)	1 (1.9)	5 (41.7)	1 (8.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	1 (14.3)	0	7 (5.6)	4 (3.2)	2 (3.7)	2 (3.7)	5 (41.7)	5 (41.7)	3 (50.0)	3 (50.0)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	3 (2.4)	3 (2.4)	9 (16.7)	3 (5.6)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (6.7)	0	0	0	7 (5.6)	3 (2.4)	4 (7.4)	2 (3.7)	1 (8.3)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	12 (80.0)	2 (13.3)	2 (28.6)	0	91 (72.8)	13 (10.4)	38 (70.4)	8 (14.8)	8 (66.7)	1 (8.3)	5 (83.3)	0
Rash	発疹	6 (40.0)	1 (6.7)	1 (14.3)	0	45 (36.0)	6 (4.8)	16 (29.6)	2 (3.7)	3 (25.0)	0	1 (16.7)	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	1 (14.3)	0	31 (24.8)	1 (0.8)	18 (33.3)	1 (1.9)	6 (50.0)	0	2 (33.3)	0

表 2.7.4-99　　進行期患者における年齢グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Age <65 yr n=15		Age ≥65 yr n=7		Age <65 yr n=125		Age ≥65 yr n=54		Age <65 yr n=12		Age ≥65 yr n=6	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (80.0)	10 (66.7)	5 (71.4)	5 (71.4)	83 (66.4)	37 (29.6)	37 (68.5)	20 (37.0)	7 (58.3)	0	3 (50.0)	0
Pneumonia	肺炎	2 (13.3)	2 (13.3)	3 (42.9)	2 (28.6)	14 (11.2)	8 (6.4)	9 (16.7)	8 (14.8)	0	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	3 (20.0)	3 (20.0)	0	0	8 (6.4)	3 (2.4)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	3 (20.0)	3 (20.0)	0	0	6 (4.8)	6 (4.8)	2 (3.7)	2 (3.7)	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	3 (20.0)	3 (20.0)	0	0	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (3.7)	2 (3.7)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	11 (73.3)	3 (20.0)	1 (14.3)	0	77 (61.6)	7 (5.6)	37 (68.5)	5 (9.3)	5 (41.7)	0	4 (66.7)	0
Arthralgia	関節痛	6 (40.0)	2 (13.3)	1 (14.3)	0	30 (24.0)	0	13 (24.1)	1 (1.9)	3 (25.0)	0	2 (33.3)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (6.7)	0	1 (14.3)	0	24 (19.2)	0	6 (11.1)	0	1 (8.3)	0	1 (16.7)	0
Pain in extremity	四肢痛	5 (33.3)	1 (6.7)	1 (14.3)	0	13 (10.4)	0	13 (24.1)	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (6.7)	0	0	0	15 (12.0)	2 (1.6)	10 (18.5)	1 (1.9)	1 (8.3)	0	2 (33.3)	0
Bone pain	骨痛	4 (26.7)	2 (13.3)	0	0	14 (11.2)	4 (3.2)	8 (14.8)	1 (1.9)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	13 (86.7)	7 (46.7)	2 (28.6)	2 (28.6)	72 (57.6)	13 (10.4)	35 (64.8)	8 (14.8)	4 (33.3)	1 (8.3)	4 (66.7)	1 (16.7)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (40.0)	2 (13.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	12 (9.6)	2 (1.6)	19 (35.2)	3 (5.6)	0	0	0	0
Cough	咳嗽	3 (20.0)	0	1 (14.3)	0	20 (16.0)	0	12 (22.2)	0	0	0	1 (16.7)	0
Pleural effusion	胸水	2 (13.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	13 (10.4)	1 (0.8)	11 (20.4)	2 (3.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (2.4)	3 (2.4)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	12 (80.0)	4 (26.7)	4 (57.1)	1 (14.3)	63 (50.4)	12 (9.6)	31 (57.4)	7 (13.0)	2 (16.7)	0	2 (33.3)	0
Headache	頭痛	5 (33.3)	0	2 (28.6)	0	34 (27.2)	2 (1.6)	18 (33.3)	0	1 (8.3)	0	0	0

表 2.7.4-99　　進行期患者における年齢グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Age <65 yr n=15		Age ≥65 yr n=7		Age <65 yr n=125		Age ≥65 yr n=54		Age <65 yr n=12		Age ≥65 yr n=6	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	13 (86.7)	3 (20.0)	4 (57.1)	2 (28.6)	51 (40.8)	21 (16.8)	31 (57.4)	6 (11.1)	7 (58.3)	3 (25.0)	4 (66.7)	4 (66.7)
Decreased appetite	食欲減退	4 (26.7)	0	2 (28.6)	0	13 (10.4)	0	14 (25.9)	1 (1.9)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	5 (33.3)	1 (6.7)	3 (42.9)	1 (14.3)	15 (12.0)	5 (4.0)	6 (11.1)	0	1 (8.3)	0	1 (16.7)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	4 (26.7)	1 (6.7)	0	0	11 (8.8)	6 (4.8)	8 (14.8)	1 (1.9)	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (14.3)	1 (14.3)	8 (6.4)	3 (2.4)	4 (7.4)	0	1 (8.3)	0	1 (16.7)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (6.7)	0	0	0	7 (5.6)	4 (3.2)	5 (9.3)	0	1 (8.3)	0	2 (33.3)	2 (33.3)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (6.7)	0	0	0	9 (7.2)	3 (2.4)	2 (3.7)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	11 (73.3)	7 (46.7)	3 (42.9)	2 (28.6)	56 (44.8)	42 (33.6)	25 (46.3)	18 (33.3)	8 (66.7)	7 (58.3)	4 (66.7)	4 (66.7)
Anaemia	貧血	5 (33.3)	2 (13.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	34 (27.2)	28 (22.4)	22 (40.7)	14 (25.9)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	7 (46.7)	6 (40.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	16 (12.8)	16 (12.8)	4 (7.4)	4 (7.4)	4 (33.3)	4 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)
Leukocytosis	白血球増加症	3 (20.0)	1 (6.7)	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (2.4)	2 (1.6)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	5 (4.0)	4 (3.2)	2 (3.7)	2 (3.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0
Vascular disorders	血管障害	9 (60.0)	6 (40.0)	3 (42.9)	1 (14.3)	48 (38.4)	17 (13.6)	16 (29.6)	10 (18.5)	3 (25.0)	2 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)
Hypertension	高血圧	6 (40.0)	2 (13.3)	1 (14.3)	0	28 (22.4)	8 (6.4)	10 (18.5)	6 (11.1)	3 (25.0)	2 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)
Hypotension	低血圧	3 (20.0)	2 (13.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (4.0)	2 (1.6)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	1 (16.7)	0

表 2.7.4-99　　進行期患者における年齢グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Age <65 yr n=15		Age ≥65 yr n=7		Age <65 yr n=125		Age ≥65 yr n=54		Age <65 yr n=12		Age ≥65 yr n=6	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Cardiac disorders	心臓障害	9 (60.0)	3 (20.0)	1 (14.3)	0	28 (22.4)	10 (8.0)	27 (50.0)	12 (22.2)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (33.3)	0
Acute myocardial infarction/ myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (9.3)	3 (5.6)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (7.4)	4 (7.4)	0	0	1 (16.7)	0
Psychiatric disorders	精神障害	8 (53.3)	0	2 (28.6)	0	33 (26.4)	2 (1.6)	22 (40.7)	0	2 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Insomnia	不眠症	3 (20.0)	0	1 (14.3)	0	13 (10.4)	0	7 (13.0)	0	2 (16.7)	0	1 (16.7)	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）	3 (20.0)	2 (13.3)	1 (14.3)	0	31 (24.8)	26 (20.8)	23 (42.6)	14 (25.9)	4 (33.3)	2 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)
Neoplasm progression	新生物進行	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0	23 (18.4)	23 (18.4)	10 (18.5)	9 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	5 (33.3)	4 (26.7)	1 (14.3)	0	25 (20.0)	2 (1.6)	16 (29.6)	3 (5.6)	3 (25.0)	1 (8.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
Renal failure acute	急性腎不全	3 (20.0)	3 (20.0)	0	0	4 (3.2)	2 (1.6)	4 (7.4)	1 (1.9)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (16.7)	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.21.1 and Table 14.3.5.21.1. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across age categories and studies.

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

(2) 血管閉塞性事象

治験薬投与下で発現した血管閉塞性事象の SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）を，年齢グループ（65 歳未満及び 65 歳以上）別及び試験別に，表 2.7.4-100（Ph+白血病患者の全被験者），表 2.7.4-101（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-102（進行期患者）に示す。

全 3 試験で，血管閉塞性事象の発現率は 65 歳以上の被験者に比べて 65 歳未満の被験者で低かった。65 歳未満の被験者及び 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%であった。同様にグレード 3 以上の血管閉塞性事象の発現率も 65 歳以上の被験者に比べて 65 歳未満の被験者で低い傾向にあった。65 歳以上の被験者で血管閉塞性事象がより高い頻度で発現する傾向にあったのは，動脈の血管閉塞性事象によるものであった。AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験において，心血管，脳血管及び末梢血管の閉塞性事象の発現率はそれぞれ，65 歳未満の被験者に比べて 65 歳以上の被験者で高かった。AP24534-11-106 試験では，65 歳以上の被験者の発現率が高かったのは，脳血管閉塞性事象のみであった。65 歳以上の被験者では，血管閉塞性事象の発現率は CP-CML 患者に比べて進行期患者で高かったが，65 歳未満の被験者では，全試験の血管閉塞性事象の発現率は CP-CML 患者と進行期患者で同程度であった。

表 2.7.4-100　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における年齢グループ別の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の発現例数及び発現率（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			
		Age <65 yr n=43		Age ≥65 yr n=22		Age <65 yr n=294		Age ≥65 yr n=155		Age <65 yr n=22		Age ≥65 yr n=13	
VOE Category Preferred Term	**血管閉塞性事象 基本語**	**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 (%)**	**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		14 (32.6)	11 (25.6)	10 (45.5)	9 (40.9)	55 (18.7)	35 (11.9)	46 (29.7)	28 (18.1)	3 (13.6)	2 (9.1)	2 (15.4)	1 (7.7)
Any Arterial VOE	動脈の血管閉塞性事象	12 (27.9)	10 (23.3)	10 (45.5)	9 (40.9)	44 (15.0)	28 (9.5)	42 (27.1)	23 (14.8)	3 (13.6)	2 (9.1)	2 (15.4)	1 (7.7)
Any Cardiovascular VOE	心血管閉塞性事象	8 (18.6)	5 (11.6)	7 (31.8)	7 (31.8)	25 (8.5)	13 (4.4)	18 (11.6)	12 (7.7)	3 (13.6)	2 (9.1)	1 (7.7)	40 (7.3)
Angina pectoris	狭心症	5 (11.6)	2 (4.7)	2 (9.1)	0	9 (3.1)	1 (0.3)	10 (6.5)	4 (2.6)	0	0	0	7 (1.3)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	3 (7.0)	3 (7.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	6 (2.0)	6 (2.0)	10 (6.5)	8 (5.2)	2 (9.1)	2 (9.1)	1 (7.7)	21 (3.8)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	6 (2.0)	4 (1.4)	5 (3.2)	5 (3.2)	0	0	0	10 (1.8)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	2 (4.7)	2 (4.7)	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	4 (0.7)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.5)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.3)	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	2 (0.4)
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (0.4)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
Cardiac discomfort	心不快感	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (0.2)

表 2.7.4-100　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における年齢グループ別の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の発現例数及び発現率（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			
		Age <65 yr n=43		Age ≥65 yr n=22		Age <65 yr n=294		Age ≥65 yr n=155		Age <65 yr n=22		Age ≥65 yr n=13	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	0	0	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	2 (0.4)
Troponin increased	トロポニン増加	0	0	2 (9.1)	2 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Atrial thrombosis	心房血栓症	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Stress cardiomyopathy	ストレス心筋症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
Any Cerebrovascular VOE	脳血管閉塞性事象	3 (7.0)	3 (7.0)	3 (13.6)	2 (9.1)	16 (5.4)	9 (3.1)	17 (11.0)	5 (3.2)	0	0	1 (7.7)	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (4.5)	1 (4.5)	4 (1.4)	0	5 (3.2)	1 (0.6)	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	4 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	1 (0.3)	0	4 (2.6)	0	0	0	0	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	0	0	0	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Aphasia	失語症	0	0	1 (4.5)	0	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-100　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における年齢グループ別の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の発現例数及び発現率（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			
		Age <65 yr n=43		Age ≥65 yr n=22		Age <65 yr n=294		Age ≥65 yr n=155		Age <65 yr n=22		Age ≥65 yr n=13	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Dysarthria	構語障害	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Hemiparesis	不全片麻痺	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Brain stem infarction	脳幹梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Cerebral arteriosclerosis	脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hemiplegia	片麻痺	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0

表 2.7.4-100　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における年齢グループ別の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の発現例数及び発現率（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			
		Age <65 yr n=43		Age ≥65 yr n=22		Age <65 yr n=294		Age ≥65 yr n=155		Age <65 yr n=22		Age ≥65 yr n=13	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Subclavian artery stenosis	鎖骨下動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Any Peripheral vascular VOE	末梢血管閉塞性事象	3 (7.0)	3 (7.0)	3 (13.6)	1 (4.5)	17 (5.8)	12 (4.1)	14 (9.0)	8 (5.2)	0	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (4.7)	2 (4.7)	1 (4.5)	0	6 (2.0)	5 (1.7)	6 (3.9)	5 (3.2)	0	0	0	0
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	0	0	5 (1.7)	2 (0.7)	4 (2.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	2 (4.7)	2 (4.7)	0	0	4 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)	4 (2.6)	2 (1.3)	0	0	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	3 (13.6)	1 (4.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0	0
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	1 (2.3)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Coeliac artery occlusion	腹腔動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Embolism arterial	動脈塞栓症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Ischaemic ulcer	虚血性潰瘍	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Mesenteric occlusion	腸間膜閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0

表 2.7.4-100　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における年齢グループ別の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の発現例数及び発現率（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			
		Age <65 yr n=43		Age ≥65 yr n=22		Age <65 yr n=294		Age ≥65 yr n=155		Age <65 yr n=22		Age ≥65 yr n=13	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Any Venous VOE	静脈の血管閉塞性事象	3 (7.0)	1 (2.3)	0	0	14 (4.8)	8 (2.7)	9 (5.8)	6 (3.9)	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (4.7)	0	0	0	5 (1.7)	2 (0.7)	5 (3.2)	3 (1.9)	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	0	5 (1.7)	4 (1.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	3 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	0
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Venoocclusive liver disease	静脈閉塞性肝疾患	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.22.1 and Table 14.3.5.22.1. 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 Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, VOE=vascular occlusive event

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

表 2.7.4-101　CP-CML 患者における年齢グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Age <65 yr n=28		Age ≥65 yr n=15		Age <65 yr n=169		Age ≥65 yr n=101		Age <65 yr n=10		Age ≥65 yr n=7	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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		9 (32.1)	7 (25.0)	8 (53.3)	7 (46.7)	35 (20.7)	25 (14.8)	32 (31.7)	18 (17.8)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (28.6)	1 (14.3)
Any Arterial VOE	動脈の血管閉塞性事象	8 (28.6)	7 (25.0)	8 (53.3)	7 (46.7)	31 (18.3)	22 (13.0)	30 (29.7)	15 (14.9)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (28.6)	1 (14.3)
Any Cardiovascular VOE	心血管閉塞性事象	6 (21.4)	4 (14.3)	6 (40.0)	6 (40.0)	16 (9.5)	10 (5.9)	11 (10.9)	8 (7.9)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
Angina pectoris	狭心症	3 (10.7)	1 (3.6)	2 (13.3)	0	6 (3.6)	1 (0.6)	8 (7.9)	4 (4.0)	0	0	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	3 (10.7)	3 (10.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (3.0)	5 (3.0)	5 (5.0)	5 (5.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	3 (1.8)	3 (1.8)	4 (4.0)	4 (4.0)	0	0	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	2 (7.1)	2 (7.1)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-101　CP-CML 患者における年齢グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Age <65 yr n=28		Age ≥65 yr n=15		Age <65 yr n=169		Age ≥65 yr n=101		Age <65 yr n=10		Age ≥65 yr n=7	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Atrial thrombosis	心房血栓症	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac discomfort	心不快感	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Cerebrovascular VOE	脳血管閉塞性事象	2 (7.1)	2 (7.1)	2 (13.3)	1 (6.7)	13 (7.7)	8 (4.7)	14 (13.9)	2 (2.0)	0	0	1 (14.3)	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	3 (1.8)	0	4 (4.0)	0	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	4 (2.4)	3 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	1 (0.6)	0	4 (4.0)	0	0	0	0	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	0	0	0	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (1.0)	0	0	0	0	0
Aphasia	失語症	0	0	1 (6.7)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
Hemiparesis	不全片麻痺	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Brain stem infarction	脳幹梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
Carotid artery	頚動脈閉塞	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-101　CP-CML 患者における年齢グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Age <65 yr n=28		Age ≥65 yr n=15		Age <65 yr n=169		Age ≥65 yr n=101		Age <65 yr n=10		Age ≥65 yr n=7	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
occlusion													
Cerebral arteriosclerosis	脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
Dysarthria	構語障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Hemiplegia	片麻痺	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
Any Peripheral vascular VOE	末梢血管閉塞性事象	2 (7.1)	2 (7.1)	3 (20.0)	1 (6.7)	13 (7.7)	9 (5.3)	10 (9.9)	6 (5.9)	0	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (7.1)	2 (7.1)	1 (6.7)	0	6 (3.6)	5 (3.0)	5 (5.0)	4 (4.0)	0	0	0	0
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	0	0	5 (3.0)	2 (1.2)	3 (3.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	0	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)	4 (4.0)	2 (2.0)	0	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (1.0)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-101　CP-CML 患者における年齢グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Age <65 yr n=28		Age ≥65 yr n=15		Age <65 yr n=169		Age ≥65 yr n=101		Age <65 yr n=10		Age ≥65 yr n=7	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象基本語	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 (%)	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 (%)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	3 (20.0)	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (1.0)	0	0	0	0	0
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
Ischaemic ulcer	虚血性潰瘍	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Any Venous VOE	静脈の血管閉塞性事象	2 (7.1)	0	0	0	5 (3.0)	3 (1.8)	6 (5.9)	4 (4.0)	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (7.1)	0	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)	4 (4.0)	2 (2.0)	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
Venoocclusive liver disease	静脈閉塞性肝疾患	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.23.1 and Table 14.3.5.23.1. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, VOE=vascular occlusive event

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

表 2.7.4-102　進行期患者における年齢グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Age <65 yr n=15		Age ≥65 yr n=7		Age <65 yr n=125		Age ≥65 yr n=54		Age <65 yr n=12		Age ≥65 yr n=6	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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		5 (33.3)	4 (26.7)	2 (28.6)	2 (28.6)	20 (16.0)	10 (8.0)	14 (25.9)	10 (18.5)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0
Any Arterial VOE	動脈の血管閉塞性事象	4 (26.7)	3 (20.0)	2 (28.6)	2 (28.6)	13 (10.4)	6 (4.8)	12 (22.2)	8 (14.8)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0
Any Cardiovascular VOE	心血管閉塞性事象	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (14.3)	1 (14.3)	9 (7.2)	3 (2.4)	7 (13.0)	4 (7.4)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0
Acute myocardial infarction/myocard-ial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (9.3)	3 (5.6)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0
Angina pectoris	狭心症	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	3 (2.4)	0	2 (3.7)	0	0	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	0	0	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0
Cardiac discomfort	心不快感	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0

表 2.7.4-102　進行期患者における年齢グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Age <65 yr n=15		Age ≥65 yr n=7		Age <65 yr n=125		Age ≥65 yr n=54		Age <65 yr n=12		Age ≥65 yr n=6	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Stress cardiomyopathy	ストレス心筋症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Cerebrovascular VOE	脳血管閉塞性事象	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (2.4)	1 (0.8)	3 (5.6)	3 (5.6)	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (0.8)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
Aphasia	失語症	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
Dysarthria	構語障害	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subclavian artery stenosis	鎖骨下動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
Any Peripheral vascular VOE	末梢血管閉塞性事象	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	4 (3.2)	3 (2.4)	4 (7.4)	2 (3.7)	0	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.9)	0	0	0	0	0
Coeliac artery occlusion	腹腔動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
Embolism arterial	動脈塞栓症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-102　　進行期患者における年齢グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Age <65 yr n=15		Age ≥65 yr n=7		Age <65 yr n=125		Age ≥65 yr n=54		Age <65 yr n=12		Age ≥65 yr n=6	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
Mesenteric occlusion	腸間膜閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Any Venous VOE	静脈の血管閉塞性事象	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	9 (7.2)	5 (4.0)	3 (5.6)	2 (3.7)	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	0	0	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	0	4 (3.2)	3 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	3 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.24.1 and Table 14.3.5.24.1. 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 Events, VOE=vascular occlusive event

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

(3)　その他の年齢グループ別解析

年齢グループ（65 歳未満及び 65 歳以上）別の治験薬の総曝露量を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

年齢グループ（65 歳未満及び 65 歳以上）別の重篤な TEAE を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

年齢グループ（65 歳未満及び 65 歳以上）別の死亡を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

年齢グループ（65 歳未満及び 65 歳以上）別の血管閉塞性事象以外の有害事象の分類（心不整脈，心不全，高血圧，肝毒性，膵炎及び膵酵素増加，出血，体液貯留，骨髄抑制，皮膚及び皮下組織障害，感染症及び寄生虫症，並びに腫瘍崩壊症候群）を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

(4)　小児集団の安全性

難治性の Ph+白血病患者を対象とした全 3 試験で，18 歳以上の患者のみを組み入れた。18 歳未満の小児を対象としたポナチニブの臨床試験はない。小児患者の安全性データは得られていない。

2.7.4.5.1.2　性別

(1)　有害事象

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 SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）を，性別及び試験別に，表 2.7.4-103（Ph+患者の全被験者），表 2.7.4-104（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-105（進行期患者）に示す。

全 3 試験で，有害事象の発現率は，男性と女性で概ね同程度であった。同様に，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では，グレード 3 以上の有害事象の発現率も男性と女性で同程度であった。AP24534-07-101 試験のグレード 3 以上の有害事象の発現率は，男性 86.5%，女性 85.7%，AP24534-10-201 試験では男性 85.7%，女性 88.6%であった。しかし，AP24534-11-106 試験では，グレード 3 以上の有害事象の発現率は男性 100%，女性 86.7%であり，女性に比べて男性でわずかに高かった。尿路感染が報告された試験では，本事象の発現率は AP24534-07-101 試験で男性 10.8%，女性 35.7%，AP24534-10-201 試験で男性 2.1%，女性 18.0%であり，男性に比べて女性で高かった。CP-CML 患者及び進行期患者においても，有害事象の発現率は男性と女性で概ね同程度であった。

表 2.7.4-103　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における性別の発現率 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（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			
		Male n=37		Female n=28		Male n=238		Female n=211		Male n=20		Female n=15	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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		37 (100.0)	32 (86.5)	28 (100.0)	24 (85.7)	237 (99.6)	204 (85.7)	211 (100.0)	187 (88.6)	20 (100.0)	20 (100.0)	15 (100.0)	13 (86.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	32 (86.5)	8 (21.6)	24 (85.7)	8 (28.6)	192 (80.7)	49 (20.6)	177 (83.9)	49 (23.2)	15 (75.0)	1 (5.0)	9 (60.0)	1 (6.7)
Abdominal pain	腹痛	16 (43.2)	2 (5.4)	17 (60.7)	4 (14.3)	95 (39.9)	19 (8.0)	90 (42.7)	19 (9.0)	0	0	1 (6.7)	0
Constipation	便秘	16 (43.2)	1 (2.7)	11 (39.3)	0	92 (38.7)	6 (2.5)	73 (34.6)	4 (1.9)	4 (20.0)	0	4 (26.7)	0
Nausea	悪心	16 (43.2)	0	13 (46.4)	0	62 (26.1)	3 (1.3)	63 (29.9)	2 (0.9)	5 (25.0)	0	2 (13.3)	0
Vomiting	嘔吐	16 (43.2)	0	10 (35.7)	0	42 (17.6)	4 (1.7)	50 (23.7)	2 (0.9)	2 (10.0)	0	3 (20.0)	0
Diarrhoea	下痢	10 (27.0)	1 (2.7)	8 (28.6)	0	52 (21.8)	2 (0.8)	40 (19.0)	6 (2.8)	5 (25.0)	0	4 (26.7)	1 (6.7)
Pancreatitis	膵炎	6 (16.2)	5 (13.5)	3 (10.7)	0	15 (6.3)	14 (5.9)	15 (7.1)	11 (5.2)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	31 (83.8)	23 (62.2)	23 (82.1)	17 (60.7)	177 (74.4)	128 (53.8)	162 (76.8)	124 (58.8)	19 (95.0)	16 (80.0)	12 (80.0)	9 (60.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	16 (43.2)	12 (32.4)	10 (35.7)	7 (25.0)	103 (43.3)	85 (35.7)	94 (44.5)	75 (35.5)	14 (70.0)	12 (60.0)	9 (60.0)	8 (53.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	6 (16.2)	3 (8.1)	7 (25.0)	7 (25.0)	52 (21.8)	46 (19.3)	60 (28.4)	53 (25.1)	7 (35.0)	7 (35.0)	5 (33.3)	5 (33.3)
Lipase increased	リパーゼ増加	10 (27.0)	5 (13.5)	8 (28.6)	3 (10.7)	49 (20.6)	31 (19.3)	43 (20.4)	22 (10.4)	6 (30.0)	4 (20.0)	5 (33.3)	67 (12.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (21.6)	4 (10.8)	5 (17.9)	1 (3.6)	37 (15.5)	7 (2.9)	36 (17.1)	13 (6.2)	6 (30.0)	2 (10.0)	2 (13.3)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (21.6)	2 (5.4)	4 (14.3)	1 (3.6)	33 (13.9)	6 (2.5)	32 (15.2)	10 (4.7)	7 (35.0)	2 (10.0)	2 (13.3)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (7.1)	1 (3.6)	19 (8.0)	7 (2.9)	13 (6.2)	4 (1.9)	2 (10.0)	2 (10.0)	2 (13.3)	1 (6.7)

表 2.7.4-103　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における性別の発現率 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（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			
		Male n=37		Female n=28		Male n=238		Female n=211		Male n=20		Female n=15	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Gamma-glutamyl-transferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	11 (4.6)	3 (1.3)	19 (9.0)	8 (3.8)	6 (30.0)	2 (10.0)	3 (20.0)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (7.1)	0	10 (4.2)	6 (7.5)	11 (5.2)	8 (3.8)	6 (30.0)	6 (30.0)	3 (20.0)	3 (20.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	27 (73.0)	2 (5.4)	21 (75.0)	4 (14.3)	180 (75.6)	26 (10.9)	168 (79.6)	23 (10.9)	18 (90.0)	1 (5.0)	9 (60.0)	0
Rash	発疹	19 (51.4)	1 (2.7)	15 (53.6)	1 (3.6)	83 (34.9)	10 (4.7)	99 (46.9)	8 (3.8)	11 (55.0)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	8 (21.6)	8 (21.6)	12 (42.9)	12 (42.9)	78 (32.8)	78 (32.8)	81 (38.4)	81 (38.4)	7 (35.0)	7 (35.0)	4 (26.7)	4 (26.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	32 (86.5)	5 (13.5)	22 (78.6)	7 (25.0)	163 (68.5)	24 (10.1)	150 (71.1)	21 (10.0)	15 (75.0)	3 (15.0)	12 (80.0)	2 (13.3)
Pyrexia	発熱	14 (37.8)	1 (2.7)	10 (35.7)	1 (3.6)	69 (29.0)	4 (1.7)	59 (28.0)	3 (15.0)	11 (55.0)	2 (3.2)	12 (80.0)	17 (3.1)
Fatigue	疲労	19 (51.4)	1 (2.7)	15 (53.6)	2 (7.1)	66 (27.7)	4 (1.7)	65 (30.8)	0	2 (10.0)	0	1 (6.7)	15 (2.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	17 (45.9)	0	8 (28.6)	1 (3.6)	40 (16.8)	1 (0.5)	36 (17.1)	0	2 (10.0)	0	6 (40.0)	3 (0.5)
Asthenia	無力症	6 (16.2)	1 (2.7)	1 (3.6)	1 (3.6)	33 (13.9)	4 (1.7)	33 (15.6)	6 (2.8)	0	0	0	0
Pain	疼痛	7 (18.9)	0	5 (17.9)	1 (3.6)	23 (9.7)	1 (0.4)	24 (11.4)	2 (0.9)	0	0	2 (13.3)	4 (0.7)
Chills	悪寒	14 (37.8)	0	3 (10.7)	1 (3.6)	21 (8.8)	0	21 (10.0)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	29 (78.4)	4 (10.8)	22 (78.6)	4 (14.3)	163 (68.5)	17 (7.1)	156 (73.9)	23 (10.9)	12 (60.0)	0	9 (60.0)	0
Arthralgia	関節痛	17 (45.9)	2 (5.4)	13 (46.4)	1 (3.6)	58 (24.4)	5 (2.1)	66 (31.3)	4 (1.9)	3 (15.0)	0	4 (26.7)	0
Myalgia	筋肉痛	9 (24.3)	0	6 (21.4)	0	43 (18.1)	0	51 (24.2)	3 (1.4)	5 (25.0)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	11 (29.7)	1 (2.7)	8 (28.6)	2 (7.1)	34 (14.3)	2 (0.8)	45 (21.3)	4 (1.9)	0	0	0	0

表 2.7.4-103　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における性別の発現率 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（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			
		Male n=37		Female n=28		Male n=238		Female n=211		Male n=20		Female n=15	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Back pain	背部痛	8 (21.6)	0	8 (28.6)	0	39 (16.4)	1 (0.4)	37 (17.5)	5 (2.4)	1 (5.0)	0	3 (20.0)	0
Bone pain	骨痛	9 (24.3)	2 (5.4)	6 (21.4)	0	30 (12.6)	5 (2.1)	26 (12.3)	1 (0.5)	1 (5.0)	0	1 (6.7)	0
Muscle spasms	筋痙縮	12 (32.4)	0	6 (21.4)	0	24 (10.1)	0	23 (10.9)	0	3 (15.0)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	30 (81.1)	14 (37.8)	21 (75.0)	12 (42.9)	145 (60.9)	45 (18.9)	135 (64.0)	44 (20.9)	13 (65.0)	2 (10.0)	8 (53.3)	2 (13.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	8 (21.6)	0	9 (32.1)	0	26 (10.9)	1 (0.4)	23 (10.9)	2 (0.9)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	6 (16.2)	0	6 (21.4)	0	23 (9.7)	0	22 (10.4)	0	3 (15.0)	3 (15.0)	1 (6.7)	1 (6.7)
Urinary tract infection	尿路感染	4 (10.8)	0	10 (35.7)	2 (7.1)	5 (2.1)	1 (0.4)	38 (18.0)	4 (1.9)	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	6 (16.2)	4 (10.8)	6 (21.4)	4 (14.3)	20 (8.4)	12 (5.0)	18 (8.5)	16 (7.6)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
Sepsis	敗血症	3 (8.1)	3 (8.1)	0	0	7 (2.9)	7 (2.9)	4 (1.9)	4 (1.9)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	27 (73.0)	11 (29.7)	23 (82.1)	6 (21.4)	136 (57.1)	20 (8.4)	133 (63.0)	28 (13.3)	7 (35.0)	1 (5.0)	5 (33.3)	0
Headache	頭痛	17 (45.9)	1 (2.7)	14 (50.0)	0	82 (34.5)	3 (1.3)	82 (38.9)	7 (2.3)	3 (15.0)	0	2 (13.3)	0
Dizziness	浮動性めまい	5 (13.5)	0	11 (39.3)	2 (7.1)	23 (9.7)	1 (0.4)	29 (13.7)	0	0	0	1 (6.7)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	27 (73.0)	10 (27.0)	13 (46.4)	7 (25.0)	126 (52.9)	17 (7.1)	104 (49.3)	21 (10.0)	9 (45.0)	2 (10.0)	5 (33.3)	0
Cough	咳嗽	12 (32.4)	0	4 (14.3)	0	37 (15.5)	0	36 (17.1)	0	1 (5.0)	0	2 (13.3)	0
Dyspnoea	呼吸困難	8 (21.6)	4 (10.8)	8 (28.6)	1 (3.6)	39 (16.4)	7 (2.9)	34 (16.1)	6 (2.8)	2 (10.0)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	5 (13.5)	2 (5.4)	4 (14.3)	2 (7.1)	14 (5.9)	1 (0.4)	20 (9.5)	5 (2.4)	3 (15.0)	2 (10.0)	2 (13.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	26 (70.3)	6 (16.2)	21 (75.0)	5 (17.9)	103 (43.3)	34 (14.3)	84 (39.8)	25 (11.8)	10 (50.0)	7 (35.0)	6 (40.0)	3 (20.0)

表 2.7.4-103　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における性別の発現率 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（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			
		Male n=37		Female n=28		Male n=238		Female n=211		Male n=20		Female n=15	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Decreased appetite	食欲減退	6 (16.2)	0	5 (17.9)	0	30 (12.6)	2 (0.8)	27 (12.8)	0	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (6.7)	0
Hyperglycaemia	高血糖	5 (13.5)	2 (5.4)	4 (14.3)	0	14 (5.9)	6 (2.5)	13 (6.2)	3 (1.4)	2 (10.0)	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (5.4)	0	0	0	19 (8.0)	6 (2.5)	10 (4.7)	5 (2.4)	3 (15.0)	2 (10.0)	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	5 (13.5)	1 (2.7)	0	0	13 (5.5)	4 (1.7)	13 (6.2)	4 (1.9)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (6.7)	1 (6.7)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3 (8.1)	1 (2.7)	1 (3.6)	1 (3.6)	11 (4.6)	6 (2.5)	10 (4.7)	6 (2.8)	0	0	0	0
Dehydration	脱水	2 (5.4)	0	2 (7.1)	2 (7.1)	9 (3.8)	4 (1.7)	9 (4.3)	5 (2.4)	1 (5.0)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	25 (67.6)	8 (21.6)	17 (60.7)	6 (21.4)	93 (39.1)	33 (13.9)	93 (44.1)	42 (19.9)	8 (40.0)	8 (40.0)	8 (53.3)	5 (33.3)
Hypertension	高血圧	15 (40.5)	3 (8.1)	12 (42.9)	2 (7.1)	58 (24.4)	16 (6.7)	60 (28.4)	27 (12.8)	8 (40.0)	8 (40.0)	8 (53.3)	8 (53.3)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (2.7)	1 (2.7)	2 (7.1)	1 (3.6)	7 (2.9)	6 (2.5)	5 (2.4)	4 (1.9)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	16 (43.2)	7 (18.9)	11 (39.3)	5 (17.9)	79 (33.2)	47 (19.7)	64 (30.3)	46 (21.8)	6 (30.0)	6 (30.0)	6 (40.0)	5 (33.3)
Anaemia	貧血	7 (18.9)	3 (8.1)	7 (25.0)	2 (7.1)	55 (23.1)	33 (13.9)	45 (21.3)	34 (16.1)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (6.7)	1 (6.7)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	9 (24.3)	6 (16.2)	3 (10.7)	3 (10.7)	11 (4.6)	11 (4.6)	12 (5.7)	12 (5.7)	4 (20.0)	4 (20.0)	3 (20.0)	3 (20.0)
Cardiac disorders	心臓障害	21 (56.8)	9 (24.3)	15 (53.6)	5 (17.9)	68 (28.6)	39 (16.4)	50 (23.7)	18 (8.5)	5 (25.0)	4 (20.0)	4 (26.7)	1 (6.7)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (5.4)	1 (2.7)	4 (14.3)	2 (7.1)	16 (6.7)	8 (3.4)	10 (4.7)	5 (2.4)	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (13.3)	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	3 (8.1)	3 (8.1)	1 (3.6)	1 (3.6)	10 (4.2)	10 (4.2)	6 (2.8)	4 (1.9)	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (6.7)	1 (6.7)
Psychiatric disorders	精神障害	15 (40.5)	0	9 (32.1)	1 (3.6)	44 (18.5)	3 (1.3)	57 (27.0)	2 (0.9)	5 (25.0)	0	1 (6.7)	0
Insomnia	不眠症	7 (18.9)	0	2 (7.1)	0	19 (8.0)	0	29 (13.7)	0	5 (25.0)	0	1 (6.7)	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）	9 (24.3)	4 (10.8)	7 (25.0)	3 (10.7)	41 (17.2)	26 (10.9)	40 (19.0)	29 (13.7)	5 (25.0)	4 (20.0)	2 (13.3)	0

表 2.7.4-103　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における性別の発現率 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（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			
		Male n=37		Female n=28		Male n=238		Female n=211		Male n=20		Female n=15	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Neoplasm progression	新生物進行	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (7.1)	1 (3.6)	21 (8.8)	21 (8.8)	19 (9.0)	18 (8.5)	2 (10.0)	2 (10.0)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.19.2 and Table 14.3.5.19.2. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across gender categories and studies.

