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）

2.7.6 個々の試験のまとめ

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

2.7.6 個々の試験のまとめ 4

2.7.6.1 ポナチニブの食事の影響（外国人：AP24534-11-102 試験，添付資料番号 5.3.1.1-1） 9

2.7.6.2 ポナチニブの生物学的同等性（外国人：AP24534-[redacted]-111 試験，添付資料番号 5.3.1.2-1 参考資料） 23

2.7.6.3 ポナチニブの生物学的同等性（外国人：AP24534-14-112 試験，添付資料番号 5.3.1.2-2 参考資料） 36

2.7.6.4 ポナチニブの生物学的同等性（外国人：AP24534-[redacted]-114 試験，添付資料番号 5.3.1.2-3） 48

2.7.6.5 ポナチニブの吸収，代謝及び排泄（外国人：AP24534-11-104 試験，添付資料番号 5.3.3.1-1） 61

2.7.6.6 ポナチニブの薬物動態に対するケトコナゾール併用の影響（外国人：AP24534-11-103 試験，添付資料番号 5.3.4.1-1） 73

2.7.6.7 ポナチニブの薬物動態に対するリファンピシン併用の影響（外国人：AP24534-12-107 試験，添付資料番号 5.3.4.1-2） 85

2.7.6.8 ポナチニブの薬物動態に対するランソプラゾール併用の影響（外国人：AP24534-12-108 試験，添付資料番号 5.3.4.1-3） 99

2.7.6.9 ポナチニブの薬物動態に対する肝機能障害の影響（外国人：AP24534-[redacted]-109 試験，添付資料番号 5.3.4.1-4） 113

2.7.6.10 CP-CML（慢性期慢性骨髄性白血病）患者を対象とした第Ⅲ相試験（外国人：AP24534-12-301 試験，添付資料番号 5.3.5.2-1） 127

2.7.6.11 難治性又は進行性の慢性骨髄性白血病（CML）及びその他の血液悪性疾患を有する患者を対象とした用量漸増試験（外国人：AP24534-07-101 試験，添付資料番号 5.3.5.2-2） 190

2.7.6.12 慢性骨髄性白血病（CML）患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）患者を対象とした非盲検試験（日本人：AP24534-11-106 試験，添付資料番号 5.3.5.2-3） 249

2.7.6.13 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 変異を有する慢性骨髄性白血病（CML）患者及びフィラデルフィア染色体陽性（Ph+）急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした非盲検試験（外国人：AP24534-10-201 試験，添付資料番号 5.3.5.2-4） 360

付録 治験薬と関連のある重篤な有害事象及び治験薬と関連のある死亡が認められた被験者の叙述 482

AP24534-07-101 試験.....482
AP24534-11-106 試験.....724
AP24534-10-201 試験.....785

2.7.6　個々の試験のまとめ

本項に要約した臨床試験の一覧表を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表

試験の種類（資料の取扱い）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	被験者（健康成人・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
生物薬剤学試験								
AP24534-11-102 評価資料 実施地域：外国	5.3.1.1-1	食事の影響	ポナチニブ経口投与の相対的なバイオアベイラビリティ及び PK に対する高脂肪食及び低脂肪食の影響を検討した，第 I 相，単回投与，無作為化，非盲検，3 期クロスオーバー試験	空腹時，低脂肪食摂取後又は高脂肪食摂取後に 45 mg を単回投与	24 例	健康被験者	1 日	終了
AP24534-[redacted]-111 参考資料 実施地域：外国	5.3.1.2-1	生物学的同等性	健康成人被験者を対象とした，*in vitro* での溶出が異なるポナチニブ錠の 2 ロットを比較する単回投与生物学的同等性試験	ポナチニブ 2 ロットの 45 mg 単回投与	46 例	健康被験者	1 日	終了
AP24534-14-112 参考資料 実施地域：外国	5.3.1.2-2	生物学的同等性	健康成人被験者を対象に 30 mg 錠 1 錠と 15 mg 錠 2 錠を比較する単回投与生物学的同等性試験	30 mg 錠 1 錠又は 15 mg 錠 2 錠のポナチニブ単回投与	64 例	健康被験者	1 日	終了
AP24534-[redacted]-114 評価資料 実施地域：外国	5.3.1.2-3	生物学的同等性	健康成人被験者を対象に 45 mg 錠 1 錠と 15 mg 錠 3 錠を比較する単回経口投与生物学的同等性試験	45 mg 錠 1 錠又は 15 mg 錠 3 錠のポナチニブ単回投与	36 例	健康被験者	1 日	終了
臨床薬物動態試験								
AP24534-11-104 評価資料 実施地域：外国	5.3.3.1-1	ADME	[^{14}C]ポナチニブを経口単回投与したときの ADME を評価した，第 I 相，非盲検，マスバランス試験	[^{14}C]ポナチニブ 45 mg 単回投与	6 例	健康被験者	1 日	終了
臨床薬理学試験								
AP24534-11-103 評価資料 実施地域：外国	5.3.4.1-1	薬物相互作用	ケトコナゾールを反復投与したときのポナチニブの PK に対する影響を評価した，第 I 相，非盲検，無作為化，2 期クロスオーバー試験	ポナチニブ：1 日目に 15 mg を単回投与 ケトコナゾール：-1～4 日目に 400 mg を投与	23 例	健康被験者	1 日	終了

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の取扱い）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	被験者（健康成人・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
AP24534-12-107 評価資料 実施地域：外国	5.3.4.1-2	薬物相互作用	リファンピシンを反復投与したときのポナチニブ PK に対する影響を評価した，第 I 相，非盲検，非無作為化試験	ポナチニブ：45 mg 単回投与を 2 回（1 日目に単独投与，14 日目にリファンピシンと併用投与） リファンピシン：8 日目～16 日目に 600 mg 投与	20 例	健康被験者	第 1 期（リファンピシンの投与なし）：4 日間 第 2 期：9 日間 いずれの投与期もポナチニブの投与は 1 日のみとした。	終了
AP24534-12-108 評価資料 実施地域：外国	5.3.4.1-3	薬物相互作用	ランソプラゾールを反復投与したときのポナチニブ PK に対する影響を評価した，第 I 相，非盲検，非無作為化試験	ポナチニブ：45 mg 単回投与を 2 回（1 日目に単独投与，15 日目にランソプラゾールと併用投与） ランソプラゾール：60 mg 投与（14 日目に単独投与，15 日目にポナチニブと併用投与）	20 例	健康被験者	第 1 期：4 日間 第 2 期：5 日間 いずれの投与期もポナチニブの投与は 1 日のみとし，ランソプラゾールの投与は投与期 2 の 2 日間とした。	終了

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の取扱い）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	被験者（健康成人・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
AP24534-[redacted]-109 評価資料 実施地域：外国	5.3.4.1-4	肝機能障害患者に対する影響	ポナチニブ 30 mg 投与時の PK について慢性肝障害患者と健康被験者で比較検討した，第 I 相，非盲検，単回投与，非無作為化試験	ポナチニブ 30 mg の単回投与	24 例	健康被験者及び肝障害患者	1 日	終了
有効性及び安全性試験								
AP24534-12-301 参考資料 実施地域：外国	5.3.5.2-1	有効性及び安全性，第 III 相	イマチニブを対照とした，ポナチニブ 1 日 1 回投与での無作為化，非盲検試験	ポナチニブ：45 mg 1 日 1 回投与 イマチニブ：400 mg 1 日 1 回投与	無作為化例数：307 例（ポナチニブ群 155 例，イマチニブ群 152 例） 投与例数：306 例（ポナチニブ群 154 例，イマチニブ群 152 例）	CP-CML 新規診断患者	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	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験中止
AP24534-07-101 評価資料 実施地域：外国	5.3.5.2-2	有効性及び安全性，第 I 相	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	2～60 mg 1 日 1 回投与	81 例（Ph+ 患者：65 例）	難治性又は進行性 CML，Ph+ ALL，AML，MDS，MM，MPS	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	組み入れ終了，投与及び追跡調査は継続中

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の取扱い）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	被験者（健康成人・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
AP24534-11-106 評価資料 実施地域：日本	5.3.5.2-3	有効性及び安全性，第 I/II 相	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	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	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	病勢進行，有害事象，同意撤回又は医師の判断による投与中止となるまで最大 60 ヵ月間投与継続	組み入れ終了，投与及び追跡調査は継続中
AP24534-10-201 評価資料 実施地域：外国	5.3.5.2-4	有効性及び安全性，第 II 相	ポナチニブ 1 日 1 回投与での第 II 相，単一群，非盲検試験	45 mg 1 日 1 回投与	449 例	ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容を示す若しくは T315I 変異を有する CP，AP，BP-CML 患者又は Ph+ ALL 患者	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	組み入れ終了，投与及び追跡調査は継続中

2.7.6.1　ポナチニブの食事の影響（外国人：AP24534-11-102 試験，添付資料番号 5.3.1.1-1）

健康被験者を対象に，絶食下又は食後にポナチニブ 45 mg を単回経口投与し，ポナチニブの薬物動態（PK）に対する食事の影響を検討した。方法を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（AP24534-11-102 試験）

項目	内容
治験の標題	An Open-Label, Randomized, Single-Dose, 3-Period Crossover Study to Determine the Effect of a High-Fat Meal and a Low-Fat Meal on the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of a Single Dose of Ponatinib Administered Orally to Healthy Subjects
治験の目的	主要目的 • 健康被験者を対象にポナチニブを単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び PK に対する高脂肪食の影響を空腹時と比較評価する 副次目的 • 健康被験者を対象にポナチニブを単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び PK に対する低脂肪食の影響を空腹時と比較評価する • 健康被験者を対象にポナチニブの安全性及び忍容性データを得る
治験方法	本試験は健康被験者を対象とした投与期ごとの単回投与，3 期，無作為化，単施設，非盲検，6 シークエンスクロスオーバー，入院/外来試験である。 すべての被験者に対し，治験薬初回投与前 21 日以内にスクリーニング評価を実施し，5 日間の 3 つの投与期にポナチニブを投与した。各投与間には 14～21 日間の休薬期間を設けた。ポナチニブ 45 mg は，各投与期の 1 日目に投与した。投与は空腹状態，高脂肪食の摂取後，低脂肪食の摂取後に行われた。 組み入れられた被験者は，それぞれの投与順序を特定するための独自の無作為化番号を割り当てられ，投与 A（空腹時にポナチニブ 45 mg を単回投与），投与 B［食品医薬品局（FDA）推奨標準高脂肪食の摂取後にポナチニブ 45 mg を単回投与］及び投与 C（FDA 推奨標準低脂肪食の摂取後にポナチニブ 45 mg を単回投与）の 3 投与を受けた。被験者を，ABC，ACB，BAC，BCA，CAB 又は CBA の 6 つの投与順序のうちいずれかに無作為に割り付けた。 最後の治験薬投与 7 日後に再来院し，追跡調査を実施した。
対象患者	健康被験者
被験者数	• 目標組み入れ被験者：約 24 例（目標完了被験者：約 21 例） • 組み入れ被験者（無作為化被験者）：24 例 • 安全性解析対象集団：24 例 • PK 解析対象集団：24 例 • PK セット：22 例
選択基準	主要な選択基準 • 年齢 18～55 歳の健康な男性又は女性（妊娠の可能性のある者は除く） • 体格指数（BMI）は 18.0～33.0 kg/m^2，スクリーニング時の体重は 50.0 kg 以上 • スクリーニング時の既往歴，バイタルサイン，理学的検査，12 誘導心電図，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，血清検査）で，治験責任医師（又は治験分担医師）の判断により臨床的に意味のある異常がない者
除外基準	主要な除外基準 • 理学的検査，既往歴，12 誘導心電図（QTcB が男性で 440 ms 超，女性で 450 ms 超），バイタルサイン又は臨床検査値で，治験責任医師（又は治験分担医師）の判断による臨床的に意味のある異常が認められる者 • 治験責任医師（又は治験分担医師）の判断による患者の安全性を脅かす又は試験結果に影響する臨床的に意味のある疾患の既往又は合併症（心血管系，肝，腎，呼吸器，胃腸，内分泌，免疫，皮膚，血液学的，神経学的，精神又は癌性）を有する者又は他の疾患を有する者 • 治験責任医師（又は治験分担医師）の判断により，治験薬の吸収，分布，代謝又は排泄の妨げとなる可能性のある外科的又は内科的疾患を有する者 • 治験薬初回投与前 7 日以内に，急性疾患状態（悪心，嘔吐，発熱又は下痢）を合併する又は報告のある者

項目		内容
		• 治験薬初回投与前 72 時間以内に，ハーブサプリメントを含む非処方薬［アセトアミノフェン（2000 mg/日まで）頓用及び 1 日推奨許容量以下のビタミンを除く］を投与された者 • 治験薬初回投与前 30 日以内（局所麻酔薬又は局所薬剤の場合は治験薬初回投与前 72 時間以内）に，治験薬又は処方薬を投与された者
治験薬，用量及び投与方法，ロット番号		治験薬及びロット（バッチ）番号： 本試験で使用した治験薬ポナチニブは，Ariad Pharmaceuticals, Inc により提供された，白色円形のフィルムコート錠［実薬（ポナチニブ free base）45 mg を含む］である。全被験者は有効期限（[redacted] 年 [redacted] 月）前の同一バッチ（ロット番号 4000624）のポナチニブ錠を投与された。 用量及び用法： 各被験者の試験期間は約 9 週間であった。各被験者は空腹時，食後（高脂肪食及び低脂肪食）にポナチニブ 45 mg を単回投与された。 空腹条件：10 時間以上夜間絶食後，約 240 mL の水（8 fluid ounces）とともに治験薬を投与された。投与後 4 時間以上，食事摂取は禁止とした。投与前 1 時間及び投与後 1 時間を除き，必要時の水摂取は認められた。 食事摂取条件（高脂肪食及び低脂肪食）： 10 時間以上夜間絶食後，被験者は治験薬投与 30 分前に，食事を開始した。被験者は 30 分以内に食事を完了することとし，治験薬は食事開始 30 分（± 5 分）後に投与された。約 240 mL の水（8 fluid ounces）とともに治験薬を投与された。投与後 4 時間以上，食事摂取は禁止とした。投与前 1 時間及び投与後 1 時間を除き，必要時の水摂取は認められた。全被験者は入院期間中，標準食を摂取した。各被験者は全投与期の同時期に計画された食事を摂取した。 FDA 推奨標準高脂肪食は，蛋白，炭水化物及び脂肪がそれぞれ約 150，250，500～600 キロカロリー（総カロリー約 900～1000 キロカロリー）で，脂質含量は食事の総カロリーの約 50%であった。 FDA 推奨標準低脂肪食は，蛋白，炭水化物及び脂肪がそれぞれ約 56，428 及び 63 キロカロリー（総カロリー約 547 キロカロリー）で，脂質含量は食事の総カロリーの約 20%以下であった。
投与期間		単回投与（3 回）
評価項目	薬物動態評価項目	血漿中ポナチニブの PK パラメータを以下に示した。 • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}） • 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$） • 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}） • 消失半減期（$t_{1/2Z}$） • 消失速度定数（λ_Z） • 経口投与後の見かけのクリアランス（CL/F） • 消失相の見かけの分布容積（V_Z/F）
	安全性評価項目	以下の項目により評価した。 有害事象 バイタルサイン（脈拍数，血圧，呼吸数，口腔体温） 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，凝固検査，その他） 理学的検査 12 誘導心電図
統計手法	統計及び解析計画	解析対象集団： 無作為化集団は，投与期に無作為化番号を割り当てられた全被験者とした。 PK 解析対象集団は，無作為化され，PK 解析に影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，PK パラメータ算出及び少なくとも 2 投与間の比較を行うのに十分なデータを有する全被験者とした。PK 解析対象集団は PK パラメータの算出に用いられた。 PK セットは，PK 解析対象集団のうち，空腹時投与を含む 2 投与期を終了し，少なくとも，空腹時並びに食後投与（低脂肪食又は高脂肪食の 1 つ又は両方）で C_{max} 及び AUC_{0-t} を算出するのに十分なデータを有する全被験者とした。PK セットを用いて，高脂肪食摂取後と空腹時の主要な比較，低脂肪食摂取後と空腹時の副次的な比較を行った。PK セットを用いて PK パラメータの分散分析（ANOVA）を行った。 安全性解析対象集団は，無作為化され，投与期に治験薬を投与された全被験者とした

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目		内容
		PK 解析手法： PK パラメータ（AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）の自然対数変換値について ANOVA を行った。3 期クロスオーバーデザインの ANOVA モデルには，投与順序，投与（空腹時，高脂肪食摂取後，低脂肪食摂取後）及び投与期を固定効果，投与順序内でネストした被験者を変量効果に含めた。誤差項として投与順序内でネストした被験者を用いて，有意水準 10%で投与順序を検定した。他のすべての主要な効果は残差（平均二乗誤差）を用いて検定した。各 ANOVA で，最小二乗平均，最小二乗平均の投与間の差，差の標準誤差を算出した。これらは SAS® Mixed プロシージャを用いて行われた。AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の対数変換値における解析から，最小二乗平均の投与間の差から指数関数を用いて最小二乗平均の比を算出した。 空腹時（A）と高脂肪食摂取後（B）の比較を主要な解析とした。空腹時（A）と低脂肪食摂取後（C）との比較は副次的な解析とした。試験投与は投与 B 及び投与 C，対照投与は投与 A とした。 主要な解析で，ポナチニブの AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の平均値の試験投与の対照投与に対する比の 90%信頼区間が同等性判定基準内（80%～125%）に含まれる場合には，食事による影響はないと判断することとした。各 ANOVA では対のデータセットを用いた。すなわち，すべての PK パラメータは，空腹時，及び高脂肪食又は低脂肪食の両方又は一方で，各被験者の投与で評価可能な，信頼性に足るデータが得られたもののみとした。ポナチニブの t_{max} の空腹時と食事条件の差は，非対数変換値のノンパラメトリック検定（Wilcoxon の順位検定）を用いて評価した。 安全性解析手法： 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は投与後に新たに発現した事象若しくは重症度が悪化又は頻度が増加した事象で最終来院日までに発現した事象と定義した。初回投与前までに収集した有害事象は，投与前の徴候及び症状として原資料に記録した。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「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象とした。治験薬と関連のない有害事象は，治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された有害事象とした。 治験責任医師（又は治験分担医師）により電子症例報告書（CRF）へ記入された報告事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.14.0 を用いて読み替えた。TEAE の発現例数及び発現率は器官別大分類（SOC），基本語（PT），投与別に要約し，最悪重症度，治験薬との因果関係別に示した。日本語の有害事象の SOC 及び PT は，MedDRA/J ver.14.0 を用いて記載した。 バイタルサイン，臨床検査値及び心電図の各パラメータについて，計画された評価時点ごとに記述統計量及びベースラインからの変化量を算出した。すべての安全性の結果について一覧を作成した。
	症例数の設定根拠	試験完了症例数 21 例を目標に，24 例の健康被験者を投与期に割り付けることとした。血液悪性腫瘍患者を対象としたポナチニブの第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）の PK の結果より，ポナチニブ 45 mg 単回投与後の AUC_{0-24} 及び C_{max} の被験者間の変動係数はそれぞれ 0.472 及び 0.566 であった。ポナチニブ PK データの被験者内の変動の結果は得られていないが，本試験の症例数決定のため，被験者内の変動は被験者間の変動の約 50%の約 0.25 と仮定した。空腹時に対する食後の幾何平均の比の 90%CI が 80%～125%の範囲内であり，食後及び空腹時の真の幾何平均の比が 95%～105%の範囲である場合，80%の検出力で食後投与と空腹時投与の生物学的同等性を示すためには 21 例の被験者数が必要となる。被験者内変動が被験者間変動の 2 分の 1 であると仮定すると，評価時点間の相関係数は 0.875 に相当する。食後及び空腹時の真の幾何平均の比が 1.00 であり，食事による影響がない場合には，症例数 21 例での検出力は 97%となる。疑陽性率（食後及び空腹時で実際には同等性がないときに同等性が確認される確率）は 0.001 未満であった。
治験責任医師		[redacted]
治験実施医療機関		[redacted] Canada
公表文献		Narasimhan NI, Dorer DJ, Niland K, Haluska F and Sonnichsen D. Effects of food on the pharmacokinetics of ponatinib in healthy subjects. J Clin Pharm Ther. 2013 Dec; 38(6): 440–4.

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験開始日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験終了日）
開発のフェーズ	第 I 相

試験スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示す。本試験はスクリーニング期，第 1～3 期の投与期（各投与期の 1 日目に単回投与）及び追跡調査から構成された。試験期間は約 9 週間であった。

表 2.7.6.1-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-11-102 試験）

評価	スクリーニング	**第 1 期～第 3 期**											**追跡調査**
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**								**2**	**3**	**4**	**5**	**最後の治験薬投与後 7 日以内**
被験者評価															
同意取得	X														
既往歴	X														
治療歴	X														
選択基準/除外基準	X	X	pre												
人口統計学的特性	X														
安全性															
理学的検査	X	X[a]										X[b]			X
身長，体重，BMI	X														
妊娠血清検査	X	X													X
HIV，B 型肝炎，C 型肝炎	X														
バイタルサイン[c]	X	X	pre	0.5	1	2	4	5	6	8	12	24	36	48	72	96	X
口腔体温	X	X	pre					5									X
12 誘導心電図	X	X	pre					5						X[b]			X
尿中薬物スクリーニング検査	X	X															
アルコール呼気検査	X	X															
心テレメトリー検査			投与前から投与後 8 時間以上														
臨床検査	X	X												X[b]			X
併用薬	X	継続して実施															X
有害事象[d]	X	X	pre	0.5	1	2	4	5	6	8	12	24	36	48	72	96	X

表 2.7.6.1-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-11-102 試験）（続き）

評価	スクリーニング	**第 1 期～第 3 期**											**追跡調査**
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**								**2**	**3**	**4**	**5**	**最後の治験薬投与後 7 日以内**
薬物動態															
血液採取			pre	0.5	1	2	4	5	6	8	12	24	36	48	72	96	
治験薬投与															
無作為化			pre														
入院		X															
退院													X				
外来来院	X													X	X	X	
治験薬			X[e]														
食事[f]		S[g]	B[h]					L[i]									

＜AP24534-11-102 CSR Appendix 16.1.1＞

BMI = 体格指数，HIV = ヒト免疫不全ウイルス

a 症状が直接関連する理学的検査については，治験責任医師の判断で実施

b 実施医療機関の退院手順中に実施（適宜）

c 座位/準仰臥位で 3 分以上経過後に測定（心拍数，呼吸数及び血圧）

d 自発報告による有害事象を試験期間中に継続して収集した。一部の評価時期では誘導しない質問により有害事象に対する質問が行われた。

e 治験薬投与（ポナチニブ 45 mg 錠）時期は 0 時間とみなした。

f B=朝食，L=昼食，S=軽食。標準食及び軽食は脚注に記載のない限り治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断した時期に行った。3 日目の朝（治験実施施設からの退院日）に朝食（オプション）を摂取する場合は，空腹時の臨床検査評価の採血後とした。

g 10 時間の夜間絶食の開始前に軽食を摂取した。

h 食後投与の被験者は，10 時間の夜間絶食後，治験薬投与 30 分前に朝食（高脂肪食又は低脂肪食）を開始した。被験者は朝食の標準食を完食することとした。

i 昼食は投与後絶食 4 時間後に摂取した。

2.7.6.1.1　　症例の内訳

24 例が無作為化され，23 例が治験を完了した。1 例（被験者番号 9026）は，治験薬投与前にトリアシルグリセロールリパーゼが臨床的に意味のある高値を示したため，第 3 期の−1 日目に治験責任医師の判断により治験を中止した。このため，本被験者は空腹時にポナチニブの投与を受けなかった。

全 24 例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含められた。PK セットは 22 例であった。1 例（被験者番号 9026）は，空腹時に治験薬の投与を受けなかったため，PK セットから除外された。1 例（被験者番号 9036）は，第 3 期の高脂肪食摂取後のポナチニブ投与後で全時点の血漿中ポナチニブ濃度が検出下限（LLOQ）を下回ったため，依頼者の判断で PK セットから除外された。実施医療機関の担当者により目視による口及び手の確認が行われたが，本被験者では治験実施計画書に従った投与が行われなかったと判断された。

2.7.6.1.2　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団（いずれも全 24 例），並びに PK セット（22 例）のベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.1-3 に示す。

PK セットの人口統計学的特性は安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団のものと同様であった。

表 2.7.6.1-3　　人口統計学的特性（安全性解析対象集団，PK 解析対象集団及び PK セット，AP24534-11-102 試験）

		Safety/PK Population N = 24	PK set N = 22
Age (years)	Mean (SD)	41.3 (6.89)	41.2 (7.15)
	Range	24–53	24–53
	Median	41.0	41.0
Height (cm)	Mean (SD)	177.34 (7.987)	176.70 (7.981)
	Range	164.8–190.5	164.8–190.5
	Median	180.60	179.85
Weight (kg)	Mean (SD)	80.96 (12.930)	80.45 (12.912)
	Range	63.7–110.6	63.7–110.6
	Median	76.65	76.65
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	25.65 (2.931)	25.68 (2.963)
	Range	20.7–30.5	20.7–30.5
	Median	25.75	25.75
Gender	Male, n (%)	23 (95.8%)	21 (95.5%)
	Female, n (%)	1 (4.2%)	1 (4.5%)
Race	Asian, n (%)	3 (12.5%)	3 (13.6%)
	Black or African American, n (%)	6 (25.0%)	5 (22.7%)
	White, n (%)	15 (62.5%)	14 (63.7%)
Ethnicity	Hispanic or Latino, n (%)	1 (4.2%)	1 (4.5%)
	Non-Hispanic or Latino, n (%)	23 (95.8%)	21 (95.5%)

＜AP24534-11-102 CSR　Table 14.1.2.1, 14.1.2.2, 14.1.2.3, 14.1.2.4.＞

BMI = body mass index; n (%) = number (percentage) of subjects in category.

2.7.6.1.3　結果の要約

2.7.6.1.3.1　薬物動態

血漿中ポナチニブ濃度の経時的推移を図 2.7.6.1-1 に示す。

いずれの食事条件でも，血漿中ポナチニブ濃度の平均値はポナチニブ 45 mg 投与約 5～6 時間後に C_{max} に到達した。PK セットに含められた全検体で，空腹時又は食後の投与 96 時間後にポナチニブは定量可能であった。t_{max} の中央値は空腹時又は食後の 3 投与で同程度であった。C_{max} は投与約 6 時間後にみられた（個々の C_{max} は空腹時又は低脂肪食摂取後に 5～8 時間の範囲，高脂肪食摂取後に 4～12 時間の範囲にみられた）。

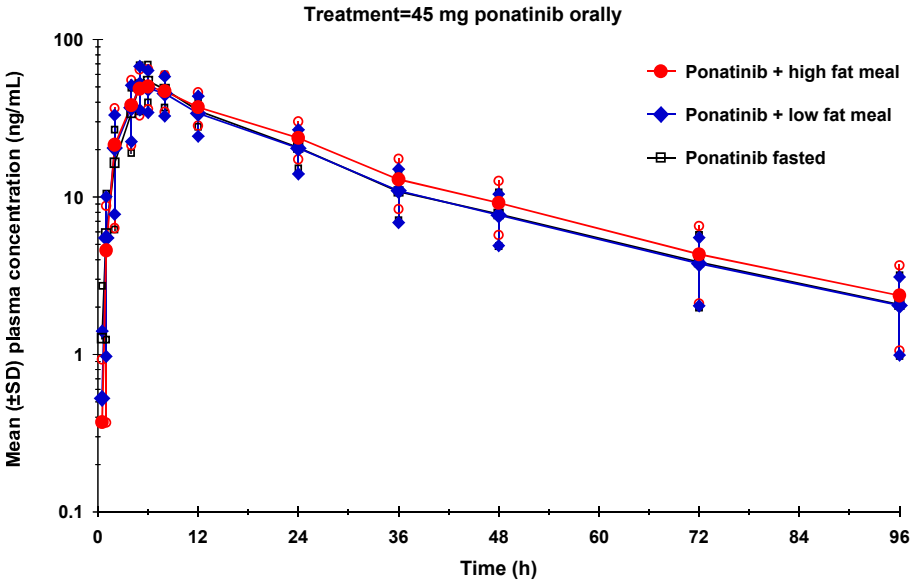


図 2.7.6.1-1　　空腹時及び食後（低脂肪食及び高脂肪食摂取後）の血漿中ポナチニブ濃度の平均値（±SD）－時間推移（片対数表示）（AP24534-11-102 試験）

＜AP24534-11-102 CSR　Figure 14.2.1.2.2.＞

ポナチニブ PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.1-4 に示す。

表 2.7.6.1-4　　ポナチニブ PK パラメータ（PK セット，AP24534-11-102 試験）

Treatment		t_{max}	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2Z}$	CL/F	V_Z/F
Ponatinib	**Statistic**	**(h)**	**(ng/mL)**	**(h*ng/mL)**	**(h*ng/mL)**	**(h)**	**(L/h)**	**(L)**
Fasted	n	22	22	22	22	22	22	22
(N=22)	Mean	6.091	56.71	1252	1329	24.60	37.16	1291
	SD	1.019	14.78	336.6	376.2	3.61	13.01	387.9
	CV %	16.7	26.1	26.9	28.3	14.7	35.0	30.0
	Minimum	5.0	25.1	592	613	19.7	22.0	814
	Median	6.00	55.75	1230	1312	24.23	34.30	1207
	Maximum	8.0	80.2	1830	2040	33.1	73.4	2390
	GeoMean	N/A	54.67	1203	1273	N/A	35.36	1242
	GeoCV %	N/A	29.3	30.5	32.0	N/A	32.0	28.5
High-fat	n	22	22	22	22	22	22	22
(N=22)	Mean	6.045	53.39	1369	1455	23.92	33.98	1145
	SD	1.731	14.06	376.3	422.6	3.84	11.62	330.0
	CV %	28.6	26.3	27.5	29.1	16.1	34.2	28.8
	Minimum	4.0	25.4	668	695	19.3	21.2	729
	Median	6.00	51.30	1384	1449	23.52	31.07	1081
	Maximum	12.0	79.2	1980	2120	36.4	64.8	2040
	GeoMean	N/A	51.52	1315	1392	N/A	32.34	1104
	GeoCV %	N/A	28.6	30.6	32.2	N/A	32.2	28.0
Low-fat	n	22	22	22	22	22	22	22
(N=22)	Mean	5.636	53.67	1230	1306	24.74	38.31	1349
	SD	1.177	14.62	353.4	388.3	3.68	14.81	507.1
	CV %	20.9	27.2	28.7	29.7	14.9	38.7	37.6
	Minimum	5.0	24.9	541	567	19.6	21.0	805
	Median	5.00	51.05	1202	1257	23.35	35.80	1200
	Maximum	8.0	76.8	2000	2140	31.4	79.3	2910
	GeoMean	N/A	51.58	1175	1244	N/A	36.16	1278
	GeoCV %	N/A	30.6	33.1	34.2	N/A	34.2	33.1

＜AP24534-11-102 CSR Table 14.2.2.1.＞

CV = coefficient of variation; GeoCV = geometric CV; GeoMean = geometric mean; N = number of subjects receiving treatment; n = number of subjects with contributing data; N/A = not applicable; SD = standard deviation.

ポナチニブ単回投与のバイオアベイラビリティに対する高脂肪食又は低脂肪食摂取の影響を評価するために実施した推定解析の結果の要約を表 2.7.6.1-5 に示す。

空腹時（対照治療）及び高脂肪食又は低脂肪食摂取後（試験治療）にポナチニブを単回投与したときの C_{max} 及び AUC の対数変換値について，空腹時（対照投与群）と食後投与（2 つの試験投与群）を比較した。

表 2.7.6.1-5　　対照治療に対する試験治療のポナチニブの ANOVA の結果（PK セット，AP24534-11-102 試験）

Reference treatment (R)	Test treatment (T)	Ln-transformed parameter	Estimated mean ratio (T/R) in %	90% Confidence Interval	
				Lower limit	Upper limit
Fasted	High-fat meal	$AUC_{0-\infty}$	109.55	105.85	113.38
		AUC_{0-t}	109.50	105.83	113.29
		C_{max}	94.22	89.70	98.97
Fasted	Low-fat meal	$AUC_{0-\infty}$	97.85	94.54	101.27
		AUC_{0-t}	97.73	94.46	101.11
		C_{max}	94.29	89.77	99.05

＜AP24534-11-102 CSR Table 14.2.2.2.＞

2.7.6.1.3.2　安全性

(1)　有害事象の概括

TEAE の投与別要約を表 2.7.6.1-6 に示す。

TEAE の発現率は 54.2%（13/24 例）で，発現件数は 30 件であった。重症度が高度の有害事象はなく，中等度が 1 例，軽度が 29 例であった。治験薬と関連のある有害事象の発現率は 41.7%（10/24 例）で，発現件数は 20 件であった。いずれも重症度は軽度であり，治験終了時までに回復した。重症度が中等度の有害事象が 1 例（被験者番号 9030）に認められた。本事象はウイルス性胃腸炎であり，治験薬との因果関係を「おそらく関連ない」と判断された。

本試験で死亡又は重篤な有害事象はなく，有害事象により投与中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.1-6　　有害事象の概要（AP24534-11-102 試験）

	Ponatinib fasted N = 23		Ponatinib high-fat N = 24		Ponatinib low-fat N = 24		All subjects N = 24	
	Total TEAEs	n (%)	Total TEAEs	n (%)	Total TEAEs	n (%)	Total TEAEs	n (%)
Treatment-emergent AEs	12	6 (26.1)	6	5 (20.8)	12	7 (29.2)	30	13 (54.2)
Mild treatment-emergent AEs	11	6 (26.1)	6	5 (20.8)	12	7 (29.2)	29	13 (54.2)
Moderate treatment-emergent AEs	1	1 (4.3)	0	0	0	0	1	1 (4.2)
Severe treatment-emergent AEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Drug-related AEs	8	6 (26.1)	3	3 (12.5)	9	5 (20.8)	20	10 (41.7)
Mild drug-related AEs	8	6 (26.1)	3	3 (12.5)	9	5 (20.8)	20	10 (41.7)
Moderate drug-related AEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Severe drug-related AEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AEs	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs causing discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0

＜AP24534-11-102 CSR　Table 14.3.1.1＞

n (%) = number (percentage) of subjects with TEAEs; N = number of subjects in specified treatment group; TEAE = treatment-emergent adverse event.

(2) 有害事象の表示

TEAE 及び治験薬と関連のある有害事象の発現例数，発現率及び発現件数をそれぞれ表 2.7.6.1-7 及び表 2.7.6.1-8 に示す。

全体的にポナチニブの忍容性は良好であった。食事条件別の発現例数は空腹時で 6 例（26.1%），高脂肪食摂取後で 5 例（20.8%），低脂肪食摂取後で 7 例（29.2%）であり，同程度であった。

2 例以上に発現した PT 別の有害事象は頭痛（6 例，25.0%），傾眠（5 例，20.8%），リパーゼ増加（3 例，12.5%）及び関節痛（2 例，8.3%）であった。

有害事象の発現率は 3 投与で同程度であったが，頭痛は空腹時に，傾眠は低脂肪食摂取後に，関節痛は空腹時に多く発現した。

2 例以上に発現した PT 別の治験薬と関連のある有害事象は，頭痛（6 例，25.0%）及びリパーゼ増加（3 例，12.5%）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現率は，3 投与で同程度であったが，治験薬と関連のある頭痛は空腹時に多く発現した。

表 2.7.6.1-7　　TEAE の発現例数，発現率及び発現件数（AP24534-11-102 試験）

		Ponatinib fasted N = 23		Ponatinib high-fat N = 24		Ponatinib low-fat N = 24		All subjects N = 24	
System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Total TEAEs	n (%)	Total TEAEs	n (%)	Total TEAEs	n (%)	Total TEAEs	n (%)
Total		12	6 (26.1)	6	5 (20.8)	12	7 (29.2)	30	13 (54.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	0	2	2 (8.3)	2	2 (8.3)
Diarrhea	下痢	0	0	0	0	1	1 (4.2)	1	1 (4.2)
Nausea	悪心	0	0	0	0	1	1 (4.2)	1	1 (4.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	1 (4.2)	0	0	1	1 (4.2)
Fatigue	疲労	0	0	1	1 (4.2)	0	0	1	1 (4.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1	1 (4.3)	0	0	0	0	1	1 (4.2)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1	1 (4.3)	0	0	0	0	1	1 (4.2)
Investigations	臨床検査	1	1 (4.3)	1	1 (4.2)	3	3 (12.5)	5	5 (20.8)
AST increased	AST 増加	0	0	0	0	1	1 (4.2)	1	1 (4.2)
INR increased	INR 増加	1	1 (4.3)	0	0	0	0	1	1 (4.2)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	1	1 (4.2)	2	2 (8.3)	3	3 (12.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2	2 (8.7)	0	0	0	0	2	2 (8.3)
Arthralgia	関節痛	2	2 (8.7)	0	0	0	0	2	2 (8.3)
Nervous system disorders	神経系障害	7	5 (21.7)	4	4 (16.7)	6	4 (16.7)	17	10 (41.7)
Headache	頭痛	6	5 (21.7)	2	2 (8.3)	2	2 (8.3)	10	6 (25.0)
Somnolence	傾眠	1	1 (4.3)	2	2 (8.3)	4	3 (12.5)	7	5 (20.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	1 (4.3)	0	0	1	1 (4.2)	2	1 (4.2)
Cough	咳嗽	1	1 (4.3)	0	0	0	0	1	1 (4.2)
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	1	1 (4.2)	1	1 (4.2)

＜AP24534-11-102 CSR　Table 14.3.1.2＞

AST = aspartate aminotransferase; INR = international normalized ratio; n (%) = number (percentage) of subjects with TEAEs; N = number of subjects in specified treatment group; TEAE = treatment-emergent adverse event.

表 2.7.6.1-8　　治験薬と関連のある有害事象の発現例数，発現率及び発現件数（AP24534-11-102 試験）

		Ponatinib fasted N = 23		Ponatinib high-fat N = 24		Ponatinib low-fat N = 24		All subjects N = 24	
System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Total TEAEs	n (%)	Total TEAEs	n (%)	Total TEAEs	n (%)	Total TEAEs	n (%)
Total		8	6 (26.1)	3	3 (12.5)	9	5 (20.8)	20	10 (41.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	0	2	2 (8.3)	2	2 (8.3)
Diarrhea	下痢	0	0	0	0	1	1 (4.2)	1	1 (4.2)
Nausea	悪心	0	0	0	0	1	1 (4.2)	1	1 (4.2)
Investigations	臨床検査	1	1 (4.3)	1	1 (4.2)	3	3 (12.5)	5	5 (20.8)
AST increased	AST 増加	0	0	0	0	1	1 (4.2)	1	1 (4.2)
INR increased	INR 増加	1	1 (4.3)	0	0	0	0	1	1 (4.2)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	1	1 (4.2)	2	2 (8.3)	3	3 (12.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1	1 (4.3)	0	0	0	0	1	1 (4.2)
Arthralgia	関節痛	1	1 (4.3)	0	0	0	0	1	1 (4.2)
Nervous system disorders	神経系障害	6	5 (21.7)	2	2 (8.3)	4	2 (8.3)	12	6 (25.0)
Headache	頭痛	5	5 (21.7)	2	2 (8.3)	2	2 (8.3)	9	6 (25.0)
Somnolence	傾眠	1	1 (4.3)	0	0	2	1 (4.2)	3	1 (4.2)

＜AP24534-11-102 CSR　Table 14.3.1.3＞

AST = aspartate aminotransferase; INR = international normalized ratio; n (%) = number (percentage) of subjects with TEAEs; N = number of subjects in specified treatment group.

(3)　死亡，その他の重篤な有害事象，その他の重要な有害事象

本試験では死亡又は重篤な有害事象の発現はなかった。TEAE により投与中止に至った被験者はいなかった。

(4)　臨床検査

臨床的に意味のある異常値は 5 例で認められ，いずれも有害事象として報告された。3 例で臨床的に意味のある異常値としてトリアシルグリセロールリパーゼ高値が認められた（表 2.7.6.1-9）。1 例では治験薬との因果関係を「おそらく関連あり」と判断され，2 例では治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判断された。治験薬投与前にトリアシルグリセロールリパーゼが高値であったため，第 3 期に被験者番号 9026 に投与しないこととした。

表 2.7.6.1-9　　トリアシルグリセロールリパーゼの臨床的に意味のある異常所見の要約（AP24534-11-102 試験）

Subject	Start time	Regimen	Maximum value[a]	Approximate duration
9001	Period 1, Day 3	High-fat	128 U/L	5 days
9026	Period 3, Day -1	Low-fat in preceding period	220 U/L	7 days
9030	Period 1, Day 3	Low-fat	408 U/L	6 days

＜AP24534-11-102 CSR　Table 14.3.4.6 and Listings 16.2.7.1 and 16.2.8.3.＞

a　The normal range for triacylglycerol lipase was 13 to 60 U/L.

投与終了時に 1 例で臨床的に意味のある異常値として AST 高値が認められた。正常値上限は 46 U/L 未満であるが，130 U/L であった。AST 高値と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。なお，14 日後の追跡調査来院時に AST は正常値に回復した。

空腹時のポナチニブ投与後，第 1 期の 3 日目に 1 例で，臨床的に意味のある異常値として INR 高値が認められた。正常値は 0.9～1.3 であるが，1.6 であった。治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。なお，2 日後に INR は正常値に回復した。

(5) バイタルサイン，理学的検査，その他の安全性に関する所見

(a) バイタルサイン

バイタルサインの変化に，食事条件間で軽度の差がみられたが，ポナチニブ投与によるものではなく，いずれも食事方法によるものであった［AP24534-11-102 試験　治験の総括報告書（CSR）　Table 14.4.1.1 及び 14.4.1.2］。

バイタルサインに臨床的に意味のある結果はみられなかった（AP24534-11-102 試験 CSR Listing 16.2.9.1）。

(b) 12 誘導心電図

心電図の経時的な変化は 3 投与間で差はみられなかった（AP24534-11-102 試験 CSR Table 14.4.2.1，14.4.2.2 及び 14.4.2.3）。心電図検査で，臨床的に意味のある結果又は異常はみられなかった（AP24534-11-102 試験 CSR　Listing 16.2.9.2）。

(c) 理学的検査

理学的検査では, スクリーニング時と最終評価時の間に差はみられなかった（AP24534-11-102 試験 CSR　Listing 16.2.9.4）。理学的検査で臨床的に意味のある結果はみられなかった（AP24534-11-102 試験 CSR　Listing 16.2.9.4）。

2.7.6.1.4　結論

高脂肪食又は低脂肪食のいずれかを摂取し 30 分以内に本剤を投与した時，ポナチニブ 45 mg 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 は，食事の影響を受けなかった。

健康被験者を対象としたとき，ポナチニブの安全性及び良好な忍容性が認められた。

2.7.6.2　ポナチニブの生物学的同等性（外国人：AP24534-[redacted]-111 試験，添付資料番号 5.3.1.2-1 参考資料）

健康被験者を対象に，溶出プロファイルの異なる 2 ロットのポナチニブ 45 mg 錠の生物学的同等性を検討した。方法を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（AP24534-[redacted]-111 試験）

項目	内容
治験の標題	A Single Dose Bioequivalence Study Comparing Two Lots of Iclusig® (Ponatinib) Tablets with Differing In Vitro Dissolution Profiles in Healthy Adult Subjects
治験の目的	主要目的 • 健康被験者を対象に，承認された手順で製造された *in vitro* での溶出プロファイルの異なる 2 ロットのアイクルシグ®45 mg 速放性錠剤の生物学的同等性を，標準的な生物学的同等性基準に基づき確認する 副次目的 • 健康被験者を対象にアイクルシグ®の安全性及び忍容性データを得る
治験方法	本治験は健康被験者を対象とした投与期ごとの単回投与，2 期，無作為化，非盲検，クロスオーバー，入院/外来で実施した。 すべての被験者に対し，治験薬初回投与前 21 日以内にスクリーニング評価を実施し，4 日間の 2 つの投与期にポナチニブを投与した。各投与間には 14 日間以上の休薬期間を設けた。各投与期では，異なる 2 ロットうちいずれかのロット（ロット A 又はロット B，無作為な順序）のアイクルシグ®を単回投与した。 最後の治験薬投与 10～14 日後に再来院し，追跡調査を実施した。
対象患者	健康被験者
被験者数	• 目標組み入れ被験者：24 例 • 組み入れ被験者：24 例 • 安全性解析対象集団：24 例 • PK 解析対象集団：24 例 • 生物学的同等性評価対象集団：22 例
選択基準	主要な選択基準 • 年齢 18～55 歳の健康な男性又は女性（妊娠の可能性のある者は除く） • 体格指数（BMI）は 18.0～33.0 kg/m^2，スクリーニング時の体重は 50.0 kg 以上 • スクリーニング時の既往歴，バイタルサイン，理学的検査，12 誘導心電図，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，血清検査）で，治験責任医師（又は治験分担医師）の判断により臨床的に意味のある異常がない者
除外基準	主要な除外基準 • スクリーニング時の理学的検査，既往歴，12 誘導心電図（QTcF が男性で 440 ms 超，女性で 450 ms 超），バイタルサイン又は臨床検査値で，治験責任医師（又は治験分担医師）の判断による臨床的に意味のある異常が認められた者 • 膵炎の既往を有する者 • 治験薬初回投与前 1 週間以内に，ハーブサプリメントを含む非処方薬［アセトアミノフェン（2000 mg/日まで）頓用を除く］を投与された者 • 治験薬初回投与前 30 日以内（局所麻酔薬又は局所薬剤の場合は治験薬初回投与前 72 時間以内）に，治験薬又は処方薬を投与された者
治験薬，用量及び投与方法，ロット番号	治験薬及びロット（バッチ）番号： *in vitro* での溶出が異なる 2 ロット（ロット A 及びロット B）のアイクルシグ®の経口投与用錠剤は，Ariad Pharmaceuticals, Inc.により提供された。

治験薬	製造者	ロット番号	使用期限
Iclusig® 45 mg oral tablet, Lot A	Ariad	262829A	[redacted]
Iclusig® 45 mg oral tablet, Lot B	Ariad	260263S	[redacted]

項目		内容
		用法及び用量： 被験者を， 2 つのの投与順序（A/B，B/A）のいずれかに無作為に割り付けた。 投与 A：アイクルシグ®45 mg 経口投与用錠剤（ロット A） 投与 B：アイクルシグ®45 mg 経口投与用錠剤（ロット B） 1 日目に，アイクルシグ®45 mg を単回経口投与した。各投与日の投与時間は概ね同時刻（± 15 分）とした。
投与期間		単回投与（2 回）
評価項目	薬物動態評価項目	血漿中ポナチニブの PK パラメータは以下を含めた。 • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}） • 0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}） • 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$） • 消失半減期（$t_{1/2}$） • 消失速度定数（λ） • 見かけのクリアランス（CL/F） • 見かけの分布容積（V_z/F）
	安全性評価項目	以下の項目により評価した。 • 有害事象 • バイタルサイン（脈拍数，血圧，呼吸数，口腔体温） • 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査） • 理学的検査 • 12 誘導心電図
統計手法	統計及び解析計画	解析対象集団： 無作為化集団は，文書による同意が得られ，投与期に無作為化番号を割り当てられた全被験者とした。無作為化集団の被験者のみデータベースに含められた。スクリーニング不適格例は治験に組み入れなかった。 PK 解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち，PK 解析に影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，評価可能な PK データを有する全被験者とした。 治験薬の投与が部分的であった又は治験薬投与後 10 時間以内に嘔吐した被験者は，治験薬の吸収に影響する可能性があるため，該当する投与の解析から除外した。10%を上回る欠測値がある被験者も該当する投与の解析から除外した。また，投与前の血漿中濃度が C_{max} の 5%以下であった場合，その被験者のデータは調整せずにすべての PK 評価項目の測定値及び算出に含められた。 PK 解析対象集団及び同等性解析から除外される可能性がある被験者のリストはデータベースロック前に作成したが，最終的に解析に含めるか否かの判断はデータベースロック後に実施した。 C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ 等の PK パラメータの統計学的な比較により，アイクルシグ錠のロット A 及びロット B の生物学的同等性を評価した。 安全性解析対象集団は，無作為化され，治験薬を 1 回以上投与された全被験者とした。 安全性解析対象集団は，安全性及び忍容性データの解析及び提示に用いられた。 PK 解析手法： C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の各パラメータについて，「投与による影響あり」を帰無仮説とし，「投与による影響なし」を対立仮説とした。対比又は一対比較について，「検定したペア間には投与効果の違いあり」を帰無仮説とし，「検定したペア間に投与効果の違いなし」を対立仮説とした。 2 つの片側検定： • H_{01}: $\mu_T/\mu_R \geq 80\%$ versus H_{A1}: $\mu_T/\mu_R < 80\%$ • H_{02}: $\mu_T/\mu_R \leq 125\%$ versus H_{A2}: $\mu_T/\mu_R > 125\%$ 各片側検定の有意水準は 0.05 とした。各仮説検定について，第 1 種の過誤を 5%とし，p 値が 0.05 未満を統計学的に有意とした。すべての仮説検定は両側の有意性の基準を用いて実施した。 ポナチニブの PK パラメータ（C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$）の自然対数変換値について混合

項目		内容
		効果モデルを用いて解析した。モデルには，投与順序，投与順序内でネストした被験者，時期及び投与群を因子として含めた。 各 PK パラメータの最小二乗平均，最小二乗平均の投与間の差，差の標準誤差を算出した。C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の対数変換値における解析から，最小二乗平均の投与間の差を指数関数を用いて最小二乗平均の比を算出した。ロット A 及びロット B の母集団幾何平均の比の 90%信頼区間（CI）が同等性判定基準内（80%～125%）に含まれる場合には，生物学的同等性があると判断することとした。 t_{max} の投与間の差は，非対数変換値のノンパラメトリック検定（ウィルコクソンの符号付順位検定統計量の Walsh 平均及び適切な四分位数）を用いて算出した。投与群別の中央値及び範囲並びに p 値を示した。 本治験では，アイクルシグ®45 mg（ロット A）とアイクルシグ®45 mg（ロット B）の生物学的同等性を評価した。 安全性解析手法： 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は，治験薬の投与後に新たに発現した事象若しくは重症度が悪化又は頻度が増加した事象で最終来院日までに発現した事象と定義した。初回投与前までに収集した有害事象は，投与前の徴候及び症状として原資料に記録した。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「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象とした。治験薬との関連のない有害事象は，治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された有害事象とした。 治験責任医師（又は治験分担医師）により電子症例報告書（CRF）へ記入された報告事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.13.0 以上を用いて読み替えた。TEAE の発現例数及び発現率は器官別大分類（SOC），基本語（PT），発現時の投与別に要約し，最悪重症度，治験薬との因果関係別に示した。日本語の有害事象の SOC 及び PT は，MedDRA ver.15.1 を用いて記載した。 バイタルサインについて，投与期以外の評価時期の記述統計量を示した。また投与期の投与前及び投与後の各評価時期の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与ごとに算出し，示した。ベースラインは投与前の最終測定値と定義した。バイタルサインの異常値は，治験責任医師の判断に基づく臨床的に意味のある値をフラグで付記し，一覧に示した。口腔体温は一覧で示した。 心電図パラメータについて，投与期の投与前及び投与後の各評価時期の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与ごとに算出し，示した。ベースラインは投与前の最終測定値と定義した。 連続変数の臨床検査値は，評価項目及び評価時期ごとに，記述統計量及び正常範囲との比較（正常，異常低値，異常高値）により要約した。カテゴリカル変数の臨床検査値は，頻度表及び正常範囲との比較（入手可能な場合）により要約した。臨床検査値の異常値は，治験責任医師の判断に基づく臨床的に意味のある値をフラグで付記し，一覧に示した。
	症例数の設定根拠	投与群間の AUC 及び C_{max} の対数変換値の差の標準偏差（SD）は，先行の健康被験者を対象としたクロスオーバー試験 2 試験に基づき 0.24 と推定した。SD を 0.24，被験者数を 20 例とし，真の幾何平均の比が 0.95 から 1.05 と仮定した場合，幾何平均の比の 90%CI が 80%～125%の範囲内となるための検出力は少なくとも 80%であった。疑陽性率（2 投与間で実際には同等性がないときに同等性が確認される）は $p < 0.0001$ であった。 20 例以上の評価可能例を得るために 24 例を組み入れることとした。
治験責任医師		[redacted]
治験実施医療機関		[redacted] Canada [redacted]
公表文献		なし
治験期間		[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験開始日） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験終了日）
開発のフェーズ		第 I 相

試験スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示す。本治験はスクリーニング期，第 1～2 期の投与期及び追跡調査で構成された。試験期間は約 6 週間であった。

表 2.7.6.2-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-[redacted]-111 試験）

	スクリーニング	第 1 期						第 2 期						追跡調査
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**			**2**	**3**	**4**	**14**	**15**			**16**	**17**	**18**	**25-29**
			評価時期（h）													
被験者評価																
同意取得	X															
既往歴	X															
治療歴	X															
選択基準/ 除外基準	X	X														
人口統計学的特性	X															
安全性																
理学的検査	X	X[a]														X
身長，体重，BMI	X															
妊娠血清検査		X							X							X
妊娠尿検査	X															
HIV，B 型肝炎，C 型肝炎	X															
バイタルサイン	X	X	Pre	2	5	12	24	48	72	X	Pre	2	5	12	24	48	72	X
口腔体温	X	X							X							X
12 誘導心電図	X	X	Pre		5			72		Pre		5			72	X

表 2.7.6.2-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-[redacted]-111 試験）（続き）

	スクリーニング	第 1 期						第 2 期						追跡調査
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**			**2**	**3**	**4**	**14**	**15**			**16**	**17**	**18**	**25-29**
			評価時期（h）													
尿中薬物スクリーニング検査	X	X							X							
アルコール呼気検査	X	X							X							
臨床検査[b]	X	X						72	X						72	X
併用薬		X	継続して評価													X
有害事象[c]	X	X	Pre	2	5	12	24	48 60	72	X	Pre	2	5	12	24	48 60	72	X
薬物動態																
血液採取			Pre 0.5 1 2 3 4 6 8 12 18				24 36	48 60	72		Pre 0.5 1 2 3 4 6 8 12 18				24 36	48 60	72	
治験薬投与																
入院（入院期間）		X							X							
退院（入院期間）								X							X	
アイクルシグ®投与（ロット A 又は B）			0							0						

＜AP24534-[redacted]-111 CSR Appendix 16.1.1.＞

a 症状が直接関連する理学的検査について，治験責任医師の判断で実施

b 血液学的検査，血液生化学検査，血液凝固検査及び尿検査

c 自発報告による有害事象を試験期間中に継続して収集した。一部の評価時期では誘導しない質問により有害事象に対する質問が行われた。

2.7.6.2.1　症例の内訳

24 例が無作為化され，このうち 21 例（87.5%）が試験を完了した。

1 例（被験者番号 9025）で第 1 期の投与 3 日後にリパーゼ増加が報告され，試験を中止した。1 例（被験者番号 9005）は第 2 期に来院しなかった。1 例（被験者番号 9016）は，家族の緊急事態により第 2 期（投与 1 日後）に同意を撤回した。当該被験者は投与後 36 時間の PK 用採血を終了していたため，生物学的同等性の評価に含められた。生物学的同等性評価対象は 22 例であった。

2.7.6.2.2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

無作為化集団のベースラインの人口統計学的特性の記述統計量を表 2.7.6.2-3 に示す。

表 2.7.6.2-3　人口統計学的特性（無作為化集団，AP24534-[redacted]-111 試験）

		All subjects N = 24
Age (years)	Mean (SD)	40.8 (9.31)
	Range	23-53
Gender, n (%)	Male	24 (100%)
	Female	0 (0%)
Race, n (%)	White	17 (70.8%)
	Black/African American	5 (20.8%)
	Asian	2 (8.3%)
Ethnicity, n (%)	Non-Hispanic or Non-Latino	20 (83.3%)
	Hispanic or Latino	4 (16.7%)
Height (cm)	Mean (SD)	178.74 (5.800)
	Range	171.0-194.0
Weight (kg)	Mean (SD)	82.56 (9.994)
	Range	61.9-102.3
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	25.82 (2.627)
	Range	20.0-30.1

＜AP24534-[redacted]-111 CSR Table 14.1.3＞

BMI = body mass index; N = number of subjects receiving treatment; SD = standard deviation.

Note: Percentage was calculated based on the total number of subjects included in the randomized population as the denominator.

2.7.6.2.3　結果の要約

2.7.6.2.3.1　薬物動態

ロット A 及び B 投与の血漿中ポナチニブ濃度の時間推移（上：線形スケール，下：片対数表示）を図 2.7.6.2-1 に示す。血漿中ポナチニブ濃度の平均値は，ロット A 及び B のいずれも，アイクルシグ®45 mg 投与約 6 時間後に C_{max} に到達した。平均血漿中濃度プロファイルは，両ロットの投与で類似していた。

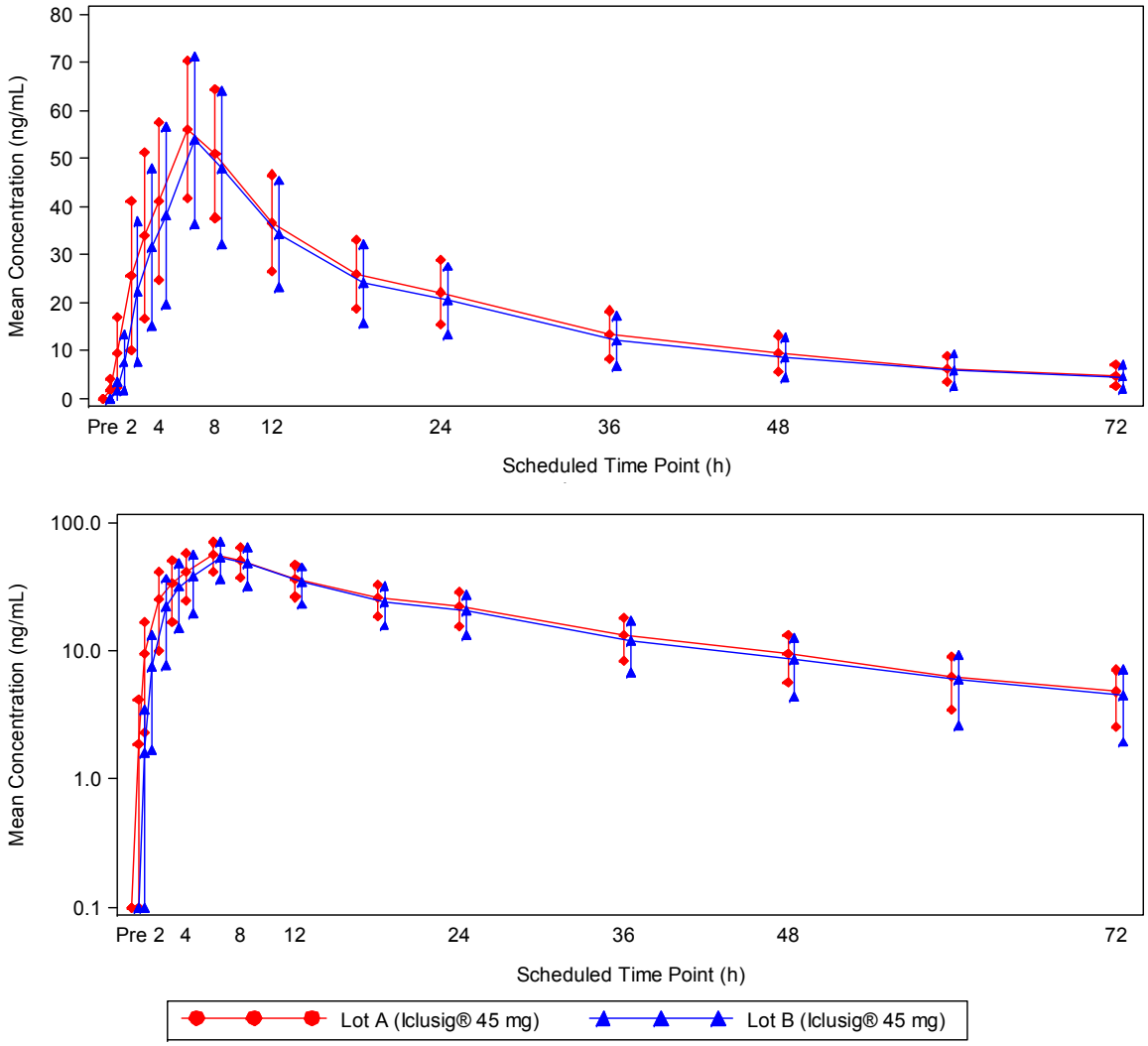


図 2.7.6.2-1　　血漿中ポナチニブ濃度の平均値（±SD）ー時間推移（PK 解析対象集団，AP24534-[redacted]-111 試験）

＜AP24534-[redacted]-111 CSR Figure 14.2.1 and Figure 14.2.2＞
Data points are slightly shifted sideways to increase legibility.

ポナチニブの PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.2-4 に示す。

表 2.7.6.2-4　　ポナチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団，AP24534-[redacted]-111 試験）

Treatment	Summary Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Lot A (Iclusig® 45 mg) N = 24	Mean	56.45	N/A	1298	1462	22.099	33.96	1052
	CV (%)	25.50	N/A	29.43	31.34	20.32	32.09	29.02
	SD	14.394	N/A	381.89	458.24	4.491	10.896	305.25
	Min	34.6	4.00	734	782	15.57	20.0	504
	Median	55.75	6.000	1257	1348	21.583	33.43	977.6
	Max	82.1	8.00	1915	2251	30.08	57.5	1629
	Geo Mean	54.67	N/A	1243	1392	N/A	N/A	N/A
	Q1	N/A	6.000	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	Q3	N/A	6.000	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Lot B (Iclusig® 45 mg) N = 22	Mean	54.41	N/A	1191	1191	23.103	37.81	1270
	CV (%)	32.53	N/A	33.23	33.23	32.96	41.63	71.93
	SD	17.700	N/A	395.86	395.86	7.615	15.740	913.80
	Min	9.88	3.00	365	365	13.37	19.1	488
	Median	53.15	6.000	1135	1135	21.240	34.41	1016
	Max	86.0	8.00	1912	1912	41.09	86.0	5098
	Geo Mean	50.58	N/A	1121	1121	N/A	N/A	N/A
	Q1	N/A	6.000	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	Q3	N/A	6.000	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

＜AP24534-[redacted]-111 CSR Table 14.2.2＞

$AUC_{0-\infty}$=Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F=apparent total body clearance; CV=coefficient of variation; Geo=geometric; Min=minimum observed value; Max=maximum observed value; N/A=not applicable; Q1=first quartile; Q3=third quartile; SD=standard deviation; V_z/F=apparent volume of distribution.