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

表 2.7.4-104　　CP-CML 患者における性別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Male n=21		Female n=22		Male n=144		Female n=126		Male n=11		Female n=6	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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		21 (100.0)	17 (81.0)	22 (100.0)	19 (86.4)	143 (99.3)	121 (84.0)	126 (100.0)	108 (85.7)	11 (100.0)	11 (100.0)	6 (100.0)	4 (66.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	19 (90.5)	5 (23.8)	19 (86.4)	6 (27.3)	115 (79.9)	31 (21.5)	107 (84.9)	31 (24.6)	8 (72.7)	1 (9.1)	4 (66.7)	1 (16.7)
Abdominal pain	腹痛	10 (47.6)	2 (9.5)	15 (68.2)	4 (18.2)	62 (43.1)	14 (9.7)	57 (45.2)	11 (8.7)	0	0	0	0
Constipation	便秘	12 (57.1)	1 (4.8)	10 (45.5)	0	59 (41.0)	3 (2.1)	48 (38.1)	4 (3.2)	3 (27.3)	0	2 (33.3)	0
Nausea	悪心	9 (42.9)	0	12 (54.5)	0	37 (25.7)	2 (1.4)	34 (27.0)	2 (1.6)	0	0	1 (16.7)	0
Vomiting	嘔吐	10 (47.6)	0	9 (40.9)	0	19 (13.2)	3 (2.1)	27 (21.4)	2 (1.6)	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0
Diarrhoea	下痢	5 (23.8)	1 (4.8)	5 (22.7)	0	27 (18.8)	0	23 (18.3)	3 (2.4)	1 (9.1)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Pancreatitis	膵炎	3 (14.3)	2 (9.5)	3 (13.6)	0	13 (9.0)	12 (8.3)	7 (5.6)	6 (4.8)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	17 (81.0)	0	17 (77.3)	4 (18.2)	115 (79.9)	13 (9.0)	104 (82.5)	15 (11.9)	11 (100.0)	0	3 (50.0)	0
Rash	発疹	14 (66.7)	0	13 (59.1)	1 (4.5)	55 (38.2)	5 (3.5)	66 (52.4)	5 (4.0)	7 (63.6)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	8 (38.1)	0	11 (50.0)	0	54 (37.5)	3 (2.1)	56 (44.4)	5 (4.0)	3 (27.3)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	2 (9.5)	0	4 (18.2)	0	13 (9.0)	0	17 (13.5)	0	1 (9.1)	0	0	0
Investigations	臨床検査	19 (90.5)	14 (66.7)	18 (81.8)	13 (59.1)	114 (79.2)	78 (54.2)	99 (78.6)	67 (53.2)	10 (90.9)	8 (72.7)	4 (66.7)	4 (66.7)
Platelet count decreased	血小板数減少	11 (52.4)	8 (38.1)	8 (36.4)	6 (27.3)	65 (45.1)	52 (36.1)	56 (44.4)	43 (34.1)	7 (63.6)	5 (45.5)	4 (66.7)	3 (50.0)
Lipase increased	リパーゼ増加	8 (38.1)	4 (19.0)	8 (36.4)	3 (13.6)	38 (26.4)	21 (14.6)	30 (23.8)	11 (8.7)	4 (36.4)	3 (27.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	4 (19.0)	1 (4.8)	6 (27.3)	6 (27.3)	23 (16.0)	20 (13.9)	29 (23.0)	24 (19.0)	2 (18.2)	2 (18.2)	2 (33.3)	2 (33.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (19.0)	2 (9.5)	5 (22.7)	1 (4.5)	24 (16.7)	5 (3.5)	20 (15.9)	7 (5.6)	3 (27.3)	1 (9.1)	0	0

表 2.7.4-104　　CP-CML 患者における性別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Male n=21		Female n=22		Male n=144		Female n=126		Male n=11		Female n=6	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (14.3)	0	3 (13.6)	1 (4.5)	21 (14.6)	2 (1.4)	17 (13.5)	4 (3.2)	3 (27.3)	1 (9.1)	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (4.8)	0	2 (9.1)	1 (4.5)	12 (8.3)	3 (2.1)	8 (6.3)	2 (1.6)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (16.7)	0
Gamma-glutamyl-transferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	7 (4.9)	1 (0.7)	12 (9.5)	6 (4.8)	2 (18.2)	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	2 (9.5)	1 (4.8)	1 (4.5)	0	8 (5.6)	5 (3.5)	4 (3.2)	3 (2.4)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	20 (95.2)	2 (9.5)	19 (86.4)	3 (13.6)	108 (75.0)	10 (6.9)	97 (77.0)	18 (14.3)	8 (72.7)	0	4 (66.7)	0
Arthralgia	関節痛	13 (61.9)	1 (4.8)	10 (45.5)	0	45 (31.3)	4 (2.8)	36 (28.6)	4 (3.2)	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0
Myalgia	筋肉痛	8 (38.1)	0	5 (22.7)	0	30 (20.8)	0	34 (27.0)	3 (2.4)	3 (27.3)	0	0	0
Back pain	背部痛	8 (38.1)	0	7 (31.8)	0	27 (18.8)	0	24 (19.0)	3 (2.4)	0	0	1 (16.7)	0
Pain in extremity	四肢痛	6 (28.6)	0	7 (31.8)	2 (9.1)	21 (14.6)	2 (1.4)	32 (25.4)	4 (3.2)	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	9 (42.9)	0	5 (22.7)	0	15 (10.4)	0	20 (15.9)	0	3 (27.3)	0	0	0
Bone pain	骨痛	5 (23.8)	0	6 (27.3)	0	16 (11.1)	1 (0.7)	18 (14.3)	0	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5 (23.8)	1 (4.8)	5 (22.7)	0	11 (7.6)	1 (0.7)	14 (11.1)	3 (2.4)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	19 (90.5)	2 (9.5)	18 (81.8)	6 (27.3)	92 (63.9)	11 (7.6)	87 (69.0)	10 (7.9)	8 (72.7)	0	5 (83.3)	0
Fatigue	疲労	13 (61.9)	1 (4.8)	13 (59.1)	2 (9.1)	39 (27.1)	4 (2.8)	39 (31.0)	2 (1.6)	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0
Pyrexia	発熱	8 (38.1)	0	6 (27.3)	0	35 (24.3)	1 (0.7)	31 (24.6)	2 (1.6)	5 (45.5)	0	5 (83.3)	0

表 2.7.4-104　CP-CML 患者における性別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Male n=21		Female n=22		Male n=144		Female n=126		Male n=11		Female n=6	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	10 (47.6)	0	5 (22.7)	1 (4.5)	20 (13.9)	1 (0.7)	22 (17.5)	1 (0.8)	1 (9.1)	0	3 (50.0)	0
Asthenia	無力症	3 (14.3)	0	1 (4.5)	1 (4.5)	22 (15.3)	2 (1.4)	22 (17.5)	3 (2.4)	0	0	0	0
Chills	悪寒	9 (42.9)	0	3 (13.6)	1 (4.5)	10 (6.9)	0	12 (9.5)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	15 (71.4)	6 (28.6)	19 (86.4)	6 (27.3)	90 (62.5)	11 (7.6)	85 (67.5)	18 (14.3)	5 (45.5)	1 (9.1)	3 (50.0)	0
Headache	頭痛	12 (57.1)	1 (4.8)	12 (54.5)	0	57 (39.6)	2 (1.4)	55 (43.7)	6 (4.8)	2 (18.2)	0	2 (33.3)	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (9.5)	0	8 (36.4)	2 (9.1)	17 (11.8)	1 (0.7)	23 (18.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	18 (85.7)	4 (19.0)	16 (72.7)	7 (31.8)	81 (56.3)	14 (9.7)	79 (62.7)	18 (14.3)	8 (72.7)	2 (18.2)	3 (50.0)	2 (33.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	7 (33.3)	0	8 (36.4)	0	16 (11.1)	0	14 (11.1)	2 (1.6)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (23.8)	0	5 (22.7)	0	15 (10.4)	0	13 (10.3)	0	2 (18.2)	0	1 (16.7)	0
Urinary tract infection	尿路感染	4 (19.0)	0	8 (36.4)	2 (9.1)	4 (2.8)	1 (0.7)	23 (18.3)	2 (1.6)	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	4 (19.0)	2 (9.5)	3 (13.6)	2 (9.1)	7 (4.9)	5 (3.5)	8 (6.3)	7 (5.6)	0	0	1 (16.7)	0
Vascular disorders	血管障害	16 (76.2)	3 (14.3)	14 (63.6)	4 (18.2)	59 (41.0)	21 (14.6)	63 (50.0)	27 (21.4)	6 (54.5)	6 (54.5)	3 (50.0)	1 (16.7)
Hypertension	高血圧	11 (52.4)	2 (9.5)	9 (40.9)	1 (4.5)	37 (25.7)	11 (7.6)	43 (34.1)	18 (14.3)	6 (54.5)	6 (54.5)	3 (50.0)	1 (16.7)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (9.1)	1 (4.5)	6 (4.2)	5 (3.5)	5 (4.0)	4 (3.2)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	15 (71.4)	3 (14.3)	10 (45.5)	5 (22.7)	65 (45.1)	9 (6.3)	58 (46.0)	8 (6.3)	5 (45.5)	0	1 (16.7)	0
Cough	咳嗽	9 (42.9)	0	3 (13.6)	0	20 (13.9)	0	21 (16.7)	0	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0
Dyspnoea	呼吸困難	4 (19.0)	2 (9.5)	5 (22.7)	0	22 (15.3)	4 (2.8)	20 (15.9)	4 (3.2)	2 (18.2)	0	0	0

表 2.7.4-104　CP-CML 患者における性別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Male n=21		Female n=22		Male n=144		Female n=126		Male n=11		Female n=6	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	14 (66.7)	4 (19.0)	16 (72.7)	2 (9.1)	56 (38.9)	17 (11.8)	49 (38.9)	15 (11.9)	4 (36.4)	3 (27.3)	1 (16.7)	0
Decreased appetite	食欲減退	2 (9.5)	0	3 (13.6)	0	17 (11.8)	1 (0.7)	13 (10.3)	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	4 (19.0)	1 (4.8)	4 (18.2)	0	9 (6.3)	4 (2.8)	6 (4.8)	2 (1.6)	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (4.8)	0	0	0	9 (6.3)	3 (2.1)	8 (6.3)	4 (3.2)	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3 (14.3)	1 (4.8)	1 (4.5)	1 (4.5)	7 (4.9)	4 (2.8)	6 (4.8)	4 (3.2)	0	0	0	0
Dehydration	脱水	1 (4.8)	0	2 (9.1)	2 (9.1)	4 (2.8)	1 (0.7)	8 (6.3)	4 (3.2)	1 (9.1)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	13 (61.9)	6 (28.6)	13 (59.1)	5 (22.7)	38 (26.4)	21 (14.6)	25 (19.8)	14 (11.1)	4 (36.4)	3 (27.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (4.8)	1 (4.8)	4 (18.2)	2 (9.1)	9 (6.3)	5 (3.5)	6 (4.8)	4 (3.2)	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (16.7)	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	3 (14.3)	3 (14.3)	1 (4.5)	1 (4.5)	6 (4.2)	6 (4.2)	4 (3.2)	4 (3.2)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (16.7)	1 (16.7)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.5)	1 (4.5)	3 (2.1)	3 (2.1)	4 (3.2)	2 (1.6)	0	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	6 (4.2)	6 (4.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	6 (28.6)	1 (4.8)	7 (31.8)	2 (9.1)	36 (25.0)	16 (11.1)	26 (20.6)	17 (13.5)	0	0	0	0
Anaemia	貧血	3 (14.3)	1 (4.8)	5 (22.7)	1 (4.5)	22 (15.3)	10 (6.9)	22 (17.5)	15 (11.9)	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	8 (38.1)	0	6 (27.3)	1 (4.5)	18 (12.5)	1 (0.7)	28 (22.2)	2 (1.6)	2 (18.2)	0	1 (16.7)	0
Insomnia	不眠症	4 (19.0)	0	1 (4.5)	0	8 (5.6)	0	20 (15.9)	0	2 (18.2)	0	1 (16.7)	0

表 2.7.4-104　　CP-CML 患者における性別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Male n=21		Female n=22		Male n=144		Female n=126		Male n=11		Female n=6	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
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）	6 (28.6)	2 (9.5)	6 (27.3)	3 (13.6)	14 (9.7)	7 (4.9)	13 (10.3)	8 (6.3)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
Neoplasm progression	新生物進行	0	0	2 (9.1)	1 (4.5)	4 (2.8)	4 (2.8)	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.20.2 and Table 14.3.5.20.2. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across gender categories and studies.

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

表 2.7.4-105　　進行期患者における性別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Male n=16		Female n=6		Male n=94		Female n=85		Male n=9		Female n=9	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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		16 (100.0)	15 (93.8)	6 (100.0)	5 (83.3)	94 (100.0)	83 (88.3)	85 (100.0)	79 (92.9)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	13 (81.3)	3 (18.8)	5 (83.3)	2 (33.3)	77 (81.9)	18 (19.1)	70 (82.4)	18 (21.2)	7 (77.8)	0	5 (55.6)	0
Abdominal pain	腹痛	6 (37.5)	0	2 (33.3)	0	33 (35.1)	5 (5.3)	33 (38.8)	8 (9.4)	0	0	1 (11.1)	0
Nausea	悪心	7 (43.8)	0	1 (16.7)	0	25 (26.6)	1 (1.1)	29 (34.1)	0	5 (55.6)	0	1 (11.1)	0
Constipation	便秘	4 (25.0)	0	1 (16.7)	0	33 (35.1)	3 (3.2)	25 (29.4)	0	1 (11.1)	0	2 (22.2)	0
Diarrhoea	下痢	5 (31.3)	0	3 (50.0)	0	25 (26.6)	2 (2.1)	17 (20.0)	3 (3.5)	4 (44.4)	0	3 (33.3)	0
Vomiting	嘔吐	6 (37.5)	0	1 (16.7)	0	23 (24.5)	1 (1.1)	23 (27.1)	0	1 (11.1)	0	2 (22.2)	0
Pancreatitis	膵炎	3 (18.8)	3 (18.8)	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)	8 (9.4)	5 (5.9)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (81.3)	3 (18.8)	4 (66.7)	1 (16.7)	71 (75.5)	13 (13.8)	63 (74.1)	11 (12.9)	7 (77.8)	3 (33.3)	7 (77.8)	2 (22.2)
Pyrexia	発熱	6 (37.5)	1 (6.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	34 (36.2)	3 (3.2)	28 (32.9)	4 (4.7)	6 (66.7)	3 (33.3)	7 (77.8)	2 (22.2)
Fatigue	疲労	6 (37.5)	0	2 (33.3)	0	27 (28.7)	4 (4.3)	26 (30.6)	2 (2.4)	1 (11.1)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	7 (43.8)	0	3 (50.0)	0	20 (21.3)	0	14 (16.5)	0	1 (11.1)	0	3 (33.3)	0
Pain	疼痛	4 (25.0)	0	1 (16.7)	0	14 (14.9)	1 (1.1)	8 (9.4)	1 (1.2)	0	0	2 (22.2)	0
Asthenia	無力症	3 (18.8)	1 (6.3)	0	0	11 (11.7)	2 (2.1)	11 (12.9)	3 (3.5)	0	0	0	0
Chills	悪寒	5 (31.3)	0	0	0	11 (11.7)	0	9 (10.6)	1 (1.2)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	12 (75.0)	9 (56.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	63 (67.0)	50 (53.2)	63 (74.1)	57 (67.1)	9 (100.0)	8 (88.9)	8 (88.9)	5 (55.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	5 (31.3)	4 (25.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	38 (40.4)	33 (35.1)	38 (44.7)	32 (37.6)	7 (77.8)	7 (77.8)	5 (55.6)	5 (55.6)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (12.5)	2 (12.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	29 (30.9)	26 (27.7)	31 (36.5)	29 (34.1)	5 (55.6)	5 (55.6)	3 (33.3)	3 (33.3)

表 2.7.4-105　進行期患者における性別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Male n=16		Female n=6		Male n=94		Female n=85		Male n=9		Female n=9	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (31.3)	2 (12.5)	1 (16.7)	0	12 (12.8)	4 (4.3)	15 (17.6)	6 (7.1)	4 (44.4)	1 (11.1)	2 (22.2)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (25.0)	2 (12.5)	0	0	13 (13.8)	2 (2.1)	16 (18.8)	6 (7.1)	3 (33.3)	1 (11.1)	2 (22.2)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	2 (12.5)	1 (6.3)	0	0	11 (11.7)	10 (10.6)	13 (15.3)	11 (12.9)	2 (22.2)	1 (11.1)	4 (44.4)	1 (11.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	4 (4.3)	2 (2.1)	7 (8.2)	2 (2.4)	4 (44.4)	2 (22.2)	3 (33.3)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	1 (16.7)	0	2 (2.1)	1 (1.1)	7 (8.2)	5 (5.9)	5 (55.6)	5 (55.6)	3 (33.3)	3 (33.3)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	7 (7.4)	4 (4.3)	5 (5.9)	2 (2.4)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	10 (62.5)	2 (12.5)	4 (66.7)	0	65 (69.1)	13 (13.8)	64 (75.3)	8 (9.4)	7 (77.8)	1 (11.1)	6 (66.7)	0
Rash	発疹	5 (31.3)	1 (6.3)	2 (33.3)	0	28 (29.8)	5 (5.3)	33 (38.8)	3 (3.5)	4 (44.4)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	1 (16.7)	0	24 (25.5)	1 (1.1)	25 (29.4)	1 (1.2)	4 (44.4)	0	4 (44.4)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (75.0)	10 (62.5)	5 (83.3)	5 (83.3)	64 (68.1)	31 (33.0)	56 (65.9)	26 (30.6)	5 (55.6)	0	5 (55.6)	0
Pneumonia	肺炎	2 (12.5)	2 (12.5)	3 (50.0)	2 (33.3)	13 (13.8)	7 (7.4)	10 (11.8)	9 (10.6)	0	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	3 (18.8)	3 (18.8)	0	0	4 (4.3)	1 (1.1)	5 (5.9)	3 (3.5)	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	3 (18.8)	3 (18.8)	0	0	5 (5.3)	5 (5.3)	3 (3.5)	3 (3.5)	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	2 (12.5)	2 (12.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (3.2)	3 (3.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0

表 2.7.4-105　進行期患者における性別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Male n=16		Female n=6		Male n=94		Female n=85		Male n=9		Female n=9	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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	9 (56.3)	2 (12.5)	3 (50.0)	1 (16.7)	55 (58.5)	7 (7.4)	59 (69.4)	5 (5.9)	4 (44.4)	0	5 (55.6)	0
Arthralgia	関節痛	4 (25.0)	1 (6.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	13 (13.8)	1 (1.1)	30 (35.3)	0	2 (22.2)	0	3 (33.3)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (6.3)	0	1 (16.7)	0	13 (13.8)	0	17 (20.0)	0	2 (22.2)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	5 (31.3)	1 (6.3)	1 (16.7)	0	13 (13.8)	0	13 (15.3)	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	1 (16.7)	0	12 (12.8)	1 (1.1)	13 (15.3)	2 (2.4)	1 (11.1)	0	2 (22.2)	0
Bone pain	骨痛	4 (25.0)	2 (12.5)	0	0	14 (14.9)	4 (4.3)	8 (9.4)	1 (1.2)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	12 (75.0)	7 (43.8)	3 (50.0)	2 (33.3)	61 (64.9)	8 (8.5)	46 (54.1)	13 (15.3)	4 (44.4)	2 (22.2)	4 (44.4)	0
Dyspnoea	呼吸困難	4 (25.0)	2 (12.5)	3 (50.0)	1 (16.7)	17 (18.1)	3 (3.2)	14 (16.5)	2 (2.4)	0	0	0	0
Cough	咳嗽	3 (18.8)	0	1 (16.7)	0	17 (18.1)	0	15 (17.6)	0	0	0	1 (11.1)	0
Pleural effusion	胸水	1 (6.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	10 (10.6)	0	14 (16.5)	3 (3.5)	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (22.2)	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	12 (75.0)	5 (31.3)	4 (66.7)	0	46 (48.9)	9 (9.6)	48 (56.5)	10 (11.8)	2 (22.2)	0	2 (22.2)	0
Headache	頭痛	5 (31.3)	0	2 (33.3)	0	25 (26.6)	1 (1.1)	27 (31.8)	1 (1.2)	1 (11.1)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	12 (75.0)	2 (12.5)	5 (83.3)	3 (50.0)	47 (50.0)	17 (18.1)	35 (41.2)	10 (11.8)	6 (66.7)	4 (44.4)	5 (55.6)	3 (33.3)
Decreased appetite	食欲減退	4 (25.0)	0	2 (33.3)	0	13 (13.8)	1 (1.1)	14 (16.5)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	4 (25.0)	1 (6.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	11 (11.7)	1 (1.1)	10 (11.8)	4 (4.7)	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	4 (25.0)	1 (6.3)	0	0	10 (10.6)	3 (3.2)	9 (10.6)	4 (4.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	10 (10.6)	2 (2.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (22.2)	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (6.3)	0	0	0	10 (10.6)	3 (3.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (33.3)	2 (22.2)	0	0

表 2.7.4-105　　進行期患者における性別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Male n=16		Female n=6		Male n=94		Female n=85		Male n=9		Female n=9	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (6.3)	0	0	0	6 (6.4)	1 (1.1)	5 (5.9)	2 (2.4)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	10 (62.5)	6 (37.5)	4 (66.7)	3 (50.0)	43 (45.7)	31 (33.0)	38 (44.7)	29 (34.1)	6 (66.7)	6 (66.7)	6 (66.7)	5 (55.6)
Anaemia	貧血	4 (25.0)	2 (12.5)	2 (33.3)	1 (16.7)	33 (35.1)	23 (24.5)	23 (27.1)	19 (22.4)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	6 (37.5)	5 (31.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	9 (9.6)	9 (9.6)	11 (12.9)	11 (12.9)	4 (44.4)	4 (44.4)	3 (33.3)	3 (33.3)
Leukocytosis	白血球増加症	4 (25.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (3.2)	3 (3.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (6.4)	5 (5.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
Vascular disorders	血管障害	9 (56.3)	5 (31.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	34 (36.2)	12 (12.8)	30 (35.3)	15 (17.6)	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (55.6)	4 (44.4)
Hypertension	高血圧	4 (25.0)	1 (6.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	21 (22.3)	5 (5.3)	17 (20.0)	9 (10.6)	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (55.6)	4 (44.4)
Hypotension	低血圧	3 (18.8)	3 (18.8)	1 (16.7)	0	4 (4.3)	2 (2.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	1 (11.1)	0
Cardiac disorders	心臓障害	8 (50.0)	3 (18.8)	2 (33.3)	0	30 (31.9)	18 (19.1)	25 (29.4)	4 (4.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	0	0	4 (4.3)	4 (4.3)	2 (2.4)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	6 (6.4)	6 (6.4)	0	0	0	0	1 (11.1)	0
Psychiatric disorders	精神障害	7 (43.8)	0	3 (50.0)	0	26 (27.7)	2 (2.1)	29 (34.1)	0	3 (33.3)	0	0	0
Insomnia	不眠症	3 (18.8)	0	1 (16.7)	0	11 (11.7)	0	9 (10.6)	0	3 (33.3)	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（嚢胞およびポリープを含む）	3 (18.8)	2 (12.5)	1 (16.7)	0	27 (28.7)	19 (20.2)	27 (31.8)	21 (24.7)	4 (44.4)	3 (33.3)	2 (22.2)	0
Neoplasm progression	新生物進行	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0	17 (18.1)	17 (18.1)	16 (18.8)	15 (17.6)	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0
Renal and urinary	腎および尿路障害	4 (25.0)	3 (18.8)	2 (33.3)	1 (16.7)	23 (24.5)	3 (3.2)	18 (21.2)	2 (2.4)	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (44.4)	1 (11.1)

表 2.7.4-105　　進行期患者における性別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Male n=16		Female n=6		Male n=94		Female n=85		Male n=9		Female n=9	
System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	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 (%)	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 (%)
disorders													
Renal failure acute	急性腎不全	2 (12.5)	2 (12.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (5.3)	2 (2.1)	3 (3.2)	1 (1.2)	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.21.2 and Table 14.3.5.21.2 Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted]. ＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across gender categories and studies.

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

(2) 血管閉塞性事象

治験薬投与下で発現した血管閉塞性事象の SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）を，性別及び試験別に，表 2.7.4-106（Ph+白血病患者の全被験者），表 2.7.4-107（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-108（進行期患者）に示す。

AP24534-10-201 試験の血管閉塞性事象の発現率は，男性 25.6%，女性 19.0%であり，男性と女性で同程度であった。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，男性に比べて女性で高かったが，AP24534-11-106 試験では，血管閉塞性事象の発現率は男性 20.0%，女性 6.7%であり，女性に比べて男性で高かった。試験間のこの違いは第 I 相試験の被験者数が少ないためと考えられた。このような傾向は動脈の血管閉塞性事象でよく認められた。グレード 3 以上のすべて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 試験では男性の方が高かったが，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 3 試験で，静脈の血管閉塞性事象の発現率は男性と女性で同程度であった。CP-CML 患者及び進行期患者では，血管閉塞性事象の発現率に男性と女性で差が認められたが，これは各試験の Ph+白血病患者の全体集団の結果を反映するものであった。

表 2.7.4-106　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における性別の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の発現例数及び発現率（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			
		Male n=37		Female n=28		Male n=238		Female n=211		Male n=20		Female n=15	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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		11 (29.7)	10 (27.0)	13 (46.4)	10 (35.7)	61 (25.6)	42 (17.6)	40 (19.0)	21 (10.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	1 (6.7)	1 (6.7)
Any Arterial VOE	動脈の血管閉塞性事象	9 (24.3)	9 (24.3)	13 (46.4)	10 (35.7)	51 (21.4)	34 (14.3)	35 (16.6)	17 (8.1)	4 (20.0)	2 (10.0)	1 (6.7)	1 (6.7)
Any Cardiovascular VOE	心血管閉塞性事象	6 (16.2)	6 (16.2)	9 (32.1)	6 (21.4)	28 (11.8)	20 (8.4)	15 (7.1)	5 (2.4)	3 (15.0)	2 (10.0)	1 (6.7)	1 (6.7)
Angina pectoris	狭心症	2 (5.4)	2 (5.4)	5 (17.9)	0	15 (6.3)	5 (2.1)	4 (1.9)	0	0	0	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	3 (8.1)	3 (8.1)	1 (3.6)	1 (3.6)	10 (4.2)	10 (4.2)	6 (2.8)	4 (1.9)	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (6.7)	1 (6.7)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (2.7)	1 (2.7)	0	0	9 (3.8)	8 (3.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	2 (5.4)	2 (5.4)	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	0	0	3 (1.3)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.7)	1 (2.7)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac discomfort	心不快感	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-106　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における性別の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の発現例数及び発現率（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			
		Male n=37		Female n=28		Male n=238		Female n=211		Male n=20		Female n=15	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象基本語	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 (%)	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 (%)
Electrocardiogram T wave inversion	心電図T波逆転	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	0	0	2 (7.1)	2 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Atrial thrombosis	心房血栓症	1 (2.7)	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Stress cardiomyopathy	ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Any Cerebrovascular VOE	脳血管閉塞性事象	3 (8.1)	3 (8.1)	3 (10.7)	2 (7.1)	20 (8.4)	11 (4.6)	13 (6.2)	3 (1.4)	1 (5.0)	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	2 (5.4)	2 (5.4)	0	0	5 (2.1)	1 (0.4)	4 (1.9)	0	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	5 (2.1)	4 (1.7)	0	0	0	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (2.7)	1 (2.7)	0	0	3 (1.3)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-106　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における性別の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の発現例数及び発現率（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			
		Male n=37		Female n=28		Male n=238		Female n=211		Male n=20		Female n=15	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.4)	2 (0.9)	0	0	0	0
Aphasia	失語症	0	0	1 (3.6)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	0	0	3 (1.3)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Dysarthria	構語障害	1 (2.7)	1 (2.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Hemiparesis	不全片麻痺	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Brain stem infarction	脳幹梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cerebral arteriosclerosis	脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	1 (2.7)	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Hemiplegia	片麻痺	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-106　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における性別の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の発現例数及び発現率（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			
		Male n=37		Female n=28		Male n=238		Female n=211		Male n=20		Female n=15	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Subclavian artery stenosis	鎖骨下動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Any Peripheral vascular VOE	末梢血管閉塞性事象	1 (2.7)	1 (2.7)	5 (17.9)	3 (10.7)	16 (6.7)	10 (4.2)	15 (7.1)	10 (4.7)	0	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (2.7)	1 (2.7)	2 (7.1)	1 (3.6)	7 (2.9)	6 (2.5)	5 (2.4)	4 (1.9)	0	0	0	0
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	0	0	5 (2.1)	1 (0.4)	4 (1.9)	2 (0.9)	0	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	2 (7.1)	2 (7.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.9)	2 (0.9)	0	0	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	0	0	0	3 (1.3)	0	3 (1.4)	3 (1.4)	0	0	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	3 (10.7)	1 (3.6)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	0	0
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	0	0	1 (3.6)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	0	0
Coeliac artery occlusion	腹腔動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

表 2.7.4-106　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における性別の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の発現例数及び発現率（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			
		Male n=37		Female n=28		Male n=238		Female n=211		Male n=20		Female n=15	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Embolism arterial	動脈塞栓症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ischaemic ulcer	虚血性潰瘍	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Mesenteric occlusion	腸間膜閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Any Venous VOE	静脈の血管閉塞性事象	2 (5.4)	1 (2.7)	1 (3.6)	0	12 (5.0)	9 (3.8)	11 (5.2)	5 (2.4)	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (2.7)	0	1 (3.6)	0	4 (1.7)	2 (0.8)	6 (2.8)	3 (1.4)	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.7)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (2.7)	1 (2.7)	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-106　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における性別の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の発現例数及び発現率（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			
		Male n=37		Female n=28		Male n=238		Female n=211		Male n=20		Female n=15	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Venoocclusive liver disease	静脈閉塞性肝疾患	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.22.2 and Table 14.3.5.22.2. 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 Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, VOE=vascular occlusive event