ポナチニブ単回投与の PK（C_{max}，AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$）に対して，2 ロット間で *in vitro* での溶出が異なることによる影響を評価した結果を表 2.7.6.2-5 に示す。ロット A 及びロット B 投与の C_{max}及び AUC の対数変換値を比較検討した。被験者番号 9014 のロット B 投与の濃度プロファイルはその他の被験者に比べて著しく低値であった。いくつかの試験の 45 mg 単回投与後の利用可能な全 PK データと比較した結果，1 例（被験者番号 9014）のデータが外れ値と判断された。ポナチニブ 45 mg 錠ロット B を投与されたグループの C_{max}の平均値は 54.4 ng/mL であったのに対し，1 例（被験者番号 9014）の C_{max}は 9.9 ng/mL であった。そのため，本被験者を除外した副次的解析を実施した。被験者番号 9014 を除外した C_{max}，AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$の比較結果を表 2.7.6.2-6 に示す。

$AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比の 90%CI は，2 ロット間の生物学的同等性を結論付ける 80%～125%の範囲に含まれたが，C_{max}及びAUC_{0-t}では幾何平均の比の 90%CI の下限は 80%をわずかに下回った。しかし，被験者番号 9014 を除外した解析では，C_{max}，AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比の 90%CI はいずれも，2 ロット間の生物学的同等性を結論付ける 80%～125%の範囲内に含まれた。

被験者番号 9014 を除く PK 解析対象集団の t_{max}のウィルコクソンの符号付順位検定結果を表 2.7.6.2-7 に示す。両ロット投与のポナチニブの t_{max}は同程度であった（p = 0.438）。

表 2.7.6.2-5　　ポナチニブの C_{max}, AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の比較（PK 解析対象集団, AP24534-[redacted]-111 試験）

Parameter	Comparison	LS Mean Difference (SE)	Estimated Geometric Mean Ratio (%)	90% CI (Lower, Upper)
C_{max}	Lot B versus Lot A	-0.068 (0.0984)	93.418	78.841, 110.690
AUC_{0-t}	Lot B versus Lot A	-0.094 (0.0812)	90.994	79.108, 104.667
$AUC_{0-\infty}$	Lot B versus Lot A	-0.071 (0.0712)	93.139	82.372, 105.313

＜AP24534-[redacted]-111 CSR Table 14.2.3, Table 14.2.5, and Table 14.2.6＞

AUC_{0-t}=area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time t of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$=area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; LS=least squares; SE=standard error.

Notes: Subjects 9005 and 9025 were excluded from this analysis as they did not receive both treatment period study drugs.

表 2.7.6.2-6　　ポナチニブの C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の比較［PK 解析対象集団（被験者番号 9014 を除く），AP24534-[redacted]-111 試験］

Parameter	Comparison	LS Mean Difference (SE)	Estimated Geometric Mean Ratio (%)	90% CI (Lower, Upper)
C_{max}	Lot B versus Lot A	0.013 (0.0441)	101.281	93.849, 109.302
AUC_{0-t}	Lot B versus Lot A	-0.028 (0.0369)	97.248	91.238, 103.654
$AUC_{0-\infty}$	Lot B versus Lot A	-0.013 (0.0330)	98.708	93.237, 104.500

＜AP24534-[redacted]-111 CSR Table 14.2.3, Table 14.2.5, and Table 14.2.6＞

AUC_{0-t}=area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time t of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$=area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; LS=least squares; SE=standard error.

Notes: Subjects 9005 and 9025 were excluded from this analysis as they did not receive both treatment period study drugs. Subject 9014 was also excluded from this exploratory analysis due to a much lower PK concentration profile for Lot B compared to all other subjects.

表 2.7.6.2-7　　ポナチニブの t_{max} の比較［PK 解析対象集団（被験者番号 9014 を除く），AP24534-[redacted]-111 試験］

Contrast (Difference)	Statistic	Result	P-value
Lot B versus Lot A	Median	0.0	0.438
	Range	-2.00 - 2.00	

＜AP24534-[redacted]-111 CSR Table 14.2.4＞

Notes: Median and range were estimated from Walsh averages. P-values for the medians were obtained from the Wilcoxon sign-rank test on the within-subject differences.

2.7.6.2.3.2　安全性

(1)　有害事象の概括

有害事象の概要を表 2.7.6.2-8 に示す。

TEAE の発現率は，ロット A 投与で 25.0%（6 例），ロット B 投与で 13.6%（3 例）であった。本治験では，すべての TEAE は軽度で，死亡又は重篤な TEAE は報告されなかった。3 件を除き，すべての TEAE は治験薬と関連ありと判断された［AP24534-[redacted]-111 試験　治験の総括報告書（CSR）　Table 14.3.1.4］。

1 例（被験者番号 9025）が，TEAE（リパーゼ増加）の発現により治験を中止した。本事象は第 1 期のロット A 投与 3 日後にアミラーゼ増加とともに発現した。

表 2.7.6.2-8　　有害事象の概要（安全性解析対象集団，AP24534-[redacted]-111 試験）

	Lot A (Iclusig® 45 mg) (N=24) n (%)	Lot B (Iclusig® 45 mg) (N=22) n (%)
Treatment-emergent adverse events	6 (25.0%)	3 (13.6%)
Mild treatment-emergent adverse events	6 (25.0%)	3 (13.6%)
Moderate treatment-emergent adverse events	0	0
Severe treatment-emergent adverse events	0	0
Drug-related adverse events	6 (25.0%)	3 (13.6%)
Serious adverse events	0	0
Study drug and/or discontinued due to an adverse event	1 (4.2%)	0 (0%)

＜AP24534-[redacted]-111 CSR Table 14.3.1.1 and Table 14.3.1.4＞

n (%) = number of subjects with AEs (percentage).

Note: percentage was calculated based on the number of subjects as the denominator [% = (n/N) * 100].

(2)　有害事象の表示

TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2-9 に示す。

アイクルシグ®45 mg を単回投与した時，ロット A 及びロット B のいずれも忍容性は良好であった。TEAE の発現率は，ロット B 投与に比べてロット A 投与で高かった。ロット A 投与では 6 例（25.0%）に 16 件，ロット B 投与では 3 例（13.6%）に 3 件の TEAE が発現した。

最もよくみられた TEAE は，頭痛［ロット A 20.8%（5 例），ロット B 9.1%（2 例）］，悪心［ロット A 8.3%（2 例）］であった。その他の TEAE は，いずれも 1 例のみの発現であった。胃腸障害に関連する TEAE（悪心，腹痛，嘔吐及び消化不良）はロット A 投与のみで，2 例（8.3%）認められた。

ロット A 投与の背部痛及び口腔咽頭痛（被験者番号 9016）並びに紅斑（顔面）（被験者番号 9025）を除いて，ほとんどの TEAE は，治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された。すべての TEAE は軽度で，いずれも治験終了時までに消失した。

1 例がロット A 投与後に TEAE（リパーゼ増加）を発現し，治験を中止した。

表 2.7.6.2-9　TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-[redacted]-111 試験）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Lot A (Iclusig® 45 mg) (N=24) n (%)	Lot B (Iclusig® 45 mg) (N=22) n (%)
Subjects with at Least 1 AE		6 (25.0%)	3 (13.6%)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	2 (8.3%)	0 (0.0%)
Abdominal pain	腹痛	1 (4.2%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	1 (4.2%)	0 (0.0%)
Dyspepsia	消化不良	1 (4.2%)	0 (0.0%)
Nausea	悪心	2 (8.3%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	1 (4.2%)	0 (0.0%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (4.2%)	0 (0.0%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (4.2%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2%)	1 (4.5%)
Back pain	背部痛	1 (4.2%)	0 (0.0%)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0%)	1 (4.5%)
Nervous System Disorders	神経系障害	5 (20.8%)	2 (9.1%)
Headache	頭痛	5 (20.8%)	2 (9.1%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.2%)	0 (0.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (4.2%)	0 (0.0%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4.2%)	0 (0.0%)
Erythema	紅斑	1 (4.2%)	0 (0.0%)

＜AP24534-[redacted]-111 CSR Table 14.3.1.2＞

n (%) = number of subjects with AEs (percentage); TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Percentage was calculated based on the number of subjects as the denominator [% = (n/N) * 100].

(3) 死亡，その他の重篤な有害事象，その他の重要な有害事象

本治験では，死亡又は重篤な有害事象の発現はなかった。1 例（被験者番号 9025）が，第 I 期のロット A 投与 3 日後に，アミラーゼ増加とともに発現した TEAE（リパーゼ増加）により治験を中止した。

(4) 臨床検査

(a) 血液生化学検査

血液生化学検査の平均値では，治験薬と関連のある変動はみられなかった。これらの平均値はいずれの評価時期でも同程度，あるいはベースライン/スクリーニング時から投与期及び追跡調査来院時にわずかな変動がみられるのみで，リパーゼを除きすべての値が正常範囲内であった。4 日目のリパーゼの平均値は，被験者番号 9025 に臨床的に意味のある値（620 U/L）がみられたため，78.1 U/L（正常範囲上限：60 U/L）となった。

個々の被験者の変化では，複数の評価時期で正常範囲外の値がみられたが，アミラーゼとリパーゼを除く大部分で，ベースライン及び投与期でみられた異常値の発現頻度は同程度であった。

本治験では，アミラーゼ増加及びリパーゼ増加が各 8 例で認められた。アミラーゼ増加及び

リパーゼ増加は，ロット A 投与とロット B 投与で同程度の頻度でみられた。いずれも一時的なものであり，多くの被験者で第 2 期の投与後にはみられなかった。アミラーゼ増加及びリパーゼ増加の大部分は，臨床的に意味があると判断されなかったが，被験者番号 9025 にみられた 2 件の臨床検査値異常は TEAE として報告され，治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」と判断された。

追跡調査来院時，5 例にカルシウム低値がみられたが，その他の評価時期で正常範囲外の値がみられた被験者はいなく，臨床的に意味があるとは判断されなかった。

(b) 血液学的検査

血液学的検査の平均値では，治験薬と関連のある変動はみられなかった。これらの平均値はいずれの評価時期でも同程度，あるいはベースライン/スクリーニング時から投与期及び追跡調査来院時にわずかな変動がみられただけで，平均値はいずれも正常範囲内であった。

個々の被験者の変化では，複数の評価時期で正常範囲外の値が認められたが，大部分で，ベースライン及び投与期にみられた異常値の発現頻度は同程度であった。臨床的に意味があると判断された異常値はなかった。

(c) 尿検査

少数の被験者で尿検査の結果に異常が認められたが，いずれの評価時期でも異常値の発現頻度は同程度であり，治験薬と関連のある影響はみられなかった。

(5) バイタルサイン，理学的検査，その他の安全性に関する所見

(a) バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び口腔体温の平均値は，すべての評価時期で正常範囲内であり，観察されたベースラインからの変化はわずかな変動のみであった。臨床的に意味がある結果はみられず，バイタルサインに関連する TEAE を発現した被験者はいなかった。

(b) 12 誘導心電図

心電図パラメータの平均値はいずれも正常範囲内であり，治験薬と関連のある影響はみられなかった。個々の被験者の変化では，一部の結果で異常がみられたが，いずれも臨床的に意味があるとは判断されなかった。

(c) 理学的検査

理学的検査に臨床的に意味がある結果はみられなかった（AP24534-[redacted]-111 試験 CSR　Listing 16.2.9.3）。

2.7.6.2.4　　結論

- $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比の 90%CI は，2 ロット間の生物学的同等性を結論付ける 80%～125%の範囲に含まれたが，C_{max} 及び AUC_{0-t} では幾何平均の比の 90%CI の下限は 80%をわずかに下回った。

- 外れ値の可能性がある 1 例を除外した解析では，C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均の比の 90%CI はいずれも，2 ロット間の生物学的同等性を結論付ける 80%～125%の範囲に含まれた。
- アイクルシグ®45 mg の単回投与は，ロット A 及びロット B のいずれも全体的に良好な忍容性を示した。
- ロット A 投与で 1 例にみられた軽度のアミラーゼ増加及びリパーゼ増加を除き，臨床検査異常値の大部分は臨床的に意味があるものではないと判断された。バイタルサイン，心電図及び理学的検査では，治験薬投与と関連する又は臨床的に意味がある結果は報告されなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.3　ポナチニブの生物学的同等性（外国人：AP24534-14-112 試験，添付資料番号 5.3.1.2-2 参考資料）

健康被験者を対象に，ポナチニブ 30 mg 錠 1 錠及び 15 mg 錠 2 錠を単回経口投与し，生物学的同等性を検討した。方法を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1　　試験方法の概略（AP24534-14-112 試験）

項目	内容
治験の標題	A Single-Dose Bioequivalence Study Comparing a 30 mg Tablet with Two 15 mg Tablets of Ponatinib in Healthy Adult Subjects
治験の目的	主要目的 • 健康被験者を対象にポナチニブ 30 mg 錠 1 錠及び 15 mg 錠 2 錠の単回投与の生物学的同等性を，標準的な生物学的同等性基準に基づき確認する 副次目的 • 健康被験者を対象にポナチニブの安全性及び忍容性データを得る
治験方法	本治験は健康被験者を対象とした投与期ごとの単回投与，2 期，無作為化，非盲検，クロスオーバー，入院/外来で実施した。 すべての被験者に対し，治験薬初回投与前 21 日以内にスクリーニング評価を実施し，4 日間の 2 つの投与期にポナチニブを投与した。各投与間には 10 日間以上の休薬期間を設けた。各投与期では，ポナチニブ 30 mg 錠 1 錠又は 15 mg 錠 2 錠を無作為な順序で単回投与した。 最後の治験薬投与 10～14 日後に再来院し，追跡調査を実施した。
対象患者	健康被験者
被験者数	• 目標組み入れ被験者：34 例 • 組み入れ被験者：36 例 • 安全性解析対象集団：36 例 • PK 解析対象集団：32 例 • 生物学的同等性評価対象集団：32 例
選択基準	主要な選択基準 • 年齢 18～55 歳の健康な男性又は女性（妊娠の可能性のある者は除く） • 体格指数（BMI）は 18.0～33.0 kg/m^2，スクリーニング時の体重は 50.0 kg 以上
除外基準	主要な除外基準 • 理学的検査，既往歴（膵炎の既往等），12 誘導心電図，バイタルサイン又は臨床検査値で，治験責任医師（又は治験分担医師）の判断により患者の安全性を脅かす又は試験結果の評価に影響する臨床的に意味のある異常の既往又は合併症を有する者 • いずれかの化合物に対し，重度のアレルギー反応（アナフィラキシーを含む）の既往を有する又は喘息様の状態となったことがある者 • 消失半減期が既知の他の治験薬（市販されている薬剤等）を治験薬初回投与から消失半減期の 5 倍未満の期間以内に投与を受けた又は消失半減期が未知の他の治験薬を治験薬初回投与前 30 日以内に投与を受けた者，若しくは科学的又は医学的に本治験と互換性がないと判断される試験に現在組み入れられている者
治験薬，用量及び投与方法，ロット番号	治験薬及びロット（バッチ）番号： ポナチニブ 15 mg 錠及び 30 mg 錠は，Ariad Pharmaceuticals, Inc により提供された，白色円形両凸のフィルムコート錠である。 治験薬 / 製造者 / ロット番号 / 使用期限 Ponatinib HCl, 30 mg, oral tablet / [redacted] / 39E14A02 / [redacted] Ponatinib HCl, 15 mg, oral tablet / [redacted] / 29A13J02 / [redacted]

項目		内容
		用法及び用量： 被験者を，2 つの投与順序（A/B，B/A）のいずれかのグループに無作為に割り付けた。 投与 A：ポナチニブ 30 mg 錠 1 錠 投与 B：ポナチニブ 15 mg 錠 2 錠 各投与期の 1 日目に，無作為化された順序に従い，ポナチニブ 30 mg 1 錠又はポナチニブ 15 mg 2 錠を投与した。各投与日の投与時間は概ね同時刻（± 15 分）とした。投与 B では，15 mg 錠 2 錠を 5 分以内の間隔で投与した。
投与期間		単回投与（2 回）
評価項目	薬物動態評価項目	血漿中ポナチニブの PK パラメータは以下を含めた。 • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}） • 0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}） • 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$） • 消失半減期（$t_{1/2}$） • 消失速度係数（λ） • 見かけのクリアランス（CL/F） • 見かけの分布容積（V_z/F）
	安全性評価項目	以下の項目により評価した。 • 有害事象 • バイタルサイン（脈拍数，血圧，呼吸数，口腔体温） • 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査） • 理学的検査 • 12 誘導心電図
統計手法	統計及び解析計画	解析対象集団： 無作為化集団は，文書による同意が得られ，投与期に無作為化番号を割り当てられた全被験者とした。無作為化集団の被験者のみデータベースに含められた。スクリーニング不適格例は治験に組み入れなかった。 PK 解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち，すべての治験薬の投与を受け，解析から除外する必要のある治験実施計画書からの逸脱又はその他の状況がない全被験者とした。PK 解析対象集団では，少なくとも各投与時（30 mg 錠 1 錠又は 15 mg 錠 2 錠）の AUC_{0-t} の算出に十分なデータが得られていることとした。C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ 等の PK パラメータの統計学的な比較により，ポナチニブ 30 mg 錠 1 錠と 15 mg 錠 2 錠の生物学的同等性を評価した。 安全性解析対象集団は，無作為化され，投与期にいずれかの治験薬を投与された全被験者とした。安全性解析対象集団は，安全性及び忍容性データの解析及び提示に用いられた。 PK 解析手法： 各パラメータについて，「投与による影響あり」を帰無仮説とし，「投与による影響なし」を対立仮説とした。対比又は一対比較について，「検定したペア間で投与効果の違いあり」を帰無仮説とし，「検定したペア間で投与効果の違いなし」を対立仮説とした。以下の，T を試験治療（30 mg 錠 1 錠），R を対照治療（15 mg 錠 2 錠）とする 2 つの片側検定を行った。 · H_{01}: $\mu_T/\mu_R \leq 80\%$ versus H_{A1}: $\mu_T/\mu_R > 80\%$ · H_{02}: $\mu_T/\mu_R \geq 125\%$ versus H_{A2}: $\mu_T/\mu_R < 125\%$ 各片側検定の有意水準を 0.05 とした。すべての仮説検定について，第 1 種の過誤を 5%とし，p 値が 0.05 未満を統計学的に有意とした。すべての仮説検定は両側の有意性の基準を用いて実施した。 ポナチニブの PK パラメータ（C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）の自然対数変換値について混合効果モデルを用いて解析した。モデルには，投与順序，時期及び投与群を固定効果，投与順序内でネストした被験者を変動効果に含めた。各 PK パラメータの最小二乗平均，最小二乗平均の投与間の差，差の標準誤差を算出した。残差，投与順序内でネストした被験者，被験者間変動並びに被験者内及び被験者間の変動係数（CV）を示した。AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の対数変換値における解析から，最小二乗平均の投与間の差を指数関数を用いて最小二乗平均の比を算出した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目		内容
		両投与の AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の母集団幾何平均の比の 90%信頼区間（CI）が同等性判定基準内（80%～125%）含まれる場合には，生物学的同等性があると判断することとした。 t_{max} の投与間の差は，非対数変換値のノンパラメトリック検定（ウィルコクソンの符号付順位検定統計量の Walsh 平均及び適切な四分位数）を用いて算出した。投与群別中央値及び範囲並びに p 値を示した。 本治験では，30 mg 錠 1 錠（試験治療）と 15 mg 錠 2 錠（対照治療）の生物学的同等性を評価した。 安全性解析手法： 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は，治験薬の投与後に新たに発現した事象若しくは重症度が悪化又は頻度が増加した事象で最終来院日までに発現した事象と定義した。初回投与前までに収集した有害事象は，投与前の徴候及び症状として原資料に記録した。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「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象とした。治験薬と関連のない有害事象は，治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された有害事象とした。 治験責任医師（又は治験分担医師）により電子症例報告書（CRF）へ記入された報告事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.17.0 を用いて読み替えた。TEAE の発現例数及び発現率は器官別大分類（SOC），基本語（PT），発現時の投与別に要約し，最悪重症度, 治験薬との因果関係別に示した。日本語の有害事象の SOC 及び PT は MedDRA/J ver.17.0 を用いて記載した。 バイタルサインについて，投与期以外の評価時期の記述統計量を示した。また，投与期の投与前及び投与後の各評価時期の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与ごとに算出し，示した。ベースラインは投与前の最終測定値と定義した。バイタルサインの異常値は，治験責任医師の判断に基づく臨床的に意味のある値をフラグで付記し，一覧に示した。口腔体温は一覧で示した。 連続変数の臨床検査値は，評価項目及び評価時期ごとに，記述統計量及び正常範囲との比較（正常，異常低値，異常高値）により要約した。カテゴリカル変数の臨床検査値は，頻度表及び正常範囲との比較（正常又は異常）（入手可能な場合）により要約した。臨床検査値の異常値は，治験責任医師の判断に基づく臨床的に意味のある値をフラグで付記し，一覧に示した。 心電図パラメータについて，記述統計量を計画された評価時期ごとに表で示した。心電図データの異常は，治験責任医師の判断に基づく臨床的に意味のある結果をフラグで付記し，一覧に示した。計画された評価時期ごとに全体的な評価の頻度表（例数及び割合）を示した。全体的な評価は計画された評価時期ごとに要約した。
	症例数の設定根拠	先行の健康被験者を対象とした複数の試験結果より，対数変換した対の幾何平均の比の標準偏差（SD）を 0.19 と仮定し，真の幾何平均の比が 0.90～1.11 である場合に 90%以上の検出力を得るために必要な症例数は 31 例であった。これは，2 投与間の幾何平均の比の 90%CI が 80%～125%の範囲内であることを同等性基準とするクロスオーバーの生物学的同等性試験で用いる算出法である。以上より，31 例以上の評価可能データを得るために 36 例の健康被験者を組み入れることとした。
治験責任医師		[redacted]
治験実施医療機関		[redacted] Canada [redacted]
公表文献		なし
治験期間		[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験開始日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験終了日）
開発のフェーズ		第 I 相

治験スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示す。本治験はスクリーニング期，第 1～2 期の投与期及び追跡調査から構成された。治験期間は約 6 週間であった。

表 2.7.6.3-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-14-112 試験）

	スクリーニング	第 1 期及び第 2 期 [a]						追跡調査 [b]
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**			**2**	**3**	**4**	
			評価時期（h）						
被験者評価									
同意取得	X								
既往歴	X								
治療歴	X								
選択基準/除外基準	X	X							
人口統計学的特性	X								
安全性									
理学的検査	X	X[c]							X
身長，体重，BMI	X								
妊娠血清検査		X							X
妊娠尿検査	X								
FSH（閉経後の女性）	X								
HIV，B 型肝炎，C 型肝炎	X								
バイタルサイン	X	X	pre	2	5 12	24	48	72	X
口腔体温	X	X							X
12 誘導心電図	X	X							X
尿中薬物スクリーニング検査	X	X							
アルコール呼気検査	X	X							
臨床検査 [d]	X	X						72	X
併用薬		X	継続して実施						X
有害事象 [e]	X	X	pre	2	5 12	24	48 60	72	X

表 2.7.6.3-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-14-112 試験）（続き）

	スクリーニング	第 1 期及び第 2 期 [a]													追跡調査 [b]
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**								**2**		**3**		**4**	
			評価時期（h）													
薬物動態																
血液採取			pre	0.5	1	2	3	4	6	8	12	18	24	36	48	60	72	
治験薬投与																
入院		X														
退院															X	
治験薬投与			0													

＜AP24534-14-112 CSR Appendix 16.1.1.＞

AE=adverse event; BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; FSH=follicle-stimulating hormone; HIV=human immunodeficiency virus.

a 各投与期の間の休薬期間は 10 日以上とした

b 追跡調査は最後の治験薬投与後 10～14 日に実施

c 症状が直接関連する理学的検査について，治験責任医師の判断で実施

d 血液学的検査，血液生化学検査，凝固検査及び尿検査。血液生化学検査には，甲状腺機能及び膵臓酵素を含んだ。

e 自己報告による有害事象を治験期間中に継続して収集した。一部の評価時期では誘導しない質問により有害事象に対する質問が行われた。

2.7.6.3.1　　症例の内訳

36 例が無作為化され，32 例（88.9%）が治験を完了した。

組み入れられた全 36 例が無作為化集団に含められた。全例が 1 回以上治験薬の投与を受け，安全性解析対象集団に含められた。

4 例（被験者番号 9009，9027，9045，9050）は治験薬の投与が 1 回のみであり［AP24534-14-112 試験　治験の総括報告書（CSR）　Listing 16.2.5.1］，PK 解析対象集団から除外された（AP24534-14-112 試験 CSR　Listing 16.2.3.1）。

4 例が第 2 期の投与前に治験を中止した。このため，32 例を生物学的同等性の評価に含めた。このうち，3 例（被験者番号 9009，9027，9045）は，第 1 期の治験薬投与後 10 時間以内に TEAE 又は嘔吐発現のため第 2 期の投与前に治験を中止した。1 例（被験者番号 9050）は，治験実施計画書不遵守（第 2 期の−1 日目にカンナビノイド陽性）のため第 2 期の投与前に治験を中止した。

2.7.6.3.2　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

無作為化集団，安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団の人口統計学的特性の記述統計量を表 2.7.6.3-3 に示す。

無作為化集団と安全性解析対象集団の人口統計学的特性は同じであった。無作為化集団及び安全性解析対象集団の人口統計学的特性は PK 解析対象集団と同様であった。

表 2.7.6.3-3　　人口統計学的特性（無作為化集団，安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団，AP24534-14-112 試験）

		Randomized and Safety Populations N=36	**PK Population N=32**
Age (years)	Mean (SD)	41.1 (8.69)	41.0 (8.96)
	Range	21–54	21–54
Gender, n (%)	Male	27 (75.0%)	24 (75.0%)
	Female	9 (25.0%)	8 (25.0%)
Race, n (%)	White	23 (63.9%)	22 (68.8%)
	Black/African American	8 (22.2%)	6 (18.8%)
	Asian	4 (11.1%)	4 (12.5%)
	Other: White/African American	1 (2.8%)	0 (0.0%)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	30 (83.3%)	27 (84.4%)
	Hispanic or Latino	6 (16.7%)	5 (15.6%)
Height (cm)	Mean (SD)	172.42 (8.696)	172.64 (8.776)
	Range	159.6–196.0	159.6–196.0
Weight (kg)	Mean (SD)	74.89 (11.824)	75.36 (11.856)
	Range	53.8–104.4	54.3–104.4
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	25.09 (2.691)	25.18 (2.694)
	Range	20.4–29.2	20.7–29.2

＜AP24534-14-112 CSR Table 14.1.3＞

BMI=body mass index; N, n=number of subjects; SD=standard deviation.

Note: Percentage was calculated based on the number of subjects per population as the denominator.

2.7.6.3.3　　結果の要約

2.7.6.3.3.1　薬物動態

両投与の血漿中ポナチニブ濃度の時間推移（上：線形スケール，下：対数線形スケール）を図 2.7.6.3-1 に示す。平均血漿中濃度プロファイルは両投与で類似していた。

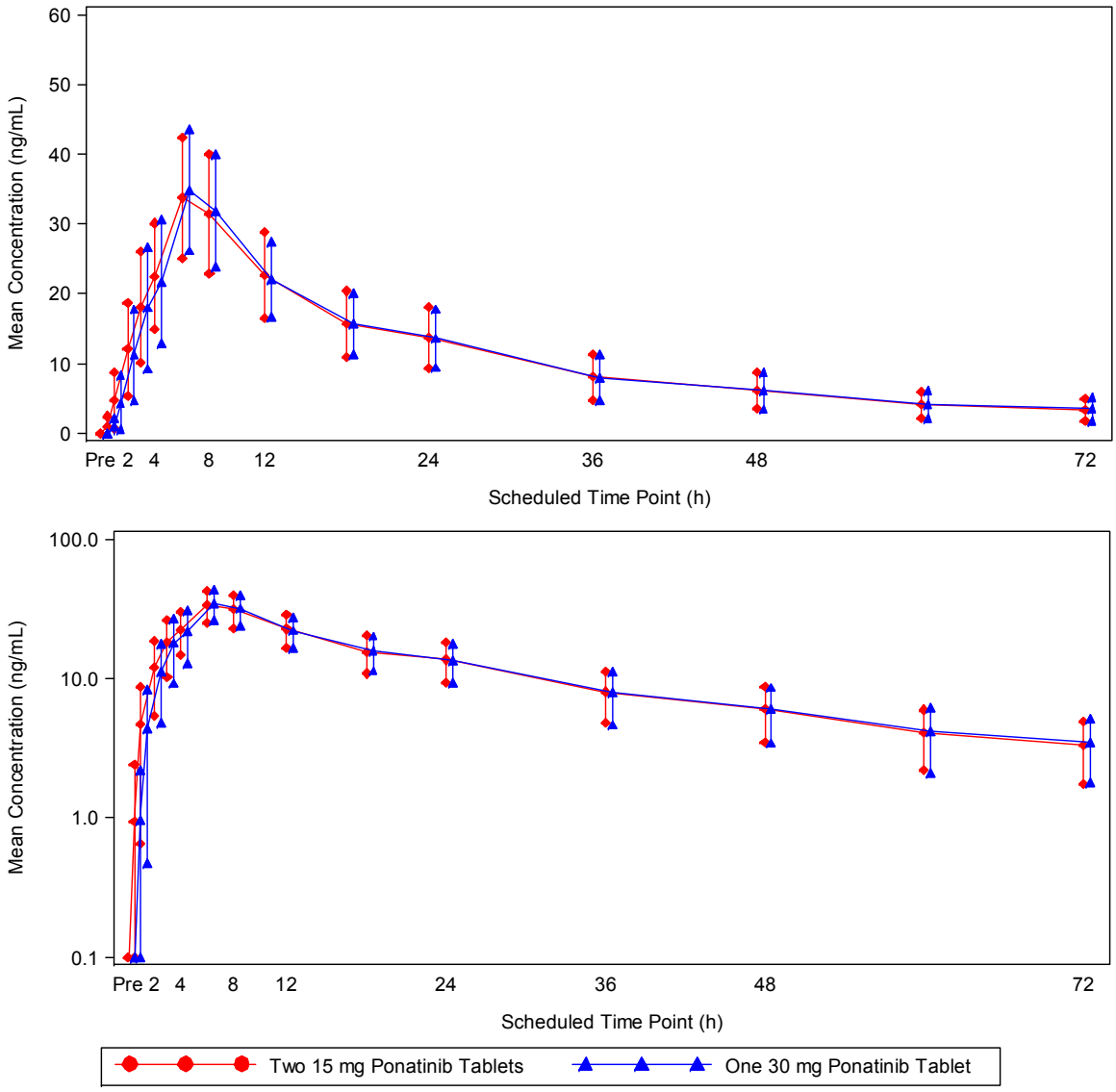


図 2.7.6.3-1　　血漿中ポナチニブ濃度の平均値（±SD）ー時間推移（PK 解析対象集団，AP24534-14-112 試験）

＜AP24534-14-112 CSR Figure 14.2.1 and Figure 14.2.2＞
Data points are slightly shifted sideways to increase legibility. N=32 for both treatments.

ポナチニブの PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.3-4 に示す。

表 2.7.6.3-4　　ポナチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団，AP24534-14-112 試験）

Treatment	Summary Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Two 15 mg tablets (N=32[a])	Mean	34.60	N/A	791.6	892.9	23.78	37.83	1291
	SD	8.9097	N/A	242.46	296.56	4.7148	13.895	548.50
	CV (%)	25.8	N/A	30.6	33.2	19.8	36.7	42.5
	Min	17.5	4.0	399	432	14.1	20.6	632
	Median	33.55	6.00	832.9	883.9	24.50	33.94	1172
	Max	53.9	12.0	1228	1455	33.2	69.5	2727
	Geo Mean	33.49	N/A	753.1	843.2	N/A	35.58	1196
	Geo CV (%)	26.6	N/A	33.8	36.4	N/A	36.4	40.2
	Q1	N/A	6.00	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	Q3	N/A	8.00	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
One 30 mg tablet (N=32[a])	Mean	35.36	N/A	790.4	877.4	23.48	38.31	1270
	SD	8.6867	N/A	237.04	281.02	4.2855	14.274	466.52
	CV (%)	24.6	N/A	30.0	32.0	18.3	37.3	36.7
	Min	18.5	6.0	380	430	15.9	20.7	732
	Median	34.40	6.00	772.3	879.8	24.25	34.10	1091
	Max	52.7	8.0	1223	1450	32.5	69.8	2570
	Geo Mean	34.25	N/A	752.9	831.4	N/A	36.08	1201
	Geo CV (%)	26.7	N/A	33.6	35.5	N/A	35.5	33.7
	Q1	N/A	6.00	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	Q3	N/A	6.00	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

＜AP24534-14-112 CSR Table 14.2.2＞

$AUC_{0-\infty}$,=Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F=apparent total body clearance; CV=coefficient of variation; Geo=geometric; Min=minimum observed value; Max=maximum observed value; N=number of subjects; N/A=not applicable; Q1=first quartile; Q3=third quartile; SD=standard deviation; V_z/F=apparent volume of distribution.

a n=28 for $AUC_{(0-\infty)}$, $T_{1/2}$, λ, CL/F and V_z/F. Subjects 9006, 9007, 9033 and 9035 have been removed from summary statistics of $AUC_{(0-\infty)}$, $T_{1/2}$, λ, CL/F, and V_z/F as AUC extrapolation to infinity was more than 20% of the total area for at least 1 of the 2 treatments.

ポナチニブ 30 mg を，15 mg 錠 2 錠又は 30 mg 錠 1 錠として投与したときの生物学的同等性を評価した C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$並びに t_{max} の推定解析の結果をそれぞれ表 2.7.6.3-5 及び表 2.7.6.3-6 に示す。

C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比の 90%CI は，両投与間の生物学的同等性を結論付ける 80%～125%の範囲内に含まれた（表 2.7.6.3-5）。

t_{max} のウィルコクソンの符号付順位検定結果を表 2.7.6.3-6 に示す。両投与のポナチニブの t_{max} に差はなかった（$p = 0.500$）。

表 2.7.6.3-5　　ポナチニブの C_{max}, AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の比較（PK 解析対象集団, AP24534-14-112 試験）

Parameter	Comparison	LS Mean Difference (SE)	Estimated Geometric Mean Ratio (%)	90% CI (Lower, Upper)
C_{max} (N=32)	one 30 mg tablet versus two 15 mg tablets	0.023 (0.0246)	102.326	98.143, 106.686
AUC_{0-t} (N=32)	one 30 mg tablet versus two 15 mg tablets	0.004 (0.0174)	100.398	97.483, 103.400
$AUC_{0-\infty}$ (N=28)	one 30 mg tablet versus two 15 mg tablets	-0.004 (0.0218)	99.604	95.966, 103.381

＜AP24534-14-112 CSR Table 14.2.3, Table 14.2.5, and Table 14.2.6＞

CI=confidence interval; LS=least squares; N=number of subjects; SE=standard error

Notes: Subjects 9009, 9027, 9045, and 9050 were excluded from this analysis as they did not receive both treatments.

$AUC_{0-\infty}$ values for Subjects 9006, 9007, 9033, and 9035 were excluded from the statistical analysis because AUC extrapolation to infinity was more than 20% of the total area for at least 1 of the 2 treatments.

表 2.7.6.3-6　　ポナチニブの t_{max} の比較（PK 解析対象集団，AP24534-14-112 試験）

Contrast (Difference)	Statistic	Result	P-value
one 30 mg tablet versus two 15 mg tablets	Median	0.0	0.500
	Range	-6.00–2.00	

＜AP24534-14-112 CSR Table 14.2.4＞

Notes: Median and range were estimated from Walsh averages. P-value for the median was obtained from the Wilcoxon signed rank test on the within-subject differences. Subjects 9009, 9027, 9045, and 9050 were excluded from this analysis as they did not receive both treatments.

2.7.6.3.3.2　安全性

(1)　有害事象の概括

有害事象の概要を表 2.7.6.3-7 に示す。

TEAE の発現率は 15 mg 錠 2 錠投与で 40.0%（14 例），30 mg 錠 1 錠投与で 27.3%（9 例）であった。すべての TEAE は軽度又は中等度であった。大部分の TEAE は，治験薬と関連ありと判断された。

本治験で死亡又は重篤な有害事象の発現はなかった。

2 例が TEAE 発現のため治験を中止した。1 例は第 1 期の 15 mg 錠 2 錠投与 4 日後に発現した前立腺炎のため，1 例は第 1 期の 30 mg 錠 1 錠投与約 2 日後に発現した胸痛のため治験を中止した。

また，1 例が第 1 期の 15 mg 錠 2 錠投与約 4 時間 30 分後に嘔吐を発現した。嘔吐が PK 結果に影響する可能性があることから，当該被験者は投与後 10 時間以内に発現した嘔吐により治験を中止した。当該被験者は 15 mg 錠 2 錠投与の「有害事象発現による投与中止/治験中止」に含められた。

表 2.7.6.3-7　　有害事象の概要（安全性解析対象集団，AP24534-14-112 試験）

	Two 15 mg Tablets (N=35)	One 30 mg Tablet (N=33)
Treatment-emergent adverse events		
Number of events	27	15
Number of subjects with events; n (%)	14 (40.0%)	9 (27.3%)
Mild treatment-emergent adverse events		
Number of subjects with events; n (%)	11 (31.4%)	7 (21.2%)
Moderate treatment-emergent adverse events		
Number of subjects with events; n (%)	3 (8.6%)	2 (6.1%)
Severe treatment-emergent adverse events		
Number of subjects with events; n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Drug-related adverse events (possible, probable)		
Number of subjects with events; n (%)	10 (28.6%)	8 (24.2%)
Serious adverse events		
Number of events (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of subjects with events	0	0
Study drug and/or subject discontinued due to an adverse event		
Number of events (%)	2 (5.7%)	1 (3.0%)
Number of subjects with events	2	1

＜AP24534-14-112 CSR Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3, and Table 14.3.1.4＞

N, n=number of subjects.

Notes: Percentage was calculated based on the number of subjects treated as the denominator. For each row category, a subject with 2 or more adverse events in that category was counted only once.

(2)　有害事象の表示

TEAE の発現例数，発現率及び発現件数を表 2.7.6.3-8 に示す。

ポナチニブ 30 mg 単回投与の忍容性は，15 mg 錠 2 錠投与及び 30 mg 錠 1 錠投与のいずれも良好であった。TEAE は，15 mg 錠 2 錠投与で 14 例（40.0%）に 27 件，30 mg 錠 1 錠投与で 9 例（27.3%）に 15 件発現し，発現率は 15 mg 錠 2 錠投与で高かった。

最もよくみられた TEAE は頭痛であり，15 mg 錠 2 錠投与で 6 例（17.1%），30 mg 錠 1 錠投与で 2 例（6.1%）に発現した。リパーゼ増加は，15 mg 錠 2 錠投与で 2 例（5.7%），30 mg 錠 1 錠投与で 3 例（9.1%）に発現した。その他の TEAE はいずれも各投与で 1～2 例での発現であった。

ほとんどの TEAE は治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された。ほとんどの TEAE は軽度と判断され，軽度の TEAE は 15 mg 錠 2 錠投与で 11 例（31.4%），30 mg 錠 1 錠投与で 7 例（21.2%），中等度の TEAE は 15 mg 錠 2 錠投与で 3 例（8.6%，悪心及び嘔吐各 1 例，頭痛 2 例），30 mg 錠 1 錠投与で 2 例（6.1%，胸痛及びレンサ球菌性咽頭炎各 1 例）であった。高度の TEAE は認められなかった。

すべての TEAE は治験終了時には回復していた。

表 2.7.6.3-8　　TEAE の発現例数，発現率及び発現件数（安全性解析対象集団，AP24534-14-112 試験）

System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	15 mg Tablets (N=35) n (%)	 Number of events	30 mg Tablet (N=33) n (%)	 Number of events
Total		14 (40.0%)	27	9 (27.3%)	15
Nervous system disorders	神経系障害	6 (17.1%)	6	2 (6.1%)	2
Headache	頭痛	6 (17.1%)	6	2 (6.1%)	2
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (11.4%)	7	3 (9.1%)	5
Abdominal pain	腹痛	1 (2.9%)	3	1 (3.0%)	1
Abdominal pain lower	下腹部痛	0 (0.0%)	0	1 (3.0%)	1
Constipation	便秘	0 (0.0%)	0	1 (3.0%)	1
Diarrhoea	下痢	2 (5.7%)	2	1 (3.0%)	1
Nausea	悪心	1 (2.9%)	1	1 (3.0%)	1
Vomiting	嘔吐	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0
Investigations	臨床検査	4 (11.4%)	4	3 (9.1%)	3
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	2 (5.7%)	2	3 (9.1%)	3
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5.7%)	2	2 (6.1%)	2
Catheter site swelling	カテーテル留置部位腫脹	0 (0.0%)	0	1 (3.0%)	1
Chest pain	胸痛	1 (2.9%)	1	1 (3.0%)	1
Fatigue	疲労	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (5.7%)	3	2 (6.1%)	2
Arthralgia	関節痛	1 (2.9%)	2	0 (0.0%)	0
Back pain	背部痛	0 (0.0%)	0	2 (6.1%)	2
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (5.7%)	2	0 (0.0%)	0
Decreased appetite	食欲減退	2 (5.7%)	2	0 (0.0%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0	1 (3.0%)	1
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0%)	0	1 (3.0%)	1
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	1 (2.9%)	2	0 (0.0%)	0
Contusion	挫傷	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0
Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0
Prostatitis	前立腺炎	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0

＜AP24534-14-112 CSR Table 14.3.1.2＞

N, n=number of subjects.

Notes: Percentage was calculated based on the number of subjects treated as the denominator. For each row category, a subject with 2 or more adverse events in that category was counted only once.

(3)　死亡，その他の重篤な有害事象，その他の重要な有害事象

本治験では，死亡又は重篤な有害事象の発現はなかった。

2 例が TEAE のため治験を中止した。1 例が第 1 期の 15 mg 錠 2 錠投与 4 日後に前立腺炎の発現のため，1 例は第 1 期の 30 mg 錠 1 錠投与約 2 日後に胸痛の発現のため治験を中止した。

また，1 例が第 1 期の 15 mg 錠 2 錠投与約 4 時間 30 分後に嘔吐を発現した。嘔吐が PK 結果に影響する可能性があることから，当該被験者は投与後 10 時間以内に発現した嘔吐により治験を中止した。当該被験者は 15 mg 錠 2 錠投与の「有害事象発現による投与中止/治験中止」に含められた。

(4) 臨床検査

個々の被験者の変化では，複数の評価時期で正常範囲外の血液生化学検査値が認められたが，アミラーゼ及びトリアシルグリセロールリパーゼを除く大部分の異常値の発現頻度は，スクリーニング及びベースラインと投与期及び追跡調査来院時とで同程度であった。

10 例でアミラーゼ増加，14 例でトリアシルグリセロールリパーゼ増加が認められた。アミラーゼ増加及びリパーゼの増加は，第 1 期の 4 日目から追跡調査来院時までに全体的に減少していた。アミラーゼ増加及びリパーゼ増加の発現頻度は，両投与で同程度であった。30 mg 錠 1 錠投与ではアミラーゼ増加が 8 例及びリパーゼ増加が 6 例に発現し，15 mg 錠 2 錠投与ではアミラーゼ増加が 5 例及びリパーゼ増加が 10 例にみられた。

(5) バイタルサイン，理学的検査，その他の安全性に関する所見

(a) バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に意味のある結果はみられなかった（AP24534-14-112 試験 CSR Table 14.3.5.2，Table 14.3.5.3 及び Listing 16.2.9.1）。

(b) 12 誘導心電図

心電図検査で臨床的に意味のある結果又は異常はみられなかった（AP24534-14-112 試験 CSR Table 14.3.5.6 及び Listing 16.2.9.2）。

(c) 理学的検査

理学的検査はスクリーニング時と追跡調査来院時に実施した。理学的検査で臨床的に意味のある結果はみられなかった（AP24534-14-112 試験 CSR　Listing 16.2.9.3）。

2.7.6.3.4　結論

- 本治験により，ポナチニブ 15 mg 錠 2 錠と 30 mg 錠 1 錠の生物学的同等性が示された。
- ポナチニブ 30 mg の単回投与では，15 mg 錠 2 錠投与及び 30 mg 錠 1 錠投与のいずれも忍容性が良好であった。

2.7.6.4　ポナチニブの生物学的同等性（外国人：AP24534-[redacted]-114 試験，添付資料番号 5.3.1.2-3）

健康被験者を対象に，ポナチニブ 45 mg 錠 1 錠及び 15 mg 錠 3 錠を単回経口投与し，生物学的同等性を検討した。方法を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略（AP24534-[redacted]-114 試験）

項目	内容
治験の標題	A Single, Oral Dose Bioequivalence Study Comparing One 45 mg Tablet with Three 15 mg Tablets of Ponatinib in Healthy Adult Subjects
治験の目的	主要目的 • 健康被験者を対象にポナチニブ 45 mg 錠 1 錠及び 15 mg 錠 3 錠の生物学的同等性を，標準的な生物学的同等性基準に基づき確認する。 副次目的 • 健康被験者を対象にポナチニブの安全性及び忍容性データを得る。
治験方法	本治験は健康被験者を対象とした非盲検，無作為化，2 期，クロスオーバー試験である。本治験は 2 つの投与期からなり，各投与間には 10 日間以上の休薬期間を設けた。各投与期では，ポナチニブ 45 mg 錠 1 錠又は 15 mg 錠 3 錠を投与した。 治験薬初回投与前 21 日以内のスクリーニング来院，4 泊 5 日の入院 2 回を含め，被験者の治験参加期間は約 6 週間であった。被験者は各投与期の−1 日目に実施医療機関に入院した。1 日目に，以下のいずれかを経口投与した。 • ポナチニブ 45 mg 錠 1 錠 • ポナチニブ 15 mg 錠 3 錠 被験者は 4 日目の朝まで実施医療機関に入院し，72 時間後までの薬物動態（PK）用検体採取を完了することとした。最後の治験薬投与 10～14 日後に再来院し，安全性の追跡調査を実施した。
対象患者	健康被験者
被験者数	• 目標組み入れ被験者：34 例 • 組み入れ被験者：36 例 • 安全性解析対象集団：36 例 • PK 解析対象集団：34 例 • 生物学的同等性評価対象集団：34 例
選択基準	主要な選択基準 • 年齢 18～55 歳の健康な男性又は女性 • 体格指数（BMI）は 18.0～30.0 kg/m^2，スクリーリング時の体重は 50.0 kg 以上
除外基準	主要な除外基準 • 理学的検査，既往歴（膵炎の既往等），12 誘導心電図，バイタルサイン又は臨床検査値で，治験責任医師（又は治験分担医師）の判断により患者の安全性を脅かす又は試験結果の評価に影響する臨床的に意味のある異常の既往又は合併症を有する者 • いずれかの化合物に対し，重度のアレルギー反応（アナフィラキシーを含む）の既往を有する又は喘息様の状態となったことがある者 • 臨床的に意味のある，コントロール不良又は活動性である心疾患を有する者。以下のような疾患を含むが，これらに限定しない。 a. 心筋梗塞，不安定狭心症，脳血管発作又は一過性脳虚血発作の既往 b. 末梢血管梗塞の既往（visceral infarction を含む） c. 血行再建術（ステント留置を含む） d. 組み入れ前 6 ヵ月以内のうっ血性心不全［ニューヨーク心臓学会（NYHA）の心機能分類クラス III 又は IV］，組み入れ前 6 ヵ月以内の左室駆出率が基準値下限未満 e. 臨床的に意味のある（医師の判断）心房性不整脈の既往又は心室性不整脈の既往 f. 組み入れ前 6 ヵ月以内の静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症又は肺塞栓症を含む） • 消失半減期が既知の他の治験薬（市販されている薬剤等）を治験薬初回投与から消失半減期の 5 倍未満の期間以内に投与を受けた又は消失半減期が未知の他の治験

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>薬を治験薬初回投与前 30 日以内に投与を受けた者，若しくは科学的又は医学的に本治験と互換性がないと判断される試験に現在組み入れられている者</td></tr>
<tr><td>治験薬，用量及び投与方法，ロット番号</td><td></td><td>治験薬及びロット（バッチ）番号：
ポナチニブ 15 mg 錠及び 45 mg 錠は，Ariad Pharmaceuticals, Inc により提供された，白色円型両凸のフィルムコート錠である。

<table>
<tr><th>治験薬</th><th>製造者</th><th>ロット番号</th><th>使用期限</th></tr>
<tr><td>Ponatinib HCl, 45 mg, oral tablet</td><td>[redacted]</td><td>462447</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Ponatinib HCl, 15 mg, oral tablet</td><td>[redacted]</td><td>560791</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>

用法及び用量：
被験者は以下の投与を受けた。
• 投与 A：ポナチニブ 45 mg 錠 1 錠
• 投与 B：ポナチニブ 15 mg 錠 3 錠
10 時間の絶食後，ポナチニブを経口投与した。各投与間には 10 日間以上の休薬期間を設けた。被験者を 2 つの投与順序（A/B，B/A）のいずれかのグループに無作為に割り付けた。
朝, 常温の 240 mL の水と共に治験薬を投与した。各投与日の投与時間は概ね同時刻（± 15 分）とした。投与 B では，15 mg 錠 3 錠すべてを 5 分以内に投与した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>単回投与（2 回）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">評価項目</td><td>薬物動態評価項目</td><td>血漿中ポナチニブの PK パラメータは以下を含めた。
• 最高血漿中濃度（C_{max}）
• 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
• 0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}）
• 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
• 消失半減期（$t_{1/2}$）
• 消失速度定数（λ）
• 見かけのクリアランス（CL/F）
• 見かけの分布容積（V/F）
• 平均滞留時間（MRT）
• 消失速度定数（K_{el} 又は λ_z）
• t 時間から無限大時間までの AUC の外挿比率（AUC_%Extrap）
• 無限大時間まで外挿した平均滞留時間（$MRT_{0-\infty}$）</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>以下の項目により評価した。
• 有害事象
• バイタルサイン（脈拍数，血圧，呼吸数，口腔体温）
• 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）
• 理学的検査
• 12 誘導心電図</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>統計及び解析計画</td><td>解析対象集団：
無作為化集団は，文書による同意が得られ，投与期に無作為化番号を割り当てられた全被験者とした。無作為化集団の被験者のみデータベースに含められた。スクリーニング不適格例は治験に組み入れなかった。
PK 解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち，すべての治験薬の投与を受け，解析から除外する必要のある治験実施計画書からの逸脱又はその他の状況がない全被験者とした。PK 解析対象集団では，少なくとも各投与時（45 mg 錠 1 錠又は 15 mg 錠 3 錠）の AUC_{0-t} の算出に十分なデータが得られていることとした。治験薬投与後 10 時間以内に嘔吐した被験者は，個別に判断し，解析対象から除外できることとした。
安全性解析対象集団は，無作為化され，投与期にいずれかの治験薬を投与された全被験者とした。安全性解析対象集団は，安全性及び忍容性データの解析及び提示に用いられた。

PK 解析手法：
各投与の血漿中ポナチニブ濃度の記述統計量［平均値，標準偏差（SD），中央値，変動係数（CV），最小値，最大値等］を評価時点ごとに算出し，示した。
以下に該当する被験者又は検体は，解析から除外した（ただし，これらに限らない）。</td></tr>
</table>

項目		内容
		• 治験薬投与後 10 時間以内の嘔吐 • 各投与，各被験者で 10%を上回る欠測値がある • PK に影響を及ぼす試験手順の不遵守（併用薬等） ポナチニブの PK 解析（PK パラメータ）を実施した。濃度時間プロファイルはノンコンパートメント法を用いて解析し，モデルに依存しない方法で血漿中の PK パラメータを推定した。各 PK パラメータについて，平均値，SD，CV，中央値，最小値，最大値及び測定数を算出した。AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，C_{max}，MRT，K_{el}，AUC_%Extrap 及び $MRT_{0-\infty}$について，幾何平均及び幾何 CV を算出した。 ポナチニブの PK パラメータの自然対数変換値について，分散分析（ANOVA）モデルを用いて投与 A 及び投与 B を比較した。ANOVA モデルには，投与順序，時期及び投与群を固定効果，投与順序内でネストした被験者を変量効果に含めた。各 ANOVA より最小二乗平均，最小二乗平均の投与間の差，差の標準誤差を算出した。残差，投与順序内でネストした被験者，被験者間変動並びに被験者内及び被験者間の CV を示した。AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，C_{max}，MRT 及び K_{el} の対数変換値における解析から，最小二乗平均の投与間の差を指数関数を用いて最小二乗平均の比を算出した。 両投与の主要な PK パラメータ（AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）の母集団幾何平均の比の 90%信頼区間（CI）が同等性判定基準内（80%～125%）に含まれる場合には，生物学的同等性があると判断することとした。副次的な PK パラメータ（MRT 及び K_{el}）の母集団幾何平均の比の 90% CI についても解析した。 t_{max} の投与間の差は，非対数変換値のノンパラメトリック検定（ウィルコクソンの符号付順位検定統計量の Walsh 平均及び適切な四分位数）を用いて算出した。投与群別中央値及び範囲並びに p 値を示した。 安全性解析手法： 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は，治験薬の投与後に新たに発現した事象若しくは重症度が悪化又は頻度が増加した事象で最終来院日までに発現した事象と定義した。初回投与前までに収集した有害事象は，投与前の徴候及び症状として原資料に記録した。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「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象とした。治験薬との関連のない有害事象は，治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された有害事象とした。 治験責任医師（又は治験分担医師）により電子症例報告書（CRF）へ記入された報告事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.17.1 以上を用いて読み替えた。TEAE の発現例数及び発現率は器官別大分類（SOC），基本語（PT），発現時の投与別に要約し，最悪重症度，治験薬との因果関係別に示した。日本語の有害事象の SOC 及び PT は MedDRA/J ver.17.1 を用いて記載した。 バイタルサインについて，投与期以外の評価時期の記述統計量を示した。また，投与期の投与前及び投与後の各評価時期の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与ごとに算出し，示した。ベースラインは第 1 期及び第 2 期の−1 日目と定義した。バイタルサインの異常値は，治験責任医師の判断に基づく臨床的に意味のある値をフラグで付記し，一覧に示した。口腔体温は一覧で示した。 連続変数の臨床検査値は，評価項目及び評価時期ごとに，記述統計量及び正常範囲との比較（正常，異常低値，異常高値）により要約した。カテゴリカル変数の臨床検査値は，頻度表及び正常範囲との比較（正常又は異常）（入手可能な場合）により要約した。臨床検査値の異常値は，治験責任医師の判断に基づく臨床的に意味のある値をフラグで付記し，一覧に示した。 心電図パラメータについて，記述統計量を計画された評価時期ごとに表で示した。心電図データの異常は，治験責任医師の判断に基づく臨床的に意味のある結果をフラグで付記し，一覧に示した。計画された評価時期ごとに全体的な評価の頻度表（例数及び割合）を示した。全体的な評価は計画された評価時期ごとに要約した。
	症例数の設定根拠	先行の健康被験者を対象とした複数の試験結果より，対数変換した幾何平均の比の SD を 0.19 と仮定し，真の幾何平均の比が 0.90～1.11 である場合に 90%以上の検出力を得るために必要な症例数は 31 例であった。これは，2 投与間の幾何平均の比の 90%CI が 80%～125%の範囲内であることを同等性基準とするクロスオーバーの生物学的同等性試験で用いる算出法である。以上より，31 例以上の評価可能データを得るために 36 例の健康被験者を組み入れた。

項目	内容
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted] Canada [redacted]
公表文献	なし
治験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験開始日） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験終了日）
開発のフェーズ	第 I 相

治験スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示す。本治験はスクリーニング期，第 1～2 期の投与期及び追跡調査から構成された。治験期間は約 6 週間であった。

表 2.7.6.4-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-[redacted]-114 試験）

	スクリーニング	第 1 期及び第 2 期						追跡調査
Visit	**1**		**2 and 3**					**4**
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**		
			評価時期（h）					
被験者評価								
同意取得	X							
既往歴	X							
治療歴	X							
選択基準/除外基準	X	X						
人口統計学的特性	X							
安全性								
理学的検査	X	X[a]						X
身長，体重，BMI	X							
妊娠血清検査	X	X						X
FSH（閉経後の女性）	X							
HIV，B 型肝炎，C 型肝炎	X							
バイタルサイン	X	X	pre 2 5 12	24	48	72		X
口腔体温	X	X						X
12 誘導心電図	X	X						X
尿中薬物スクリーニング検査	X	X						
一酸化炭素呼気検査		X						
アルコール呼気検査	X	X						
臨床検査[b]	X	X				72		X
併用薬		X	継続して実施					
有害事象[c]	X	X	pre 2 5 12	24	48 60	72		X
薬物動態								
血液採取			pre 0.5 1 2 3 4 6 8 12 18	24 36	48 60	72		
治験薬投与								
入院		X						
退院						X		
治験薬投与			0					

BMI=body mass index; FSH=follicle-stimulating hormone; HIV=human immunodeficiency virus.

a 症状が直接関連する理学的検査について，治験責任医師の判断で実施

b 血液学的検査，血液生化学検査，凝固検査及び尿検査。血液生化学検査には，甲状腺機能及び膵臓酵素を含んだ。

c 自己報告による有害事象を治験期間中に継続して収集した。一部の評価時期では誘導しない質問により有害事象に対する質問が行われた。

2.7.6.4.1　　症例の内訳

36 例が無作為化され，33 例（91.7%）が治験を完了した。

組み入れられた 36 例が無作為化集団に含められた。全例が 1 回以上治験薬の投与を受け，安全性解析対象集団に含められた。34 例が PK 解析対象集団に含められた。

2.7.6.4.2　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

無作為化集団，安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団の人口統計学的特性の記述統計量を表 2.7.6.4-3 に示す。

無作為化集団と安全性解析対象集団の人口統計学的特性は同じであった。無作為化集団及び安全性解析対象集団の人口統計学的特性は PK 解析対象集団と同様であった。

表 2.7.6.4-3　　人口統計学的特性（無作為化集団，安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団，AP24534-[redacted]-114 試験）

		Randomized and Safety Populations N=36	**PK Population N=34**
Age (years)	Mean (SD)	43.1 (8.69)	43.2 (8.86)
	Range	23 – 55	23 – 55
Gender, n (%)	Male	23 (63.9%)	22 (64.7%)
	Female	13 (36.1%)	12 (35.3%)
Race, n (%)	White	22 (61.1%)	20 (58.8%)
	Black/African American	11 (30.6%)	11 (32.4%)
	Asian	2 (5.6%)	2 (5.9%)
	Other: White/African American	1 (2.8%)	1 (2.9%)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	3 (8.3%)	3 (8.8%)
	Not Hispanic or Latino	33 (91.7%)	31 (91.2%)
Height (cm)	Mean (SD)	173.1 (8.09)	173.2 (7.97)
	Range	159.3 – 196.0	159.3 – 196.0
Weight (kg)	Mean (SD)	79.2 (10.12)	79.3 (10.1)
	Range	62.0 – 98.3	62.0 – 98.3
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.3 (1.96)	26.4 (2.01)
	Range	22.1 – 29.6	22.1 – 29.6

＜AP24534-[redacted]-114 CSR Table 14.1.3＞

BMI=body mass index; N, n=number of subjects; SD=standard deviation.

Note: percentage was calculated based on the number of subjects per population as the denominator.

2.7.6.4.3　　結果の要約

2.7.6.4.3.1　　薬物動態

血漿中ポナチニブ濃度の時間推移を図 2.7.6.4-1 に示す。

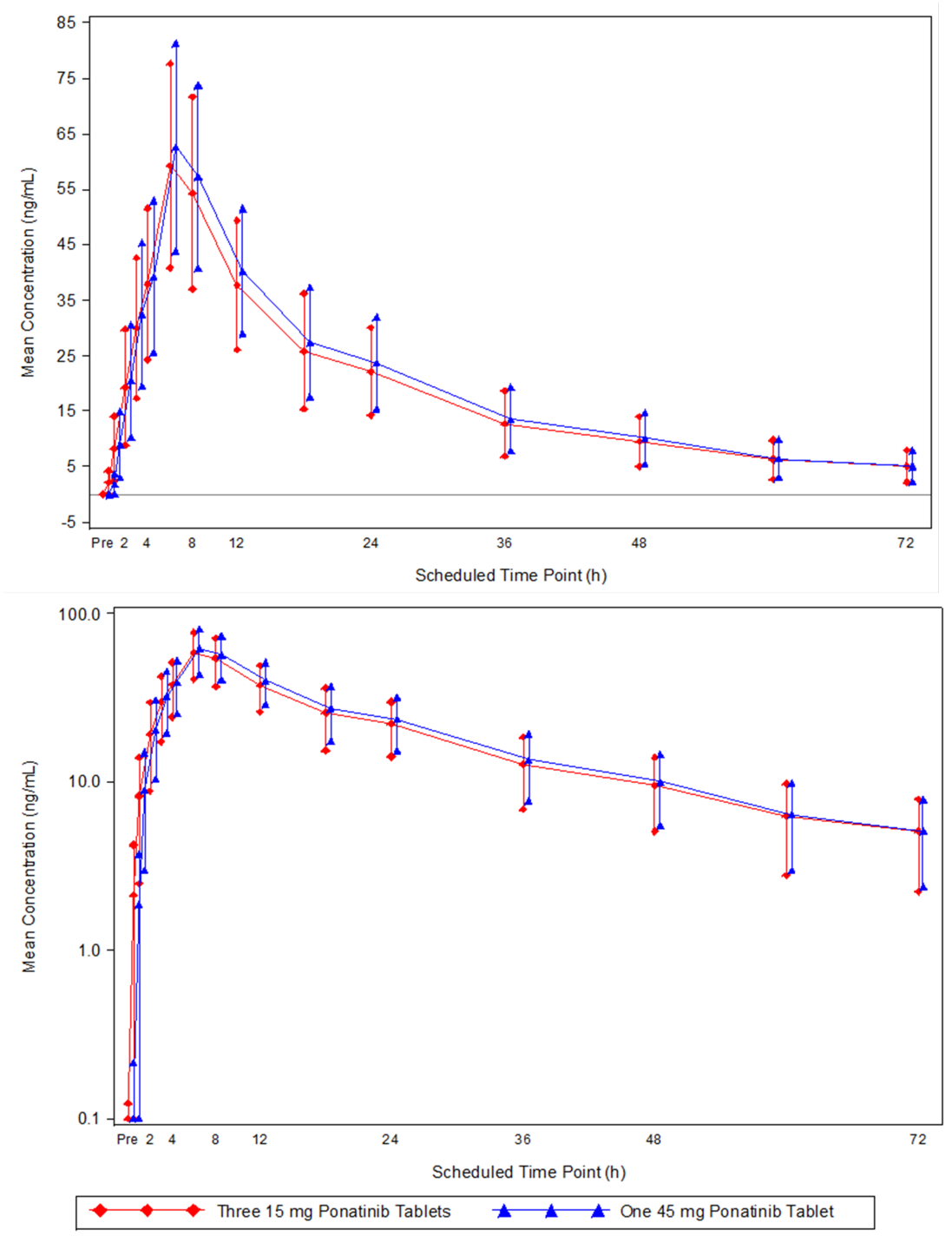


図 2.7.6.4-1　　血漿中ポナチニブ濃度（平均値±SD）ー時間推移（PK 解析対象集団，AP24534-[redacted]-114 試験）

＜AP24534-[redacted]-114 CSR Figures 14.2.1 and 14.2.2＞

Note: includes the two treatments on linear (top panel) and log-linear (bottom panel)

ポナチニブの PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.4-4 に示す。

表 2.7.6.4-4　　ポナチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団，AP24534-[redacted]-114 試験）

Treatment	Summary Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ # (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F# (L/h)	V/F# (L)	K_{el} ^ (1/h)	MRT_{0-t} @ (h)	$MRT_{0-\infty}$ # (h)
Three 15 mg Ponatinib Tablets (R=reference) N=34	Mean	60.02	6.415	1289	1417	23.99	34.86	1110	0.0314	22.89	30.79
	CV (%)	30.6	12.8	34.1	30.8	33.4	32.8	48.0	27.1	16.3	20.7
	SD	18.394	0.81951	439.98	436.97	8.0209	11.432	532.42	0.00851	3.7379	6.3768
	Min	7.72	6.00	407	632	14.4	17.3	598	0.013	14.4	21.9
	Median	62.95	6.000	1262	1392	22.11	32.32	1068	0.031	22.82	29.14
	Max	94.8	8.00	2271	2608	54.8	71.2	3431	0.048	35.4	44.5
	Geo Mean	55.77	6.369	1212	1354	22.93	33.24	1032	0.0302	22.60	30.18
	Geo CV (%)	48.5	11.8	38.5	31.9	30.1	31.9	37.1	30.1	16.2	20.6
One 45 mg Ponatinib Tablet (T=test) N=34	Mean	63.25	6.415	1374	1532	21.91	32.60	960.1	0.0332	22.82	29.99
	CV (%)	29.1	12.8	32.3	33.3	24.3	33.1	33.4	21.0	11.3	17.6
	SD	18.429	0.81951	443.90	510.30	5.3315	10.784	320.22	0.00698	2.5688	5.2737
	Min	26.8	6.00	747	791	15.4	15.1	581	0.018	18.1	21.7
	Median	64.45	6.000	1332	1496	20.49	30.07	899.1	0.034	22.50	28.89
	Max	98.0	8.00	2473	2971	39.2	56.9	1779	0.045	28.3	41.1
	Geo Mean	60.40	6.369	1306	1454	21.35	30.95	913.7	0.0325	22.68	29.55
	Geo CV (%)	32.8	11.8	33.5	33.8	22.8	33.8	32.2	22.8	11.3	17.7

＜AP24534-[redacted]-114 CSR Table 14.2.2＞

N=number of subjects receiving treatment; CV=coefficient of variation; SD=standard deviation; min=minimum observed value; max=maximum observed value; Geo Mean=geometric mean; Geo CV=geometric CV.

number of observations included in summary statistics for these PK parameters were n = 29 and n = 31 instead of 34 for three 15 mg ponatinib tablets and one 45 mg ponatinib tablet, respectively (see AP24534-[redacted]-114 CSR; Section11.4.2)

@ noted as MRT in source AP24534-[redacted]-114 CSR; Table 14.2.2

^ Values of K_{el} were rounded off

ポナチニブ 45 mg 錠 1 錠及び 15 mg 錠 3 錠の生物学的同等性を評価するために実施した，ポナチニブ単回投与時の PK パラメータの推定解析の結果を表 2.7.6.4-5（C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，λ_z，MRT）及び表 2.7.6.4-6（t_{max}）に示す。ポナチニブ 45 mg 錠 1 錠及び 15 mg 錠 3 錠を投与したときの C_{max} 及び AUC の対数変換値を比較した。

表 2.7.6.4-5　　ポナチニブの PK パラメータの比較（PK 解析対象集団，AP24534-[redacted]-114 試験）

Parameter	Comparison (T versus R)	LS Mean Difference (SE)	Geometric Mean Ratio (%)	90% CI (Lower, Upper)
Bioequivalence comparison				
C_{max} (N=34)	One 45 mg Ponatinib Tablet - Three 15 mg Ponatinib Tablets	0.080 (0.0420)	108.284	(100.850, 116.266)
AUC_{0-t} (N=34)	One 45 mg Ponatinib Tablet - Three 15 mg Ponatinib Tablets	0.074 (0.0306)	107.728	(102.290, 113.454)
$AUC_{0-\infty}$ (N=29)*	One 45 mg Ponatinib Tablet - Three 15 mg Ponatinib Tablets	0.051 (0.0287)	105.183	(100.163, 110.455)
Additional comparisons				
λ_z (N=34)	One 45 mg Ponatinib Tablet - Three 15 mg Ponatinib Tablets	0.072 (0.0261)	107.417	(102.779, 112.263)
MRT_{0-t}@ (N=34)	One 45 mg Ponatinib Tablet - Three 15 mg Ponatinib Tablets	0.003 (0.0163)	100.324	(97.597, 103.126)

＜AP24534-[redacted]-114 CSR Tables 14.2.3 and 14.2.4＞

CI=Confidence Interval, LS=Least Squares, R=Reference, SE=Standard Error, T=Test

* some of the $AUC_{0-\infty}$ values were not considered reliable due to AUC% extrapolation>20%.

Subjects 9018 and 9039 were excluded from this analysis as they did not receive both treatments.

@ noted as MRT in source AP24534-[redacted]-114 CSR; Table 14.2.4

表 2.7.6.4-6　　ポナチニブの t_{max} の比較（PK 解析対象集団，AP24534-[redacted]-114 試験）

Contrast (Difference)	Statistic	Result	P-value
One 45 mg Ponatinib Tablet - Three 15 mg Ponatinib Tablets	Median	0.0	1.000
	Range	-2.00 – 2.00	

＜AP24534-[redacted]-114 CSR Table 14.2.5＞

Median and range were estimated from Walsh Averages.

P-value for the medians was obtained from the Wilcoxon sign-rank test on the within-subject differences..

ノンパラメトリック検定（ウィルコクソンの符号付順位検定）を用いて比較した結果，ポナチニブ 45 mg 錠 1 錠及び 15 mg 錠 3 錠を投与したときの t_{max} は同程度であった。

2.7.6.4.3.2　安全性

(1)　有害事象の概括

有害事象の概要を表 2.7.6.4-7 に示す。

スクリーニング期では 4 例に有害事象が発現した。発現した有害事象は，軽度の鼻閉及び便秘（被験者番号 9001），軽度の咳嗽（被験者番号 9016），軽度の便秘（被験者番号 9022），ひげ剃りによる顎の切創（被験者番号 9035）であり，いずれも軽度の事象であり治験の実施に影響しなかった。

表 2.7.6.4-7　　有害事象の概要（安全性解析対象集団，AP24534-[redacted]-114 試験）

	Dose A Ponatinib 3 x 15 mg Tablets (N=35) n (%)	Dose B Ponatinib 1 x 45 mg Tablet (N=35) n (%)
Treatment-emergent adverse events	17 (48.6)	13 (37.1)
Mild treatment-emergent adverse events	15 (42.9)	10 (28.6)
Moderate treatment-emergent adverse events	2 (5.7)	3 (8.6)
Severe treatment-emergent adverse events	0 (0)	0 (0)
Drug-related adverse events	17 (48.6)	12 (34.3)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)
Study drug and/or subject discontinued due to an adverse event	0 (0)	0 (0)

＜AP24534-[redacted]-114 CSR Table 14.3.1.1 and Table 14.3.1.3＞

n (%)=number of subjects with AEs (percentage), and percentage was calculated based on the number of subjects as the denominator [% = (n/N) * 100]

(2)　有害事象の表示

TEAE の発現例数，発現率及び発現件数を表 2.7.6.4-8 に示す。

ポナチニブ 45 mg 単回投与の忍容性は，45 mg 錠 1 錠投与及び 15 mg 錠 3 錠投与のいずれも良好であった。TEAE は，15 mg 錠 3 錠投与で 17 例（48.6%）に 31 件，45 mg 錠 1 錠投与で 13 例（37.1%）に 28 件発現し，発現率は 45 mg 錠 1 錠投与に比べて 15 mg 錠 3 錠投与で高かった。

最もよくみられた TEAE は頭痛であり，15 mg 錠 3 錠投与で 6 例（17.1%），45 mg 錠 1 錠投与で 8 例（22.9%）に発現した。リパーゼ増加は，15 mg 錠 3 錠投与で 6 例（17.1%），45 mg 錠 1 錠投与で 1 例（2.9%）に発現した。背部痛は，15 mg 錠 3 錠投与で 2 例（5.7%），45 mg 錠 1 錠投与で 3 例（8.6%）に発現した。便秘は，15 mg 錠 3 錠投与で 3 例（8.6%），45 mg 錠 1 錠投与で 1 例（2.9%）に発現した。悪心は，15 mg 錠 3 錠投与で 1 例（2.9%），45 mg 錠 1 錠投与で 2 例（5.7%）に発現した。腹部膨満は，15 mg 錠 3 錠投与で 2 例（5.7%），45 mg 錠 1 錠投与で 1 例（2.9%）に発現した。その他の TEAE はいずれも各投与で 5%以下の発現であった。

ほとんどの TEAE は治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された（AP24534-[redacted]-114 試験 CSR　Listing 16.2.7 及び Table 14.3.1.4）。治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された有害事象は，背部痛（被験者番号 9054），腹部膨満及び便秘（被験者番号 9001），接触性皮膚炎（被験者番号 9035）であった。ほとんどの TEAE は軽度と判断され，軽度の TEAE は 15 mg 錠 3 錠投与で 15 例（42.9%），45 mg 錠 1 錠投与で 10 例（28.6%），中等度の TEAE は 15 mg 錠 3 錠投与で 2 例（5.7%），45 mg 錠 1 錠投与で 3 例（8.6%）であった。高度の TEAE は認められなかった（AP24534-[redacted]-114 試験 CSR Table 14.3.1.3）。

パラセタモールによる治療を要した TEAE は 15 件（頭痛 7 件，発熱 1 件，背部痛 5 件，筋肉痛 1 件, 腰痛 1 件）, Ultracet による治療を要した TEAE は 1 件（腰痛 1 件）であった（AP24534-[redacted]-114 試験 CSR　Listing 16.2.4.3）。すべての TEAE は治験終了時には消失していた（AP24534-[redacted]-114 試験 CSR　Listing 16.2.7）。TEAE により治験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.4-8　　TEAE の発現例数，発現率及び発現件数（安全性解析対象集団，AP24534-[redacted]-114 試験）

System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Ponatinib 3x 15 mg Tablets (N=35)		Ponatinib 1 x 45 mg Tablet (N=35)	
		n (%)	Number of events	n (%)	Number of events
Any System Order Class Any Event		17 (48.6%)	31	13 (37.1%)	28
Nervous System Disorders	神経系障害				
Headache	頭痛	6 (17.1%)	7	8 (22.9%)	9
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害				
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (2.9%)	1	1 (2.9%)	1
Abdominal distension	腹部膨満	2 (5.7%)	2	1 (2.9%)	1
Abdominal pain	腹痛	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0
Constipation	便秘	3 (8.6%)	3	1 (2.9%)	1
Dyspepsia	消化不良	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0
Lip dry	口唇乾燥	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0
Nausea	悪心	1 (2.9%)	1	2 (5.7%)	2
Investigations	臨床検査				
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0	1 (2.9%)	1
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (2.9%)	1	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	0 (0.0%)	0	1 (2.9%)	1
Body temperature increased	体温上昇	0 (0.0%)	0	1 (2.9%)	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	1 (2.9%)	1
Lipase increased	リパーゼ増加	6 (17.1%)	6	1 (2.9%)	1
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Chest pain	胸痛	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0
Chills	悪寒	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0
Feeling cold	冷感	0 (0.0%)	0	1 (2.9%)	1
Pyrexia	発熱	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害				
Arthralgia	関節痛	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0
Arthritis	関節炎	0 (0.0%)	0	1 (2.9%)	1
Back pain	背部痛	2 (5.7%)	2	3 (8.6%)	3
Myalgia	筋肉痛	1 (2.9%)	1	1 (2.9%)	1
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0%)	0	1 (2.9%)	1
Psychiatric Disorders	精神障害				
Insomnia	不眠症	0 (0.0%)	0	1 (2.9%)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0 (0.0%)	0	1 (2.9%)	1

＜AP24534-[redacted]-114 CSR Table 14.3.1.2＞

n (%)=number of subjects with AEs (percentage), and percentage was calculated based on the number of subjects as the denominator [% = (n/N) * 100].

(3) 死亡，その他の重篤な有害事象，その他の重要な有害事象

本治験では，死亡，重篤な有害事象又はその他の重要な有害事象の発現はなかった。

(4) 臨床検査

血液生化学検査の平均値の大部分は，スクリーニング時及びベースラインと比較して投与期及び追跡調査来院時で，総じて同程度，若しくはわずかに上昇又は低下した。リパーゼを除きすべての平均値は正常範囲内であった。第 1 期の 4 日目のリパーゼの平均値（SD）は 76.3（70.85）U/L であり，正常範囲外であった（正常範囲 13～60 U/L）（AP24534-[redacted]-114 試験 CSR Table 14.3.4.1）。その他の評価時期のリパーゼの平均値は正常範囲内であった。

個々の被験者の変化では，複数の評価時点で正常範囲外の血液生化学検査値が認められたが，アミラーゼ，リパーゼ，尿酸塩，トリグリセリド及びグルコースを除き，ほとんどがスクリーニング時及びベースラインと比較して投与期及び追跡調査来院時で同頻度で認められた。

(5) バイタルサイン，理学的検査，その他の安全性に関する所見

(a) バイタルサイン

収縮期及び拡張期血圧，脈拍数及び呼吸数の平均値はすべての評価時点で正常範囲内であり，ベースラインからの変動は小さかった（AP24534-[redacted]-114 試験 CSR Table 14.3.5.2）。個々の被験者では正常範囲外の値が認められたが，1 例を除き全例で臨床的に意味のある異常ではなかった。1 例（被験者番号 9019）では，第 1 期の 1 日目の 15 mg 錠 3 錠の投与約 8 時間後に発熱（38.2℃，軽度，治験薬との因果関係「関連があるかもしれない」）が臨床的に意味のある異常と判断され TEAE として報告された（AP24534-[redacted]-114 試験 CSR Listing 16.2.7 及び Table 14.3.5.3）。本被験者では第 2 期の 1 日目の 45 mg 錠 1 錠の投与約 8 時間後に体温上昇（37.7℃，軽度，治験薬との因果関係「関連があるかもしれない」）が TEAE として報告されたが，臨床的に意味のある異常と判断されなかった。その他の被験者ではバイタルサインに関連した TEAE の発現はなかった。

(b) 12 誘導心電図

被験者ごとの 12 誘導心電図（心拍数及び間隔）の結果は，計画された評価時点ごとに AP24534-[redacted]-114 試験 CSR Listing 16.2.9.2 に示す。安全性解析対象集団における全体的な結果の要約及び評価時点ごとの記述統計量は AP24534-[redacted]-114 試験 CSR Table 14.3.5.4 及び Table 14.3.5.5 に示す。安全性解析対象集団における被験者ごとの心電図異常は AP24534-[redacted]-114 試験 CSR Table 14.3.5.6 に示す。

心電図検査では 8 例に異常がみられたが，いずれも臨床的に意味のある異常ではなく，治験薬と関連のある影響はみられなかった。

(c) 理学的検査

理学的検査はスクリーニング時，追跡調査来院時及び必要に応じて実施した。1 例（被験者番号 9019）でスクリーニング時に異常所見（左目強膜の擦過傷）がみられたが，臨床的に意味

のある異常ではなかった（AP24534-[redacted]-114 試験 CSR Listing 16.2.9.3）。

2.7.6.4.4　結論

- 本治験により，ポナチニブ 45 mg 錠 1 錠と 15 mg 錠 3 錠の生物学的同等性が示された。
- ポナチニブ 45 mg の単回投与では，45 mg 錠 1 錠投与及び 15 mg 錠 3 錠投与のいずれも忍容性が良好であった。副作用プロファイルは既知の副作用と一致していた。

2.7.6.5　ポナチニブの吸収，代謝及び排泄（外国人：AP24534-11-104 試験，添付資料番号 5.3.3.1-1）

健康被験者を対象に，[^{14}C]ポナチニブ 45 mg を単回経口投与し，吸収，代謝及び排泄を検討した。方法を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略（AP24534-11-104 試験）

項目	内容
治験の標題	A Phase 1, Open-Label, Mass Balance Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [^{14}C]-Ponatinib after a Single Oral Dose in Healthy Male Subjects
治験の目的	主要目的 • 男性被験者を対象に[^{14}C]ポナチニブ及び代謝物の吸収及び排泄について評価する • 全血，血漿，尿及び糞便中の代謝物を同定し，定量する 副次目的 • [^{14}C]ポナチニブを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する
治験方法	本試験は，健康男性被験者に[^{14}C]ポナチニブを単回経口投与したときの吸収，代謝及び排泄について検討する非盲検，マスバランス試験である。 すべての被験者に対し，治験薬初回投与前 21 日以内にスクリーニング評価を実施し，投与期に治験薬を投与した。適格被験者は，治験薬投与前日（−1 日目）の朝に実施医療機関に入院し，治験薬投与開前 24 時間の糞検体を採取した。投与期の 1 日目に被験者に[^{14}C]ポナチニブ 45 mg を単回経口投与し，投与 216 時間後（10 日目の朝）又は事前に定めた退院基準（24 時間の尿及び糞中の放射能排泄量の合計が投与量の 1%未満）に 2 日間連続して適合するまでの間，一連の薬物動態（PK）解析用検体（血液，尿，糞便）の採取及び安全性評価を実施した。
対象患者	健康被験者
被験者数	• 目標組み入れ被験者：6 例 • 組み入れ被験者：6 例 • 安全性解析対象集団：6 例 • PK 解析対象集団：6 例 • PK セット：6 例
選択基準	主要な選択基準 • 年齢 19～45 歳の健康な男性 • 体格指数（BMI）は 18.0～33.0 kg/m^2，スクリーニング時の体重は 50.0 kg 以上 100 kg 以下 • スクリーニング時の既往歴，バイタルサイン，理学的検査，12 誘導心電図，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，血清検査）で，治験責任医師（又は治験分担医師）の判断により臨床的に意味のある異常がない者 • 自己報告により過去 3 ヵ月を超えて喫煙しておらず，それがコチニン検査（500 ng/mL 未満）により確認できた者 •
除外基準	主要な除外基準 • 理学的検査，既往歴，12 誘導心電図（QTc が 440 ms 超），バイタルサイン又は臨床検査値で治験責任医師（又は治験分担医師）の判断による臨床的に意味のある異常が認められる者 • 治験責任医師（又は治験分担医師）の判断による患者の安全性を脅かす又は試験結果に影響する臨床的に意味のある疾患の既往又は合併（心血管系，肺，肝，腎，血液学的，胃腸，内分泌，免疫，皮膚，神経学的，癌性，筋骨格系又は精神）を有する者又は他の疾患を有する者 • 治験責任医師（又は治験分担医師）の判断により，治験薬の吸収，分布，代謝又は排泄の妨げとなる可能性のある外科的又は内科的疾患を有する者 • 治験薬初回投与前 7 日以内に，急性疾患状態（悪心，嘔吐，発熱又は下痢）を合併する又は報告のある者 • 治験薬初回投与前 72 時間以内に，ハーブサプリメントを含む非処方薬［実施医療

項目		内容
		機関に入院期間中のアセトアミノフェン（2000 mg/日まで）頓用を除く］を投与された者 • 治験薬初回投与前 30 日以内（局所麻酔薬又は局所薬剤は治験薬初回投与前 72 時間から追跡調査来院までの間），治験薬又は処方薬を投与された者
治験薬，用量及び投与方法，ロット番号		治験薬及びロット（バッチ）番号： 本試験で使用した治験薬ポナチニブは，治験依頼者により提供された，[^{14}C]ポナチニブ 15 mg を含有するカプセル剤である。全被験者は有効期限（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）前の同一ロット（ロット番号 65046[redacted]-01）のポナチニブカプセルを投与された。 用量及び用法： 1 日目の空腹時に，[^{14}C]で放射標識されたポナチニブ 15 mg を含有するカプセル剤（各カプセル 36.7 µCi，合計 110.1 µCi が含まれる）3 カプセルとしてポナチニブ 45 mg を非炭酸水 240 mL と共に単回経口投与した。
投与期間		単回投与
評価項目	薬物動態評価項目	血漿中及び全血中の[^{14}C]並びに血漿中のポナチニブ及び AP24567 の PK パラメータには以下を含めた。 • 最高血漿/全血中濃度（C_{max}） • 0 時間から最終測定時間までの血漿/全血中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}） • 0 時間から無限大時間までの血漿/全血中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$） • 最高血漿/全血中濃度到達時間（t_{max}） • 消失半減期（$t_{1/2Z}$） • 消失速度定数（λ_z） • 経口投与後の見かけのクリアランス（CL/F） • 消失相の見かけの分布容積（V_z/F） • [^{14}C]投与量に対する尿中及び糞中の[^{14}C]の総排泄率（%）並びに代謝物の同定及び定量は AP24534-11-104 試験　治験の総括報告書（CSR）に要約した
	安全性評価項目	以下の項目により安全性を評価した。 • 有害事象 • バイタルサイン（脈拍数，血圧，呼吸数，口腔体温） • 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査） • 理学的検査 • 12 誘導心電図
統計手法	統計及び解析計画	解析対象集団： PK 解析対象集団は，治験薬を投与され，PK 解析に影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，十分かつ解釈可能なデータを有する全被験者とした。投与後 8 時間以内に嘔吐した被験者のデータは，個別に判断し，解析対象から除外できることとした。 PK セットは，PK 解析対象集団のうち，退院基準を満たす又は検体採取終了が決定されるまで試験を継続し，試験を完了した全被験者とした。 安全性解析対象集団は，投与期に治験薬を投与された全被験者とした。 PK 解析手法： [^{14}C]の濃度時間プロファイルは，ノンコンパートメント法を用いて解析し，血漿/全血中での PK パラメータを推定した。血漿・全血中放射能当量濃度（ポナチニブ ng eq/mL）及び実際の検体採血時期を用いて，WinNonlin ライブラリの血管外投与モデルで解析した。[redacted] から報告された ng･eq/g で示された血漿及び全血中の放射能濃度に，4ºC の血漿及び全血の比重である 1.0310 及び 1.0621 を乗じ，ng･eq/mL に換算した。 ポナチニブ及び代謝物である AP24567 の血漿中濃度の測定［液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー（LC/MS/MS）法を用いた非放射標識体の測定］は [redacted] で実施された。ポナチニブの検出限界は，下限が 0.5 ng/mL，上限が 250 ng/mL であった。AP24567 の検出限界は，下限が 0.1 ng/mL，上限が 50 ng/mL であった。 血漿・尿及び糞中の代謝物プロファイリング及び同定は，Ariad Pharmaceuticals にて LC/MS/MS 法及び放射能分析を用いて実施した。 統計解析は，Microsoft Windows Server 2003 R2 Enterprise x64 Edition（SAS® Citrix Server）上の SAS® system（version 9.2）を用いて実施した。SAS®による解析結果は，統計解析計画書で規定した仕様に沿ったものであった。PK パラメータ算出及びグラフ表示には

項目		内容
		WinNonlin（version 5.2）を用いた。 安全性解析手法： 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は，治験薬の投与後に新たに発現した事象若しくは重症度が悪化又は頻度が増加した事象で最終来院日までに発現した事象と定義した。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「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象とした。治験薬との関連のない有害事象は，治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された有害事象とした。 治験責任医師（又は治験分担医師）により電子症例報告書（CRF）へ記入された報告事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.14.0 を用いて読み替えた。TEAE の発現例数及び発現率は器官別大分類（SOC），基本語（PT），投与別に要約し，最悪重症度，治験薬との因果関係別に示した。日本語の有害事象の SOC 及び PT は，MedDRA/J ver.14.0 を用いて記載した。 バイタルサイン［口腔体温，呼吸数，血圧（収縮期及び拡張期，mmHg），脈拍数（bpm）］は，各評価時期の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与ごとに示した。バイタルサインの異常値は，治験責任医師の判断に基づく臨床的に重要な値をフラグで付記し，一覧に示した。 心電図パラメータは，評価時期及び投与ごとに，測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出し，頻度（被験者数及び割合）を示した。 臨床検査値は，評価項目及び評価時期ごとに要約した。臨床検査値の記述統計量及び低値，正常範囲内，高値の被験者数を評価時期ごとに表で示した。臨床検査値の異常値は，治験責任医師の判断に基づく臨床的に意味のある値をフラグで付記し，一覧に示した。
	症例数の設定根拠	正式な被験者数算出は実施しなかったが，被験者数 6 例は[^{14}C]ポナチニブの吸収，分布，代謝及び排泄について検討し，特定するために十分であると考えられた。
治験責任医師		[redacted]
治験実施医療機関		[redacted] USA
公表文献		該当せず
治験期間		[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験開始日） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験終了日）
開発のフェーズ		第 I 相

試験スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示す。本試験はスクリーニング期，投与期及び追跡調査から構成された。試験期間は約 5～6 週間であった。

表 2.7.6.5-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-11-104 試験）

評価 [a]	スクリーニング	**投与期**																	**追跡調査**
Visit	**1**	**2**																	**3**
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**											**2**		**3-10**	**11～15**[b]	**退院** [c]	
			評価時期（投与からの時間）																
被験者調査																			
同意取得	X																		
選択基準/除外基準	X	X																	
人口統計学的特性	X																		
既往歴	X																		
治療歴	X																		
安全性評価																			
有害事象 [d]	X	X	pre		0.5	1	2		4	5	8		12	24	36	投与開始後 24 時間ごと	X	X	
併用薬剤	X	継続して実施																	X
理学的検査 [e]	X	X[f]																	X
HIV，B 型肝炎，C 型肝炎スクリーニング検査	X																		
バイタルサイン [g]	X	X	pre			1	2		4		8		12	24	36	投与開始後 24 時間ごと	X	X	X
口腔体温	X	X	pre															X	X
12 誘導心電図	X	X	pre							5								X	
尿中薬物スクリーニング検査	X	X																	
尿中コチニン検査	X	X																	
尿中アルコール検査	X	X																	X
臨床検査 [h]	X	X												X					X

表 2.7.6.5-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-11-104 試験）（続き）

評価 [a]	**スクリーニング**	**投与期**																**追跡調査**
Visit	**1**	**2**																**3**
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**											**2**		**3-10**	**11～15**[b]	**退院** [c]	
			評価時期（投与からの時間）																
PK 評価																			
血液検体採取			pre		0.5	1	2	3	4	5	8	10	12	24	36	投与開始後 24 時間ごと	X		
尿検体採取			pre		投与 24 時間後まで 6 時間ごと									投与後 24～72 時間は 12 時間ごと，以降は投与 216 時間後まで 24 時間ごと			X		
糞検体採取		X[i]			投与 216 時間後まで 24 時間ごと												X		
治験薬投与																			
入院		X																	
治験薬投与				0															
マグネシアミルク摂取		X[j]														X[j]			
退院																		X	

＜AP24534-11-104 CSR Appendix 16.1.1.＞

a 試験の評価及びイベントの詳細については，AP24534-11-104 試験 CSR　Appendix 16.1.1 項を参照のこと。

b 投与 216 時間後（10 日目の朝）までに退院基準を満たさない場合には，最大 15 日目までの確認期間を設けた。通常の安全性の確認及び PK 検体採取は 24 時間ごと（治験薬の投与時刻と同時期）に実施した。

c 退院基準に適合した及び/又は 15 日目，若しくは早期中止となった時点で退院した。

d 自発報告による有害事象を試験期間中に継続して収集した。一部の評価時期では誘導しない質問により有害事象に対する質問が行われた。

e スクリーニング時に身長，体重及び BMI の測定を実施した。

f 治験責任医師の判断により，症状に基づいた理学的検査を実施した。

g 座位又は半座位で 3 分以上経過後に測定した（脈拍数，呼吸数及び血圧）。

h 血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査を実施した。

i 糞検体は，治験薬投与前 24 時間以内に採取した。

j −1 日目に，必要な場合は，被験者はマグネシアミルク（約 30 mL）を摂取し，8 日目には全被験者はマグネシアミルク（約 30 mL）を摂取した。

2.7.6.5.1　　症例の内訳

6 例が組み入れられ，全例が Visit 1～Visit 3 を終了した。1 例が，退院基準の適合確認前に個人的な理由により試験中止したが，最終追跡調査来院を実施したため，治験実施計画書で規定したすべての来院を終了した。全被験者に治験薬である[^{14}C]ポナチニブが投与された。

本試験に組み入れられた 6 例全例が，[^{14}C]で標識したポナチニブ 45 mg の単回経口投与を受け，治験実施計画書からの重大な逸脱なく投与期を終了した。6 例が安全性解析対象集団，PK 解析対象集団及び PK セットに含められ，解析対象から除外された被験者はいなかった。

2.7.6.5.2　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

6 例から構成される安全性解析対象集団，PK 解析対象集団及び PK セットのベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.5-3 に示す。

表 2.7.6.5-3　　人口統計学的特性（安全性解析対象集団，PK 解析対象集団及び PK セット，AP24534-11-104 試験）

		All subjects N = 6
Age (years)	Mean (SD)	31.8 (7.25)
	Range	25 – 45
	Median	29.0
Height (cm)	Mean (SD)	176.3 (7.15)
	Range	169 – 189
	Median	175.0
Weight (kg)	Mean (SD)	83.33 (10.611)
	Range	64.5 – 94.4
	Median	84.20
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.93 (3.601)
	Range	20.2 – 29.9
	Median	27.75
Gender	Male, n (%)	6 (100)
Race	White, n (%)	6 (100)
Ethnicity	Not-Hispanic or Latino, n (%)	4 (66.7)
	Hispanic or Latino, n (%)	2 (33.3)

＜AP24534-11-104 CSR Tables 14.1.2.1, 14.1.2.2, and 14.1.2.3.＞

BMI = body mass index.

2.7.6.5.3　　結果の要約

2.7.6.5.3.1　薬物動態

(1)　血漿中及び全血中の[^{14}C]濃度

投与から数時間は，[^{14}C]放射能の血漿中濃度は全血中濃度と比べ約 50%～60%高く（図 2.7.6.5-1），投与後初期にポナチニブ及び代謝物の赤血球中への顕著な移行はないことが示唆された。この差は経時的に徐々に減少し，7 日目以降は血漿中及び全血中の濃度が概ね同程度であった。

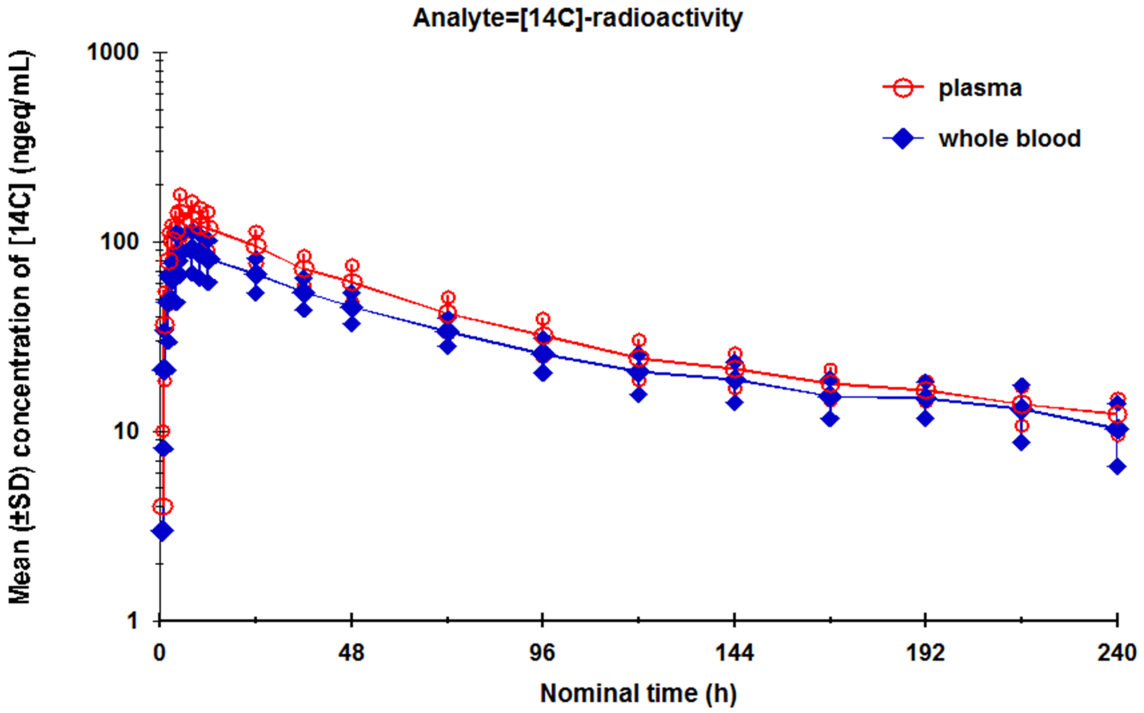


図 2.7.6.5-1　　血漿中及び全血中の[^{14}C]放射能濃度の平均値（±SD）ー時間推移（片対数表示）（AP24534-11-104 試験）

＜AP24534-11-104 CSR Figure 14.2.5.1.1.＞

[^{14}C]の PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.5-4 に示す。

表 2.7.6.5-4　　血漿中及び全血中[^{14}C]の PK パラメータ（AP24534-11-104 試験）

Matrix	Statistic (N = 6)	t_{max} (h)	C_{max} (ngeq/mL)	AUC_{0-t} (h*ngeq/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ngeq/mL)	$t_{1/2Z}$ (h)
Plasma	n	6	6	6	6	6
	Mean	5.00	141.9	9610	12080	149.30
	SD	0.00	34.91	2017	2641	29.68
	Median	5.00	139.8	10350	13000	143.50
	GeoMean	N/A	138.1	9419	11820	N/A
	GeoCV%	N/A	26.5	22.7	23.7	N/A
Whole blood	n	6	6	6	6	6
	Mean	7.16	95.88	7470	9456	136.56
	SD	2.23	28.69	1783	2678	35.15
	Median	7.99	90.80	7285	9003	135.47
	GeoMean	N/A	92.25	7291	9139	N/A
	GeoCV%	N/A	31.5	24.6	29.4	N/A

＜AP24534-11-104 CSR Table 14.2.2＞

$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the time t of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GeoCV = geometric coefficient of variation; GeoMean = geometric mean; n = number of observations; N/A = not applicable; SD = standard deviation; $t_{1/2z}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum observed plasma/whole blood concentration.

(2)　血漿中ポナチニブ及び AP24567 の薬物動態

血漿中ポナチニブ及び AP24567 の濃度プロファイルを図 2.7.6.5-2 に示す。

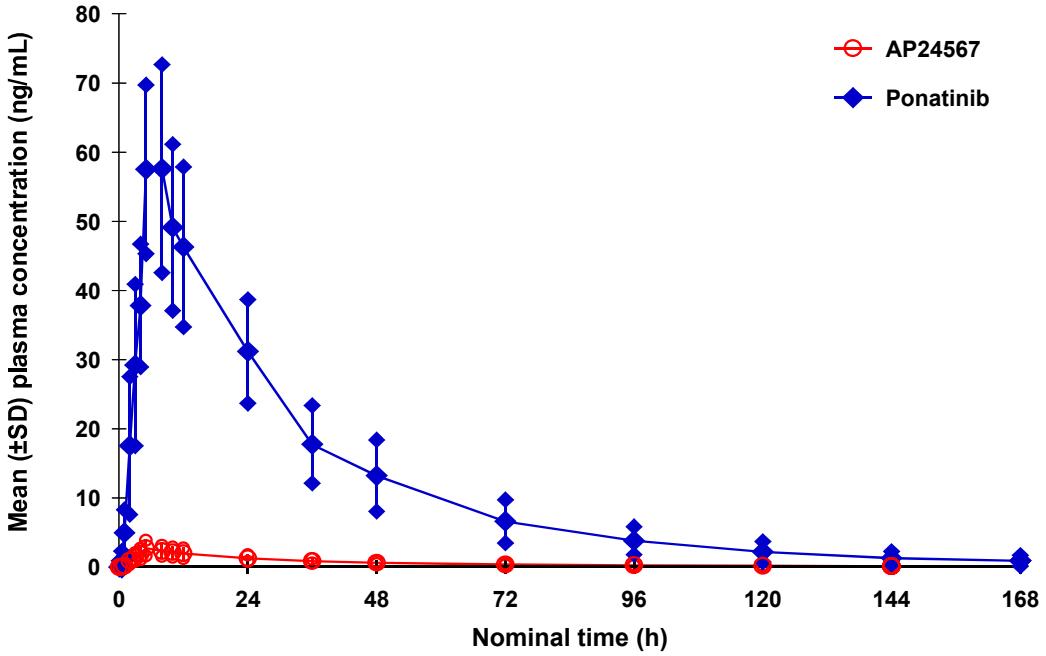


図 2.7.6.5-2　　血漿中ポナチニブ及び AP24567 濃度の平均値（±SD）ー時間推移（線形スケール）（AP24534-11-104 試験）

＜AP24534-11-104 CSR Figure 14.2.5.2.1.＞

ポナチニブ及び AP24567 の PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.5-5 に示す。

代謝物 AP24567 の血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC）は，ポナチニブの曝露量の約 5%であった。

表 2.7.6.5-5　　血漿中ポナチニブ及び AP24567 の PK パラメータ（AP24534-11-104 試験）

Analyte	Statistic (N = 6)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2Z}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Ponatinib	n	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	6.67	59.83	1934	1967	38.14	24.64	1302
	SD	2.88	13.81	590.4	593.3	11.61	7.143	384.8
	CV%	43.1	23.1	30.5	30.2	30.4	29.0	29.5
	Min	5.0	37.9	1290	1330	22.7	15.7	860
	Median	5.00	59.50	1886	1918	37.10	24.23	1296
	Max	12.0	74.7	2820	2860	55.3	34.0	1890
	GeoMean	N/A	58.37	1861	1894	N/A	23.76	1255
	GeoCV%	N/A	25.5	31.1	30.7	N/A	30.7	30.5
AP24567	n	6	6	6	6	6	N/A	N/A
	Mean	5.50	2.792	92.32	100.9	52.83	N/A	N/A
	SD	1.22	1.133	28.64	29.82	21.03	N/A	N/A
	CV%	22.3	40.6	31.0	29.5	39.8	N/A	N/A
	Min	5.0	1.60	56.0	64.2	38.0	N/A	N/A
	Median	5.00	2.765	96.40	102.9	46.56	N/A	N/A
	Max	8.0	4.69	121	135	94.8	N/A	N/A
	GeoMean	N/A	2.609	88.35	97.09	N/A	N/A	N/A
	GeoCV%	N/A	42.1	34.1	31.8	N/A	N/A	N/A

＜AP24534-11-104 CSR Table 14.2.4.1 and Table 14.2.4.2＞

$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the time t of the last quantifiable concentration; CL/F = apparent total body clearance after oral administration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GeoCV = geometric coefficient of variation; GeoMean = geometric mean; N = number of subjects receiving specified treatment; n = number of observations; N/A = not applicable; SD = standard deviation; $t_{1/2z}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent distribution volume in the terminal phase.

(3)　マスバランス及び生体内変化解析

[^{14}C]ポナチニブ 45 mg を単回経口投与し，投与 336 時間後までの放射能の総投与量に占める尿中及び糞中回収率を表 2.7.6.5-6 に示す。[^{14}C]ポナチニブ経口投与後のヒト血漿中では，ポナチニブ及び代謝物である AP24600 が主要な 2 つの放射活性物であった。血漿中 AP24600 曝露はポナチニブ曝露の 58.4%を占めた。ヒト糞便中では，すべての代謝物はポナチニブの生体内変化物であった。糞便中の放射能の 23.7%がポナチニブであり，残りは代謝物で占められていた。糞便中で同定されたその他の代謝物は，hydroxyl ponatinib，N-desmethyl ponatinib 及び 2 つ以上の修飾によるいくつかの重要ではない化合物であった。尿中代謝物の大部分は AP24600 及びそのグルクロニドであった。

表 2.7.6.5-6　　[^{14}C]ポナチニブ 45 mg（約 100 μCi）単回経口投与後の排泄物中の回収率（AP24534-11-104 試験）

% of Dosed Radioactivity Recovery in Excreta up to 336 Hours Postdose								
	Subject Number							Standard
Matrix	1	2	3	4	5	6	Average	Deviation
Urine	6.01	5.29	6.09	5.41	5.89	3.60	5.38	0.93
Feces	84.95	90.33	84.96	85.31	85.30	88.93	86.63	2.37
Total	90.96	95.62	91.05	90.72	91.19	92.53	92.01	1.88

＜[redacted] Report 67926 and ARIAD Report ARP257.＞

2.7.6.5.3.2　安全性

(1)　有害事象の概括

TEAE の要約を表 2.7.6.5-7 に示す。

6 例中 5 例（83.3%）に 18 件の TEAE が発現した。1 件の頭痛を除き，頭痛及び疼痛の TEAE はいずれも治験薬と関連ありと判断された。すべての TEAE は軽度であり，死亡又は重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.5-7　　有害事象の概要（AP24534-11-104 試験）

	45 mg [^{14}C]-ponatinib N = 6		
	Total TEAEs	n	%
Treatment-emergent AEs	18	5	83.3
Mild treatment-emergent AEs	18	5	83.3
Moderate treatment-emergent AEs	0	0	0
Severe treatment-emergent AEs	0	0	0
Treatment-related AEs	14	5	83.3
Mild treatment-related AEs	14	5	83.3
Moderate treatment-related AEs	0	0	0
Severe treatment-related AEs	0	0	0
Deaths and Serious TEAEs	0	0	0
TEAEs causing discontinuation	0	0	0

＜AP24534-11-104 CSR Table 14.3.1.1＞

n = number of subjects with AEs; N = number of subjects in specified treatment group; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: percentage is calculated (n/N)*100.

(2)　有害事象の表示

TEAE 及び治験薬と関連のある有害事象の発現例数，発現率及び発現件数をそれぞれ表 2.7.6.5-8 及び表 2.7.6.5-9 に示す。

全体的にポナチニブの忍容性は良好であった。すべての TEAE は軽度であり，試験終了までに回復した。試験期間中，2 例以上に発現した TEAE は頭痛及び疼痛［医師記載名：（全身の）体の痛み］のみであった。被験者 6 例のうち，頭痛は 5 例，疼痛は 3 例に発現した。1 例に全身の関節痛（PT：関節痛）が発現した。1 件の頭痛を除き，報告されたすべての頭痛及び疼痛は治験

薬と関連ありと判断された。

表 2.7.6.5-8　　TEAE の発現例数，発現率及び発現件数（AP24534-11-104 試験）

System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	45 mg [^{14}C]-ponatinib N = 6 Total TEAEs	n	%
Total		18	5	83.3
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3	3	50.0
Dyspepsia	消化不良	1	1	16.7
Sensitivity of teeth	歯の知覚過敏	1	1	16.7
Toothache	歯痛	1	1	16.7
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4	3	50.0
Feeling hot	熱感	1	1	16.7
Pain	疼痛	3	3	50.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2	2	33.3
Arthralgia	関節痛	1	1	16.7
Pain in jaw	顎痛	1	1	16.7
Nervous system disorders	神経系障害	8	5	83.3
Dizziness	浮動性めまい	1	1	16.7
Headache	頭痛	7	5	83.3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	1	16.7
Dry throat	咽喉乾燥	1	1	16.7

＜AP24534-11-104 CSR Table 14.3.1.2＞

n = number of subjects with AEs; N = number of subjects in specified treatment group; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: percentage calculated (n/N)*100

表 2.7.6.5-9　　治験薬と関連のある有害事象の発現例数，発現率及び発現件数（AP24534-11-104 試験）

System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	45 mg [^{14}C]-ponatinib N = 6 Total TEAEs	n	%
Total		14	5	83.3
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2	2	33.3
Dyspepsia	消化不良	1	1	16.7
Toothache	歯痛	1	1	16.7
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4	3	50.0
Feeling hot	熱感	1	1	16.7
Pain	疼痛	3	3	50.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2	2	33.3
Arthralgia	関節痛	1	1	16.7
Pain in jaw	顎痛	1	1	16.7
Nervous system disorders	神経系障害	6	5	83.3
Headache	頭痛	6	5	83.3

＜AP24534-11-104 CSR Table 14.3.1.3＞

n = number of subjects with AEs; N = number of subjects in specified treatment group; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: percentage calculated (n/N)*100.

(3) 死亡，その他の重篤な有害事象，その他の重要な有害事象

本試験では死亡又は重篤な有害事象の発現はなかった。TEAE のため投与中止に至った被験者はいなかった。

(4) 臨床検査

各臨床検査項目で臨床的に意義のある変動はみられなかった（AP24534-11-104 試験 CSR Listing 16.2.8.2，Listing 16.2.8.3，Listing 16.2.8.4）。

(5) バイタルサイン，理学的検査，その他の安全性に関する所見

(a) バイタルサイン

バイタルサインで異常値はみられなかった（AP24534-11-104 試験 CSR　Table 14.4.1.2, Listing 16.2.9.1）。バイタルサインで意味のある経時的変化はみられなかった（AP24534-11-104 試験 CSR　Table 14.4.12）。

(b) 12 誘導心電図

心電図に臨床的に意味のある結果又は異常はみられなかった（AP24534-11-104 試験 CSR Listing 16.2.9.2）。心電図データに，臨床的に意義のある経時的変動はみられなかった（AP24534-11-104 試験 CSR　Table 14.4.2.2）。

(c) 理学的検査

理学的検査で臨床的に意味のある結果はみられなかった（AP24534-11-104 試験 CSR　Listing 16.2.9.4）。

2.7.6.5.4 結論

- 血漿中及び全血中の[^{14}C]放射能濃度の t_{max} の中央値は各々5 及び 8 時間であった。血漿中及び全血中の[^{14}C]放射能濃度は，11～14 日目の最終検体採取日まで検出限界を大きく上回った（2～8 倍）。[^{14}C]放射能濃度の $t_{1/2z}$ の平均値は血漿中で 149 時間，全血中で 137 時間であった。
- 血漿中ポナチニブの t_{max} の中央値は 5 時間（範囲：5～12 時間）であった。ポナチニブの C_{max} の幾何平均は 58.4 ng/mL，ポナチニブの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は 1861 h•ng/mL であった。ポナチニブの $t_{1/2z}$ の平均値は 38.1 時間であった。
- 代謝物 AP24567 の血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は，ポナチニブの曝露量の約 5%であった。
- 健康男性被験者に[^{14}C]ポナチニブ 45 mg を単回経口投与したときの安全性が確認され，忍容性は良好であった。

2.7.6.6　ポナチニブの薬物動態に対するケトコナゾール併用の影響（外国人：AP24534-11-103 試験，添付資料番号 5.3.4.1-1）

健康被験者を対象に，ポナチニブ 15 mg を単回経口投与し，ポナチニブの薬物動態（PK）に対するケトコナゾール併用投与の影響を検討した。方法を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1　　試験方法の概略（AP24534-11-103 試験）

項目	内容
治験の標題	An Open-Label, Randomized, 2-Period Crossover Study to Evaluate the Potential Pharmacokinetic Interaction between Multiple Doses of Ketoconazole and a Single Dose of Ponatinib Administered Orally to Healthy Subjects
治験の目的	主要目的 • 健康被験者を対象にポナチニブを単回経口投与したときの，ポナチニブの PK プロファイルに対するケトコナゾール［チトクロム P450（CYP）3A4 の強力な阻害薬］併用の影響を評価する 副次目的 • 健康被験者を対象にポナチニブを単回経口投与したときの，ポナチニブの主要代謝物である AP24567（N-デスメチルポナチニブ）の PK プロファイルに対するケトコナゾール併用の影響を評価する • 健康被験者にポナチニブとケトコナゾールを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する
治験方法	本試験は健康被験者を対象とした単施設，非盲検，無作為化，2 期，2 シークエンスクロスオーバー，入院/外来試験である。 すべての被験者に対し，治験薬初回投与前 21 日以内にスクリーニング評価を実施し，それぞれ 4 日間（4 泊）の入院期間を含む 2 つの投与期にポナチニブを投与した。各投与間には 14～21 日間の休薬期間を設けた。各被験者にポナチニブ 15 mg の単回投与を 2 回実施した。2 回の投与のうち 1 回はポナチニブ単独投与（投与 A），もう 1 回は 5 日間のケトコナゾール 400 mg の 1 日 1 回反復投与と併用（投与 B）した。被験者を 2 つの投与順序（A/B，B/A）のいずれかに無作為に割り付けた。 最後のポナチニブ投与 10～14 日後に再来院し，追跡調査を実施した。
対象患者	健康被験者
被験者数	目標組み入れ被験者：24 例 組み入れ被験者（無作為化被験者）：24 例 安全性解析対象集団：23 例 PK 解析対象集団：23 例 PK セット：22 例
選択基準	主要な選択基準 • 年齢 18～55 歳の健康な男性又は女性（妊娠の可能性のある者は除く） • 体格指数（BMI）は 18.0～33.0 kg/m^2，スクリーニング時の体重は 50.0 kg 以上 • スクリーニング時の既往歴，バイタルサイン，理学的検査，12 誘導心電図，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，血清検査）で，治験責任医師（又は治験分担医師）の判断により臨床的に意味のある異常がない者 • 自己報告による既往で非喫煙者又はタバコ 1 日 10 本未満の喫煙者。入院期間中，禁煙することが可能の者
除外基準	主要な除外基準 • 理学的検査，既往歴，12 誘導心電図（QTcB が男性で 440 ms 超，女性で 450 ms 超），バイタルサイン又は臨床検査値で，治験責任医師（又は治験分担医師）の判断による臨床的に意味のある異常が認められる者 • 治験責任医師（又は治験分担医師）の判断による患者の安全性を脅かす又は試験結果に影響する臨床的に意味のある疾患の既往又は合併症（心血管系，肝，腎，呼吸器，胃腸，内分泌，免疫，皮膚，血液学的，神経学的，精神又は癌性）を有する者又は他の疾患を有する者 • 治験責任医師（又は治験分担医師）の判断により，治験薬の吸収，分布，代謝又は

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>排泄の妨げとなる可能性のある外科的又は内科的疾患を有する者
• 治験薬初回投与前 7 日以内に，急性疾患状態（悪心，嘔吐，発熱又は下痢）を合併する又は報告のある者
• 治験薬初回投与前 72 時間以内に，ハーブサプリメントを含む非処方薬［アセトアミノフェン（2000 mg/日まで）頓用及び 1 日推奨許容量以下のビタミンを除く］を投与された者
• 治験薬初回投与前 30 日以内（局所麻酔又は局所薬剤の場合は治験薬投与開始前 72 時間以内）に，治験薬又は処方薬を投与された者</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験薬，用量及び投与方法，ロット番号</td><td>治験薬及びロット（バッチ）番号：
ポナチニブは, ポナチニブ 15 mg を含有する錠剤として Ariad Pharmaceuticals, Inc.により提供された。ケトコナゾールは，通常 400 mg/日を上限として処方される，市販のケトコナゾール 200 mg を含有する経口投与用錠剤として各実施医療機関より提供された。
本試験で使用した治験薬のロット番号及びその他の製品特定情報を以下に示す。
<table>
<tr><th>治験薬</th><th>製造者</th><th>ロット番号</th><th>使用期限</th></tr>
<tr><td>Ponatinib 15mg, Tablet</td><td>Ariad</td><td>4000620</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Apo-Ketoconazole™ 200mg, Tablet</td><td>Apotex</td><td>JP2860</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
用法及び用量：
被験者は，2 つの投与順序（A/B，B/A）のいずれかに無作為に割り付けられた。
投与 A：1 日目の朝にポナチニブ 15 mg を単回投与
投与 B：−1 日目の夜（1 日目のポナチニブ投与の約 12 時間前）に最初のケトコナゾール 400 mg を投与。1 日目に 2 回目のケトコナゾール 400 mg の投与と併用してポナチニブ 15 mg を単回投与。2 日目～4 日目の朝（1 日目のポナチニブ投与と同時期）にケトコナゾール 400 mg を投与。</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>単回投与</td></tr>
<tr><td rowspan="2">評価項目</td><td>薬物動態評価項目</td><td>以下の血漿中ポナチニブ及び AP24567 の PK パラメータにより評価した。
• 最高血漿中濃度（C_{max}）
• 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
• 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}）
• 0 時間から無限大時間までの濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
• 最終測定時間から無限大時間までを外挿する $AUC_{0-\infty}$の割合（$\%AUC_{extrap}$）
• 消失半減期（$t_{1/2Z}$）
• 消失速度定数［λ_Z（K_{el}）］
• 経口投与後の見かけのクリアランス（ポナチニブのみ）（CL/F）
• 消失相の見かけの分布容積（ポナチニブのみ）（V_Z/F）</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>以下の項目により評価した。
• 有害事象
• バイタルサイン（脈拍数，血圧，呼吸数，口腔体温）
• 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）
• 理学的検査
• 12 誘導心電図</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>統計及び解析計画</td><td>解析対象集団：
無作為化集団は，投与期に無作為割付けされた全被験者とした。
PK 解析対象集団は，無作為化され，投与期に治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち PK 解析に影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がない全被験者とした。
PK セットは，PK 解析対象集団のうち，2 投与期を完了し，少なくともポナチニブ単独投与及びケトコナゾール併用投与の両方の AUC_{0-t} を算出するのに十分なデータを有する全被験者とした。ポナチニブ及びその代謝物である AP24567 の 2 つの PK セットはいずれも同一被験者で構成された。PK セットを用いて PK パラメータの分散分析（ANOVA）を実施し，血漿中濃度及び算出された PK パラメータを要約した。
安全性解析対象集団は，無作為化され，投与期に治験薬を 1 回以上投与された全被験者とした。

PK 解析手法：
薬物相互作用は，PK パラメータ（AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び t_{max}）により評価した。推</td></tr>
</table>

項目		内容
		定検定（inferential tests ）を行い，ケトコナゾールを併用したときのポナチニブ及びその代謝物である AP24567 のバイオアベイラビリティに対する影響を評価した。PK パラメータ（$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t} 及び C_{max}）の自然対数変換値について ANOVA を行った。2 期クロスオーバーデザインの ANOVA モデルには，投与順序及び投与（ケトコナゾール併用のあり又はなし）及び投与期を固定効果，投与順序内でネストした被験者を変量効果に含めた。誤差項として投与順序内でネストした被験者を用いて，有意水準 10%で投与順序を検定した。他のすべての主要な効果は残差（平均二乗誤差）を用いて検定した。各 ANOVA で，最小二乗平均，最小二乗平均の投与間の差，差の標準誤差を算出した。これらは SAS® Mixed プロシージャを用いて行われた。AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の対数変換値における解析から，最小二乗平均の投与間の差から指数関数を用いて最小二乗平均の比を算出した。ポナチニブ＋ケトコナゾール併用投与とポナチニブ単独投与の母集団幾何平均の比の 90%信頼区間（CI）が同等性判定基準内（80%～125%）に含まれる場合には，薬物相互作用はないと判断することとした。各 ANOVA では対のデータセット（すべての PK パラメータは，各被験者の両投与で評価可能なデータが得られたもののみ）を用いた。 ポナチニブ単独投与及びケトコナゾール併用投与後に得られたポナチニブ及び AP24567 の t_{max} の投与間の差は，非対数変換値のノンパラメトリック検定（Wilcoxon の符号順位検定）により評価した。 安全性解析手法： 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は，治験薬の投与後に新たに発現した事象若しくは重症度が悪化又は頻度が増加した事象で最終来院日までに発現した事象と定義した。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「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象とした。治験薬との関連のない有害事象は，治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された有害事象とした。 治験責任医師（又は治験分担医師）により症例報告書（CRF）へ記入された報告事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.13.1 を用いて読み替えた。TEAE の発現例数及び発現率は器官別大分類（SOC），基本語（PT），投与別に要約し，最悪重症度，治験薬との因果関係別に示した。本報告では日本語の有害事象の SOC 及び PT は MedDRA/J ver.14.0 を用いて記載した。 心電図パラメータについて，評価時期及び投与ごとに測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出し，頻度（被験者数及び割合）を示した。臨床検査値は各評価項目及び評価時期ごとに要約した。臨床検査値の記述統計量及び低値，正常範囲内，高値の被験者数を評価時期ごとに表で示した。臨床検査値の異常値は，治験責任医師の判断に基づいて臨床的に意味のある値をフラグで付記し，一覧に示した。既往歴は，すべて，治験責任医師により臨床的に意味があるかが評価された。既往歴の被験者ごとの一覧を示した。理学的検査を投与群，被験者，来院ごとに一覧で示した。 バイタルサイン［口腔体温，呼吸数，血圧（収縮期及び拡張期，mmHg），脈拍数（bpm）］の記述統計量を算出し，各評価時期の測定値及びベースラインからの変化量を投与ごとに示した。バイタルサインの異常値は，治験責任医師の判断に基づいて臨床的に問題となった値をフラグで付記し，一覧に示した。
	症例数の設定根拠	被験者内変動を 25%，被験者数 20 例の場合に，ポナチニブの C_{max} 及び AUC の 90%CI が 0.80～1.25 の範囲内で同等性を結論付けるための検出力は，有意水準 0.05 で投与間（ポナチニブ単独投与対ケトコナゾールとの併用投与）の差が 5%以下とすると，80%を上回ると推定された。
治験責任医師		[redacted] of Canada)
治験実施医療機関		[redacted] Canada
公表文献		Narasimhan NI, Dorer DJ, Niland K, Haluska F, Sonnichsen D. Effects of ketonaconazole on the pharmacokinetics of ponatinib in healthy subjects. J Clin Pharm Ther. 2013 Sep;53(9):974-81.
治験期間		[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験開始日） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験終了日）
開発のフェーズ		第 I 相

2.7.6 個々の試験のまとめ

試験スケジュールを表 2.7.6.6-2 に示す。本試験は，本試験はスクリーニング期，第 1～2 期の投与期及び追跡調査から構成された。試験期間は約 6～8 週間であった。

表 2.7.6.6-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-11-103 試験）

評価	スクリーニング	第 1 期～第 2 期													追跡調査
Day	-21～-2	-1	1								2		3	4	5	治験薬投与後 10～14 日
被験者評価																
同意取得	X															
既往歴	X															
治療歴	X															
選択基準/除外基準	X	X														
人口統計学的特性	X															
安全性																
理学的検査	X	X[a]												72		X
身長，体重，BMI	X															
妊娠血清検査	X	X														X
HIV，B 型肝炎，C 型肝炎	X															
バイタルサイン[b]	X		pre	0.5	1	2	4	5	6	8	12	24	36	48	72	96	X
口腔体温	X		pre					5									X
12 誘導心電図	X		pre					5							72		X
尿中薬物スクリーニング検査	X	X															
アルコール呼気検査	X	X															
心テレメトリー検査			投与前から投与後 8 時間以上														
臨床検査	X	X												72		X
併用薬	X	継続して実施														X
有害事象[c]	X	X	pre	0.5	1	2	4	5	6	8	12	24	36	48	72	96	X
薬物動態																
血液採取			pre	0.5	1	2	4	5	6	8	12	24	36	48	72	96	

表 2.7.6.6-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-11-103 試験）（続き）

評価	スクリーニング	第 1 期～第 2 期							追跡調査
Day	**-21～-2**	**-1**	**1**	**2**		**3**	**4**	**5**	**治験薬投与後 10～14 日**
治験薬投与									
無作為化		X							
入院（入院期間）		X							
退院（退院期間）							72		
外来来院	X							X	X
ケトコナゾール投与（投与 B）		X	0	24		48	72		
ポナチニブ投与			0						

＜AP24534-11-103 CSR Appendix 16.1.1.＞

a 症状が直接関連する理学的検査について，治験責任医師の判断で実施

b 座位/準仰臥位で 3 分以上経過後に測定（心拍数，呼吸数及び血圧）

c 自発報告による有害事象を試験期間中に継続して収集した。一部の評価時期では誘導しない質問により有害事象に対する質問が行われた。

2.7.6.6.1　　症例の内訳

24 例が各投与期に無作為割付けされ，このうち 22 例が試験を完了した。1 例は第 1 期の−1 日目の投与開始前に同意撤回した。その他の 1 例が第 2 期の 3 日目に同意撤回したが，本被験者は追跡調査を終了した。

本試験に組み入れられ，無作為化された全 24 例が無作為化集団に含められた。24 例のうち 23 例が治験薬の 1 回以上の投与を受け，安全性解析対象集団に含められた。その他の 1 例は治験薬投与開始前に同意撤回したため，安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団から除外された。安全性解析対象集団の全 23 例が PK 解析対象集団に含められた。1 例がポナチニブ単独投与及びポナチニブ+ケトコナゾール併用投与の両投与期を終了しなかったため，PK セットから除外された（PK の要約解析対象とはならなかった）。このため，PK セットには 22 例が含められた。

2.7.6.6.2　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団/PK 解析対象集団及び PK セットのベースラインの人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-3 に示す。PK セット（22 例）の人口統計学的特性は，安全性解析対象集団と類似していた。

表 2.7.6.6-3　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性
（安全性/PK 解析対象集団，PK セット，AP24534-11-103 試験）

		Safety/PK Population N = 23	**PK Set N = 22**
Age (years)	Mean (SD)	39.8 (9.11)	40.1 (9.20)
	Range	22 – 53	22 – 53
Gender, n (%)	Male	23 (100.0)	22 (100.0)
Race, n (%)	White	15 (65.2)	15 (68.2)
	Black/African American	6 (26.1)	5 (22.7)
	Asian	2 (8.7)	2 (9.1)
Ethnicity, n (%)	Non-Hispanic or Non-Latino	18 (78.3)	17 (77.3)
	Hispanic or Latino	5 (21.7)	5 (22.7)
Height (cm)	Mean (SD)	174.57 (8.8)	174.55 (9.1)
	Range	156.5 – 194.6	156.5 – 194.6
Weight (kg)	Mean (SD)	78.21 (12.7)	77.46 (12.5)
	Range	59.3 – 110.4	59.3 – 110.4
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	25.60 (3.1)	25.36 (3.0)
	Range	18.6 – 30.9	18.6 – 29.3

＜AP24534-11-103 CSR Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.3, and Table 14.1.2.4＞

Note: Percentage was calculated based on the total number of subjects included in the safety/PK population/PK set as the denominator.