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

表 2.7.4-107　　CP-CML 患者における性別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Male n=21		Female n=22		Male n=144		Female n=126		Male n=11		Female n=6	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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		7 (33.3)	6 (28.6)	10 (45.5)	8 (36.4)	42 (29.2)	27 (18.8)	25 (19.8)	16 (12.7)	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (16.7)	1 (16.7)
Any Arterial VOE	動脈の血管閉塞性事象	6 (28.6)	6 (28.6)	10 (45.5)	8 (36.4)	37 (25.7)	22 (15.3)	24 (19.0)	15 (11.9)	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (16.7)	1 (16.7)
Any Cardiovascular VOE	心血管閉塞性事象	5 (23.8)	5 (23.8)	7 (31.8)	5 (22.7)	19 (13.2)	14 (9.7)	8 (6.3)	4 (3.2)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (16.7)	1 (16.7)
Angina pectoris	狭心症	1 (4.8)	1 (4.8)	4 (18.2)	0	11 (7.6)	5 (3.5)	3 (2.4)	0	0	0	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	3 (14.3)	3 (14.3)	1 (4.5)	1 (4.5)	6 (4.2)	6 (4.2)	4 (3.2)	4 (3.2)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (16.7)	1 (16.7)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	6 (4.2)	6 (4.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-107　　CP-CML 患者における性別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Male n=21		Female n=22		Male n=144		Female n=126		Male n=11		Female n=6	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Atrial thrombosis	心房血栓症	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac discomfort	心不快感	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Cerebrovascular VOE	脳血管閉塞性事象	1 (4.8)	1 (4.8)	3 (13.6)	2 (9.1)	15 (10.4)	7 (4.9)	12 (9.5)	3 (2.4)	1 (9.1)	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	3 (2.1)	0	4 (3.2)	0	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	5 (3.5)	4 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	3 (2.1)	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.4)	2 (1.6)	0	0	0	0
Aphasia	失語症	0	0	1 (4.5)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
Hemiparesis	不全片麻痺	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-107　　CP-CML 患者における性別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Male n=21		Female n=22		Male n=144		Female n=126		Male n=11		Female n=6	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Brain stem infarction	脳幹梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Cerebral arteriosclerosis	脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Dysarthria	構語障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Hemiplegia	片麻痺	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Any Peripheral vascular VOE	末梢血管閉塞性事象	1 (4.8)	1 (4.8)	4 (18.2)	2 (9.1)	11 (7.6)	6 (4.2)	12 (9.5)	9 (7.1)	0	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (9.1)	1 (4.5)	6 (4.2)	5 (3.5)	5 (4.0)	4 (3.2)	0	0	0	0

表 2.7.4-107　CP-CML 患者における性別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Male n=21		Female n=22		Male n=144		Female n=126		Male n=11		Female n=6	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	0	0	5 (3.5)	1 (0.7)	3 (2.4)	2 (1.6)	0	0	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	0	0	0	3 (2.1)	0	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	4 (3.2)	2 (1.6)	0	0	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	3 (13.6)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	0
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Ischaemic ulcer	虚血性潰瘍	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Any Venous VOE	静脈の血管閉塞性事象	1 (4.8)	0	1 (4.5)	0	6 (4.2)	5 (3.5)	5 (4.0)	2 (1.6)	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (4.8)	0	1 (4.5)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (3.2)	2 (1.6)	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-107　　CP-CML 患者における性別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270				AP24534-11-106 N=17			
		Male n=21		Female n=22		Male n=144		Female n=126		Male n=11		Female n=6	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Venoocclusive liver disease	静脈閉塞性肝疾患	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.23.2 and Table 14.3.5.23.2. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted]. ＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, VOE=vascular occlusive event

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

表 2.7.4-108　　進行期患者における性別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Male n=16		Female n=6		Male n=94		Female n=85		Male n=9		Female n=9	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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		4 (25.0)	4 (25.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	19 (20.2)	15 (16.0)	15 (17.6)	5 (5.9)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0
Any Arterial VOE	動脈の血管閉塞性事象	3 (18.8)	3 (18.8)	3 (50.0)	2 (33.3)	14 (14.9)	12 (12.8)	11 (12.9)	2 (2.4)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0
Any Cardiovascular VOE	心血管閉塞性事象	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	9 (9.6)	6 (6.4)	7 (8.2)	1 (1.2)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	0	0	4 (4.3)	4 (4.3)	2 (2.4)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
Angina pectoris	狭心症	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (16.7)	0	4 (4.3)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	0	0	3 (3.2)	2 (2.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
Cardiac discomfort	心不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-108　進行期患者における性別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Male n=16		Female n=6		Male n=94		Female n=85		Male n=9		Female n=9	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Stress cardiomyopathy	ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Cerebrovascular VOE	脳血管閉塞性事象	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0	5 (5.3)	4 (4.3)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Aphasia	失語症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Dysarthria	構語障害	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subclavian artery stenosis	鎖骨下動脈狭窄	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Any Peripheral vascular VOE	末梢血管閉塞性事象	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (5.3)	4 (4.3)	3 (3.5)	1 (1.2)	0	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Coeliac artery occlusion	腹腔動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0
Embolism arterial	動脈塞栓症	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-108　進行期患者における性別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Male n=16		Female n=6		Male n=94		Female n=85		Male n=9		Female n=9	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Mesenteric occlusion	腸間膜閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Any Venous VOE	静脈の血管閉塞性事象	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	6 (6.4)	4 (4.3)	6 (7.1)	3 (3.5)	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	2 (2.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-108　　進行期患者における性別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		AP24534-07-101 N=22				AP24534-10-201 N=179				AP24534-11-106 N=18			
		Male n=16		Female n=6		Male n=94		Female n=85		Male n=9		Female n=9	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.24.2 and Table 14.3.5.24.2. 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 Events, VOE=vascular occlusive event

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

(3) その他の性別の解析

性別の治験薬の総曝露量を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

性別の重篤な TEAE を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

性別の死亡を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

性別の血管閉塞性事象以外の有害事象の分類（心不整脈，心不全，高血圧，肝毒性，膵炎及び膵酵素増加，出血，体液貯留，骨髄抑制，皮膚及び皮下組織障害，感染症及び寄生虫症，並びに腫瘍崩壊症候群）を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

2.7.4.5.1.3 人種

AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験は海外で実施され，主として非ヒスパニック系白人患者が組み入れられた（表 2.7.4-7 及び表 2.7.4-8 参照）。しかし，AP24534-10-201 試験はシンガポール及び韓国の治験実施医療機関を含む国際共同試験であり，組み入れ患者の約 13%がアジア系であった。いずれの試験にも日本の治験実施医療機関の組み入れは行われなかった。一方，AP24534-11-106 試験は国内の日本人患者のみを組み入れた。したがって，本報告における試験間の比較については，日本人患者（AP24534-11-106 試験）と外国人患者（AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験）を比較した。これ以外の人種比較は実施しなかった。

(1) 有害事象

全グレード及びグレード 3 以上の TEAE のうち，AP24534-10-201 試験の外国人患者と AP24534-11-106 試験の日本人患者との発現率の差が 10%以上であった事象を表 2.7.4-109 及び表 2.7.4-110 に示す。比較のため，海外で実施された第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）の外国人患者のデータも示す。有害事象は PT 別に，発現率の降順に示した。

AP24534-10-201 試験の外国人患者に比べて，AP24534-11-106 試験の日本人患者において発現率が 10%以上高かった TEAE の大部分が臨床検査値の変化に関連する有害事象であった。これには，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及び白血球数減少が含まれた。その他の有害事象のうち，AP24534-10-201 試験の外国人患者に比べて，AP24534-11-106 試験の日本人患者において発現率が 10%以上高かった事象は，発熱，高血圧及び発熱性好中球減少症を含むバイタルサインの変化であった。全グレードを合わせた発現率が，AP24534-10-201 試験の外国人患者に比べて AP24534-11-106 試験の日本人患者で高かった有害事象は，グレード 3 以上の発現率も日本人患者の方が高かった。

AP24534-10-201 試験の外国人患者に比べて，AP24534-11-106 試験の日本人患者において発現率が 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的な有害事象であった。AP24534-10-201 試験の外国人患者に比べて，AP24534-11-106 試験の日本人患者で発現率が低かった重症度が低い有害事象は，グレード 3 以上の発現率も日本人患者の方が低かった。

表 2.7.4-109　　外国人患者（AP24534-10-201 試験）に比べて日本人患者（AP24534-11-106 試験）で発現率が 10%以上高かった全グレード及びグレード 3 以上の TEAE の発現例数及び発現率

		AP24534-07-101 N=65		AP24534-10-201 N=449		AP24534-11-106 N=35	
Preferred Term	**基本語**	**All Grades n (%)**	**Grades 3/4/5 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grades 3/4/5 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grades 3/4/5 n (%)**
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)
Pyrexia	発熱	24 (36.9)	2 (3.1)	128 (28.5)	10 (2.2)	23 (65.7)	5 (14.3)
Hypertension	高血圧	27 (41.5)	5 (7.7)	118 (26.3)	43 (9.6)	16 (45.7)	13 (37.1)
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)
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)
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)
Gamma-glutamyltrans-ferase 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)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (1.5)	0	13 (2.9)	0	5 (14.3)	0
Fluid retention	体液貯留	3 (4.6)	1 (1.5)	5 (1.1)	1 (0.2)	6 (17.1)	1 (2.9)
Weight increased	体重増加	1 (1.5)	0	7 (1.6)	0	5 (14.3)	0
Malaise	倦怠感	1 (1.5)	0	6 (1.3)	1 (0.2)	5 (14.3)	0
Drug eruption	薬疹	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	7 (20.0)	0
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (11.4)	0

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.3.10.1 (data extraction date [redacted]); AP24534-10-201 CSR Table 14.3.1.7.2.11 (data extraction date [redacted]); AP24534-07-101 CSR Table 14.3.1.6 (data extraction date [redacted]).＞

TEAE=treatment-emergent adverse event

表 2.7.4-110　外国人患者（AP24534-10-201 試験）に比べて日本人患者（AP24534-11-106 試験）で発現率が 10%以上低かった全グレード及びグレード 3 以上の TEAE の発現例数及び発現率

		AP24534-07-101 N=65		AP24534-10-201 N=449		AP24534-11-106 N=35	
Preferred Term	基本語	All Grades n (%)	Grades 3/4/5 n (%)	All Grades n (%)	Grades 3/4/5 n (%)	All Grades n (%)	Grades 3/4/5 n (%)
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
Headache	頭痛	31 (47.7)	1 (1.5)	164 (36.5)	10 (2.2)	5 (14.3)	0
Fatigue	疲労	34 (52.3)	3 (4.6)	131 (29.2)	12 (2.7)	3 (8.6)	0
Anaemia	貧血	14 (21.5)	5 (7.7)	100 (22.3)	67 (14.9)	2 (5.7)	2 (5.7)
Pain in extremity	四肢痛	19 (29.2)	3 (4.6)	79 (17.6)	6 (1.3)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	16 (24.6)	5 (7.7)	73 (16.3)	13 (2.9)	2 (5.7)	0
Asthenia	無力症	7 (10.8)	2 (3.1)	66 (14.7)	10 (2.2)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	17 (26.2)	0	49 (10.9)	3 (0.7)	0	0

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.3.10.1 (data extraction date [redacted]); AP24534-10-201 CSR Table 14.3.1.7.2.11 (data extraction date [redacted]); CSR AP24534-07-101 Table 14.3.1.6 (data extraction date [redacted])＞

TEAE=treatment-emergent adverse event

AP24534-11-106 試験では，外国人を対象に実施した AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では報告されなかった有害事象が PT 別で計 41 件報告された。各患者の背景情報を含めこれら事象の要約を表 2.7.4-111 に示す。

治験薬との因果関係が「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」と判定された事象は以下のとおり。

角膜障害，肝不全，尿細管間質性腎炎（2 件），黄斑変性，脳幹梗塞，感染性腸炎，膿痂疹，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肝酵素上昇，性器出血，爪変色，皮脂欠乏症及び血中クレアチンホスホキナーゼ減少。

表 2.7.4-111　　AP24534-11-106 試験の日本人のみに報告された TEAE

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Patient ID	Age (y)	Gender	CTCAE Grade	Serious Event	Causality	Time to AE (d)	Duration of AE (d)	Treatments for AE	Action Taken with Study Drug	Event Outcome
Eye disorders	眼障害											
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	007-003	54	M	1	N	Not Related	47	17	Levofloxacin; Ketotifen fumarate	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Corneal disorder[a]	角膜障害	004-002	30	M	1	N	Possibly Related	20	171	Sodium hyaluronate; Ofloxacin	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
Corneal disorder[a]	角膜障害	004-002	30	M	2	N	Possibly Related	20	171	Sodium hyaluronate; Ofloxacin	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
Macular degeneration	黄斑変性	008-002	66	M	2	N	Possibly Related	48	596	Sodium hyaluronate; Levoflaxacin	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
Gastrointestinal disorders	胃腸障害											
Cheilitis	口唇炎	012-001	70	M	1	N	Probably Not Related	125	32	-	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Colitis Ischaemic	虚血性大腸炎	006-001	58	F	2	N	Not Related	144	11	Carbazochrome sodium sulfonate	Not Applicable	Recovered/ Resolved
Food poisoning	食中毒	004-001	62	F	2	N	Not Related	156	4	-	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Tooth Disorder	歯の障害	001-002	57	M	1	N	Not Related	1	353	-	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Tooth loss	歯の脱落	001-002	57	M	1	N	Not Related	140	214	-	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

表 2.7.4-111　　AP24534-11-106 試験の日本人のみに報告された TEAE（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Patient ID	Age (y)	Gender	CTCAE Grade	Serious Event	Causality	Time to AE (d)	Durati-on of AE (d)	Treatments for AE	Action Taken with Study Drug	Event Outcome
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害											
Hepatic failure	肝不全	005-001	64	F	5	Y	Definitely Related	4	7	Ventilator therapy Norepinephrine Plasma exchange Methylprednisolone sodium succinate Oxygen Prednisolone sodium succinate Glucose Menatetrenone Lactulose Polymixin B sulfate	Drug Withdrawn	Fatal
Infections and infestations	感染症および寄生虫症											
Conjunctivits Bacterial	細菌性結膜炎	012-001	70	M	2	N	Probably Not Related	123	159	Levofloxacin	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
Enteritis infectious	感染性腸炎	009-003	72	F	3	Y	Possibly Related	202	9	Bifidobacterium longum and bifibacterium infantis; Loperamide; Levofloxacin; Loxoprofen; Carbenin	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Impetigo	膿痂疹	012-002	45	M	1	N	Probably Related	40	7	Betamethason valerate	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

表 2.7.4-111　　AP24534-11-106 試験の日本人のみに報告された TEAE（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Patient ID	Age (y)	Gender	CTCAE Grade	Serious Event	Causality	Time to AE (d)	Durati-on of AE (d)	Treatments for AE	Action Taken with Study Drug	Event Outcome
Pneumocystis jiroveci pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	011-002	39	F	2	N	Possibly Related	108	46	Minocycline hydrochloride Ambroxol hydrochloride Dimeforan phosphate Cefotiam hexetil hydrochloride Bactim Cefcapene pivoxil hydrochloride Acetaminophen	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	008-002	66	M	3	Y	Probably Not Related	359	63	Levofloxacin; Carbocisteine; Ciprofloxacin; Unasyn-S Azithromycin Proceterol hydrochloride Loxoprofen sodium Ceftriaxone sodium Bromhexine hydrochloride	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Proctitis infectious	感染性直腸炎	009-001	77	F	2	N	Not Related	258	12	Zinc oxide	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
Pyoderma	膿皮症	012-002	45	M	1	N	Not Related	379	43	Gentamicin sulfate	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Tinea infection	白癬感染	004-001	62	F	1	N	Probably Not Related	495	148	Bifonazole	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

表 2.7.4-111　　AP24534-11-106 試験の日本人のみに報告された TEAE（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Patient ID	Age (y)	Gender	CTCAE Grade	Serious Event	Causality	Time to AE (d)	Durati-on of AE (d)	Treatments for AE	Action Taken with Study Drug	Event Outcome
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症											
Radiation skin injury	放射線皮膚損傷	011-001	72	M	1	N	Not Related	113	16	Heparinoid	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
Tooth Avulsion	歯の完全脱臼	001-002	57	M	1	N	Not Related	1	1	-	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Investigations	臨床検査											
Blood creatine phosphokinase decreased	血中クレアチンホスホキナーゼ減少	011-004	75	M	1	N	Possibly Related	26	442	-	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	008-002	66	M	3	Y	Possibly Related	548	21	-	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Protein C decreased	プロテイン C 減少	012-003	51	M	2	N	Not Related	82	1	-	Not Applicable	Recovered/ Resolved
Urine output decreased	尿量減少	009-001	77	F	2	N	Probably Not Related	4	67	-	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害											
Hypouricaemia	低尿酸血症	004-003	76	M	1	N	Not Related	70	28	-	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	004-001	62	F	1	N	Not Related	82	71	Colonoscopy	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

表 2.7.4-111　　AP24534-11-106 試験の日本人のみに報告された TEAE（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Patient ID	Age (y)	Gender	CTCAE Grade	Serious Event	Causality	Time to AE (d)	Durati-on of AE (d)	Treatments for AE	Action Taken with Study Drug	Event Outcome
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）											
Laryngeal squamous cell carcinoma	喉頭扁平上皮癌	011-001	72	M	3	Y	Probably Not Related	70	134	Radiation therapy	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
Tumour associated fever	腫瘍熱	006-001	58	F	2	N	Probably Not Related	117	18	Loxoprofen; Acetaminophen	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Tumour associated fever	腫瘍熱	006-002	71	F	1	N	Not Related	98	10	Paracetamol	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Tumour pain	腫瘍疼痛	012-001	70	M	3	N	Not Related	272	10	Morphine	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
Nervous system disorders	神経系障害											
Brain stem infarction	脳幹梗塞	008-002	66	M	2	Y	Possibly Related	175	30	Argatroban monohydrate; Cilostazol; Clopidogrel;	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Parkinson's disease	パーキンソン病	007-001	61	M	1	N	Not Related	421	406	Arotinolol; Menesit; Pramipexole; Ropinirole	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
Presyncope	失神寸前の状態	012-002	45	M	3	N	Not Related	421	1	-	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	004-002	30	M	2	N	Not Related	21	170	Ultracet; Carbamazepine; Pregabalin	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved

表 2.7.4-111　　AP24534-11-106 試験の日本人のみに報告された TEAE（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Patient ID	Age (y)	Gender	CTCAE Grade	Serious Event	Causality	Time to AE (d)	Durati-on of AE (d)	Treatments for AE	Action Taken with Study Drug	Event Outcome
Psychiatric disorders	精神障害											
Anxiety disorder	不安障害	012-003	51	M	2	N	Not Related	75	9	-	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害											
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	008-002	66	M	3	Y	Not Related	192	14	Insulin lispro	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎	004-003	76	M	3	N	Probably Related	57	41	Prednisolone; Methylprednisolone	Drug Withdrawn	Not Recovered/ Not Resolved
Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎	007-001	61	M	2	N	Definitely Related	144	683	-	Dose Reduced	Not Recovered/ Not Resolved
Urethral pain	尿道痛	011-001	72	M	1	N	Not Related	65	3	Guaiazulene	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害											
Genital haemorrhage	性器出血	009-007	46	F	3	Y	Probably Related	259	7	Carbazochrome Sodium Sulfonate Hydrate; Norgestrel Ethinylestradiol; Endometrial curettage	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Menstrual disorder	月経障害	009-007	46	F	1	N	Probably Not Related	136	363	-	Drug Interrupted	Not Recovered/ Not Resolved

表 2.7.4-111　　AP24534-11-106 試験の日本人のみに報告された TEAE（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Patient ID	Age (y)	Gender	CTCAE Grade	Serious Event	Causality	Time to AE (d)	Durati-on of AE (d)	Treatments for AE	Action Taken with Study Drug	Event Outcome
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害											
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	001-002	57	M	4	Y	Not Related	381	2	Morphine; Methylprednisolone; Oxygen	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	008-001	70	M	2	N	Not Related	349	295	CPAP (continuous positive airway pressure)	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害											
Asteatosis	皮脂欠乏症	011-001	72	M	1	N	Definitely Related	42	85	Heparinoid	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Nail discolouration	爪変色	011-002	39	F	1	N	Probably Related	83	84	-	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved

＜2.7.4.7 Listing 16.3.1.1: Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

Note: Non-applicable indicates that study drug had already been discontinued.

AE=adverse event, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

a　Patient 106-004-002 had adverse events of corneal disorder reported as separate adverse events for right eye and left eye.

2.7.4.5.1.4　試験組み入れ時の T315I 変異状況

(1)　有害事象

CP-CML，AP-CML 及び BP-CML/Ph+ ALL 患者のうち，試験組み入れ時に T315I 変異が陽性であった患者を個別のコホートとしてプロスペクティブに確認した試験は AP24534-10-201 試験のみであった。しかし，全 3 試験で，同じ中央検査機関で同一の方法を用いて遺伝子変異検査を実施した。表 2.7.4-11 に示したとおり，T315I 変異を有する被験者の割合は，各試験対象集団で約 30%～40%であった。AP24534-11-106 試験の T315I 変異を有する被験者の割合（40%）は他の 2 試験（それぞれ約 29%）に比べてやや大きかった。各試験において，抵抗性/不耐容被験者（他の変異を有する被験者，変異なしの被験者，変異検査の結果が欠測である被験者を含む）を補完的な部分集団とした。3 試験のベースラインで T315I の変異がないと分類された被験者の大部分（388 例中 383 例，98.7%）は，ニロチニブ又はダサチニブの抵抗性/不耐容被験者であった。AP24534-10-201 試験の抵抗性/不耐容被験者以外の 5 例は，過去の T315I 変異状況に基づき T315I 変異コホートに組み入れられたが，中央検査機関での検査で T315I 変異は確認されなかった。

AP24534-10-201 試験では，ニロチニブ又はダサチニブに抵抗性/不耐容及び T315I 変異がない被験者に比べて，T315I 変異を有する被験者は年齢が若く，白血病の初回診断からの期間が短く，TKI による前治療の回数が少なかった。CP-CML 患者のうち，T315I 変異を有する被験者及びニロチニブ又はダサチニブに抵抗性/不耐容あるいは T315I 変異がない被験者の年齢の中央値は 51 歳及び 61 歳，白血病の初回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の中央値は 2 回及び 3 回であった（AP24534-10-201 試験 CSR Table 11-2：添付資料番号 5.3.5.2-4）。更に，T315I 変異を有する被験者では用量強度も高かった（AP24534-10-201 試験 CSR Table 14.3.1.1.3：添付資料番号 5.3.5.2-4）。

3 試験の Ph+白血病患者の統合集団のうち，ベースライン時に T315I 変異を有する被験者，並びにニロチニブ又はダサチニブに抵抗性/不耐容の被験者における発現率 10%以上の全グレード又は発現率 2%以上のグレード 3 以上の TEAE の SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）を表 2.7.4-112（Ph+白血病患者の全被験者），表 2.7.4-113（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-114（進行期患者）に示す。

全体的に，TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は，いずれの試験でも T315I 変異を有する被験者と抵抗性/不耐容被験者で同程度（約 100%）であった。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，抵抗性/不耐容被験者に比べて T315I 変異を有する被験者で低かった。この結果は特に AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験で顕著で，T315I 変異を有する被験者及び抵抗性/不耐容被験者のグレード 3 以上の TEAE の発現率は，AP24534-10-201 試験でそれぞれ 79%及び 90%，AP24534-11-106 試験でそれぞれ 86%及び 100%であった。AP24534-10-201 試験で T315I 変異を有する被験者と抵抗性/不耐容被験者との違いがみられた理由として，T315I 変異を有する被験者でより重度の TEAE の発現率が低いことによるものと考えられた。

一部には差が認められものの，全体的に個々の有害事象の発現率は，2 つの被験者集団で同程度であった。差がみられた一例としては，AP24534-10-201 試験で血小板数減少が認められた被験者の割合は T315I 変異を有する被験者で 27%，抵抗性/不耐容被験者で 51%であった。同様に

AP24534-11-106 試験で血小板数減少が認められた被験者の割合は T315I 変異を有する被験者で 50%，抵抗性/不耐容被験者で 76%であった。このような血小板数減少の発現率の違いは，CP-CML 患者と進行期患者の両方で一貫してみられた。しかし，AP24534-07-101 試験では，血小板数減少の発現率は T315I 変異を有する被験者と抵抗性/不耐容被験者で同程度であった。

AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者における好中球数減少の発現率は，抵抗性/不耐容被験者に比べて T315I 変異を有する被験者で低かった。T315I 変異を有する被験者及び抵抗性/不耐容被験者の好中球数減少の発現率は，AP24534-10-201 試験でそれぞれ 7.8%及び 22.8%，AP24534-11-106 試験でそれぞれ 0%及び 28.6%であった。AP24534-07-101 試験の CP-CML 患者では，好中球数減少の発現率は T315I 変異を有する被験者（25.0%）と抵抗性/不耐容被験者（22.6%）で同程度であった。AP24534-10-201 試験の進行期患者では，好中球数減少の発現率は T315I 変異を有する被験者で 26.6%，抵抗性/不耐容被験者で 37.4%であり，抵抗性/不耐容被験者に比べて T315I 変異を有する被験者で低かった。AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験の進行期患者では，T315I 変異を有する被験者と抵抗性/不耐容被験者との間にこのような差はみられなかった。

表 2.7.4-112　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=19		AP24534-10-201 n=128		AP24534-11-106 n=14		AP24534-07-101 n=46		AP24534-10-201 n=321		AP24534-11-106 n=21	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Number of patients with at least 1 event		19 (100.0)	16 (84.2)	127 (99.2)	101 (78.9)	14 (100.0)	12 (85.7)	46 (100.0)	40 (87.0)	321 (100.0)	290 (90.3)	21 (100.0)	21 (100.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	18 (94.7)	4 (21.1)	99 (77.3)	24 (18.8)	10 (71.4)	1 (7.1)	38 (82.6)	12 (26.1)	270 (84.1)	74 (23.1)	14 (66.7)	1 (4.8)
Abdominal pain	腹痛	9 (47.4)	2 (10.5)	49 (38.3)	9 (7.0)	1 (7.1)	0	24 (52.2)	4 (8.7)	136 (42.4)	29 (9.0)	0	0
Constipation	便秘	8 (42.1)	0	40 (31.3)	5 (3.9)	1 (7.1)	0	19 (41.3)	1 (2.2)	125 (38.9)	5 (1.6)	7 (33.3)	0
Nausea	悪心	12 (63.2)	0	40 (31.3)	1 (0.8)	3 (21.4)	0	17 (37.0)	0	85 (26.5)	4 (1.2)	4 (19.0)	0
Vomiting	嘔吐	10 (52.6)	0	28 (21.9)	3 (2.3)	1 (7.1)	0	16 (34.8)	0	64 (19.9)	3 (0.9)	4 (19.0)	0
Diarrhoea	下痢	4 (21.1)	0	22 (17.2)	1 (0.8)	6 (42.9)	0	14 (30.4)	1 (2.2)	70 (21.8)	7 (2.2)	3 (14.3)	1 (4.8)
Pancreatitis	膵炎	3 (15.8)	3 (15.8)	6 (4.7)	5 (3.9)	0	0	6 (13.0)	2 (4.3)	24 (7.5)	20 (6.2)	0	0
Investigations	臨床検査	16 (84.2)	11 (57.9)	85 (66.4)	57 (44.5)	12 (85.7)	9 (64.3)	38 (82.6)	29 (63.0)	254 (79.1)	195 (60.7)	19 (90.5)	16 (76.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	8 (42.1)	5 (26.3)	34 (26.6)	28 (21.9)	7 (50.0)	7 (50.0)	18 (39.1)	14 (30.4)	163 (50.8)	132 (41.1)	16 (76.2)	13 (61.9)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	4 (21.1)	3 (15.8)	22 (17.2)	21 (16.4)	5 (35.7)	5 (35.7)	9 (19.6)	7 (15.2)	90 (28.0)	78 (24.3)	7 (33.3)	7 (33.3)
Lipase increased	リパーゼ増加	6 (31.6)	3 (15.8)	20 (15.6)	12 (9.4)	3 (21.4)	1 (7.1)	12 (26.1)	5 (10.9)	72 (22.4)	41 (12.8)	8 (38.1)	5 (23.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (31.6)	1 (5.3)	19 (14.8)	6 (4.7)	2 (14.3)	0	7 (15.2)	4 (8.7)	54 (16.8)	14 (4.4)	6 (28.6)	2 (9.5)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (21.1)	1 (5.3)	20 (15.6)	2 (1.6)	3 (21.4)	0	8 (17.4)	2 (4.3)	45 (14.0)	14 (4.4)	6 (28.6)	2 (9.5)
Weight decreased	体重減少	1 (5.3)	0	7 (5.5)	0	0	0	3 (6.5)	1 (2.2)	31 (9.7)	1 (0.3)	5 (23.8)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	2 (10.5)	1 (5.3)	4 (3.1)	2 (1.6)	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (4.3)	1 (2.2)	28 (8.7)	9 (2.8)	3 (14.3)	2 (9.5)

表 2.7.4-112　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=19		AP24534-10-201 n=128		AP24534-11-106 n=14		AP24534-07-101 n=46		AP24534-10-201 n=321		AP24534-11-106 n=21	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Gamma-glutamyl-transferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	6 (4.7)	2 (1.6)	4 (28.6)	1 (7.1)	0	0	24 (7.5)	9 (2.8)	5 (23.8)	1 (4.8)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (5.3)	0	4 (3.1)	3 (2.3)	5 (35.7)	5 (35.7)	3 (6.5)	1 (2.2)	17 (5.3)	11 (3.4)	4 (19.0)	4 (19.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	18 (94.7)	3 (15.8)	99 (77.3)	12 (9.4)	8 (57.1)	1 (7.1)	30 (65.2)	3 (6.5)	249 (77.6)	37 (11.5)	19 (90.5)	0
Rash	発疹	11 (57.9)	0	50 (39.1)	6 (4.7)	1 (7.1)	0	23 (50.0)	2 (4.3)	132 (41.1)	12 (3.7)	10 (47.6)	0
Dry skin	皮膚乾燥	10 (52.6)	0	39 (30.5)	2 (1.6)	4 (28.6)	0	10 (21.7)	0	120 (37.4)	8 (2.5)	7 (33.3)	0
Pruritus	そう痒症	4 (21.1)	0	6 (4.7)	0	2 (14.3)	0	4 (8.7)	0	34 (10.6)	1 (0.3)	1 (4.8)	0
Night sweats	寝汗	7 (36.8)	0	11 (8.6)	0	0	0	4 (8.7)	0	20 (6.2)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	18 (94.7)	3 (15.8)	88 (68.8)	18 (14.1)	12 (85.7)	3 (21.4)	36 (78.3)	9 (19.6)	225 (70.1)	27 (8.4)	15 (71.4)	2 (9.5)
Pyrexia	発熱	8 (42.1)	0	39 (30.5)	2 (1.6)	11 (78.6)	3 (21.4)	16 (34.8)	2 (4.3)	89 (27.7)	8 (2.5)	12 (57.1)	2 (9.5)
Fatigue	疲労	13 (68.4)	1 (5.3)	37 (28.9)	4 (3.1)	2 (14.3)	0	21 (45.7)	2 (4.3)	94 (29.3)	8 (2.5)	1 (4.8)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	9 (47.4)	0	17 (13.3)	0	2 (14.3)	0	16 (34.8)	1 (2.2)	59 (18.4)	2 (0.6)	6 (28.6)	0
Asthenia	無力症	2 (10.5)	1 (5.3)	20 (15.6)	5 (3.9)	0	0	5 (10.9)	1 (2.2)	46 (14.3)	5 (1.6)	0	0
Pain	疼痛	6 (31.6)	0	15 (11.7)	2 (1.6)	1 (7.1)	0	6 (13.0)	1 (2.2)	32 (10.0)	1 (0.3)	1 (4.8)	0
Chills	悪寒	8 (42.1)	1 (5.3)	9 (7.0)	0	0	0	9 (19.6)	0	33 (10.3)	1 (0.3)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (78.9)	1 (5.3)	80 (62.5)	8 (6.3)	8 (57.1)	0	36 (78.3)	7 (15.2)	239 (74.5)	32 (10.0)	13 (61.9)	0
Arthralgia	関節痛	11 (57.9)	1 (5.3)	27 (21.1)	2 (1.6)	4 (28.6)	0	19 (41.3)	2 (4.3)	97 (30.2)	7 (2.2)	3 (14.3)	0