2.7.6.6.3　　結果の要約

2.7.6.6.3.1　　薬物動態

ポナチニブ単独投与及びポナチニブ+ケトコナゾール併用投与の両投与とも，投与 96 時間後の全血漿検体において，ポナチニブが定量可能であった。AP24567 は，投与 24 時間後に，ポナチニブ

単独投与では 1 例の検体を除くすべての検体で定量可能であったが，ポナチニブ+ケトコナゾール併用投与では，AP24567 が定量可能であったのは 23 例中 17 例のみであった。投与 48 時間後に AP24567 が定量可能であった被験者の割合は，ポナチニブ+ケトコナゾール併用投与では 50%未満であったのに対し，ポナチニブ単独投与では 78%であった。血漿中ポナチニブ濃度は，多相性の消失を示した（図 2.7.6.6-1）。ケトコナゾール併用によるポナチニブの消失への影響はみられなかった。

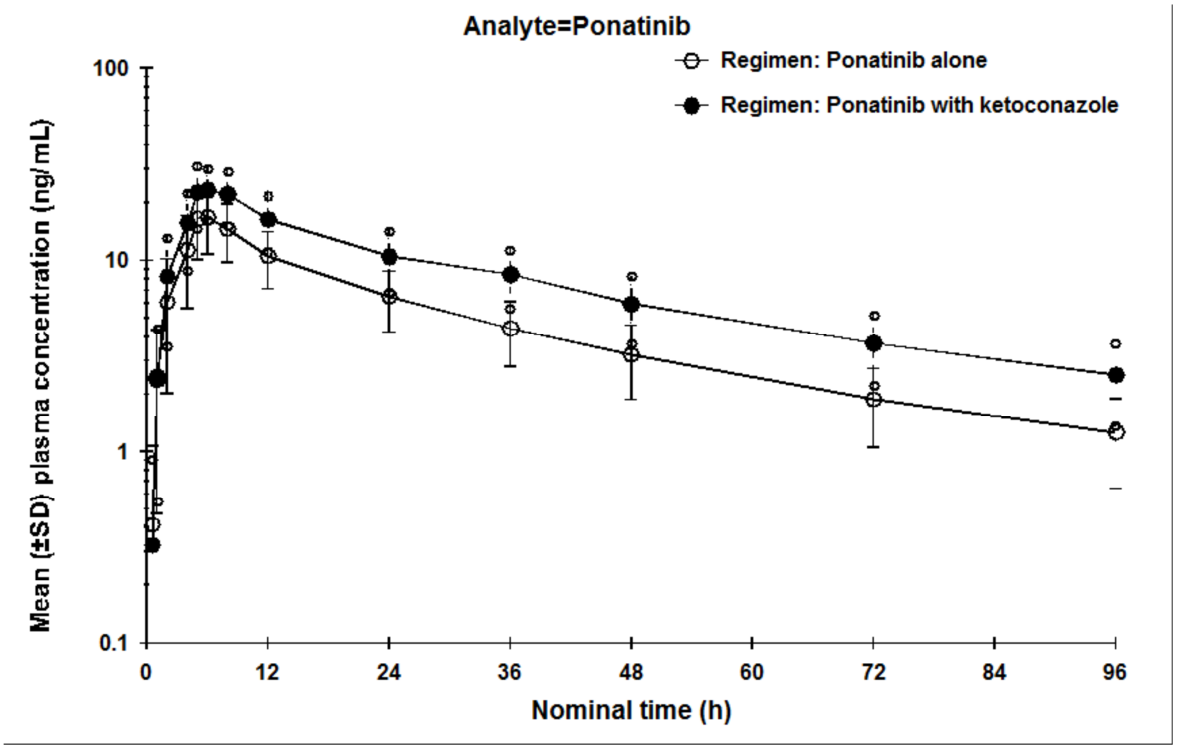


図 2.7.6.6-1　　ポナチニブ単独投与及びケトコナゾール併用投与の血漿中ポナチニブ濃度の平均値（±SD）－時間推移（片対数表示）（AP24534-11-103 試験）

＜AP24534-11-103 CSR Figure 14.2.1.3.2＞
Mean±SD

ポナチニブの PK パラメータ

ポナチニブ単独投与及びポナチニブ+ケトコナゾール併用投与のポナチニブの t_{max} の平均値及び中央値は同程度であり，ポナチニブ投与約 6 時間後（範囲：ポナチニブ単独投与 2～8 時間，ポナチニブ+ケトコナゾール併用投与 5～8 時間）に C_{max} に到達した。ポナチニブの C_{max} の幾何平均は，ポナチニブ単独投与（対照治療）で 16.08 ng/mL，ポナチニブ+ケトコナゾール併用投与で 23.59 ng/mL であり，ケトコナゾールの併用投与により 47%増加した。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 413.5 h•ng/mL 及び 472.2 h•ng/mL，ポナチニブ+ケトコナゾール併用投与でそれぞれ 700.7 h•ng/mL 及び 785.3 h•ng/mL であり，ケトコナゾールの併用投与により増加した。2 投与の $t_{1/2Z}$ の平均値及び中央値は同程度であった。

AP24567 の PK パラメータ

AP24567 の t_{max} は，ポナチニブ+ケトコナゾール併用投与（t_{max} の中央値：6 時間）で，ポナチニブ単独投与（t_{max} の中央値：5 時間）に比べ約 1 時間延長した。AP24567 の C_{max} の幾何平均は，ポナチニブ単独投与（対照治療）で 0.5684 ng/mL，ポナチニブ+ケトコナゾール併用投与で 0.1850 ng/mL であった。AP24567 の AUC_{0-t} は，ポナチニブ+ケトコナゾール併用投与では減少がみられた。大部分は正確な消失速度が推定できなかったために $AUC_{0-\infty}$を算出することができなかった［AP24534-11-103 試験　治験の総括報告書（CSR）　Listing 16.2.6.4］。いずれの投与でも，ポナチニブと比較すると代謝物の曝露量はわずかであり，ポナチニブ単独投与時の親化合物と代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均を比較した結果，代謝物の曝露量は親化合物の 4%と低値であった。

ポナチニブ単回投与の PK に対するケトコナゾール投与の影響を評価するために実施した推定解析の結果の要約を表 2.7.6.6-4 に示す。

表 2.7.6.6-4　　ポナチニブ及び AP24567 の PK を試験治療と対照治療で比較した ANOVA の結果（PK セット，AP24534-11-103 試験）

Reference treatment (R)	Test treatment (T)	Ln-transformed parameter	Estimated mean ratio (T/R) in %	90% Confidence Interval	
				Lower limit	Upper limit
Ponatinib					
Ponatinib alone	Ponatinib with ketoconazole	$AUC_{0-\infty}$	178.02	166.24	190.63
		AUC_{0-t}	170.07	159.45	181.39
		C_{max}	146.57	132.80	161.76
AP24567					
Ponatinib alone	Ponatinib with ketoconazole	AUC_{0-t}	29.16	20.02	42.48
		C_{max}	32.17	27.77	37.25

＜AP24534-11-103 CSR Table 14.2.2.3 and Table 14.2.2.4＞

ポナチニブ及びその代謝物である AP24567 の AUC 及び C_{max} の比較で，推定平均の比の 90%CI はいずれも，薬物相互作用がないことを示す 80%～125%の範囲内に含まれなかった。

本試験により，ケトコナゾールとの併用投与は，ポナチニブ及びその主要代謝物である AP24567 の相対的バイオアベイラビリティに対し，統計学的に有意な影響を与えることが示された。ポナチニブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比がそれぞれ 78%及び 47%増加したことから，併用投与により曝露量が上昇することが示された。ポナチニブの t_{max} には，ケトコナゾール併用による影響はみられなかった。ケトコナゾール併用により，AP24567 の血漿中曝露量（AUC 及び C_{max}）は約 70%低下し，t_{max} は 1 時間延長した。

2.7.6.6.3.2　安全性

(1)　有害事象の概括

TEAE の投与別要約を表 2.7.6.6-5 に示す。全体として，ポナチニブ 15 mg 単独投与及びポナチニブ+ケトコナゾール併用投与の良好な忍容性が確認された。本試験で死亡又は重篤な有害事象はなく，TEAE により投与中止した被験者はいなかった。すべての TEAE は重症度が軽度であっ

たが，大部分は治験薬と関連ありと判断された。TEAE の発現率は，ポナチニブ単独投与で 34.8%（8 例），ポナチニブ+ケトコナゾール併用投与で 21.7%（5 例）であり，ポナチニブ+ケトコナゾール併用投与に比べポナチニブ単独投与で高かった。一方，治験薬と関連のある TEAE の発現率は，ポナチニブ単独投与で 26.1%（6 例），ポナチニブ+ケトコナゾール併用投与で 21.7%（5 例）であり，いずれの投与でも同程度であった。

表 2.7.6.6-5　　有害事象の概要（AP24534-11-103 試験）

	Ponatinib Alone	**Ponatinib with Ketoconazole**	**All subjects**
	N = 23	**N = 23**	**N = 23**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**
Treatment-emergent adverse events	8 (34.8)	5 (21.7)	11 (47.8)
Mild treatment-emergent adverse events	8 (34.8)	5 (21.7)	11 (47.8)
Moderate treatment-emergent adverse events	0	0	0
Severe treatment-emergent adverse events	0	0	0
Drug-related adverse events	6 (26.1)	5 (21.7)	9 (39.1)
Mild drug-related adverse events	6 (26.1)	5 (21.7)	9 (39.1)
Moderate drug-related adverse events	0	0	0
Severe drug-related adverse events	0	0	0

＜AP24534-11-103 CSR Table 14.3.1.1.＞

n (%) = number of subjects with AEs (percentage)

Note: percentage was calculated based on the number of subjects as the denominator [% = (n/N) * 100].

(2)　有害事象の表示

TEAE 及び治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率をそれぞれ表 2.7.6.6-6 及び表 2.7.6.6-7 に示す。

最もよくみられた TEAE（治験薬と関連のある TEAE）は，ポナチニブ単独投与では傾眠及びリパーゼ増加（各 8.7%，2 例）であり，ポナチニブ+ケトコナゾール併用投与では傾眠及び頭痛（各 8.7%，2 例）であった。その他の TEAE はいずれも 1 例のみでの発現であった。

表 2.7.6.6-6　　TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-11-103 試験）

System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Ponatinib Alone N = 23 n (%)	Ponatinib with Ketoconazole N = 23 n (%)	All Subjects N = 23 n (%)
Total		8 (34.8)	5 (21.7)	11 (47.8)
Eye disorders	眼障害	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	0	1 (4.3)	1 (4.3)
Muscle strain	肉離れ	0	1 (4.3)	1 (4.3)
Investigations	臨床検査	2 (8.7)	1 (4.3)	3 (13.0)
Lipase increased	リパーゼ増加	2 (8.7)	1 (4.3)	3 (13.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (8.7)	0	2 (8.7)
Back pain	背部痛	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Neck pain	頚部痛	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (8.7)	4 (17.4)	6 (26.1)
Headache	頭痛	0	2 (8.7)	2 (8.7)
Somnolence	傾眠	2 (8.7)	2 (8.7)	4 (17.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Nasal congestion	鼻閉	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (4.3)	0	1 (4.3)

＜AP24534-11-103 CSR Table 14.3.1.2.＞

n (%) = number of subjects with AEs (percentage).

Note: percentage was calculated based on the number of subjects as the denominator [% = (n/N) * 100].

表 2.7.6.6-7　　治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-11-103 試験）

System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Ponatinib Alone N = 23 n (%)	Ponatinib with Ketoconazole N = 23 n (%)	All Subjects N = 23 n (%)
Total		6 (26.1)	5 (21.7)	9 (39.1)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	0	1 (4.3)	1 (4.3)
Muscle strain	肉離れ	0	1 (4.3)	1 (4.3)
Investigations	臨床検査	2 (8.7)	1 (4.3)	3 (13.0)
Lipase increased	リパーゼ増加	2 (8.7)	1 (4.3)	3 (13.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Neck pain	頚部痛	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (8.7)	4 (17.4)	6 (26.1)
Headache	頭痛	0	2 (8.7)	2 (8.7)
Somnolence	傾眠	2 (8.7)	2 (8.7)	4 (17.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Nasal congestion	鼻閉	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (4.3)	0	1 (4.3)

＜AP24534-11-103 CSR Table 14.3.1.3.＞

Note: Treatment-related AEs were those with a relationship of possibly or probably related.

(3)　死亡，その他の重篤な有害事象，その他の重要な有害事象

本試験では死亡又は重篤な有害事象の発現はなかった。TEAE により投与中止に至った被験者はいなかった。

(4) 臨床検査

治験責任医師により臨床的に意味があると判断された異常値は 3 例で認められ，いずれもTEAE（リパーゼ増加）として報告された。2 例はポナチニブ単独投与後に軽度のリパーゼ増加が発現し，1 例はポナチニブ+ケトコナゾール併用投与後にリパーゼ増加が発現した。これら 3 例に認められたリパーゼ増加はいずれも，治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」と判断された。

(5) バイタルサイン，理学的検査，その他の安全性に関する所見

(a) バイタルサイン

バイタルサインで臨床的に意味のある結果はみられなかった（AP24534-11-103 試験 CSR Table 14.4.1.1 及び Table 14.4.1.2）。

(b) 12 誘導心電図

心電図検査で臨床的に意味のある結果はみられなかった（AP24534-11-103 試験 CSR Table 14.4.2.1，Table 14.4.2.2，Table 14.4.2.3）。

(c) 理学的検査

理学的検査で臨床的に意味のある結果はみられなかった（AP24534-11-103 試験 CSR Listing 16.2.9.4）。

2.7.6.6.4 結論

本試験より，ポナチニブ 15 mg にケトコナゾール（CYP3A4 の強力な阻害薬）を併用投与したとき，血漿中ポナチニブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} がそれぞれ 78%及び 47%増加する。一方，t_{max} には影響しないことが示された。また，ポナチニブ 15 mg にケトコナゾール（CYP3A4 の強力な阻害薬）を併用投与したとき，ポナチニブの主要代謝物である AP24567 の血漿中曝露量が 70%減少した。

健康被験者に対するポナチニブの単回投与は，単独投与時及びケトコナゾール反復投与との併用時のいずれも比較的忍容性が良好であり，いずれの投与でも安全性の結果は類似していた。

2.7.6.7　ポナチニブの薬物動態に対するリファンピシン併用の影響（外国人：AP24534-12-107 試験，添付資料番号 5.3.4.1-2）

健康被験者を対象に，ポナチニブ 45 mg を単回経口投与し，ポナチニブの薬物動態（PK）に対するリファンピシン併用投与の影響を検討した。方法を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1　　試験方法の概略（AP24534-12-107 試験）

項目	内容
治験の標題	An Open-Label, Nonrandomized, Inpatient/Outpatient Clinical Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Ponatinib, a Pan-BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitor, When Administered Concomitantly in Healthy Subjects
治験の目的	主要目的 • 健康被験者を対象にポナチニブ 45 mg を単回経口投与したときの，ポナチニブの PK プロファイルに対するリファンピシン 600 mg 反復経口投与の併用の影響を評価する 副次目的 • 健康被験者を対象にポナチニブ 45 mg を単回経口投与したときの，ポナチニブのチトクロム P450（CYP）3A4 介在ヒト代謝物である AP24567 の PK プロファイルに対するリファンピシン 600 mg 反復経口投与の併用の影響を評価する • 健康被験者にポナチニブ 45 mg を単独投与及びリファンピシン 600 mg と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する
治験方法	本試験は健康被験者を対象とした非盲検，非無作為化，2 期，固定順序，クロスオーバー，入院/外来試験である。 すべての被験者に対し，治験薬初回投与前 21 日以内にスクリーニング評価を実施した。第 1 期（−1〜4 日目）では，1 日目にポナチニブ 45 mg を単回経口投与した。第 2 期（5〜17 日目）では，8 日目にリファンピシン 600 mg 1 日 1 回投与を開始し，14 日目にポナチニブ 45 mg の単回投与を併用した。
対象患者	健康被験者
被験者数	目標組み入れ被験者：20 例 組み入れ被験者：20 例 安全性解析対象集団：20 例 PK 解析対象集団：19 例 PK セット：19 例
選択基準	主要な選択基準 • 年齢 18〜55 歳の健康な男性又は女性（妊娠の可能性のある者は除く） • 体格指数（BMI）は 18.0〜33.0 kg/m^2，スクリーニング時の体重は 50.0 kg 以上 • スクリーニング時の既往歴，バイタルサイン，理学的検査，12 誘導心電図，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，血清検査）で，治験責任医師（又は治験分担医師）の判断により臨床的に意味のある異常がない者 • 自己報告による既往で非喫煙者又はタバコ 1 日 10 本未満の喫煙者
除外基準	主要な除外基準 • スクリーニング時の理学的検査，既往歴，12 誘導心電図（QTcF が男性で 440 ms 超，女性で 450 ms 超），バイタルサイン又は臨床検査値で，治験責任医師（又は治験分担医師）の判断による臨床的に意味のある異常が認められる者 • 治験責任医師（又は治験分担医師）の判断による患者の安全性を脅かす又は試験結果に影響する臨床的に意味のある疾患の既往又は合併症（心血管系，肝，腎，呼吸器，胃腸，内分泌，免疫，皮膚，血液学的，神経学的，精神又は癌性）を有する者又は他の疾患を有する者 • 治験責任医師（又は治験分担医師）の判断により，治験薬の吸収，分布，代謝又は排泄の妨げとなる可能性のある外科的又は内科的疾患を有する者 • 治験薬初回投与前 7 日以内に，急性疾患状態（悪心，嘔吐，発熱又は下痢）を合併する又は報告のある者 • 治験薬初回投与前 7 日以内に，ハーブサプリメントを含む非処方薬［アセトアミノ

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>フェン（2000 mg/日まで）頓用及び 1 日推奨許容量以下のビタミンを除く〕を投与された者
• 治験薬初回投与前 30 日以内（局所麻酔薬又は局所薬剤は治験薬初回投与前 72 時間以内）に，治験薬又は処方薬を投与された者</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験薬，用量及び投与方法，ロット番号</td><td>治験薬及びロット（バッチ）番号：
ポナチニブは，ポナチニブ 45 mg を含有する錠剤として Ariad Pharmaceuticals, Inc.より提供された。リファンピシンは，市販のリファンピシン 300 mg を含有するカプセル剤として実施医療機関より提供された。本試験では，市販のリファンピシンは 2 ロットを使用した。本試験における治験薬のロット番号及びその他の製品特定情報を以下に示す。
<table>
<tr><th>治験薬</th><th>製造者</th><th>ロット番号</th><th>使用期限</th></tr>
<tr><td>Ponatinib 45 mg, Tablet</td><td>Ariad</td><td>4000923</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Rifampin 300 mg, Capsule</td><td>Sanofi-Aventis (Canada)</td><td>3092044
3096134</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
用法及び用量：
投与 A：1 日目の朝にポナチニブ 45 mg を単回投与
投与 B：ポナチニブ投与前及び投与後に CYP3A4 を誘導するため，リファンピシンを 8～16 日目に 9 日間連日投与した。8～12 日目のリファンピシンの投与は外来で実施した。14 日目にリファンピシンと併用してポナチニブを単回経口投与した。14 日目の投与は，最初にリファンピシンを投与し，その後ポナチニブの順で投与した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>ポナチニブ：単回投与
リファンピシン：9 日間</td></tr>
<tr><td rowspan="2">評価項目</td><td>薬物動態評価項目</td><td>血漿中ポナチニブ及び AP24567 の PK パラメータは以下を含めた。
• 最高血漿中濃度（C_{max}）
• 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
• 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-24}）
• 0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}）
• 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
• $AUC_{0-\infty}$に対する AUC_{0-t}の割合（$AUC_{0-t\%}$）（$100*(AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty})$ により算出）
• 消失半減期（$t_{1/2}$）（$Ln(2)/\lambda$ により算出）
• 消失速度定数（λ）
• 見かけのクリアランス（CL/F）（用量/$AUC_{0-\infty}$により算出）（ポナチニブのみ）
• 見かけの分布容積（V_z/F）（用量/ $(\lambda \times AUC_{0-\infty})$ により算出）（ポナチニブのみ）</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>以下の項目により安全性を評価した。
• 有害事象
• バイタルサイン（脈拍数，血圧，呼吸数，口腔体温）
• 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，その他）
• 理学的検査
• 12 誘導心電図</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>統計及び解析計画</td><td>解析対象集団：
組み入れ集団は，試験に組み入れられ，被験者番号を割り当てられた全被験者とした。組み入れ集団の被験者のみデータベースに含められた。
PK 解析対象集団は，組み入れ集団のうち，いずれかの治験薬を投与され，PK 解析に影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がない全被験者とした。
PK セットは，PK 解析対象集団のうち，両投与期を終了し，少なくともポナチニブ単独投与及びポナチニブ+リファンピシン併用投与の両投与の AUC_{0-t} を算出するのに十分なデータを有する全被験者とした。ポナチニブ及びその代謝物である AP24567 の 2 つの PK セットはいずれも同一被験者で構成された。PK セットは PK パラメータの分散分析（ANOVA）並びに血漿中濃度及び PK パラメータの要約に用いられた。
安全性解析対象集団は，組み入れ集団のうち，投与期にいずれかの治験薬を投与された全被験者とした。

PK 解析手法：
薬物相互作用は PK パラメータ（AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び t_{max}）により評価した。各パラメータについて，「投与による影響なし」を帰無仮説とし，「投与による影響あり」</td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目		内容
		を対立仮説とした。対比比較又は一対比較については，「検定したペア間に投与効果の違いなし」を帰無仮説とし，「検定したペア間に投与効果の違いあり」を対立仮説とした。すべての仮説検定において，第 1 種の過誤を 10%とし，p 値が有意水準 0.10 未満を統計学的に有意とした。すべての仮説検定は両側の有意性の基準を用いて実施した。第 1 種の過誤の調整は行わなかった。 PK パラメータ（C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$）の自然対数変換値について混合効果モデルを用いて解析した。モデルには，投与群を固定効果，被験者を変量効果に含めた。 各 PK 評価項目の最小二乗平均，最小二乗平均の投与間の差，差の標準誤差を算出した。AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の対数変換値における解析から，最小二乗平均の投与間の差から指数関数を用いて最小二乗平均の比を算出した。ポナチニブ+リファンピシン併用投与とポナチニブ単独投与の母集団幾何平均の比の 90%信頼区間（CI）が同等性判定基準内（80%～125%）に含まれる場合には，薬物相互作用はないと判断することとした。t_{max} の投与間の差は，非対数変換値のノンパラメトリック検定（ウィルコクソンの符号付順位検定統計量の Walsh 平均及び適切な四分位数）により評価した。 安全性解析手法： 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は，治験薬の投与後に新たに発現した事象若しくは重症度が悪化又は頻度が増加した事象で最終来院日までに発現した事象と定義した。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「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象とした。治験薬との関連のない有害事象は，治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された有害事象とした。 治験責任医師（又は治験分担医師）により症例報告書（CRF）へ記入された報告事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.13.0 以上を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に読み替えた。TEAE の発現例数及び発現率は SOC，PT，投与別に要約し，最悪重症度，治験薬との因果関係別に示した。本報告では有害事象の SOC 及び PT は MedDRA ver.15.0 を用いて記載した。 バイタルサイン［血圧（収縮期及び拡張期，mmHg），脈拍数（bpm），呼吸数（回/分），口腔体温（℃）］について，投与期以外の評価時期の記述統計量を示した。また投与期の投与前及び投与後の各評価時期の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与ごとに算出し，示した。バイタルサインの異常値は，治験責任医師の判断に基づく臨床的に意味のある値をフラグで付記し，一覧に示した。 心電図パラメータについて，投与後の評価時期のベースライン（投与前の最終測定値）からの変化量を算出した。投与期の投与前及び投与後の各評価時期の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与ごとに算出し，示した。 連続変数の臨床検査値は，各評価項目及び評価時期ごとに，記述統計量及び正常範囲との比較（正常，異常低値，異常高値）を示した。カテゴリカル変数の臨床検査値は，頻度表及び正常範囲との比較（その範囲が得られる場合）により要約した。
	症例数の設定根拠	評価可能例 16 例以上を確保するため，計 20 例の健康被験者を組み入れることとした。AUC 及び C_{max} の対数変換値の投与間の差の標準偏差（SD）を 0.15，ポナチニブの C_{max} 及び AUC の投与間（ポナチニブ+リファンピシン併用投与対ポナチニブ単独投与）の差を 5%以下と仮定すると，被験者数が 16 例の場合に，ポナチニブの C_{max} 及び AUC の 90%CI が 0.80～1.25 の範囲内で同等性を結論付けるための検出力は 80%を上回ると予想された。
治験責任医師		[redacted] ([redacted] of Canada)
治験実施医療機関		[redacted] Canada
公表文献		Narasimhan N, Dorer D, Davis J, Turner CD, and Sonnichsen D. Evaluation of the Effect of Multiple Doses of Rifampin on the Pharmacokinetics and Safety of Ponatinib in Healthy Subjects. Clin Pharm Drug Devel (awaiting publication; doi: [10.1002/cpdd.182]).
治験期間		[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験開始日） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験終了日）
開発のフェーズ		第 I 相

試験スケジュールを表 2.7.6.7-2 に示す。本試験はスクリーニング期，第 1～2 期の投与期及び

追跡調査から構成された。試験期間は約 6 週間であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.7-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-12-107 試験）

	スクリーニング	投与第 1 期						投与第 2 期						追跡調査
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**8-12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**		**24-28**
			各評価時期（h）											
被験者評価														
同意取得	X													
既往歴	X													
治療歴	X													
選択基準/ 除外基準	X	X												
人口統計学的特性	X													
安全性														
理学的検査	X	X[a]												X
身長，体重，BMI	X													
妊娠血清検査		X						X						X
妊娠尿検査	X													
HIV，B 型肝炎， C 型肝炎	X													
バイタルサイン	X	X	pre 2 5 12	24	48	72		X	pre 2 5 12	24	48	72		X
口腔体温	X	X												X
12 誘導心電図	X	X	pre 5			72			pre 5			72		X

表 2.7.6.7-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-12-107 試験）（続き）

	スクリーニング	投与第 1 期						投与第 2 期						追跡調査
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**		**8-12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**24-28**
			各評価時期（h）											
尿中薬物スクリーニング検査	X	X							X					
アルコール呼気検査	X	X							X					
臨床検査	X	X				72			X				72	X
併用薬			継続して評価											X
有害事象 [b]	X	X	pre 2 5 12	24	48	72				pre 2 5 12	24	48	72	X
薬物動態														
血液採取			pre 0.5 1 2 4 5 6 8 12	24 36	48	72				pre 0.5 1 2 4 5 6 8 12	24 36	48	72	
治験薬投与														
入院（入院期間）		X							X					
退院（入院期間）						X							X	
電話調査 [c]								X						
リファンピシン投与 [d]								X	X	X	X	X		
ポナチニブ投与			0							0				

＜AP24534-12-107 CSR Appendix 16.1.1.＞

a 症状が直接関連する理学的検査については，治験責任医師の判断で実施

b 自発報告による有害事象を試験期間中に継続して収集した。一部の評価時期では誘導しない質問により有害事象に対する質問が行われた。

c 外来期間には，各被験者がリファンピシンを 1 日 1 回服薬していることを確認するために電話調査を実施した。

d 8～16 日目の朝に 1 日 1 回投与

2.7.6.7.1　症例の内訳

20 例が組み入れられ，このうち 19 例が試験を完了した。1 例が，第 1 期のポナチニブ投与後に発現した血中甲状腺刺激ホルモン増加のため第 2 期に試験中止となり，第 2 期を完了しなかった。本被験者の治験薬投与は，ポナチニブ 45 mg を 1 回及び第 2 期ではリファンピシン 600 mg を 6 回（8～13 日目）のみであった。

組み入れられた全 20 例が 1 回以上の治験薬の投与を受け，組み入れ集団及び安全性解析対象集団に含められた。1 例が第 2 期に試験中止となり，第 2 期を完了しなかった。このため，両投与期を完了した 19 例が PK 解析対象集団及び PK セットに含められた。

2.7.6.7.2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

組み入れ集団/安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.7-3 に示す。

PK 解析対象集団（19 例）及び安全性解析対象集団（20 例）の人口統計学的特性は類似していた。

表 2.7.6.7-3　人口統計学的特性（安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団，AP24534-12-107 試験）

		Safety Population N = 20	**PK Population N = 19**
Age (years)	Mean (SD)	43.2 (8.1)	42.7 (8.0)
	Range	24–53	24–53
Gender, n (%)	Male	19 (95.0)	19 (100)
	Female	1 (5.0)	0
Race, n (%)	White	13 (65.0)	12 (63.2)
	Black/African American	5 (25.0)	5 (26.3)
	Asian	2 (10.0)	2 (10.5)
Ethnicity, n (%)	Non-Hispanic or Non-Latino	17 (85.0)	17 (89.5)
	Hispanic or Latino	3 (15.0)	2 (10.5)
Height (cm)	Mean (SD)	174.25 (9.6)	175.32 (8.6)
	Range	154.0–197.0	161.0–197.0
Weight (kg)	Mean (SD)	81.15 (10.6)	81.89 (10.4)
	Range	67.0–101.0	68.0–101.0
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.75 (2.2)	26.68 (2.2)
	Range	23.0–30.0	23.0–30.0

＜AP24534-12-107 CSR Table 14.1.3＞

BMI = body mass index; N = number of subjects receiving treatment; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation

Note: Percentage was calculated based on the total number of subjects included in the safety or PK population as the denominator.

2.7.6.7.3　結果の要約

2.7.6.7.3.1　薬物動態

ポナチニブ単独投与及びポナチニブ+リファンピシン併用投与のいずれも，大部分の被験者で投

与 72 時間後にポナチニブが定量可能であった（図 2.7.6.7-1）。血漿中ポナチニブ濃度は多相性の消失を示し，リファンピシンの併用によりポナチニブの消失はわずかに速くなった。

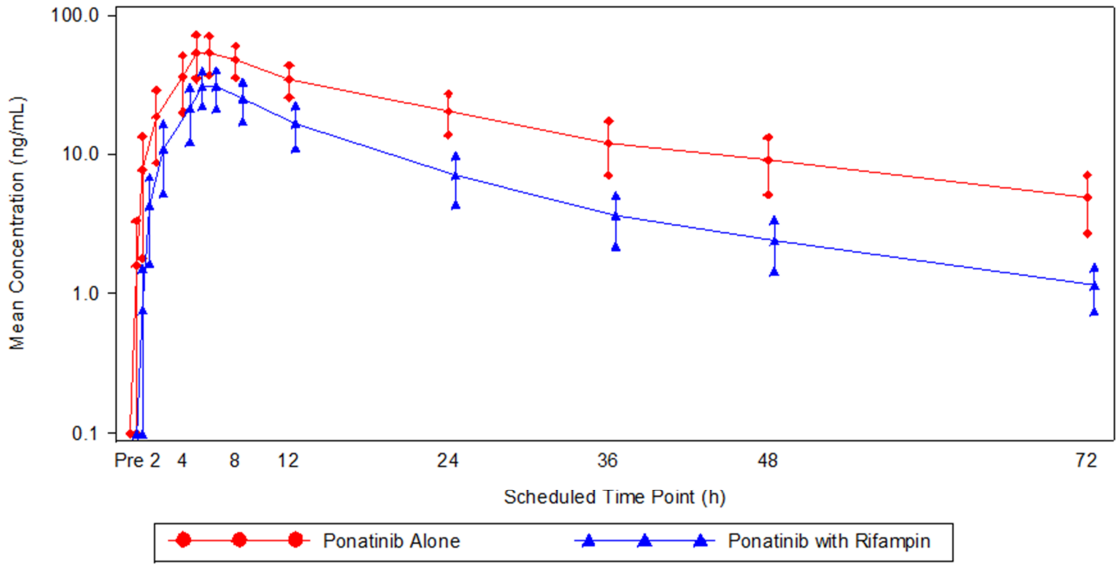


図 2.7.6.7-1　　ポナチニブ単独投与及びリファンピシン併用投与の血漿中ポナチニブ濃度の平均値（±SD）－時間推移（片対数表示）（AP24534-12-107 試験）

＜AP24534-12-107 CSR Figure 14.2.1.2＞

PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation

ポナチニブ及び AP24567 の PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.7-4 に示す。

表 2.7.6.7-4　　ポナチニブ及び AP24567 の PK パラメータ（PK セット，AP24534-12-107 試験）

PK Parameters		C_{max}	t_{max}	AUC_{0-24}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$	CL/F	V_z/F
Treatment	**Statistic**	**(ng/mL)**	**(h)**	**(h*ng/mL)**	**(h*ng/mL)**	**(h*ng/mL)**	**(h)**	**(L/h)**	**(L)**
Ponatinib									
Ponatinib alone (N=19)	n	19	19	19	19	19	19	19	19
	Mean	56.37	N/A	757.8	1242	1441	26.955	35.10	1326
	CV %	31.00	N/A	29.25	32.39	33.78	16.23	37.11	29.88
	SD	17.479	N/A	221.69	402.24	486.80	4.375	13.024	396.14
	Minimum	33.8	5.00	445	617	655	19.48	17.5	602
	Median	55.50	6.000	726.1	1238	1420	26.310	31.69	1245
	Maximum	97.9	8.02	1307	2262	2570	34.54	68.7	2060
	GeoMean	53.96	N/A	728.6	1182	1362	26.614	33.05	1269
	GeoCV %	30.90	N/A	29.34	33.52	36.34	16.60	36.34	31.69
Ponatinib with rifampin (N=19)	n	19	19	19	19	19	19	19	19
	Mean	32.34	N/A	371.3	507.6	540.3	19.620	93.82	2543
	CV %	26.32	N/A	31.76	33.62	33.71	19.58	37.34	27.76
	SD	8.5122	N/A	117.94	170.64	182.15	3.842	35.034	705.96
	Minimum	20.7	5.00	206	247	262	10.71	51.1	1304
	Median	32.00	6.000	349.7	482.4	516.8	20.595	87.08	2558
	Maximum	47.0	6.00	575	814	881	27.69	172	4023
	GeoMean	31.29	N/A	353.3	479.5	510.1	19.213	88.22	2445
	GeoCV %	27.01	N/A	33.76	36.55	36.77	22.21	36.77	29.99
AP24567 PK Parameters									
Ponatinib alone (N=19)	n	19	19	19	19	19	19	N/A	N/A
	Mean	2.366	N/A	30.07	50.76	63.87	34.410	N/A	N/A
	CV %	29.90	N/A	30.68	35.52	35.33	22.18	N/A	N/A
	SD	0.70745	N/A	9.2247	18.030	22.564	7.634	N/A	N/A
	Minimum	1.05	5.00	13.1	17.6	21.0	20.35	N/A	N/A
	Median	2.300	5.000	29.50	44.44	60.10	32.818	N/A	N/A
	Maximum	3.85	6.00	50.7	103	127	49.97	N/A	N/A
	GeoMean	2.257	N/A	28.70	47.82	60.08	33.626	N/A	N/A
	GeoCV %	33.66	N/A	33.08	37.70	38.62	22.38	N/A	N/A
Ponatinib with rifampin (N=19)	n	19	19	19	19	19	19	N/A	N/A
	Mean	7.697	N/A	79.14	110.7	125.3	28.654	N/A	N/A
	CV %	32.02	N/A	37.44	38.92	37.80	14.76	N/A	N/A
	SD	2.4647	N/A	29.630	43.093	47.348	4.230	N/A	N/A
	Minimum	2.83	4.98	24.7	29.8	34.1	20.70	N/A	N/A
	Median	7.540	5.000	74.33	100.7	120.9	28.461	N/A	N/A
	Maximum	11.6	8.00	151	218	236	36.03	N/A	N/A
	GeoMean	7.276	N/A	73.60	102.2	115.9	28.356	N/A	N/A
	GeoCV %	37.38	N/A	42.62	45.68	45.18	15.03	N/A	N/A

＜AP24534-12-107 CSR Table 14.2.1.2 and Table 14.2.2.2＞

CV = Coefficient of variation; GeoMean = Geometric mean, GeoCV = Geometric CV, N = number of subjects receiving treatment; n = number of subjects with contributing data; N/A = Not applicable; PK = pharmacokinetic.

ポナチニブ単回投与の PK に対するリファンピシン併用の影響を評価した解析の結果を表 2.7.6.7-5 に示す。ポナチニブ及び AP24567 のいずれも，C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比の 90%CI は 80%～125%の同等性基準内に含まれず，統計学的に有意な薬物相互作用があることが示唆された。ポナチニブ及び AP24567 の t_{max} は，リファンピシン併用投与による統計学的に有意な影響はみられなかった（ウィルコクソン符号付順位検定 p = 0.534 及び p = 1.000）。

表 2.7.6.7-5　　ポナチニブ及び AP24567 の PK を試験治療と対照治療で比較した ANOVA の結果（PK セット，AP24534-12-107 試験）

Reference treatment (R)	Test treatment (T)	Ln-transformed parameter	Estimated GeoMean Ratio (T/R) in %	90% Confidence Interval	
				Lower limit	Upper limit
Ponatinib					
Ponatinib alone	Ponatinib with rifampin	$AUC_{0-\infty}$	37.46	34.35	40.86
		AUC_{0-t}	40.58	37.10	44.39
		AUC_{0-24}	48.49	44.06	53.36
		C_{max}	57.99	52.55	63.98
AP24600					
Ponatinib alone	Ponatinib with rifampin	$AUC_{0-\infty}$	192.88	176.96	210.25
		AUC_{0-t}	213.71	195.53	233.59
		AUC_{0-24}	256.44	231.86	283.64
		C_{max}	322.38	296.38	350.67

＜AP24534-12-107 CSR Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.5, Table 14.2.1.6, Table 14.2.1.7, Table 14.2.2.3, Table 14.2.2.5, Table 14.2.2.6, and Table 14.2.2.7.＞

ANOVA = analysis of variance; PK = pharmacokinetic.

2.7.6.7.3.2　安全性

(1)　有害事象の概括

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の投与別要約を表 2.7.6.7-6 に示す。TEAE をポナチニブ単独投与（1 日目から 7 日目に報告された有害事象），リファンピシン単独投与（8 日目から 14 日目の投与前に報告された有害事象）又はポナチニブ+リファンピシン併用投与（14 日目の投与後に報告された有害事象）に割り当て，投与を区別した。

TEAE の発現率は，ポナチニブ単独投与で 15.0%（3 例），リファンピシン単独投与で 85.0%（17 例），ポナチニブ+リファンピシン併用投与で 31.6%（6 例）であり，ポナチニブ+リファンピシン併用投与及びポナチニブ単独投与に比べ，リファンピシン単独投与で高かった。大部分の TEAE は重症度が軽度であった。リファンピシン単独投与の 1 例に中等度の下痢（治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」が発現した（AP24534-11-107 試験　治験の総括報告書（CSR）Listing 16.2.7.1）。本試験では，重篤な有害事象の発現はなかった。1 例が治験薬と関連のある TEAE［血中甲状腺刺激ホルモン増加（ポナチニブ単独投与），活性化部分トロンボプラスチン時間延長（リファンピシン単独投与）］発現のため，第 2 期に試験を中止した。

表 2.7.6.7-6　　有害事象の概要（安全性解析対象集団，AP24534-12-107 試験）

	Treatment Period 1	Treatment Period 2	
	Ponatinib Alone	Rifampin Alone	Ponatinib with Rifampin
	N=20 n (%)	N=20 n (%)	N=19 n (%)
Treatment-emergent adverse events	3 (15.0)	17 (85.0)	6 (31.6)
Mild treatment-emergent adverse events	3 (15.0)	16 (80.0)	6 (31.6)
Moderate treatment-emergent adverse events	0	1 (5.0)	0
Severe treatment-emergent adverse events	0	0	0
Treatment-related adverse events	3 (15.0)	16 (80.0)	5 (26.3)
Serious adverse events	0	0	0
Study drug and/or discontinued due to an adverse event	0	1 (5.0)	0

＜AP24534-12-107 CSR Tables 14.3.1.1, 14.3.1.3, 14.3.1.4, and 14.3.2＞

n (%) = number of subjects with AEs (percentage).

Notes: percentage was calculated based on the number of subjects as the denominator [% = (n/N) * 100]. Treatment-related AEs were considered those with a possible or probable relationship with the study drugs.

(2)　有害事象の表示

TEAE 及び治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率をそれぞれ表 2.7.6.7-7 及び表 2.7.6.7-8 に示す。

2 例以上に発現した TEAE は，リファンピシン単独投与では着色尿（14 例，70.0%）及び腹痛（2 例，10.0%），ポナチニブ単独投与では頭痛（2 例，10.0%），ポナチニブ+リファンピシン併用投与では頭痛及び頻尿（各 2 例，10.5%）であった。

治験薬と関連のある TEAE の発現率は，ポナチニブ単独投与で 15.0%（3 例），リファンピシン単独投与で 80.0%（16 例），ポナチニブ+リファンピシン併用投与で 26.3%（5 例）であり，治験薬と関連のある TEAE についてもポナチニブ+リファンピシン併用投与及びポナチニブ単独投与に比べ，リファンピシン単独投与で発現率が高かった。

表 2.7.6.7-7　　TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-12-107 試験）

		Treatment Period 1	Treatment Period 2	
		Ponatinib Alone	Rifampin Alone	Ponatinib with Rifampin
System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	N=20 n (%)	N=20 n (%)	N=19 n (%)
Total		3 (15.0)	17 (85.0)	6 (31.6)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	1 (5.0)	4 (20.0)	3 (15.8)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (5.0)	1 (5.0)	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (5.0)	0
Abdominal pain	腹痛	0	2 (10.0)	1 (5.3)
Diarrhoea	下痢	0	1 (5.0)	1 (5.3)
Flatulence	鼓腸	0	1 (5.0)	0
Nausea	悪心	1 (5.0)	1 (5.0)	0
Toothache	歯痛	0	0	1 (5.3)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.0)	1 (5.3)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (5.3)
Fatigue	疲労	0	1 (5.0)	0
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害, 中毒および処置合併症	0	2 (10.0)	0
Lip injury	口唇損傷	0	1 (5.0)	0
Thermal burn	熱傷	0	1 (5.0)	0
Investigations	臨床検査	1 (5.0)	3 (15.0)	1 (5.3)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (5.0)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	1 (5.0)	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (5.0)	0	0
International normalised ratio decreased	INR 減少	0	0	1 (5.3)
Prothrombin time shortened	プロトロンビン時間短縮	0	0	1 (5.3)
Urine output decreased	尿量減少	0	1 (5.0)	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (5.3)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	1 (5.3)
Nervous System Disorders	神経系障害	2 (10.0)	2 (10.0)	2 (10.5)
Headache	頭痛	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (10.5)
Somnolence	傾眠	0	1 (5.0)	0
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	0	14 (70.0)	2 (10.5)
Chromaturia	着色尿	0	14 (70.0)	0
Pollakiuria	頻尿	0	0	2 (10.5)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.0)	1 (5.3)
Rash	発疹	0	1 (5.0)	1 (5.3)

＜AP24534-12-107 CSR Table 14.3.1.2＞

n (%) = number of subjects with AEs (percentage).

Note: percentage was calculated based on the number of subjects as the denominator [% = (n/N) * 100].

表 2.7.6.7-8　治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-12-107 試験）

System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Treatment Period 1 Ponatinib Alone N=20 n (%)	Treatment Period 2 Rifampin Alone N=20 n (%)	 Ponatinib with Rifampin N=19 n (%)
Total		3 (15.0)	16 (80.0)	5 (26.3)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	1 (5.0)	4 (20.0)	2 (10.5)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (5.0)	1 (5.0)	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (5.0)	0
Abdominal pain	腹痛	0	2 (10.0)	1 (5.3)
Diarrhoea	下痢	0	1 (5.0)	1 (5.3)
Flatulence	鼓腸	0	1 (5.0)	0
Nausea	悪心	1 (5.0)	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	0	1 (5.0)	0
Fatigue	疲労	0	1 (5.0)	0
Investigations	臨床検査	1 (5.0)	3 (15.0)	0
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (5.0)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	1 (5.0)	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (5.0)	0	0
Urine output decreased	尿量減少	0	1 (5.0)	0
Nervous System Disorders	神経系障害	2 (10.0)	2 (10.0)	2 (10.5)
Headache	頭痛	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (10.5)
Somnolence	傾眠	0	1 (5.0)	0
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	0	14 (70.0)	2 (10.5)
Chromaturia	着色尿	0	14 (70.0)	0
Pollakiuria	頻尿	0	0	2 (10.5)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.0)	0
Rash	発疹	0	1 (5.0)	0

＜AP24534-12-107 CSR Table 14.3.1.4＞

n (%) = number of subjects with AEs (percentage).

Notes: percentage was calculated based on the number of subjects as the denominator [% = (n/N) * 100]. Treatment-related AEs were considered those with a possible or probable relationship with the study drugs.

(3) 死亡，その他の重篤な有害事象，その他の重要な有害事象

本試験では死亡又は重篤な有害事象の発現はなかった。

1 例が治験薬と関連のある TEAE［血中甲状腺刺激ホルモン増加（ポナチニブ単独投与），活性化部分トロンボプラスチン時間延長（リファンピシン単独投与）］発現のため，第 2 期に試験を中止した。

(4) 臨床検査

臨床検査値の平均値はすべての評価時期で正常範囲内であった。臨床検査値異常の多くは臨床的に問題とならないと判断されたが，ポナチニブ単独投与で発現した重症度が軽度の血中甲状腺

刺激ホルモン増加，リファンピシン単独投与で発現した重症度が軽度の活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び血中ブドウ糖増加，ポナチニブ+リファンピシン併用投与で発現した重症度が軽度の INR 減少及びプロトロンビン時間短縮は TEAE として報告された（AP24534-12-107 試験 CSR　Table 14.3.4.4，Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.8.1，Listing 16.2.8.2）。本試験では，リパーゼ増加及びアミラーゼの異常が 7 例で報告されたが，いずれも臨床的に重要ではないと判断された。これらの異常は，ポナチニブを用いたその他の臨床試験で報告されたものと同様であった。

リファンピシン単独投与の 14 例，ポナチニブ+リファンピシン併用投与の 1 例で重症度が軽度の着色尿が TEAE として報告された。これらの TEAE はいずれも治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」と判断された。

(5)　バイタルサイン，理学的検査，その他の安全性に関する所見

(a)　バイタルサイン

バイタルサインに治験薬と関連のある又は臨床的に意味のある結果はみられなかった（AP24534-12-107 試験 CSR　Table 14.3.5.1，Table 14.3.5.2，Listing 16.2.9.1）。

(b)　12 誘導心電図

心電図に治験薬と関連のある又は臨床的に意味のある結果はみられなかった（AP24534-12-107 試験 CSR　Table 14.3.5.7，Table 14.3.5.4.1，Table 14.3.5.4.2，Listing 16.2.9.2）。

(c)　理学的検査

個々の被験者で理学的検査に異常がみられたが，臨床的に意味のあると判断されたのは 1 例のみであった（AP24534-12-107 試験 CSR　Listing 16.2.9.3）。1 例は，ポナチニブ+リファンピシン併用投与から 2 日後に重症度が軽度の発疹が発現し，TEAE として報告された。本事象は，治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」と判断され，追跡調査来院時に継続中であった。

2.7.6.7.4　　結論

- リファンピシン反復投与中にポナチニブを単回投与したとき，血漿中ポナチニブの C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の臨床的に意味のある減少（それぞれ 42%，59%及び 62%）がみられた。t_{max} に変化はなかった。
- リファンピシン反復投与中にポナチニブを単回投与したとき，血漿中 AP24567 の C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加（それぞれ 222%，114%及び 93%）がみられた。t_{max} に変化はなかった。
- 健康被験者を対象としたポナチニブ単回投与は，単独投与及びリファンピシン反復投与との併用のいずれも良好な忍容性を示した。
- ポナチニブと CYP3A4 の強力な誘導薬の併用は，ポナチニブ曝露量低下によるリスクをベネフィットが上回らない限りは避けるべきと考えられた。

2.7.6.8　ポナチニブの薬物動態に対するランソプラゾール併用の影響（外国人：AP24534-12-108 試験，添付資料番号 5.3.4.1-3）

健康被験者を対象に，ポナチニブ 45 mg を単回経口投与し，ポナチニブの薬物動態（PK）に対するランソプラゾール併用投与の影響を検討した。方法を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1　　試験方法の概略（AP24534-12-108 試験）

項目	内容
治験の標題	A Clinical Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Lansoprazole on the Pharmacokinetics of Ponatinib When Administered Concomitantly to Healthy Subjects
治験の目的	主要目的 • 健康被験者を対象にポナチニブ 45 mg を単回経口投与したときの，ポナチニブの PK プロファイルに対するランソプラゾール反復経口投与の併用の影響を評価する 副次目的 • 健康被験者を対象にポナチニブ 45 mg を単回経口投与したときの，ポナチニブのヒトにおける代謝物である AP24600 の PK プロファイルに対するランソプラゾール反復経口投与の併用の影響を評価する • 健康被験者にポナチニブ 45 mg 単回経口投与を単独投与及びランソプラゾール 60 mg と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する
治験方法	本試験は健康被験者を対象とした非盲検，非無作為化，2 期，固定順序，クロスオーバー，入院/外来試験である。 すべての被験者に対し，治験薬初回投与前 21 日以内にスクリーニング評価を実施し，2 つの投与期にポナチニブを投与した。各投与間には 14 日間の休薬期間を設けた。各被験者にポナチニブ 45 mg の単回投与を 2 回実施した。2 回の投与のうち 1 回は単独投与，もう 1 回はランソプラゾール 60 mg 反復投与と併用した。ポナチニブ単独投与（投与 A）では，1 日目にポナチニブを単独投与した。ポナチニブ+ランソプラゾール併用投与（投与 B）では，13 日目に再来院して 14 日目にランソプラゾール 60 mg を単独投与し，15 日目の朝にランソプラゾール 60 mg 及びポナチニブ 45 mg を空腹時に併用投与した。 最後のポナチニブ投与 10～14 日後に再来院し，追跡調査を実施した。
対象患者	健康被験者
被験者数	目標組み入れ被験者：20 例 組み入れ被験者：20 例 安全性解析対象集団：20 例 PK 解析対象集団：18 例 PK セット：18 例
選択基準	主要な選択基準 • 年齢 18～55 歳の健康な男性又は女性（妊娠の可能性のある者は除く） • 体格指数（BMI）は 18.0～33.0 kg/m^2，スクリーニング時の体重は 50.0 kg 以上 • スクリーニング時の既往歴，バイタルサイン，理学的検査，12 誘導心電図，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，血清検査）で，治験責任医師（又は治験分担医師）の判断により臨床的に意味のある異常がない者 • 自己報告による既往で非喫煙者又はタバコ 1 日 10 本未満の喫煙者
除外基準	主要な除外基準 • スクリーニング時の理学的検査，既往歴，12 誘導心電図（QTcF が男性で 440 ms 超，女性で 450 ms 超），バイタルサイン又は臨床検査値で，治験責任医師（又は治験分担医師）の判断による臨床的に意味のある異常が認められる者 • 治験責任医師（又は治験分担医師）の判断による患者の安全性を脅かす又は試験結果に影響する臨床的に意味のある疾患の既往又は合併症（心血管系，肝，腎，呼吸器，胃腸，内分泌，免疫，皮膚，血液学的，神経学的，精神又は癌性）を有する者又は他の疾患を有する者 • 治験責任医師（又は治験分担医師）の判断により，治験薬の吸収，分布，代謝又は排泄の妨げとなる可能性のある外科的又は内科的疾患を有する者 • 治験薬初回投与前 7 日以内に，急性の病状（悪心，嘔吐，発熱又は下痢）を合併す

<table>
<tr><td colspan="2">項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>る又は報告のある者
• 治験薬初回投与前 1 週間以内に，ハーブサプリメントを含む非処方薬［アセトアミノフェン（2000 mg/日まで）頓用及び 1 日推奨許容量以下のビタミンを除く］を投与された者
• 治験薬初回投与前 30 日以内（局所麻酔薬又は局所薬剤は治験薬初回投与前 72 時間以内）に，治験薬又は処方薬を投与された者</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験薬，用量及び投与方法，ロット番号</td><td>治験薬及びロット（バッチ）番号：
ポナチニブは, ポナチニブ 45 mg を含有する錠剤として Ariad Pharmaceuticals, Inc.より提供された。ランソプラゾールは，市販のランソプラゾール 30 mg を含有する徐放性カプセル剤として実施医療機関より提供された。本治験で使用した治験薬のロット番号及びその他の製品特定情報を以下に示す。

<table>
<tr><th>治験薬</th><th>製造者</th><th>ロット番号</th><th>使用期限</th></tr>
<tr><td>Ponatinib 45 mg, Tablet</td><td>Ariad</td><td>4000923</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Lansoprazole 30 mg Delayed-release Capsule</td><td>Apotex</td><td>KC7257</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>

用量及び用法：
投与 A：1 日目の朝にポナチニブ 45 mg を単回経口投与
投与 B : 投与前後の胃内 pH の影響を確認するため，14 日目及び 15 日目の 2 日間にランソプラゾール 60 mg（30 mg を含有する徐放性カプセル剤 2 カプセル）を投与した。15 日目にはポナチニブ 45 mg 単回経口投与と併用し，最初にランソプラゾールを投与し，ランソプラゾール投与から約 1 時間後にポナチニブを投与した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>ポナチニブ：単回投与（2 回）
ランソプラゾール：2 日間</td></tr>
<tr><td rowspan="2">評価項目</td><td>薬物動態評価項目</td><td>血漿中ポナチニブ及び AP24600 の PK パラメータは以下を含めた。
• 最高血漿中濃度（C_{max}）
• 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
• 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-24}）（計画した時間ではなく実際に検体採取した投与後の時間を用いた対数線形台形公式により算出）
• 0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}）
• 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
• 消失半減期（$t_{1/2}$）（Ln（2）/λ により算出）
• 消失速度定数（λ）
• 見かけの全身クリアランス（CL/F）（用量/$AUC_{0-\infty}$により算出）（ポナチニブのみ）
• 消失相の見かけの分布容積（V_z/F）（ポナチニブのみ）</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>以下の項目により評価した。
• 有害事象
• バイタルサイン（脈拍数，血圧，呼吸数，口腔体温）
• 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，その他）
• 理学的検査
• 12 誘導心電図</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>統計及び解析計画</td><td>解析対象集団：
組み入れ集団は，試験に組み入れられ，被験者番号を割り当てられた全被験者とした。組み入れ集団の被験者のみデータベースに含められた。
PK 解析対象集団は，組み入れ集団のうち，投与期にいずれかの治験薬を投与され，PK 解析に影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がない全被験者とした。
PK セットは，PK 解析対象集団のうち，両投与期を完了し，少なくともポナチニブ単独投与及びポナチニブ+ランソプラゾール併用投与の両投与の AUC_{0-t} を算出するのに十分なデータを有する全被験者とした。ポナチニブ及びその代謝物である AP24600 の 2 つの PK セットはいずれも同一被験者で構成された。PK セットは PK パラメータの分散分析（ANOVA）並びに血漿中濃度及び PK パラメータの算出に用いられた。
安全性解析対象集団は，組み入れ集団のうち，投与期にいずれかの治験薬を投与された全被験者とした。安全性解析対象集団は，安全性及び忍容性データの解析及び提示に用</td></tr>
</table>

項目		内容
		いられた。 PK 解析手法： 薬物相互作用は PK パラメータ（AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び t_{max}）により評価した。各パラメータについて，「投与による影響なし」を帰無仮説とし，「投与による影響あり」を対立仮説とした。対比又は一対比較については，「検定したペア間に投与効果の違いなし」を帰無仮説とし，「検定したペア間に投与効果の違いあり」を対立仮説とした。すべての仮説検定において，第 1 種の過誤を 10%とし，p 値が有意水準 0.10 未満を統計学的に有意とした。すべての仮説検定は両側の有意性の基準を用いて実施した。第 1 種の過誤の調整は行わなかった。 PK パラメータ（C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$）の自然対数変換値について混合効果モデルを用いて解析した。モデルには，投与群を固定効果，被験者を変量効果に含めた。 各 PK 評価項目の最小二乗平均，最小二乗平均の投与間の差，差の標準誤差を算出した。AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の対数変換値における解析から，最小二乗平均の投与間の差から指数関数を用いて最小二乗平均の比を算出した。ポナチニブ+ランソプラゾール併用投与とポナチニブ単独投与の母集団幾何平均の比の 90%信頼区間（CI）が同等性判定基準内（80%～125%）に含まれる場合には，薬物相互作用はないと判断することとした。t_{max} の投与間の差は，非対数変換値のノンパラメトリック検定（ウィルコクソンの符号付順位検定統計量の Walsh 平均及び適切な四分位数）により算出した。 安全性解析手法： 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は，治験薬の投与後に新たに発現した事象又は重症度が悪化又は頻度が増加した事象で最終来院日までに発現した事象と定義した。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「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象とした。治験薬との関連のない有害事象は，治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された有害事象とした。 治験責任医師（又は治験分担医師）により症例報告書（CRF）へ記入された報告事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.13.0 以上を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に読み替えた。TEAE の発現例数及び発現率は SOC，PT，投与別に要約し，最悪重症度，治験薬との因果関係別に示した。本報告では，日本語の有害事象の SOC 及び PT は MedDRA ver.15.0 を用いて記載した。 バイタルサイン［血圧（収縮期及び拡張期，mmHg），脈拍数（bpm），呼吸数（回/分）及び口腔体温（℃）］について，投与期以外の評価時期の記述統計量を示した。投与期の投与前及び投与後の各評価時期の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与ごとに算出し，示した。バイタルサインの異常値は，治験責任医師の判断に基づく臨床的に意味のある値をフラグで付記し，一覧に示した。 心電図パラメータについて，投与後の各評価時期のベースライン（投与前の最終測定値）からの変化量を算出した。投与期の投与前及び投与後の各評価時期の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与ごとに算出し，示した。 連続変数の臨床検査値は，検査項目及び評価時期ごとに記述統計量及び正常範囲との比較（正常，異常低値，異常高値）により要約した。カテゴリカル変数の臨床検査値は，頻度表及び正常範囲との比較（入手可能な場合）により要約した。
	症例数の設定根拠	試験終了例 16 例を目標に，20 例の健康被験者を組み入れることとした。 AUC 及び C_{max} の対数変換値の投与間の差の標準偏差（SD）を 0.15，被験者数が 16 例の場合に，真の幾何平均の比が 0.95～1.05 の範囲と仮定した場合，幾何平均の比の 90%CI が 80%～125%の範囲内となるための検出力は 80%であった。疑陽性率（各投与で実際には同等性がないときに同等性が確認される確率）は $p < 0.0001$ であった。
治験責任医師		[redacted] ([redacted] of Canada)
治験実施医療機関		[redacted] Canada
公表文献		Narasimhan NI, Dorer DJ, Davis J, Turner CD, and Sonnichsen D. Evaluation of the Effect of Multiple Doses of Lansoprazole on the Pharmacokinetics and Safety of Ponatinib in Healthy Subjects. Clin Drug Investig. 2014 Oct;34(10):723-9.
治験期間		[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験開始日） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験終了日）

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
開発のフェーズ	第 I 相

試験のスケジュールを表 2.7.6.8-2 に示す。本試験は，スクリーニング期，第 1～2 期の投与期及び追跡調査から構成された。試験期間は約 6 週間であった。

表 2.7.6.8-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-12-108 試験）

	スクリーニング	第 1 期						第 2 期						追跡調査
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**		**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**25-29**
		各評価時期（h）												
被験者評価														
同意取得	X													
既往歴	X													
治療歴	X													
選択基準/除外基準	X	X												
人口統計学的特性	X													
安全性														
理学的検査[a]	X	X												X
身長，体重，BMI	X													
妊娠血清検査		X						X						X
妊娠尿検査	X													
HIV，B 型肝炎，C 型肝炎	X													
バイタルサイン	X	X	pre 2 5 12	24	48	72		X		pre 2 5 12	24	48	72	X
口腔体温	X	X												X
12 誘導心電図	X	X	pre 5			72				pre 5			72	X

表 2.7.6.8-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-12-108 試験）（続き）

	スクリーニング	第 1 期						第 2 期						追跡調査
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**		**25-29**
		各評価時期（h）												
尿中薬物スクリーニング検査	X	X					X							
アルコール呼気検査	X	X					X							
臨床検査	X	X				72	X					72		X
併用薬			継続して実施											X
有害事象 [b]	X	X	pre 2 5 12	24	48	72			pre 2 5 12	24	48	72		X
薬物動態														
血液採取			pre 0.5 1 2 4 5 6 8 12	24 36	48	72			pre 0.5 1 2 4 5 6 8 12	24 36	48	72		
治験薬投与														
入院（入院期間）		X					X							
退院（入院期間）						X						X		
ランソプラゾール投与								X	X -1					
ポナチニブ投与 [c]			0						0					

＜AP24534-12-108 CSR Appendix 16.1.1.＞

a スクリーニング後，症状が直接関連する理学的検査について，治験責任医師の判断で実施

b 自発報告による有害事象を試験期間中に継続して収集した。一部の評価時期では誘導しない質問により有害事象に対する質問が行われた。

c すべてのイベントはポナチニブ投与開始からの時間を記録

2.7.6.8.1　　症例の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-3 に示す。

20 例が組み入れられ，18 例が試験を完了した。1 例は，第 1 期の投与の 3 日後に発現したアミラーゼ増加及びリパーゼ増加により試験を中止した。その他の 1 例は，第 2 期に来院せず，第 1 期の 12 日後に嘔吐のため同意撤回したが，追跡調査来院を終了した。

表 2.7.6.8-3　　被験者の内訳（AP24534-12-108 試験）

	N (%)
Number of subjects planned	20
Number (%) of subjects in the enrolled population	20 (100)
Number (%) of subjects completed	18 (90.0)
Number (%) of subjects who discontinued	2 (10.0)
Reasons for discontinuation:	
Adverse event	1 (5.0)
Other: withdrawal of consent and adverse event (vomiting)	1 (5.0)

＜AP24534-12-108 CSR Table 14.1.1.＞

N=number of subjects.

Note: Percentages were calculated based on the total number of enrolled subjects as the denominator

20 例が組み入れられ，組み入れ集団に含められた。全 20 例が 1 回以上の治験薬の投与を受け，安全性解析対象集団に含められた。このうち，第 1 期及び第 2 期の両投与期を終了した 18 例が PK 解析対象集団及び PK セットに含められた。

2.7.6.8.2　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.8-4 に示す。

PK 解析対象集団（18 例）及び安全性解析対象集団（20 例）の人口統計学的特性は類似していた。

表 2.7.6.8-4　　人口統計学的特性（安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団, AP24534-12-108 試験）

		Safety Population N = 20	**PK Population N = 18**
Age (years)	Mean (SD)	44.7 (9.13)	43.9 (9.32)
	Range	26–55	26–55
Gender, n (%)	Male	18 (90.0)	16 (88.9)
	Female	2 (10.0)	2 (11.1)
Race, n (%)	White	16 (80.0)	14 (77.8)
	Black/African American	3 (15.0)	3 (16.7)
	Asian	1 (5.0)	1 (5.6)
Ethnicity, n (%)	Non-Hispanic or Non-Latino	17 (85.0)	15 (83.3)
	Hispanic or Latino	3 (15.0)	3 (16.7)
Height (cm)	Mean (SD)	172.00 (9.8)	172.17 (10.1)
	Range	147.0–190.0	147.0–190.0
Weight (kg)	Mean (SD)	76.65 (9.0)	76.72 (9.6)
	Range	54.0–95.0	54.0–95.0
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.00 (2.7)	25.94 (2.7)
	Range	20.0–30.0	20.0–30.0

＜AP24534-12-108 CSR Table 14.1.3＞

BMI = body mass index; N = number of subjects receiving treatment; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation

Note: Percentage was calculated based on the total number of subjects included in the safety/PK population as the denominator.