表 2.7.4-112　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=19		AP24534-10-201 n=128		AP24534-11-106 n=14		AP24534-07-101 n=46		AP24534-10-201 n=321		AP24534-11-106 n=21	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Myalgia	筋肉痛	7 (36.8)	0	25 (19.5)	1 (0.8)	0	0	8 (17.4)	0	69 (21.5)	2 (0.6)	5 (23.8)	0
Pain in extremity	四肢痛	6 (31.6)	1 (5.3)	17 (13.3)	1 (0.8)	0	0	13 (28.3)	2 (4.3)	62 (19.3)	5 (1.6)	0	0
Back pain	背部痛	5 (26.3)	0	17 (13.3)	2 (1.6)	2 (14.3)	0	11 (23.9)	0	59 (18.4)	4 (1.2)	2 (9.5)	0
Bone pain	骨痛	7 (36.8)	1 (5.3)	10 (7.8)	1 (0.8)	1 (7.1)	0	8 (17.4)	1 (2.2)	46 (14.3)	5 (1.6)	1 (4.8)	0
Muscle spasms	筋痙縮	8 (42.1)	0	11 (8.6)	0	0	0	10 (21.7)	0	36 (11.2)	0	3 (14.3)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	18 (94.7)	7 (36.8)	77 (60.2)	28 (21.9)	6 (42.9)	0	33 (71.7)	19 (41.3)	203 (63.2)	61 (19.0)	15 (71.4)	4 (19.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (21.1)	0	20 (15.6)	1 (0.8)	0	0	13 (28.3)	0	29 (9.0)	2 (0.6)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	7 (36.8)	0	13 (10.2)	0	0	0	5 (10.9)	0	32 (10.0)	0	4 (19.0)	0
Urinary tract infection	尿路感染	2 (10.5)	1 (5.3)	10 (7.8)	0	0	0	12 (26.1)	1 (2.2)	33 (10.3)	5 (1.6)	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (5.3)	1 (5.3)	11 (8.6)	9 (7.0)	0	0	11 (23.9)	7 (15.2)	27 (8.4)	19 (5.9)	1 (4.8)	0
Sepsis	敗血症	0	0	6 (4.7)	6 (4.7)	0	0	3 (6.5)	3 (6.5)	5 (1.6)	5 (1.6)	1 (4.8)	1 (4.8)
Nervous system disorders	神経系障害	16 (84.2)	4 (21.1)	68 (53.1)	13 (10.2)	4 (28.6)	0	34 (73.9)	13 (28.3)	201 (62.6)	35 (10.9)	8 (38.1)	1 (4.8)
Headache	頭痛	11 (57.9)	0	45 (35.2)	4 (3.1)	2 (14.3)	0	20 (43.5)	1 (2.2)	119 (37.1)	6 (1.9)	3 (14.3)	0
Dizziness	浮動性めまい	7 (36.8)	1 (5.3)	11 (8.6)	0	0	0	9 (19.6)	1 (2.2)	41 (12.8)	1 (0.3)	1 (4.8)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	15 (78.9)	4 (21.1)	61 (47.7)	9 (7.0)	6 (42.9)	0	25 (54.3)	13 (28.3)	169 (52.6)	29 (9.0)	8 (38.1)	2 (9.5)
Cough	咳嗽	7 (36.8)	0	19 (14.8)	0	1 (7.1)	0	9 (19.6)	0	54 (16.8)	0	2 (9.5)	0
Dyspnoea	呼吸困難	2 (10.5)	1 (5.3)	19 (14.8)	5 (3.9)	0	0	14 (30.4)	4 (8.7)	54 (16.8)	8 (2.5)	2 (9.5)	0
Pleural effusion	胸水	1 (5.3)	1 (5.3)	8 (6.3)	1 (0.8)	1 (7.1)	0	8 (17.4)	3 (6.5)	26 (8.1)	5 (1.6)	4 (19.0)	2 (9.5)

表 2.7.4-112　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=19		AP24534-10-201 n=128		AP24534-11-106 n=14		AP24534-07-101 n=46		AP24534-10-201 n=321		AP24534-11-106 n=21	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	14 (73.7)	2 (10.5)	52 (40.6)	17 (13.3)	7 (50.0)	4 (28.6)	33 (71.7)	9 (19.6)	135 (42.1)	42 (13.1)	9 (42.9)	6 (28.6)
Decreased appetite	食欲減退	4 (21.1)	0	16 (12.5)	1 (0.8)	2 (14.3)	1 (7.1)	7 (15.2)	0	41 (12.8)	1 (0.3)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (15.8)	1 (5.3)	12 (9.4)	3 (2.3)	1 (7.1)	0	10 (21.7)	1 (2.2)	26 (8.1)	5 (1.6)	2 (9.5)	0
Hyperglycaemia	高血糖	3 (15.8)	1 (5.3)	9 (7.0)	4 (3.1)	1 (7.1)	0	6 (13.0)	1 (2.2)	18 (5.6)	5 (1.6)	1 (4.8)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (10.5)	0	5 (3.9)	3 (2.3)	2 (14.3)	1 (7.1)	0	0	24 (7.5)	8 (2.5)	1 (4.8)	1 (4.8)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (5.3)	0	7 (5.5)	3 (2.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	4 (8.7)	1 (2.2)	19 (5.9)	5 (1.6)	1 (4.8)	1 (4.8)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (5.3)	0	7 (5.5)	2 (1.6)	2 (14.3)	2 (14.3)	2 (4.3)	0	18 (5.6)	4 (1.2)	1 (4.8)	1 (4.8)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (5.3)	0	4 (3.1)	1 (0.8)	0	0	3 (6.5)	2 (4.3)	17 (5.3)	11 (3.4)	0	0
Dehydration	脱水	1 (5.3)	0	5 (3.9)	2 (1.6)	0	0	3 (6.5)	2 (4.3)	13 (4.0)	7 (2.2)	1 (4.8)	0
Vascular disorders	血管障害	14 (73.7)	4 (21.1)	47 (36.7)	18 (14.1)	6 (42.9)	5 (35.7)	28 (60.9)	10 (21.7)	139 (43.3)	57 (17.8)	10 (47.6)	8 (38.1)
Hypertension	高血圧	9 (47.4)	1 (5.3)	32 (25.0)	10 (7.8)	6 (42.9)	5 (35.7)	18 (39.1)	4 (8.7)	86 (26.8)	33 (10.3)	10 (47.6)	8 (38.1)
Hypotension	低血圧	3 (15.8)	2 (10.5)	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	5 (10.9)	1 (2.2)	10 (3.1)	3 (0.9)	2 (9.5)	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (5.3)	1 (5.3)	4 (3.1)	3 (2.3)	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	8 (2.5)	7 (2.2)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	6 (31.6)	3 (15.8)	40 (31.3)	27 (21.1)	8 (57.1)	7 (50.0)	21 (45.7)	9 (19.6)	103 (32.1)	66 (20.6)	4 (19.0)	4 (19.0)
Anaemia	貧血	3 (15.8)	1 (5.3)	24 (18.8)	18 (14.1)	2 (14.3)	2 (14.3)	11 (23.9)	4 (8.7)	76 (23.7)	49 (15.3)	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	4 (21.1)	3 (15.8)	10 (7.8)	10 (7.8)	4 (28.6)	4 (28.6)	8 (17.4)	6 (13.0)	13 (4.0)	13 (4.0)	3 (14.3)	3 (14.3)
Leukocytosis	白血球増加症	2 (10.5)	0	6 (4.7)	2 (1.6)	0	0	4 (8.7)	2 (4.3)	8 (2.5)	6 (1.9)	0	0

表 2.7.4-112　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=19		AP24534-10-201 n=128		AP24534-11-106 n=14		AP24534-07-101 n=46		AP24534-10-201 n=321		AP24534-11-106 n=21	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Cardiac disorders	心臓障害	11 (57.9)	4 (21.1)	34 (26.6)	21 (16.4)	2 (14.3)	1 (7.1)	25 (54.3)	10 (21.7)	84 (26.2)	36 (11.2)	7 (33.3)	4 (19.0)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (5.3)	0	10 (7.8)	6 (4.7)	1 (7.1)	1 (7.1)	5 (10.9)	3 (6.5)	16 (5.0)	7 (2.2)	3 (14.3)	0
Angina pectoris	狭心症	1 (5.3)	1 (5.3)	6 (4.7)	3 (2.3)	0	0	6 (13.0)	1 (2.2)	13 (4.0)	2 (0.6)	0	0
Acute myocardial infarction/ myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	1 (5.3)	1 (5.3)	7 (5.5)	6 (4.7)	0	0	3 (6.5)	3 (6.5)	9 (2.8)	8 (2.5)	3 (14.3)	3 (14.3)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	0	4 (3.1)	4 (3.1)	0	0	2 (4.3)	2 (4.3)	7 (2.2)	4 (1.2)	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (7.1)	0	0	0	8 (2.5)	8 (2.5)	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (5.3)	1 (5.3)	5 (3.9)	5 (3.9)	0	0	0	0	6 (1.9)	4 (1.2)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	4 (21.1)	0	20 (15.6)	1 (0.8)	1 (7.1)	0	20 (43.5)	1 (2.2)	81 (25.2)	4 (1.2)	5 (23.8)	0
Insomnia	不眠症	1 (5.3)	0	5 (3.9)	0	1 (7.1)	0	8 (17.4)	0	43 (13.4)	0	5 (23.8)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (10.5)	1 (5.3)	17 (13.3)	3 (2.3)	4 (28.6)	1 (7.1)	15 (32.6)	6 (13.0)	63 (19.6)	10 (3.1)	6 (28.6)	2 (9.5)
Renal failure acute	急性腎不全	0	0	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	5 (10.9)	4 (8.7)	11 (3.4)	3 (0.9)	2 (9.5)	1 (4.8)

表 2.7.4-112　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=19		AP24534-10-201 n=128		AP24534-11-106 n=14		AP24534-07-101 n=46		AP24534-10-201 n=321		AP24534-11-106 n=21	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
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）	5 (26.3)	2 (10.5)	27 (21.1)	17 (13.3)	3 (21.4)	0	11 (23.9)	5 (10.9)	54 (16.8)	38 (11.8)	4 (19.0)	4 (19.0)
Neoplasm progression	新生物進行	1 (5.3)	1 (5.3)	13 (10.2)	12 (9.4)	0	0	3 (6.5)	2 (4.3)	27 (8.4)	27 (8.4)	2 (9.5)	2 (9.5)

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.6.1 and Table 14.3.2.6.7. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Ph+=Philadelphia chromosome positive, TEAE=treatment-emergent adverse event

a Resistant/intolerant patients, including those patients with other mutations, no mutations or mutation results missing, made up the complementary subsets in each of the studies. The vast majority (383/388, 98.7%) of patients categorized without T315I mutations at baseline were also resistant/intolerant to nilotinib or dasatinib. Five patients in Study AP24534-10-201 who were not resistant/intolerant were enrolled based on a history of a T315I mutation which was not confirmed centrally.

b The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across mutation status categories and studies.

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

表 2.7.4-113　CP-CML 患者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=12		AP24534-10-201 n=64		AP24534-11-106 n=3		AP24534-07-101 n=31		AP24534-10-201 n=206		AP24534-11-106 n=14	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Number of patients with at least 1 event		12 (100.0)	9 (75.0)	63 (98.4)	46 (71.9)	3 (100.0)	1 (33.3)	31 (100.0)	27 (87.1)	206 (100.0)	183 (88.8)	14 (100.0)	14 (100.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (100.0)	3 (25.0)	47 (73.4)	14 (21.9)	2 (66.7)	1 (33.3)	26 (83.9)	8 (25.8)	175 (85.0)	48 (23.3)	10 (71.4)	1 (7.1)
Abdominal pain	腹痛	7 (58.3)	2 (16.7)	25 (39.1)	5 (7.8)	0	0	18 (58.1)	4 (12.9)	94 (45.6)	20 (9.7)	0	0
Constipation	便秘	6 (50.0)	0	21 (32.8)	4 (6.3)	0	0	16 (51.6)	1 (3.2)	86 (41.7)	3 (1.5)	5 (35.7)	0
Nausea	悪心	7 (58.3)	0	23 (35.9)	1 (1.6)	0	0	14 (45.2)	0	48 (23.3)	3 (1.5)	1 (7.1)	0
Vomiting	嘔吐	6 (50.0)	0	12 (18.8)	3 (4.7)	0	0	13 (41.9)	0	34 (16.5)	2 (1.0)	2 (14.3)	0
Diarrhoea	下痢	2 (16.7)	0	10 (15.6)	0	0	0	8 (25.8)	1 (3.2)	40 (19.4)	3 (1.5)	2 (14.3)	1 (7.1)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	6 (9.4)	0	0	0	6 (19.4)	0	20 (9.7)	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	3 (25.0)	1 (8.3)	7 (10.9)	0	0	0	3 (9.7)	0	13 (6.3)	0	1 (7.1)	0
Pancreatitis	膵炎	2 (16.7)	2 (16.7)	5 (7.8)	5 (7.8)	0	0	4 (12.9)	0	15 (7.3)	13 (6.3)	0	0
Dyspepsia	消化不良	3 (25.0)	0	5 (7.8)	0	0	0	7 (22.6)	0	10 (4.9)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (8.3)	0	8 (12.5)	0	0	0	2 (6.5)	0	9 (4.4)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	12 (100.0)	2 (16.7)	55 (85.9)	7 (10.9)	1 (33.3)	0	22 (71.0)	2 (6.5)	164 (79.6)	21 (10.2)	13 (92.9)	0
Rash	発疹	10 (83.3)	0	31 (48.4)	4 (6.3)	0	0	17 (54.8)	1 (3.2)	90 (43.7)	6 (2.9)	7 (50.0)	0
Dry skin	皮膚乾燥	10 (83.3)	0	27 (42.2)	2 (3.1)	0	0	9 (29.0)	0	83 (40.3)	6 (2.9)	3 (21.4)	0
Pruritus	そう痒症	3 (25.0)	0	4 (6.3)	0	0	0	3 (9.7)	0	26 (12.6)	0	1 (7.1)	0
Erythema	紅斑	0	0	6 (9.4)	1 (1.6)	1 (33.3)	0	3 (9.7)	0	21 (10.2)	2 (1.0)	1 (7.1)	0
Night sweats	寝汗	6 (50.0)	0	8 (12.5)	0	0	0	2 (6.5)	0	14 (6.8)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	3 (25.0)	0	5 (7.8)	0	0	0	2 (6.5)	0	20 (9.7)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	2 (16.7)	0	6 (9.4)	0	0	0	0	0	13 (6.3)	0	1 (7.1)	0

表 2.7.4-113　CP-CML 患者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=12		AP24534-10-201 n=64		AP24534-11-106 n=3		AP24534-07-101 n=31		AP24534-10-201 n=206		AP24534-11-106 n=14	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Investigations	臨床検査	11 (91.7)	6 (50.0)	46 (71.9)	25 (39.1)	1 (33.3)	1 (33.3)	26 (83.9)	21 (67.7)	167 (81.1)	120 (58.3)	13 (92.9)	11 (78.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (50.0)	3 (25.0)	18 (28.1)	14 (21.9)	0	0	13 (41.9)	11 (35.5)	103 (50.0)	81 (39.3)	11 (78.6)	8 (57.1)
Lipase increased	リパーゼ増加	5 (41.7)	2 (16.7)	15 (23.4)	7 (10.9)	1 (33.3)	1 (33.3)	11 (35.5)	5 (16.1)	53 (25.7)	25 (12.1)	4 (28.6)	3 (21.4)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	3 (25.0)	2 (16.7)	5 (7.8)	5 (7.8)	0	0	7 (22.6)	5 (16.1)	47 (22.8)	39 (18.9)	4 (28.6)	4 (28.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (25.0)	0	10 (15.6)	3 (4.7)	0	0	6 (19.4)	3 (9.7)	34 (16.5)	9 (4.4)	3 (21.4)	1 (7.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	0	9 (14.1)	0	0	0	5 (16.1)	1 (3.2)	29 (14.1)	6 (2.9)	3 (21.4)	1 (7.1)
Weight decreased	体重減少	1 (8.3)	0	5 (7.8)	0	0	0	3 (9.7)	1 (3.2)	19 (9.2)	1 (0.5)	4 (28.6)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (8.3)	0	2 (3.1)	0	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	18 (8.7)	5 (2.4)	2 (14.3)	1 (7.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (4.7)	1 (1.6)	0	0	0	0	16 (7.8)	6 (2.9)	2 (14.3)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (8.3)	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	11 (5.3)	7 (3.4)	1 (7.1)	1 (7.1)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	5 (2.4)	3 (1.5)	2 (14.3)	1 (7.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	12 (100.0)	0	42 (65.6)	4 (6.3)	2 (66.7)	0	27 (87.1)	5 (16.1)	163 (79.1)	24 (11.7)	10 (71.4)	0
Arthralgia	関節痛	9 (75.0)	0	16 (25.0)	2 (3.1)	1 (33.3)	0	14 (45.2)	1 (3.2)	65 (31.6)	6 (2.9)	1 (7.1)	0
Myalgia	筋肉痛	7 (58.3)	0	18 (28.1)	1 (1.6)	0	0	6 (19.4)	0	46 (22.3)	2 (1.0)	3 (21.4)	0
Back pain	背部痛	5 (41.7)	0	6 (9.4)	0	0	0	10 (32.3)	0	45 (21.8)	3 (1.5)	1 (7.1)	0

表 2.7.4-113　CP-CML 患者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=12		AP24534-10-201 n=64		AP24534-11-106 n=3		AP24534-07-101 n=31		AP24534-10-201 n=206		AP24534-11-106 n=14	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Pain in extremity	四肢痛	4 (33.3)	0	8 (12.5)	1 (1.6)	0	0	9 (29.0)	2 (6.5)	45 (21.8)	5 (2.4)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	6 (50.0)	0	6 (9.4)	0	0	0	8 (25.8)	0	29 (14.1)	0	3 (21.4)	0
Bone pain	骨痛	5 (41.7)	0	5 (7.8)	0	1 (33.3)	0	6 (19.4)	0	29 (14.1)	1 (0.5)	1 (7.1)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5 (41.7)	0	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0	5 (16.1)	1 (3.2)	23 (11.2)	3 (1.5)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	11 (91.7)	2 (16.7)	40 (62.5)	7 (10.9)	3 (100.0)	0	26 (83.9)	6 (19.4)	139 (67.5)	14 (6.8)	10 (71.4)	0
Fatigue	疲労	9 (75.0)	1 (8.3)	21 (32.8)	1 (1.6)	1 (33.3)	0	17 (54.8)	2 (6.5)	57 (27.7)	5 (2.4)	1 (7.1)	0
Pyrexia	発熱	6 (50.0)	0	14 (21.9)	0	3 (100.0)	0	8 (25.8)	0	52 (25.2)	3 (1.5)	7 (50.0)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	6 (50.0)	0	8 (12.5)	0	0	0	9 (29.0)	1 (3.2)	34 (16.5)	2 (1.0)	4 (28.6)	0
Asthenia	無力症	0	0	7 (10.9)	1 (1.6)	0	0	4 (12.9)	1 (3.2)	37 (18.0)	4 (1.9)	0	0
Chills	悪寒	6 (50.0)	1 (8.3)	4 (6.3)	0	0	0	6 (19.4)	0	18 (8.7)	0	0	0
Pain	疼痛	2 (16.7)	0	8 (12.5)	1 (1.6)	0	0	5 (16.1)	1 (3.2)	17 (8.3)	0	0	0
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	0	0	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	10 (83.3)	2 (16.7)	37 (57.8)	7 (10.9)	2 (66.7)	0	24 (77.4)	10 (32.3)	138 (67.0)	22 (10.7)	6 (42.9)	1 (7.1)
Headache	頭痛	8 (66.7)	0	26 (40.6)	2 (3.1)	1 (33.3)	0	16 (51.6)	1 (3.2)	86 (41.7)	6 (2.9)	3 (21.4)	0
Dizziness	浮動性めまい	6 (50.0)	1 (8.3)	9 (14.1)	0	0	0	4 (12.9)	1 (3.2)	31 (15.0)	1 (0.5)	1 (7.1)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	3 (4.7)	3 (4.7)	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	0	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	11 (91.7)	1 (8.3)	35 (54.7)	6 (9.4)	1 (33.3)	0	23 (74.2)	10 (32.3)	125 (60.7)	26 (12.6)	10 (71.4)	4 (28.6)

表 2.7.4-113　CP-CML 患者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=12		AP24534-10-201 n=64		AP24534-11-106 n=3		AP24534-07-101 n=31		AP24534-10-201 n=206		AP24534-11-106 n=14	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (25.0)	0	16 (25.0)	1 (1.6)	0	0	12 (38.7)	0	14 (6.8)	1 (0.5)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	6 (50.0)	0	6 (9.4)	0	0	0	4 (12.9)	0	22 (10.7)	0	3 (21.4)	0
Urinary tract infection	尿路感染	2 (16.7)	1 (8.3)	6 (9.4)	0	0	0	10 (32.3)	1 (3.2)	21 (10.2)	3 (1.5)	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	3 (4.7)	3 (4.7)	0	0	7 (22.6)	4 (12.9)	12 (5.8)	9 (4.4)	1 (7.1)	0
Sepsis	敗血症	0	0	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (7.1)	1 (7.1)
Vascular disorders	血管障害	9 (75.0)	1 (8.3)	25 (39.1)	11 (17.2)	1 (33.3)	1 (33.3)	21 (67.7)	6 (19.4)	97 (47.1)	37 (18.0)	8 (57.1)	6 (42.9)
Hypertension	高血圧	7 (58.3)	1 (8.3)	17 (26.6)	6 (9.4)	1 (33.3)	1 (33.3)	13 (41.9)	2 (6.5)	63 (30.6)	23 (11.2)	8 (57.1)	6 (42.9)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (6.3)	3 (4.7)	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	7 (3.4)	6 (2.9)	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (8.3)	0	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	1 (3.2)	0	4 (1.9)	1 (0.5)	0	0
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	3 (4.7)	2 (3.1)	0	0	0	0	5 (2.4)	1 (0.5)	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	0	4 (6.3)	2 (3.1)	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	9 (75.0)	1 (8.3)	29 (45.3)	3 (4.7)	1 (33.3)	0	16 (51.6)	7 (22.6)	94 (45.6)	14 (6.8)	5 (35.7)	0
Cough	咳嗽	5 (41.7)	0	10 (15.6)	0	1 (33.3)	0	7 (22.6)	0	31 (15.0)	0	1 (7.1)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (8.3)	0	12 (18.8)	2 (3.1)	0	0	8 (25.8)	2 (6.5)	30 (14.6)	6 (2.9)	2 (14.3)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (25.0)	0	5 (7.8)	0	0	0	5 (16.1)	1 (3.2)	11 (5.3)	0	1 (7.1)	0
Pleural effusion	胸水	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (1.6)	0	0	0	5 (16.1)	2 (6.5)	9 (4.4)	3 (1.5)	1 (7.1)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	9 (75.0)	1 (8.3)	23 (35.9)	7 (10.9)	0	0	21 (67.7)	5 (16.1)	82 (39.8)	25 (12.1)	5 (35.7)	3 (21.4)
Decreased appetite	食欲減退	3 (25.0)	0	6 (9.4)	0	0	0	2 (6.5)	0	24 (11.7)	1 (0.5)	0	0

表 2.7.4-113　CP-CML 患者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=12		AP24534-10-201 n=64		AP24534-11-106 n=3		AP24534-07-101 n=31		AP24534-10-201 n=206		AP24534-11-106 n=14	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Hyperglycaemia	高血糖	2 (16.7)	0	7 (10.9)	3 (4.7)	0	0	6 (19.4)	1 (3.2)	8 (3.9)	3 (1.5)	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (8.3)	0	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0	0	0	15 (7.3)	6 (2.9)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (8.3)	0	1 (1.6)	0	0	0	3 (9.7)	2 (6.5)	12 (5.8)	8 (3.9)	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (8.3)	0	4 (6.3)	2 (3.1)	0	0	1 (3.2)	0	10 (4.9)	1 (0.5)	1 (7.1)	1 (7.1)
Dehydration	脱水	0	0	3 (4.7)	1 (1.6)	0	0	3 (9.7)	2 (6.5)	9 (4.4)	4 (1.9)	1 (7.1)	0
Cardiac disorders	心臓障害	7 (58.3)	2 (16.7)	16 (25.0)	11 (17.2)	1 (33.3)	1 (33.3)	19 (61.3)	9 (29.0)	47 (22.8)	24 (11.7)	5 (35.7)	3 (21.4)
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	5 (7.8)	3 (4.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (16.1)	3 (9.7)	10 (4.9)	6 (2.9)	2 (14.3)	0
Angina pectoris	狭心症	0	0	6 (9.4)	3 (4.7)	0	0	5 (16.1)	1 (3.2)	8 (3.9)	2 (1.0)	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	1 (8.3)	1 (8.3)	5 (7.8)	5 (7.8)	0	0	3 (9.7)	3 (9.7)	5 (2.4)	5 (2.4)	2 (14.3)	2 (14.3)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	0	3 (4.7)	3 (4.7)	0	0	2 (6.5)	2 (6.5)	4 (1.9)	2 (1.0)	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (6.3)	4 (6.3)	0	0	0	0	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (8.3)	0	11 (17.2)	4 (6.3)	0	0	12 (38.7)	3 (9.7)	51 (24.8)	29 (14.1)	0	0
Anaemia	貧血	0	0	5 (7.8)	3 (4.7)	0	0	8 (25.8)	2 (6.5)	39 (18.9)	22 (10.7)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (8.3)	0	5 (7.8)	0	0	0	13 (41.9)	1 (3.2)	41 (19.9)	3 (1.5)	3 (21.4)	0
Insomnia	不眠症	1 (8.3)	0	3 (4.7)	0	0	0	4 (12.9)	0	25 (12.1)	0	3 (21.4)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (16.7)	1 (8.3)	5 (7.8)	3 (4.7)	1 (33.3)	0	9 (29.0)	2 (6.5)	34 (16.5)	5 (2.4)	4 (28.6)	1 (7.1)
Renal failure acute	急性腎不全	0	0	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	3 (1.5)	0	0	0

表 2.7.4-113　　CP-CML 患者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=12		AP24534-10-201 n=64		AP24534-11-106 n=3		AP24534-07-101 n=31		AP24534-10-201 n=206		AP24534-11-106 n=14	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
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）	3 (25.0)	1 (8.3)	7 (10.9)	3 (4.7)	0	0	9 (29.0)	4 (12.9)	20 (9.7)	12 (5.8)	1 (7.1)	1 (7.1)
Neoplasm progression	新生物進行	0	0	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	5 (2.4)	5 (2.4)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (6.3)	2 (3.1)	0	0	1 (3.2)	0	17 (8.3)	7 (3.4)	1 (7.1)	0
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.6.2 and Table 14.3.2.6.8. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

a Resistant/intolerant patients, including those patients with other mutations, no mutations or mutation results missing, made up the complementary subsets in each of the studies. The vast majority (383/388, 98.7%) of patients in the total population categorized without T315I mutations at baseline were also resistant/intolerant to nilotinib or dasatinib. Five patients in Study AP24534-10-201 who were not resistant/intolerant were enrolled based on a history of a T315I mutation which was not confirmed centrally.

b The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across mutation status categories and studies.

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

表 2.7.4-114　　進行期患者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，　AP24534-11-106 試験）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=7		AP24534-10-201 n=64		AP24534-11-106 n=11		AP24534-07-101 n=15		AP24534-10-201 n=115		AP24534-11-106 n=7	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Number of patients with at least 1 event		7 (100.0)	7 (100.0)	64 (100.0)	55 (85.9)	11 (100.0)	11 (100.0)	15(100.0)	13 (86.7)	115 (100.0)	107 (93.0)	7 (100.0)	7 (100.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (85.7)	1 (14.3)	52 (81.3)	10 (15.6)	8 (72.7)	0	12 (80.0)	4 (26.7)	95 (82.6)	26 (22.6)	4 (57.1)	0
Abdominal pain	腹痛	2 (28.6)	0	24 (37.5)	4 (6.3)	1 (9.1)	0	6 (40.0)	0	42 (36.5)	9 (7.8)	0	0
Nausea	悪心	5 (71.4)	0	17 (26.6)	0	3 (27.3)	0	3 (20.0)	0	37 (32.2)	1 (0.9)	3 (42.9)	0
Constipation	便秘	2 (28.6)	0	19 (29.7)	1 (1.6)	1 (9.1)	0	3 (20.0)	0	39 (33.9)	2 (1.7)	2 (28.6)	0
Diarrhoea	下痢	2 (28.6)	0	12 (18.8)	1 (1.6)	6 (54.5)	0	6 (40.0)	0	30 (26.1)	4 (3.5)	1 (14.3)	0
Vomiting	嘔吐	4 (57.1)	0	16 (25.0)	0	1 (9.1)	0	3 (20.0)	0	30 (26.1)	1 (0.9)	2 (28.6)	0
Pancreatitis	膵炎	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (1.6)	0	0	0	2 (13.3)	2 (13.3)	9 (7.8)	7 (6.1)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	0	0	4 (3.5)	2 (1.7)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (100.0)	1 (14.3)	48 (75.0)	11 (17.2)	9 (81.8)	3 (27.3)	10 (66.7)	3 (20.0)	86 (74.8)	13 (11.3)	5 (71.4)	2 (28.6)
Pyrexia	発熱	2 (28.6)	0	25 (39.1)	2 (3.1)	8 (72.7)	3 (27.3)	8 (53.3)	2 (13.3)	37 (32.2)	5 (4.3)	5 (71.4)	2 (28.6)
Fatigue	疲労	4 (57.1)	0	16 (25.0)	3 (4.7)	1 (9.1)	0	4 (26.7)	0	37 (32.2)	3 (2.6)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (42.9)	0	9 (14.1)	0	2 (18.2)	0	7 (46.7)	0	25 (21.7)	0	2 (28.6)	0
Pain	疼痛	4 (57.1)	0	7 (10.9)	1 (1.6)	1 (9.1)	0	1 (6.7)	0	15 (13.0)	1 (0.9)	1 (14.3)	0
Asthenia	無力症	2 (28.6)	1 (14.3)	13 (20.3)	4 (6.3)	0	0	1 (6.7)	0	9 (7.8)	1 (0.9)	0	0
Chills	悪寒	2 (28.6)	0	5 (7.8)	0	0	0	3 (20.0)	0	15 (13.0)	1 (0.9)	0	0
Multi-organ failure	多臓器不全	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Investigations	臨床検査	5 (71.4)	5 (71.4)	39 (60.9)	32 (50.0)	11 (100.0)	8 (72.7)	12 (80.0)	8 (53.3)	87 (75.7)	75 (65.2)	6 (85.7)	5 (71.4)
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (28.6)	2 (28.6)	16 (25.0)	14 (21.9)	7 (63.6)	7 (63.6)	5 (33.3)	3 (20.0)	60 (52.2)	51 (44.3)	5 (71.4)	5 (71.4)

表 2.7.4-114　進行期患者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験， AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=7		AP24534-10-201 n=64		AP24534-11-106 n=11		AP24534-07-101 n=15		AP24534-10-201 n=115		AP24534-11-106 n=7	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (14.3)	1 (14.3)	17 (26.6)	16 (25.0)	5 (45.5)	5 (45.5)	2 (13.3)	2 (13.3)	43 (37.4)	39 (33.9)	3 (42.9)	3 (42.9)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (42.9)	1 (14.3)	11 (17.2)	2 (3.1)	3 (27.3)	0	3 (20.0)	1 (6.7)	16 (13.9)	8 (7.0)	3 (42.9)	1 (14.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (42.9)	1 (14.3)	9 (14.1)	3 (4.7)	2 (18.2)	0	1 (6.7)	1 (6.7)	20 (17.4)	5 (4.3)	3 (42.9)	1 (14.3)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (7.8)	5 (7.8)	2 (18.2)	0	1 (6.7)	0	19 (16.5)	16 (13.9)	4 (57.1)	2 (28.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (4.7)	1 (1.6)	4 (36.4)	1 (9.1)	0	0	8 (7.0)	3 (2.6)	3 (42.9)	1 (14.3)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	3 (4.7)	2 (3.1)	5 (45.5)	5 (45.5)	1 (6.7)	0	6 (5.2)	4 (3.5)	3 (42.9)	3 (42.9)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (3.1)	2 (3.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	10 (8.7)	4 (3.5)	1 (14.3)	1 (14.3)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	12 (10.4)	2 (1.7)	2 (28.6)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	4 (6.3)	3 (4.7)	1 (9.1)	0	1 (6.7)	0	7 (6.1)	2 (1.7)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (85.7)	1 (14.3)	44 (68.8)	5 (7.8)	7 (63.6)	1 (9.1)	8 (53.3)	1 (6.7)	85 (73.9)	16 (13.9)	6 (85.7)	0
Rash	発疹	1 (14.3)	0	19 (29.7)	2 (3.1)	1 (9.1)	0	6 (40.0)	1 (6.7)	42 (36.5)	6 (5.2)	3 (42.9)	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	12 (18.8)	0	4 (36.4)	0	1 (6.7)	0	37 (32.2)	2 (1.7)	4 (57.1)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (100.0)	6 (85.7)	42 (65.6)	22 (34.4)	5 (45.5)	0	10 (66.7)	9 (60.0)	78 (67.8)	35 (30.4)	5 (71.4)	0
Pneumonia	肺炎	1 (14.3)	1 (14.3)	8 (12.5)	6 (9.4)	0	0	4 (26.7)	3 (20.0)	15 (13.0)	10 (8.7)	0	0