2.7.6.8.3　結果の要約

2.7.6.8.3.1　薬物動態

血漿中ポナチニブ濃度プロファイルを図 2.7.6.8-1 に示す。

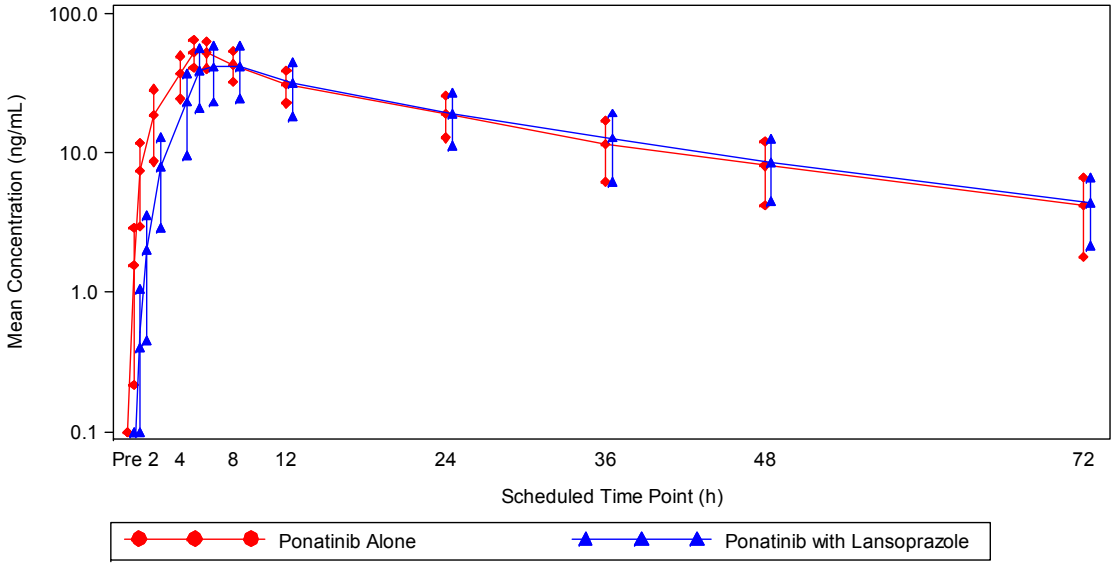


図 2.7.6.8-1　　ポナチニブ単独投与及びランソプラゾール併用投与の
血漿中ポナチニブ濃度の平均値（±SD）ー時間推移
（片対数表示）（PK 解析対象集団，AP24534-12-108 試験）

＜AP24534-12-108 CSR Figure 14.2.1.2＞

ポナチニブ及び AP24600 の PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.8-5 に示す。

表 2.7.6.8-5　　ポナチニブ及び AP24600 の PK パラメータ（PK セット，AP24534-12-108 試験）

PK Parameters		C_{max}	t_{max}	AUC_{0-24}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$	CL/F	V_z/F
Treatment	**Statistic**	**(ng/mL)**	**(h)**	**(h*ng/mL)**	**(h*ng/mL)**	**(h*ng/mL)**	**(h)**	**(L/h)**	**(L)**
Ponatinib									
Ponatinib alone (N=18)	n	18	18	18	18	18	18	18	18
	Mean	55.11	N/A	703.1	1142	1296	23.955	39.05	1321
	CV %	20.53	N/A	24.79	31.31	35.04	16.92	35.22	32.78
	SD	11.311	N/A	174.33	357.69	454.13	4.054	13.751	433.10
	Minimum	35.0	4.00	449	655	706	17.86	20.2	738
	Median	58.25	5.000	693.2	1107	1206	22.791	37.31	1241
	Maximum	74.3	6.00	1083	1774	2231	34.12	63.7	2093
	GeoMean	53.96	N/A	682.8	1089	1222	23.663	36.82	1257
	GeoCV %	21.62	N/A	25.46	33.06	36.60	15.87	36.60	33.47
Ponatinib with lansoprazole (N=18)	n	18	18	18	18	18	18	18	18
	Mean	44.06	N/A	632	1096	1255	23.964	42.77	1453
	CV %	40.82	N/A	41.25	41.84	41.60	24.27	47.13	48.31
	SD	17.987	N/A	260.73	458.79	522.12	5.816	20.156	701.8
	Minimum	12.1	5.00	195	398	480	18.03	17.9	465
	Median	41.65	6.000	619.6	984.7	1173	22.844	38.43	1349
	Maximum	101	8.00	1435	2342	2518	40.02	93.8	3580
	GeoMean	40.67	N/A	584.1	1010	1153	23.397	39.01	1317
	GeoCV %	45.55	N/A	44.32	44.46	45.41	22.02	45.41	48.09
AP24600									
Ponatinib alone (N=18)	n	18	18	18	18	18	18	N/A	N/A
	Mean	32.78	N/A	270.9	341.2	363.9	17.942	N/A	N/A
	CV %	25.17	N/A	25.14	27.73	27.71	33.06	N/A	N/A
	SD	8.2510	N/A	68.092	94.595	100.83	5.932	N/A	N/A
	Minimum	21.1	1.00	176	205	218	10.46	N/A	N/A
	Median	30.35	2.000	258.0	326.6	352.1	17.842	N/A	N/A
	Maximum	52.7	4.00	447	567	600	32.98	N/A	N/A
	GeoMean	31.86	N/A	263.7	329.8	351.6	17.063	N/A	N/A
	GeoCV %	24.70	N/A	23.75	26.93	27.15	33.53	N/A	N/A
Ponatinib with lansoprazole (N=18)	n	18	18	18	18	18	18	N/A	N/A
	Mean	24.82	N/A	234.3	298.1	322.1	18.086	N/A	N/A
	CV %	25.66	N/A	26.34	25.97	26.46	35.14	N/A	N/A
	SD	6.3668	N/A	61.730	77.432	85.243	6.356	N/A	N/A
	Minimum	14.2	2.00	133	165	180	10.56	N/A	N/A
	Median	24.70	4.000	225.3	305.1	324.9	15.504	N/A	N/A
	Maximum	37.7	6.00	359	427	485	30.75	N/A	N/A
	GeoMean	24.03	N/A	226.4	288.1	311.0	17.134	N/A	N/A
	GeoCV %	27.04	N/A	28.00	27.96	28.35	34.22	N/A	N/A

＜AP24534-12-108 CSR Table 14.2.1.2 and Table 14.2.2.2＞

CV = Coefficient of variation; GeoMean = Geometric mean, GeoCV = Geometric CV, N = number of subjects receiving treatment; n = number of subjects with contributing data; N/A = Not applicable.

単回投与後のポナチニブ及び AP24600 の PK に対するランソプラゾール併用の影響を検討した解析結果を表 2.7.6.8-6 に示す。

ポナチニブ及び AP24600 のいずれも，C_{max} の幾何平均の比の 90%CI は，80～125%の同等性基準内に含まれず，統計学的に重要な薬物相互作用があることが示唆された。ポナチニブ及び AP24600 の t_{max} には，ランソプラゾール併用投与による統計学的に有意な影響がみられた。

表 2.7.6.8-6　　ポナチニブ及び AP24600 の PK を試験治療と対照治療で比較した ANOVA の結果（PK 解析対象集団，AP24534-12-108 試験）

Reference treatment (R)	Test treatment (T)	Ln-transformed parameter	Estimated GeoMean Ratio (T/R) in %	90% Confidence Interval	
				Lower limit	Upper limit
Ponatinib					
Ponatinib alone	Ponatinib with lansoprazole	$AUC_{0-\infty}$	94.33	87.06	102.21
		AUC_{0-t}	92.77	85.26	100.93
		AUC_{0-24}	85.54	76.67	95.43
		C_{max}	75.37	65.35	86.92
AP24600					
Ponatinib alone	Ponatinib with lansoprazole	$AUC_{0-\infty}$	88.45	81.15	96.40
		AUC_{0-t}	87.37	79.86	95.58
		AUC_{0-24}	85.86	77.80	94.76
		C_{max}	75.41	67.01	84.86

＜AP24534-12-108 CSR Tables 14.2.1.3, Table 14.2.1.5, Table 14.2.1.6, Table 14.2.1.7, Table 14.2.2.3, Table 14.2.2.5, Table 14.2.2.6, and Table 14.2.2.7＞

本試験の結果より，ランソプラゾール併用によるポナチニブの C_{max} 及び t_{max} に対する統計学的に有意な影響が示された。しかし，これらの吸収に関連したパラメータの変化による，2 投与間での血漿中ポナチニブの曝露量全体及び $t_{1/2}$ の変化はみられなかった。主要代謝物である AP24600 でも同様の傾向が認められた。ポナチニブ及び AP24600 の C_{max} の幾何平均の比は 25%減少し，90%CI が生物学的同等性判定基準である 80%～125%の範囲内に含まれず，統計学的に有意な薬物相互作用があることが示唆された。ポナチニブの t_{max} は 1 時間，AP24600 の t_{max} は 2 時間とわずかに延長したが，この差は臨床的に重要であるとは判断されなかった。ポナチニブ及び AP24600 の血漿中曝露量（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）は，生物学的同等性判定基準の範囲内に含まれたため，ポナチニブ単独投与及びポナチニブ+ランソプラゾール併用投与で同等と判断された。

2.7.6.8.3.2　安全性

(1)　有害事象の概括

TEAE の投与別要約を表 2.7.6.8-7 に示す。TEAE はポナチニブ単独投与及びポナチニブ+ランソプラゾール併用投与に割り当てた。

TEAE の発現率は，ポナチニブ単独投与で 35.0%（7/20 例），ポナチニブ+ランソプラゾール併用投与で 11.1%（2/18 例）であり，ポナチニブ+ランソプラゾール併用投与に比べポナチニブ単独投与で高かった。重症度が軽度の TEAE はポナチニブ単独投与で 4 例，ポナチニブ+ランソプラゾール併用投与で 2 例に発現し，重症度が中等度の TEAE はポナチニブ単独投与で 3 例に発現した。本試験では，重症度が高度の TEAE 及び重篤な TEAE の発現はなかった。3 件を除き，すべての TEAE は治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.6.8-7　　有害事象の概要（安全性解析対象集団，AP24534-12-108 試験）

	Ponatinib Alone (N=20) n (%)	**Ponatinib with Lansoprazole (N=18) n (%)**
Treatment-emergent adverse events	7 (35.0)	2 (11.1)
Mild treatment-emergent adverse events	4 (20.0)	2 (11.1)
Moderate treatment-emergent adverse events	3 (15.0)	0
Severe treatment-emergent adverse events	0	0
Drug-related adverse events	7 (35.0)	2 (11.1)
Serious adverse events	0	0
Study drug and/or discontinued due to an adverse event	2 (10.0)[a]	0

＜AP24534-12-108 CSR Table 14.3.1.1 and Table 14.3.1.4＞

n (%) = number of subjects with AEs (percentage).

Note: percentage was calculated based on the number of subjects as the denominator [% = (n/N) * 100]

a　Reason for discontinuation for one patient: withdrawal of consent and adverse event (vomiting).

(2)　有害事象の表示

有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.8-8 に示す。

ポナチニブ単独投与で 2 例以上に認められた TEAE は，頭痛（3/20 例，15.0%），アミラーゼ増加及びリパーゼ増加（各 2/20 例，10.0%）であった。

TEAE の大部分は治験薬との関連あり（治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」）と判断された。治験薬との因果関係が否定されたのは，ポナチニブ単独投与の 12 日後に 1 例で発現した，重症度が中等度の嘔吐及び下痢並びに重症度が軽度の口腔咽頭痛の 3 件であった［AP24534-12-108 試験　治験の総括報告書（CSR）Listing 16.2.7.1］。本被験者は，第 2 期に来院せず，TEAE のため同意撤回した。いずれの TEAE も追跡調査来院時には消失していた。

表 2.7.6.8-8　　有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-12-108 試験）

System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Ponatinib Alone (N=20) n (%)	Ponatinib with Lansoprazole (N=18) n (%)
Subjects with at Least 1 AE		7 (35.0)	2 (11.1)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	2 (10.0)	1 (5.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (5.6)
Diarrhoea	下痢	1 (5.0)	0
Nausea	悪心	1 (5.0)	0
Vomiting	嘔吐	1 (5.0)	0
Investigations	臨床検査	2 (10.0)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	2 (10.0)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	2 (10.0)	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0)	0
Back pain	背部痛	1 (5.0)	0
Nervous System Disorders	神経系障害	3 (15.0)	1 (5.6)
Headache	頭痛	3 (15.0)	1 (5.6)
Psychiatric Disorders	精神障害	1 (5.0)	0
Insomnia	不眠症	1 (5.0)	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0)	1 (5.6)
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (5.6)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (5.0)	1 (5.6)

＜AP24534-12-108 CSR Table 14.3.1.1 and Table 14.3.1.4＞

n (%) = number of subjects with AEs (percentage).

Note: percentage was calculated based on the number of subjects as the denominator [% = (n/N) * 100]

(3)　死亡，その他の重篤な有害事象，その他の重要な有害事象

本試験では死亡又は重篤な有害事象の発現はなかった。

2 例がポナチニブ単独投与後に TEAE（アミラーゼ増加，リパーゼ増加，嘔吐）発現のため試験中止となった。

(4)　臨床検査

臨床検査値の平均値はすべての評価時期で正常範囲内であったが，少数の治験薬に関連のある変動がみられた。臨床検査値異常の大部分は臨床的に問題とならないと判断されたが，ポナチニブ単独投与後に 2 例でみられた重症度が軽度のアミラーゼ増加及びリパーゼ増加は TEAE として報告された（AP24534-11-108 試験 CSR Table 14.3.4.4，Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.8.1）。

(5)　バイタルサイン，理学的検査，その他の安全性に関する所見

(a)　バイタルサイン

バイタルサインで治験薬に関連のある又は臨床的に意味のある結果はみられなかった（AP24534-11-108 試験 CSR Table 14.3.5.1，Table 14.3.5.2，Listing 16.2.9.1）。

(b) 12 誘導心電図

心電図検査で治験薬に関連のある又は臨床的に意味のある結果はみられなかった（AP24534-11-108 試験 CSR Table 14.3.5.4.1，Table 14.3.5.4.2，Listing 16.2.9.2）。

(c) 理学的検査

理学的検査で治験薬に関連のある又は臨床的に意味のある結果はみられなかった（AP24534-11-108 試験 CSR Listing 16.2.9.3）。

2.7.6.8.4 結論

- 強力な胃酸分泌抑制薬の反復投与（ランソプラゾール 60 mg の 1 日 1 回 2 日間投与）後にポナチニブ 45 mg を単回投与したとき, ポナチニブ単独投与と比較して, ポナチニブの C_{max} が軽度（25%）減少したが，全身曝露量（$AUC_{0-\infty}$）の変化は認められなかった。ランソプラゾール投与後にポナチニブを投与したとき，t_{max} の中央値は 1 時間延長した。
- 血漿中曝露量の減少を伴わない血漿中ポナチニブの 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な結果ではないと考えられる。
- 健康被験者を対象としたポナチニブ 45 mg 単回投与は，単独投与及びランソプラゾールとの併用投与のいずれも忍容性が良好であった。
- ポナニチブは用量調整又は投与間隔をあけることなく胃内 pH を増加させる薬物と併用投与することができると考えられる。

2.7.6.9　ポナチニブの薬物動態に対する肝機能障害の影響（外国人：AP24534-[redacted]-109 試験，添付資料番号 5.3.4.1-4）

健康被験者及び慢性肝機能障害患者を対象に，ポナチニブ 30 mg を単回経口投与し，ポナチニブの薬物動態（PK）に対する肝機能障害の影響を検討した。方法を表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略（AP24534-[redacted]-109 試験）

項目	内容
治験の標題	Evaluation of Pharmacokinetics and Safety of Ponatinib in Patients with Chronic Hepatic Impairment and Matched Healthy Subjects
治験の目的	主要目的 • 慢性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に，ポナチニブ 30 mg を単回投与したときのポナチニブの PK を評価し，比較検討する 副次目的 • 慢性肝機能障害患者及び背景がマッチする健康被験者にポナチニブ 30 mg を単回投与したときのヒトにおけるポナチニブの代謝物である AP24600 の PK を評価する • 慢性肝機能障害患者にポナチニブ 30 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する
治験方法	本試験は，慢性肝機能障害患者及び健康被験者を対象とした非盲検，単回投与，並行群間比較，非無作為化，入院による試験である。 すべての被験者に対し，治験薬投与前 21 日以内にスクリーニング評価を実施し，投与期は 5 泊 6 日の入院とした。ポナチニブ最終投与後 4～7 日以内に再来院し，追跡調査を実施した。 年齢，性別，体格指数（BMI）及び可能であれば喫煙習慣によって，肝機能障害（Child-Pugh 分類 A，B 及び C）患者を健康被験者とマッチさせた。肝機能障害の全 3 群（Child-Pugh 分類 A，B 又は C）で，肝機能障害患者 2 例につき 1 例の健康被験者を上記の基準によりマッチさせた。肝機能障害患者を Child-Pugh 分類に基づきいずれかの群に割り当てた後，健康被験者を組み入れ，全被験者の背景因子が一致するようにした。各被験者に対し，1 日目の朝の空腹時にポナチニブ 30 mg を単回経口投与した。被験者は 5 日目の朝まで実施医療機関に入院し，96 時間後までの PK 解析用の検体採取を完了することとした。 慢性骨髄性白血病（CML）患者におけるポナチニブの推奨用量は 45 mg 1 日 1 回であるが，患者を対象とした試験では最大 60 mg の投与，健康被験者を対象とした試験では最大 45 mg の単回投与での評価を実施している。本試験では，有害事象の発現を減少させ，様々な段階の肝疾患を有する被験者及び健康被験者での安全性を考慮して，より低い用量（30 mg）を設定した。更に，ポナチニブ及び AP24600 の血漿中濃度は，ポナチニブ 30 mg 投与 96 時間後まで定量可能であることが予測された。
対象患者	肝機能障害患者及び健康被験者
被験者数	• 目標組み入れ被験者：27 例［肝機能障害患者 18 例（Child-Pugh 分類 A 群，B 群及び C 群が各 6 例）及び健康被験者 9 例］ • 組み入れ被験者，安全性解析対象集団，PK 解析対象集団：24 例［肝機能障害患者 16 例（Child-Pugh 分類 A 群及び B 群が 6 例，Child-Pugh 分類 C 群が 4 例）及び健康被験者 8 例］
選択基準	主要な選択基準 • 年齢 18～70 歳の健康な男性又は女性（妊娠の可能性のある者は除く） • BMI は 18.0～39.0 kg/m^2，スクリーニング時の体重は 50.0 kg 以上 • 非喫煙者又は入院期間中 1 日 5 本以下の喫煙とすることに同意する喫煙者 • 以下に該当する肝機能障害患者 　○ 治験実施計画書で定義する Child-Pugh 分類 A，B 又は C のいずれかに該当する者（AP24534-[redacted]-109 試験　治験の総括報告書（CSR）　Appendix 16.1.1） 　○ 肝機能障害となった原因が，慢性アルコール症，慢性 B 型ウイルス性肝炎，慢性 C 型ウイルス性肝炎，非アルコール性脂肪性肝炎，自己免疫性肝炎，ウィルソン病，α1 抗トリプシン欠損症，糖原病又はガラクトース血症である者

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>• 以下に該当する健康被験者
○ スクリーニング時の既往歴，バイタルサイン，理学的検査，12 誘導心電図，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，血清検査）で，治験責任医師（又は治験分担医師）の判断により臨床的に重要な異常がない者
○ 性別，年齢（±10 歳），BMI（スクリーニング時に±15%）及び可能であれば喫煙習慣について肝機能障害患者とマッチする者</td></tr>
<tr><td colspan="2">除外基準</td><td>主要な除外基準
• 理学的検査，既往歴，12 誘導心電図（QTcF が男性で 470 ms 超，女性で 480 ms 超），バイタルサイン又は臨床検査値で，治験責任医師（又は治験分担医師）の判断による臨床的に重要な異常が認められる者
• 治験責任医師（又は治験分担医師）の判断による患者の安全を脅かす又は試験結果に影響する臨床的に重要な疾患の既往又は合併症［心血管系，肝（健康被験者の場合），腎，呼吸器，胃腸，内分泌，免疫，皮膚，血液学的，神経学的，精神又は癌性］を有する者又は他の疾患を有する者
• 膵炎の既往がある者
• 治験責任医師（又は治験分担医師）の判断により，治験薬の吸収，分布，代謝又は排泄（健康被験者の場合）の妨げとなる可能性のある外科的又は内科的疾患を有する（胆嚢切除を除く）の者
• スクリーニング時又は治験薬初回投与前 48 時間以内に妊娠検査が陽性となった女性
• 治験薬投与前 7 日以内に，急性疾患状態（悪心，嘔吐，発熱又は下痢）を合併する又は報告のある者
• 治験薬投与前 72 時間以内に，ハーブサプリメントを含む非処方薬［アセトアミノフェン（2000 mg/日まで）頓用及び 1 日推奨許容量以下のビタミンを除く］を投与された者
• 治験薬投与前 30 日以内（局所麻酔薬又は局所薬剤は治験薬投与前 72 時間以内）に，すべての治験薬又は処方薬（肝機能障害患者の場合は肝機能維持薬を除く）を投与された者</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験薬，用量及び投与方法，ロット番号</td><td>治験薬及びロット（バッチ）番号：
ポナチニブは，ポナチニブ 15 mg を含有する錠剤として Ariad Pharmaceuticals, Inc.により提供された。本試験における治験薬のロット番号及びその他の製品特定情報を以下に示す。
<table><tr><th>治験薬</th><th>製造者</th><th>ロット番号</th><th>使用期限</th></tr><tr><td>Ponatinib 15 mg, Tablet</td><td>Ariad</td><td>259375</td><td>[redacted]</td></tr></table>
用法及び用量：
すべての被験者に対し，空腹時にポナチニブ 30 mg（15 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>単回投与</td></tr>
<tr><td rowspan="2">評価項目</td><td>薬物動態評価項目</td><td>血漿中ポナチニブ及び AP24600 の PK パラメータは以下を含めた。
• 最高血漿中濃度（C_{max}）
• 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
• 0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}）
• 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
• 外挿された $AUC_{0-\infty}$に対する AUC_{0-t}の割合（AUC_{0-t}%）
• 消失半減期（$t_{1/2}$）
• 消失速度定数（λ）
• 経口投与後の見かけのクリアランス（CL/F）（ポナチニブのみ）
• 消失相の見かけの分布容積（V_z/F）（ポナチニブのみ）</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>以下の項目により評価した。
• 有害事象
• バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，口腔体温）
• 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）
• 理学的検査
• 12 誘導心電図</td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目		内容
統計手法	統計及び解析計画	解析対象集団： 組み入れ集団は，被験者番号を割り当てられた全被験者とした。 PK 解析対象集団は，組み入れ集団のうち，PK 解析に影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，PK パラメータ算出に十分なデータを有する全被験者とした。PK 解析対象集団は PK 解析に用いられた。 安全性解析対象集団は，組み入れ集団のうち，投与期に 1 回以上の治験薬を投与された全被験者とした。安全性解析対象集団は，安全性及び忍容性データの解析及び提示に用いられた。 PK 解析手法： 各 PK パラメータについて，「肝機能障害による影響なし」を帰無仮説とし，「肝機能障害による影響あり」を対立仮説とした。対比又は一対比較については，「検定したペア間に投与効果の違いなし」を帰無仮説とし，「検定したペア間に投与効果の違いあり」を対立仮説とした。すべての仮説検定において，第 1 種の過誤を 10%とし，p 値が 0.10 未満を統計学的に有意とした。すべての仮説検定は両側有意性の基準を用いて実施した。 ポナチニブ及び AP24600 の PK パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）の自然対数変換値について混合モデルを用いて解析し，モデルには，投与群を固定効果，被験者を変量効果に含めた。 各群（Child-Pugh 分類 A，B，C 及び健康被験者）の PK パラメータについて，1 因子分散分析（ANOVA）を用いて統計学的な比較を実施した。さらに，ポナチニブの AUC，CL/F，V_z/F 及び C_{max} について肝機能障害患者の各群及び健康被験者で比較するため，幾何平均の比の 90%信頼区間（CI）を算出した。 安全性解析手法： 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は，治験薬投与後に新たに発現した事象若しくは重症度が悪化又は頻度が増加した事象で最終来院日までに発現した事象と定義した。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「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象とした。治験薬との関連のない有害事象は，治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された有害事象とした。 治験責任医師（又は治験分担医師）により症例報告書（CRF）へ記入された報告事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.15.0 以上を用いて器官別大分類（SOC），基本語（PT）に読み替えた。TEAE の発現例数及び発現率は，SOC，PT，投与別に要約し，最悪重症度，治験薬との因果関係別に示した。日本語の有害事象の SOC 及び PT は，MedDRA/J ver.15.0 を用いて記載した。 心電図パラメータについて，投与前及び投与後の各評価時期の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を群別及び Child-Pugh 分類の全群の合計で算出し，示した。心電図データの異常は，治験責任医師の判断に基づく臨床的に重要な結果をフラグで付記し，一覧で示した。 連続変数の臨床検査値は，投与前及び投与後の評価時期ごとに，群別及び Child-Pugh 分類の全群の合計で，記述統計量及び正常範囲との比較（正常，異常低値，異常高値）を示した。カテゴリカル変数の臨床検査値は，頻度表及び正常範囲との比較（入手可能な場合）により要約した。 すべての既往歴の所見は治験責任医師により臨床的に意味があるかが評価された。被験者ごとに既往歴の一覧を示した。理学的検査の結果は群，被験者及び評価時期ごとに一覧で示した。 バイタルサイン［血圧（収縮期及び拡張期血圧，mmHg），脈拍数（bpm），呼吸数（回/分）及び口腔体温（℃）］について，投与前及び投与開始後の各評価時期の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出し，群別及び Child-Pugh 分類の全群の合計で示した。口腔体温については，一覧でのみ示した。バイタルサインの異常値は，治験責任医師の判断に基づく臨床的に重要な値をフラグで付記し，一覧で示した。
	症例数の設定根拠	正式な被験者数算出の計算は実施しなかったが，Child-Pugh 分類各群 6 例及びマッチさせた対照被験者 9 例は，肝機能障害患者及び健康被験者でポナチニブの PK について比較検討するために十分であると考えられた。
治験責任医師		[redacted]

項目	内容
治験実施医療機関	[redacted] USA
公表文献	Narasimhan NI, Dorer DJ, Davis J, Turner CD, Marbury TC, Sonnichsen D. Evaluation of pharmacokinetics and safety of ponatinib in with chronic hepatic impairment and matched healthy subjects. Cancer Chemother Pharmacol. 2014 74(2):341-8.
治験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験開始日） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験終了日）
開発のフェーズ	第 I 相

試験スケジュールを表 2.7.6.9-2 に示す。本試験はスクリーニング期，投与期及び追跡調査で構成された。試験期間は約 5 週間であった。

表 2.7.6.9-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-[redacted]-109 試験）

評価	スクリーニング	投与期									追跡調査
Day		**-1**	**1**				**2**		**3**	**4**	**5**	**9-12**
		評価時期（h）										
被験者評価												
同意取得	X											
既往歴	X											
治療歴	X											
Child-Pugh 評価	X											
選択基準/除外基準	X											
人口統計学的特性	X											
安全性												
理学的検査	X											X
身長，体重，BMI	X											
妊娠血清検査	X	X										
HIV，B 型肝炎，C 型肝炎	X											
バイタルサイン	X	X	pre			5		24		48	72	96	X
12 誘導心電図	X	X	pre			5						96	X
尿中薬物スクリーニング検査	X	X											
アルコール呼気検査	X	X											
臨床検査	X	X										96	X
併用薬		継続して実施											X
有害事象 [a]		X											X
薬物動態													
血液採取			pre	0.5	1	2	4	5	6	8	12	24	36	48	72	96	X

表 2.7.6.9-2　　検査・観察スケジュール（AP24534-[redacted]-109 試験）（続き）

評価	スクリーニング		投与期					追跡調査
Day		-1	1	2	3	4	5	9-12
		評価時期（h）						
治験薬投与								
入院		X						
退院							X	
ポナチニブ投与			0					

＜AP24534-[redacted]-109 CSR Appendix 16.1.1.＞

a　自発報告による有害事象を試験期間中に継続して収集した。一部の評価時期では誘導しない質問により有害事象に対する質問が行われた。

2.7.6.9.1　　症例の内訳

合計 24 例が投与期に移行した。

本試験の目標症例数は，肝機能障害患者が Child-Pugh 分類別に各群 6 例の計 18 例，背景がマッチする対照被験者が 9 例（肝機能障害患者 2 例につき 1 例の健康被験者）とした。24 例が組み入れられ，全例が投与期に治験薬を割り付けられた。Child-Pugh 分類 C 群に 3 例が組み入れられた後，1 例（被験者番号 9019）に治験薬と関連のある重篤な有害事象（膵炎）が発現した。本事象の報告後，4 例目が Child-Pugh 分類 C 群に組み入れられ，治験薬を投与されたが，安全性に問題は認められなかった。この時点で，被験者番号 9019 を含む 24 例が本試験を完了していた。治験責任医師と協議の上，Child-Pugh 分類 C 群の全 PK データについて中間評価を実施した。この PK 中間解析から，PK に著しい群間差はないことが示唆された。ポナチニブの PK に対する肝機能障害の影響を特定する情報が十分あり，本試験の目的を達成できると結論付けられたため，治験責任医師及び治験依頼者は，Child-Pugh 分類 C に該当する患者への更なる投与は必要ないと考え，Child-Pugh 分類 C 群への組み入れを中止することとした。このため，目標症例数は 27 例であったが，24 例が投与を受け，本試験を終了した。

組み入れられた全 24 例がポナチニブ 30 mg の投与を受け，治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を終了した。24 例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含められ，解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

2.7.6.9.2　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

Child-Pugh 分類の全群及び健康被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.9-3 に示す。健康被験者の人口統計学的特性は肝機能障害患者と適切にマッチしていた。

表 2.7.6.9-3　　人口統計学的特性（安全性解析対象集団/PK 解析対象集団及び PK セット，AP24534-[redacted]-109 試験）

		Child-Pugh A **N=6**	**Child-Pugh B** **N=6**	**Child-Pugh C** **N=4**	**Healthy Subjects** **N=8**
Age (years)	Mean (SD)	53.3 (1.21)	54.0 (6.72)	53.8 (7.80)	54.6 (5.68)
	Range	52–55	42–61	44–61	43–60
Gender, n (%)	Male	4 (66.7%)	5 (83.3%)	2 (50.0%)	6 (75.0%)
	Female	2 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (50.0%)	2 (25.0%)
Race, n (%)	White	4 (66.7%)	6 (100%)	4 (100%)	7 (87.5%)
	Black/African American	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (75.0%)	3 (37.5%)
	Not Hispanic or Latino	6 (100%)	6 (100%)	1 (25.0%)	5 (62.5%)
Height (cm)	Mean (SD)	177.00 (6.058)	173.33 (15.309)	164.25 (7.890)	176.00 (9.950)
	Range	169.0–186.0	160.5–201.0	156.0–171.0	156.0–185.5
Weight (kg)	Mean (SD)	90.00 (12.629)	84.93 (41.875)	85.23 (15.759)	85.26 (10.325)
	Range	72.6–107.0	50.0–157.4	63.5–100.7	69.7–104.0
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	28.97 (5.450)	26.95 (8.164)	31.55 (5.447)	27.71 (4.180)
	Range	22.0–35.3	18.8–39.0	25.1–37.4	22.0–33.0

＜AP24534-[redacted]-109 CSR Table 14.1.2.3＞

N = number of subjects receiving treatment; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation

Note: Percentage was calculated based on the total number of subjects per group as the denominator

2.7.6.9.3　結果の要約

2.7.6.9.3.1　薬物動態

投与 96 時間後に，全例において，血漿中ポナチニブ濃度が定量可能であった。追跡調査来院時（Child-Pugh 分類 A 群は 201.4 時間，Child-Pugh 分類 B 群は 218.1 時間，Child-Pugh 分類 C 群は 206.1 時間，健康被験者群は 220.0 時間），Child-Pugh 分類 A 群の大部分は血漿中ポナチニブ濃度が定量可能であったが，Child-Pugh 分類 B 群及び C 群で血漿中ポナチニブ濃度が定量可能な被験者は少なく，健康被験者群ではほとんどいなかった。

ポナチニブ 30 mg を各群に経口投与したときの血漿中ポナチニブ濃度の平均値（±SD）－時間推移を対数スケールで図 2.7.6.9-1 に示す。

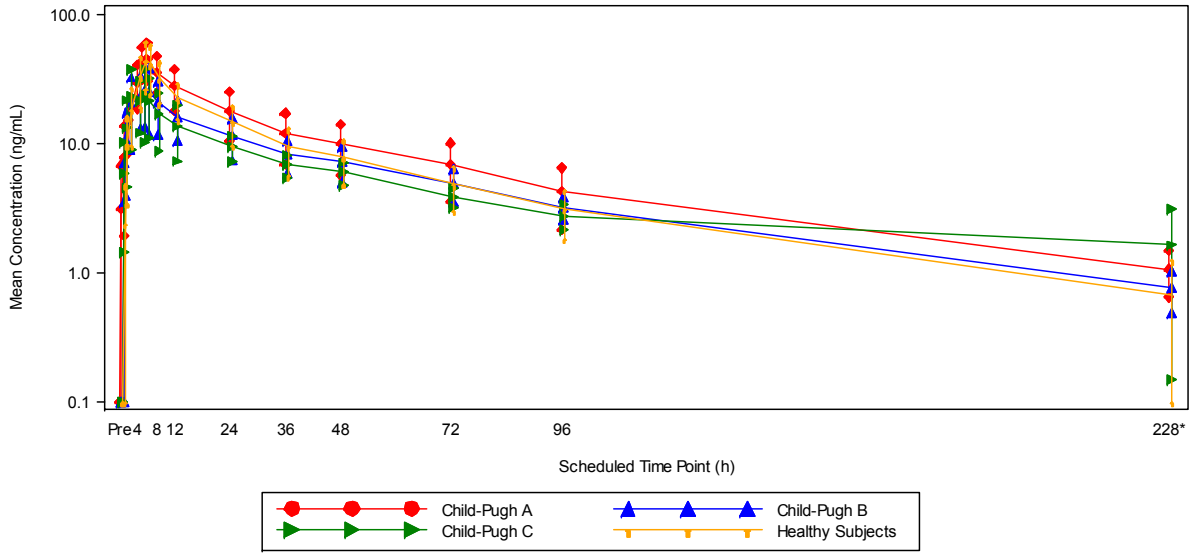


図 2.7.6.9-1　血漿中ポナチニブ濃度の平均値（±SD）－時間推移（対数スケール）（PK 解析対象集団，AP24534-[redacted]-109 試験）

＜AP 24534-[redacted]-109 CSR Figure 14.2.1.2, Table 14.2.1.1.1 and Table 14.2.1.1.2＞

PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.

Note: Average time of PK sample collection at follow-up. Average hours from dosing for Child-Pugh A = 201.4 hours, Child Pugh B = 218.1 hours, Child-Pugh C = 206.1 hours, healthy subjects = 220.0 hours

ポナチニブの PK パラメータの記述統計量を群別に表 2.7.6.9-4 に示す。ポナチニブの C_{max} の幾何平均は，Child-Pugh 分類 A 群で 43.83 ng/mL，Child-Pugh 分類 B 群で 25.22 ng/mL，Child-Pugh 分類 C 群で 25.80 ng/mL，健康被験者群で 41.10 ng/mL であり，Child-Pugh 分類 A 群と健康被験者群は同程度で，健康被験者群と比べ，Child-Pugh 分類 B 群は約 38%，Child-Pugh 分類 C 群は約 37%低かった。ポナチニブの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は，健康被験者群と比べ，Child-Pugh 分類 A 群ではやや高く，Child-Pugh 分類 B 群及び C 群ではやや低かった。ポナチニブ $t_{1/2}$ の平均値及び中央値は，健康被験者群と比べて Child-Pugh 分類 A，B 及び C 群でやや延長した。

全体として，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均の比より，Child-Pugh 分類 A 群のポナチニブの曝露量が健康被験者群と比べてやや高いことが示唆されたが，その差は統計学的に有意ではなかった（$p \geq 0.1$）。ポナチニブの CL/F 及び V_z/F についても，健康被験者群と Child-Pugh 分類 A 群との間に統計学的な有意差はなかった（$p \geq 0.1$）。C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均の比より，Child-Pugh 分類 B 群及び C 群のポナチニブの曝露量が健康被験者群と比べてやや低いことが示唆されたが，Child-Pugh 分類 B 群と健康被験者の C_{max}（$p = 0.07$）を除き，その差は統計学的に有意ではなかった（$p \geq 0.1$）。Child-Pugh 分類 B 群及び C 群のポナチニブの CL/F と V_z/F では，V_z/F を除き健康被験者群との間に統計学的な有意差はなかった。V_z/F の比較では有意差が認められたが，症例数が少ないこと及び血漿中濃度に被験者間変動がみられたことから，臨床的に意義ある差とはみられなかった。全体として，肝機能障害患者で，ポナチニブ曝露量が上昇する傾向はみられなかった。なお，Child-Pugh 分類 B 群及び C 群の曝露量は健康被験者群に比べ低かった。

血漿中 AP24600 濃度については，全例（Child-Pugh 分類 A，B 及び C 群並びに健康被験者群）で，投与から約 2～3 時間後に C_{max}（平均値）に達した。ポナチニブ 30 mg を経口投与したとき，Child-Pugh 分類 A 群及び B 群の AP24600 の血漿中総曝露量は，Child-Pugh 分類 C 群及び健康被験者群と比べ高かった。Child-Pugh 分類 A 群及び B 群並びに健康被験者群では，少数の被験者で，投与 96 時間後に血漿中 AP24600 が定量可能であった。追跡調査来院時（全被験者の評価時期の平均値は投与 228 時間後）に AP24600 が定量可能であった被験者はいなかった。全例における AP24600 の t_{max} の範囲は 1～5 時間であった。AP24600 の C_{max} の幾何平均は，Child-Pugh 分類 A 群で 17.61 ng/mL，Child-Pugh 分類 B 群で 20.31 ng/mL，Child-Pugh 分類 C 群で 20.05 ng/mL，健康被験者群で 19.49 ng/mL であり，肝機能障害患者群のいずれも健康被験者群と同程度であった。AP24600 の $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均は，Child-Pugh 分類 A 群で 215.5 h•ng/mL，Child-Pugh 分類 B 群で 214.3 h•ng/mL，Child-Pugh 分類 C 群で 171.1 h•ng/mL，健康被験者群で 178.9 h•ng/mL であり，Child-Pugh 分類 A 群及び B 群で，Child-Pugh 分類 C 群及び健康被験者群と比べやや高かった。

表 2.7.6.9-4　　ポナチニブの PK パラメータ（AP24534-[redacted]-109 試験）

Ponatinib PK Parameters Group	Statistics	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Child-Pugh A	n	6	6	6	6	6	6	6
(N = 6)	Mean	46.10	N/A	1473	1541	43.414	24.53	1412
	CV %	31.67	N/A	40.92	40.35	18.28	66.37	44.26
	SD	14.598	N/A	602.62	621.61	7.937	16.277	625.17
	Minimum	23.0	5.00	482	530	31.86	13.5	947
	Median	47.00	6.000	1550	1624	44.492	18.83	1159
	Maximum	62.6	6.00	2149	2230	52.35	56.6	2604
	GeoMean	43.83	N/A	1331	1400	42.775	21.43	1322
	GeoCV %	37.97	N/A	58.79	56.55	19.35	56.55	39.06
Child-Pugh B	n	6	6	6	6	6	6	6
(N = 6)	Mean	27.80	N/A	937.6	1071	46.975	30.09	2022
	CV %	46.78	N/A	35.23	29.98	21.86	28.36	32.77
	SD	13.004	N/A	330.29	321.00	10.267	8.5336	662.56
	Minimum	13.8	2.00	595	710	36.12	19.1	1198
	Median	29.55	5.000	900.2	997.6	44.494	30.28	1848
	Maximum	49.0	8.00	1474	1573	64.29	42.3	2945
	GeoMean	25.22	N/A	891.8	1033	46.100	29.05	1932
	GeoCV %	52.67	N/A	35.46	30.03	21.19	30.03	34.15
Child-Pugh C	n	4	4	4	4	4	4	4
(N = 4)	Mean	29.25	N/A	816.8	947.2	44.147	34.79	2160
	CV %	52.15	61.07	36.38	32.96	13.30	37.48	30.14
	SD	15.254	N/A	297.16	312.18	5.872	13.042	651.13
	Minimum	12.0	1.00	458	566	40.06	22.9	1745
	Median	30.85	3.000	851.8	957.0	41.884	31.63	1887
	Maximum	43.3	5.03	1106	1309	52.76	53.0	3122
	GeoMean	25.80	N/A	771.8	905.6	43.874	33.13	2097
	GeoCV %	66.86	N/A	41.91	36.72	12.69	36.72	27.73
Healthy	n	8	8	8	8	8	8	8
Subjects	Mean	44.65	N/A	1071	1214	36.367	28.26	1433
(N = 8)	CV %	39.95	N/A	37.85	35.33	22.79	42.78	36.34
	SD	17.836	N/A	405.61	428.81	8.289	12.089	520.58
	Minimum	18.7	5.00	511	575	27.60	16.8	841
	Median	49.05	5.000	1038	1210	32.067	25.19	1361
	Maximum	70.1	6.00	1706	1785	50.18	52.2	2295
	GeoMean	41.10	N/A	1001	1140	35.592	26.31	1351
	GeoCV %	48.10	N/A	42.06	40.86	22.16	40.86	37.95

＜AP24534-[redacted]-109 CSR Table 14.2.1.2＞

CV = coefficient of variation; GeoMean = geometric mean; GeoCV = geometric CV; N = number of subjects in a group; n = number of subjects with contributing data; N/A = not applicable; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation

ポナチニブ単回投与におけるポナチニブ及び AP24600 の PK について，健康被験者と肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 群，B 群及び C 群）の違いを評価した解析結果を表 2.7.6.9-5 に示す。全体として，肝機能障害患者でポナチニブの曝露量が上昇する傾向は認められず，特に Child-Pugh 分類 B 群及び C 群では，健康被験者群に比べて曝露量が低かった。

表 2.7.6.9-5　　ポナチニブ及び AP24600 の PK を肝機能障害患者と健康被験者で比較した ANOVA の結果（PK 解析対象集団，AP24534-[redacted]-109 試験）

Parameter	Contrasts (Differences)	P-value	Estimated % Geometric Mean Ratio (T/R)	90% Confidence Interval	
				Lower limit	Upper limit
Ponatinib					
C_{max}	Child-Pugh A - Healthy	0.804	106.63	68.675	165.565
	Child-Pugh B - Healthy	0.070[a]	61.362	39.520	95.276
	Child-Pugh C - Healthy	0.123	62.773	38.116	103.382
AUC_{0-t}	Child-Pugh A - Healthy	0.235	132.94	89.046	198.473
	Child-Pugh B - Healthy	0.624	89.070	59.661	132.977
	Child-Pugh C - Healthy	0.335	77.079	48.931	121.417
$AUC_{0-\infty}$	Child-Pugh A - Healthy	0.359	122.79	84.215	179.059
	Child-Pugh B - Healthy	0.656	90.572	62.114	132.068
	Child-Pugh C - Healthy	0.364	79.432	51.792	121.824
CL/F	Child-Pugh A - Healthy	0.359	81.434	55.847	118.744
	Child-Pugh B - Healthy	0.656	110.41	75.719	160.995
	Child-Pugh C - Healthy	0.364	125.89	82.086	193.081
V_z/F	Child-Pugh A - Healthy	0.910	97.870	70.758	135.370
	Child-Pugh B - Healthy	0.072[a]	143.00	103.391	197.80
	Child-Pugh C - Healthy	0.053[a]	155.18	107.429	224.17
AP24600					
C_{max}	Child-Pugh A - Healthy	0.530	90.350	68.713	118.800
	Child-Pugh B - Healthy	0.797	104.22	79.268	137.049
	Child-Pugh C - Healthy	0.876	102.88	75.431	140.334
AUC_{0-t}	Child-Pugh A - Healthy	0.349	120.51	86.157	168.583
	Child-Pugh B - Healthy	0.364	119.82	85.664	167.619
	Child-Pugh C - Healthy	0.842	95.637	65.366	139.929
$AUC_{0-\infty}$	Child-Pugh A - Healthy	0.937	125.29	1.002	15673.04
	Child-Pugh B - Healthy	0.941	125.06	0.727	21505.55
	Child-Pugh C - Healthy	0.995	98.599	1.653	5882.501

＜AP24534-[redacted]-109 CSR Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.4, Table 14.2.1.5, Table 14.2.1.6, Table 14.2.1.7, Table 14.2.2.3, Table 14.2.2.4, and Table 14.2.2.5＞

ANOVA = analysis of variance; PK = pharmacokinetic

a　Statistically significant.

2.7.6.9.3.2　安全性

(1)　有害事象の概括

ポナチニブ 30 mg 単回投与後の TEAE の要約を群別に表 2.7.6.9-6 に示す。TEAE の発現率は，Child-pugh 分類 A 群で 16.7%（1/6 例），Child-pugh 分類 B 群で 16.7%（1/6 例），Child-Pugh 分類 C 群で 50%（2/4 例），健康被験者群で 25%（2/8 例）であり，Child-Pugh 分類 C 群で最も高く，次いで健康被験者群，Child-pugh 分類 A 群及び B 群の順であった。

表 2.7.6.9-6　　有害事象の概要（安全性解析対象集団，AP24534-[redacted]-109 試験）

	Child-Pugh A N=6 n (%)	Child-Pugh B N=6 n (%)	Child-Pugh C N=4 n (%)	Child-Pugh All Groups N=16 n (%)	Healthy Subjects N=8 n (%)
TEAE	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (50.0)	4 (25.0)	2 (25.0)
Mild TEAEs	1 (16.7)	0	1 (25.0)	2 (12.5)	2 (25.0)
Moderate TEAEs	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	0
Severe TEAEs	0	0	1[a] (25.0)	1[a] (6.3)	0
Treatment-related AEs	1 (16.7)	0	2 (50.0)	3 (18.8)	1 (12.5)
SAEs	0	0	1[a] (25.0)	1[a] (6.3)	0
Discontinued due to AE	0	0	0	0	0

＜AP24534-[redacted]-109 CSR Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3, and Table 14.3.1.4.＞

N = number of subjects in specified study group; n = number of subjects with AEs; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Percentage was calculated based on the number of subjects per group as the denominator. Treatment-related AEs were considered those with a possible or probable relationship with the study drug

a　Refers to the single event of pancreatitis.

(2)　有害事象の表示

TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.6.9-7 に示す。

全体として，ポナチニブ 30 mg の単回経口投与は，Child-Pugh 分類 A 群，B 群及び C 群で忍容性が良好であった。Child-Pugh 分類 C 群の 1 例に 1 件の重篤な有害事象（膵炎）が発現した。本事象の転帰は回復であった。重篤な有害事象を発現した被験者における血漿中ポナチニブ濃度は，健康被験者群の平均値に比べて低かった。最もよくみられた TEAE は悪心であり，Child-Pugh 分類 A 群及び C 群並びに健康被験者群の各 1 例で発現した。その他の全 TEAE は，いずれかの群で 1 例のみでの発現であった。

表 2.7.6.9-7　　TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-[redacted]-109 試験）

System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Child-Pugh A N=6 n (%)	Child-Pugh B N=6 n (%)	Child-Pugh C N=4 n (%)	Child-Pugh All Groups N=16 n (%)	Healthy Subjects N=8 n (%)
Total		1 (16.7)	1 (16.7)	2 (50.0)	4 (25.0)	2 (25.0)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	1 (16.7)	0	1 (25.0)	2 (12.5)	1 (12.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)	0
Nausea	悪心	1 (16.7)	0	1 (25.0)	2 (12.5)	1 (12.5)
Pancreatitis	膵炎	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)	0
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	0
Infusion site infection[a]	注入部位感染[a]	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	0
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)	0
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (12.5)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	0	1 (12.5)
Nervous System Disorders	神経系障害	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)	1 (12.5)
Headache	頭痛	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)	0
Somnolence	傾眠	0	0	0	0	1 (12.5)

＜AP24534-[redacted]-109 CSR Table 14.3.1.2.＞

N = number of subjects in specified study group; n = number of subjects with AEs

Note: Percentage was calculated based on the number of subjects per group as the denominator.

a　Refers to catheter site infection associated with blood sample collection.

(3)　死亡，その他の重篤な有害事象，その他の重要な有害事象

本試験では，死亡はなかった。重篤な有害事象は，Child-Pugh 分類 C 群の 1 例（被験者番号 9019）に発現した 1 件（膵炎）であった。

被験者番号 9019 は，59 歳の白人男性であり，ポナチニブ 30 mg 投与の約 2 日後に上腹部痛，悪心及び食欲減退を発現した。いずれの事象も発現から 4 日後に消失した。これらの事象は，重症度は中等度，治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。本被験者は，高度の膵炎も発現し，本事象は重篤と判断され，治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。エコー検査では膵臓の肥大が認められ，アミラーゼ（320 U/L）及びリパーゼ（655 U/L）が高値であった。鎮痛薬及びパントプラゾールを投与し，膵炎は発現から約 5 日後に消失した。本被験者における血漿中ポナチニブ濃度は，健康被験者群の平均値に比べて低かった。

本試験では，注目すべき重要な有害事象の発現はなかったが，併用薬による治療が必要な TEAE も認められた。Child-Pugh 分類 B 群の 1 例（被験者番号 9005）は，重症度が中等度の注入部位感染を発現し，Child-Pugh 分類 C 群の 1 例（被験者番号 9008）は，重症度が軽度の頭痛を発現し，併用薬による治療を必要とした（AP24534-[redacted]-109 試験 CSR　Table 14.3.2，Listing 16.2.7.1）。

(4)　臨床検査

重篤な有害事象（膵炎）を発現した Child-Pugh 分類 C 群の 1 例で 1 件みられたアミラーゼ高

値及びトリアシルグリセロールリパーゼ高値を除き，臨床的に意味のある臨床検査値異常はみられなかった。アミラーゼ及びトリアシルグリセロールリパーゼの増加は，ポナチニブ投与により予想される臨床検査値異常である（AP24534-[redacted]-109 試験 CSR　Table 14.3.4.4，Listing 16.2.8.1）。

(5)　バイタルサイン，理学的検査，その他の安全性に関する所見

(a)　バイタルサイン

Child-Pugh 分類 B 群の 1 例で投与 96 時間後にみられた血圧上昇（147/93 mmHg）を除き，バイタルサインに臨床的に意味のある結果はみられなかった。血圧上昇は，有害事象として報告されなかった（AP24534-[redacted]-109 試験 CSR　Table 14.3.5.2，Listing 16.2.9.1）。

(b)　12 誘導心電図

心電図検査で，臨床的に意味のある結果はみられなかった（AP24534-[redacted]-109 試験 CSR　Table 14.3.5.3，14.3.5.5，Listing 16.2.9.2）。

(c)　理学的検査

理学的検査で臨床的に意味のある結果はみられなかった（AP24534-[redacted]-109 試験 CSR　Listing 16.2.9.3）。

2.7.6.9.4　　結論

軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者のポナチニブ又は代謝物 AP24600 の曝露量は，健康被験者と比べやや高かったが，同程度であることが示された。これに対し，中等度又は高度の肝機能障害（それぞれ Child-Pugh 分類 B 及び C）患者では，ポナチニブ及び代謝物 AP24600 の血漿中曝露量は健康被験者と比べ低かった。肝機能障害患者のポナチニブの PK は，背景がマッチする健康被験者と比べて臨床的に重要な差は認められなかった。これらの単回投与の PK データでは，肝機能障害の各重症度の患者で，ポナチニブの開始用量を調整する必要性は示されなかった。

全体として，肝機能障害患者にポナチニブ 30 mg を単回投与したとき，良好な忍容性が認められた。Child-Pugh 分類 C 群の 1 例に重篤な有害事象（膵炎）が発現したが，併用薬による治療で回復した。

2.7.6.10　CP-CML（慢性期慢性骨髄性白血病）患者を対象とした第Ⅲ相試験（外国人：AP24534-12-301 試験，添付資料番号 5.3.5.2-1）

ポナチニブ 45 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性をイマチニブ投与と比較した。試験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1　　試験方法の概略

項目	内容
治験の標題	A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Ponatinib Versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase
治験の目的	主要目的 • 12 ヵ月までの分子遺伝学的大奏効（MMR）率を指標としてポナチニブの有効性をイマチニブと比較する 主要な副次目的 • 以下の項目についてポナチニブとイマチニブと比較する ○ 5 年までの MMR 率 ○ 3 ヵ月目までの breakpoint cluster region-Abelson complex（BCR-ABL）と ABL の転写比が 10%未満［国際単位で測定（BCR-ABL^{IS} 10%未満）］の被験者の割合 ○ 12 ヵ月までの細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）率 ○ 無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS） その他の副次目的 • 以下の項目についてポナチニブとイマチニブを比較する ○ 18 ヵ月目までの MMR ○ 複数時点での MMR 率，MR4 率，MR4.5 率，MMR 持続期間，MMR 到達期間及び MMR の持続性 ○ 複数時点での CCyR 率，血液学的完全奏効（CHR）率，CCyR 持続期間及び CCyR 到達期間 ○ 治療成功期間（event free survival） ○ BCR-ABL 変異の有無 ○ 安全性 ○ ポナチニブへの曝露と安全性及び有効性評価項目の関連の検討（ポナチニブ群のみ） ○ 奏効又は進行に関連した白血病細胞の分子遺伝学的特性 ○ QOL 探索的目的 • 奏効又は進行による白血病細胞の分子遺伝学的特性についてポナチニブとイマチニブを比較する • QOL についてポナチニブとイマチニブを比較する
治験方法	本試験は，慢性期（CP）慢性骨髄性白血病（CML）と新たに診断された患者を対象とし，ポナチニブとイマチニブの経口投与を比較した国際共同，多施設共同，2 群，非盲検試験である。被験者を診断時のソーカルスコア（Sokal et al, 1984）に従い低リスク，中リスク又は高リスクに層別化し，1：1 の割合でポナチニブ群（ポナチニブ 45 mg 1 日 1 回投与）又はイマチニブ群（400 mg 1 日 1 回投与）のいずれかに無作為割付けした。投与サイクルは 28 日間とした。当初，最後の被験者の無作為割付けから最大 8 年間追跡調査を実施する予定であったが，独立データモニタリング委員会の助言に基づき，Ariad 社は本試験を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止した。全被験者に対し，治験薬（割付けにより，ポナチニブ又はイマチニブ）を直ちに投与中止するよう指示が出された。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>CP-CML と新たに診断された患者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>目標組み入れ被験者：528 例（各群 264 例）
組み入れ被験者：307 例（ポナチニブ群 155 例及びイマチニブ群 152 例，データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（試験は早期中止となった）</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>主要な選択基準
試験組み入れ時に以下の選択基準すべてに合致した患者を試験に組み入れた。
• 年齢 18 歳以上の男女
• CP-CML の診断から 6 ヵ月以内の者（Talpaz et al, 2006）
• 細胞遺伝学的評価により，t（9；22）フィラデルフィア染色体上に BCR-ABL 融合腫瘍たん白質が確認された者
• Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 2 以下の患者
• 肝機能，腎機能及び膵臓の状態に異常が認められない者</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>主要な除外基準
以下の除外基準のいずれかに該当した患者は試験参加に不適格となった。
• 過去にイマチニブ，ダサチニブ又はニロチニブの投与を受けた者
• 過去に CML に対する全身抗がん剤療法，試験的療法又は放射線療法を受けた者。ただし，アナグレリド及びヒドロキシウレアを除く。
• 治験薬投与前 28 日以内に主要な手術を受けた者
• CML に関連しない出血性疾患の既往がある者
• 1 年以内に急性膵炎の既往がある又は慢性膵炎の既往がある者
• アルコール乱用の既往がある患者
• コントロール不良な高トリグリセリド血症を有する者（トリグリセリド 450 mg/dL 超）
• 臨床的に重要，コントロール不良又は活動性である冠動脈疾患を有する者
• コントロールされていない高血圧を有する者（拡張期血圧 90 mmHg 超，収縮期血圧 140 mmHg 超）。高血圧を有する場合，組み入れ時に血圧を効果的にコントロールできる治療を受けていなければならないこととした。
• トルサード・ド・ポアンを引き起こすおそれのある薬剤を投与されている者
• 活動性の感染症を有する者。抗生物質の静脈内投与を必要とする場合を活動性の感染症と定義した。
• ヒト免疫不全ウイルス感染の既往がある者。既往がない場合，検査は不要とした。
• 妊娠中又は授乳中の者
• 吸収不良症候群又は経口投与された治験薬の吸収に影響する可能性があるその他の胃腸障害を有する者
• 組み入れ前 3 年以内にその他の原発性腫瘍と診断された又はそのための化学療法を受けた者（メラノーマ以外の皮膚癌及び子宮頸部上皮内癌は除く）
• 治験責任医師により，患者の安全を脅かす又は治験薬の評価に影響を及ぼす可能性がある状態又は疾患を有していると判断された者</td></tr>
<tr><td>治験薬，用量及び投与方法，ロット番号</td><td>用法・用量及びロット番号：
本試験で使用した治験薬の含量及びロット番号を以下に示した。ポナチニブは各被験者による自己投与とし，開始用量は 45 mg 1 日 1 回経口投与とした。有害事象の処置のため，治験実施計画書に従い最大 28 日までの投与中断又は減量を可能とした。開始用量はポナチニブの第 I 相試験及び第 II 相試験の成績に基づき選択した。
<table>
<tr><th>治験薬</th><th>含量</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>15 mg</td><td>260265</td></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>15 mg</td><td>29A12F03</td></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>15 mg</td><td>259375</td></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>45 mg</td><td>4000923</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>
<table>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>45 mg</td><td>260264</td></tr>
<tr><td>イマチニブ</td><td>100 mg</td><td>S0023B</td></tr>
<tr><td>イマチニブ</td><td>100 mg</td><td>W0002</td></tr>
<tr><td>イマチニブ</td><td>100 mg</td><td>S0011B</td></tr>
<tr><td>イマチニブ</td><td>100 mg</td><td>F0044</td></tr>
<tr><td>イマチニブ</td><td>400 mg</td><td>S0024</td></tr>
<tr><td>イマチニブ</td><td>400 mg</td><td>S0053A</td></tr>
<tr><td>イマチニブ</td><td>400 mg</td><td>S0085B</td></tr>
<tr><td>イマチニブ</td><td>400 mg</td><td>F0174</td></tr>
</table>
＜AP24534-12-301 CSR Table 9-1＞

用量調整：
ポナチニブ投与中に有害事象が発現した場合，治験実施計画書に従い，30 又は 15 mg 1 日 1 回への減量若しくは 28 日間を上限として投与中断を可能とした［AP24534-12-301 試験　治験の総括報告書（CSR）Appendix 16.1.1］。

対照薬：
イマチニブは各被験者による自己投与とし，開始用量は 400 mg 1 日 1 回経口投与とした。本投与量は成人の CP-CML 患者の製造者の処方情報に記載されているイマチニブの推奨開始用量である。有害事象の処置のため，治験実施計画書に従い最大 28 日までの投与中断又は減量を可能とした。また，効果不十分である場合には増量を可能とした。
イマチニブ群では，効果不十分である場合には開始用量を上回る用量へ増量することが認められた。イマチニブ投与中に有害事象が発現した場合，治験実施計画書に従い 300 mg 1 日 1 回への減量又は最大 28 日間までの投与中断を可能とした（AP24534-12-301 試験治験実施計画書）。</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>投与サイクルは 28 日間とした。患者は自己投与による 1 日 1 回投与スケジュールのポナチニブ投与又はイマチニブ投与のいずれかに無作為化された。
治験実施計画書で規定されている場合を除き，サイクル 2 以降の評価時期はサイクル 1 と同様とした。スクリーニング時骨髄穿刺（無作為化前 42 日以内）及びスクリーニング時妊娠検査（無作為化前 7 日以内）を除き，すべてのスクリーニング検査は無作為化前 21 日以内に実施した。評価は国際標準基準に従い実施した。各被験者は，1 つ以上の中止基準に該当するまで投与を継続した。各被験者は，試験中止となるまで治験薬の供給を受けた。最後の被験者の無作為化から最大 8 年後まで追跡調査を実施する予定であった。
治験薬投与終了時来院は，治験薬の最後の投与若しくは被験者，治験責任医師又は Ariad 社が投与中止を決定したいずれか遅い日から 2 週間以内に実施した。投与終了時から被験者との接触が終了するまでを追跡調査期間とした。投与期間中又は治験薬投与終了後 30 日以内に新たに発現した有害事象は電子症例報告書（eCRF）に記録した。割り付けられた治験薬の最後の投与日若しくは被験者，治験責任医師又は Ariad 社が投与中止を決定した日のいずれか遅い日を始点として 12 ± 2 週間ごとに生存状況を調査した。これらの調査は，来院又は電話調査により実施した。
2013 年 10 月に，Ariad 社より進行中の全臨床試験での減量勧告がなされた。このことより，本試験の目的を完遂することが不可能となった。独立データモニタリング委員会の助言に基づき，Ariad 社は本試験を[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止した（AP24534-12-301 試験 CSR　9.8.8 項）。全被験者に対し，治験薬（割付けにより，ポナチニブ又はイマチニブ）を直ちに投与中止するよう指示が出された。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性評価項目</td><td>治験の早期中止のため，計画されたとおり評価された評価項目はなかった。
主要評価項目
12 ヵ月までの MMR 率
MMR は，リアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）により測定された国際単位による BCR-ABL と ABL の転写比（BCR-ABL^{IS}）が 0.1%以下の場合と定義した。</td></tr>
</table>