表 2.7.4-114　進行期患者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験， AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=7		AP24534-10-201 n=64		AP24534-11-106 n=11		AP24534-07-101 n=15		AP24534-10-201 n=115		AP24534-11-106 n=7	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (14.3)	0	4 (6.3)	0	0	0	1 (6.7)	0	15 (13.0)	1 (0.9)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	4 (6.3)	0	0	0	2 (13.3)	0	12 (10.4)	2 (1.7)	0	0
Bacteraemia	菌血症	2 (28.6)	2 (28.6)	4 (6.3)	1 (1.6)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (4.3)	3 (2.6)	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	3 (4.7)	1 (1.6)	0	0	1 (6.7)	0	8 (7.0)	3 (2.6)	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	4 (6.3)	4 (6.3)	0	0	3 (20.0)	3 (20.0)	4 (3.5)	4 (3.5)	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	2 (13.3)	2 (13.3)	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
Klebsiella sepsis	クレブシエラ性敗血症	0	0	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (42.9)	1 (14.3)	38 (59.4)	4 (6.3)	6 (54.5)	0	9 (60.0)	2 (13.3)	76 (66.1)	8 (7.0)	3 (42.9)	0
Arthralgia	関節痛	2 (28.6)	1 (14.3)	11 (17.2)	0	3 (27.3)	0	5 (33.3)	1 (6.7)	32 (27.8)	1 (0.9)	2 (28.6)	0
Myalgia	筋肉痛	0	0	7 (10.9)	0	0	0	2 (13.3)	0	23 (20.0)	0	2 (28.6)	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (28.6)	1 (14.3)	9 (14.1)	0	0	0	4 (26.7)	0	17 (14.8)	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	11 (17.2)	2 (3.1)	2 (18.2)	0	1 (6.7)	0	14 (12.2)	1 (0.9)	1 (14.3)	0
Bone pain	骨痛	2 (28.6)	1 (14.3)	5 (7.8)	1 (1.6)	0	0	2 (13.3)	1 (6.7)	17 (14.8)	4 (3.5)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (85.7)	3 (42.9)	32 (50.0)	6 (9.4)	5 (45.5)	0	9 (60.0)	6 (40.0)	75 (65.2)	15 (13.0)	3 (42.9)	2 (28.6)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (14.3)	1 (14.3)	7 (10.9)	3 (4.7)	0	0	6 (40.0)	2 (13.3)	24 (20.9)	2 (1.7)	0	0
Cough	咳嗽	2 (28.6)	0	9 (14.1)	0	0	0	2 (13.3)	0	23 (20.0)	0	1 (14.3)	0
Pleural effusion	胸水	0	0	7 (10.9)	1 (1.6)	1 (9.1)	0	3 (20.0)	1 (6.7)	17 (14.8)	2 (1.7)	3 (42.9)	2 (28.6)
Epistaxis	鼻出血	0	0	4 (6.3)	0	0	0	2 (13.3)	0	12 (10.4)	3 (2.6)	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	4 (3.5)	4 (3.5)	0	0

表 2.7.4-114　進行期患者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験， AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=7		AP24534-10-201 n=64		AP24534-11-106 n=11		AP24534-07-101 n=15		AP24534-10-201 n=115		AP24534-11-106 n=7	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0	0	3 (20.0)	3 (20.0)	1 (0.9)	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.5)	3 (2.6)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	6 (85.7)	2 (28.6)	31 (48.4)	6 (9.4)	2 (18.2)	0	10 (66.7)	3 (20.0)	63 (54.8)	13 (11.3)	2 (28.6)	0
Headache	頭痛	3 (42.9)	0	19 (29.7)	2 (3.1)	1 (9.1)	0	4 (26.7)	0	33 (28.7)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (14.3)	0	2 (3.1)	0	0	0	5 (33.3)	0	10 (8.7)	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	3 (2.6)	3 (2.6)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (71.4)	1 (14.3)	29 (45.3)	10 (15.6)	7 (63.6)	4 (36.4)	12 (80.0)	4 (26.7)	53 (46.1)	17 (14.8)	4 (57.1)	3 (42.9)
Decreased appetite	食欲減退	1 (14.3)	0	10 (15.6)	1 (1.6)	2 (18.2)	1 (9.1)	5 (33.3)	0	17 (14.8)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (28.6)	1 (14.3)	7 (10.9)	2 (3.1)	1 (9.1)	0	6 (40.0)	1 (6.7)	14 (12.2)	3 (2.6)	1 (14.3)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (14.3)	0	6 (9.4)	3 (4.7)	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (20.0)	1 (6.7)	13 (11.3)	4 (3.5)	1 (14.3)	1 (14.3)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	5 (7.8)	1 (1.6)	1 (9.1)	0	2 (13.3)	2 (13.3)	7 (6.1)	2 (1.7)	1 (14.3)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (14.3)	0	3 (4.7)	2 (3.1)	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	9 (7.8)	2 (1.7)	1 (14.3)	1 (14.3)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (9.1)	0	0	0	10 (8.7)	2 (1.7)	1 (14.3)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	0	3 (4.7)	0	2 (18.2)	2 (18.2)	1 (6.7)	0	8 (7.0)	3 (2.6)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	3 (4.7)	1 (1.6)	0	0	0	0	5 (4.3)	3 (2.6)	0	0
Dehydration	脱水	1 (14.3)	0	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0	0	0	4 (3.5)	3 (2.6)	0	0
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (14.3)	1 (14.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (71.4)	3 (42.9)	29 (45.3)	23 (35.9)	8 (72.7)	7 (63.6)	9 (60.0)	6 (40.0)	52 (45.2)	37 (32.2)	4 (57.1)	4 (57.1)
Anaemia	貧血	3 (42.9)	1 (14.3)	19 (29.7)	15 (23.4)	2 (18.2)	2 (18.2)	3 (20.0)	2 (13.3)	37 (32.2)	27 (23.5)	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	3 (42.9)	3 (42.9)	9 (14.1)	9 (14.1)	4 (36.4)	4 (36.4)	5 (33.3)	4 (26.7)	11 (9.6)	11 (9.6)	3 (42.9)	3 (42.9)
Leukocytosis	白血球増加症	2 (28.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	3 (20.0)	2 (13.3)	3 (2.6)	2 (1.7)	0	0

表 2.7.4-114　進行期患者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験， AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=7		AP24534-10-201 n=64		AP24534-11-106 n=11		AP24534-07-101 n=15		AP24534-10-201 n=115		AP24534-11-106 n=7	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Pancytopenia	汎血球減少症	0	0	2 (3.1)	2 (3.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (4.3)	4 (3.5)	0	0
Vascular disorders	血管障害	5 (71.4)	3 (42.9)	22 (34.4)	7 (10.9)	5 (45.5)	4 (36.4)	7 (46.7)	4 (26.7)	42 (36.5)	20 (17.4)	2 (28.6)	2 (28.6)
Hypertension	高血圧	2 (28.6)	0	15 (23.4)	4 (6.3)	5 (45.5)	4 (36.4)	5 (33.3)	2 (13.3)	23 (20.0)	10 (8.7)	2 (28.6)	2 (28.6)
Hypotension	低血圧	2 (28.6)	2 (28.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (13.3)	1 (6.7)	5 (4.3)	2 (1.7)	1 (14.3)	0
Cardiac disorders	心臓障害	4 (57.1)	2 (28.6)	18 (28.1)	10 (15.6)	1 (9.1)	0	6 (40.0)	1 (6.7)	37 (32.2)	12 (10.4)	2 (28.6)	1 (14.3)
Tachycardia	頻脈	2 (28.6)	1 (14.3)	5 (7.8)	1 (1.6)	0	0	4 (26.7)	1 (6.7)	3 (2.6)	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (14.3)	0	5 (7.8)	3 (4.7)	0	0	0	0	6 (5.2)	1 (0.9)	1 (14.3)	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	0	3 (4.7)	1 (1.6)	0	0	0	0	7 (6.1)	1 (0.9)	0	0
Acute myocardial infarction/ myocardial infarction	急性心筋梗塞/ 心筋梗塞	0	0	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0	0	0	4 (3.5)	3 (2.6)	1 (14.3)	1 (14.3)
Cardiac failure	心不全	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (9.1)	0	0	0	5 (4.3)	5 (4.3)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	3 (42.9)	0	15 (23.4)	1 (1.6)	1 (9.1)	0	7 (46.7)	0	40 (34.8)	1 (0.9)	2 (28.6)	0
Insomnia	不眠症	0	0	2 (3.1)	0	1 (9.1)	0	4 (26.7)	0	18 (15.7)	0	2 (28.6)	0
Anxiety	不安	0	0	7 (10.9)	0	0	0	1 (6.7)	0	13 (11.3)	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（嚢胞およびポリープを含む）	2 (28.6)	1 (14.3)	20 (31.3)	14 (21.9)	3 (27.3)	0	2 (13.3)	1 (6.7)	34 (29.6)	26 (22.6)	3 (42.9)	3 (42.9)
Neoplasm progression	新生物進行	1 (14.3)	1 (14.3)	11 (17.2)	10 (15.6)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	22 (19.1)	22 (19.1)	2 (28.6)	2 (28.6)
Blast crisis in myelogenous leukaemia	骨髄性白血病の芽球発症	1 (14.3)	0	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
Chloroma	緑色腫	0	0	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-114　　進行期患者における T315I 変異状況別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 n=7		AP24534-10-201 n=64		AP24534-11-106 n=11		AP24534-07-101 n=15		AP24534-10-201 n=115		AP24534-11-106 n=7	
System Organ Class Preferred Term[b]	器官別大分類 基本語	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)	All Grades[c] n (%)	Grade 3/4/5[c] n (%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	12 (18.8)	0	3 (27.3)	1 (9.1)	6 (40.0)	4 (26.7)	29 (25.2)	5 (4.3)	2 (28.6)	1 (14.3)
Renal failure acute	急性腎不全	0	0	0	0	0	0	3 (20.0)	3 (20.0)	8 (7.0)	3 (2.6)	2 (28.6)	1 (14.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	2 (28.6)	1 (14.3)	12 (18.8)	5 (7.8)	4 (36.4)	0	5 (33.3)	2 (13.3)	26 (22.6)	4 (3.5)	1 (14.3)	0
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0
Traumatic intracranial haemorrhage	外傷性頭蓋内出血	0	0	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.6.3 and Table 14.3.2.6.9. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

a Resistant/intolerant patients, including those patients with other mutations, no mutations or mutation results missing, made up the complementary subsets in each of the studies. The vast majority (383/388, 98.7%) of patients in the total population categorized without T315I mutations at baseline were also resistant/intolerant to nilotinib or dasatinib. Five patients in Study AP24534-10-201 who were not resistant/intolerant were enrolled based on a history of a T315I mutation which was not confirmed centrally.

b The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across mutation status categories and studies.

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

(2) 血管閉塞性事象

全 3 試験の被験者におけるベースライン時に T315I 変異を有する被験者及びニロチニブ又はダサチニブによる前治療に抵抗性/不耐容の被験者の治験薬投与下で発現した血管閉塞性事象の要約（発現率の降順）を，血管閉塞性事象の分類別に表 2.7.4-115（Ph+白血病患者の全被験者），表 2.7.4-116（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-117（進行期患者）に示す。

T315I 変異を有する被験者及び抵抗性/不耐容被験者の血管閉塞性事象の発現率は，AP24534-07-101 試験で 21.1%及び 43.5%，AP24534-11-106 試験で 0%及び 23.8%であり，抵抗性/不耐容被験者に比べて T315I 変異を有する被験者で低かった。AP24534-10-201 試験で血管閉塞性事象の発現率は，T315I 変異を有する被験者で 21.2%，抵抗性/不耐容被験者で 25.8%であり，その差は小さかった。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 試験で抵抗性/不耐容被験者に比べて T315I 変異を有する被験者で低かったが，AP24534-10-201 試験では同程度であった。CP-CML 患者及び進行期患者別でも同様な傾向がみられた。AP24534-10-201 試験では CP-CML 患者の血管閉塞性事象の発現率は T315I 変異を有する被験者で 34.4%，抵抗性/不耐容被験者で 21.8%であり，抵抗性/不耐容被験者に比べて T315I 変異を有する被験者で高かった。この違いは進行期患者ではみられなかった。

表 2.7.4-115　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における T315I 変異状況別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 N=19		AP24534-10-201 N=128		AP24534-11-106 N=14		AP24534-07-101 N=46		AP24534-10-201 N=321		AP24534-11-106 N=21	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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		4 (21.1)	3 (15.8)	33 (25.8)	24 (18.8)	0	0	20 (43.5)	17 (37.0)	68 (21.2)	39 (12.1)	5 (23.8)	3 (14.3)
Any Arterial VOE	動脈の血管閉塞性事象	2 (10.5)	2 (10.5)	26 (20.3)	19 (14.8)	0	0	20 (43.5)	17 (37.0)	60 (18.7)	32 (10.0)	5 (23.8)	3 (14.3)
Any Cardiovascular VOE	心血管閉塞性事象	2 (10.5)	2 (10.5)	15 (11.7)	11 (8.6)	0	0	13 (28.3)	10 (21.7)	28 (8.7)	14 (4.4)	4 (19.0)	3 (14.3)
Angina pectoris	狭心症	1 (5.3)	1 (5.3)	6 (4.7)	3 (2.3)	0	0	6 (13.0)	1 (2.2)	13 (4.0)	2 (0.6)	0	0
Acute myocardial infarction/ myocardial infarction	急性心筋梗塞/ 心筋梗塞	1 (5.3)	1 (5.3)	7 (5.5)	6 (4.7)	0	0	3 (6.5)	3 (6.5)	9 (2.8)	8 (2.5)	3 (14.3)	3 (14.3)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (5.3)	1 (5.3)	5 (3.9)	5 (3.9)	0	0	0	0	6 (1.9)	4 (1.2)	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	2 (4.3)	2 (4.3)	0	0	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Cardiac discomfort	心不快感	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 2.7.4-115　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における T315I 変異状況別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 N=19		AP24534-10-201 N=128		AP24534-11-106 N=14		AP24534-07-101 N=46		AP24534-10-201 N=321		AP24534-11-106 N=21	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	1 (4.8)	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	0	0	0	0	0	0	2 (4.3)	2 (4.3)	0	0	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Atrial thrombosis	心房血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Stress cardiomyopathy	ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Any Cerebrovascular VOE	脳血管閉塞性事象	0	0	11 (8.6)	7 (5.5)	0	0	6 (13.0)	5 (10.9)	22 (6.9)	7 (2.2)	1 (4.8)	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	2 (4.3)	2 (4.3)	6 (1.9)	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0

表 2.7.4-115　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における T315I 変異状況別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 N=19		AP24534-10-201 N=128		AP24534-11-106 N=14		AP24534-07-101 N=46		AP24534-10-201 N=321		AP24534-11-106 N=21	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象基本語	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 (%)	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 (%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	2 (1.6)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (0.9)	0	0	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (1.2)	3 (0.9)	0	0
Aphasia	失語症	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	0	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dysarthria	構語障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (0.3)	0	0	0
Hemiparesis	不全片麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (0.3)	0	0	0
Brain stem infarction	脳幹梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Cerebral arteriosclerosis	脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-115　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における T315I 変異状況別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 N=19		AP24534-10-201 N=128		AP24534-11-106 N=14		AP24534-07-101 N=46		AP24534-10-201 N=321		AP24534-11-106 N=21	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象基本語	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 (%)	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 (%)
Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemiplegia	片麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Subclavian artery stenosis	鎖骨下動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Any Peripheral Vascular VOE	末梢血管閉塞性事象	1 (5.3)	1 (5.3)	8 (6.3)	5 (3.9)	0	0	5 (10.9)	3 (6.5)	23 (7.2)	15 (4.7)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (5.3)	1 (5.3)	4 (3.1)	3 (2.3)	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	8 (2.5)	7 (2.2)	0	0
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	3 (2.3)	2 (1.6)	0	0	0	0	6 (1.9)	1 (0.3)	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	2 (4.3)	2 (4.3)	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	0	4 (3.1)	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	0	0	0	0	3 (6.5)	1 (2.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0

表 2.7.4-115　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における T315I 変異状況別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 N=19		AP24534-10-201 N=128		AP24534-11-106 N=14		AP24534-07-101 N=46		AP24534-10-201 N=321		AP24534-11-106 N=21	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象基本語	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 (%)	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 (%)
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
Coeliac artery occlusion	腹腔動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Embolism arterial	動脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Ischaemic ulcer	虚血性潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Mesenteric occlusion	腸間膜閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Venous VOE	静脈の血管閉塞性事象	2 (10.5)	1 (5.3)	9 (7.0)	6 (4.7)	0	0	1 (2.2)	0	14 (4.4)	8 (2.5)	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (5.3)	0	4 (3.1)	3 (2.3)	0	0	1 (2.2)	0	6 (1.9)	2 (0.6)	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (1.9)	5 (1.6)	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-115　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における T315I 変異状況別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 N=19		AP24534-10-201 N=128		AP24534-11-106 N=14		AP24534-07-101 N=46		AP24534-10-201 N=321		AP24534-11-106 N=21	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象基本語	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 (%)	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 (%)
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Venoocclusive liver disease	静脈閉塞性肝疾患	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.8.1 and Table 14.3.2.8.4. 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 Events, Ph+=Philadelphia chromosome positive, VOE=vascular occlusive event

a Resistant/intolerant patients, including those patients with other mutations, no mutations or mutation results missing, made up the complementary subsets in each of the studies. The vast majority (383/388, 98.7%) of patients categorized without T315I mutations at baseline were also resistant/intolerant to nilotinib or dasatinib. Five patients in Study AP24534-10-201 who were not resistant/intolerant were enrolled based on a history of a T315I mutation which was not confirmed centrally.

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

表 2.7.4-116　　CP-CML 患者における T315I 変異状況別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 N=12		AP24534-10-201 N=64		AP24534-11-106 N=3		AP24534-07-101 N=31		AP24534-10-201 N=206		AP24534-11-106 N=14	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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		2 (16.7)	1 (8.3)	22 (34.4)	17 (26.6)	0	0	15 (48.4)	13 (41.9)	45 (21.8)	26 (12.6)	3 (21.4)	2 (14.3)
Any Arterial VOE	動脈の血管閉塞性事象	1 (8.3)	1 (8.3)	20 (31.3)	15 (23.4)	0	0	15 (48.4)	13 (41.9)	41 (19.9)	22 (10.7)	3 (21.4)	2 (14.3)
Any Cardiovascular VOE	心血管閉塞性事象	1 (8.3)	1 (8.3)	11 (17.2)	9 (14.1)	0	0	11 (35.5)	9 (29.0)	16 (7.8)	9 (4.4)	2 (14.3)	2 (14.3)
Angina pectoris	狭心症	0	0	6 (9.4)	3 (4.7)	0	0	5 (16.1)	1 (3.2)	8 (3.9)	2 (1.0)	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	1 (8.3)	1 (8.3)	5 (7.8)	5 (7.8)	0	0	3 (9.7)	3 (9.7)	5 (2.4)	5 (2.4)	2 (14.3)	2 (14.3)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (6.3)	4 (6.3)	0	0	0	0	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4-116　CP-CML 患者における T315I 変異状況別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 N=12		AP24534-10-201 N=64		AP24534-11-106 N=3		AP24534-07-101 N=31		AP24534-10-201 N=206		AP24534-11-106 N=14	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Atrial thrombosis	心房血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Cardiac discomfort	心不快感	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Any Cerebrovascular VOE	脳血管閉塞性事象	0	0	8 (12.5)	5 (7.8)	0	0	4 (12.9)	3 (9.7)	19 (9.2)	5 (2.4)	1 (7.1)	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	2 (3.1)	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	5 (2.4)	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	3 (4.7)	3 (4.7)	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	2 (3.1)	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	3 (1.5)	0	0	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (1.9)	3 (1.5)	0	0
Aphasia	失語症	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	0	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemiparesis	不全片麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (0.5)	0	0	0
Brain stem infarction	脳幹梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0

表 2.7.4-116　CP-CML 患者における T315I 変異状況別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 N=12		AP24534-10-201 N=64		AP24534-11-106 N=3		AP24534-07-101 N=31		AP24534-10-201 N=206		AP24534-11-106 N=14	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Cerebral arteriosclerosis	脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dysarthria	構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemiplegia	片麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Any Peripheral vascular VOE	末梢血管閉塞性事象	1 (8.3)	1 (8.3)	7 (10.9)	4 (6.3)	0	0	4 (12.9)	2 (6.5)	16 (7.8)	11 (5.3)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (6.3)	3 (4.7)	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	7 (3.4)	6 (2.9)	0	0
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	3 (4.7)	2 (3.1)	0	0	0	0	5 (2.4)	1 (0.5)	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	0	4 (6.3)	2 (3.1)	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0

表 2.7.4-116　CP-CML 患者における T315I 変異状況別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 N=12		AP24534-10-201 N=64		AP24534-11-106 N=3		AP24534-07-101 N=31		AP24534-10-201 N=206		AP24534-11-106 N=14	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	3 (1.5)	2 (1.0)	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	0	0	0	0	3 (9.7)	1 (3.2)	0	0	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Ischaemic ulcer	虚血性潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Venous VOE	静脈の血管閉塞性事象	1 (8.3)	0	3 (4.7)	3 (4.7)	0	0	1 (3.2)	0	8 (3.9)	4 (1.9)	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (8.3)	0	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	1 (3.2)	0	4 (1.9)	1 (0.5)	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0

表 2.7.4-116　　CP-CML 患者における T315I 変異状況別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 N=12		AP24534-10-201 N=64		AP24534-11-106 N=3		AP24534-07-101 N=31		AP24534-10-201 N=206		AP24534-11-106 N=14	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Venoocclusive liver disease	静脈閉塞性肝疾患	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.8.2 and Table 14.3.2.8.5. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted].＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, VOE=vascular occlusive event

a Resistant/intolerant patients, including those patients with other mutations, no mutations or mutation results missing, made up the complementary subsets in each of the studies. The vast majority (383/388, 98.7%) of patients categorized without T315I mutations at baseline were also resistant/intolerant to nilotinib or dasatinib. Five patients in Study AP24534-10-201 who were not resistant/intolerant were enrolled based on a history of a T315I mutation which was not confirmed centrally.

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

表 2.7.4-117　　進行期患者における T315I 変異状況別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 N=7		AP24534-10-201 N=64		AP24534-11-106 N=11		AP24534-07-101 N=15		AP24534-10-201 N=115		AP24534-11-106 N=7	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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		2 (28.6)	2 (28.6)	11 (17.2)	7 (10.9)	0	0	5 (33.3)	4 (26.7)	23 (20.0)	13 (11.3)	2 (28.6)	1 (14.3)
Any Arterial VOE	動脈の血管閉塞性事象	1 (14.3)	1 (14.3)	6 (9.4)	4 (6.3)	0	0	5 (33.3)	4 (26.7)	19 (16.5)	10 (8.7)	2 (28.6)	1 (14.3)
Any Cardiovascular VOE	心血管閉塞性事象	1 (14.3)	1 (14.3)	4 (6.3)	2 (3.1)	0	0	2 (13.3)	1 (6.7)	12 (10.4)	5 (4.3)	2 (28.6)	1 (14.3)
Acute myocardial infarction/ myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0	0	0	4 (3.5)	3 (2.6)	1 (14.3)	1 (14.3)
Angina pectoris	狭心症	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (6.7)	0	5 (4.3)	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Cardiac discomfort	心不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0

表 2.7.4-117　進行期患者における T315I 変異状況別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 N=7		AP24534-10-201 N=64		AP24534-11-106 N=11		AP24534-07-101 N=15		AP24534-10-201 N=115		AP24534-11-106 N=7	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Stress cardiomyopathy	ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0
Any Cerebrovascular VOE	脳血管閉塞性事象	0	0	3 (4.7)	2 (3.1)	0	0	2 (13.3)	2 (13.3)	3 (2.6)	2 (1.7)	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (0.9)	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Aphasia	失語症	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Dysarthria	構語障害	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0
Subclavian artery stenosis	鎖骨下動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Any Peripheral vascular VOE	末梢血管閉塞性事象	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	7 (6.1)	4 (3.5)	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0
Coeliac artery occlusion	腹腔動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Embolism arterial	動脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0

表 2.7.4-117　　進行期患者における T315I 変異状況別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 N=7		AP24534-10-201 N=64		AP24534-11-106 N=11		AP24534-07-101 N=15		AP24534-10-201 N=115		AP24534-11-106 N=7	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Mesenteric occlusion	腸間膜閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Any Venous VOE	静脈の血管閉塞性事象	1 (14.3)	1 (14.3)	6 (9.4)	3 (4.7)	0	0	0	0	6 (5.2)	4 (3.5)	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.5)	3 (2.6)	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (3.1)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-117　　進行期患者における T315I 変異状況別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

		Population with T315I Mutation						Resistant or Intolerant Population[a]					
		AP24534-07-101 N=7		AP24534-10-201 N=64		AP24534-11-106 N=11		AP24534-07-101 N=15		AP24534-10-201 N=115		AP24534-11-106 N=7	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	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 (%)	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 (%)
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.8.3 and Table 14.3.2.8.6. 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 Events, VOE=vascular occlusive event

a Resistant/intolerant patients, including those patients with other mutations, no mutations or mutation results missing, made up the complementary subsets in each of the studies. The vast majority (383/388, 98.7%) of patients categorized without T315I mutations at baseline were also resistant/intolerant to nilotinib or dasatinib. Five patients in Study AP24534-10-201 who were not resistant/intolerant were enrolled based on a history of a T315I mutation which was not confirmed centrally.

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

(3) T315I 変異状況別のその他の解析

T315I 変異状況別の治験薬の曝露状況を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

T315I 変異状況別の重篤な TEAE を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

T315I 変異状況別の死亡を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

T315I 変異状況別の血管閉塞性事象以外の有害事象の分類（心不整脈，心不全，高血圧，肝毒性，膵炎及び膵酵素増加，出血，体液貯留，骨髄抑制，皮膚及び皮下組織障害，感染症及び寄生虫症，並びに腫瘍崩壊症候群）を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

2.7.4.5.1.5 BMI

正常体重, 体重超過及び肥満の標準 WHO のカットオフ（http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/）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。

CP-CML 患者及び進行期患者のいずれも，体重超過及び肥満の被験者の割合は日本人を対象に実施した AP24534-11-106 試験に比べて外国で実施した 2 試験で著しく高かった。CP-CML 患者の体重超過及び肥満の被験者の割合は AP24534-07-101 試験で 74.4%, AP24534-10-201 試験で 64.4%, AP245-34-11-106 試験で 23.4%であった。疾患の重症度及び ECOG PS が不良であることから予測されるとおり, AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験では体重超過及び肥満の被験者の割合は CP-CML 患者に比べて進行期患者で概して低かった。一方，AP24534-07-101 試験では体重超過及び肥満の被験者の割合は CP-CML 患者で 74.4%，進行期患者で 72.7%であり，両病期コホートで同程度であった。進行期患者では，体重超過及び肥満の被験者の割合は AP24534-07-101 試験で 72.7%，AP24534-10-201 試験で 47.5%，AP245-34-11-106 試験で 5.6%であった。AP24534-11-106 試験で肥満の被験者はいなかった。

(1) 有害事象

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 SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）を BMI グループ別及び試験別に，表 2.7.4-118（Ph+白血病患者の全被験者），表 2.7.4-119（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-120（進行期患者）に示す。

先に示したとおり, AP24534-11-106 試験ではベースライン時の BMI が 25 kg/m^2 以上の被験者は非常に少なかった（14%）。一方，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では各 BMI グループに均等に分類された。大部分の有害事象の発現率は BMI グループ間で同程度であったが，一部の有害事象には特定の傾向がみられた。AP24534-10-201 試験では BMI グループ別の膵炎の発現率は, 正常体重で 3.7%, 体重超過で 5.8%, 肥満で 13.1%であり, BMI の増加とともに上昇した。AP24534-10-201 試験のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加も BMI の増加とともに上昇し，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率は，正常体重で 11.2%，体重超過で 16.2%，肥満で 25.2%であり，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率は，正常体重で 3.2%，体重超過で 13.0%，肥満で 23.4%であった。これらの傾向は進行期患者に比べて CP-CML 患者でより一貫してみられた。

表 2.7.4-118　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の発現率 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（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 N=17		25- <30 N=24		≥30 N=24		<25 N=187		25- <30 N=154		≥30 N=107		<25 N=30		25- <30 N=5		≥30 N=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Number of patients with at least 1 event	17 (100.0)	15 (88.2)	24 (100.0)	20 (83.3)	24 (100.0)	21 (87.5)	186 (99.5)	162 (86.6)	154 (100.0)	135 (87.7)	107 (100.0)	93 (86.9)	30 (100.0)	28 (93.3)	5 (100.0)	5 (100.0)	0	0
Gastrointestinal disorders 胃腸障害	13 (76.5)	5 (29.4)	21 (87.5)	4 (16.7)	22 (91.7)	7 (29.2)	152 (81.3)	33 (17.6)	127 (82.5)	35 (22.7)	90 (84.1)	30 (28.0)	19 (63.3)	1 (3.3)	5 (100.0)	1 (20.0)	0	0
Abdominal pain 腹痛	7 (41.2)	2 (11.8)	12 (50.0)	2 (8.3)	14 (58.3)	2 (8.3)	72 (38.5)	13 (7.0)	68 (44.2)	13 (8.4)	45 (42.1)	12 (11.2)	1 (3.3)	0	0	0	0	0
Constipation 便秘	5 (29.4)	1 (5.9)	12 (50.0)	0	10 (41.7)	0	66 (35.3)	2 (1.1)	56 (36.4)	3 (1.9)	43 (40.2)	5 (4.7)	6 (20.0)	0	2 (40.0)	0	0	0
Nausea 悪心	6 (35.3)	0	9 (37.5)	0	14 (58.3)	0	42 (22.5)	2 (1.1)	54 (35.1)	3 (1.9)	29 (27.1)	0	5 (16.7)	0	2 (40.0)	0	0	0
Vomiting 嘔吐	7 (41.2)	0	8 (33.3)	0	11 (45.8)	0	29 (15.5)	3 (1.6)	35 (22.7)	1 (0.6)	28 (26.2)	2 (1.9)	3 (10.0)	0	2 (40.0)	0	0	0
Diarrhoea 下痢	5 (29.4)	0	5 (20.8)	0	8 (33.3)	1 (4.2)	38 (20.3)	5 (2.7)	35 (22.7)	2 (1.3)	19 (17.8)	1 (0.9)	7 (23.3)	1 (3.3)	2 (40.0)	0	0	0
Pancreatitis 膵炎	2 (11.8)	1 (5.9)	0	0	7 (29.2)	4 (16.7)	7 (3.7)	5 (2.7)	9 (5.8)	8 (5.2)	14 (13.1)	12 (11.2)	0	0	0	0	0	0
Investigations 臨床検査	14 (82.4)	11 (64.7)	20 (83.3)	16 (66.7)	20 (83.3)	13 (54.2)	128 (68.4)	99 (52.9)	123 (79.9)	92 (59.7)	87 (81.3)	60 (56.1)	27 (90.0)	21 (70.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	0	0

表 2.7.4-118　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の発現率 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（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 N=17		25- <30 N=24		≥30 N=24		<25 N=187		25- <30 N=154		≥30 N=107		<25 N=30		25- <30 N=5		≥30 N=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Platelet count decreased 血小板数減少	6 (35.3)	5 (29.4)	14 (58.3)	10 (41.7)	6 (25.0)	4 (16.7)	79 (42.2)	68 (36.4)	67 (43.5)	51 (33.1)	50 (46.7)	40 (37.4)	21 (70.0)	18 (60.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0
Neutrophil count decreased 好中球数減少	3 (17.6)	3 (17.6)	6 (25.0)	3 (12.5)	4 (16.7)	4 (16.7)	45 (24.1)	41 (21.9)	50 (32.5)	43 (27.9)	17 (15.9)	15 (14.0)	10 (33.3)	10 (33.3)	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0
Lipase increased リパーゼ増加	4 (23.5)	3 (17.6)	4 (16.7)	1 (4.2)	10 (41.7)	4 (16.7)	30 (16.0)	21 (11.2)	40 (26.0)	22 (14.3)	22 (20.6)	10 (9.3)	9 (30.0)	4 (13.3)	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0
Alanine aminotransferase increased アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	0	7 (29.2)	3 (12.5)	4 (16.7)	2 (8.3)	21 (11.2)	7 (3.7)	25 (16.2)	8 (5.2)	27 (25.2)	5 (4.7)	7 (23.3)	2 (6.7)	1 (20.0)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (17.6)	0	6 (25.0)	1 (4.2)	3 (12.5)	2 (8.3)	20 (10.7)	6 (3.2)	20 (13.0)	5 (3.2)	25 (23.4)	5 (4.7)	8 (26.7)	2 (6.7)	1 (20.0)	0	0	0
Amylase increased アミラーゼ増加	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (4.2)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	12 (6.4)	6 (3.2)	14 (9.1)	2 (1.3)	6 (5.6)	3 (2.8)	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0

表 2.7.4-118　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の発現率 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（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 N=17		25- <30 N=24		≥30 N=24		<25 N=187		25- <30 N=154		≥30 N=107		<25 N=30		25- <30 N=5		≥30 N=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	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 (%)	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 (%)	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 (%)
Gamma-glutamyl-transferase increased γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	11 (5.9)	3 (1.6)	10 (6.5)	5 (3.2)	9 (8.4)	3 (2.8)	8 (26.7)	2 (6.7)	1 (20.0)	0	0	0
White blood cell count decreased 白血球数減少	2 (11.8)	1 (5.9)	2 (8.3)	0	0	0	10 (5.3)	5 (2.7)	6 (3.9)	5 (3.2)	4 (3.7)	3 (2.8)	8 (26.7)	8 (26.7)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害	13 (76.5)	3 (17.6)	17 (70.8)	2 (8.3)	18 (75.0)	1 (4.2)	136 (72.7)	20 (10.7)	127 (82.5)	18 (11.7)	85 (79.4)	11 (10.3)	22 (73.3)	1 (3.3)	5 (100.0)	0	0	0
Rash 発疹	8 (47.1)	1 (5.9)	13 (54.2)	1 (4.2)	13 (54.2)	0	66 (35.3)	9 (4.8)	73 (47.4)	6 (3.9)	43 (40.2)	3 (2.8)	8 (26.7)	0	3 (60.0)	0	0	0
Dry skin 皮膚乾燥	5 (29.4)	0	8 (33.3)	0	7 (29.2)	0	55 (29.4)	4 (2.1)	61 (39.6)	3 (1.9)	43 (40.2)	3 (2.8)	9 (30.0)	0	2 (40.0)	0	0	0
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態	12 (70.6)	3 (17.6)	21 (87.5)	4 (16.7)	21 (87.5)	5 (20.8)	135 (72.2)	24 (12.8)	103 (66.9)	13 (8.4)	74 (69.2)	8 (7.5)	24 (80.0)	5 (16.7)	3 (60.0)	0	0	0

表 2.7.4-118　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の発現率 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（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 N=17		25- <30 N=24		≥30 N=24		<25 N=187		25- <30 N=154		≥30 N=107		<25 N=30		25- <30 N=5		≥30 N=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	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 (%)	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 (%)	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 (%)
Pyrexia 発熱	2 (11.8)	0	13 (54.2)	2 (8.3)	9 (37.5)	0	55 (29.4)	4 (2.1)	39 (25.3)	4 (2.6)	34 (31.8)	2 (1.9)	20 (66.7)	5 (16.7)	3 (60.0)	0	0	0
Fatigue 疲労	7 (41.2)	1 (5.9)	13 (54.2)	0	14 (58.3)	2 (8.3)	48 (25.7)	6 (3.2)	49 (31.8)	4 (2.6)	33 (30.8)	2 (1.9)	3 (10.0)	0	0	0	0	0
Oedema peripheral 末梢性浮腫	5 (29.4)	0	8 (33.3)	1 (4.2)	12 (50.0)	0	25 (13.4)	1 (0.5)	26 (16.9)	0	25 (23.4)	1 (0.9)	7 (23.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
Asthenia 無力症	2 (11.8)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	3 (12.5)	1 (4.2)	29 (15.5)	5 (2.7)	21 (13.6)	3 (1.9)	16 (15.0)	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Pain 疼痛	3 (17.6)	1 (5.9)	5 (20.8)	0	4 (16.7)	0	15 (8.0)	3 (1.6)	22 (14.3)	0	10 (9.3)	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0
Chills 悪寒	2 (11.8)	1 (5.9)	8 (33.3)	0	7 (29.2)	0	23 (12.3)	0	14 (9.1)	0	5 (4.7)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害	11 (64.7)	0	22 (91.7)	6 (25.0)	18 (75.0)	2 (8.3)	130 (69.5)	14 (7.5)	116 (75.3)	19 (12.3)	73 (68.2)	7 (6.5)	18 (60.0)	0	3 (60.0)	0	0	0
Arthralgia 関節痛	4 (23.5)	0	15 (62.5)	2 (8.3)	11 (45.8)	1 (4.2)	48 (25.7)	4 (2.1)	47 (30.5)	5 (3.2)	29 (27.1)	0	6 (20.0)	0	1 (20.0)	0	0	0
Myalgia 筋肉痛	1 (5.9)	0	6 (25.0)	0	8 (33.3)	0	38 (20.3)	1 (0.5)	36 (23.4)	2 (1.3)	20 (18.7)	0	5 (16.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-118　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の発現率 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（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 N=17		25- <30 N=24		≥30 N=24		<25 N=187		25- <30 N=154		≥30 N=107		<25 N=30		25- <30 N=5		≥30 N=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Pain in extremity 四肢痛	4 (23.5)	0	7 (29.2)	2 (8.3)	8 (33.3)	1 (4.2)	34 (18.2)	1 (0.5)	26 (16.9)	1 (0.6)	19 (17.8)	4 (3.7)	0	0	0	0	0	0
Back pain 背部痛	2 (11.8)	0	4 (16.7)	0	10 (41.7)	0	32 (17.1)	2 (1.1)	24 (15.6)	3 (1.9)	20 (18.7)	1 (0.9)	3 (10.0)	0	1 (20.0)	0	0	0
Bone pain 骨痛	3 (17.6)	0	8 (33.3)	2 (8.3)	4 (16.7)	0	20 (10.7)	4 (2.1)	22 (14.3)	1 (0.6)	14 (13.1)	1 (0.9)	2 (6.7)	0	0	0	0	0
Muscle spasms 筋痙縮	4 (23.5)	0	9 (37.5)	0	5 (20.8)	0	15 (8.0)	0	17 (11.0)	0	15 (14.0)	0	1 (3.3)	0	2 (40.0)	0	0	0
Infections and infestations 感染症および寄生虫症	12 (70.6)	6 (35.3)	19 (79.2)	8 (33.3)	20 (83.3)	12 (50.0)	114 (61.0)	38 (20.3)	96 (62.3)	24 (15.6)	69 (64.5)	27 (25.2)	17 (56.7)	3 (10.0)	4 (80.0)	1 (20.0)	0	0
Upper respiratory tract infection 上気道感染	3 (17.6)	0	10 (41.7)	0	4 (16.7)	0	17 (9.1)	1 (0.5)	13 (8.4)	0	19 (17.8)	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	1 (5.9)	0	4 (16.7)	0	7 (29.2)	0	21 (11.2)	0	20 (13.0)	0	4 (3.7)	0	2 (6.7)	0	2 (40.0)	0	0	0
Urinary tract infection 尿路感染	3 (17.6)	1 (5.9)	5 (20.8)	0	6 (25.0)	1 (4.2)	13 (7.0)	0	17 (11.0)	2 (1.3)	13 (12.1)	3 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Pneumonia 肺炎	4 (23.5)	2 (11.8)	3 (12.5)	2 (8.3)	5 (20.8)	4 (16.7)	16 (8.6)	13 (7.0)	11 (7.1)	7 (4.5)	11 (10.3)	8 (7.5)	1 (3.3)	0	0	0	0	0
Sepsis 敗血症	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	5 (2.7)	5 (2.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (4.7)	5 (4.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0

表 2.7.4-118　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の発現率 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（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 N=17		25- <30 N=24		≥30 N=24		<25 N=187		25- <30 N=154		≥30 N=107		<25 N=30		25- <30 N=5		≥30 N=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Nervous system disorders 神経系障害	12 (70.6)	3 (17.6)	19 (79.2)	5 (20.8)	19 (79.2)	9 (37.5)	110 (58.8)	22 (11.8)	91 (59.1)	16 (10.4)	67 (62.6)	10 (9.3)	9 (30.0)	1 (3.3)	3 (60.0)	0	0	0
Headache 頭痛	7 (41.2)	0	11 (45.8)	0	13 (54.2)	1 (4.2)	72 (38.5)	4 (2.1)	51 (33.1)	4 (2.6)	40 (37.4)	2 (1.9)	3 (10.0)	0	2 (40.0)	0	0	0
Dizziness 浮動性めまい	6 (35.3)	1 (5.9)	5 (20.8)	0	5 (20.8)	1 (4.2)	20 (10.7)	0	17 (11.0)	1 (0.6)	14 (13.1)	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器，胸郭および縦隔障害	9 (52.9)	3 (17.6)	16 (66.7)	6 (25.0)	15 (62.5)	8 (33.3)	95 (50.8)	10 (5.3)	78 (50.6)	13 (8.4)	57 (53.3)	15 (14.0)	11 (36.7)	2 (6.7)	3 (60.0)	0	0	0
Cough 咳嗽	5 (29.4)	0	6 (25.0)	0	5 (20.8)	0	36 (19.3)	0	24 (15.6)	0	13 (12.1)	0	1 (3.3)	0	2 (40.0)	0	0	0
Dyspnoea 呼吸困難	3 (17.6)	0	6 (25.0)	3 (12.5)	7 (29.2)	2 (8.3)	23 (12.3)	2 (1.1)	30 (19.5)	5 (3.2)	20 (18.7)	6 (5.6)	1 (3.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
Pleural effusion 胸水	0	0	4 (16.7)	2 (8.3)	5 (20.8)	2 (8.3)	13 (7.0)	2 (1.1)	17 (11.0)	3 (1.9)	4 (3.7)	1 (0.9)	5 (16.7)	2 (6.7)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders 代謝および栄養障害	14 (82.4)	2 (11.8)	18 (75.0)	6 (25.0)	15 (62.5)	3 (12.5)	72 (38.5)	25 (13.4)	59 (38.3)	17 (11.0)	56 (52.3)	17 (15.9)	14 (46.7)	9 (30.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0

表 2.7.4-118　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の発現率 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（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 N=17		25- <30 N=24		≥30 N=24		<25 N=187		25- <30 N=154		≥30 N=107		<25 N=30		25- <30 N=5		≥30 N=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Decreased appetite 食欲減退	3 (17.6)	0	3 (12.5)	0	5 (20.8)	0	23 (12.3)	1 (0.5)	18 (11.7)	1 (0.6)	16 (15.0)	0	1 (3.3)	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0
Hyperglycaemia 高血糖	2 (11.8)	0	5 (20.8)	2 (8.3)	2 (8.3)	0	11 (5.9)	4 (2.1)	6 (3.9)	2 (1.3)	10 (9.3)	3 (2.8)	1 (3.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
Hyperuricaemia 高尿酸血症	0	0	2 (8.3)	0	0	0	10 (5.3)	6 (3.2)	12 (7.8)	3 (1.9)	7 (6.5)	2 (1.9)	3 (10.0)	2 (6.7)	0	0	0	0
Hypocalcaemia 低カルシウム血症	1 (5.9)	0	3 (12.5)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	11 (5.9)	3 (1.6)	10 (6.5)	4 (2.6)	5 (4.7)	1 (0.9)	2 (6.7)	2 (6.7)	0	0	0	0
Hyponatraemia 低ナトリウム血症	0	0	1 (4.2)	0	3 (12.5)	2 (8.3)	6 (3.2)	4 (2.1)	8 (5.2)	4 (2.6)	7 (6.5)	4 (3.7)	0	0	0	0	0	0
Dehydration 脱水	2 (11.8)	1 (5.9)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	8 (4.3)	4 (2.1)	7 (4.5)	5 (3.2)	3 (2.8)	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
Vascular disorders 血管障害	12 (70.6)	4 (23.5)	16 (66.7)	5 (20.8)	14 (58.3)	5 (20.8)	69 (36.9)	26 (13.9)	66 (42.9)	21 (13.6)	50 (46.7)	28 (26.2)	14 (46.7)	11 (36.7)	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0
Hypertension 高血圧	8 (47.1)	1 (5.9)	11 (45.8)	1 (4.2)	8 (33.3)	3 (12.5)	40 (21.4)	10 (5.3)	42 (27.3)	13 (8.4)	35 (32.7)	20 (18.7)	14 (46.7)	11 (36.7)	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	6 (3.2)	6 (3.2)	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (2.8)	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-118　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の発現率 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（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 N=17		25- <30 N=24		≥30 N=24		<25 N=187		25- <30 N=154		≥30 N=107		<25 N=30		25- <30 N=5		≥30 N=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Blood and lymphatic system disorders 血液およびリンパ系障害	6 (35.3)	2 (11.8)	11 (45.8)	4 (16.7)	10 (41.7)	6 (25.0)	66 (35.3)	43 (23.0)	49 (31.8)	30 (19.5)	28 (26.2)	20 (18.7)	11 (36.7)	10 (33.3)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0
Anaemia 貧血	5 (29.4)	2 (11.8)	5 (20.8)	1 (4.2)	4 (16.7)	2 (8.3)	46 (24.6)	30 (16.0)	37 (24.0)	24 (15.6)	17 (15.9)	13 (12.1)	2 (6.7)	2 (6.7)	0	0	0	0
Febrile neutropenia 発熱性好中球減少症	2 (11.8)	2 (11.8)	5 (20.8)	3 (12.5)	5 (20.8)	4 (16.7)	12 (6.4)	12 (6.4)	6 (3.9)	6 (3.9)	5 (4.7)	5 (4.7)	6 (20.0)	6 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0
Cardiac disorders 心臓障害	8 (47.1)	1 (5.9)	15 (62.5)	7 (29.2)	13 (54.2)	6 (25.0)	50 (26.7)	23 (12.3)	39 (25.3)	20 (13.0)	28 (26.2)	13 (12.1)	7 (23.3)	3 (10.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0
Atrial fibrillation 心房細動	0	0	4 (16.7)	3 (12.5)	2 (8.3)	0	10 (5.3)	5 (2.7)	8 (5.2)	4 (2.6)	7 (6.5)	3 (2.8)	2 (6.7)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0
Acute myocardial infarction/myocar-dial infarction 急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	6 (3.2)	5 (2.7)	6 (3.9)	6 (3.9)	4 (3.7)	3 (2.8)	3 (10.0)	3 (10.0)	0	0	0	0
Psychiatric disorders 精神障害	5 (29.4)	0	9 (37.5)	0	10 (41.7)	1 (4.2)	39 (20.9)	1 (0.5)	33 (21.4)	2 (1.3)	29 (27.1)	2 (1.9)	5 (16.7)	0	1 (20.0)	0	0	0

表 2.7.4-118　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の発現率 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（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 N=17		25- <30 N=24		≥30 N=24		<25 N=187		25- <30 N=154		≥30 N=107		<25 N=30		25- <30 N=5		≥30 N=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	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 (%)	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 (%)	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 (%)
Insomnia 不眠症	4 (23.5)	0	3 (12.5)	0	2 (8.3)	0	17 (9.1)	0	18 (11.7)	0	13 (12.1)	0	5 (16.7)	0	1 (20.0)	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（嚢胞およびポリープを含む）	4 (23.5)	2 (11.8)	4 (16.7)	2 (8.3)	8 (33.3)	3 (12.5)	44 (23.5)	34 (18.2)	26 (16.9)	15 (9.7)	11 (10.3)	6 (5.6)	7 (23.3)	4 (13.3)	0	0	0	0
Neoplasm progression 新生物進行	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	1 (4.2)	26 (13.9)	25 (13.4)	9 (5.8)	9 (5.8)	5 (4.7)	5 (4.7)	2 (6.7)	2 (6.7)	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.19.4 and Table 14.3.5.19.4 Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted]. ＞

AE=adverse event, BMI=body mass index, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: One subject in Study AP24534-10-201 has a missing BMI.

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across BMI categories and studies.

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

表 2.7.4-119　CP-CML 患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Number of patients with at least 1 event	11 (100.0)	10 (90.9)	16 (100.0)	13 (81.3)	16 (100.0)	13 (81.3)	93 (98.9)	76 (80.9)	102 (100.0)	89 (87.3)	73 (100.0)	63 (86.3)	13 (100.0)	11 (84.6)	4 (100.0)	4 (100.0)	0	0
Gastrointestinal disorders 胃腸障害	9 (81.8)	4 (36.4)	13 (81.3)	3 (18.8)	16 (100.0)	4 (25.0)	76 (80.9)	10 (10.6)	83 (81.4)	27 (26.5)	63 (86.3)	25 (34.2)	8 (61.5)	1 (7.7)	4 (100.0)	1 (25.0)	0	0
Abdominal pain 腹痛	6 (54.5)	2 (18.2)	9 (56.3)	2 (12.5)	10 (62.5)	2 (12.5)	37 (39.4)	4 (4.3)	46 (45.1)	10 (9.8)	36 (49.3)	11 (15.1)	0	0	0	0	0	0
Constipation 便秘	4 (36.4)	1 (9.1)	10 (62.5)	0	8 (50.0)	0	36 (38.3)	0	38 (37.3)	2 (2.0)	33 (45.2)	5 (6.8)	3 (23.1)	0	2 (50.0)	0	0	0
Nausea 悪心	5 (45.5)	0	5 (31.3)	0	11 (68.8)	0	21 (22.3)	1 (1.1)	34 (33.3)	3 (2.9)	16 (21.9)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
Vomiting 嘔吐	5 (45.5)	0	6 (37.5)	0	8 (50.0)	0	12 (12.8)	2 (2.1)	17 (16.7)	1 (1.0)	17 (23.3)	2 (2.7)	0	0	2 (50.0)	0	0	0
Diarrhoea 下痢	1 (9.1)	0	4 (25.0)	0	5 (31.3)	1 (6.3)	20 (21.3)	2 (2.1)	20 (19.6)	1 (1.0)	10 (13.7)	0	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (25.0)	0	0	0
Pancreatitis 膵炎	1 (9.1)	0	0	0	5 (31.3)	2 (12.5)	2 (2.1)	2 (2.1)	7 (6.9)	6 (5.9)	11 (15.1)	10 (13.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-119　CP-CML 患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害	9 (81.8)	2 (18.2)	12 (75.0)	2 (12.5)	13 (81.3)	0	74 (78.7)	9 (9.6)	86 (84.3)	10 (9.8)	59 (80.8)	9 (12.3)	10 (76.9)	0	4 (100.0)	0	0	0
Rash 発疹	7 (63.6)	0	9 (56.3)	1 (6.3)	11 (68.8)	0	37 (39.4)	3 (3.2)	52 (51.0)	4 (3.9)	32 (43.8)	3 (4.1)	5 (38.5)	0	2 (50.0)	0	0	0
Dry skin 皮膚乾燥	5 (45.5)	0	7 (43.8)	0	7 (43.8)	0	33 (35.1)	2 (2.1)	43 (42.2)	3 (2.9)	34 (46.6)	3 (4.1)	2 (15.4)	0	1 (25.0)	0	0	0
Pruritus そう痒症	4 (36.4)	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	7 (7.4)	0	18 (17.6)	0	5 (6.8)	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0
Investigations 臨床検査	9 (81.8)	7 (63.6)	14 (87.5)	11 (68.8)	14 (87.5)	9 (56.3)	67 (71.3)	48 (51.1)	86 (84.3)	59 (57.8)	59 (80.8)	37 (50.7)	11 (84.6)	9 (69.2)	3 (75.0)	3 (75.0)	0	0
Platelet count decreased 血小板数減少	4 (36.4)	3 (27.3)	10 (62.5)	7 (43.8)	5 (31.3)	4 (25.0)	39 (41.5)	34 (36.2)	49 (48.0)	35 (34.3)	32 (43.8)	25 (34.2)	10 (76.9)	7 (53.8)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
Lipase increased リパーゼ増加	3 (27.3)	2 (18.2)	4 (25.0)	1 (6.3)	9 (56.3)	4 (25.0)	20 (21.3)	11 (11.7)	31 (30.4)	15 (14.7)	17 (23.3)	6 (8.2)	3 (23.1)	2 (15.4)	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0
Neutrophil count decreased 好中球数減少	3 (27.3)	3 (27.3)	4 (25.0)	1 (6.3)	3 (18.8)	3 (18.8)	15 (16.0)	13 (13.8)	28 (27.5)	23 (22.5)	9 (12.3)	8 (11.0)	3 (23.1)	3 (23.1)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0

表 2.7.4-119　CP-CML 患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Alanine aminotransferase increased アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (18.2)	0	4 (25.0)	2 (12.5)	3 (18.8)	1 (6.3)	8 (8.5)	3 (3.2)	19 (18.6)	6 (5.9)	17 (23.3)	3 (4.1)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (25.0)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	0	3 (18.8)	0	2 (12.5)	1 (6.3)	7 (7.4)	2 (2.1)	16 (15.7)	3 (2.9)	15 (20.5)	1 (1.4)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (25.0)	0	0	0
Amylase increased アミラーゼ増加	0	0	1 (6.3)	0	2 (12.5)	1 (6.3)	6 (6.4)	2 (2.1)	10 (9.8)	2 (2.0)	4 (5.5)	1 (1.4)	1 (7.7)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
Gamma-glutamyl-transferase increased γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	5 (5.3)	3 (3.2)	7 (6.9)	2 (2.0)	7 (9.6)	2 (2.7)	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	0	0

表 2.7.4-119　CP-CML 患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
White blood cell count decreased 白血球数減少	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (6.3)	0	0	0	7 (7.4)	4 (4.3)	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害	8 (72.7)	0	16 (100.0)	3 (18.8)	15 (93.8)	2 (12.5)	73 (77.7)	8 (8.5)	76 (74.5)	16 (15.7)	56 (76.7)	4 (5.5)	9 (69.2)	0	3 (75.0)	0	0	0
Arthralgia 関節痛	3 (27.3)	0	11 (68.8)	0	9 (56.3)	1 (6.3)	30 (31.9)	4 (4.3)	29 (28.4)	4 (3.9)	22 (30.1)	0	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
Myalgia 筋肉痛	1 (9.1)	0	5 (31.3)	0	7 (43.8)	0	26 (27.7)	1 (1.1)	22 (21.6)	2 (2.0)	16 (21.9)	0	3 (23.1)	0	0	0	0	0
Back pain 背部痛	2 (18.2)	0	4 (25.0)	0	9 (56.3)	0	19 (20.2)	1 (1.1)	16 (15.7)	2 (2.0)	16 (21.9)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
Pain in extremity 四肢痛	1 (9.1)	0	5 (31.3)	1 (6.3)	7 (43.8)	1 (6.3)	16 (17.0)	1 (1.1)	22 (21.6)	1 (1.0)	15 (20.5)	4 (5.5)	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms 筋痙縮	3 (27.3)	0	7 (43.8)	0	4 (25.0)	0	10 (10.6)	0	13 (12.7)	0	12 (16.4)	0	1 (7.7)	0	2 (50.0)	0	0	0
Bone pain 骨痛	2 (18.2)	0	5 (31.3)	0	4 (25.0)	0	9 (9.6)	0	14 (13.7)	1 (1.0)	11 (15.1)	0	2 (15.4)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain 筋骨格痛	2 (18.2)	0	3 (18.8)	1 (6.3)	5 (31.3)	0	11 (11.7)	1 (1.1)	10 (9.8)	3 (2.9)	4 (5.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-119　CP-CML 患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態	9 (81.8)	3 (27.3)	14 (87.5)	1 (6.3)	14 (87.5)	4 (25.0)	65 (69.1)	9 (9.6)	65 (63.7)	9 (8.8)	48 (65.8)	3 (4.1)	10 (76.9)	0	3 (75.0)	0	0	0
Fatigue 疲労	5 (45.5)	1 (9.1)	10 (62.5)	0	11 (68.8)	2 (12.5)	23 (24.5)	2 (2.1)	31 (30.4)	3 (2.9)	23 (31.5)	1 (1.4)	2 (15.4)	0	0	0	0	0
Pyrexia 発熱	2 (18.2)	0	7 (43.8)	0	5 (31.3)	0	21 (22.3)	0	22 (21.6)	3 (2.9)	23 (31.5)	0	7 (53.8)	0	3 (75.0)	0	0	0
Oedema peripheral 末梢性浮腫	2 (18.2)	0	5 (31.3)	1 (6.3)	8 (50.0)	0	10 (10.6)	1 (1.1)	16 (15.7)	0	16 (21.9)	1 (1.4)	3 (23.1)	0	1 (25.0)	0	0	0
Asthenia 無力症	1 (9.1)	0	1 (6.3)	0	2 (12.5)	1 (6.3)	17 (18.1)	3 (3.2)	14 (13.7)	1 (1.0)	13 (17.8)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Chills 悪寒	1 (9.1)	1 (9.1)	6 (37.5)	0	5 (31.3)	0	13 (13.8)	0	7 (6.9)	0	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders 神経系障害	8 (72.7)	2 (18.2)	14 (87.5)	4 (25.0)	12 (75.0)	6 (37.5)	63 (67.0)	10 (10.6)	63 (61.8)	11 (10.8)	48 (65.8)	8 (11.0)	5 (38.5)	1 (7.7)	3 (75.0)	0	0	0
Headache 頭痛	6 (54.5)	0	9 (56.3)	0	9 (56.3)	1 (6.3)	44 (46.8)	2 (2.1)	37 (36.3)	4 (3.9)	30 (41.1)	2 (2.7)	2 (15.4)	0	2 (50.0)	0	0	0

表 2.7.4-119　CP-CML 患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270								AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Dizziness 浮動性めまい	4 (36.4)	1 (9.1)	2 (12.5)	0	4 (25.0)	1 (6.3)	18 (19.1)	0	11 (10.8)	1 (1.0)	10 (13.7)	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0
Infections and infestations 感染症および寄生虫症	8 (72.7)	3 (27.3)	13 (81.3)	3 (18.8)	13 (81.3)	5 (31.3)	53 (56.4)	7 (7.4)	61 (59.8)	13 (12.7)	45 (61.6)	12 (16.4)	7 (53.8)	3 (23.1)	4 (100.0)	1 (25.0)	0	0
Upper respiratory tract infection 上気道感染	3 (27.3)	0	8 (50.0)	0	4 (25.0)	0	7 (7.4)	0	8 (7.8)	0	15 (20.5)	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	0	0	3 (18.8)	0	7 (43.8)	0	11 (11.7)	0	13 (12.7)	0	4 (5.5)	0	1 (7.7)	0	2 (50.0)	0	0	0
Urinary tract infection 尿路感染	3 (27.3)	1 (9.1)	4 (25.0)	0	5 (31.3)	1 (6.3)	9 (9.6)	0	10 (9.8)	2 (2.0)	8 (11.0)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Pneumonia 肺炎	3 (27.3)	1 (9.1)	0	0	4 (25.0)	3 (18.8)	4 (4.3)	3 (3.2)	7 (6.9)	5 (4.9)	4 (5.5)	4 (5.5)	1 (7.7)	0	0	0	0	0
Vascular disorders 血管障害	8 (72.7)	2 (18.2)	12 (75.0)	2 (12.5)	10 (62.5)	3 (18.8)	41 (43.6)	15 (16.0)	48 (47.1)	15 (14.7)	32 (43.8)	18 (24.7)	7 (53.8)	5 (38.5)	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0
Hypertension 高血圧	6 (54.5)	1 (9.1)	8 (50.0)	0	6 (37.5)	2 (12.5)	24 (25.5)	5 (5.3)	32 (31.4)	12 (11.8)	23 (31.5)	12 (16.4)	7 (53.8)	5 (38.5)	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0

表 2.7.4-119　CP-CML 患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (6.3)	0	1 (6.3)	1 (6.3)	6 (6.4)	6 (6.4)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (4.1)	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (54.5)	1 (9.1)	9 (56.3)	3 (18.8)	10 (62.5)	4 (25.0)	44 (46.8)	4 (4.3)	43 (42.2)	6 (5.9)	36 (49.3)	7 (9.6)	3 (23.1)	0	3 (75.0)	0	0	0
Cough 咳嗽	3 (27.3)	0	4 (25.0)	0	5 (31.3)	0	20 (21.3)	0	13 (12.7)	0	8 (11.0)	0	0	0	2 (50.0)	0	0	0
Dyspnoea 呼吸困難	3 (27.3)	0	3 (18.8)	1 (6.3)	3 (18.8)	1 (6.3)	15 (16.0)	2 (2.1)	14 (13.7)	3 (2.9)	13 (17.8)	3 (4.1)	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders 代謝および栄養障害	9 (81.8)	1 (9.1)	11 (68.8)	3 (18.8)	10 (62.5)	2 (12.5)	33 (35.1)	9 (9.6)	36 (35.3)	12 (11.8)	36 (49.3)	11 (15.1)	4 (30.8)	3 (23.1)	1 (25.0)	0	0	0
Decreased appetite 食欲減退	1 (9.1)	0	1 (6.3)	0	3 (18.8)	0	12 (12.8)	0	11 (10.8)	1 (1.0)	7 (9.6)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia 高血糖	2 (18.2)	0	4 (25.0)	1 (6.3)	2 (12.5)	0	6 (6.4)	3 (3.2)	4 (3.9)	1 (1.0)	5 (6.8)	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-119　CP-CML 患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Hyperuricaemia 高尿酸血症	0	0	1 (6.3)	0	0	0	5 (5.3)	2 (2.1)	7 (6.9)	3 (2.9)	5 (6.8)	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Hyponatraemia 低ナトリウム血症	0	0	1 (6.3)	0	3 (18.8)	2 (12.5)	3 (3.2)	2 (2.1)	5 (4.9)	3 (2.9)	5 (6.8)	3 (4.1)	0	0	0	0	0	0
Dehydration 脱水	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (6.3)	0	1 (6.3)	1 (6.3)	3 (3.2)	1 (1.1)	6 (5.9)	4 (3.9)	3 (4.1)	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0
Cardiac disorders 心臓障害	5 (45.5)	0	11 (68.8)	6 (37.5)	10 (62.5)	5 (31.3)	22 (23.4)	13 (13.8)	23 (22.5)	13 (12.7)	17 (23.3)	8 (11.0)	4 (30.8)	2 (15.4)	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0
Atrial fibrillation 心房細動	0	0	3 (18.8)	3 (18.8)	2 (12.5)	0	7 (7.4)	4 (4.3)	4 (3.9)	3 (2.9)	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (7.7)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0
Acute myocardial infarction/myocar-dial infarction 急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)	2 (12.5)	2 (12.5)	5 (5.3)	5 (5.3)	3 (2.9)	3 (2.9)	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (15.4)	2 (15.4)	0	0	0	0
Cardiac failure congestive うっ血性心不全	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (4.1)	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Coronary artery disease 冠動脈疾患	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (2.1)	2 (2.1)	3 (2.9)	3 (2.9)	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-119　CP-CML 患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Blood and lymphatic system disorders 血液およびリンパ系障害	3 (27.3)	0	6 (37.5)	1 (6.3)	4 (25.0)	2 (12.5)	21 (22.3)	9 (9.6)	28 (27.5)	15 (14.7)	13 (17.8)	9 (12.3)	0	0	0	0	0	0
Anaemia 貧血	2 (18.2)	0	2 (12.5)	0	4 (25.0)	2 (12.5)	15 (16.0)	6 (6.4)	20 (19.6)	12 (11.8)	9 (12.3)	7 (9.6)	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders 精神障害	2 (18.2)	0	6 (37.5)	0	6 (37.5)	1 (6.3)	14 (14.9)	0	19 (18.6)	1 (1.0)	13 (17.8)	2 (2.7)	3 (23.1)	0	0	0	0	0
Insomnia 不眠症	2 (18.2)	0	2 (12.5)	0	1 (6.3)	0	7 (7.4)	0	13 (12.7)	0	8 (11.0)	0	3 (23.1)	0	0	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（嚢胞およびポリープを含む）	3 (27.3)	1 (9.1)	2 (12.5)	1 (6.3)	7 (43.8)	3 (18.8)	11 (11.7)	7 (7.4)	13 (12.7)	6 (5.9)	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	0	0

表 2.7.4-119　　CP-CML 患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	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 (%)	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 (%)	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 (%)
Neoplasm progression 新生物進行	0	0	0	0	2 (12.5)	1 (6.3)	3 (3.2)	3 (3.2)	3 (2.9)	3 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.20.4 and Table 14.3.5.20.4 Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted]. ＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: One subject in Study AP24534-10-201 has a missing BMI.

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across BMI categories and studies.