項目		内容
		副次的評価項目 副次的評価項目は MR4（BCR-ABL^{IS} が 0.01%以下）及び MR4.5（BCR-ABL^{IS} が 0.032%以下）とした。他の主要な評価項目は以下のとおり • 5 年までの MMR 率 • 3 ヵ月目までの国際単位による BCR-ABL と ABL の転写比が 10%未満の被験者の割合 • 12 ヵ月までの CCyR 率 • 無増悪生存期間（PFS）（無作為化から進行基準に合致した最短の日又は理由を問わない死亡日までの期間。最後の病勢奏効評価日を打ち切り日とした） • 全生存期間（OS）（無作為化から理由を問わない死亡日までの期間。最後の患者との接触日を打ち切り日とした） 探索的評価項目 • ベースライン及び投与後の白血病細胞の分子遺伝学的特性 • 3, 6, 12, 18 及び 24 ヵ月目並びに最終評価時の EuroQol（EQ）-5D-5L 及び Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia（FACT-Leu）による QOL
	安全性評価項目	以下の項目により評価した。 • 有害事象の発現率，重症度及び種類 • 理学的検査所見，バイタルサイン及び臨床検査値の臨床的に重要な変化
	その他の評価項目	該当せず
統計手法	統計及び解析計画	解析対象集団： Intent to Treat（ITT）には，本試験で無作為化された全被験者を含めた。各被験者は，割り付けられた投与群に従い評価された。誤った階層に割り当てられたことが判明した場合，無作為化時点で割り当てられた階層に従い解析した。本試験は早期中止となったために，一部の被験者は無作為化されたが有効性評価項目の評価が実施されなかった。これらの被験者は有効性解析から除外した。 安全性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与された全被験者を含めた。各被験者は，実際に受けた投与別に評価された。 Per-Protocol（PP）集団には，本試験で無作為化され，治験薬を 1 回以上投与され，1 つ以上の組み入れ基準を満たさない，治験薬と他の抗癌治療を併用投与する，誤った治験薬（被験者が無作為化された治験薬ではない治験薬）を投与されるなどの奏効データに影響することが予測される治験実施計画書の重大な違反がない全被験者を含めた。治験が早期中止されたため，PP 集団に対する解析は行われなかった。 有効性解析： （1）主要評価項目 試験の早期中止により，解析計画に従った評価は実施できなかった。 主要解析は，ITT を対象とし，最後の被験者の無作為化から 12 ヵ月目に全被験者で一様の調査を実施する予定であった。最後の被験者の無作為化は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であったが，計画された主要評価項目の解析は実施しなかった。 試験の早期中止のため，大部分の被験者は 12 ヵ月目の評価実施前に中止となった。このため，MMR の評価は以下について詳細に検討した。 • 3，6，9，及び 12 ヵ月目の MMR 率 • 3，6，9，及び 12 ヵ月までの MMR 率 • 投与後の分子学的奏効データが得られた全被験者並びに少なくとも 3，6，9，及び 12 ヵ月目に投与された被験者の部分集団の最良効果。MMR 到達後に投与中止となった被験者を無奏効例とした感度分析を追加で実施した。 目標被験者の 50%の被験者が無作為化されてから 12 ヵ月後に有効性の中間解析を実施する予定であったが，試験が早期中止となったため中間解析は実施しなかった。 （2）主要な副次的評価項目 閉手順を用いて主要な副次的評価項目の標準的な統計解析を行った。試験が早期中止されたため，すべての評価項目は評価しなかった。以下の主要な副次的評価項目のうち，3 ヵ月目までの BCR ABL^{IS} が 10%未満の被験者の解析及び 12 ヵ月目までの CCyR のみ

項目		内容
		解析を行った（閉手順は行われなかった）。 1. 3 ヵ月目までの BCR ABL^{IS} が 10%未満の被験者の割合 2. 12 ヵ月までの CCyR 率 3. PFS 4. OS （3）その他の副次的評価項目 その他の副次的評価項目のうち，3，6 及び 9 ヵ月までの MMR 率，3，6，9 及び 12 ヵ月目までの MMR 到達期間，MR4（BCR ABL^{IS} が 0.01%以下）及び MR4.5（BCR ABL^{IS} が 0.0032%以下），MR4 到達期間及び MR4.5 到達期間，並びに 6 ヵ月までの CCyR 率のみ解析を行った。 追跡調査期間の有効性評価の測定値を有する ITT の部分集団を対象に副次的評価項目の解析を実施した。試験の早期中止のため，最後の治験薬投与後 30 日以内の死亡は集計したが，安全性解析における PFS，EFS 及び OS の解析は行わなかった。また，12 ヵ月目以降の評価時期の CCyR，CHR，MR4.5，MR4 及び MMR（24 ヵ月目の MMR 持続を含む），並びに MMR，MR4，MR4.5 及び CCyR の持続期間は評価しなかった。 （4）部分集団解析 試験が早期中止されたため，計画された被験者数が少なく，解析が変更され，部分集団の解析は行わなかった。 安全性解析： 治験薬を 1 回以上投与された全被験者は安全性評価対象とされた。被験者は実際に受けた投与別に安全性の解析が行われた。有害事象の発現率，並びにグレード（重症度）別に分類される全体的な異常の発現率を投与群別に示した。有害事象の事象名は MedDRA/J ver.16.0 を用いて記載した。注目すべき有害事象についても同様な解析を行った。注目すべき有害事象は重篤な基準の 1 つに合致し，重篤な有害事象として取り扱われるが，致死的又は生命を脅かす事象ではない，若しくは入院延長に至らない事象である。医学的で重要な事象としたため，重篤な注目すべき有害事象には心筋梗塞，狭心症，冠動脈疾患，脳卒中，一過性脳虚血発作及び末梢動脈閉塞性疾患が含まれる。臨床検査値の一覧も作成し，各評価時期の臨床検査値の変化量を要約する記述統計量を示した。各評価時期の治験薬の曝露状況も要約した。 血管閉塞性事象 血管閉塞性事象は，MedDRA の基本語のうち動脈及び静脈に関する 500 を超える広範囲な事象として定義した。現在の検索方式は，オリジナルの解析を改変し，血管閉塞性事象の原因に関連する重要な SMQ を用い，幅広い基本語を含めるように試みられた。検索方式は，動脈及び静脈に関する幅広い事象を調査するためのツールとして用いているが，Ariad 社は，動脈性事象又は静脈性事象を独立させることに医学的意義があり，また動脈性事象内の違いを考慮し，動脈性事象は更に心血管系，脳血管系及び末梢血管系に分けられた。 曝露-奏効解析（ポナチニブ投与のみ）： 定常状態の血漿中ポナチニブの曝露量と MMR 及び注目すべき有害事象を含む有効性及び安全性の評価項目との関連に関する解析を行った。治験実施計画書 Amendment 2（[redacted]年[redacted]月[redacted]日承認，この日付け後数ヵ月以内に医療機関にて施行された）の時点で第 III 相試験に血漿検体の採取が追加された。詳細は AP24534-12-301 試験 CSR　Appendix 16.1.14，ARP431 に示す。
	症例数の設定根拠	症例数算出のため，全病期を併せたイマチニブの 12 ヵ月までの MMR 率は 34%と推定した。有意水準を 0.05 とし非層別化 Fisher の正確検定による両側検定で，イマチニブで 34%，ポナチニブで 49%と推定（12 ヵ月までの MMR 率の 15%の増加）した場合に有意差を得るための検出力は，症例数を約 480 例（各投与群 240 例）とした場合に 90%であった。10%の脱落例を見込んで，528 例を組み入れることとした。 イマチニブ群の奏効率 34%は，ダサチニブとイマチニブを比較検討した無作為化試験（Kantarjian et al, 2010）で得られたイマチニブ投与の 12 ヵ月までの MMR 率の 95%CI の上限が 28%であったことに基づき保守的に設定した。公表されている 3 件のイマチニブ及び第二世代 TKI（ダサチニブ，ニロチニブ，ボスチニブ）を比較した無作為化試験で報告されているイマチニブの 12 ヵ月までの MMR 率のうち，最も高い奏効率は 28%

項目	内容
	であった（Kantarjian et al, 2010; Saglio et al, 2010; Gambacorti-Passerini et al, 2011）。
治験責任医師	[redacted] 他
治験実施医療機関	[redacted]（[redacted]）他，全 171 医療機関（オーストラリア，オーストリア，ベルギー，カナダ，チェコ共和国，フィンランド，フランス，ドイツ，英国，香港，イタリア，オランダ，ニュージーランド，ポーランド，ポルトガル，シンガポール，スロバキア，韓国，スペイン，スウェーデン，スイス，台湾及び米国）
公表文献	該当せず
治験期間	2012 年 8 月 14 日（最初の被験者の同意取得日） [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データベースロック及び最後のデータカットオフ日） [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験及び被験者組み入れ中止日） Ariad 社はデータ確認作業は継続して行ったが，市販後要件（PMR 2113-4）を満たすために，[redacted] 年[redacted] 月に AP24534-12-301 試験の CSR の簡略版を食品医薬品局（FDA）に提出した。CSR 簡略版には，[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点のデータに基づくデータの結果を示した。本概要は最後のデータカットオフ時点（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の結果を示した。AP24534-12-301 試験の CSR の corrigendum に示したとおり，[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点に比べて[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最後のデータカットオフ時点に含められた追加データの曝露状況又は安全性の結果に臨床的に意味のある変更はなかった。
開発のフェーズ	第 III 相

試験スケジュールを表 2.7.6.10-2 及び表 2.7.6.10-3 に示す。

表 2.7.6.10-2　　サイクル 9 までの試験スケジュール

サイクル	スクリーニング/ベースライン	サイクル 1				サイクル 2	サイクル 3	サイクル 4	サイクル 5	サイクル 6	サイクル 9
各サイクルの Day	-21 to 1[1]	1	8	15	28	28	28	28	28	28	28
説明と同意取得[2]	X										
無作為化[3]	X										
既往歴/手術歴及び人口統計学的特性[4]	X										
白血病診断[5]	X										
BCR-ABL 変異の既往[6]	X										
バイタルサイン[7]	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
肝脾腫大及び ECOG PS を含む理学的検査[8]	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
血算[9]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清生化学的検査[10]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査[11]	X										
12 誘導心電図（イマチニブ群）[12]	X						X			X	
12 誘導心電図（ポナチニブ群）[12]	X				X	X	X	X	X	X	X
心エコー[13]	X						X				
有害事象[14]	試験期間中										
併用薬[14]	試験期間中										
骨髄穿刺及び細胞遺伝学[15]	X									X	
分子学的奏効[16]	X				X	X	X			X	X
分子遺伝学的評価[17]	X						X			X	
EQ-5D-5L 及び FACT-Leu 評価[18]	X						X			X	
PK 用採取（ポナチニブ群のみ）[19]					X	X	X			X	X

＜AP24534-12-301 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 4.1, Table 7. Footnotes provided below.＞

BCR-ABL= Breakpoint Cluster Region-Abelson; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-Leu = Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; PK = 薬物動態; PS = Performance Status.

表 2.7.6.10-3　　サイクル 9 後から試験終了時までの試験スケジュール

サイクル	サイクル 12	サイクル 15	サイクル 18	サイクル 21	サイクル 24	各 3 サイクル後	各 6 サイクル後	各 12 サイクル後	投与終了時（又は試験最終時）[20]	追跡調査時 [21]
サイクル内の Day	28	28	28	28	28	28	28	28	N/A	N/A
バイタルサイン [7]	X	X	X	X	X	X			X	
肝脾腫大及び ECOG PS を含む理学的検査 [8]	X	X	X	X	X	X			X	
血算 [9]	X	X	X	X	X		X		X	
血液生化学的検査 [10]	X	X	X	X	X		X		X	
妊娠検査 [11]									X	
12 誘導心電図（両投与群）[12]	X									
心エコー[13]										
有害事象 [14]	試験期間中									
併用薬 [14]	試験期間中									
骨髄穿刺及び細胞遺伝学 [15]	X		X		X		X[15]		X	
分子学的奏効 [16]	X	X	X	X	X	X			X	
分子遺伝学的評価 [17]	X				X			X	X	
EQ-5D-5L 及び FACT-Leu 評価 [18]	X		X		X				X	
PK 用採血（ポナチニブ群のみ）[19]	X									
生存状況 [22]										X

＜AP24534-12-301 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 4.1, Table 8. Footnotes provided below. ＞

BCR-ABL= Breakpoint Cluster Region-Abelson; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-Leu = Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; N/A = 該当なし;
PK = 薬物動態; PS = Performance Status.

表 2.7.6.10-2 及び表 2.7.6.10-3 の試験スケジュールの脚注は以下のとおり

1. スクリーニング期手順

スクリーニング検査及び手順を用いて被験者の適格性を確認した。無作為化前に必要な手順又は検査を反復した際に，被験者は臨床検査値が適格性限界の範囲内に継続して維持されていなければならない。

スクリーニング時の骨髄穿刺（42 日以内）及びスクリーニング時の妊娠検査（7 日以内）を除き，すべてのスクリーニング検査は無作為化前 21 日以内に行うこととした。

2. 説明と同意

全患者は説明と同意の手順を行うこととした。同意の過程で，患者は同意を得るすべての内容を説明されることとした。患者は質問し，自発的な決定を行える十分な時間が与えられた。患者は治験審査委員会（IRB）/倫理委員会（EC）が承認した同意説明文書に署名し，日付けを入れるまで治験実施計画書で定義した手順を行わないこととした。それぞれの患者の治験への参加は，同意説明文書に署名及び日付けを入れてから開始した。

3. 無作為化

無作為化に関する手順は，治験手順書に示された。無作為化手順は，完全な適格性評価後に割り付けられた投与開始前に行うこととした。

4. 治療歴/手術歴及び人口統計学的特性

治療歴，手術歴及び人口統計学的特性を記録した。治療歴には，診断，療法，薬物及び外科的な治療，併用薬が含まれ，手術歴には，虚血性心疾患（狭心症，心筋梗塞，急性冠動脈症候群，冠動脈血行再建など），心臓弁膜症，うっ血性心不全，不整脈，心筋炎，末梢動脈閉塞性疾患（跛行，遠位末端切断，血管形成，血管再生），脳卒中［一過性脳虚血発作（TIA），脳粥状硬化症，血管再生］，糖尿病，高血圧，高コレステロール血症，高脂血症，深部静脈血栓症，肺塞栓症，その他凝血異常（プロテイン S 又はプロテイン C 欠損症，抗カルジオリピン抗体），理学的不活動性，肥満及び喫煙が含まれる。家族治療歴を収集し，これには一等親の冠動脈疾患，心筋梗塞又は脳血管発作による早期死亡が含まれる。人口統計学的特性には，患者の年齢，性別，人種，民族性（地域の法及び規制が許す限り）が含まれる。

5. 白血病診断

診断開始日を含む初期の白血病診断を記録した。

6. BCR-ABL 遺伝学的背景

スクリーニング時に既知の BCR-ABL 変異の既往歴及び合併症を記録した。

7. バイタルサイン

バイタルサインは体温，脈拍数，呼吸数及び血圧（座位）とした。

8. 理学的検査

スクリーニング時，サイクル 1 の 1 日目の初回投与前及び投与終了来院時に，体重を含む完全な理学的検査を行った。すべての理学的検査により肝腫大及び脾腫大の有無を評価し，記録した。脾臓の大きさは肋骨縁下の触診により確認し，センチメートルで示した。診断時の脾臓の大きさは eCRF に記録され，ソーカルスコアの算出及び無作為化に用いられた。診断時の脾臓の大きさ

が得られなかった場合には，初回診断時に最も近い時点の利用可能な脾臓の大きさを用いた。理学的検査の範囲は既往歴及び患者の基礎疾患に応じて決定した。各理学的検査時点で，ECOG performance status を評価した。サイクル 1 の 1 日目の理学的検査後，以降のすべての理学的検査は患者の重要な結果に関するものについて行った。身長はスクリーニング時のみ行った。

9. 血算

完全血球算定（CBC）血液像は，個々の細胞種それぞれで報告された末梢全白血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，絶対好中球数及び白血球分画と定義された。診断には細胞種を用い，奏効評価には好塩基球，骨髄球，後骨髄球，前骨髄球及び骨髄芽球（存在する場合）を定量した。血液学的評価は臨床的に必要なその他の時点で行った（血液学的奏効の喪失の確認は，AP24534-12-301 試験 CSR Appendix 16.1.1 の 16.5.1.3 項に示す定義に従った。診断時の血小板数及び芽球数はソーカルスコアの算出及び無作為化に用いた。診断時の血小板数及び芽球数が得られない場合には，初期診断時に最も近い時点の値を用いた。

10. 血清生化学的検査

血清生化学的検査は，以下評価の末梢血の採取により行った：ナトリウム，カリウム，クロール，重炭酸塩（又は二酸化炭素合計），血液尿素窒素（BUN 又は尿素），血糖，アルブミン，クレアチニン，総ビリルビン（直接及び間接），AST（SGOT），ALT（SGPT），アルカリホスファターゼ，マグネシウム，リン，カルシウム，アミラーゼ，リパーゼ，血清トリグリセリド。スクリーニング時に空腹時及び食後の血清トリグリセリド値を収集した。食後の値に基づくと患者が不適格な場合に，空腹時濃度で本検査を反復し，適格性評価を行った。

11. 妊娠検査

妊娠検査は β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-HCG）検査とし，尿又は血清のいずれかを用いた。妊娠の可能性のない女性は［子宮摘出後，両側卵巣摘出後，閉経後（12 ヵ月以上の無月経と定義）］検査を行う必要はないものとした。検査結果が無作為化前に陰性であることを確認し，無作為前 7 日以内に検査を行うこととした。治験開始時に出産の可能性のある女性は投与終了時の妊娠検査も行うこととした。

12. 心電図

すべての心電図検査は 12 誘導心電図検査とした。無作為化前の 21 日間のスクリーニング時に心電図検査を行った。一貫性を保つため，QTc 間隔の算出にはいずれも QTcF 法を用いた。試験期間中に QTcF を延長させることが知られている薬剤を使用した場合には，臨床的に必要な場合に追加の心電図モニタリングを行った。

13. 心エコー

21 日間のスクリーニング時及びサイクル 3 の終了時に，心エコーを行い，左室駆出率を評価した。臨床的に必要な場合にのみ追加の心エコーを行った。

14. 有害事象及び併用薬

有害事象及び併用薬は試験期間をとおして継続して記録することとした。

15. 骨髄穿刺/細胞遺伝学的評価

骨髄穿刺の結果は，被験者の奏効評価に必要な因子を一覧に示した。すべての骨髄穿刺では，前骨髄細胞及び骨髄芽球を含め診断及び奏効評価に必要な細胞の種類を定量した。検査には標準

的なバンドによる細胞遺伝学的評価が含まれた。骨髄細胞遺伝学的評価では 20 以上の中期細胞の検査が必要であった。検査した細胞分裂中期細胞が 20 個未満の場合, 骨髄穿刺を 1 回以上反復し, 適切な検体を得るよう試みた。間期核 fluorescence in situ hybridization（FISH）検査を用いることは禁止した。

追加の生検があり又はなしでの骨髄穿刺を無作為化前 42 日以内及び次の計画された評価時点の前後 7 日に実施した。20 の中期細胞の細胞遺伝学的評価を行う骨髄穿刺を 6 サイクルごとに実施した。24 サイクル後，CCyR に到達しなかった患者は，引き続き，6 サイクルごとの骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価を行うこととした。サイクル 24 の時点の骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価後に CCyR 及び MMR に到達した被験者は，骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価を行った時点で MMR を喪失し，BCR-ABL 転写が，試験期間中に得られた最小時点から少なくとも 10 倍増加していない場合に，さらに骨髄穿刺を行わないこととした。サイクル 24 の骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価後，CCyR に到達したが MMR に到達していない被験者は，骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価を行った時点で BCR-ABL 転写が，試験期間中に得られた最小時点から少なくとも 10 倍増加していない場合にさらに骨髄穿刺を行わないこととした。

最後の骨髄穿刺から 12 週以上経過している場合に, 投与終了時に骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価を行った。骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価は臨床的に必要な他の時点でも行うこととした（細胞遺伝学的奏効の喪失の定義は CSR　16.5.1.2 項参照）。骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価（計画時又はそれ以外の時点）の結果は eCRF に記録した。

16.　BCR-ABL 分子学的奏効評価

スクリーニング時，サイクル 1，2 及び 3 の終了時，以降 3 サイクルごと（6，9，12 など）の終了時，並びに投与終了時に，全被験者で BCR-ABL 転写の定量的な実時間の PCR により末梢血の検査を行った。これに関する特別な指示が治験手順書に示された。

本検査は中央の分子診断検査機関で行われ，結果は治験責任医師に報告された。BCR-ABL と ABL 転写比を国際単位で示した。国際単位での値が得られなかった BCR-ABL 変異患者は BCR-ABL と ABL 転写比を絶対値のみ示した。

17.　分子遺伝学的評価

スクリーニング時，サイクル 3，6 及び 12 の終了時，以降 12 サイクルごと（24，36 など）の終了時，並びに投与終了時に分子遺伝学的検査用の末梢血を採取した。これに関する特別な指示が治験手順書に示された。BCR-ABL 分子奏効評価用に採取された検体の一部は分子遺伝学的評価に用いられた。

本検査は治験薬初回投与時にみられた又は投与期間中に発現したポナチニブ又はイマチニブへの奏効又は抵抗の分子学的解析に用いた。本検査は選択された時点の BCR-ABL 変異の解析を含み，その結果は治験責任医師に報告された。

18.　EQ-5D-5L 及び FACT Leu 評価

EuroQoL 群の EQ-5D-5L 評価及び FACT Leu 評価を用いて，患者により評価される QOL 及び健康関連指標を収集した。患者が十分な言語能力を有する言語にバリデートされ翻訳された評価を完了することとした。

19.　PK 用採血（ポナチニブ群のみ）

ポナチニブ群被験者の投与前の血液検体をサイクル期間中に採取した。ポナチニブ群の被験者は，PK 用採血が行われる来院日に検体採取が終了するまで投与を行わないよう指示された。いずれの場合も，PK 用採血前の最後の投与時期は eCRF に記録することとした。

20. 投与終了時又は早期中止手順

投与終了時（早期中止時）評価は，患者の最後の治験薬投与又は患者/治験責任医師が投与終了を決定した日のいずれか遅い時期の 2 週（14 日）以内に実施した。治験薬投与中止の詳細は，AP24534-12-301 試験 CSR Appendix 16.1.1 の 12.2.2 項を参照のこと。

21. 追跡調査：安全性

投与終了後 30 日以内に継続中又は発現したすべての有害事象は eCRF に記録した。本時点後，治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」以上の継続中の有害事象及びすべての継続中の重篤な有害事象は，少なくとも 4 週ごとに収集し，ベースラインのレベル（又は CTCAE グレード 1 以下）に回復又は安定化するまで，若しくは慢性的又は不可逆性と判断されるまで継続して収集した。

22. 追跡調査：生存状況

割り付けられた治験薬投与の最後の投与日又は治験責任医師/患者が投与終了を決定した日のいずれか遅い日の後から開始し，12 週 ±2 週ごとに生存状況を収集し，最後の被験者が投与群に無作為化された時期から 96 ヵ月まで継続した。これらのデータは来院を必要とせず，電話による調査を認めた。

本報告は[redacted]年[redacted]月[redacted]日の最後のデータカットオフ時点の結果を示した。AP24534-12-301 試験 CSR のオリジナルのデータカットオフ時点は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。AP24534-12-301 試験 CSR に corrigendum を追加し，[redacted]年[redacted]月[redacted]日の最後のデータカットオフ時点の内容を反映した。

2.7.6.10.1 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.10-4 に示す。

合計 307 例のうち 155 例がポナチニブ群，152 例がイマチニブ群に無作為割付けされた。

データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに，306 例（99.7%）が治験薬投与中止となった。このうち 1 例は無作為割付けされたが，治験薬の投与は受けなかった。中止理由の大部分（88.3%）は，治験の早期中止による投与中止であった。その他の投与中止理由を表 2.7.6.10-4 に示す。有害事象/病勢進行により投与中止となった被験者の割合は，ポナチニブ群で 9.0%，イマチニブ群で 2.0%であり，ポナチニブ群の方がイマチニブ群に比べ高かった。これに対し，効果不十分/病勢進行により投与中止となった被験者の割合は，ポナチニブ群で 0%，イマチニブ群で 3.3%であり，イマチニブ群の方がポナチニブ群に比べ高かった。

投与期間の中央値（範囲）は，ポナチニブ群で 114 日（2～432 日），イマチニブ群で 141 日（14～419 日）であり，追跡調査期間の中央値は，ポナチニブ群で 4.97 ヵ月，イマチニブ群で 5.32 ヵ月であった。

表 2.7.6.10-4　　被験者の内訳（全被験者，AP24534-12-301 試験）

		Ponatinib (N = 155) n (%)	Imatinib (N = 152) n (%)	Overall (N=307) n (%)
Study Population	Randomized and Treated Patients (Safety Population)	154 (99.4)	152 (100.0)	306 (99.7)
	Randomized Patients (ITT population)	155 (100.0)	152 (100.0)	307 (100.0)
Disposition	Randomized but Not Treated	1 (0.6)	0	1 (0.3)
	Ongoing	0	0	0
	Discontinued from Treatment	154 (99.4)	152 (100)	306 (99.7)
	Withdrawn Consent	7 (4.5)	1 (0.7)	8 (2.6)
	Died (On/Before Clinical Cutoff)	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
Reason for Discontinuation[a]	Progressive disease	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	Adverse event	14 (9.0)	2 (1.3)	16 (5.2)
	Lack of efficacy	0	4 (2.6)	4 (1.3)
	Death	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
	Physician decision	2 (1.3)	0	2 (0.7)
	Lost to follow-up	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	Withdrawal by subject	7 (4.5)	1 (0.7)	8 (2.6)
	Study terminated by sponsor	130 (83.9)	141 (92.8)	271 (88.3)
	Other	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Duration of Follow-up (months)	N	155	152	307
	Mean (SD)	5.37 (3.235)	5.69 (3.159)	5.53 (3.196)
	Median	4.97	5.32	5.1
	Min, Max	0.03, 17.57	0.49, 14.05	0.03, 17.57

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Table 14.1.1. Data extraction date: [redacted].＞

ITT=intent to treat, N, n=number of patients; SD=standard deviation.

Note: One patient on the ponatinib arm (Patient ID 517002) is listed as having discontinued due to study termination, but also had an AE of thrombocytopenia leading to discontinuation. One patient in the imatinib arm (Patient ID 513004) is listed as having discontinued due to progressive disease, but had the AEs of splenic rupture and pyrexia at discontinuation.

a Includes patients randomized but not treated if discontinuation data are available.

ITT には，本試験で無作為割付けされた全 307 例（ポナチニブ群 155 例，イマチニブ群 152 例）が含まれた。

安全性解析対象集団には，治験薬を 1 回以上投与された 306 例（ポナチニブ投与 154 例，イマチニブ投与 152 例）が含まれた。

2.7.6.10.2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.10-5 に示す。被験者の年齢の中央値（範囲）は，ポナチニブ群で 55 歳（18～89 歳），イマチニブ群で 52 歳（18～86 歳）であった。無作為化され，治験薬の投与を受けた被験者の多くは，人種は白人（83.2%），性別は男性（62.6%）であった。

表 2.7.6.10-5　　投与群別の人口統計学的特性（AP24534-12-301 試験）

		Ponatinib (N=155)	Imatinib (N=152)	Overall (N=307)
Age (years)	N	155	152	307
	Mean (SD)	51.9 (15.66)	51.2 (15.19)	51.5 (15.41)
	Median	55.0	52.0	53.0
	Min, Max	18, 89	18, 86	18, 89
Age Category, n (%)	18 − 44	49 (31.6)	51 (33.6)	100 (32.6)
	45 − 64	70 (45.2)	65 (42.8)	135 (44.0)
	≥ 65	36 (23.2)	36 (23.7)	72 (23.5)
Gender, n (%)	Male	97 (62.6)	92 (60.5)	189 (61.6)
	Female	58 (37.4)	60 (39.5)	118 (38.4)
Race, n (%)	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	17 (11.0)	19 (12.5)	36 (11.7)
	Black or African American	3 (1.9)	4 (2.6)	7 (2.3)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	White	129 (83.2)	126 (82.9)	255 (83.1)
	Unknown	5 (3.2)	1 (0.7)	6 (2.0)
	Other	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	18 (11.6)	13 (8.6)	31 (10.1)
	Not Hispanic or Latino	136 (87.7)	139 (91.4)	275 (89.6)
	Missing	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Table 14.1.3. Data extraction date: [redacted].＞

N, n=number of patients; SD=standard deviation.

ベースラインでの疾患特性を表 2.7.6.10-6 に示す。

ソーカルスコアの各項目の被験者の割合は，低リスクが 41.0%，中リスクが 42.7%，高リスクが 16.3%であり，多くは低リスク又は中リスクであった。初回診断から治験薬投与開始までの期間の中央値（範囲）は，ポナチニブ群で 0.95 ヵ月（0.16～3.91 ヵ月），イマチニブ群で 1.05 ヵ月（0.13～5.56 ヵ月）であった。ECOG PS は，多くが 0（76.5%）又は 1（22.5%）であった。

表 2.7.6.10-6　　ベースラインでの疾患特性（AP24534-12-301 試験）

		Ponatinib (N=155)	Imatinib (N=152)	Overall (N=307)
Sokal Score, n (%)[a]	Low Risk (< 0.8)	64 (41.3)	62 (40.8)	126 (41.0)
	Intermediate Risk (0.8 - 1.2)	64 (41.3)	67 (44.1)	131 (42.7)
	High Risk (> 1.2)	27 (17.4)	23 (15.1)	50 (16.3)
Time from Initial Diagnosis to First Dose Date (months)	N	152	152	305
	Mean (SD)	1.05 (0.659)	1.24 (0.845)	1.14 (0.762)
	Median	0.95	1.05	0.99
	Min, Max	0.16, 3.91	0.13, 5.56	0.13, 5.56
Prior Exposure to CML Therapy, n (%)	Anagrelide	1 (0.6)	4 (2.6)	5 (1.6)
	Hydroxyurea	97 (62.6)	99 (65.1)	196 (63.8)
ECOG, n (%)	0	116 (74.8)	119 (78.3)	235 (76.5)
	1	37 (23.9)	32 (21.1)	69 (22.5)
	2	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Table 14.1.4. Data extraction date: [redacted] ＞

a If the Sokal score at randomization differs from the Sokal score revised after randomization, in the event that there were updates to those data during the study, the revised (actual) Sokal score was used for the purpose of this summary.

2.7.6.10.3　結果の要約

2.7.6.10.3.1 有効性

治験が早期中止したたため，いずれの評価項目についても事前に規定した解析計画に従った評価が実施できなかった。試験中止時，主要評価項目である 12 ヵ月までの MMR 率を評価するための，12 ヵ月目の分子学的奏効評価を実施したのは 23 例のみであった。

(1)　分子遺伝学的大奏効

3，6，9 及び 12 ヵ月までの MMR 率，MR4 率及び MR4.5 率の投与群別の要約を表 2.7.6.10-7，3，6，9 及び 12 ヵ月目以降の MMR 率，MR4 率及び MR4.5 率及び試験期間中の最良効果の MMR 率を表 2.7.6.10-8 に示す。

ポナチニブ群 10 例及びイマチニブ群 13 例を対象に評価した 12 ヵ月までの MMR 率は，ポナチニブ群で 80%，イマチニブ群で 39%であり，ポナチニブ群の方がイマチニブ群に比べ著しく高かった（$p = 0.074$，表 2.7.6.10-7）。より多くの被験者でデータが得られた早期の評価時点でも，MMR 率はポナチニブ群の方がイマチニブ群に比べ著しく高く，投与間の差は統計学的に有意であった（すべての評価時点で $p < 0.001$）。3，6 及び 9 ヵ月までの MMR 率は，ポナチニブ群ではそれぞれ 31%，62%，86%であり，イマチニブ群ではそれぞれ 3%，22%，33%であった。

最良分子学的奏効は，全期間と投与開始後 3，6，9，12 ヵ月目の各時点で同様の傾向を示した（表 2.7.6.10-8）。3 ヵ月目までの各群の $BCR\text{-}ABL^{IS}$ 比が 10%未満の被験者の割合は，治験早期中止による影響が最も小さい評価項目であった（表 2.7.6.10-7）。評価可能であったポナチニブ群 109 例及びイマチニブ群 114 例を対象に評価した結果，$BCR\text{-}ABL^{IS}$ 比が 10%未満の被験者の割合は，ポナチニブ群で 95%，イマチニブ群で 68%であり，ポナチニブ群の方がイマチニブ群に比べ

統計学的に有意に高かった（p < 0.001）。

3，6，9 及び 12 ヵ月までの MR4 率及び MR4.5 率に関しては（表 2.7.6.10-7），すべての評価時点において，ポナチニブ群ではイマチニブ群に比べ統計学的に有意に高い MR4 率及び MR4.5 率が得られた（p = 0.023 以下）。3，6，9 及び 12 ヵ月までの MR4 率は，ポナチニブ群で 7%，32%，64%及び 60%，イマチニブ群で 0%，1%，4%及び 0%であった。3，6，9 及び 12 ヵ月までの MR4.5 率は，ポナチニブ群で 5%，16%，32%及び 60%，イマチニブ群で 0%，0%，0%及び 0%であった。

ベースライン後の分子学的奏効が評価可能であったポナチニブ群 149 例及びイマチニブ群 142 例を対象とした最良効果としての MMR 率はポナチニブ群で 41%，イマチニブ群で 18%，最良効果としての MR4 率はポナチニブ群で 21%，イマチニブ群で 1%，最良効果としての MR4.5 率はポナチニブ群で 15%，イマチニブ群で 0%であり，いずれもポナチニブ群で有意に高く（いずれも p < 0.001），これらの最良効果は投与期間が長いほど高くなった（表 2.7.6.10-8）。

表 2.7.6.10-7　3，6，9，12 ヵ月までの分子学的奏効及び 3 ヵ月までの国際単位での BCR-ABL 転写比（ITT，AP24534-12-301 試験）

	Ponatinib (N=155) n (%)	**Imatinib (N=152) n (%)**	**p-value[a]**
Patients with 3-month assessment	109	114	
MMR at 3 months	34 (31.2)	3 (2.6)	<0.001
MR4 at 3 months	8 (7.3)	0	0.004
MR4.5 at 3 months	5 (4.6)	0	0.023
< 10% BCR-ABL to ABL^{IS} ratio at 3 months	103 (94.5)	76 (67.5)	<0.001
≥ 10% BCR-ABL to ABL^{IS} ratio at 3 months	6 (5.5)	37 (32.7)	
Patients with 6-month assessment	69	73	
MMR at 6 months	43 (62.3)	16 (21.9)	<0.001
MR4 at 6 months	22 (31.9)	1 (1.4)	<0.001
MR4.5 at 6 months	11 (15.9)	0	<0.001
Patients with 9-month assessment	22	27	
MMR at 9 months	19 (86.4)	9 (33.3)	<0.001
MR4 at 9 months	14 (63.6)	1 (3.7)	<0.001
MR4.5 at 9 months	7 (31.8)	0	0.003
Patients with 12-month assessment	10	13	
MMR at 12 months	8 (80.0)	5 (38.5)	0.074
MR4 at 12 months	6 (60.0)	0	0.002
MR4.5 at 12 months	6 (60.0)	0	0.002

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Table 14.2.100 and 14.2.102. Data extraction date: [redacted].＞

BCR-ABL= breakpoint cluster region-Abelson complex; MMR=major molecular response; MR=molecular response; n=number of patients.

Note: MMR measured in peripheral blood. Patients for whom a valid baseline assessment was missing or who met the criteria for molecular response at baseline were analyzed as non-responders.

a: Stratified (over Sokal Score) Cochran Mantel-Haenszel test.

表 2.7.6.10-8　　全体及び投与期間別（3，6，9，12 ヵ月目）の最良効果としての分子学的奏効（ITT，AP24534-12-301 試験）

	Ponatinib (N=155) n (%)	Imatinib (N=152) n (%)	p-value[a]
Patients with at least one post-baseline assessment	149	142	
MMR at any time	61 (40.9)	25 (17.6)	<0.001
MR4 at any time	31 (20.8)	2 (1.4)	<0.001
MR4.5 at any time	22 (14.8)	0	<0.001
Patients with an assessment at 3 months or later	110	115	
MMR at 3 months or later	60 (54.5)	25 (21.7)	<0.001
MR4 at 3 months or later	31 (28.2)	2 (1.7)	<0.001
MR4.5 at 3 months or later	22 (20.0)	0	<0.001
Patients with an assessment at 6 months or later	70	73	
MMR at 6 months or later	46 (65.7)	22 (30.1)	<0.001
MR4 at 6 months or later	27 (38.6)	2 (2.7)	<0.001
MR4.5 at 6 months or later	19 (27.1)	0	<0.001
Patients with an assessment at 9 months or later	22	27	
MMR at 9 months or later	19 (86.4)	11 (40.7)	0.002
MR4 at 9 months or later	15 (68.2)	1 (3.7)	<0.001
MR4.5 at 9 months or later	11 (50.0)	0	<0.001
Patients with an assessment at 12 months or later	10	13	
MMR at 12 months or later	8 (80.0)	6 (46.2)	0.142
MR4 at 12 months or later	6 (60.0)	0	0.002
MR4.5 at 12 months or later	6 (60.0)	0	0.002

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Tables 14.2.100 and 14.2.101. Data extraction date: [redacted].＞

MMR=major molecular response; MR=molecular response; N, n=number of patients.

Note: MMR measured in peripheral blood. Patients for whom a valid baseline assessment was missing or who met the criteria for molecular response at baseline were analyzed as non-responders.

a: Stratified (over Sokal Score) Cochran Mantel-Haenszel test.

MMR，MR4 及び MR4.5 到達期間（日）を表 2.7.6.10-9 に示す。全体として，奏効到達期間はイマチニブ群に比べてポナチニブ群で短かった。奏効例の分子学的奏効到達期間の中央値はポナチニブ群の方が短く，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，MR4.5 到達期間の中央値はポナチニブ群で 171 日（イマチニブ群で MR4.5 到達例はいなかった）であった。いずれの投与群でも，MMR を維持できなかった被験者はいなかった（AP24534-12-301 試験 CSR　Appendix 16.1.1, Amendment 4 で定義）。

表 2.7.6.10-9　　分子学的奏効到達期間（奏効例のみ）（ITT，AP24534-12-301 試験）

		Ponatinib (N=155)	Imatinib (N=152)
Time to MMR (Days)	n	61	25
	Mean (SD)	119.0 (44.03)	188.5 (69.48)
	Median	100	169
	Min, Max	56, 219	113, 409
Time to MR4 (Days)	n	31	2
	Mean (SD)	155.9 (51.10)	216.0 (24.04)
	Median	169	216
	Min, Max	56, 271	199, 233
Time to MR4.5 (Days)	n	22	0
	Mean (SD)	191.9 (86.45)	0
	Median	171	0
	Min, Max	81, 358	0

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Table 14.2.104. Data extraction date: [redacted].＞

MMR=major molecular response; MR=molecular response; N, n=number of patients; SD=standard deviation.

(2)　細胞遺伝学的完全奏効

CCyR 率を表 2.7.6.10-10 に示す。

12 ヵ月目に細胞遺伝学的奏効のための骨髄評価を受けた被験者は少数であった。12 ヵ月までの CCyR 率は，ポナチニブ群で 100%（5/5 例），イマチニブ群で 85.7%（6/7 例）であり，両投与群とも高かった。それより早期である 6 ヵ月までの CCyR 率は，ポナチニブ群で 86%（31/36 例），イマチニブ群で 60%（30/50 例）であり，ポナチニブ群の方がイマチニブ群に比べ統計学的に有意に高かった（p = 0.012）。

表 2.7.6.10-10　　細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）（ITT，AP24534-12-301 試験）

	Ponatinib (N=155) n (%)	Imatinib (N=152) n (%)	p-value[a]
Patients with 6-month assessment[b]	36	50	
CCyR at 6 months	31 (86.1)	30 (60.0)	0.012
CCyR by 6 months	31 (86.1)	30 (60.0)	
Patients with 12-month assessment[b]	5	7	
CCyR at 12 months	5 (100.0)	6 (85.7)	0.317
CCyR by 12 months	5 (100.0)	6 (85.7)	
Patients with at least one post-baseline assessment [b,c]	54	64	
CCyR at any time	40 (74.1)	34 (53.1)	0.019

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Table 14.2.103. Data extraction date: [redacted].＞

CCyR=complete cytogenetic response; N, n=number of patients.

a: Stratified (over Sokal Score) Cochran Mantel-Haenszel test.

b: At least 20 metaphases examined and number of Ph+ metaphases can be determined.

c: Among patients with only one post-baseline cytogenic assessment, the earliest assessment was 1 month.

2.7.6.10.3.2 安全性

(1) 曝露状況

新規診断患者におけるポナチニブ及びイマチニブの曝露状況を表 2.7.6.10-11 に示す。

投与期間の中央値（範囲）は，ポナチニブ群で 114.0 日（2～432 日），イマチニブ群で 140.5 日（14～419 日）であった（表 2.7.6.10-11）。追跡調査期間の中央値はポナチニブ群で 4.97 ヵ月，イマチニブ群で 5.32 ヵ月であった（表 2.7.6.10-4）。相対用量強度の中央値（範囲）は，ポナチニブ群で 87.1%（21%～100%），イマチニブ群で 100%（46%～143%）であった。イマチニブ群では，効果不十分である場合に増量を可能としたため，一部の被験者では相対用量強度が 100%を超えた。減量又は 3 日以上の休薬となった被験者の割合はポナチニブ群の方が高く，減量となった被験者の割合はポナチニブ群で 74.7%，イマチニブ群で 6.6%，3 日以上の休薬となった被験者の割合はポナチニブ群で 56.5%，イマチニブ群で 19.7%であった。

表 2.7.6.10-11　　曝露期間（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）

		Ponatinib (N=154)	Imatinib (N=152)
Duration of Exposure (days)[a]	n	154	152
	Mean (SD)	127.1 (90.8)	152.1 (93.8)
	Median	114.0	140.5
	Min, Max	2 - 432	14 - 419
Duration of Exposure, n (%)	<1 month	23 (14.9)	13 (8.6)
	1 - <3 months	36 (23.4)	32 (21.1)
	3 - <6 months	60 (39.0)	59 (38.8)
	6 - <12 months	32 (20.8)	44 (28.9)
	≥12 months	3 (1.9)	4 (2.6)
Number of Days Dosed	Mean (SD)	114.1 (83.8)	147.1 (91.1)
	Median	108.0	137.5
	Min - Max	2 - 403	14 - 407
Observed Total Dose (mg)	Mean (SD)	4528.7 (3483.4)	58575.7 (36244.7)
	Median	4005.0	53000
	Min - Max	90 - 17985	5600 - 162800
Dose Intensity (mg/day)	Mean (SD)	35.6 (9.8)	388.6 (42.9)
	Median	39.2	400.0
	Min - Max	9 - 45	186 - 574
Relative Dose Intensity (%)[b]	Mean (SD)	79.1 (21.7)	97.0 (10.8)
	Median	87.1	100.0
	Min - Max	21 - 100	46 - 143
Observed Total Number of Days Dosed/Expected Total Number of Days Dosed[c]	Mean (SD)	0.90 (0.14)	0.97 (0.07)
	Median	0.95	1.00
	Min - Max	0.33 - 1.00	0.57 - 1.00
Any Dose Reduced, n (%)	Yes	115 (74.7) [d]	10 (6.6)
	No	39 (25.3)	142 (93.4)
Dose Interruptions of at Least 3 Days, n (%)	Yes	87 (56.5)	30 (19.7)
	No	67 (43.5)	122 (80.3)

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Table 14.3.5. Data extraction date: [redacted].＞

N,n=number of patients; SD=standard deviation.

a: Days from first dose to last dose.

b: Observed total dose divided by expected total dose which is defined at 45 mg multiplied by the number of days on treatment times 100.

c: Expected total number of days dosed is defined as the number of days between first dose and last dose.

d: Per a safety communication letter issued by ARIAD on 08 October 2013, all patients still on trial as of that date were instructed to have their ponatinib dose reduced.

(2)　有害事象

(a)　有害事象の概括

本項では，全有害事象の要約を示す。

有害事象の概要を表 2.7.6.10-12 に示す。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現率は，ポナチニブ群で 95.5%，イマチニブ群で 95.4%であり，いずれも同程度であったが，重症度がグレード 3 以上の有害事象の発現率（ポナチニブ群59.1%, イマチニブ群28.9%）及び重篤な有害事象の発現率（ポナチニブ群31.8%, イマチニブ群 8.6%）はポナチニブ群の方がイマチニブ群に比べ高かった。

表 2.7.6.10-12　　有害事象の概要（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）

	Ponatinib (N=154) n (%)	Imatinib (N=152) n (%)	Overall (N=306) n (%)
Any TEAE	147 (95.5)	145 (95.4)	292 (95.4)
Treatment-related AE	139 (90.3)	135 (88.8)	274 (89.5)
Any TE SAE	49 (31.8)	13 (8.6)	62 (20.3)
Treatment-related SAE	35 (22.7)	4 (2.6)	39 (12.7)
Deaths	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
Treatment discontinuation[a]			
AE	14 (9.0)	2 (1.3)	16 (5.2)
Death	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Tables 14.1.1, 14.3.7, 14.3.10, 14.3.13, and 14.3.15. Data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, N,n=number of patients, SAE=serious adverse event, TE=treatment-emergent.

(b)　有害事象の表示

i)　治験薬投与下で発現した有害事象

すべての TEAE の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 16.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の要約を表 2.7.6.10-13 に示す。

両投与群とも，大部分の被験者は 1 件以上の TEAE を発現し，TEAE の発現率はポナチニブ群で 95.5%，イマチニブ群で 95.4%であった。ポナチニブ群で発現率が 15%以上の TEAE は，発疹，腹痛，頭痛，リパーゼ増加，便秘，筋肉痛，血小板数減少，悪心，疲労，発熱，関節痛，皮膚乾燥及び高血圧であった。イマチニブ群で発現率が 15%以上の TEAE は，悪心，筋痙縮，下痢，眼窩周囲浮腫，疲労，嘔吐，発疹，筋肉痛及び関節痛であった。

イマチニブ群に比べポナチニブ群で発現率が 10%超高かった TEAE は，発疹，腹痛，頭痛，リパーゼ増加，便秘，血小板数減少，皮膚乾燥，高血圧，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び発熱であった。ポナチニブ群に比べイマチニブ群で発現率が 10%超高かった TEAE は，筋痙縮，眼窩周囲浮腫，下痢及び悪心であった。

表 2.7.6.10-13　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Number of Patients With at Least 1 Adverse Event		147 (95.5)	91 (59.1)	145 (95.4)	44 (28.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	105 (68.2)	14 (9.1)	96 (63.2)	3 (2.0)
Abdominal pain	腹痛	55 (35.7)	4 (2.6)	15 (9.9)	0 (0)
Constipation	便秘	41 (26.6)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Nausea	悪心	34 (22.1)	2 (1.3)	52 (34.2)	0 (0)
Diarrhoea	下痢	20 (13.0)	1 (0.6)	41 (27.0)	1 (0.7)
Vomiting	嘔吐	18 (11.7)	1 (0.6)	28 (18.4)	0 (0)
Dry mouth	口内乾燥	11 (7.1)	0 (0)	5 (3.3)	0 (0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	10 (6.5)	1 (0.6)	5 (3.3)	0 (0)
Pancreatitis	膵炎	9 (5.8)	6 (3.9)	0 (0.0)	0 (0)
Dyspepsia	消化不良	7 (4.5)	0 (0)	9 (5.9)	0 (0)
Haemorrhoids	痔核	6 (3.9)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Abdominal distension	腹部膨満	5 (3.2)	0 (0)	7 (4.6)	0 (0)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	5 (3.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0)
Flatulence	鼓腸	5 (3.2)	0 (0)	7 (4.6)	0 (0)
Toothache	歯痛	3 (1.9)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Proctalgia	肛門周囲痛	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Anal fissure	裂肛	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Bezoar	胃石	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Dental caries	齲歯	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Dental necrosis	歯組織の壊死	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.6)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Eructation	おくび	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Faecal incontinence	便失禁	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Lip swelling	口唇腫脹	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.6)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Oesophageal ulcer	食道潰瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Stomatitis	口内炎	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Subileus	亜イレウス	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Cheilitis	口唇炎	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Crohn's disease	クローン病	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Gingival bleeding	歯肉出血	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Gingival pain	歯肉痛	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)

表 2.7.6.10-13　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Haematochezia	血便排泄	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Mouth cyst	口腔嚢胞	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Odynophagia	嚥下痛	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Oral pain	口腔内痛	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Tongue ulceration	舌潰瘍	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Tooth discolouration	変色歯	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	100 (64.9)	8 (5.2)	100 (65.8)	5 (3.3)
Myalgia	筋肉痛	40 (26.0)	1 (0.6)	27 (17.8)	0 (0)
Arthralgia	関節痛	29 (18.8)	2 (1.3)	23 (15.1)	1 (0.7)
Pain in extremity	四肢痛	19 (12.3)	0 (0)	12 (7.9)	0 (0)
Bone pain	骨痛	13 (8.4)	3 (1.9)	12 (7.9)	2 (1.3)
Back pain	背部痛	11 (7.1)	1 (0.6)	6 (3.9)	0 (0)
Muscle spasms	筋痙縮	11 (7.1)	0 (0)	52 (34.2)	2 (1.3)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	10 (6.5)	1 (0.6)	4 (2.6)	0 (0)
Neck pain	頚部痛	6 (3.9)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	5 (3.2)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Pain in jaw	顎痛	3 (1.9)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Limb discomfort	四肢不快感	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2 (1.3)	0 (0)	5 (3.3)	0 (0)
Flank pain	側腹部痛	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0)
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Intervertebral disc degeneration	椎間板変性症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Polyarthritis	多発性関節炎	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Pubic pain	恥骨痛	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Sacroiliitis	仙腸骨炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Sensation of heaviness	重感	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Spinal disorder	脊椎障害	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Torticollis	斜頚	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Joint swelling	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	100 (64.9)	15 (9.7)	59 (38.8)	3 (2.0)
Rash	発疹	58 (37.7)	10 (6.5)	25 (16.4)	2 (1.3)

表 2.7.6.10-13　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Dry skin	皮膚乾燥	27 (17.5)	1 (0.6)	5 (3.3)	0 (0)
Pruritus	そう痒症	18 (11.7)	1 (0.6)	11 (7.2)	1 (0.7)
Alopecia	脱毛症	17 (11.0)	0 (0)	8 (5.3)	0 (0)
Erythema	紅斑	11 (7.1)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Night sweats	寝汗	7 (4.5)	0 (0)	9 (5.9)	0 (0)
Pain of skin	皮膚疼痛	6 (3.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	6 (3.9)	0 (0)	11 (7.2)	1 (0.7)
Exfoliative rash	剥脱性発疹	4 (2.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Acne	ざ瘡	3 (1.9)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Hyperhidrosis	多汗症	3 (1.9)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Madarosis	睫毛眉毛脱落症	3 (1.9)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Urticaria	蕁麻疹	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0)
Actinic keratosis	日光性角化症	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Blister	水疱	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Hyperkeratosis	過角化	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Purpura	紫斑	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Ecchymosis	斑状出血	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Ephelides	雀卵斑	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Generalised erythema	全身紅斑	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Heat rash	紅色汗疹	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Petechiae	点状出血	1 (0.6)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Skin depigmentation	皮膚色素脱失	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Skin discolouration	皮膚変色	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Skin disorder	皮膚障害	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.6)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Alopecia areata	円形脱毛症	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Ingrowing nail	嵌入爪	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Nail bed disorder	爪床障害	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Skin irritation	皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)

表 2.7.6.10-13　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Skin toxicity	皮膚毒性	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Investigations	臨床検査	85 (55.2)	49 (31.8)	56 (36.8)	21 (13.8)
Lipase increased	リパーゼ増加	41 (26.6)	22 (14.3)	11 (7.2)	3 (2)
Platelet count decreased	血小板数減少	38 (24.7)	19 (12.3)	21 (13.8)	10 (6.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (13.0)	7 (4.5)	2 (1.3)	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	18 (11.7)	4 (2.6)	6 (3.9)	0 (0)
Amylase increased	アミラーゼ増加	15 (9.7)	3 (1.9)	1 (0.7)	0 (0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	14 (9.1)	0 (0)	5 (3.3)	0 (0)
Weight decreased	体重減少	9 (5.8)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	8 (5.2)	5 (3.2)	17 (11.2)	12 (7.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (3.2)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0)
White blood cell count decreased	白血球数減少	5 (3.2)	2 (1.3)	9 (5.9)	3 (2)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	4 (2.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	3 (1.9)	0 (0)	4 (2.6)	0 (0)
Anion gap increased	アニオンギャップ増加	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Weight increased	体重増加	2 (1.3)	0 (0)	4 (2.6)	0 (0)
Blood chloride increased	血中クロール増加	1 (0.6)	0 (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 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.6)	2 (1.3)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Carbon dioxide decreased	二酸化炭素減少	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	1 (0.6)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Electrocardiogram QT shortened	心電図 QT 短縮	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Heart rate increased	心拍数増加	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
High density lipoprotein decreased	高比重リポ蛋白減少	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Monocyte count increased	単球数増加	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
QRS axis abnormal	QRS 軸異常	1 (0.6)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Staphylococcus test positive	ブドウ球菌検査陽性	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Thyroxine decreased	サイロキシン減少	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)

表 2.7.6.10-13　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Very low density lipoprotein increased	超低比重リポ蛋白増加	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Blood iron decreased	血中鉄減少	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Electrocardiogram ST segment abnormal	心電図 ST 部分異常	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Platelet count increased	血小板数増加	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	78 (50.6)	5 (3.2)	74 (48.7)	2 (1.3)
Fatigue	疲労	32 (20.8)	1 (0.6)	30 (19.7)	0 (0)
Pyrexia	発熱	28 (18.2)	0 (0)	7 (4.6)	1 (0.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	14 (9.1)	0 (0)	22 (14.5)	0 (0)
Chills	悪寒	10 (6.5)	0 (0)	6 (3.9)	0 (0)
Pain	疼痛	9 (5.8)	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0)
Asthenia	無力症	6 (3.9)	0 (0)	12 (7.9)	0 (0)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	5 (3.2)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Face oedema	顔面浮腫	3 (1.9)	0 (0)	6 (3.9)	0 (0)
Malaise	倦怠感	3 (1.9)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Chest discomfort	胸部不快感	2 (1.3)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Mucosal dryness	粘膜乾燥	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (2.0)	1 (0.7)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Chest pain	胸痛	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Inflammatory pain	炎症性疼痛	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Mass	腫瘤	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Spinal pain	脊椎痛	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Drug intolerance	薬物不耐性	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Feeling cold	冷感	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Feeling hot	熱感	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Generalised oedema	全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Irritability	易刺激性	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)

表 2.7.6.10-13　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Swelling	腫脹	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Temperature intolerance	温度変化不耐症	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Nervous system disorders	神経系障害	72 (46.8)	5 (3.2)	48 (31.6)	3 (2)
Headache	頭痛	50 (32.5)	1 (0.6)	20 (13.2)	0 (0)
Dizziness	浮動性めまい	15 (9.7)	1 (0.6)	9 (5.9)	0 (0)
Hyperaesthesia	知覚過敏	6 (3.9)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Dysgeusia	味覚異常	4 (2.6)	0 (0)	4 (2.6)	0 (0)
Migraine	片頭痛	4 (2.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)
Lethargy	嗜眠	3 (1.9)	0 (0)	10 (6.6)	0 (0)
Paraesthesia	錯感覚	3 (1.9)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.3)	0 (0)	4 (2.6)	0 (0)
Sciatica	坐骨神経痛	2 (1.3)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Burning sensation	灼熱感	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Cognitive disorder	認知障害	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Dysarthria	構語障害	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Dyskinesia	ジスキネジー	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Hyposmia	嗅覚減退	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Memory impairment	記憶障害	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Radiculitis cervical	頚髄神経根炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Radiculopathy	神経根障害	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Somnolence	傾眠	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Ageusia	味覚消失	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Disturbance in attention	注意力障害	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Dysaesthesia	異常感覚	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Hypogeusia	味覚減退	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	低酸素性虚血性脳症	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Parosmia	嗅覚錯誤	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Presyncope	失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Syncope	失神	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Tremor	振戦	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)

表 2.7.6.10-13　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	46 (29.9)	3 (1.9)	29 (19.1)	2 (1.3)
Dyspnoea	呼吸困難	13 (8.4)	2 (1.3)	5 (3.3)	0 (0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	10 (6.5)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Cough	咳嗽	8 (5.2)	0 (0)	8 (5.3)	0 (0)
Dysphonia	発声障害	7 (4.5)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Pleural effusion	胸水	5 (3.2)	0 (0)	4 (2.6)	1 (0.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	5 (3.2)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	2 (1.3)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Respiratory tract congestion	気道うっ血	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Asthma	喘息	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Epistaxis	鼻出血	1 (0.6)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Haemoptysis	喀血	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Nocturnal dyspnoea	夜間呼吸困難	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Orthopnoea	起坐呼吸	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Sneezing	くしゃみ	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Throat tightness	咽喉絞扼感	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Tonsillar hypertrophy	扁桃肥大	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Atelectasis	無気肺	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Dry throat	咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Lung consolidation	肺硬化	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Nasal congestion	鼻閉	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Nasal obstruction	鼻閉塞	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Respiratory disorder	呼吸障害	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Respiratory fatigue	呼吸筋疲労	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Tachypnoea	頻呼吸	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	43 (27.9)	8 (5.2)	23 (15.1)	3 (2)
Decreased appetite	食欲減退	18 (11.7)	2 (1.3)	7 (4.6)	1 (0.7)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	13 (8.4)	0 (0)	7 (4.6)	0 (0)
Hyperglycaemia	高血糖	7 (4.5)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0)
Hypokalaemia	低カリウム血症	5 (3.2)	0 (0)	4 (2.6)	0 (0)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	4 (2.6)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0)

表 2.7.6.10-13　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	3 (1.9)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3 (1.9)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0)
Dehydration	脱水	2 (1.3)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Hypoglycaemia	低血糖症	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Failure to thrive	成長障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Fluid retention	体液貯留	1 (0.6)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Gout	痛風	1 (0.6)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (0.6)	0 (0)	4 (2.6)	1 (0.7)
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	42 (27.3)	9 (5.8)	44 (28.9)	6 (3.9)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	6 (3.9)	0 (0)	5 (3.3)	0 (0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (3.2)	0 (0)	13 (8.6)	0 (0)
Sinusitis	副鼻腔炎	4 (2.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Urinary tract infection	尿路感染	4 (2.6)	0 (0)	5 (3.3)	0 (0)
Diverticulitis	憩室炎	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0)
Respiratory tract infection	気道感染	3 (1.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Folliculitis	毛包炎	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Infection	感染	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Influenza	インフルエンザ	2 (1.3)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (1.3)	0 (0)	2 (1.3)	1 (0.7)
Pneumonia	肺炎	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
Tooth abscess	歯膿瘍	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Bacterial pyelonephritis	細菌性腎盂腎炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Bronchitis	気管支炎	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Cervicitis	子宮頚管炎	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Cystitis	膀胱炎	1 (0.6)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Disseminated tuberculosis	播種性結核	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Eyelid infection	眼瞼感染	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Impetigo	膿痂疹	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Infected bites	咬傷感染	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)

表 2.7.6.10-13　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Localised infection	限局性感染	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Otitis media	中耳炎	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Pericolic abscess	結腸周囲膿瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Sepsis	敗血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Tinea cruris	股部白癬	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Tooth infection	歯感染	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Vestibular neuronitis	前庭神経炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Vulvovaginitis	外陰部腟炎	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Wound infection	創傷感染	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Anal abscess	肛門膿瘍	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Anal fungal infection	真菌性肛門感染	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Cellulitis	蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Furuncle	せつ	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Genital infection fungal	真菌性性器感染	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Hepatitis B	B 型肝炎	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Joint tuberculosis	関節結核	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Lung infection	肺感染	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Paraspinal abscess	傍脊椎膿瘍	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Pericoronitis	歯冠周囲炎	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Rhinitis	鼻炎	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Rhinovirus infection	ライノウイルス感染	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	1 (0.7)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Vascular disorders	血管障害	35 (22.7)	10 (6.5)	13 (8.6)	0 (0)
Hypertension	高血圧	27 (17.5)	7 (4.5)	3 (2.0)	0 (0)
Hypotension	低血圧	3 (1.9)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)

表 2.7.6.10-13　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0)
Aortic dilatation	大動脈拡張	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Hot flush	ほてり	1 (0.6)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Intermittent claudication	間欠性跛行	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Flushing	潮紅	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Haematoma	血腫	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Lymphoedema	リンパ浮腫	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Peripheral coldness	末梢冷感	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Eye disorders	眼障害	31 (20.1)	1 (0.6)	61 (40.1)	2 (1.3)
Dry eye	眼乾燥	10 (6.5)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Vision blurred	霧視	6 (3.9)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Eye pain	眼痛	4 (2.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Eyelid pain	眼瞼痛	3 (1.9)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Visual impairment	視力障害	3 (1.9)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (1.3)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Photophobia	羞明	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.6)	0 (0)	13 (8.6)	0 (0)
Eyelids pruritus	眼瞼そう痒症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Ocular icterus	黄疸眼	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Papilloedema	視神経乳頭浮腫	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	1 (0.6)	0 (0)	33 (21.7)	0 (0)
Retinal degeneration	網膜変性	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Uveitis	ブドウ膜炎	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Xerophthalmia	眼球乾燥症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Cataract	白内障	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Conjunctival pigmentation	結膜色素沈着	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Eye pruritus	眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Eye swelling	眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Eyelid skin dryness	眼瞼皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Lacrimation increased	流涙増加	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Ocular hyperaemia	眼充血	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)

表 2.7.6.10-13　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Orbital oedema	眼窩浮腫	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Oscillopsia	動揺視	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Photopsia	光視症	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Scleral haemorrhage	強膜出血	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	2 (1.3)
Cardiac disorders	心臓障害	30 (19.5)	9 (5.8)	16 (10.5)	2 (1.3)
Atrial fibrillation	心房細動	5 (3.2)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0)
Bradycardia	徐脈	4 (2.6)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Tachycardia	頻脈	4 (2.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0)
Angina pectoris	狭心症	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Bundle branch block left	左脚ブロック	2 (1.3)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Cardiac failure	心不全	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Arrhythmia supraventricular	上室性不整脈	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.6)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Cardiac discomfort	心不快感	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.6)	0 (0)	5 (3.3)	0 (0)
Mitral valve prolapse	僧帽弁逸脱	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Myopericarditis	心筋心膜炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Palpitations	動悸	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Ventricular hypokinesia	心室壁運動低下	1 (0.6)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Cardiac arrest	心停止	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Mitral valve stenosis	僧帽弁狭窄症	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Right ventricular hypertrophy	右室肥大	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)