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

表 2.7.4-120　　進行期患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101 N=22						AP24534-10-201 N=179						AP24534-11-106 N=18					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=6		25- <30 n=8		≥30 n=8		<25 n=93		25- <30 n=52		≥30 n=34		<25 n=17		25- <30 n=1		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Number of patients with at least 1 event	6 (100.0)	5 (83.3)	8 (100.0)	7 (87.5)	8 (100.0)	8 (100.0)	93 (100.0)	86 (92.5)	52 (100.0)	46 (88.5)	34 (100.0)	30 (88.2)	17 (100.0)	17 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0
Gastrointestinal disorders 胃腸障害	4 (66.7)	1 (16.7)	8 (100.0)	1 (12.5)	6 (75.0)	3 (37.5)	76 (81.7)	23 (24.7)	44 (84.6)	8 (15.4)	27 (79.4)	5 (14.7)	11 (64.7)	0	1 (100.0)	0	0	0
Abdominal pain 腹痛	1 (16.7)	0	3 (37.5)	0	4 (50.0)	0	35 (37.6)	9 (9.7)	22 (42.3)	3 (5.8)	9 (26.5)	1 (2.9)	1 (5.9)	0	0	0	0	0
Nausea 悪心	1 (16.7)	0	4 (50.0)	0	3 (37.5)	0	21 (22.6)	1 (1.1)	20 (38.5)	0	13 (38.2)	0	5 (29.4)	0	1 (100.0)	0	0	0
Constipation 便秘	1 (16.7)	0	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	30 (32.3)	2 (2.2)	18 (34.6)	1 (1.9)	10 (29.4)	0	3 (17.6)	0	0	0	0	0
Diarrhoea 下痢	4 (66.7)	0	1 (12.5)	0	3 (37.5)	0	18 (19.4)	3 (3.2)	15 (28.8)	1 (1.9)	9 (26.5)	1 (2.9)	6 (35.3)	0	1 (100.0)	0	0	0
Vomiting 嘔吐	2 (33.3)	0	2 (25.0)	0	3 (37.5)	0	17 (18.3)	1 (1.1)	18 (34.6)	0	11 (32.4)	0	3 (17.6)	0	0	0	0	0
Pancreatitis 膵炎	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	5 (5.4)	3 (3.2)	2 (3.8)	2 (3.8)	3 (8.8)	2 (5.9)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-120　進行期患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=22						AP24534-10-201 N=179						AP24534-11-106 N=18					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=6		25- <30 n=8		≥30 n=8		<25 n=93		25- <30 n=52		≥30 n=34		<25 n=17		25- <30 n=1		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	0	7 (87.5)	3 (37.5)	7 (87.5)	1 (12.5)	70 (75.3)	15 (16.1)	38 (73.1)	4 (7.7)	26 (76.5)	5 (14.7)	14 (82.4)	5 (29.4)	0	0	0	0
Pyrexia 発熱	0	0	6 (75.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	0	34 (36.6)	4 (4.3)	17 (32.7)	1 (1.9)	11 (32.4)	2 (5.9)	13 (76.5)	5 (29.4)	0	0	0	0
Fatigue 疲労	2 (33.3)	0	3 (37.5)	0	3 (37.5)	0	25 (26.9)	4 (4.3)	18 (34.6)	1 (1.9)	10 (29.4)	1 (2.9)	1 (5.9)	0	0	0	0	0
Oedema peripheral 末梢性浮腫	3 (50.0)	0	3 (37.5)	0	4 (50.0)	0	15 (16.1)	0	10 (19.2)	0	9 (26.5)	0	4 (23.5)	0	0	0	0	0
Pain 疼痛	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	3 (37.5)	0	10 (10.8)	2 (2.2)	8 (15.4)	0	4 (11.8)	0	2 (11.8)	0	0	0	0	0
Asthenia 無力症	1 (16.7)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	12 (12.9)	2 (2.2)	7 (13.5)	2 (3.8)	3 (8.8)	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0
Chills 悪寒	1 (16.7)	0	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	10 (10.8)	0	7 (13.5)	0	3 (8.8)	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0
Investigations 臨床検査	5 (83.3)	4 (66.7)	6 (75.0)	5 (62.5)	6 (75.0)	4 (50.0)	61 (65.6)	51 (54.8)	37 (71.2)	33 (63.5)	28 (82.4)	23 (67.6)	16 (94.1)	12 (70.6)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0
Platelet count decreased 血小板数減少	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (50.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	0	40 (43.0)	34 (36.6)	18 (34.6)	16 (30.8)	18 (52.9)	15 (44.1)	11 (64.7)	11 (64.7)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0

表 2.7.4-120　進行期患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=22						AP24534-10-201 N=179						AP24534-11-106 N=18					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=6		25- <30 n=8		≥30 n=8		<25 n=93		25- <30 n=52		≥30 n=34		<25 n=17		25- <30 n=1		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Neutrophil count decreased 好中球数減少	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	30 (32.3)	28 (30.1)	22 (42.3)	20 (38.5)	8 (23.5)	7 (20.6)	7 (41.2)	7 (41.2)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0
Aspartate aminotransferase increased アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	0	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	13 (14.0)	4 (4.3)	4 (7.7)	2 (3.8)	10 (29.4)	4 (11.8)	6 (35.3)	1 (5.9)	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	13 (14.0)	4 (4.3)	6 (11.5)	2 (3.8)	10 (29.4)	2 (5.9)	5 (29.4)	1 (5.9)	0	0	0	0
Lipase increased リパーゼ増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (12.5)	0	10 (10.8)	10 (10.8)	9 (17.3)	7 (13.5)	5 (14.7)	4 (11.8)	6 (35.3)	2 (11.8)	0	0	0	0
Gamma-glutamylt-ransferase increased γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	6 (6.5)	0	3 (5.8)	3 (5.8)	2 (5.9)	1 (2.9)	7 (41.2)	2 (11.8)	0	0	0	0

表 2.7.4-120　進行期患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=22						AP24534-10-201 N=179						AP24534-11-106 N=18					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=6		25- <30 n=8		≥30 n=8		<25 n=93		25- <30 n=52		≥30 n=34		<25 n=17		25- <30 n=1		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
White blood cell count decreased 白血球数減少	0	0	1 (12.5)	0	0	0	3 (3.2)	1 (1.1)	3 (5.8)	3 (5.8)	3 (8.8)	2 (5.9)	7 (41.2)	7 (41.2)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0
Amylase Increased アミラーゼ増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	6 (6.5)	4 (4.3)	4 (7.7)	0	2 (5.9)	2 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0
Blood bilirubin increased 血中ビリルビン増加	0	0	1 (12.5)	0	0	0	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.9)	0	7 (20.6)	4 (11.8)	1 (5.9)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)	1 (16.7)	5 (62.5)	0	5 (62.5)	1 (12.5)	62 (66.7)	11 (11.8)	41 (78.8)	8 (15.4)	26 (76.5)	2 (5.9)	12 (70.6)	1 (5.9)	1 (100.0)	0	0	0
Rash 発疹	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (50.0)	0	2 (25.0)	0	29 (31.2)	6 (6.5)	21 (40.4)	2 (3.8)	11 (32.4)	0	3 (17.6)	0	1 (100.0)	0	0	0
Dry skin 皮膚乾燥	0	0	1 (12.5)	0	0	0	22 (23.7)	2 (2.2)	18 (34.6)	0	9 (26.5)	0	7 (41.2)	0	1 (100.0)	0	0	0
Infections and infestations 感染症および寄生虫症	4 (66.7)	3 (50.0)	6 (75.0)	5 (62.5)	7 (87.5)	7 (87.5)	61 (65.6)	31 (33.3)	35 (67.3)	11 (21.2)	24 (70.6)	15 (44.1)	10 (58.8)	0	0	0	0	0
Pneumonia 肺炎	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	12 (12.9)	10 (10.8)	4 (7.7)	2 (3.8)	7 (20.6)	4 (11.8)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-120　　進行期患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=22						AP24534-10-201 N=179						AP24534-11-106 N=18					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=6		25- <30 n=8		≥30 n=8		<25 n=93		25- <30 n=52		≥30 n=34		<25 n=17		25- <30 n=1		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Bacteraemia 菌血症	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	5 (5.4)	2 (2.2)	2 (3.8)	1 (1.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0
Sepsis 敗血症	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	5 (5.4)	5 (5.4)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (5.9)	2 (5.9)	0	0	0	0	0	0
Septic shock 敗血症性ショック	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	0	6 (75.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	0	57 (61.3)	6 (6.5)	40 (76.9)	3 (5.8)	17 (50.0)	3 (8.8)	9 (52.9)	0	0	0	0	0
Arthralgia 関節痛	1 (16.7)	0	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	0	18 (19.4)	0	18 (34.6)	1 (1.9)	7 (20.6)	0	5 (29.4)	0	0	0	0	0
Myalgia 筋肉痛	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	12 (12.9)	0	14 (26.9)	0	4 (11.8)	0	2 (11.8)	0	0	0	0	0
Pain in extremity 四肢痛	3 (50.0)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	18 (19.4)	0	4 (7.7)	0	4 (11.8)	0	0	0	0	0	0	0
Back pain 背部痛	0	0	0	0	1 (12.5)	0	13 (14.0)	1 (1.1)	8 (15.4)	1 (1.9)	4 (11.8)	1 (2.9)	3 (17.6)	0	0	0	0	0
Bone pain 骨痛	1 (16.7)	0	3 (37.5)	2 (25.0)	0	0	11 (11.8)	4 (4.3)	8 (15.4)	0	3 (8.8)	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-120　進行期患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=22						AP24534-10-201 N=179						AP24534-11-106 N=18					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=6		25- <30 n=8		≥30 n=8		<25 n=93		25- <30 n=52		≥30 n=34		<25 n=17		25- <30 n=1		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (50.0)	2 (33.3)	7 (87.5)	3 (37.5)	5 (62.5)	4 (50.0)	51 (54.8)	6 (6.5)	35 (67.3)	7 (13.5)	21 (61.8)	8 (23.5)	8 (47.1)	2 (11.8)	0	0	0	0
Dyspnoea 呼吸困難	0	0	3 (37.5)	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	8 (8.6)	0	16 (30.8)	2 (3.8)	7 (20.6)	3 (8.8)	0	0	0	0	0	0
Cough 咳嗽	2 (33.3)	0	2 (25.0)	0	0	0	16 (17.2)	0	11 (21.2)	0	5 (14.7)	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0
Pleural effusion 胸水	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	13 (14.0)	2 (2.2)	8 (15.4)	0	3 (8.8)	1 (2.9)	4 (23.5)	2 (11.8)	0	0	0	0
Respiratory failure 呼吸不全	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (5.9)	2 (5.9)	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders 神経系障害	4 (66.7)	1 (16.7)	5 (62.5)	1 (12.5)	7 (87.5)	3 (37.5)	47 (50.5)	12 (12.9)	28 (53.8)	5 (9.6)	19 (55.9)	2 (5.9)	4 (23.5)	0	0	0	0	0
Headache 頭痛	1 (16.7)	0	2 (25.0)	0	4 (50.0)	0	28 (30.1)	2 (2.2)	14 (26.9)	0	10 (29.4)	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders 代謝および栄養障害	5 (83.3)	1 (16.7)	7 (87.5)	3 (37.5)	5 (62.5)	1 (12.5)	39 (41.9)	16 (17.2)	23 (44.2)	5 (9.6)	20 (58.8)	6 (17.6)	10 (58.8)	6 (35.3)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0
Decreased appetite 食欲減退	2 (33.3)	0	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	11 (11.8)	1 (1.1)	7 (13.5)	0	9 (26.5)	0	1 (5.9)	0	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0

表 2.7.4-120　進行期患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=22						AP24534-10-201 N=179						AP24534-11-106 N=18					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=6		25- <30 n=8		≥30 n=8		<25 n=93		25- <30 n=52		≥30 n=34		<25 n=17		25- <30 n=1		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Hypokalaemia 低カリウム血症	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (75.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	7 (7.5)	3 (3.2)	5 (9.6)	1 (1.9)	9 (26.5)	1 (2.9)	2 (11.8)	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia 低カルシウム血症	1 (16.7)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	10 (10.8)	3 (3.2)	6 (11.5)	3 (5.8)	3 (8.8)	1 (2.9)	2 (11.8)	2 (11.8)	0	0	0	0
Hyperkalaemia 高カリウム血症	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	7 (7.5)	3 (3.2)	3 (5.8)	0	2 (5.9)	0	2 (11.8)	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia 高尿酸血症	0	0	1 (12.5)	0	0	0	5 (5.4)	4 (4.3)	5 (9.6)	0	2 (5.9)	0	3 (17.6)	2 (11.8)	0	0	0	0
Hypophosphataem-ia 低リン酸血症	0	0	1 (12.5)	0	0	0	6 (6.5)	1 (1.1)	2 (3.8)	1 (1.9)	3 (8.8)	1 (1.9)	2 (11.8)	2 (11.8)	0	0	0	0
Tumour lysis syndrome 腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (11.8)	2 (11.8)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders 血液およびリンパ系障害	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (62.5)	3 (37.5)	6 (75.0)	4 (50.0)	45 (48.4)	34 (36.6)	21 (40.4)	15 (28.8)	15 (44.1)	11 (32.4)	11 (64.7)	10 (58.8)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0
Anaemia 貧血	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (37.5)	1 (12.5)	0	0	31 (33.3)	24 (25.8)	17 (32.7)	12 (23.1)	8 (23.5)	6 (17.6)	2 (11.8)	2 (11.8)	0	0	0	0
Febrile neutropenia 発熱性好中球減少症	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	3 (37.5)	11 (11.8)	11 (11.8)	4 (7.7)	4 (7.7)	5 (14.7)	5 (14.7)	6 (35.3)	6 (35.3)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0

表 2.7.4-120　進行期患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=22						AP24534-10-201 N=179						AP24534-11-106 N=18					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=6		25- <30 n=8		≥30 n=8		<25 n=93		25- <30 n=52		≥30 n=34		<25 n=17		25- <30 n=1		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
Leukocytosis 白血球増加症	1 (16.7)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (3.2)	3 (3.2)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancytopenia 汎血球減少症	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	7 (7.5)	6 (6.5)	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	0
Vascular disorders 血管障害	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (50.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	28 (30.1)	11 (11.8)	18 (34.6)	6 (11.5)	18 (52.9)	10 (29.4)	7 (41.2)	6 (35.3)	0	0	0	0
Hypertension 高血圧	2 (33.3)	0	3 (37.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	16 (17.2)	5 (5.4)	10 (19.2)	1 (1.9)	12 (35.3)	8 (23.5)	7 (41.2)	6 (35.3)	0	0	0	0
Hypotension 低血圧	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	4 (4.3)	2 (2.2)	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0
Cardiac disorders 心臓障害	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (50.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	28 (30.1)	10 (10.8)	16 (30.8)	7 (13.5)	11 (32.4)	5 (14.7)	3 (17.6)	1 (5.9)	0	0	0	0
Acute myocardial infarction/myocard-ial infarction 急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	3 (5.8)	3 (5.8)	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	0
Cardiac failure 心不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (7.7)	4 (7.7)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (5.9)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders 精神障害	3 (50.0)	0	3 (37.5)	0	4 (50.0)	0	25 (26.9)	1 (1.1)	14 (26.9)	1 (1.9)	16 (47.1)	0	2 (11.8)	0	1 (100.0)	0	0	0
Insomnia 不眠症	2 (33.3)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	10 (10.8)	0	5 (9.6)	0	5 (14.7)	0	2 (11.8)	0	1 (100.0)	0	0	0

表 2.7.4-120　　進行期患者における BMI グループ別の発現率 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（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=22						AP24534-10-201 N=179						AP24534-11-106 N=18					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=6		25- <30 n=8		≥30 n=8		<25 n=93		25- <30 n=52		≥30 n=34		<25 n=17		25- <30 n=1		≥30 n=0	
System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term[a] 基本語	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)	All Grad-es[b] n (%)	Grade 3/4/5[b] n (%)
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）	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	33 (35.5)	27 (29.0)	13 (25.0)	9 (17.3)	8 (23.5)	4 (11.8)	6 (35.3)	3 (17.6)	0	0	0	0
Neoplasm progression 新生物進行	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	23 (24.7)	22 (23.7)	6 (11.5)	6 (11.5)	4 (11.8)	4 (11.8)	2 (11.8)	2 (11.8)	0	0	0	0
Renal and urinary disorders 腎および尿路障害	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	17 (18.3)	1 (1.1)	15 (28.8)	3 (5.8)	9 (26.5)	1 (2.9)	5 (29.4)	2 (11.8)	0	0	0	0
Renal failure acute 急性腎不全	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (3.2)	1 (1.1)	3 (5.8)	1 (1.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	2 (11.8)	1 (5.9)	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.21.4 and Table 14.3.5.21.4 Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted]. ＞

AE=adverse event, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Note: One subject in Study AP24534-10-201 has a missing BMI.

a The all AE Preferred Term cutoff of ≥10% and Grade 3/4/5 AE Preferred Term cutoff of ≥2% are based on the pooled frequency of AEs across gender categories and studies.

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

(2) 血管閉塞性事象

治験薬投与下で発現した血管閉塞性事象の SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）を，BMI グループ別及び試験別に表 2.7.4-121（Ph+白血病患者の全被験者），表 2.7.4-122（CP-CML 患者）及び表 2.7.4-123（進行期患者）に示す。

AP24534-10-201 試験では，血管閉塞性事象の発現率は，BMI が 25 kg/m^2 未満で 21.4%，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満で 22.1%，30 kg/m^2 以上で 24.3%であり，BMI の 3 つのグループで同程度であった。動脈の血管閉塞性事象の発現率は BMI が 25 kg/m^2 未満で 17.6%，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満で 20.8%, 30 kg/m^2 以上で 18.7%, 静脈の血管閉塞性事象の発現率は BMI が 25 kg/m^2 未満で 6.4%，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満で 2.6%，30 kg/m^2 以上で 6.5%であり，いずれも 3 つの BMI グループで同程度であった。CP-CML 患者でも同様な結果がみられた。一方，進行期患者では BMI の増加に伴い，血管閉塞性事象，動脈の血管閉塞性事象及び静脈の血管閉塞性事象の発現率が上昇する傾向がみられた。AP24534-07-101 試験では，血管閉塞性事象の発現率は BMI が 25 kg/m^2 未満で 11.8%，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満で 37.5%，30 kg/m^2 以上で 54.2%であり，BMI の増加に伴い高くなった。AP24534-07-106 試験では，血管閉塞性事象は BMI が最も低いグループの被験者にのみ発現した。

表 2.7.4-121　　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=17		25- <30 n=24		≥30 n=24		<25 n=187		25- <30 n=154		≥30 n=107		<25 n=30		25- <30 n=5		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Number of patients with at least 1 event	2 (11.8)	1 (5.9)	9 (37.5)	8 (33.3)	13 (54.2)	11 (45.8)	40 (21.4)	28 (15.0)	34 (22.1)	19 (12.3)	26 (24.3)	16 (15.0)	5 (16.7)	3 (10.0)	0	0	0	0
Any Arterial VOE 動脈の血管閉塞性事象	2 (11.8)	1 (5.9)	9 (37.5)	8 (33.3)	11 (45.8)	10 (41.7)	33 (17.6)	20 (10.7)	32 (20.8)	19 (12.3)	20 (18.7)	12 (11.2)	5 (16.7)	3 (10.0)	0	0	0	0
Any CardiovascularVOE 心血管閉塞性事象	0	0	8 (33.3)	6 (25.0)	7 (29.2)	6 (25.0)	16 (8.6)	8 (4.3)	17 (11.0)	11 (7.1)	9 (8.4)	6 (5.6)	4 (13.3)	3 (10.0)	0	0	0	0
Angina pectoris 狭心症	0	0	4 (16.7)	1 (4.2)	3 (12.5)	1 (4.2)	6 (3.2)	1 (0.5)	9 (5.8)	3 (1.9)	3 (2.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction 急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	6 (3.2)	5 (2.7)	6 (3.9)	6 (3.9)	4 (3.7)	3 (2.8)	3 (10.0)	3 (10.0)	0	0	0	0
Coronary artery disease 冠動脈疾患	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (3.2)	4 (2.6)	3 (2.8)	3 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Myocardial ischaemia 心筋虚血	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-121　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=17		25- <30 n=24		≥30 n=24		<25 n=187		25- <30 n=154		≥30 n=107		<25 n=30		25- <30 n=5		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Acute coronary syndrome 急性冠動脈症候群	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Coronary artery stenosis 冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Angina unstable 不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac discomfort 心不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion 心電図 T 波逆転	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-121　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=17		25- <30 n=24		≥30 n=24		<25 n=187		25- <30 n=154		≥30 n=107		<25 n=30		25- <30 n=5		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Ischaemic cardiomyopathy 虚血性心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Troponin increased トロポニン増加	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arteriosclerosis coronary artery 冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Arteriospasm coronary 冠動脈攣縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atrial thrombosis 心房血栓症	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery occlusion 冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram ST segment depression 心電図 ST 部分下降	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-121　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=17		25- <30 n=24		≥30 n=24		<25 n=187		25- <30 n=154		≥30 n=107		<25 n=30		25- <30 n=5		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Stress cardiomyopathy ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Cerebrovascular VOE 脳血管閉塞性事象	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	4 (16.7)	4 (16.7)	13 (7.0)	5 (2.7)	13 (8.4)	6 (3.9)	7 (6.5)	3 (2.8)	1 (3.3)	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident 脳血管発作	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (2.6)	0	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
Cerebral infarction 脳梗塞	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Transient ischaemic attack 一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (0.5)	0	2 (1.3)	0	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
Carotid artery stenosis 頚動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Aphasia 失語症	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-121　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=17		25- <30 n=24		≥30 n=24		<25 n=187		25- <30 n=154		≥30 n=107		<25 n=30		25- <30 n=5		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Cerebral ischaemia 脳虚血	0	0	0	0	0	0	3 (1.6)	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebral artery stenosis 大脳動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Dysarthria 構語障害	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemiparesis 不全片麻痺	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Brain stem infarction 脳幹梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
Carotid artery occlusion 頚動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebellar infarction 小脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebral arteriosclerosis 脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-121　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=17		25- <30 n=24		≥30 n=24		<25 n=187		25- <30 n=154		≥30 n=107		<25 n=30		25- <30 n=5		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Cerebrovascular insufficiency 脳血管不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Embolic stroke 塞栓性脳卒中	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction 出血性脳梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic transformation stroke 卒中の出血性変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Hemiplegia 片麻痺	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lacunar infarction ラクナ梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Monoparesis 不全単麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Retinal artery occlusion 網膜動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-121　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=17		25- <30 n=24		≥30 n=24		<25 n=187		25- <30 n=154		≥30 n=107		<25 n=30		25- <30 n=5		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Subclavian artery stenosis 鎖骨下動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vertebral artery stenosis 椎骨動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Peripheral vascular VOE 末梢血管閉塞性事象	2 (11.8)	1 (5.9)	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	13 (7.0)	10 (5.3)	9 (5.8)	6 (3.9)	9 (8.4)	4 (3.7)	0	0	0	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	6 (3.2)	6 (3.2)	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (2.8)	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Intermittent claudication 間欠性跛行	0	0	0	0	0	0	5 (2.7)	2 (1.1)	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral ischaemia 末梢性虚血	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	4 (2.1)	2 (1.1)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Peripheral artery stenosis 末梢動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	3 (1.6)	2 (1.1)	0	0	3 (2.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-121　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=17		25- <30 n=24		≥30 n=24		<25 n=187		25- <30 n=154		≥30 n=107		<25 n=30		25- <30 n=5		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Peripheral vascular disorder 末梢血管障害	1 (5.9)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Extremity necrosis 四肢壊死	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Femoral artery occlusion 大腿動脈閉塞	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Splenic infarction 脾臓梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Coeliac artery occlusion 腹腔動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Embolism arterial 動脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ischaemic ulcer 虚血性潰瘍	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mesenteric occlusion 腸間膜閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-121　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=17		25- <30 n=24		≥30 n=24		<25 n=187		25- <30 n=154		≥30 n=107		<25 n=30		25- <30 n=5		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Poor peripheral circulation 末梢循環不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Thrombosis in device 医療機器関連の血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Venous VOE 静脈の血管閉塞性事象	1 (5.9)	0	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	12 (6.4)	9 (4.8)	4 (2.6)	1 (0.6)	7 (6.5)	4 (3.7)	0	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis 深部静脈血栓症	1 (5.9)	0	0	0	1 (4.2)	0	5 (2.7)	4 (2.1)	2 (1.3)	0	3 (2.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism 肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (3.7)	3 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial 表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (1.1)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Retinal vein thrombosis 網膜静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-121　難治性の Ph+白血病患者の全被験者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（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					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=17		25- <30 n=24		≥30 n=24		<25 n=187		25- <30 n=154		≥30 n=107		<25 n=30		25- <30 n=5		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	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 (%)	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 (%)	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 (%)
Embolism venous 静脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Portal vein thrombosis 門脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Retinal vein occlusion 網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Venoocclusive liver disease 静脈閉塞性肝疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.22.4 and Table 14.3.5.22.4. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted]. ＞

BMI = body mass index, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, VOE=vascular occlusive event

Note: One subject in Study AP24534-10-201 has a missing BMI.

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

表 2.7.4-122　　CP-CML 患者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Number of patients with at least 1 event	2 (18.2)	1 (9.1)	7 (43.8)	6 (37.5)	8 (50.0)	7 (43.8)	24 (25.5)	17 (18.1)	25 (24.5)	13 (12.7)	17 (23.3)	13 (17.8)	3 (23.1)	2 (15.4)	0	0	0	0
Any Arterial VOE 動脈の血管閉塞性事象	2 (18.2)	1 (9.1)	7 (43.8)	6 (37.5)	7 (43.8)	7 (43.8)	22 (23.4)	14 (14.9)	24 (23.5)	13 (12.7)	14 (19.2)	10 (13.7)	3 (23.1)	2 (15.4)	0	0	0	0
Any CardiovascularVOE 心血管閉塞性事象	0	0	7 (43.8)	5 (31.3)	5 (31.3)	5 (31.3)	8 (8.5)	6 (6.4)	12 (11.8)	8 (7.8)	6 (8.2)	4 (5.5)	2 (15.4)	2 (15.4)	0	0	0	0
Angina pectoris 狭心症	0	0	3 (18.8)	0	2 (12.5)	1 (6.3)	3 (3.2)	1 (1.1)	7 (6.9)	3 (2.9)	3 (4.1)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Acute myocardial infarction/myocardial infarction 急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)	2 (12.5)	2 (12.5)	5 (5.3)	5 (5.3)	3 (2.9)	3 (2.9)	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (15.4)	2 (15.4)	0	0	0	0
Coronary artery disease 冠動脈疾患	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (2.1)	2 (2.1)	3 (2.9)	3 (2.9)	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Myocardial ischaemia 心筋虚血	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)	2 (12.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-122　CP-CML 患者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Acute coronary syndrome 急性冠動脈症候群	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery stenosis 冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Angina unstable 不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Arteriosclerosis coronary artery 冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Arteriospasm coronary 冠動脈攣縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atrial thrombosis 心房血栓症	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-122　　CP-CML 患者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Cardiac discomfort 心不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram ST segment depression 心電図 ST 部分下降	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion 心電図 T 波逆転	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ischaemic cardiomyopathy 虚血性心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Troponin increased トロポニン増加	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Cerebrovascular VOE 脳血管閉塞性事象	0	0	2 (12.5)	1 (6.3)	2 (12.5)	2 (12.5)	9 (9.6)	2 (2.1)	12 (11.8)	5 (4.9)	6 (8.2)	3 (4.1)	1 (7.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-122　　CP-CML 患者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Cerebrovascular accident 脳血管発作	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (2.1)	0	4 (3.9)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Cerebral infarction 脳梗塞	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Transient ischaemic attack 一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (1.1)	0	2 (2.0)	0	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0
Carotid artery stenosis 頚動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Aphasia 失語症	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebral artery stenosis 大脳動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Hemiparesis 不全片麻痺	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Brain stem infarction 脳幹梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-122　CP-CML 患者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Carotid artery occlusion 頚動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebral arteriosclerosis 脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebral ischaemia 脳虚血	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebrovascular insufficiency 脳血管不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dysarthria 構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Embolic stroke 塞栓性脳卒中	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction 出血性脳梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic transformation stroke 卒中の出血性変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-122　　CP-CML 患者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	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 (%)	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 (%)	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 (%)
Hemiplegia 片麻痺	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lacunar infarction ラクナ梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Monoparesis 不全単麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Retinal artery occlusion 網膜動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Peripheral vascular VOE 末梢血管閉塞性事象	2 (18.2)	1 (9.1)	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	11 (11.7)	8 (8.5)	5 (4.9)	3 (2.9)	7 (9.6)	4 (5.5)	0	0	0	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (6.3)	0	1 (6.3)	1 (6.3)	6 (6.4)	6 (6.4)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (4.1)	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Intermittent claudication 間欠性跛行	0	0	0	0	0	0	5 (5.3)	2 (2.1)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral artery stenosis 末梢動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	2 (2.1)	0	0	3 (4.1)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-122　CP-CML 患者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Peripheral ischaemia 末梢性虚血	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0	3 (3.2)	1 (1.1)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Peripheral vascular disorder 末梢血管障害	1 (9.1)	0	2 (12.5)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Extremity necrosis 四肢壊死	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Femoral artery occlusion 大腿動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ischaemic ulcer 虚血性潰瘍	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Poor peripheral circulation 末梢循環不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Splenic infarction 脾臓梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombosis in device 医療機器関連の血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-122　　CP-CML 患者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43				AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)															
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Any Venous VOE 静脈の血管閉塞性事象	1 (9.1)	0	0	0	1 (6.3)	0	6 (6.4)	4 (4.3)	2 (2.0)	0	3 (4.1)	3 (4.1)	0	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis 深部静脈血栓症	1 (9.1)	0	0	0	1 (6.3)	0	3 (3.2)	2 (2.1)	2 (2.0)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism 肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Retinal vein occlusion 網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Retinal vein thrombosis 網膜静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-122　　CP-CML 患者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=43						AP24534-10-201 N=270						AP24534-11-106 N=17					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=11		25- <30 n=16		≥30 n=16		<25 n=94		25- <30 n=102		≥30 n=73		<25 n=13		25- <30 n=4		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Venoocclusive liver disease 静脈閉塞性肝疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.23.4 and Table 14.3.5.23.4. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-106 data extraction date: [redacted]. ＞

BMI=body mass index, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, VOE=vascular occlusive event

Note: One subject in Study AP24534-10-201 has a missing BMI.

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

表 2.7.4-123　　進行期患者におけるBMIグループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）

	AP24534-07-101 N=22						AP24534-10-201 N=179						AP24534-11-106 N=18					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=6		25- <30 n=8		≥30 n=8		<25 n=93		25- <30 n=52		≥30 n=34		<25 n=17		25- <30 n=1		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Number of patients with at least 1 event	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	5 (62.5)	4 (50.0)	16 (17.2)	11 (11.8)	9 (17.3)	6 (11.5)	9 (26.5)	3 (8.8)	2 (11.8)	1 (5.9)	0	0	0	0
Any Arterial VOE 動脈の血管閉塞性事象	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	3 (37.5)	11 (11.8)	6 (6.5)	8 (15.4)	6 (11.5)	6 (17.6)	2 (5.9)	2 (11.8)	1 (5.9)	0	0	0	0
Any Cardiovascul-arVOE 心血管閉塞性事象	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	8 (8.6)	2 (2.2)	5 (9.6)	3 (5.8)	3 (8.8)	2 (5.9)	2 (11.8)	1 (5.9)	0	0	0	0
Acute myocardial infarction/myocar-dial infarction 急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	3 (5.8)	3 (5.8)	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	0
Angina pectoris 狭心症	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	3 (3.2)	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery disease 冠動脈疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0
Acute coronary syndrome 急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-123　　進行期患者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=22						AP24534-10-201 N=179						AP24534-11-106 N=18					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=6		25- <30 n=8		≥30 n=8		<25 n=93		25- <30 n=52		≥30 n=34		<25 n=17		25- <30 n=1		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	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 (%)	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 (%)	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 (%)
Angina unstable 不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	0
Cardiac discomfort 心不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery occlusion 冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery stenosis 冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion 心電図 T 波逆転	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0
Stress cardiomyopathy ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troponin increased トロポニン増加	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-123　　進行期患者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=22						AP24534-10-201 N=179						AP24534-11-106 N=18					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=6		25- <30 n=8		≥30 n=8		<25 n=93		25- <30 n=52		≥30 n=34		<25 n=17		25- <30 n=1		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Any Cerebrovascular VOE 脳血管閉塞性事象	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (4.3)	3 (3.2)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident 脳血管発作	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0
Cerebral ischaemia 脳虚血	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aphasia 失語症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebellar infarction 小脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dysarthria 構語障害	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subclavian artery stenosis 鎖骨下動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vertebral artery stenosis 椎骨動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-123　　進行期患者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=22						AP24534-10-201 N=179						AP24534-11-106 N=18					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=6		25- <30 n=8		≥30 n=8		<25 n=93		25- <30 n=52		≥30 n=34		<25 n=17		25- <30 n=1		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Any Peripheral VOE 末梢血管閉塞性事象	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (7.7)	3 (5.8)	2 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral ischaemia 末梢性虚血	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral vascular disorder 末梢血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Coeliac artery occlusion 腹腔動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Embolism arterial 動脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Extremity necrosis 四肢壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Femoral artery occlusion 大腿動脈閉塞	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Intermittent claudication 間欠性跛行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-123　進行期患者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=22						AP24534-10-201 N=179						AP24534-11-106 N=18					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=6		25- <30 n=8		≥30 n=8		<25 n=93		25- <30 n=52		≥30 n=34		<25 n=17		25- <30 n=1		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Mesenteric occlusion 腸間膜閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Splenic infarction 脾臓梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0
Any Venous VOE 静脈の血管閉塞性事象	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	6 (6.5)	5 (5.4)	2 (3.8)	1 (1.9)	4 (11.8)	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis 深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0	2 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism 肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial 表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (2.2)	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0
Embolism venous 静脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-123　　進行期患者における BMI グループ別の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の発現例数及び発現率（AP24534-07-101 試験，AP24534-10-201 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP24534-07-101 N=22						AP24534-10-201 N=179						AP24534-11-106 N=18					
	BMI (Tertile in kg/m^2)																	
	<25 n=6		25- <30 n=8		≥30 n=8		<25 n=93		25- <30 n=52		≥30 n=34		<25 n=17		25- <30 n=1		≥30 n=0	
VOE Category 血管閉塞性事象 Preferred Term 基本語	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)	All Grad-es[a] n (%)	Grade 3/4/5[a] n (%)
Portal vein thrombosis 門脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Retinal vein thrombosis 網膜静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

＜2.7.4.7 Table 14.3.2.24.4 and Table 14.3.5.24.4. Study AP24534-07-101 and Study AP24534-10-201 data extraction date: [redacted]. Study AP24534-11-1 06 data extraction date: [redacted]. ＞

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

Note: One subject in Study AP24534-10-201 has a missing BMI.

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

(3) その他の BMI 別の解析

BMI グループ別の治験薬の総曝露量を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

BMI グループ別の重篤な TEAE を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

BMI グループ別の死亡を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

BMI グループ別の血管閉塞性事象以外の有害事象の分類（心不整脈，心不全，高血圧，肝毒性，膵炎及び膵酵素増加，出血，体液貯留，骨髄抑制，皮膚及び皮下組織障害，感染症及び寄生虫症，並びに腫瘍崩壊症候群）を試験別に付録（2.7.4.7 項）に示す。

2.7.4.5.1.6 肝障害

ポナチニブの臨床開発計画では，肝機能障害を有する患者は除外された。そのため肝機能障害を有する白血病患者におけるポナチニブの安全性は検討されなかった。肝排泄はポナチニブの主要な排泄経路である。臨床薬理試験（AP24534-[redacted]-109 試験）で，軽度，中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A，B 及び C）の白血病でない患者を対象に，ポナチニブ 30 mg 単回投与時の PK 及び安全性を健康被験者と比較した。本試験の詳細は 2.7.2「臨床薬理試験」及び 2.7.6「個々の試験のまとめ」に示す。

AP24534-[redacted]-109 試験は非盲検，単回投与，並行群間比較，非無作為化試験である。軽度，中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 及び B は各 6 例，C は 4 例）を有する患者 16 例を年齢，性別，BMI，可能な場合は喫煙状況に基づき健康被験者 8 例（肝機能障害患者 2 例につき 1 例の健康被験者）とマッチさせた。各被験者は空腹時にポナチニブ 30 mg を単回投与された。24 例が投与され，試験を終了し，評価対象とされた。その結果，ポナチニブの曝露量は，健康被験者に比べて軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）でわずかに高かったが，肝機能障害患者と健康被験者で同程度であった。これに対して，ポナチニブ及びその代謝物の AP24600 の血漿中濃度は健康被験者に比べて中等度及び重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B 及び C）で低かった。これらの結果のみでは，各重症度の肝機能障害患者でポナチニブの開始用量の調整が必要と判断できなかった。慢性肝機能障害患者のポナチニブの PK は，マッチする健康被験者に比べて臨床的に意味のある違いはみられなかった。全体的にポナチニブ 30 mg 投与は各試験の被験者で忍容性は良好であった。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）に重篤な有害事象（膵炎）が報告された。本被験者の血漿中ポナチニブ濃度は健康被験者の血漿中ポナチニブ濃度の平均値に比べて低かった。

肝機能障害患者を対象とした 30 mg を超える用量でのポナチニブ投与の検討は行われなかった。全体的に各重症度の肝機能障害患者と健康被験者の間にポナチニブの PK の大きな差はなかった。

2.7.4.5.1.7 腎障害

ポナチニブの臨床開発計画では，腎機能障害を有する患者は除外された。そのため腎機能障害を有する患者の安全性は検討されなかった。ただし，ポナチニブの主要な排泄経路は腎臓ではないことから，ポナチニブの PK に対する腎機能障害が及ぼす影響は小さいと考えられた。

2.7.4.5.1.8　内因性因子に基づく安全性の要約

年齢：

大部分の有害事象の発現率は解析した年齢グループ（65 歳未満, 65 歳以上）で同程度であった。AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では，グレード 3 以上の有害事象の発現率は，65 歳未満の被験者に比べて 65 歳以上の被験者でわずかに高かったが，AP24534-11-106 試験では各年齢グループで同程度であった。全 3 試験で，血管閉塞性事象及びグレード 3 以上の血管閉塞性事象の発現率は 65 歳未満の被験者に比べて 65 歳以上の被験者で高かった。年齢が高い被験者でグレードが高い事象の発現率が高かった理由として，年齢が高い被験者では年齢が低い被験者に比べて合併症を有する頻度が高いことが考えられた。一方，多変量解析では，年齢は，その他の因子の補整後，動脈の血管閉塞性事象の増加の有意な予測因子であった。

性別：

全 3 試験で，概して，有害事象の発現率は男性と女性で同程度であった。

BMI：

AP24534-11-106 試験ではベースライン時の BMI が 25 kg/m^2 以上の被験者は少なかった（14%）。一方，AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験では各 BMI グループに被験者は均等に分類された。大部分の有害事象の発現率は，BMI グループ間で同程度であったが，一部の有害事象には特定の傾向がみられた。AP24534-10-201 試験では，膵炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率は，BMI が高いグループで高かった。これらの傾向は進行期患者に比べて CP-CML 患者で一貫してみられた。

T315I 変異：

一部には差がみられたものの，全体的に最もよくみられた有害事象の傾向は，いずれの病期でも T315I 変異を有する被験者と抵抗性/不耐容被験者で同様であった。AP24534-10-201 試験では，血小板数減少が認められた被験者の割合は T315I 変異を有する被験者で 27%に対し，抵抗性/不耐容被験者では 51%であった。同様に AP24534-11-106 試験でも，血小板数減少が認められた被験者の割合は T315I 変異を有する被験者で 50%に対し，抵抗性/不耐容被験者では 76%であった。このような血小板数減少の発現率の違いは，CP-CML 患者と進行期患者の両方で一貫してみられた。しかし，AP24534-07-101 試験では，血小板数減少の発現率は T315I 変異を有する被験者と抵抗性/不耐容被験者で同程度であった。AP24534-10-201 試験及び AP24534-11-106 試験の CP-CML 患者で, 好中球数減少の発現率は抵抗性/不耐容被験者に比べて T315I 変異を有する被験者で低かった。AP24534-07-101 試験の CP-CML 患者では，好中球数減少の発現率は T315I 変異を有する被験者と抵抗性/不耐容被験者で同程度であった。AP24534-10-201 試験の進行期患者では，好中球数減少の発現率は抵抗性/不耐容被験者に比べて T315I 変異を有する被験者で低かった。AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験の進行期患者では，T315I 変異を有する被験者と抵抗性/不耐容被験者との間にこのような差はみられなかった。

人種：

AP24534-10-201 試験の外国人患者に比べて，AP24534-11-106 試験の日本人患者で発現率が 10%以上高かった TEAE の大部分が臨床検査値の変化に関連する有害事象であった。これには，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及び白血球数減少が含まれた。その他の有害事象のうち，AP24534-10-201 試験の外国人患者に比べて，AP24534-11-106 試験の日本人患者で発現率が 10%以上高かった事象は，発熱，高血圧及び発熱性好中球減少症を含むバイタルサインの変化であった。AP24534-10-201 試験の外国人患者に比べて，AP24534-11-106 試験の日本人患者で発現率が 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的な有害事象であった。

肝及び腎障害：

ポナチニブの臨床開発計画では，肝機能障害を有する患者は除外された。そのため肝機能障害を有する白血病患者におけるポナチニブの安全性は検討されなかった。肝機能障害患者を対象とした 30 mg を超える用量でのポナチニブ投与の検討は行われなかった。全体的に各重症度の肝機能障害患者と健康被験者の間にポナチニブの PK の大きな差はなかった。

ポナチニブの臨床開発計画では，腎機能障害を有する患者は除外された。そのため腎機能障害を有する患者におけるポナチニブの安全性は検討されなかった。

2.7.4.5.2　外因性因子

(1)　食事の影響

AP24534-11-102 試験の主要目的は，ポナチニブ単回経口投与時の相対的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空腹時条件と比較評価することであった（2.7.6「個々の試験のまとめ」AP24534-11-102 試験）。本試験は，健康成人を対象とした単回投与，非盲検，3 期，6 シークエンスクロスオーバー試験であった。ポナチニブ 45 mg を単回経口投与した。

24 例の健康被験者が組み入れられ，22 例が全 PK 比較の評価対象とされた。投与条件（食事の有無又は食事の種類）にかかわらず，血漿中ポナチニブ濃度の平均値は投与約 5～6 時間後に最高血中濃度（C_{max}）に到達した。3 つの投与条件（食事の有無又は食事の種類）で，吸収又は分布プロファイルに意味のある差はみられなかった。すべての比較で，平均値の比の 90%信頼区間（CI）は，ポナチニブ単回投与時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がないことを示す 80%～125%の範囲内にあった。本試験の結果，ポナチニブ 45 mg 単回投与時の相対的バイオアベイラビリティは投与 30 分以内の高脂肪食及び低脂肪食摂取の影響を受けないことが示された。これらの結果により，ポナチニブは食事の影響を受けないで投与できると考えられた。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

2.7.4.5.3.1　薬物相互作用を検討した試験

(1)　CYP3A4 に関する相互作用

CYP3A4 はポナチニブ代謝にかかわる酵素として特定された。健康被験者を対象に，ポナチニブの PK に対する CYP3A4 阻害薬（AP24534-11-103 試験）又は誘導薬（AP24534-12-107 試験）の影響を評価する 2 試験が行われた。これら試験の成績の詳細は 2.7.2「臨床薬理試験」及び 2.7.6「個々の試験のまとめ」に示す。

AP24534-11-103 試験の主要目的は，健康被験者を対象にポナチニブ単回投与時の PK プロファイルに対するケトコナゾール反復投与の併用の影響を評価することである（2.7.6「個々の試験のまとめ」AP24534-11-103 試験）。ケトコナゾールは *in vitro* 及び *in vivo* で CYP3A4 を選択的に阻害する広いスペクトラムを有する抗真菌薬である。本試験は，健康被験者を対象とした非盲検，無作為化，2 期，2 シークエンスクロスオーバー試験であった。

2 投与群で最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は，投与 6 時間後であり，同じであった。C_{max} の幾何平均は，ポナチニブ単回投与で 16.08 ng/mL，ポナチニブとケトコナゾールの併用投与で 23.59 ng/mL であった。0 時間から最終測定時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び 0 時間から無限大時間までの濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の幾何平均は，ポナチニブ単回投与で 413.5 h•ng/mL 及び 472.2 h•ng/mL，ポナチニブとケトコナゾールの併用投与で 700.7 h•ng/mL 及び 785.3 h•ng/mL であり，併用投与により増加した。$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均の比から，併用投与によりポナチニブの曝露量は，それぞれ 78%，70%及び 47%増加した。CYP3A4 代謝物である AP24567 の血漿中 C_{max} 及び AUC は, ケトコナゾール併用時に約 70%減少した。全体的に，本試験でポナチニブ及び CYP3A4/5 代謝物 AP24567 の相対的バイオアベイラビリティに対するケトコナゾール併用投与の統計学的に有意で中等度の影響が示された。CYP3A4 阻害薬の併用は血漿中ポナチニブ濃度の上昇を引き起こす可能性があり，注意が必要であると考えられた。

AP24534-12-107 試験は，健康被験者を対象にポナチニブ 45 mg 単回経口投与時の PK に対する CYP3A4 誘導薬であるリファンピシン 600 mg 反復経口投与の影響を評価するために実施した（2.7.6「個々の試験のまとめ」AP24534-12-107 試験）。本試験は 2 期，順序固定，クロスオーバー，非盲検，非無作為化試験であった。血漿中ポナチニブ濃度は多相性の消失を示し，ポナチニブの終末相の消失はリファンピシン併用投与によりわずかに速くなった。ポナチニブとリファンピシンの併用投与では，t_{max} の中央値に変化はなかった。ポナチニブ単独投与とポナチニブとリファンピシンの併用投与のいずれも，投与から約 6 時間後に C_{max} に達した。ポナチニブの C_{max} の幾何平均は，ポナチニブ単独投与で 53.96 ng/mL，ポナチニブとリファンピシンの併用投与で 31.29 ng/mL であり，リファンピシンとの併用投与により約 42%減少した。ポナチニブの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は，ポナチニブ単独投与でそれぞれ 1182 h•ng/mL 及び 1362 h•ng/mL，ポナチニブとリファンピシンの併用投与でそれぞれ 479.5 h•ng/mL 及び 510.1 h•ng/mL であり，ポナチニブ単独投与に比べて，ポナチニブとリファンピシンの併用投与で減少した。その減少率は AUC_{0-t} で約 59%，$AUC_{0-\infty}$ で約 62%であった。ポナチニブの消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均は，ポナチニブ単独投与で 26.6 時間，ポナチニブとリファンピシンの併用投与で 19.2 時間であり，ポナチニブとリファンピシンの併用投与で短かった。AP24567 濃度は，単独投与及び併用投与のいずれも投与から約 5 時間後に C_{max} に達した。AP24567 の C_{max} の幾何平均は，ポナチニブ単独投与で 2.257 ng/mL, ポナチニブとリファンピシンの併用投与で 7.276 ng/mL であった（約 222%の増加）。AP24567 の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は，ポナチニブ単独投与でそれぞれ 47.82 h•ng/mL 及び 60.08 h•ng/mL，ポナチニブとリファンピシンの併用投与でそれぞれ 102.2 h•ng/mL 及び 115.9 h•ng/mL であり，ポナチニブ単独投与に比べて，ポナチニブとリファンピシンの併用投与で増加した。その増加率は AUC_{0-t} で約 114%，$AUC_{0-\infty}$ で約 93%であった。単独投与及び併用投与のいずれも，AP24567 の曝露量はポナチニブに比べて顕著に低かった。全体的に，本試験により，

リファンピシンとの併用投与がポナチニブの PK に対し，統計学的及び臨床的に意味のある影響を与えることが示された。ポナチニブの曝露低下によるリスクをベネフィットが上回らない限り，CYP3A4 の強力な誘導薬をポナチニブと併用投与することは避けるべきと考えられた。

(2) プロトンポンプ阻害薬

ポナチニブは *in vitro* で pH 依存性の水溶性を示す。pH の上昇に伴い，ポナチニブの溶解度は低下することから，H2 拮抗薬及びプロトンポンプ阻害薬のような胃内 pH に影響する薬物の併用投与はポナチニブの吸収に影響することが考えられる。AP24534-12-108 試験は，健康被験者を対象にポナチニブ単回投与時の 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の反復投与の併用の影響を評価するようデザインされた（2.7.6「個々の試験のまとめ」AP24534-12-108 試験）。本試験は，非盲検，2 期，順序固定クロスオーバー試験であった。血漿中ポナチニブ濃度は多相性の消失を示し，ポナチニブの終末相の消失はランソプラゾール併用投与の影響を受けなかった。ポナチニブの t_{max} の中央値は，ポナチニブ単独投与と比べランソプラゾールとの併用投与で 1 時間延長し，C_{max} はポナチニブ単独投与で約 5 時間後，ランソプラゾールとの併用投与で約 6 時間後に認められた。ポナチニブの C_{max} の幾何平均は，ポナチニブ単独投与で 53.96 ng/mL，ポナチニブとランソプラゾールの併用投与で 40.67 ng/mL であり，ランソプラゾールとの併用投与により 25%減少した。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は，ポナチニブ単独投与でそれぞれ 1089 h•ng/mL 及び 1222 h•ng/mL，ポナチニブとランソプラゾールの併用投与でそれぞれ 1010 h•ng/mL（幾何平均の比 92.77）及び 1153 h•ng/mL（幾何平均の比 94.33）であり，ポナチニブ単独投与に比べて，ポナチニブとランソプラゾールの併用投与でわずかに減少した。ポナチニブの $t_{1/2}$ の平均値及び中央値は，単独投与及び併用投与のいずれも同程度であった。

本試験の結果，ポナチニブの C_{max} 及び t_{max} に対してランソプラゾール併用投与の統計学的に有意な影響がみられた。しかし，吸収関連パラメータのこれらの変化により，2 投与間のポナチニブの血漿中総曝露量又は $t_{1/2}$ に変化はみられなかった。血漿中総曝露量の減少を伴わないポナチニブ C_{max} の軽度の減少は，臨床的安全性及び有効性に関して重要ではないと考えられる。そのため，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投与することができると考えられた。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠女性におけるポナチニブ投与の結果は得られていない。動物における試験で生殖毒性がみられたが，ヒトにおけるリスクは不明である。

ヒトの授乳による乳汁中にポナチニブが分泌されるか不明である。得られた PD 及び毒性学的データでは，ヒト授乳による乳汁中への分泌の可能性を除外できないと考えられる。

2.7.4.5.5 過量投与

意図しないポナチニブ過量投与が臨床試験で報告された。2 例における 165 mg 単回投与及び推定される 540 mg 投与により臨床的に重要な有害作用は報告されなかった。90 mg/日の 12 日間反復投与後，肺炎，全身炎症性反応，心房細動，並びに症候性，中等度の心嚢液貯留の有害事象が報告された。投与は中断され，事象は消失し，ポナチニブ 45 mg で投与再開した。

2.7.4.5.6　　薬物乱用

生化学及び薬理学的性質及び作用機序に基づき，ポナチニブの乱用の可能性はないと考えられる。

2.7.4.5.7　　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を検討する試験は，ポナチニブが分類される薬物では該当しない。病勢の進行又は有害事象による投与中止が行われたが，投与中止により発現が予測される有害事象はなかった。

2.7.4.5.8　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対するポナチニブの影響は特に検討されなかった。

2.7.4.6　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，その後，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 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。市販後使用期間中に「可能性のあるリスク」及び「特定されたリスク」が確認され，規制当局及び Ariad 社により措置がとられた（2.7.4.6.4.1 項及び 2.7.4.6.4.2 項参照）。

ポナチニブの直近の市販後使用の要約は，2014 年 6 月 14 日から 2014 年 12 月 13 日までの報告が含まれる PSUR 3 版に示され（実際の PSUR はモジュール 5 に示す），本内容を 2.7.4.6.1 項に示し，先行する PSUR での重要な「特定されたリスク」は 2.7.4.6.2 項に示す。

2.7.4.6.1　市販後使用の曝露量

PSUR 3 版の時点で，ポナチニブは米国及び欧州で販売されていた。ポナチニブが承認された他の地域では販売されていなかった。ポナチニブの市販後使用には，市販薬及び expanded access program によるものが含まれた。PSUR 3 版に示された米国及び欧州の市販後曝露量の要約を表 2.7.4-124 に示す。これには，2013 年後期の米国における販売中止期間中にポナチニブの使用を可能にさせた（2.7.4.1.1.9 項）米国及び欧州におけるポナチニブの市販薬使用及び米国における single patient IND（sIND）によるデータが含まれている。コンパッショネートユース/expanded access program，named patient program（NPP）及び sIND から得られた市販後データの要約を表 2.7.4-125 に示す。sIND 及びコンパッショネートユース/expanded access program では重複する市販薬曝露量は不明である。患者数は不明であるが，米国において市販薬を使用していた患者は，米国におけるポナチニブの販売中止後に sIND に移行され，その後，市販薬に再び戻された。

市販後の安全性データの解析で，ポナチニブへの曝露量はいくつかの方法により定量化した。

1)　ポナチニブに曝露された患者数

2)　曝露の人年（1 人年の曝露量は 1 年投与の 1 例又は各 1 ヵ月投与の 12 例に相当する）

被験者の曝露量は全体及び地域（米国，欧州，又は個々の欧州の国）別に評価した。

表 2.7.4-124　　市販後の期間及びポナチニブの蓄積曝露量

	直近の PSUR（調査期間：2014 年 6 月 14 日～2014 年 12 月 13 日）の人年（PSUR 3 版）	先行する PSUR（調査期間：2013 年 12 月 14 日～2014 年 6 月 13 日）の人年（PSUR 2 版）	蓄積された（調査期間：2012 年 4 月 27 日～2014 年 12 月 13 日）人年（PSUR 1～3 版）
米国，市販薬使用	208.2	103.4	560.6
欧州（スイスを含む），市販薬使用	165.2	105.6	315.8
米国 sIND[a, b]	0	24.4	39.4
総曝露量	373.4	233.4	915.8

sIND = single patient investigational new drug, PSUR = 市販後安全性定期報告

a 販売中止期間中に sIND で投与を継続/開始した患者。これらの患者は，2014 年 1 月 20 日より後は市販薬の投与に戻された。

b AP24534-10-201 試験における曝露期間のデータを用いて推定した。

expanded access program，フランスの AP24534-[redacted]-903 試験，ベルギーの AP24534-[redacted]-904 試験，米国の AP24534-[redacted]-901 試験，NPP 及び sIND に含まれた患者数の要約を表 2.7.4-125 に示す。2013 年 11 月から 2014 年 1 月の米国における販売中止に伴う sIND は 305 例であった。これには米国における販売中止前に市販薬を投与された患者，中止期間中に投与開始した患者，中止期間中に投与中止した患者，並びに市販再開後に市販薬投与を継続した患者が含まれる。expanded access program に含まれた患者の曝露データは得られなかったため，市販以外の方法で入手したポナチニブを投与された患者数のみを示す。

表 2.7.4-125　　ポナチニブの蓄積曝露量（2012 年 4 月 27 日～2014 年 12 月 13 日）（その他，市販以外の方法で入手）

出典	ポナチニブ投与患者数
Expanded Access Patients	
AP24534-[redacted]-901	175
AP24534-[redacted]-903	152
AP24534-[redacted]-904	31
NPP[a]	738
sIND[b]	305
合計	1401

sIND = single patient investigational new drug, NPP = named patient program

a 米国で承認前に開始された NPP，sIND（米国）及びイタリアで AP24534-[redacted]-902 試験の expanded access program に含まれた患者

b 2013 年 11 月から 2014 年 1 月に行われた販売中止に伴う米国の sIND

2.7.4.6.2　PSUR 3 版における新たな重要な特定されたリスク

PSUR 3 版の市販後調査期間中に，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肝毒性が重要な「特定されたリスク」として確認された。

(1) 高血圧

高血圧はポナチニブ投与でみられる既知の有害事象で，企業中核データシート（CCDS）の副作用（adverse reaction）の項，並びに警告及び使用上の注意の項に記載された。CCDS では，副作用（adverse reaction）は有害かつ意図されないもので，疾病の予防，診断又は治療，若しくは生理学的機能の改善のために，ヒトに通常投与される用量で発現する薬物反応と定義された。市販後状況下，重篤な高血圧（高血圧クリーゼを含む）の報告が継続してみられたことから，Ariad 社は安全性データベース及びその他の資料の包括的なレビューを行い，高血圧を医薬品リスク管理計画（RMP）における重要な「特定されたリスク」として注視すべきか検討した。臨床試験及び市販後成績（2014 年 10 月 31 日まで）において高血圧及び高血圧クリーゼについて評価したすべてのデータを要約した（PSUR 3 版 Appendix 1.1）。なお，Ariad 社による臨床試験では，高血圧クリーゼ/高血圧緊急症の発現率は低かった（1%未満）。Ariad 社は，高血圧クリーゼは CCDS に含めるべきと判断し，併せて高血圧は RMP の重要な「特定されたリスク」に含めることとした。

(2) 網膜血管閉塞性事象

網膜血管閉塞性事象は，ポナチニブ投与でみられる既知の有害事象で，CCDS の副作用（adverse reaction）の項に記載された。しかし，網膜血管閉塞性事象は CCDS の警告及び使用上の注意には記載されなかった。また，CCDS に網膜血管閉塞性事象の視力に対する影響に関する記載もなかった。網膜血管事象は RMP における重要な「可能性のあるリスク」に含まれた。その後，Ariad 社は網膜血管事象に伴う視力障害のいくつかの報告を受けた。そのため，安全性データベース及びその他の資料の包括的なレビューを行った。2014 年 10 月 31 日時点で臨床試験及び市販後成績から得られた網膜血管事象の症例，及びこれらの事象に伴う視力喪失の評価を要約した（PSUR 3 版 Appendix 1.2）。なお，Ariad 社による臨床試験では，網膜血管事象に伴う視力喪失の発現率は低かった（1%未満）。PSUR 3 版では，市販後状況下で網膜血管閉塞性事象により失明に至った症例（[redacted]IT003874）が追加報告された。視力喪失を伴う網膜血管事象を CCDS の警告及び使用上の注意に含め，網膜血管事象を重要な「特定されたリスク」（重要な「可能性のあるリスク」からの変更）として RMP の「血管閉塞性事象」の項に記載すべきと Ariad 社は判断した。

(3) 肝毒性

肝機能検査異常は，ポナチニブ投与でみられる既知の有害事象である。そのため，CCDS の副作用（adverse reaction），並びに警告及び使用上の注意の項に記載された。しかし，肝不全（致死的な事象を含む）は CCDS の副作用（adverse reaction），並びに警告及び使用上の注意の項に記載されなかった。肝機能検査異常は RMP の重要な「特定されたリスク」に含まれたが，肝毒性（致死的な事象を含む）は含まれなかった。

進行期の消化管間質性腫瘍患者を対象とした Ariad 社による第 II 相臨床試験（AP24534-[redacted]-202 試験）では，報告期間中に Ariad 社は致死的な肝不全の症例の報告を受けた。Ariad 社は安全性データベース及びその他の資料の包括的なレビューを行い，肝不全（致死的な事象を含む）を CCDS に含めるべきか，さらに本リスクにより RMP の肝機能検査異常の項の修正を必要とする

か検討した。臨床試験及び市販後成績で報告を受けた肝事象の症例（致死的な事象を含む）を要約した（PSUR 3 版 Appendix 1.3）。なお，Ariad 社により実施された臨床試験において，致死的な肝毒性の発現率は低かった（1%未満）。現時点までに報告された致死的な肝不全 2 例はいずれも臨床試験［国内第 I 相試験（AP24534-11-106 試験）及び消化管間質性腫瘍患者を対象とした第 II 相試験（AP24534-[redacted]-202 試験）］で報告された。

2.7.4.6.3　先行する PSUR における新たな重要な特定されたリスク

PSUR 2 版（調査期間 2013 年 12 月 14 日～2014 年 6 月 13 日）及び PSUR 1 版（調査期間 2012 年 4 月 27 日～2013 年 12 月 13 日）をモジュール 5 に含めた。PSUR 2 版の調査期間中に，新たな重要な「特定されたリスク」は確認されなかった。

PSUR 1 版の調査期間中に，重要な「特定されたリスク」として，膵炎，骨髄抑制，感染，皮膚反応，肝機能検査異常，浮腫及び体液貯留，心不全/左室機能不全が確認された。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。AP24534-07-101 試験及び AP24534-10-201 試験の継続的な解析の結果，心血管，脳血管及び末梢血管の有害事象を含む動脈の血管閉塞性事象の発現の蓄積がみられ，これらの事象の発現率は NDA 及び MAA の時点で最初にみられたものに比べて追跡調査期間の延長に伴い高くなった。AP24534-10-201 試験の重篤な動脈の血管閉塞性事象の蓄積発現率は，試験継続した被験者の追加の曝露期間 13 ヵ月で上昇した。投与期間で補正した場合の動脈の血管閉塞性事象の発現率はオリジナルの解析で 100 人年あたり 10.0 件，アップデートした解析では 100 人年あたり 9.6 件であり，上昇しなかった。しかし，ポナチニブ投与患者の重篤な動脈の血管閉塞性事象の発現率は，米国の添付文書に最初に示した追跡調査期間 11 ヵ月で 8.0%に対し，追跡調査期間の中央値 24 ヵ月で 11.8%であった。

2.7.4.6.4　規制措置の概要

市販後使用の調査期間中，ポナチニブの臨床開発計画，主に継続中の第 I 相試験（AP24534-01-101 試験）及び継続中の第 II 相試験（AP24534-10-201 試験）から，Ariad 社は安全性データの包括的な解析を継続して実施した。本解析の結果，いくつかの重篤な治験薬投与下で発現した動脈の血管閉塞性事象及び静脈の血管閉塞性事象が確認された。しかしこれらの事象の多くは，過去の心筋梗塞，冠動脈疾患，アンギナ，脳卒中，一過性脳虚血発作，高血圧，糖尿病，高脂血症及び喫煙を含む既存のリスク因子により交錯され，大部分は治験責任医師によりポナチニブとの因果関係をなしと判定された。投与期間で補正した場合，臨床試験における事象の発現率は上昇しなかったが，ポナチニブの臨床開発計画の追跡調査及び市販成績の拡大に伴い，Ariad 社はこれら事象を継続して観察している。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の期間中，安全性事由から Ariad 社及び/又は規制当局により以下の措置がとられた。

2.7.4.6.4.1　米国の承認後の規制措置

[redacted] 年 [redacted] 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使用上の注意をアップデートし，神経障害及び眼毒性に関する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，リスク評価・リスク緩和戦略（REMS）とともに米国添付文書を改訂する間に Ariad 社はポナチニブの販売を一時的に中止することを要請された。また，FDA による要請への対応として，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 月に米国にて販売が再開された。2014 年 12 月に承認された添付文書，REMS 及び市販後要件のすべての変更の要約を表 2.7.4-126 に示す。

表 2.7.4-126　　米国における添付文書，REMS プログラム及び市販後要件の変更

米国の添付文書	米国の添付文書の以下項目の変更： ・ Boxed Warning：心不全を含む血管閉塞性事象の情報のアップデート ・ 効能・効果：適応を変更 ・ 用法・用量：3 ヵ月以内に奏効が得られなかった場合に投与中止，CP-CML 患者では MCyR に到達した場合に減量の推奨を含む変更 ・ 警告及び使用上の注意：血管閉塞性事象，心不全及び高血圧の情報のアップデート，神経障害（neuropathy）及び眼毒性に関する新たな警告の追加
REMS	情報伝達計画： ・ 改訂された適応を処方者に通知 ・ ポナチニブ投与による血管閉塞性事象及び血栓塞栓症の重篤なリスクを処方者に通知
市販後要件	・ 市販後要件 1：すべての血管閉塞性事象の処置及び転帰並びにリスク因子を評価する臨床試験及びすべての市販後成績からのデータに関するファーマコビジランス試験 o 最終報告：2017 年 12 月 ・ 市販後要件 2：抗凝固薬又は抗血小板薬の併用の有り又はなしでポナチニブを投与したときの血管閉塞性事象の発現率及びリスク因子を評価するプロスペクティブな観察試験 o 最終報告：2019 年 6 月 ・ 市販後要件 3：第 I 相及び第 II 相臨床試験に組み入れられた全患者の長期の追跡調査 o 最終報告：2017 年 3 月 ・ 市販後要件 4：第 III 相臨床試験の最終報告の提出 o 最終報告：2014 年 3 月 ・ 市販後要件 5：第 I 相，第 II 相及び第 III 相臨床試験の統合された安全性データ及び要約を作成及び提出 o 最終報告：2014 年 4 月 ・ 市販後要件 6：ポナチニブの用量範囲の安全性を特定する無作為化，複数投与群の試験の実施 o 最終報告：2019 年 6 月

2.7.4.6.4.2　欧州の承認後の規制措置

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，欧州委員会は規制 No 726/2004 の第 20 条に基づく付託手続き（referral procedure）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 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の欧州医薬品庁（EMA）の Pharmacovigilance Review and Assessment Committee（PRAC）会議で正式に開始された。Ariad 社に対する一連の質問の後，PRAC は第 20 条に基づく付託手続きを完了し，製品情報の改訂及びリス

ク最小化策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付けた（表 2.7.4-127）。

表 2.7.4-127　　欧州における製品情報の改訂及びリスク最小化策

製品情報の改訂	· 心血管状態を評価し，適宜，代替治療を考慮することを推奨する改訂 · 用量減量に関する最新データを医師に提供するため，MCyR を達成した CP-CML 患者における用量減量後の安全性及び有効性データを追記 · 血液学的奏効が 3 ヵ月目までに認められなかった場合は投与中止 · 高血圧，心不全，抗凝固薬の出血リスクについての警告を追加 · 副作用（adverse reactions）に関する情報の更新
リスク最小化策	モニタリング又は用量調整（又はその両方）が推奨される重要な医学的リスク, モニタリング及び用量調整又は投与中止に基づく有害事象の管理に関する指示, 並びに用量と血管閉塞性事象リスクとの関係に関するデータを明確に示した，医療従事者向け教育資材

2.7.4.6.5　　市販後データの要約

全体的に，直近の PSUR に含まれる安全性及び有効性データのレビューに基づき，推奨された使用条件で，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，TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の Ph+ ALL，若しくは T315I 変異を有する成人患者において，CML 又は Ph+ ALL に対する治療にポナチニブのベネフィット−リスク比は良好であると Ariad 社は判断した。

血管閉塞性事象のリスクを更に特定し，市販状況下でのポナチニブの安全性を確保するための評価を実施している。これらには REMS 及びリスク最小化策，臨床試験及び市販後成績を含むファーマコビジランス試験が含まれ，観察試験及び無作為化用量設定臨床試験でポナチニブの安全性を特定するよう試みられている。

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）

2.7.5 参考文献

大塚製薬株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 2.7.1 章の参考文献

なし

2.7.5.2 2.7.2 章の参考文献

1. Bjornsson TD, Wagner JA, Donahue SR, et al. A review and assessment of potential sources of ethnic differences in drug responsiveness. J Clin Pharmacol 2003 Sep;43(9)943-67.
2. Yasuda SU, Zhang L, and Huang SM. The role of ethnicity in variability in response to drugs: focus on clinical pharmacology studies. Clin Pharmacol Ther 2008 Sep;84(3) 417-23. doi: 10.1038/clpt.2008.141. Epub 2008 Jul 9.

2.7.5.3 2.7.3 章の参考文献

1. Deininger MWN, Goldman J, Melo J. The Molecular Biology of Chronic Myeloid Leukemia. Blood. 2000;96:3343-3356.
2. Pinilla-Ibarz J, Bello C. Modern approaches to treating chronic myelogenous leukemia. Curr Oncol Rep. 2008 Sep;10(5):365-71.
3. 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.
4. National Cancer Institute. Adult acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ)2011; Available at http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/Patient/page1/AllPages/Print. [Accessed 23 April 2012].
5. 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.
6. 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.
7. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. Blood. J Clin Oncol. 2009;27(35):6041-51.
8. Padmanabhan S, Ravella 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.
9. 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.
10. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PE, Enrico A, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. Haematologica. 2010 Feb;95(2):232-40.
11. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med. 2002 Feb 28;346(9):645-52.
12. Cross NCP, White HE, Muller MC, et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. Leukemia 2012, 1-4.
13. Cortes J, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Long-Term follow-up of Ponatinib Efficacy and Safety in the Phase 2 PACE Trial. Presented at the 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), December 6-9, 2014, San Francisco, California. Abstrat 3135.

2.7.5.4 2.7.4 章の参考文献

なし