表 2.7.6.10-13　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Psychiatric disorders	精神障害	30 (19.5)	0 (0)	15 (9.9)	1 (0.7)
Insomnia	不眠症	16 (10.4)	0 (0)	4 (2.6)	0 (0)
Anxiety	不安	8 (5.2)	0 (0)	5 (3.3)	0 (0)
Depression	うつ病	8 (5.2)	0 (0)	5 (3.3)	1 (0.7)
Sleep disorder	睡眠障害	3 (1.9)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Bipolar I disorder	双極 1 型障害	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Libido decreased	リビドー減退	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Mental status changes	精神状態変化	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Stress	ストレス	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Affective disorder	感情障害	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Nightmare	悪夢	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	19 (12.3)	4 (2.6)	19 (12.5)	2 (1.3)
Anaemia	貧血	13 (8.4)	4 (2.6)	12 (7.9)	2 (1.3)
Eosinophilia	好酸球増加症	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Leukocytosis	白血球増加症	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Basophilia	好塩基球増加症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1 (0.6)	0 (0)	4 (2.6)	0 (0)
Splenomegaly	脾腫	1 (0.6)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	18 (11.7)	1 (0.6)	8 (5.3)	0 (0)
Pollakiuria	頻尿	5 (3.2)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Nocturia	夜間頻尿	4 (2.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Dysuria	排尿困難	3 (1.9)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Haematuria	血尿	2 (1.3)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Bladder disorder	膀胱障害	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Leukocyturia	白血球尿	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Polyuria	多尿	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Renal cyst	腎嚢胞	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Renal cyst haemorrhage	腎嚢胞出血	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Renal failure acute	急性腎不全	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Renal pain	腎臓痛	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Urinary hesitation	排尿躊躇	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Urinary retention	尿閉	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Urinary tract obstruction	尿路閉塞	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Urine flow decreased	尿流量減少	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Micturition urgency	尿意切迫	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)

表 2.7.6.10-13　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	10 (6.5)	1 (0.6)	8 (5.3)	0 (0)
Gynaecomastia	女性化乳房	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (2.0)	0 (0)
Breast pain	乳房痛	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Menstruation irregular	不規則月経	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Nipple pain	乳頭痛	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Prostatomegaly	前立腺腫大	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Scrotal erythema	陰嚢紅斑	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Testicular pain	精巣痛	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Testis discomfort	精巣不快感	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Dysmenorrhoea	月経困難症	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Menorrhagia	月経過多	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Metrorrhagia	不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	9 (5.8)	1 (0.6)	9 (5.9)	1 (0.7)
Arthropod bite	節足動物咬傷	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Accidental overdose	偶発的過量投与	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Compression fracture	圧迫骨折	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Limb injury	四肢損傷	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Muscle strain	肉離れ	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Post procedural haematuria	処置後血尿	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Splenic haematoma	脾血腫	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Sunburn	サンバーン	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Fall	転倒	0 (0.0)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)
Foot fracture	足骨折	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
Joint injury	関節損傷	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Lip injury	口唇損傷	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Procedural pain	処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Splenic rupture	脾破裂	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	6 (3.9)	1 (0.6)	5 (3.3)	0 (0)
Ear pain	耳痛	4 (2.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Ear congestion	耳閉	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Ear discomfort	耳不快感	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
External ear inflammation	外耳の炎症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0)

表 2.7.6.10-13　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Cerumen impaction	耳垢栓塞	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Otorrhoea	耳漏	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Tinnitus	耳鳴	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Vertigo	回転性めまい	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	6 (3.9)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)
Jaundice	黄疸	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Cholecystitis chronic	慢性胆嚢炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0)
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Hepatomegaly	肝腫大	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Hepatitis	肝炎	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
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 (3.9)	0 (0)	5 (3.3)	4 (2.6)
Acrochordon	アクロコルドン	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Angiomyolipoma	血管筋脂肪腫	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Chloroma	緑色腫	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Haemangioma of skin	皮膚血管腫	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Tongue neoplasm benign	舌の良性新生物	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Blast crisis in myelogenous leukaemia	骨髄性白血病の芽球発症	0 (0.0)	0 (0)	2 (1.3)	2 (1.3)
Clear cell renal cell carcinoma	腎明細胞癌	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Lipoma	脂肪腫	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
Immune system disorders	免疫系障害	3 (1.9)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2 (1.3)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
Thyroiditis acute	急性甲状腺炎	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Table 14.3.7. Data extraction date: [redacted].＞

N,n=number of patients

Note: AEs were coded using MedDRA V16.0. Percentages were based on the number of patients in each cohort. Only TEAEs with a start date on or after the first dose of study drug were reported. For patients who experienced the same coded event more than once at each level of summarization, the greatest NCI-CTCAE grade was presented.

ii)　治験薬と関連のある有害事象

すべての治験薬と関連のある TEAE の MedDRA SOC 及び PT 別の要約を表 2.7.6.10-14 に示す。

治験薬と関連のある TEAE の発現率は，ポナチニブ群で 90.3%，イマチニブ群で 88.8%であり，いずれも同程度であったが，重症度がグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現率はポナチニブ群で 51.3%，イマチニブ群で 28.3%であり，ポナチニブ群の方がイマチニブ群に比べ高かった。

よくみられた治験薬と関連のある有害事象の各投与群の発現パターンは，最もよくみられた TEAE の発現パターンに類似していた。

表 2.7.6.10-14　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Number of Patients With at Least 1 Adverse Event	全 TEAE	139 (90.3)	79 (51.3)	135 (88.8)	34 (22.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	88 (57.1)	14 (9.1)	43 (28.3)	3 (2.0)
Rash	発疹	55 (35.7)	9 (5.8)	21 (13.8)	2 (1.3)
Dry skin	皮膚乾燥	25 (16.2)	1 (0.6)	4 (2.6)	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	16 (10.4)	1 (0.6)	11 (7.2)	1 (0.7)
Alopecia	脱毛症	15 (9.7)	0 (0.0)	6 (3.9)	0 (0.0)
Erythema	紅斑	10 (6.5)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	6 (3.9)	0 (0.0)	10 (6.6)	1 (0.7)
Exfoliative rash	剥脱性発疹	4 (2.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acne	ざ瘡	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperhidrosis	多汗症	3 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Madarosis	睫毛眉毛脱落症	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain of skin	皮膚疼痛	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urticaria	蕁麻疹	3 (1.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blister	水疱	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Generalised erythema	全身紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperkeratosis	過角化	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Night sweats	寝汗	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin depigmentation	皮膚色素脱失	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin disorder	皮膚障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)
Nail bed disorder	爪床障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	79 (51.3)	12 (7.8)	80 (52.6)	2 (1.3)
Abdominal pain	腹痛	41 (26.6)	4 (2.6)	9 (5.9)	0 (0.0)
Nausea	悪心	27 (17.5)	1 (0.6)	43 (28.3)	0 (0.0)
Constipation	便秘	23 (14.9)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	14 (9.1)	0 (0.0)	37 (24.3)	1 (0.7)
Vomiting	嘔吐	12 (7.8)	0 (0.0)	21 (13.8)	0 (0.0)
Pancreatitis	膵炎	9 (5.8)	6 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	8 (5.2)	1 (0.6)	5 (3.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.10-14　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Dry mouth	口内乾燥	6 (3.9)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)
Dyspepsia	消化不良	5 (3.2)	0 (0.0)	8 (5.3)	0 (0.0)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	4 (2.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
Flatulence	鼓腸	4 (2.6)	0 (0.0)	5 (3.3)	0 (0.0)
Abdominal distension	腹部膨満	2 (1.3)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)
Eructation	おくび	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oesophageal ulcer	食道潰瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Toothache	歯痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Cheilitis	口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Crohn's disease	クローン病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Faecal incontinence	便失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Gingival bleeding	歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Haematochezia	血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Oral pain	口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	79 (51.3)	47 (30.5)	47 (30.9)	20 (13.2)
Lipase increased	リパーゼ増加	38 (24.7)	20 (13.0)	8 (5.3)	2 (1.3)
Platelet count decreased	血小板数減少	35 (22.7)	19 (12.3)	20 (13.2)	9 (5.9)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (10.4)	7 (4.5)	2 (1.3)	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	14 (9.1)	4 (2.6)	6 (3.9)	0 (0.0)
Amylase increased	アミラーゼ増加	13 (8.4)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	12 (7.8)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	8 (5.2)	5 (3.2)	15 (9.9)	11 (7.2)
Weight decreased	体重減少	7 (4.5)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	白血球数減少	4 (2.6)	2 (1.3)	7 (4.6)	3 (2.0)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	3 (1.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight increased	体重増加	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)
Anion gap increased	アニオンギャップ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.10-14　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.6)	2 (1.3)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Carbon dioxide decreased	二酸化炭素減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Heart rate increased	心拍数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
High density lipoprotein decreased	高比重リポ蛋白減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Monocyte count increased	単球数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thyroxine decreased	サイロキシン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Very low density lipoprotein increased	超低比重リポ蛋白増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
QRS axis abnormal	QRS 軸異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	68 (44.2)	5 (3.2)	82 (53.9)	4 (2.6)
Myalgia	筋肉痛	34 (22.1)	1 (0.6)	23 (15.1)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	20 (13.0)	2 (1.3)	18 (11.8)	0 (0.0)
Bone pain	骨痛	10 (6.5)	2 (1.3)	12 (7.9)	2 (1.3)
Muscle spasms	筋痙縮	7 (4.5)	0 (0.0)	48 (31.6)	2 (1.3)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	7 (4.5)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
Pain in extremity	四肢痛	7 (4.5)	0 (0.0)	7 (4.6)	0 (0.0)
Back pain	背部痛	3 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	3 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Neck pain	頚部痛	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Flank pain	側腹部痛	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
Limb discomfort	四肢不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in jaw	顎痛	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Polyarthritis	多発性関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sensation of heaviness	重感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	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	60 (39.0)	4 (2.6)	58 (38.2)	1 (0.7)
Fatigue	疲労	26 (16.9)	1 (0.6)	27 (17.8)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	17 (11.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.10-14　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	9 (5.8)	0 (0.0)	19 (12.5)	0 (0.0)
Pain	疼痛	6 (3.9)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
Chills	悪寒	5 (3.2)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asthenia	無力症	3 (1.9)	0 (0.0)	8 (5.3)	0 (0.0)
Face oedema	顔面浮腫	2 (1.3)	0 (0.0)	5 (3.3)	0 (0.0)
Mucosal dryness	粘膜乾燥	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Chest pain	胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Inflammatory pain	炎症性疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise	倦怠感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Feeling cold	冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Feeling hot	熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Generalised oedema	全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Irritability	易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Swelling	腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Temperature intolerance	温度変化不耐症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	51 (33.1)	1 (0.6)	34 (22.4)	1 (0.7)
Headache	頭痛	38 (24.7)	0 (0.0)	16 (10.5)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	7 (4.5)	0 (0.0)	6 (3.9)	0 (0.0)
Hyperaesthesia	知覚過敏	6 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysgeusia	味覚異常	4 (2.6)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lethargy	嗜眠	2 (1.3)	0 (0.0)	10 (6.6)	0 (0.0)
Paraesthesia	錯感覚	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyposmia	嗅覚減退	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Memory impairment	記憶障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Migraine	片頭痛	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Somnolence	傾眠	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ageusia	味覚消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Disturbance in attention	注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Dysaesthesia	異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)

表 2.7.6.10-14　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Hypogeusia	味覚減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Parosmia	嗅覚錯誤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Tremor	振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	29 (18.8)	6 (3.9)	14 (9.2)	3 (2.0)
Decreased appetite	食欲減退	13 (8.4)	1 (0.6)	6 (3.9)	1 (0.7)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	7 (4.5)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Hyperglycaemia	高血糖	3 (1.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3 (1.9)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dehydration	脱水	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Hypoglycaemia	低血糖症	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Failure to thrive	成長障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fluid retention	体液貯留	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gout	痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Vascular disorders	血管障害	21 (13.6)	7 (4.5)	5 (3.3)	0 (0.0)
Hypertension	高血圧	14 (9.1)	4 (2.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
Hypotension	低血圧	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hot flush	ほてり	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intermittent claudication	間欠性跛行	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haematoma	血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Lymphoedema	リンパ浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	19 (12.3)	8 (5.2)	4 (2.6)	0 (0.0)
Atrial fibrillation	心房細動	5 (3.2)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bradycardia	徐脈	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Angina pectoris	狭心症	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.10-14　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tachycardia	頻脈	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arrhythmia supraventricular	上室性不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bundle branch block left	左脚ブロック	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Cardiac failure	心不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Palpitations	動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Ventricular hypokinesia	心室壁運動低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	19 (12.3)	1 (0.6)	7 (4.6)	0 (0.0)
Dyspnoea	呼吸困難	8 (5.2)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Dysphonia	発声障害	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleural effusion	胸水	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)
Cough	咳嗽	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Nocturnal dyspnoea	夜間呼吸困難	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Orthopnoea	起坐呼吸	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sneezing	くしゃみ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry throat	咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Haemoptysis	喀血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Eye disorders	眼障害	18 (11.7)	0 (0.0)	54 (35.5)	1 (0.7)
Dry eye	眼乾燥	7 (4.5)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)
Vision blurred	霧視	3 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Eye pain	眼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eyelid pain	眼瞼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eyelids pruritus	眼瞼そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Papilloedema	視神経乳頭浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.10-14　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	32 (21.1)	0 (0.0)
Photophobia	羞明	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visual impairment	視力障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Xerophthalmia	眼球乾燥症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Conjunctival pigmentation	結膜色素沈着	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Eye pruritus	眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Eye swelling	眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (8.6)	0 (0.0)
Eyelid skin dryness	眼瞼皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Lacrimation increased	流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Oscillopsia	動揺視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Scleral haemorrhage	強膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	13 (8.4)	4 (2.6)	10 (6.6)	1 (0.7)
Anaemia	貧血	10 (6.5)	4 (2.6)	8 (5.3)	1 (0.7)
Eosinophilia	好酸球増加症	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Basophilia	好塩基球増加症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leukocytosis	白血球増加症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	11 (7.1)	4 (2.6)	3 (2.0)	2 (1.3)
Folliculitis	毛包炎	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza	インフルエンザ	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disseminated tuberculosis	播種性結核	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sepsis	敗血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tinea cruris	股部白癬	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Vestibular neuronitis	前庭神経炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatitis B	B 型肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Herpes zoster	帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Psychiatric disorders	精神障害	11 (7.1)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)
Insomnia	不眠症	6 (3.9)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Anxiety	不安	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.10-14　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Sleep disorder	睡眠障害	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Libido decreased	リビドー減退	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mental status changes	精神状態変化	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nightmare	悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	7 (4.5)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)
Gynaecomastia	女性化乳房	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Breast pain	乳房痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nipple pain	乳頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prostatomegaly	前立腺腫大	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Scrotal erythema	陰嚢紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Menorrhagia	月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Menstruation irregular	不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	5 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysuria	排尿困難	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haematuria	血尿	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pollakiuria	頻尿	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary retention	尿閉	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Accidental overdose	偶発的過量投与	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sunburn	サンバーン	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Jaundice	黄疸	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatitis	肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Otorrhoea	耳漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thyroiditis acute	急性甲状腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (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）	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.10-14　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
Haemangioma of skin	皮膚血管腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

＜AP24534-12-301 CSR, Corrigendum, Table 14.3.10. Data extraction date: [redacted].＞

N,n=number of patients.

Note: AEs were coded using MedDRA V16.0. Percentages were based on the number of patients in each cohort. Only TEAEs with a start date on or after the first dose of study drug are reported. For patients who experienced the same coded event more than once at each level of summarization, the greatest NCI-CTCAE grade was presented.

Note: Definitions of grades: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life-threatening, and 5=Death

(3)　死亡及びその他の重篤な有害事象

(a)　死亡

死亡の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.10-15 に示す。

試験期間中（最後の治験薬の投与後 30 日以内）に 3 例の死亡が報告された。ポナチニブ群の 1 例は肺炎，イマチニブ群の 2 例はそれぞれ肺炎及び傍脊椎膿瘍のため死亡した。いずれの死亡も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.10-15　　最後の治験薬投与後 30 日以内に報告された死亡の被験者ごとの一覧

Treatment Arm	Patient ID	Race	Dose	Sex	Age	AE	事象名	Day of Onset	Duration	Causality	Reason for Treatment Discontinuation
Ponatinib	512002	White	45 mg	Male	78	Pneumonia	肺炎	[redacted]	~16 days	Not related	Death
Imatinib	939006	Asian	400 mg	Female	57	Paraspinal abscess	傍脊椎膿瘍	[redacted]	~14 days	Not related	Death
Imatinib	939007	Asian	400 mg	Female	56	Pneumonia	肺炎	[redacted]	~1 day	Not related	Death

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Listing 16.2.5; AP24534-12-301 CSR, Patient Narratives; and AP24534-12-301 CSR, Appendix 16.3, Case Report Forms. Data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event.

(b) その他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団における重篤な TEAE の MedDRA SOC 及び PT 別の要約を表 2.7.6.10-16 に示す。

重篤な有害事象の発現率は，ポナチニブ群で 31.8%，イマチニブ群で 8.6%であり，ポナチニブ群の方がイマチニブ群に比べ高かった。

大部分の重篤な有害事象の発現率は低かった。ポナチニブ群で最もよくみられた重篤な有害事象は膵炎（3.2%）であった。転帰が死亡（重症度がグレード 5）の重篤な有害事象は，感染症に関連した有害事象［肺炎及び傍脊椎膿瘍（いずれもイマチニブ群），表 2.7.6.10-15］であった。

表 2.7.6.10-16　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154) n (%)	Imatinib (N=152) n (%)
Number of Patients With at Least 1 Adverse Event		49 (31.8)	13 (8.6)
Cardiac disorders	心臓障害	11 (7.1)	1 (0.7)
Atrial fibrillation	心房細動	3 (1.9)	0 (0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	2 (1.3)	0 (0.0)
Angina pectoris	狭心症	2 (1.3)	0 (0.0)
Cardiac failure	心不全	2 (1.3)	0 (0.0)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.6)	0 (0.0)
Myopericarditis	心筋心膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.6)	0 (0.0)
Cardiac arrest	心停止	0 (0.0)	1 (0.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	11 (7.1)	4 (2.6)
Pneumonia	肺炎	2 (1.3)	1 (0.7)
Bacterial pyelonephritis	細菌性腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)
Cervicitis	子宮頚管炎	1 (0.6)	0 (0.0)
Disseminated tuberculosis	播種性結核	1 (0.6)	0 (0.0)
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.6)	0 (0.0)
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)
Pericolic abscess	結腸周囲膿瘍	1 (0.6)	0 (0.0)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)
Sepsis	敗血症	1 (0.6)	0 (0.0)
Vestibular neuronitis	前庭神経炎	1 (0.6)	0 (0.0)
Hepatitis B	B 型肝炎	0 (0.0)	1 (0.7)
Herpes zoster	帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.7)
Lung infection	肺感染	0 (0.0)	1 (0.7)
Paraspinal abscess	傍脊椎膿瘍	0 (0.0)	1 (0.7)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (5.2)	0 (0.0)
Pancreatitis	膵炎	5 (3.2)	0 (0.0)
Abdominal pain	腹痛	2 (1.3)	0 (0.0)
Nausea	悪心	1 (0.6)	0 (0.0)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.6)	0 (0.0)
Vomiting	嘔吐	1 (0.6)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	6 (3.9)	0 (0.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (1.9)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)

表 2.7.6.10-16　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154) n (%)	Imatinib (N=152) n (%)
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	1 (0.6)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	6 (3.9)	2 (1.3)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.6)	0 (0.0)
Dysarthria	構語障害	1 (0.6)	0 (0.0)
Headache	頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.6)	0 (0.0)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)
Radiculitis cervical	頚髄神経根炎	1 (0.6)	0 (0.0)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.6)	0 (0.0)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	低酸素性虚血性脳症	0 (0.0)	1 (0.7)
Presyncope	失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.6)	2 (1.3)
Pyrexia	発熱	2 (1.3)	1 (0.7)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	1 (0.6)	0 (0.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (2.6)	2 (1.3)
Back pain	背部痛	1 (0.6)	0 (0.0)
Neck pain	頚部痛	1 (0.6)	0 (0.0)
Polyarthritis	多発性関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)
Sacroiliitis	仙腸骨炎	1 (0.6)	0 (0.0)
Bone pain	骨痛	0 (0.0)	1 (0.7)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (0.7)
Vascular disorders	血管障害	4 (2.6)	0 (0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.3)	0 (0.0)
Hypertension	高血圧	1 (0.6)	0 (0.0)
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)
Eye disorders	眼障害	2 (1.3)	0 (0.0)
Eye pain	眼痛	1 (0.6)	0 (0.0)
Photophobia	羞明	1 (0.6)	0 (0.0)
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	2 (1.3)	1 (0.7)
Compression fracture	圧迫骨折	1 (0.6)	0 (0.0)
Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷	1 (0.6)	0 (0.0)
Splenic rupture	脾破裂	0 (0.0)	1 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (1.3)	1 (0.7)
Failure to thrive	成長障害	1 (0.6)	0 (0.0)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)

表 2.7.6.10-16　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154) n (%)	Imatinib (N=152) n (%)
Decreased appetite	食欲減退	0 (0.0)	1 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.3)	3 (2.0)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.6)	0 (0.0)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.6)	0 (0.0)
Pleural effusion	胸水	0 (0.0)	2 (1.3)
Pulmonary oedema	肺水腫	0 (0.0)	1 (0.7)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.6)	1 (0.7)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (0.6)	1 (0.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.6)	1 (0.7)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.6)	0 (0.0)
Hepatitis	肝炎	0 (0.0)	1 (0.7)
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 (0.6)	4 (2.6)
Angiomyolipoma	血管筋脂肪腫	1 (0.6)	0 (0.0)
Blast crisis in myelogenous leukaemia	骨髄性白血病の芽球発症	0 (0.0)	2 (1.3)
Chloroma	緑色腫	0 (0.0)	1 (0.7)
Clear cell renal cell carcinoma	腎明細胞癌	0 (0.0)	1 (0.7)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.6)	0 (0.0)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (0.6)	0 (0.0)

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Table 14.3.13. Data extraction date: [redacted].＞

N,n=number of patients.

Note: AEs were coded using MedDRA V16.0. Percentages were based on the number of patients in each treatment group. Only TEAEs with a start date on or after the first dose of study drug were reported.

安全性解析対象集団における治験薬と関連のある重篤な有害事象の MedDRA SOC 及び PT 別の要約を表 2.7.6.10-17 に示す。

治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現率は，ポナチニブ群で 22.7%，イマチニブ群で 2.6%であり，ポナチニブ群の方がイマチニブ群に比べ高かった。

ポナチニブ群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，膵炎，心房細動，血小板数減少，急性心筋梗塞及び腹痛であった。イマチニブ群では，すべての治験薬と関連のある重篤な有害事象は 1 例のみでの発現であった。

表 2.7.6.10-17　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（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154) n (%)	Imatinib (N=152) n (%)
Number of Patients With at Least 1 Adverse Event		35 (22.7)	4 (2.6)
Cardiac disorders	心臓障害	9 (5.8)	0 (0.0)
Atrial fibrillation	心房細動	3 (1.9)	0 (0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	2 (1.3)	0 (0.0)
Angina pectoris	狭心症	2 (1.3)	0 (0.0)
Cardiac failure	心不全	1 (0.6)	0 (0.0)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.6)	0 (0.0)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.6)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (3.9)	0 (0.0)
Pancreatitis	膵炎	5 (3.2)	0 (0.0)
Abdominal pain	腹痛	2 (1.3)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	6 (3.9)	0 (0.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (1.9)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	1 (0.6)	0 (0.0)
Vascular disorders	血管障害	4 (2.6)	0 (0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.3)	0 (0.0)
Hypertension	高血圧	1 (0.6)	0 (0.0)
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	1 (0.6)	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	3 (1.9)	1 (0.7)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	1 (0.6)	0 (0.0)
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	1 (0.6)	0 (0.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (1.9)	2 (1.3)
Disseminated tuberculosis	播種性結核	1 (0.6)	0 (0.0)
Sepsis	敗血症	1 (0.6)	0 (0.0)
Vestibular neuronitis	前庭神経炎	1 (0.6)	0 (0.0)
Hepatitis B	B 型肝炎	0 (0.0)	1 (0.7)
Herpes zoster	帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.7)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (1.9)	0 (0.0)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.6)	0 (0.0)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.6)	0 (0.0)

表 2.7.6.10-17　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（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154) n (%)	Imatinib (N=152) n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (1.3)	1 (0.7)
Failure to thrive	成長障害	1 (0.6)	0 (0.0)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)
Decreased appetite	食欲減退	0 (0.0)	1 (0.7)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.6)	0 (0.0)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)
Eye disorders	眼障害	1 (0.6)	0 (0.0)
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.6)	1 (0.7)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.6)	0 (0.0)
Hepatitis	肝炎	0 (0.0)	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	1 (0.6)	0 (0.0)
Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷	1 (0.6)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1 (0.7)
Polyarthritis	多発性関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)
Bone pain	骨痛	0 (0.0)	1 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (0.7)
Pleural effusion	胸水	0 (0.0)	1 (0.7)

＜AP24534-12-301 CSR,Corrigendum, Table 14.3.15. Data extraction date: [redacted].＞

N,n=number of patients.

Note: AEs were coded using MedDRA V16.0. Percentages were based on the number of patients in each treatment group. Only TEAEs with a start date on or after the first dose of study drug were reported. Only AEs related to study treatment were presented (possibly, probably, or definitely related). AEs with a missing relation considered related to study treatment and were presented in this table.

(4)　その他の重要な有害事象

(a)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.6.10-18 に示す。

投与中止に至った TEAE は，ポナチニブ群 11 例（7.1%），イマチニブ群 2 例（1.3%）の合計 13 例に発現した。ポナチニブ群で最もよくみられた投与中止に至った有害事象は腹痛，血小板数減少及び発疹（各 1.3%）であった。投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.10-19 に示す。

表 2.7.6.10-18　投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Ponatinib (N=154) n (%)	Imatinib (N=152) n (%)
Number of Patients With at Least 1 Adverse Event		11 (7.1)	2 (1.3)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	4 (2.6)	1 (0.7)
Abdominal pain	腹痛	2 (1.3)	0
Diarrhoea	下痢	1 (0.6)	1 (0.7)
Nausea	悪心	1 (0.6)	0
Pancreatitis	膵炎	1 (0.6)	0
Investigations	臨床検査	4 (2.6)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (1.3)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	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	1 (0.6)	0
Weight decreased	体重減少	1 (0.6)	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (2.6)	0
Rash	発疹	2 (1.3)	0
Exfoliative rash	剥脱性発疹	1 (0.6)	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.6)	0
Cardiac Disorders	心臓障害	1 (0.6)	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.6)	0
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	0
Fatigue	疲労	1 (0.6)	0
Nervous System Disorders	神経系障害	1 (0.6)	0
Headache	頭痛	1 (0.6)	0
Vascular Disorders	血管障害	1 (0.6)	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.6)	0
Eye Disorders	眼障害	0	1 (0.7)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (0.7)

＜AP24534-12-301 CSR, Corrigendum, Table 14.3.12. Data extraction date: [redacted].＞

N,n=number of patients

Note: AEs were coded using MedDRA V16.0. Percentages were based on the number of patients in each treatment group. Only TEAEs with a start date on or after the first dose of study drug were reported.

表 2.7.6.10-19　　投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧

Treatment Arm	Patient ID	Race	Sex	Age (yr)	AE(s) Leading to Discontinuation	有害事象名	Date of Onset	Duration	Causality	Severity (CTCAE Grade)	Serious/Not Serious	Outcome
Ponatinib	043002	White	Male	62	Weight loss	体重減少	[redacted]	Ongoing	Possibly related	3	Not serious	Not recovered/ not resolved
	083005	White	Male	69	Thrombocytopenia	血小板減少症	[redacted]	Ongoing	Possibly related	3	Not serious	Not recovered/ not resolved
	129001	White	Female	61	Rash papular/erythematous	丘疹性皮疹/紅斑	[redacted]	Ongoing	Definitely related	2	Not serious	Not recovered/ not resolved
	170001	White	Female	60	Desquamation (rash)	落屑（発疹）	[redacted]	56 days	Probably related	2	Not serious	Recovered/ resolved
	171001	White	Male	59	Elevated ALT	ALT 増加	[redacted]	28 days	Not related	1	Not serious	Recovered/ resolved
					Elevated AST	AST 増加	[redacted]	28 days	Not related	2	Not serious	Recovered/ resolved
					Pruritic rash	そう痒性皮疹	[redacted]	12 days	Probably related	2	Not serious	Recovered/ resolved
					Pancreatitis	膵炎	[redacted]	1 day	Probably related	3	Not serious	Recovered/ resolved
	517002	White	Female	82	Thrombocytopenia	血小板減少症	[redacted]	Ongoing	Not specified	Not specified	Not serious	Unknown
	534001	White	Male	65	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	[redacted]	2 days	Possibly related	3	Serious	Recovered/ resolved
	543001	White	Male	40	Epigastric pain	心窩部痛	[redacted]	5 days	Probably related	Not specified	Not serious	Not specified
	922001	White	Female	69	Abdominal pain	腹痛	[redacted]	Ongoing	Definitely related	2	Not serious	Not recovered/ not resolved
	938002	Asian	Female	25	Thrombocytopenia	血小板減少症	[redacted]	121 days	Possibly related	4	Not serious	Recovered/ resolved

表 2.7.6.10-19　投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（続き）

Treatment Arm	Patient ID	Race	Sex	Age (yr)	AE(s) Leading to Discontinuation	有害事象名	Date of Onset	Duration	Causality	Severity (CTCAE Grade)	Serious/Not Serious	Outcome
Ponatinib	959005	White	Male	71	Vascular disorders: popliteal artery obstruction leg right	血管障害：右脚膝窩動脈閉塞	[redacted]	90 days	Definitely related	3	Serious	Recovered/ resolved
	967002	White	Male	32	Loose stool	軟便	[redacted]	Ongoing	Possibly related	1	Not serious	Not recovered/not resolved
					Worsening headache	頭痛の悪化	[redacted]	Ongoing	Possibly related	1	Not serious	Not recovered/not resolved
					Worsening tiredness	疲労の悪化	[redacted]	Ongoing	Possibly related	2	Not serious	Not recovered/not resolved
					Macular papular rashes chest and back	胸部及び背部の斑状丘疹性皮疹	[redacted]	Ongoing	Possibly related	2	Not serious	Not recovered/not resolved
					Worsening nausea	悪心の悪化	[redacted]	Ongoing	Possibly related	2	Not serious	Not recovered/not resolved
Imatinib	513004	White	Male	51	Chill with fever	発熱を伴う悪寒	[redacted]	Ongoing	Not related	3	Serious	Not recovered/not resolved
					Rupture of the spleen	脾臓破裂	[redacted]	1 day	Not related	4	Serious	Recovered/ resolved
	785001	White	Female	66	Vitreous hemorrhage left eye	左眼硝子体出血	[redacted]	Ongoing	Possibly related	3	Serious	Recovered/ resolved with sequelae
	969005	White	Female	72	Diahorrea	下痢	[redacted]	9 days	Probably related	3	Not serious	Recovered/ resolved

＜AP24534-12-301 CSR, Patient Narratives and AP24534-12-301 CSR, Appendix 16.3, Case Report Forms. Data extraction date: [redacted].＞

(b) 特に注目すべき有害事象

血管閉塞性事象

血管閉塞性事象及び重篤な血管閉塞性事象の投与群別の発現例数及び発現率をそれぞれ表 2.7.6.10-20 及び表 2.7.6.10-21 に示す。

血管閉塞性事象の発現率は，ポナチニブ群で 8.4%（13 例），イマチニブ群で 4.6%（7 例）であった（表 2.7.6.10-20）。重篤な血管閉塞性事象の発現率は，ポナチニブ群で 7.1%，イマチニブ群で 0.7%であった（表 2.7.6.10-20）。血中クレアチンホスホキナーゼ増加を除いた非重篤又は重篤な血管閉塞性事象を発現した被験者数は，ポナチニブ群で 12 例，イマチニブ群で 3 例であった。重症度がグレード 3 又は 4 の重篤な血管閉塞性事象の発現率は，ポナチニブ群で 4.5%（7 例）及びイマチニブ群で 2.0%（3 例）であった。

重症度がグレード 3 又は 4 の重篤な血管閉塞性事象の発現率が投与間で統計学的に有意な差であったことをきっかけとして，DMC（独立データモニタリング委員会）によるベネフィット・リスクが検討された。この検討結果は，治験を早期に中止する前には出なかった。Ariad 社によりすべての重篤又は非重篤の血管閉塞性事象のレビューを実施した結果，ポナチニブ群の 4 件（狭心症，一過性脳虚血発作，末梢動脈閉塞性疾患，網膜静脈血栓症）及びイマチニブ群の 1 件（狭心症）の非重篤と判断された血管閉塞性事象は，治験実施計画書の重篤性の定義及び臨床的重要性に基づき重篤性が見直され，重篤となった。

表 2.7.6.10-20　　血管閉塞性事象の発現例数及び発現率（AP24534-12-301 試験）

		Ponatinib (N = 154)			Imatinib (N = 152)		
Preferred Term	**基本語**	**Grade 1, 2 n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**	**Total * n (%)**	**Grade 1, 2 n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**	**Total * n (%)**
Number of Patients With at Least 1 Treatment-Emergent Vascular Occlusive Event		6 (3.9)	7 (4.5)	13 (8.4)	4 (2.6)	3 (2.0)	7 (4.6)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.6)
Cardiac discomfort	心不快感	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Dysarthria	構語障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Intermittent claudication	間欠性跛行	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	低酸素性虚血性脳症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Table 14.3.33. Data extraction date: [redacted].＞

N,n=number of patients

Note: AEs were coded using MedDRA V16.0. Percentages were based on the number of patients in each treatment group. Only TEAEs with a start date on or after the first dose of study drug were reported. Patients with multiple occurrences of the same Preferred Term were counted once at the maximum severity level.

a: Includes records with missing toxicity grade.

表 2.7.6.10-21　重篤な血管閉塞性事象の発現例数及び発現率（AP24534-12-301 試験）

Preferred Term	基本語	Ponatinib (N = 154)			Imatinib (N = 152)		
		Grade 1, 2 n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Total * n (%)	Grade 1, 2 n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Total * n (%)
Number of Patients With at Least 1 Serious Treatment-Emergent Vascular Occlusive Event		6 (3.9)	5 (3.2)	11 (7.1)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Dysarthria	構語障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	低酸素性虚血性脳症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Table 14.3.33.1. Data extraction date: [redacted].＞

N,n=number of patients

Note: AEs were coded using MedDRA V16.0. Percentages were based on the number of patients in each treatment group. Only TEAEs with a start date on or after the first dose of study drug were reported. Patients with multiple occurrences of the same Preferred Term were counted once at the maximum severity level.

a　Includes records with missing toxicity grade.

(5)　臨床検査

臨床検査値のベースラインからベースライン後の最悪値への CTCAE グレードのシフトを表 2.7.6.10-22 に示す。血液学的検査では，血小板数減少及びヘモグロビン減少のグレードが悪化した被験者の割合はポナチニブ群とイマチニブ群で同程度であった。好中球絶対数減少のグレードが悪化した被験者の割合は，ポナチニブ群で 21.4%，イマチニブ群で 43.4%であり，イマチニブ群の方が高かった。グレード 3 又は 4 へ悪化した被験者の割合は，好中球絶対数減少（ポナチニブ群 4.5%，イマチニブ群 11.8%），リンパ球数減少（ポナチニブ群 3.3%[a]，イマチニブ群 9.2%）及び白血球数減少（ポナチニブ群 2.6%，イマチニブ群 10.5%）ではイマチニブ群の方が高く，血小板数減少（ポナチニブ群 11.7%，イマチニブ群 5.3%）ではポナチニブ群の方が高かった。

ヘモグロビン減少のグレード 3 又は 4 へ悪化した被験者の割合は，ポナチニブ群で 1.9%，イマ

[a]訳者注：表 2.7.6.10-22 では 3.2%

チニブ群で 1.3%であり，同程度であった。リパーゼ増加（ポナチニブ群 23.7%[b]，イマチニブ群 3.9%）及びアミラーゼ増加（ポナチニブ群 2.6%，イマチニブ群 0%）のグレード 3 又は 4 へ悪化した被験者の割合は，ポナチニブ群の方が高かった。ALT 増加及び AST 増加の発現率は，ポナチニブ群の方が高く，ALT 増加はポナチニブ群 40.3%，イマチニブ群 16.4%，AST 増加はポナチニブ群 29.9%，イマチニブ群 15.1%であった。リン減少のグレード 3 又は 4 へ悪化した被験者の割合は，ポナチニブ群で 5.8%，イマチニブ群で 13.8%であり，イマチニブ群の方が高かった。その他の臨床検査値の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は，両投与群で同程度又はグレード 3 又は 4 へ悪化した被験者の割合が低かった。

[b]訳者注：表 2.7.6.10-22 では 24.0%

表 2.7.6.10-22　臨床検査値の CTCAE グレードのベースラインからベースライン後の最悪値へのシフト（安全性解析対象集団，AP24534-12-301 試験）

Laboratory Test		Ponatinib (N=154)		Imatinib (N=152)	
		Any worsening n (%)	Worsening to grade 3 or 4 n (%)	Any worsening n (%)	Worsening to grade 3 or 4 n (%)
Hematology	Platelets decreased	82 (53.2)	18 (11.7)	74 (48.7)	8 (5.3)
	Hemoglobin decreased	44 (28.6)	3 (1.9)	53 (34.9)	2 (1.3)
	ANC decreased	33 (21.4)	7 (4.5)	66 (43.4)	17 (11.8)
	Lymphocytes decreased	51 (33.1)	5 (3.2)	92 (60.5)	14 (9.2)
	WBC decreased	45 (29.2)	4 (2.6)	85 (55.9)	15 (10.5)
Biochemistry	Albumin decreased	23 (14.9)	1 (0.6)	15 (9.9)	0
	Alkaline phosphatase increased	48 (31.2)	0	45 (29.6)	0
	ALT (SGPT) increased	62 (40.3)	11 (7.1)	25 (16.4)	2 (1.3)
	Amylase increased	42 (27.3)	4 (2.6)	16 (10.5)	0
	AST (SGOT) increased	46 (29.9)	7 (4.5)	23 (15.1)	2 (1.3)
	Bicarbonate decreased	25 (16.2)	0	22 (14.5)	0
	Bilirubin increased	20 (13.0)	1 (0.6)	16 (10.5)	0
	Calcium decreased	37 (24.0)	0	51 (33.6)	1 (0.7)
	Calcium increased	12 (7.8)	0	2 (1.3)	0
	Creatinine increased	8 (5.2)	0	24 (15.8)	1 (0.7)
	Glucose decreased	16 (10.4)	2 (1.3)	8 (5.3)	1 (0.7)
	Glucose increased	57 (37.0)	4 (2.6)	45 (29.6)	1 (0.7)
	Lipase increased	83 (53.9)	37 (24.0)	36 (23.7)	6 (3.9)
	Phosphorus decreased	32 (20.8)	9 (5.8)	73 (48.0)	21 (13.8)
	Potassium decreased	11 (7.1)	0	15 (9.9)	0
	Potassium increased	16 (10.4)	1 (0.6)	8 (5.3)	0
	Sodium decreased	29 (18.8)	4 (2.6)	16 (10.5)	1 (0.7)
	Sodium increased	3 (1.9)	0	1 (0.7)	0
	Triglycerides increased	22 (14.3)	0	20 (13.2)	0

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Table 14.3.17. Data extraction date: [redacted].＞

ALT = alanine aminotransferase, ANC = absolute neutrophil count, AST = aspartate aminotransferase, N,n=number of patients, SGOT=serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGPT=serum glutamic pyruvic transaminase, WBC=white blood cell count.

Note: All percentages are based on the number of patients treated.

ベースライン後の肝機能検査の結果を表 2.7.6.10-23 に示す。

肝酵素（AST，ALT，ビリルビン，アルカリホスファターゼ）の増加は，イマチニブ群に比べてポナチニブ群で多かった。いずれの投与群でも，Hy's Law の基準に合致した被験者はいなかった。

表 2.7.6.10-23　　ベースライン後の肝機能検査（AP24534-12-301 試験）

Post-Baseline Elevation	Ponatinib (N=154) n (%)	Imatinib (N=152) n (%)
Alanine Aminotransferases (ALT)	152	146
≥ 3 x ULN	7 (4.6)	2 (1.4)
≥ 5 x ULN	8 (5.3)	1 (0.7)
≥ 10 x ULN	4 (2.6)	1 (0.7)
≥ 20 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
Aspartate Aminotransferase (AST)	150	146
≥ 3 x ULN	4 (2.7)	3 (2.1)
≥ 5 x ULN	6 (4.0)	1 (0.7)
≥ 10 x ULN	1 (0.7)	0 (0.0)
≥ 20 x ULN	0 (0.0)	1 (0.7)
ALT or AST	152	146
≥ 3 x ULN	8 (5.3)	3 (2.1)
≥ 5 x ULN	7 (4.6)	2 (1.4)
≥ 10 x ULN	5 (3.3)	0 (0.0)
≥ 20 x ULN	0 (0.0)	1 (0.7)
Total Bilirubin (TBL)	153	146
>1 x ULN	17 (11.1)	16 (11.0)
>2 x ULN	4 (2.6)	0 (0.0)
Alkaline Phosphatase (ALP)	152	146
>1.5 x ULN	29 (19.1)	16 (11.0)
ALT and TBL	152	146
ALT >3 x ULN + TBL >1.5 x ULN	2 (1.3)	0 (0.0)
ALT >3 x ULN + TBL >2 x ULN	2 (1.3)	0 (0.0)
AST and TBL	150	146
AST >3 x ULN + TBL >1.5 x ULN	2 (1.3)	0 (0.0)
AST >3 x ULN + TBL >2 x ULN	2 (1.3)	0 (0.0)
Hy's Law: ALT, ALP and TBL	152	146
ALT >3 x ULN + ALP <2 x ULN + TBL ≥2 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
Hy's Law: AST, ALP and TBL	150	146
AST >3 x ULN + ALP <2 x ULN + TBL ≥2 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)

＜AP24534-12-301 CSR Corrigendum, Table 14.3.20. Data extraction date: [redacted].＞

ALP=alkaline phosphatase, ALT=alanine aminotransferase, AST=aspartate aminotransferase, N,n=number of patients, TBL=total bilirubin, ULN=upper limit of normal

Note: In the summary of any single test, a patients was counted in the highest possible category only. In the summary of ALT and AST tests, a patients was counted in the highest possible category regardless of the tests. In any concurrent shift summary of multiple tests, a patient was counted if having all the specified shifts, and a patient was only counted in the highest possible category in case of multiple specified shifts for a particular test.

(6)　バイタルサイン/心機能評価

(a)　血圧

ベースライン時に収縮期血圧が CTCAE グレード 2 以上であった被験者の割合は，ポナチニブ

群で 18.2%，イマチニブ群で 9.9%であり，ポナチニブ群の方が高かった。ベースライン時に拡張期血圧が CTCAE グレード 2 であった被験者の割合は，ポナチニブ群で 5.2%，イマチニブ群で 3.9%であり，両投与群で同程度であった。ベースラインからベースライン後の最大値の変化量の中央値はポナチニブ群の方がイマチニブ群に比べわずかに大きく，収縮期血圧はポナチニブ群で 15 mmHg，イマチニブ群で 10 mmHg，拡張期血圧はポナチニブ群で 10 mmHg，イマチニブ群で 6 mmHg であった。収縮期血圧がベースラインから最悪値で CTCAE グレード 1 つ以上の悪化がみられた被験者の割合は，ポナチニブ群では 65.1%（99/152 例），イマチニブ群では 49.0%（74/151 例）であった。拡張期血圧がベースラインから最悪値で CTCAE グレード 1 つ以上の悪化がみられた被験者は，ポナチニブ群では 56.6%（86/152 例），イマチニブ群では 37.1%（56/151 例）であった（AP24534-12-301 試験 CSR　Corrigendum, Table 14.3.19）。

治験責任医師により TEAE として報告された高血圧の発現率は，ポナチニブ群で 18%，イマチニブ群で 2%であり，ポナチニブ群の方が高かった（表 2.7.6.10-13）。測定値による血圧上昇と TEAE の血圧上昇の違いの理由として，連続的な血圧上昇が治験責任医師により TEAE と判断され，一時的な血圧上昇は臨床的に重要とはみなされなかったことが考えられる。

(b)　心電図検査

ポナチニブ群における QTcF のベースラインから最悪値の変化量の平均値は 2.3 msec（90%CI：-1.15～5.65）であり，10 msec の大きな変化量は除外した。イマチニブ群における QTcF のベースラインから最悪値の変化量の平均値は 12.2 msec（90%CI：3.39～20.99）であった。外れ値の頻度は両投与群で同程度であったが，ポナチニブ群でより頻繁に認められた。30 msec を上回る変化量がみられたのは，ポナチニブ群 13 例，イマチニブ群 10 例であった。ポナチニブ群 3 例及びイマチニブ群 3 例では，60 msec 以上の変化量が認められた（AP24534-12-301 試験 CSR　Corrigendum, Table 14.3.41）。

(c)　心エコー検査

心エコーの結果は両投与群で同様であった。ポナチニブ群の 1 例で駆出率がベースラインから 20%以上減少した（AP24534-12-301 試験 CSR　Corrigendum, Table 14.3.39）。

2.7.6.10.3.3　薬物動態/薬力学

全体として，治験が早期中止したこと，各評価時点で検体が得られた被験者数が少数であったこと及び一部ではトラフ濃度がみられる時期を逸脱する値をトラフ濃度に用いたため，薬物動態（PK）解析から得られる結論は限られている。

MMR 到達はより高いトラフ濃度に関連していると考えられる。投与サイクルとトラフ濃度の間にはいくつかの交絡要因があり，サイクル 3 以後，トラフ濃度が低三分位に分布することがほとんどない被験者では，MMR 到達率が高かった。時間を含めた混合モデル解析では，濃度及び濃度の対数変換値の依存性はみられなかった。しかし，多くの被験者では経時的に奏効がみられ，転写レベルが減少した（サイクルごとに対数変換値が約 1/2 に減少，$p < 0.0001$）ことから，ポナチニブは転写レベルの減少により高い有効性を示すことが示唆された。

骨髄評価を実施し，血漿中濃度測定用検体が得られた被験者集団では CCyR 率は高かった。ト

ラフ濃度データが得られた範囲では，MCyR 率又は CCyR 率とトラフ濃度の間に関連は認められなかった。

トラフ濃度の中央値が高値であることと，末梢血管事象，リパーゼ増加及び高トリグリセリド血症等の発現との間に一部関連が認められた。好中球減少症の発現被験者でトラフ濃度が低値の傾向がみられたが，これは減量による可能性が考えられた。

2.7.6.10.4　結論

CP-CML と新たに診断された患者を対象としてポナチニブ及びイマチニブを比較検討する無作為化第 III 相試験である本試験は，試験対象被験者においてポナチニブのイマチニブに対する優越性を評価するために実施した。本試験は早期に中止されたため，事前に規定した解析計画に従った評価項目の正式な評価は実施できなかった。

しかし，3, 6, 9 ヵ月までの MMR 率，12 ヵ月までのすべての評価時点における MR4 率（$BCR\text{-}ABL^{IS}$ が 0.01%以下の被験者の割合）及び MR4.5 率（$BCR\text{-}ABL^{IS}$ が 0.0032%以下の被験者の割合）並びに 6 ヵ月までの CCyR 率について，ポナチニブ群ではイマチニブ群に比べ統計学的に有意に高い奏効率が得られた。ポナチニブ群では，9 ヵ月目の評価を実施した被験者の 32%で MR4.5 のレベルの奏効が得られたのに対し，イマチニブ群では MR4.5 に到達した被験者はいなかった。3 ヵ月目までに $BCR\text{-}ABL^{IS}$ 比 10%未満を達成できなかった被験者の割合は，ポナチニブ群で 6%であったのに対し，イマチニブ群では 33%であった（$p < 0.001$）。これらの有効性評価項目の結果は，全生存率にも強く関連することが示されている（Marin et al, 2012; NCCN Guidelines Version 1.2014; Baccarani et al, 2013）。

重症度が高度の TEAE 又は重篤な TEAE の発現率はポナチニブ群の方が高かった。有害事象のために減量，投与中断又は投与中止となった被験者の割合もポナチニブ群の方が高かった。血管閉塞性事象，膵炎，腹痛，発疹，肝酵素増加及び有害事象として報告された高血圧の発現率はポナチニブ群の方が高く，筋痙縮，悪心及び眼窩周囲浮腫の発現率はイマチニブ群の方が高かった。さらに，ポナチニブ群の方が有害事象による用量調節又は投与中止並びに血管閉塞性事象の発現が多かった。

本試験の結果から，CP-CML に新たに診断された患者において，限られた有効性データではあるが，本試験で用いた開始用量でのポナチニブの有効性がイマチニブよりも優れている予備的なエビデンスが得られた。しかし，本試験で用いた開始用量でのポナチニブ投与は，イマチニブ投与に比べて毒性が高いことも示唆された。

2.7.6.11　難治性又は進行性の慢性骨髄性白血病（CML）及びその他の血液悪性疾患を有する患者を対象とした用量漸増試験（外国人：AP24534-07-101 試験，添付資料番号 5.3.5.2-2）

難治性又は進行性の CML 及びその他の血液悪性疾患を有する患者を対象に，ポナチニブ 1 日 1 回経口投与の安全性，忍容性及び最大耐量を検討した。方法を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1　　試験方法の概略（AP24534-07-101 試験）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>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</td></tr>
<tr><td>治験の目的</td><td>主要目的
• 難治性又は進行性 CML 及び他の血液悪性腫瘍を有する患者を対象として，AP24534（ポナチニブ）1 日 1 回経口投与の最大耐量（MTD）又は推奨用量を決定する
副次目的
• ポナチニブの安全性，抗白血病効果，薬物動態（PK），薬力学的（PD）活性，ファーマコジェノミクスマーカーを評価する</td></tr>
<tr><td>治験方法</td><td>本試験は，単一群，非盲検，段階的，3+3 デザインを用いた用量漸増試験である。各コホートに 3 例以上の被験者を組み入れた。用量コホートを以下に示す。

<table>
<tr><th>Cohort Number</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th></tr>
<tr><td>Dose Level</td><td>2 mg</td><td>4 mg</td><td>8 mg</td><td>15 mg</td><td>30 mg</td><td>60 mg</td><td>45 mg</td><td>45 mg</td><td>45 mg (AML)</td><td>60 mg</td></tr>
<tr><td>Dosage Form[a]</td><td>Caps</td><td>Caps</td><td>Caps</td><td>Caps</td><td>Caps</td><td>Caps</td><td>Caps</td><td>Tabs</td><td>Tabs</td><td>Tabs</td></tr>
<tr><td>Number of Patients</td><td>N=3</td><td>N=6</td><td>N=7</td><td>N=8</td><td>N=7</td><td>N=13</td><td>N=13</td><td>N=6</td><td>N=12</td><td>N=6</td></tr>
</table>
＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 14.1.1 Data extraction date: [redacted]＞
AML=acute myeloid leukemia, Caps=capsules, Tabs=tablets.
a Over the course of the study, patients transitioned from capsule to tablet dosage form.

各コホートの開始用量は用量漸増計画に従い 60 mg/日までとした。グレード 3 以上の治験薬と関連のある有害事象が発現した場合は減量した。サイクル 1 の初回投与後 14 日間は血液学的毒性による用量の変更は不可とした。忍容できない有害事象又は病勢進行が認められない限り，少なくとも 1 サイクル（28 日間）のポナチニブ投与を受けた。忍容性が認められ病勢進行が認められない限り，以降のサイクルも継続した。疾患の評価は，被験者の悪性疾患のタイプごとの基準に従って，規定されたスケジュールにより実施した。</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>再発性又は標準治療に対する難治性及び/又は利用又は認容可能な標準治療のない以下の進行性血液悪性腫瘍を有する患者。
CML，骨髄増殖性疾患，急性骨髄性白血病（AML），BCR-ABL 変異を有する急性リンパ性白血病（ALL），骨髄異形成症候群（MDS），リンパ腫，多発性骨髄腫（MM），慢性リンパ性白血病（CLL）</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>• 計画時組み入れ被験者：約 50 例
• 治験実施計画書 Amdendment 6.0（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）：目標組み入れ被験者数約 100 例
• 解析時組み入れ被験者（データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）：81 例</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>主な選択基準
• 再発性又は標準治療に対する難治性及び/又は利用又は認容可能な標準治療のない血液悪性腫瘍を有する年齢 18 歳以上の男性又は女性
• 一般状態［Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）］が 2 以下，3 ヵ月以上の生存が可能であると判断された者
• 腎機能，肝機能及び心機能に異常が認められない者</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>主な除外基準
• 試験参加前 21 日以内（ニトロソウレア又はマイトマイシン C による治療は 42 日以内）に細胞障害性化学療法又は放射線療法を受けた者，28 日以上前の前治療薬に起因する有害事象(脱毛症を除く)から回復していない者[National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）ver.3.0 でグレード 2 以上]
• ポナチニブ初回投与前 14 日以内に治験薬の投与を受けた者
• 過去 3 年以内に他の原発性悪性腫瘍と診断された者（非黒色腫皮膚がん，子宮頸部上皮がんを除く）
• 登録前 90 日以内に自家又は同種幹細胞移植を受けた者，移植片対宿主病（GVHD）の持続又は免疫抑制療法を必要とする GVHD のエビデンスが認められる者
• 重大でコントロール不能な心疾患，コントロール不能な高血圧症，又は他のコントロール不能な合併症を有する者
• 妊婦，ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往歴がある者，患者の安全確保又は本治験薬の安全性評価が困難になる可能性がある疾患に罹患している又は症状が認められると治験責任医師が判断した者</td></tr>
<tr><td>治験薬，用量及び投与方法，ロット番号</td><td>治験薬及びロット（バッチ）番号：
ポナチニブは 1 日 1 回経口投与とし，2，5，15 mg のカプセル剤又は 15，45 mg の錠剤として提供することとした。本試験で使用した治験薬の詳細を以下に示す。

<table>
<tr><th>治験薬</th><th>バッチ番号/使用期限</th><th>含量/剤型</th></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>13202.001A/[redacted]</td><td>5 mg カプセル剤</td></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>13202.002A/[redacted]</td><td>5 mg カプセル剤</td></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>13202.003A/[redacted]</td><td>5 mg カプセル剤</td></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>13206.001/[redacted]</td><td>2 mg カプセル剤</td></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>13206.002A/[redacted]</td><td>2 mg カプセル剤</td></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>13206.004A/[redacted]</td><td>2 mg カプセル剤</td></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>13209.001/[redacted]</td><td>5 mg カプセル剤</td></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>090058/[redacted]</td><td>15 mg カプセル剤</td></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>090069/[redacted]</td><td>15 mg カプセル剤</td></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>100003/[redacted]</td><td>15 mg 錠剤</td></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>100022/[redacted]</td><td>15 mg 錠剤</td></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>100041/[redacted]</td><td>15 mg 錠剤</td></tr>
<tr><td>ポナチニブ</td><td>4000649/[redacted]</td><td>15 mg 錠剤</td></tr>
</table>
＜AP24534-07-101 CSR Update, Section 2 Data extraction date: [redacted]＞

用量及び投与方法：
ポナチニブは 1 日 1 回経口投与，28 日間を 1 サイクルとした。用量漸増計画に従い個々の被験者の用量を決定した。開始用量は 2 mg，1 日 1 回投与とした。減量を要する又は用量漸増を可とする十分な情報を得るまでは，組み入れられた用量コホートの用量での投与を継続した。忍容できない治験薬と関連のある有害事象又は病勢の進行が認められない限り，被験者は少なくとも 1 サイクルの治験薬の投与を受け，以降のサイクルはいずれかの中止基準に合致するまで投与を継続した。28 日間のサイクル間に休薬期間は設定しなかった。
開始用量は 2 mg であった。初回投与は医療機関での観察下で実施し，初回投与以降は自宅で自己投与した。被験者は，軽食摂取の約 2 時間後に所定の数のカプセル剤又は錠剤を水と共に服用し，投与後 2 時間は水以外の飲食を禁止した。飲み忘れた場合，その分の薬剤の服用は不可とした。治験薬は毎日ほぼ同じ時刻に服用した。

減量：</td></tr>
</table>

項目	内容
	有害事象の処置のための減量を可とした。血管閉塞性事象がみられ，血管閉塞性事象のリスクと用量強度との関連が指摘されたことから，2013 年 10 月に有害事象により減量していないすべての被験者で減量が推奨された。試験を継続中の被験者に対して Ariad 社により以下の減量が推奨された。 • 細胞遺伝学的大奏効（MCyR）に到達した慢性期（CP）-CML 患者では，治験責任医師の判断でベネフィットーリスクを評価し，より高用量での投与が必要と判断される場合を除き，ポナチニブ 15 mg 1 日 1 回投与への減量を検討する。 • MCyR に到達していないすべての CP-CML 患者では，治験責任医師の判断でベネフィットーリスクを評価し，より高用量での投与が必要と判断される場合を除き，ポナチニブ 30 mg 1 日 1 回投与への減量を検討する。 • 進行期白血病患者［移行期（AP）-CML，急性転化期（BP）-CML 及び Ph+ ALL 患者］では，治験責任医師の判断でベネフィットーリスクを評価し，より高用量での投与が必要と判断される場合を除き，ポナチニブ 30 mg 1 日 1 回投与への減量を検討する。 増量： あらかじめ決められた用量漸増計画に従い，高用量への増量を可とした。被験者内での増量は，治験責任医師と治験依頼者との間で協議し決定した。低用量コホートの被験者は，以下の場合は，より高用量への増量を可とした。 • 1 サイクル以上の投与で用量制限毒性（DLT）の発現がなく，現在の用量で忍容性が認められた場合 • 次用量レベルが MTD を超えない場合 上記の基準に合致する場合は，用量漸増を可とした。被験者内での増量による安全性の結果は MTD の決定に使用しなかった。
治療期間	28 日間を 1 サイクルとした。用量漸増計画（AP24534-07-101 試験　治験実施計画書 13.4 項）に従い，個々の被験者の用量を決定した。減量を要するまで又は用量漸増を可とする十分な情報を得るまでは，組み入れられた用量コホートの用量での投与を継続した。忍容できない治験薬と関連のある有害事象又は病勢の進行が認められない限り，被験者は少なくとも 1 サイクルの治験薬の投与を受け，以降のサイクルは中止基準に合致するまで投与を継続した。推奨用量決定後，AML 患者 12 例が 45 mg コホートに組み入れられた。 特に規定されない限り（AP24534-07-101 試験　治験実施計画書 8 項），サイクル 1 で実施した検査方法を，後のサイクルでも繰り返すこととした。被験者の適格性を確認するためのスクリーニング検査は，骨髄穿刺（28 日以内）及び妊娠検査（7 日以内）を除き，治験薬の初回投与前 21 日以内に実施した。検体採取又はその他の手順は，実施スケジュールに特に記載がない限り（AP24534-07-101 試験　治験実施計画書 8 項），試験スケジュールにおける実施日の 3 日以内に行うこととした。サイクル終了時の 28 日目の手順/臨床検査は，特に規定がない限り，次サイクルの 1 日目に実施した。主要評価項目及び副次評価項目の評価に必要な検査には，特別な注意が払われた。 投与終了時来院の手順は，最後の治験薬投与後又は患者/治験責任医師による投与終了決定後のどちらか遅い方の 2 週間（14 日）以内に実施した。追跡調査来院は最後の治験薬投与後約 30 日（21 日以降，42 日以内）に実施した。 用量漸増計画： 無効用量での曝露及び/又は毒性用量での曝露を最小限にするため，本試験はコホートへの被験者の追加登録を可する 3+3 デザインを使用した。サイクル 1 の投与開始後 14 日間は，血液学的毒性による用量の変更は不可とした。開始用量である 2 mg 1 日 1 回は，非臨床試験の結果に基づき選択した。1 コホート 3 例以上の被験者がサイクル 1 を完了後，治験責任医師と治験依頼者で協議し，DLT を含む安全性に関する事象を評価した。次用量を開始する前又は MTD に達するまでこれらの検討を行った。安全性確保又は評価可能な被験者数を得るために，被験者の追加登録（各用量コホート最大 12 例）を可とした。用量漸増計画の詳細を以下に示す。 • 100%の増量は，治験薬と関連のある有害事象の発現がない場合，1 コホート 3 例又は 3 例以上に発現した有害事象がグレード 1 のみの場合，又は治験薬に起因するグレード 1 以上の有害事象の発現がない場合に行う。 • 40%の増量は，1 コホート 3 例又は 3 例以上に発現した有害事象がグレード 2 のみ，

項目		内容
		又は治験薬に起因するグレード 2 以上の有害事象の発現がない場合に行う。 • 20%の増量は，3 例以上にグレード 3 の有害事象が発現し，MTD に達していない場合に行う。 15 mg を超える用量は 5 mg 単位に切り上げた。最小限の毒性に基づいた期待される用量の漸増は，2，4，8，15，30，60 mg の順に進めることとした。
評価項目	有効性評価項目	予備的な抗白血病効果の評価は，2 サイクルごとにそれぞれ特異的な血液悪性腫瘍で確立され，公表されている基準に従い実施した。CML 患者及び Ph+ ALL 患者における血液学的奏効，細胞遺伝学的奏効及び分子遺伝学的奏効は標準的な基準を用いて評価した。有効性主要評価は, CP-CML 患者では MCyR であり, AP-CML, BP-CML 及び Ph+ ALL 患者では血液学的大奏効（MaHR）であった。
	安全性評価項目	有害事象（NCI CTCAE ver.3.0 に従いグレードを分類），理学的検査，臨床検査，心機能検査及び interim histories 少なくとも 3 例の評価可能な被験者のうち DLT の発現が 1 例以下であるときの最高用量を MTD と定義した。評価可能な被験者は，有害事象により投与しなかった場合を除き，サイクル 1 で計画した投与量の 75%以上の投与を受けた被験者とした。 本試験では, 以下の有害事象は MTD 決定のために考慮される DLT であると判断された。 • 適切な対症療法にもかかわらず 3 日を超えて持続するグレード 3 以上の非血液学的有害事象。ただし，自己管理又は医学的に管理可能な毒性（悪心，嘔吐，疲労，電解質異常，過敏症反応など），脱毛症は除く。 • 未投与 : サイクル 1 で, 有害事象のために計画した 28 日間のうちの 25%を超えて, ポナチニブの投与がなかった場合。 • 発熱性好中球減少症（101ºF 超の体温上昇と同時に絶対好中球数が 500/μL を下回る場合）。ただし，好中球減少症は，後述のように原疾患である急性白血病との関連がない場合と定義した。 • 血液学的毒性：慢性疾患（CLL）及び急性疾患（AML，ALL，CML）で異なる血液学的な DLT の定義を使用した。 o 慢性白血病（CLL，MM）の血液学的な DLT は，ベースライン時の血小板数が≥75×10^9/L 及び好中球数が≥2.0×10^9/L でグレード 4 の血球減少症が発現する場合。ベースライン時の血小板数又は好中球数が低値でベースライン値の 75%未満の値が 28 日間持続する場合。 o 急性白血病（ALL，AML，CML，Ph+ ALL）の血液学的な DLT は，治験責任医師が原疾患との関連がないと判定したグレード 4 の血球減少症が 28 日を超えて発現する場合。また，骨髄検査で細胞密度が 5%未満の場合。
	その他の評価項目	薬物動態： ポナチニブの薬物動態（PK）を評価するため血液検体を採取した。PK パラメータとして最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）, 最高血漿中濃度（C_{max}）, 濃度時間曲線下面積（AUC）, 消失半減期（$t_{1/2}$）を算出した。 薬力学： CML 患者及び Ph+ ALL 患者では, ポナチニブの PD 活性をベースライン及びサイクル 1 の複数時点の末梢血単核細胞（PBMC）中の総 Crk-like protein（CRKL）に対するリン酸化 CRKL（pCRKL）の相対的レベルを評価して検討した。
統計手法	統計及び解析計画	解析対象集団： DLT 評価可能集団には，投与に関連した毒性により投与しなかった場合を除いて，サイクル 1 で計画した 75%以上の投与を受けた被験者を含めた。 安全性解析対象集団には，治験薬を 1 回以上投与された全被験者を含めた。 抗白血病効果データ解析は，フィラデルフィア染色体陽性（Ph+）患者（65 例）で実施した。有効性の解析は，CP-CML，AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL の病期ごとに実施し，必要に応じて Ph+白血病の進行期（AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL）でまとめて実施した。 有効性解析： 抗白血病効果（血液学的奏効，細胞遺伝学的奏効，分子遺伝学的奏効）は，各被験者の疾患の適切な反応基準に従い，その奏効度，到達期間及び持続期間の要約表を示した。 安全性解析： 発現率，重症度，重篤な有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象の種類，並び

項目		内容
		に理学的検査，バイタルサイン及び臨床検査の臨床的に重要な変化により安全性を評価した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.16.0 を用いて報告用語を読み替え，治験薬との因果関係（「関連があるかもしれない（possibly）」、「おそらく関連あり（probably）」、「明らかに関連あり（definitely）」）別及び重症度別に示した。また，被験者ごとの一覧を作成した。有害事象の事象名は MedDRA/J ver.16.0 を用いて和訳した。動脈及び静脈の閉塞性事象を血管閉塞性事象（血栓及び虚血性有害事象）に含め，動脈の血管閉塞性事象は影響を受けた器官により，心血管，脳血管又は末梢血管の閉塞性事象に分類される。400 以上の基本語を含めた広範な検索方法に基づき血管閉塞性事象を特定した。 他の TKI で QT 延長が認められているため，心電図に対するポナチニブの影響を検討した。選択基準にスクリーニング時に QTc が 450 msec 未満と設定し，また，治験実施計画書で，QT 延長を引き起こすことが知られている薬剤の併用を禁止した。詳細は Clinical Cardiac Report（AP24534-07-101 試験　治験の総括報告書（CSR）Update Appendix 16.1.15）に示す。 PK 解析： PK パラメータは，適切なモデルを用いて算出した。個々の PK パラメータは標準的な非線形モデル（コンピュータソフトウェア）を用いて算出した。 PD 解析： PD マーカーの変化量及び PD パラメータを要約した。 ファーマコジェノミクス解析： ファーマコジェノミクス解析は，ポナチニブの抗白血病効果を白血病の遺伝子の状況［CML 患者及び Ph+ ALL 患者では BCR-ABL 変異解析，AML 患者では Fms 様チロシンキナーゼ-3（FLT3）変異解析］と関連づけることにより実施した。
	症例数の設定根拠	本試験の目的は進行性又は難治性の血液悪性腫瘍を有する患者を対象とした，ポナチニブの MTD，忍容性及び安全性の検討であった。本試験では統計学的な症例数の算出は行わなわず，統計学的考察ではなく臨床的検討に基づき症例数を設定した。
治験責任医師		[redacted]
治験実施医療機関		[redacted] 他，全 5 医療機関（米国）
公表文献		Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. N Engl J Med. 2012;367:2075-88.
治験期間		2008 年 6 月 5 日（最初の被験者の組み入れ日） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日） 試験の状況：実施中
開発のフェーズ		第 I 相

スクリーニング及びサイクル 1, サイクル 2, サイクル 3 以降の試験スケジュールを表 2.7.6.11-2, 表 2.7.6.11-3 及び表 2.7.6.11-4 に示す。

表 2.7.6.11-2　　スクリーニング及びサイクル 1 の検査・観察スケジュール
（AP25434-07-101 試験）

	スクリーニング[1]		サイクル 1												
	Day		サイクル 1 の Day												
手順	-21	-7 to 1	1	2	3	4	5	8	10	12	15	17	19	22	28
同意取得[2]	X														
既往歴/手術歴/人口統計学的特性[3]	X														
過去の癌治療/変異状況[4]	X														
バイタルサイン[5]	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
理学的検査[6]	X		X					X			X				
ECOG PS	X		X												
全血球計算と白血球分画[7]	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	
血清生化学的検査[8]	X		X					X			X			X	
プロトロンビン時間/部分トロンボプラスチン時間[9]	X		X												
アミラーゼ，リパーゼ，トリグリセリド[10]			X								X				
甲状腺機能検査[11]			X								X				
尿検査[12]	X		X												
12 誘導心電図[13]	X		X								X				
心筋トロポニン[14]			X								X				
心エコー[15]		X									X				
胸部 X 線[16]		X													
骨髄穿刺/生検/細胞遺伝学的奏効[17]		X													
妊娠検査（該当する場合）[18]	X														
血液学的奏効の評価[19]			X												
分子遺伝学的奏効評価用検体採取[20]			X												
薬力学的検査用検体採取[20]			X	X				X			X			X	
有害事象，併用薬	継続して実施														
薬物動態用検体採取[21]			X	X				X			X			X	
ファーマコジェノミクス評価用検体採取[22]			X												
疾患評価[23]	被験者の疾患に従って実施														

＜AP24534-07-101 CSR Update, Appendix 16.1.1 Attachment A clinical study protocol amendment 6. Data extraction date: [redacted]＞

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, PS=Performance Status

表 2.7.6.11-3　　サイクル 2 の検査・観察スケジュール（AP25434-07-101 試験）

	サイクル 2													
	サイクル 2 の Day													
手順	1	2	3	4	5	8	12	15	16	17	19	22	26	28
バイタルサイン [24]	X					X		X				X		
理学的検査 [24]	X													
ECOG PS	X													
全血球計算と白血球分画 [24]	X					X		X				X		
血清生化学的検査 [24]	X							X						
プロトロンビン時間/部分トロンボプラスチン時間 [24]	X													
アミラーゼ，リパーゼ，トリグリセリド [24]	X							X						
甲状腺機能検査 [24]	X													
尿検査 [24]	X													
心筋トロポニン [24]	X							X						
12 誘導心電図 [25]	X							X						
薬力学的検査用検体採取 [26]	X													
有害事象，併用薬	継続して実施													
薬物動態用検体採取 [27]	X	X	X											
血液学的奏効の評価 [28]	X													
疾患評価 [29]	被験者の疾患に従って実施													

＜AP24534-07-101 CSR Update, Appendix 16.1.1 Data extraction date: [redacted]＞

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, PS=Performance Status

表 2.7.6.11-4　　サイクル 3 以降の検査･観察スケジュール（AP25434-07-101 試験）

	サイクル 3 以降 [30]													
	各サイクルの Day													
手順	1	2	3	4	5	8	12	15	16	17	19	22	26	28
バイタルサイン [31]	X													
理学的検査 [31]	X													
ECOG PS	X													
全血球計算と白血球分画，血小板数 [31]	X					X[32]		X						
血清生化学検査 [31]	X							X[33]						
プロトロンビン時間/部分トロンボプラスチン時間 [31]	X[34]													
アミラーゼ，リパーゼ，トリグリセリド [31]	X[34]							X[33]						
甲状腺機能検査 [31]	X[34]													
尿検査 [31]	X[34]													
12 誘導心電図，心筋トロポニン [31]	X[34]													
心エコー[31]	X[34]													
骨髄穿刺/生検 [35]														X
血液学的奏効の評価 [36]	X													
分子遺伝学的奏効評価用検体採取 [37]	X													
疾患評価 [38]	被験者の疾患に従って実施													

＜AP24534-07-101 CSR Update, Appendix 16.1.1 Data extraction date: [redacted]＞

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, PS=Performance Status

表 2.7.6.11-2，表 2.7.6.11-3 及び表 2.7.6.11-4 のスケジュールに関する脚注

1　スクリーニング検査及び手順を用いて被験者の適格性を確認する。スクリーニング検査はサイクル 1 の 1 日目の治験薬の初回投与前 21 日以内に実施する。3 回連続測定心電図検査を除いて，サイクル 1 の 1 日目の前 7 日以内に心電図のスクリーニング検査を実施した場合は，サイクル 1 の 1 日目の心電図検査は不要とする。

2 患者の治療の一部である場合を除き，スクリーニングの手順を開始する前に，同意文書に患者の署名を得ることとする。

3 人口統計学的特性，既往歴及び手術歴を記録する。人口統計学的特性は，患者の年齢，性別及び人種（地域の法律や規制が許容する場合）を含む。

4 過去の治療歴は，患者が血液悪性腫瘍で受けた具体的な化学療法レジメン，レジメンの日付及びレジメンに対する最良効果を含む。幹細胞移植又は治験治療歴も記録する。標準治療に抵抗性又は不耐容であることを書面により確認する。
スクリーニング時, CML 患者又は Ph+ ALL 患者は既知の BCR-ABL 変異の状況及び既往を適切に記録することとした。AML 患者では，FLT3 変異の状況及び既往を記録することとした（ベースラインのファーマコジェノミクス/変異状況の評価については，脚注 22 を参照）。

5 バイタルサインは体温，脈拍数，呼吸数及び血圧（座位）を含む。バイタルサインは，サイクル 1 の 1 日目の治験薬の初回投与前をベースラインとし，以降，治験薬の投与前に実施する。

6 理学的検査を，治験薬の初回投与前 7 日以内，サイクル 1 の 1 日目の治験薬の初回投与前，投与終了時来院に実施することとした。理学的検査は患者の病歴と一致していることとした。患者に生じた関連所見に対して，理学的検査を別途指示することがある。ベースライン時の理学的検査結果及び臨床検査結果は患者の疾患評価に使用され, 疾患評価に相当するものとした（AP24534-07-101 試験 CSR Update　Appendix 16.1.1 Attachment A, 治験実施計画書 Amendment 6）。

7 全血球計算と白血球分画は，末梢血の総白血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，種類別の白血球分画（未熟細胞を含む）と定義した。採血は治験薬の投与前に実施することとした。サイクル 1 の 1 日目の治験薬の初回投与前又は治験薬の初回投与前 7 日以内に採血を実施することとした。

8 血液生化学検査は，空腹時又は非空腹時に採血した末梢血により以下の評価を行うこととした：ナトリウム，カリウム，クロール，重炭酸イオン（又は総二酸化炭素），血中尿素窒素，リン，アルブミン，クレアチニン，総ビリルビン（直接型及び間接型），AST，ALT，アルカリホスファターゼ，カルシウム。サイクル 1 の 1 日目の治験薬の初回投与前又は治験薬の初回投与前 7 日以内に採血を実施し，以降の採血は治験薬の投与前に実施することとした。

9 プロトロンビン時間は国際標準化比（INR）又は秒単位で示す。サイクル 1 の 1 日目の治験薬の初回投与前又は治験薬の初回投与前 7 日以内に採血を実施し，以降の採血は治験薬の投与前に実施することとした。

10 アミラーゼ，リパーゼ及びトリグリセリドは，サイクル 1 の 1 日目の治験薬の初回投与前又は治験薬の初回投与前 7 日以内をベースラインとし，以降の採血は治験薬の投与前に実施することとした。

11 甲状腺刺激ホルモン（TSH）評価用採血は，サイクル 1 の 1 日目の治験薬の初回投与前又は治験薬の初回投与前 7 日以内に実施し，以降の採血は治験薬の投与前に実施することとした。

12 採尿は，サイクル 1 の 1 日目の治験薬の初回投与前又は治験薬の初回投与前 7 日以内に実施し，以降の採尿は治験薬の投与前に実施することとした。

13 すべての心電図検査は [redacted] 提供の装置により 12 誘導心電図で行った。スクリーニング時の心電図検査は，治験薬投与前 21 日以内のスクリーニング期間内に実施することとした。サイクル 1 の 1 日目の治験薬の初回投与前は 3 回連続測定心電図検査を実施することとした。サイクル 1 の 15 日目の心電図検査（1 回）は治験薬の投与前に実施することとした。一貫性をもたせるために，QTc 間隔を算出するすべての計算に QTcF の方法を用いることとした。

14 心筋トロポニン測定用採血は，サイクル 1 の 1 日目及び 15 日目の治験薬の投与前に実施することとした。測定にはトロポニン I 又はトロポニン T を用いた。

15 心機能［左室駆出率（LVEF）］及び心臓弁の評価のために，初回投与前 7 日以内に心エコーを実施し，以降の検査は治験薬の投与前に実施することとした。心雑音又は他の所見がみられ，臨床的に適切な場合は連続心エコー及び/又は他の検査を実施することとした。

16 胸部 X 線検査は治験薬の初回投与前 7 日以内に実施することとした。

17 生検の有無にかかわらず骨髄穿刺は，治験薬の初回投与前 28 日以内に実施することとした。生検及び骨髄穿刺の結果は被験者の診断に基づき，被験者の反応の評価に必要な項目を一覧にすることとした。臨床的に適切な場合は，その他の時期に骨髄穿刺及び生検を実施することを認めた。骨髄穿刺又は生検の結果は，（計画されたものであるか否かにかかわらず）患者の症例報告書に記録することとした。CML 患者又は Ph+ ALL 患者では，骨髄検査に従来の分染法による細胞遺伝学的評価を行うこととした。細胞遺伝学的評価は，スクリーニング及び試験スケジュールの評価時期に実施することとした。

2.7.6 個々の試験のまとめ

18 妊娠検査は，β-HCG 検査とし，尿検査又は血清検査のいずれも可とした。妊娠の可能性がない被験者（男性又は子宮摘出後の女性）は，妊娠検査を実施する必要はない。この検査により，治験薬投与前に陰性であることを確認するため，治験薬の初回投与前 7 日以内に実施することとした。

19 CP-CML 患者は，各サイクルの 1 日目（28 日ごと）に血液学的奏効の評価を実施することとした。

20 分子遺伝学的奏効（BCR-ABL 転写物定量）の評価用検体及び薬力学評価（リン酸化 CRKL レベル）用検体は，CML 患者及び Ph+ ALL 患者で採取した。PD 用検体採取の時期は，治験実施計画書 Table 8-2 参照（AP24534-07-101 試験 CSR Update　Appendix 16.1.1）。分子遺伝学的奏効用検体採取の時期は，治験実施計画書 Table 8-3 参照（AP24534-07-101 試験 CSR Update Appendix 16.1.1）。分子遺伝学的奏効及び薬力学評価用検体は治験薬の初回投与前に採取することとした。

21 PK 用検体採取の時期は，治験実施計画書 Table 8-1 参照（AP24534-07-101 試験 CSR Update　Appendix 16.1.1）。投与 24 時間後の採血は，2 回目の投与前（サイクル 1 の 2 日目）に実施することとした。その他の情報は治験実施計画書参照（AP24534-07-101 試験 CSR Update　Appendix 16.1.1）。

22 すべての被験者からファーマコジェノミクス評価用の腫瘍検体（末梢血）を採取する。サイクル 1 の 1 日目の治験薬の初回投与前に検体を採取することとした。CML 患者及び Ph+ ALL 患者では，ポナチニブ投与開始前に BCR-ABL 変異状況の確認のために検体を使用する。AML 患者では，FLT3 変異の解析に検体を使用する。その他の情報は治験実施計画書参照（AP24534-07-101 試験 CSR Update　Appendix 16.1.1）。脚注 4 に示すとおり，Ph+患者又は FLT3 変異を有する AML 患者では，薬理遺伝学（変異）の既往を確認することとした。

23 疾患評価は，被験者の疾患に該当する標準的なガイドラインに従って実施することとした。CML 患者では，細胞遺伝学評価を伴う骨髄生検及び穿刺は，標準的なモニタリングに従い少なくとも 3 ヵ月ごとに実施することとした。また CP-CML 患者では，各サイクルの 1 日目に血液学的奏効の評価を実施することとした（脚注 19 参照）。

24 手順を実施し，検体採取は治験薬の投与前に実施することとした。

25 サイクル 2 の 1 日目の心電図検査は 3 回連続とし，治験薬投与前，投与 2，4 及び 6 時間後に実施することとした。以降の心電図検査（1 回）は治験薬の投与前に実施することとした。一貫性をもたせるために，QTc 間隔を算出するすべての計算に QTcF の方法を用いることとした。

26 薬力学評価（リン酸化 CRKL レベル）用検体は，CML 患者及び Ph+ ALL 患者で採取することとした。検体採取の時期は，治験実施計画書 Table 8-2 参照（AP24534-07-101 試験 CSR Update　Appendix 16.1.1）。

27 PK 用採血は，サイクル 2 の 1 日目の投与直前，投与 0.5，1，2，4，6，8，24 時間後に実施することとした。サイクル 2 の 2 日目は治験薬を投与せず，投与 24 時間後の採血を実施することとした。投与 48 時間後の採血は 3 日目の投与直前に実施することとした。

28 CP-CML 患者は血液学的奏効の評価を各サイクルの 1 日目（28 日ごと）に実施することとした。

29 疾患評価は，被験者の疾患に該当する標準的なガイドラインに従って実施することとした。CML 患者では，細胞遺伝学評価に伴う骨髄生検及び穿刺は，標準的なモニタリングに従い少なくとも 3 ヵ月ごとに実施することとした。また CP-CML 患者では，各サイクルの 1 日目に血液学的奏効の評価を実施することとした（脚注 28 参照）。

30 サイクル 12 完了後は，サイクル 3 以降のスケジュールの検査・観察項目を少なくとも 3 ヵ月ごとに実施することとした。

31 手順を実施し，検体採取は治験薬の投与前に実施することとした。

32 8 日目の全血球計算はサイクル 3 のみ実施することとした。

33 15 日目の血液生化学検査，アミラーゼ，リパーゼ，トリグリセリドはサイクル 3 及びサイクル 4 のみ実施することとした。

34 サイクル 5 からサイクル 9 までは，奇数のサイクルに実施し，その後は 3 ヵ月ごとに実施することとした。心エコー，連続心エコー及び/又はその他の検査は，被験者に心雑音又はその他の所見がみられ，臨床的に必要な場合は追加で実施することとした。

35 Ph+患者では，細胞遺伝学的評価に伴う骨髄穿刺（生検の有無は問わない）はサイクル 3 に実施し，その後は標準的なモニタリングに従い 3 ヵ月ごとに実施することとした。標準的ケアはその他の疾患でも実施することとした。生検及び穿刺の結果は被験者の診断に基づき，被験者の反応の評価に必要な項目を一覧にすることとした。定期的な骨髄生検は，予定来院日の 7 日以内に実施することとした。試験期間が 24 ヵ月以上の被験者では，骨髄評価を 6 ヵ月ごとに実施することとした（臨床的に適切な場合は追加で実施）。

36 CP-CML 患者は，各サイクルの 1 日目（28 日ごと）に血液学的奏効の評価を実施することとした。12 サイクル

以降は 3 ヵ月ごとに実施することとした。

37 分子遺伝学的奏効（BCR-ABL 転写物定量）の評価用検体は，サイクル 3 からサイクル 9 までは奇数のサイクルに実施，その後は 3 ヵ月ごとに実施することとした。検体採取は治験薬の投与前に実施することとした。

38 疾患評価は，被験者の疾患に該当する標準的なガイドラインに従って実施することとした。CML 患者では，細胞遺伝学評価を伴う骨髄生検及び穿刺は標準的なモニタリングに従い少なくとも 3 ヵ月ごとに実施することとした。CP-CML 患者では，各サイクルの 1 日目に血液学的奏効の評価は実施することとした（脚注 36 参照）。12 サイクル以降，疾患評価は少なくとも 3 ヵ月ごとに実施することとした。

2.7.6.11.1　症例の内訳

全被験者（81 例）の内訳を表 2.7.6.11-5 に示す。解析時点（データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で 24 例（29.6%）が投与を継続中であった。Ph+患者の追跡調査期間の中央値（範囲）は 144.6 週（2.1～257.1 週）であった（AP25434-07-101 試験 CSR Update　Figure 14.3.2）。投与継続中の被験者での追跡調査期間は，CP-CML 患者で 37.7 ヵ月（最小値）であった。

投与を中止した被験者は 57 例（70.4%）であった。死亡により中止した被験者は 11 例であり，最終治験薬投与後 30 日以内に死亡した被験者は 20 例であった（AP25434-07-101 試験 CSR Update Listing 16.4.3.1.5）。

表 2.7.6.11-5　　被験者の内訳（全被験者 81 例，AP25434-07-101 試験）

Disposition	Total Safety Patients N=81, n (%)
Ongoing treatment	24 (29.6)
Discontinued treatment	57 (70.4)
Primary Reason for Discontinuation of Treatment	
Progressive disease	15 (18.5)
Adverse event	18 (22.2)
Related to study drug	12 (14.8)
Death	11 (13.6)
Withdrawal by subject	3 (3.7)
Administrative decision	10 (12.3)

＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 14.1.1 Data extraction date: [redacted] ＞

2.7.6.11.2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

開始用量コホートごとの被験者の診断を表 2.7.6.11-6 に示す。安全性解析対象集団の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.11-7 に示す。年齢の中央値（範囲）は 55 歳（26～85 歳）であり，男性の割合は 54.3%であった。

全被験者は米国の実施医療機関で組み入れられた被験者であった。ECOG PS は，主に 0（39.5%）及び 1（48.1%）であった。初回診断からの期間の中央値（範囲）は，5.5 年（0.1～23.5 年）であった。

表 2.7.6.11-6　　コホートごとの被験者の診断（AP24534-07-101 試験）

Cohort Number	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**Total Patients**
Dose Level	**2 mg**	**4 mg**	**8 mg**	**15 mg**	**30 mg**	**60 mg**	**45 mg**	**45mg**	**45 mg AML**	**60 mg**	
Dosage form[a]	**Caps**	**Caps**	**Caps**	**Caps**	**Caps**	**Caps**	**Caps**	**Tabs**	**Tabs**	**Tabs**	
Number of Patients n (%)	**N=3**	**N=6**	**N=7**	**N=8**	**N=7**	**N=13**	**N=13**	**N=6**	**N=12**	**N=6**	**N=81**
CML	1 (33.0)	3 (50.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	7 (100.0)	12 (92.3)	12 (92.3)	6 (100.0)	0	4 (66.7)	60 (74.1)
CP-CML	0	3 (50.0)	0	7 (87.5)	5 (71.4)	11 (84.6)	10 (76.9)	4 (66.7)	0	3 (50.0)	43 (53.1)
AP-CML	1 (33.0)	0	5 (71.4)	1 (12.5)	0	0	2 (15.4)	0	0	0	9 (11.1)
BP-CML	0	0	2 (28.5)	0	2 (28.6)	1 (7.7)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	8 (9.9)
Ph+ ALL	1 (33.0)	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	2 (33.3)	5 (6.2)
AML	0	0	0	0	0	0	0	0	12 (100.0)	0	12 (14.8)
Other Hematologic Malignancies	1 (33.0)	3 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (4.9)

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

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AML=acute myeloid leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, caps=capsules, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, tabs=tablets.

a Over the course of the study, patients transitioned from capsule to tablet dosage form.

表 2.7.6.11-7　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）

Parameter	CP-CML N=43	AP-CML N=9	BP-CML N=8	Ph+ ALL N=5	AML N=12	Other Hematologic Malignancy N=4	Total Safety Population N=81
Age, years							
Median, (min-max)	55 (27, 85)	61 (42, 77)	50.5 (26, 73)	36 (27, 67)	48.5 (30, 72)	67 (61, 74)	55 (26, 85)
18-64 years, n (%)	28 (65.1)	5 (55.6)	6 (75.0)	4 (80.0)	11 (91.7)	1 (25.0)	55 (67.9)
≥ 65 years, n (%)	15 (34.9)	4 (44.4)	2 (25.0)	1 (20.0)	1 (8.3)	3 (75.0)	26 (32.1)
Gender, n (%)							
Male	21 (48.8)	6 (66.7)	5 (62.5)	5 (100.0)	6 (50.0)	1 (25.0)	44 (54.3)
Female	22 (51.2)	3 (33.3)	3 (37.5)	0	6 (50.0)	3 (75.0)	37 (45.7)
Race, n (%)							
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0
Asian	2 (4.7)	0	1 (12.5)	2 (40.0)	1 (8.3)	0	6 (7.4)
Black or African American	4 (9.3)	0	0	0	3 (25.0)	0	7 (8.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0
White	35 (81.4)	9 (100.0)	7 (87.5)	1 (20.0)	8 (66.7)	4 (100.0)	64 (79.0)
Other	0	0	0	2 (40.0)	0	0	4 (4.9)
Weight (kg)							
Mean (SD)	83.8 (19.37)	80.3 (12.62)	85.4 (19.61)	78.2 (22.36)	70.7(19.79)	78.2 (14.48)	81.0 (18.88)
Median	79.2	80.7	83.1	68.4	66.6	78.2	77.7
Min, Max	56.6, 124.8	62.1, 103.5	54.5, 116.7	64.2, 117.9	41.7, 102.8	60.6, 95.8	41.7, 124.8
BCR-ABL Mutations at Study Entry, n (%)							
No mutations	13 (30.2)	4 (44.4)	1 (12.5)	0	N/A	N/A	18 (27.7)[b]
Any mutations	27 (62.8)	4 (44.4)	6 (75.0)	5 (100.0)	N/A	N/A	42 (64.6)[b]
T315I[a]	12 (27.9)	1 (11.1)	2 (25.0)	4 (80.0)	N/A	N/A	19 (29.2)[b]
Other[a]	18 (41.9)	4 (44.4)	5 (62.5)	1 (20.0)	N/A	N/A	28 (43.1)[b]
No sequencing data	3 (7.0)	1 (11.1)	1 (12.5)	0	N/A	N/A	5 (7.7)[b]
Time since diagnosis to first dose, years							
Median (min-max)	6.6 (0.8-23.5)	6.7 (2.7-16.2)	6.5 (1.6-19.8)	1.2 (0.8-1.9)	1.0 (0.5-10.0)	4.5 (0.1-15.3)	5.5 (0.1-23.5)
Number of prior TKIs, n (%)							
1	1 (2.3)	0	3 (60.0)	3	N/A	N/A	4 (6.2)[b]
2	16 (37.2)	1 (11.1)	2 (25.0)	2 (40.0)	N/A	N/A	21 (32.3)[b]
≥3	26 (60.5)	8 (88.9)	6 (75.0)	0	N/A	N/A	40 (61.5)[b]
Exposure to approved TKIs[c], n (%)							
Imatinib	43 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	3 (60.0)	N/A	N/A	63 (96.9)[b]
Dasatinib	37 (86.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	4 (80.0)	N/A	N/A	58 (89.2)[b]
Nilotinib	24 (55.8)	7 (77.8)	5 (62.5)	0	N/A	N/A	36 (55.4)[b]
ECOG Performance Status, n (%)							
0	19 (44.2)	2 (22.2)	4 (50.0)	1 (20.0)	4 (33.3)	2 (50.0)	32 (39.5)
1	22 (51.2)	7 (77.8)	1 (12.5)	2 (40.0)	5 (41.7)	2 (50.0)	39 (48.1)
2	2 (4.7)	0	3 (37.5)	2 (40.0)	3 (25.0)	0	10 (12.3)

＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 14.1.2.2.A, Table 14.1.4.1, and Table 14.1.5.1.1 Data extraction date: [redacted]＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AML=acute myeloid leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, N/A=not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, SD=standard deviation, TKI=tyrosine kinase inhibitor.

a Patients may have more than one mutation; therefore the number of patienst with any mutation may be less than the sum of the T315I and other mutations.

b Applies to Ph+ leukemia population (N=65) only.
c Bosutinib was not approved at the time of study enrollment.

2.7.6.11.3 結果の要約

2.7.6.11.3.1 有効性

(1) 抗白血病効果：CLM 患者及び Ph+ ALL 患者

解析時（データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），Ph+患者全体の追跡調査期間の中央値（範囲）は 144.6 週（2.1～257.1 週）であった。Ph+患者 65 例全体の最良効果として，血液学的完全奏効（CHR）率は 64.6%（42 例），MCyR 率は 58.5%（38 例），分子遺伝学的大奏効（MMR）率は 36.9%（24 例）であった。

Ph+白血病患者における血液学的奏効，細胞遺伝学的奏効，分子遺伝学的奏効の病期別の最良効果を表 2.7.6.11-8 に示す。

(a) 血液学的奏効

CP-CML 患者の CHR 率は，97.7%（42 例）であった。

MaHR 率は, AP-CML 患者で 44.4%, BP-CML 患者で 25.0%, Ph+ ALL 患者で 40.0%であった。

(b) 細胞遺伝学的奏効

CP-CML 患者の 12 ヵ月までの MCyR 率は 65.1%, 最良効果としての MCyR 率は 72.1%, CCyR 率は 65.1%であった。

AP-CML 患者の MCyR 率は 22.2%であり, いずれの被験者でも細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）に到達した。BP-CML 患者の MCyR 率は 37.5%であり, 1 例（12.5%）で CCyR に到達した。Ph+ ALL 患者の MCyR 率は 40.0%であり，1 例（20%）で CCyR に到達した。

(c) 分子遺伝学的奏効

CP-CML 患者の 12 ヵ月までの MMR 率は 34.9%, 最良効果としての MMR 率は 51.2%, MR4.5 率は 23.3%であった。

MMR 率は AP-CML 患者で 11.1%であった。BP-CML 患者では MMR に到達した被験者はなく，Ph+ ALL 患者では 20.0%（1 例）であった。

表 2.7.6.11-8　　Ph+白血病患者における最良効果（AP24534-07-101 試験）

Response	CP-CML N=43 n (%)	Advanced Phase Leukemia AP-CML N=9 n (%)	Advanced Phase Leukemia BP-CML N=8 n (%)	Advanced Phase Leukemia Ph+ ALL N=5 n (%)	Advanced Phase Leukemia Total N=22 n (%)	Total Population N=65 n (%)
Hematologic						
CHR	42 (97.7)	N/A	N/A	N/A	N/A	42 (64.6)
MaHR	N/A	4 (44.4)	2 (25.0)	2 (40.0)	8 (36.4)	8 (12.3)
Partial hematologic response	0	0	1 (12.5)	0	1 (4.5)	1 (1.5)
Minor hematologic response	0	1 (11.1)	0	0	1 (4.5)	1 (1.5)
No response/stable disease	0	1 (11.1)	1 (12.5)	3 (60.0)	5 (22.7)	5 (7.7)
Progressive disease	0	0	2 (25.0)	0	2 (9.1)	6 (9.2)
No post-baseline assessment	1 (2.3)	3 (33.3)	2 (25.0)	0	5 (22.7)	6 (9.2)
Cytogenetic						
MCyR	31 (72.1)	2 (22.2)	3 (37.5)	2 (40.0)	7 (31.8)	38 (58.5)
CCyR	28 (65.1)	2 (22.2)	1 (12.5)	1 (20.0)	4 (18.2)	32 (49.2)
PCyR	3 (7.0)	0	2 (25.0)	1 (20.0)	3 (13.6)	6 (9.2)
Minor cytogenetic response	2 (4.7)	0	0	0	0	2 (3.1)
Minimal cytogenetic response	4 (9.3)	1 (11.1)	0	0	1 (4.5)	5 (7.7)
No response	5 (11.6)	3 (33.3)	0	2 (40.0)	5 (22.7)	10 (15.4)
No post-baseline assessment	1 (2.3)	3 (33.3)	5 (62.5)	1 (20.0)	9 (40.9) [c]	10 (15.4)
Molecular						
MMR	22 (51.2)	1 (11.1)	0	1 (20.0)	2 (9.1)	24 (36.9)
MR4	17 (39.5)	0	0	0	0	17 (26.2)
MR4.5 (CMR)	10 (23.3)	0	0	0	0	10 (15.4)
No major molecular response	19 (44.2)	5 (55.6)	7 (87.5)	1 (20.0)	13 (59.1)	32 (49.2)
No valid baseline or post-baseline assessment	1 (2.3)	3 (33.3)	1 (12.5)	2 (40.0)	6 (27.3)	7 (10.6)
Baseline assessment for e1a2 variant only	1 (2.3)	0	0	1 (20.0)	1 (4.5)	2 (3.1)

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

AP=accelerated phase, BP=blast phase, CCyR=complete cytogenetic response, CHR=complete hematologic response, CML=chronic myeloid leukemia, CMR=complete molecular response, 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=Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.

(d)　奏効到達期間

CP-CML 患者の MCyR 到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は 12.1 週（7.7～72.1 週），MMR 到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は 24.0 週（7.7～168.3 週）であった（AP24534-07-101 試験 CSR Update　11.4.1.2.4 項）。

進行期白血病患者（AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者）の MaHR 到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は 92.4 週（1.6～92.4 週），MCyR 到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は 72.4 週（1.6～112.4 週），MMR 到達期間（奏効例のみ）の範囲は 0.1～205.0 週であり，中央値に到達しなかった（AP24534-07-101 試験 CSR Update　Figure 14.2.4.1，Figure 14.2.3.3.1，Figure 14.2.5.3.1）。

(e) 奏効持続期間

CP-CML 患者の MCyR 及び MMR の持続期間を表 2.7.6.11-9 に示す。

MCyR の持続期間の範囲は 8.1～248.0 週であり，中央値に到達しなかった。MCyR を維持している被験者の割合は，26 週目までで 93.6%，52 週目までで 86.9%であった。

MMR の持続期間の範囲は 12.0～214.7 週であり，中央値に到達しなかった。MMR を維持している被験者の割合は，26 週目までで 77.3%，52 週目までで 68.2%であった。

表 2.7.6.11-9　　CP-CML 患者における奏効持続期間（AP24534-07-101 試験）

Response Type	**CP-CML N=43 n (%)**
Cytogenetic Response	
Patients with events, n (%)	31 (72.1)
Patients censored, n (%)	12 (27.9)
Median, weeks	Not reached
Range, weeks (min-max)	8.1-248.0
Probability of remaining in response after 26 weeks, %	93.6
Probability of remaining in response after 52 weeks, %	86.9
Molecular Response	
Patients with events, n (%)	22 (51.2)
Patients censored, n (%)	21 (48.8)
Median, weeks	Not reached
Range, weeks (min–max)	12.0-214.7
Probability of remaining in response after 26 weeks, %	77.3
Probability of remaining in response after 52 weeks, %	68.2

＜AP24534-07-101 CSR Update, Figure 14.2.1.5 and Figure 14.2.6.6 Data extraction date: [redacted]＞

CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, max=maximum, min=minimum.

進行期白血病患者（AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者）の MaHR，MCyR 及び MMR の持続期間を表 2.7.6.11-10 に示す。

MaHR の持続期間の中央値（範囲）は 15.7 週（0.1～64.0 週）であった。MaHR を維持している被験者の割合は，26 週目及び 52 週目までいずれも 44.4%であった。

MCyR の持続期間は 0.1～120.1 週であり，中央値に到達しなかった。MCyR を維持している被験者の割合は，6 週目及び 52 週目までいずれも 50.0%であった。

MMR の持続期間の範囲は 0.1～205 週であり，中央値に到達しなかった。MMR を維持している被験者の割合は，26 週目及び 52 週目までいずれも 80.0%であった。

表 2.7.6.11-10　AP-CML，BP-CML，及び Ph+ ALL 患者の全被験者における奏効持続期間（AP24534-07-101 試験）

Response Type	AP-CML, BP-CML and Ph+ ALL N=22 n (%)
Hematologic Response	
Patients with events, n (%)	8 (36.4)
Patients censored, n (%)	14 (63.6)
Median, weeks	15.7
Range, weeks (min-max)	0.1-64.0
Probability of remaining in response after 26 weeks, %	44.4
Probability of remaining in response after 52 weeks, %	44.4
Cytogenetic Response	
Patients with events, n (%)	7 (31.8)
Patients censored, n (%)	15 (68.2)
Median, weeks	Not reached
Range, weeks (min-max)	0.1-120.1
Probability of remaining in response after 26 weeks, %	50.0
Probability of remaining in response after 52 weeks, %	50.0
Molecular Response	
Patients with events, n (%)	22 (100)
Patients censored, n (%)	0
Median, weeks	Not reached
Range, weeks (min–max)	0.1-205.0
Probability of remaining in response after 26 weeks, %	80.0
Probability of remaining in response after 52 weeks, %	80.0

＜AP24534-07-101 CSR Update, Figure 14.2.1.12, Figure 14.2.1.14, and Figure 14.2.5.3.6 Data extraction date: [redacted]＞

CML=chronic myeloid leukemia, max=maximum, min=minimum.

(2)　抗白血病効果：AML 患者

AML 患者 12 例では，奏効がみられた被験者の割合は 25%［部分奏効 8%，血液の回復不完全を伴う完全奏効（不完全奏効，CRi）17%］であった。2 種以上の前治療があり，FLT3 阻害薬による前治療のない FLT3/internal tandem duplication（ITD）陽性（組み入れ時の中央測定又は既往）の被験者で，ポナチニブの抗白血病効果がみられた。FLT3 阻害薬による前治療のない FLT3/ITD 変異を有する被験者では，7 例中 3 例（42.8%）で奏効がみられた。

2.7.6.11.3.2　安全性

(1)　曝露状況

安全性解析対象集団 81 例における，解析時（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のポナチニブの累積曝露量の中央値は 5625 mg であった。1 日用量の中央値は CP-CML 患者で 29.30 mg/日，AP-CML 患者で 15.0 mg/日，BP-CML 患者で 33.85 mg/日，Ph+ ALL 患者 48.75 mg/日であった。ポナチニブの初回投与から最終投与（解析時）までの期間の中央値は，CP-CML 患者で 1268.0 日，AP-CML 患者で 224.0 日，BP-CML 患者で 39.50 日，Ph+ ALL 患者で 52.0 日であった（表 2.7.6.11-11）。

表 2.7.6.11-11　疾患グループごとのポナチニブの曝露状況（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）

	Overall	CP-CML	AP-CML	BP-CML	Ph+ ALL	AML	Other Hematologic Malignancy
	N=81 n (%)	N=43 n (%)	N=9 n (%)	N=8 n (%)	N=5 n (%)	N=12 n (%)	N=4 n (%)
Actual Cumulative Dose (mg)							
Mean (SD)	20045 (23774.7)	34091 (23861.3)	10730 (17959.7)	2006.9 (1997.67)	2768.8 (2816.42)	2522.5 (2208.81)	0.90 (0.16)
Median	5625.0	29220	2260.0	1380.0	2145.0	2070.0	0.98
Range (min-max)	60-85140	504-85140	60-45003	120-5625	104-7560	450-7245	0.66-0.99
Dose Intensity (mg/day)							
Mean (SD)	29.13 (16.66)	28.42 (14.34)	16.48 (12.94)	34.03 (20.10)	41.87 (23.24)	41.19 (5.78)	3.35 (0.95)
Median	30.00	29.30	15.00	33.85	48.75	43.37	3.74
Range (min-max)	1.7-60.0	3.97-59.71	1.96-34.17	7.80-60.0	1.70-60.0	25-45.0	1.96-3.96
Duration of Exposure (days from first dose to last dose)							
Mean (SD)	658.72 (643.57)	1100.1 (527.57)	469.78 (546.36)	55.25 (48.93)	64.80 (42.58)	64.67 (55.90)	70.25 (28.86)
Median	308.00	1268.0	224.00	39.500	52.00	52.00	59.00
Range (min-max)	3-1799	19-1799	3-1494	10-147	29-138	10-173	50-113

＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 14.3.2.4 Data extraction date: [redacted]＞

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

NOTE: Expected dose is defined as follows:

1. For patients without any dose escalation, expected dose is always the same as the first dose.
2. For patients with one or multiple dose escalations, expect dose changes to the escalated dose since the day of escalation.

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の解析時，用量を 1 回以上変更した被験者は，サイクル 1 では 30 例（37.0%），すべてのサイクルでは 71 例（87.7%）であり，2 回以上用量を変更した被験者は，すべてのサイクルで 57 例（70.4%）であった。用量の変更には，初期の用量コホートの被験者での用量漸増及びポナチニブ全試験での 2013 年 10 月の Ariad 社による減量の推奨によるものを含めた。投与中断及び減量した被験者は，開始用量にかかわりなく，それぞれ 53 例（65.4%）及び 42 例（51.9%）であった。投与中断及び減量した被験者は，AP-CML 患者（5 例 55.6%，4 例 44.4%），BP-CML 患者及び Ph+ ALL 患者（3 例 23.1%，1 例 7.7%），AML，MDS 及び MM 患者（5 例 31.3%，2 例 12.5%）に比べて CP-CML 患者（40 例 93.0%，35 例 81.4%）で頻度が高かった。投与期間中に 1 回以上投与中断又は減量した 55 例（67.9%）の要約を表 2.7.6.11-12 に示す。

表 2.7.6.11-12　　1 回以上投与中断又は減量した被験者の要約 [a, b]（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）

	CP-CML	AP-CML	BP-CML/ Ph+ ALL	AML or Other Hematologic Malignancy	Total
	N=43	N=9	N=13	N=16	N=81
Patients with at Least 1 Dose Interruption or Reduction, n (%)	40 (93.0)	6 (66.7)	4 (30.8)	5 (31.3)	55 (67.9)
Interruption	40 (93.0)	5 (55.6)	3 (23.1)	5 (31.3)	53 (65.4)
Reduction	35 (81.4)	4 (44.4)	1 (7.7)	2 (12.5)	42 (51.9)

＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 14.3.2.1 Data extraction date: [redacted] ＞

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

b Includes all patients dose-reduced by ARIAD direction in October 2013.

(2)　用量制限毒性及び最大耐量

投与されたポナチニブの最高用量は 60 mg であり，この用量での DLT は血中アミラーゼ増加，リパーゼ増加，グレード 2 の膵炎であった。さらに，DLT として発疹，疲労，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が発現した。すべての DLT は可逆的であった。発現した DLT を表 2.7.6.11-13 に示す。一部の被験者では 60 mg で忍容性があり，60 mg で試験が継続されたが，安全性データより MTD を上回っていると判断された。サイクル 1（最初の 28 日間）でみられた DLT に基づく推奨用量は 45 mg であり，特定の状況下では 15 mg 又は 30 mg に減量を可とした。

表 2.7.6.11-13　　用量漸増及び DLT の発現状況（AP24534-07-101 試験）

Dose (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	発疹
60	19	16	6[a]	膵炎/疼痛/リパーゼ増加 (n=1[a]), 疼痛/リパーゼ増加 (n=1), リパーゼ増加/アミラーゼ増加 (n=1), リパーゼ増加 (n=1), 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 (n=1), 疲労 (n=1)

＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 14.1.1 and data on file 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, the sponsor believed these events met the protocol definition of DLTs, and therefore, they are included in the DLT population for this CSR.

(3) 有害事象

(a) 有害事象の概括

解析時, 試験期間中に全被験者（100.0%）に有害事象が発現した。また, 大部分の被験者（85.2%）に治験薬と関連のある有害事象が発現した（表 2.7.6.11-14）。重篤な有害事象は被験者の 4 分の 3 以上（77.8%），治験薬と関連のある重篤な有害事象は被験者の 4 分の 1（25.9%）に発現した。全体で 24.7%の被験者が最終治験薬投与から 30 日以内に死亡した。22.2%の被験者が有害事象により投与中断，減量又は試験を中止した。

表 2.7.6.11-14　有害事象の概要（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）

Treatment-Emergent Events	CP-CML Patients N=43 n (%)	AP-CML, BP-CML, Ph+ ALL Patients N=22 n (%)	AML N=12 n (%)	Other Hematologic Malignancies N=4 n (%)	Total Patients N=81 n (%)
Patients with at Least 1 Event	43 (100.0)	22 (100.0)	12 (100.0)	4 (100.0)	81 (100.0)
Treatment-Related AE	43 (100.0)	14 (63.6)	9 (75.0)	3 (75.0)	69 (85.2)
Serious Adverse Event (SAE)	29 (67.4)	21 (95.5)	12 (100.0)	1 (25.0)	63 (77.8)
Treatment-Related SAE	13 (30.2)	4 (23.5)	3 (25.0)	1 (25.0)	21 (25.9)
Deaths	1 (2.3)	11 (50.0)	7 (58.3)	0	20[a] (24.7)
Treatment-Related Deaths	0	1 (4.5)	0	0	1 (1.2)
Discontinued Patients	19 (44.2)	22 (100.0)	12 (100.0)	4 (100.0)	57 (70.4)
Discontinuation due to Adverse Event	10 (23.3)	4 (18.2)	3 (25.0)	1 (25.0)	18 (22.2)
Discontinuation due to Death	1 (2.3)	5 (22.7)	5 (41.7)	0	11 (13.6)
Discontinuation due to Progressive Disease	4 (9.3)	7 (31.8)	2 (16.7)	2 (50.0)	15 (18.5)
Discontinuation due to Administrative Decision	2 (4.7)	5 (22.7)	2 (16.7)	1 (25.0)	10 (12.3)
Discontinuation due to Withdrawal of Consent	2 (4.7)	1 (4.5)	0	0	3 (3.7)

＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 14.1.1, Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3, Table 14.3.1.6; Listing 16.4.3.1.5, Listing 16.4.3.1.9, and Listing 16.4.16 Data extraction date: [redacted] ＞

AE = adverse event, ALL=acute lymphoblastic leukemia, AML=acute myeloid leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, min=minimum, Ph+=Philadelphia chromosome-positive, SAE=serious adverse event.

NOTE: Percentages are based on the number of patients in the safety population. Patients may have more than 1 AE per SOC and PT. At each level of patient summarization, a patient was counted once if the patient reported 1 or more events. The AEs were classified according to the most recent version of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 11.0) available at the time of coding. Treatment related AEs include those with a relationship of possibly, probably, or definitely related to study drug.

a 8 mg AP-CML Patient 005-0006, who discontinued treatment due to what was first reported as a grade 4 (life-threatening) SAE, intestinal ischaemia (deemed possibly related to treatment), ultimately died as a result of the AE.

(b) 有害事象の表示

i) 治験薬投与下で発現した有害事象

最もよくみられた TEAE は，発疹（39 例，48.1%），悪心（37 例，45.7%），腹痛及び疲労

（各 36 例，44.4%），頭痛（34 例，42.0%），便秘及び関節痛（各 32 例，39.5%），嘔吐（31 例，38.3%），高血圧（30 例，37.0%），発熱，血小板数減少及び末梢性浮腫（各 29 例，35.8%）であった（表 2.7.6.11-15）。

表 2.7.6.11-15　TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5[b] n (%)
Patients with at Least 1 Treatment-Emergent Adverse Event		81 (100.0)	29 (35.8)	23 (28.4)	19 (23.5)
Investigations	臨床検査	65 (80.2)	22 (27.2)	24 (29.6)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	29 (35.8)	5 (6.2)	17 (21.0)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	16 (19.8)	8 (9.9)	4 (4.9)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	18 (22.2)	5 (6.2)	3 (3.7)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (18.5)	6 (7.4)	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	8 (9.9)	5 (6.2)	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	15 (18.5)	3 (3.7)	1 (1.2)	0
Troponin increased	トロポニン増加	3 (3.7)	1 (1.2)	2 (2.5)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	4 (4.9)	2 (2.5)	0	0
Anticoagulation drug level above therapeutic	抗凝固薬濃度治療量以上	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	6 (7.4)	1 (1.2)	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Electrocardiogram t wave inversion	心電図Ｔ波逆転	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	5 (6.2)	0	1 (1.2)	0
Weight decreased	体重減少	4 (4.9)	1 (1.2)	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	5 (6.2)	0	1 (1.2)	0
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (3.7)	0	0	0
Bilirubin conjugated decreased	抱合ビリルビン減少	1 (1.2)	0	0	0
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	1 (1.2)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	5 (6.2)	0	0	0
Blood bicarbonate decreased	血中重炭酸塩減少	2 (2.5)	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	4 (4.9)	0	0	0
Blood chloride decreased	血中クロール減少	2 (2.5)	0	0	0
Blood chloride increased	血中クロール増加	1 (1.2)	0	0	0
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	2 (2.5)	0	0	0
Blood creatinine decreased	血中クレアチニン減少	1 (1.2)	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.2)	0	0	0
Blood phosphorus increased	血中リン増加	5 (6.2)	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (2.5)	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	5 (6.2)	0	0	0
Blood uric acid decreased	血中尿酸減少	1 (1.2)	0	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	1 (1.2)	0	0	0
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (1.2)	0	0	0
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	3 (3.7)	0	0	0
Cardiac murmur	心雑音	4 (4.9)	0	0	0
Chest x-ray abnormal	胸部Ｘ線異常	1 (1.2)	0	0	0

表 2.7.6.11-15　TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5[b] n (%)
Echocardiogram abnormal	心エコー像異常	2 (2.5)	0	0	0
Electrocardiogram t wave abnormal	心電図異常 T 波	3 (3.7)	0	0	0
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	1 (1.2)	0	0	0
Heart rate increased	心拍数増加	2 (2.5)	0	0	0
Heart rate irregular	心拍数不整	2 (2.5)	0	0	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	2 (2.5)	0	0	0
Liver palpable subcostal	季肋下肝触知	1 (1.2)	0	0	0
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	1 (1.2)	0	0	0
Monocyte count decreased	単球数減少	1 (1.2)	0	0	0
Monocyte count increased	単球数増加	1 (1.2)	0	0	0
Neutrophil count increased	好中球数増加	1 (1.2)	0	0	0
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	1 (1.2)	0	0	0
Platelet aggregation abnormal	血小板凝集異常	1 (1.2)	0	0	0
Platelet count increased	血小板数増加	3 (3.7)	0	0	0
Protein total decreased	総蛋白減少	1 (1.2)	0	0	0
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	2 (2.5)	0	0	0
Pulse absent	脈拍欠損	1 (1.2)	0	0	0
Red blood cell sedimentation rate increased	血沈亢進	1 (1.2)	0	0	0
Serum ferritin increased	血清フェリチン増加	1 (1.2)	0	0	0
Thyroid function test abnormal	甲状腺機能検査異常	1 (1.2)	0	0	0
Urinary casts	尿円柱	1 (1.2)	0	0	0
Urine analysis abnormal	尿検査異常	1 (1.2)	0	0	0
Ventricular internal diameter abnormal	心室内径異常	2 (2.5)	0	0	0
Vitamin d decreased	ビタミン D 減少	1 (1.2)	0	0	0
Waist circumference increased	ウエスト周囲径増加	1 (1.2)	0	0	0
Weight increased	体重増加	1 (1.2)	0	0	0
White blood cells urine	尿中白血球	1 (1.2)	0	0	0
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	64 (79.0)	23 (28.4)	5 (6.2)	6 (7.4)
Pneumonia	肺炎	16 (19.8)	9 (11.1)	1 (1.2)	2 (2.5)
Bacteraemia	菌血症	6 (7.4)	4 (4.9)	1 (1.2)	0
Lung infection	肺感染	6 (7.4)	1 (1.2)	2 (2.5)	1 (1.2)
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	4 (4.9)	1 (1.2)	3 (3.7)	0
Sepsis	敗血症	4 (4.9)	2 (2.5)	0	2 (2.5)
Septic shock	敗血症性ショック	4 (4.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.5)
Cellulitis	蜂巣炎	6 (7.4)	2 (2.5)	0	0
Enterobacter bacteraemia	エンテロバクター性菌血症	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	14 (17.3)	2 (2.5)	0	0
Urosepsis	尿路性敗血症	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Bronchitis	気管支炎	6 (7.4)	1 (1.2)	0	0
Bronchopulmonary aspergillosis	気管支肺アスペルギルス症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Eye infection staphylococcal	ブドウ球菌性眼感染	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Localised infection	限局性感染	3 (3.7)	1 (1.2)	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Meningitis bacterial	細菌性髄膜炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0

表 2.7.6.11-15　TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5[b] n (%)
Sinusitis	副鼻腔炎	10 (12.3)	1 (1.2)	0	0
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Urinary tract infection enterococcal	腸球菌性尿路感染	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Wound infection	創傷感染	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Zygomycosis	接合真菌症	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (1.2)	0	0	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム･ディフィシレ大腸炎	4 (4.9)	0	0	0
Eye infection	眼感染	2 (2.5)	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (1.2)	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	1 (1.2)	0	0	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (1.2)	0	0	0
Furuncle	せつ	1 (1.2)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.2)	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	6 (7.4)	0	0	0
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	1 (1.2)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (1.2)	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (1.2)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	6 (7.4)	0	0	0
Laryngitis	喉頭炎	2 (2.5)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	13 (16.0)	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	3 (3.7)	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	3 (3.7)	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (1.2)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	5 (6.2)	0	0	0
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.2)	0	0	0
Tinea cruris	股部白癬	1 (1.2)	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (1.2)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	18 (22.2)	0	0	0
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	1 (1.2)	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (1.2)	0	0	0
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	38 (46.9)	18 (22.2)	3 (3.7)	2 (2.5)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	19 (23.5)	13 (16.0)	3 (3.7)	0
Anaemia	貧血	19 (23.5)	10 (12.3)	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	9 (11.1)	2 (2.5)	0	1 (1.2)
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Splenomegaly	脾腫	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Basophilia	好塩基球増加症	1 (1.2)	0	0	0
Eosinophilia	好酸球増加症	2 (2.5)	0	0	0
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1 (1.2)	0	0	0
Lymph node pain	リンパ節痛	2 (2.5)	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (1.2)	0	0	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	70 (86.4)	19 (23.5)	1 (1.2)	0
Abdominal pain	腹痛	36 (44.4)	7 (8.6)	0	0
Pancreatitis	膵炎	12 (14.8)	5 (6.2)	0	0
Diarrhoea	下痢	24 (29.6)	2 (2.5)	0	0

表 2.7.6.11-15　TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5[b] n (%)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	11 (13.6)	1 (1.2)	0	0
Colitis	大腸炎	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Constipation	便秘	32 (39.5)	1 (1.2)	0	0
Gastritis	胃炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Intestinal ischaemia	腸管虚血	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Nausea	悪心	37 (45.7)	1 (1.2)	0	0
Proctalgia	肛門周囲痛	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Volvulus	腸の軸捻転	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	5 (6.2)	0	0	0
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	1 (1.2)	0	0	0
Abdominal tenderness	腹部圧痛	2 (2.5)	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	9 (11.1)	0	0	0
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1 (1.2)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	18 (22.2)	0	0	0
Dysphagia	嚥下障害	4 (4.9)	0	0	0
Faeces discoloured	変色便	2 (2.5)	0	0	0
Flatulence	鼓腸	5 (6.2)	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (1.2)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	6 (7.4)	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	3 (3.7)	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	1 (1.2)	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	2 (2.5)	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	3 (3.7)	0	0	0
Hyperchlorhydria	胃酸過多	1 (1.2)	0	0	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (1.2)	0	0	0
Ileus	イレウス	1 (1.2)	0	0	0
Lip disorder	口唇障害	1 (1.2)	0	0	0
Lip haemorrhage	口唇出血	1 (1.2)	0	0	0
Lip swelling	口唇腫脹	1 (1.2)	0	0	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	2 (2.5)	0	0	0
Oral mucosal blistering	口腔粘膜水疱形成	2 (2.5)	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	2 (2.5)	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	1 (1.2)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	6 (7.4)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	31 (38.3)	0	0	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	50 (61.7)	12 (14.8)	6 (7.4)	2 (2.5)
Dyspnoea	呼吸困難	18 (22.2)	4 (4.9)	0	1 (1.2)
Hypoxia	低酸素症	5 (6.2)	4 (4.9)	0	0
Pleural effusion	胸水	10 (12.3)	4 (4.9)	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	3 (3.7)	0	2 (2.5)	1 (1.2)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	13 (16.0)	1 (1.2)	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Pulmonary haemorrhage	肺出血	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0

表 2.7.6.11-15　TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5[b] n (%)
Pulmonary oedema	肺水腫	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Respiratory distress	呼吸窮迫	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Tachypnoea	頻呼吸	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Allergic respiratory symptom	アレルギー性呼吸器症状	1 (1.2)	0	0	0
Asthma	喘息	1 (1.2)	0	0	0
Atelectasis	無気肺	1 (1.2)	0	0	0
Bronchospasm	気管支痙攣	1 (1.2)	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	2 (2.5)	0	0	0
Cough	咳嗽	18 (22.2)	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	2 (2.5)	0	0	0
Dysphonia	発声障害	6 (7.4)	0	0	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	5 (6.2)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	8 (9.9)	0	0	0
Haemoptysis	喀血	1 (1.2)	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	1 (1.2)	0	0	0
Lower respiratory tract inflammation	下気道の炎症	1 (1.2)	0	0	0
Lung infiltration	肺浸潤	2 (2.5)	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	4 (4.9)	0	0	0
Nasal dryness	鼻乾燥	1 (1.2)	0	0	0
Orthopnoea	起坐呼吸	1 (1.2)	0	0	0
Painful respiration	呼吸時疼痛	1 (1.2)	0	0	0
Pleurisy	胸膜炎	1 (1.2)	0	0	0
Pleuritic pain	胸膜痛	1 (1.2)	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (1.2)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	3 (3.7)	0	0	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	3 (3.7)	0	0	0
Rales	ラ音	2 (2.5)	0	0	0
Respiratory alkalosis	呼吸性アルカローシス	1 (1.2)	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (1.2)	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (1.2)	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	3 (3.7)	0	0	0
Rhonchi	低音性連続性ラ音	1 (1.2)	0	0	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	6 (7.4)	0	0	0
Sputum discoloured	変色痰	3 (3.7)	0	0	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	1 (1.2)	0	0	0
Vocal cord disorder	声帯障害	1 (1.2)	0	0	0
Wheezing	喘鳴	2 (2.5)	0	0	0
Nervous System Disorders	神経系障害	58 (71.6)	14 (17.3)	2 (2.5)	3 (3.7)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Dizziness	浮動性めまい	18 (22.2)	2 (2.5)	0	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	2 (2.5)	0	0	2 (2.5)
Headache	頭痛	34 (42.0)	2 (2.5)	0	0
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	2 (2.5)	1 (1.2)	0	1 (1.2)
Syncope	失神	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Convulsion	痙攣	3 (3.7)	1 (1.2)	0	0
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Dysarthria	構語障害	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0

表 2.7.6.11-15　TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5[b] n (%)
Encephalomalacia	脳軟化	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Hemiparesis	不全片麻痺	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Hemiplegia	片麻痺	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	7 (8.6)	1 (1.2)	0	0
Migraine	片頭痛	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Somnolence	傾眠	6 (7.4)	1 (1.2)	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Tremor	振戦	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Viith nerve paralysis	第 7 脳神経麻痺	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Amnesia	健忘	2 (2.5)	0	0	0
Aphasia	失語症	1 (1.2)	0	0	0
Burning sensation	灼熱感	1 (1.2)	0	0	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	1 (1.2)	0	0	0
Clumsiness	不器用	1 (1.2)	0	0	0
Cranial nerve disorder	脳神経障害	1 (1.2)	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	1 (1.2)	0	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	1 (1.2)	0	0	0
Dysaesthesia	異常感覚	1 (1.2)	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	3 (3.7)	0	0	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	1 (1.2)	0	0	0
Hypersomnia	過眠症	1 (1.2)	0	0	0
Hypotonia	筋緊張低下	1 (1.2)	0	0	0
Intracranial pressure increased	頭蓋内圧上昇	1 (1.2)	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	2 (2.5)	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	5 (6.2)	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	4 (4.9)	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	2 (2.5)	0	0	0
Phantom pain	幻痛	1 (1.2)	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (1.2)	0	0	0
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	3 (3.7)	0	0	0
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	57 (70.4)	14 (17.3)	3 (3.7)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	17 (21.0)	4 (4.9)	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	7 (8.6)	3 (3.7)	1 (1.2)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	5 (6.2)	3 (3.7)	0	0
Dehydration	脱水	5 (6.2)	2 (2.5)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	12 (14.8)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	9 (11.1)	2 (2.5)	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	8 (9.9)	2 (2.5)	0	0
Fluid retention	体液貯留	3 (3.7)	1 (1.2)	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	19 (23.5)	1 (1.2)	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	3 (3.7)	0	1 (1.2)	0
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	12 (14.8)	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (1.2)	0	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.2)	0	0	0
Fluid overload	水分過負荷	1 (1.2)	0	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	1 (1.2)	0	0	0
Gout	痛風	2 (2.5)	0	0	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (1.2)	0	0	0

表 2.7.6.11-15　TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5[b] n (%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	2 (2.5)	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	2 (2.5)	0	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	9 (11.1)	0	0	0
Hypovolaemia	血液量減少症	1 (1.2)	0	0	0
Increased appetite	食欲亢進	2 (2.5)	0	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (1.2)	0	0	0
Iron overload	鉄過剰	1 (1.2)	0	0	0
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	1 (1.2)	0	0	0
Malnutrition	栄養障害	1 (1.2)	0	0	0
Cardiac Disorders	心臓障害	43 (53.1)	12 (14.8)	4 (4.9)	0
Atrial fibrillation	心房細動	7 (8.6)	4 (4.9)	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	3 (3.7)	3 (3.7)	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	3 (3.7)	2 (2.5)	1 (1.2)	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	3 (3.7)	3 (3.7)	0	0
Tachycardia	頻脈	13 (16.0)	1 (1.2)	2 (2.5)	0
Angina pectoris	狭心症	8 (9.9)	2 (2.5)	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Atrial thrombosis	心房血栓症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Sinus arrest	洞停止	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Aortic valve disease	大動脈弁疾患	1 (1.2)	0	0	0
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症	2 (2.5)	0	0	0
Aortic valve sclerosis	大動脈弁硬化症	2 (2.5)	0	0	0
Atrial flutter	心房粗動	1 (1.2)	0	0	0
Atrial hypertrophy	心房肥大	1 (1.2)	0	0	0
Bradycardia	徐脈	1 (1.2)	0	0	0
Bundle branch block left	左脚ブロック	1 (1.2)	0	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (1.2)	0	0	0
Cardiomegaly	心拡大	1 (1.2)	0	0	0
Cardiomyopathy	心筋症	1 (1.2)	0	0	0
Conduction disorder	伝導障害	1 (1.2)	0	0	0
Diastolic dysfunction	拡張機能障害	2 (2.5)	0	0	0
Hyperdynamic left ventricle	左室過剰収縮	2 (2.5)	0	0	0
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	4 (4.9)	0	0	0
Mitral valve calcification	僧帽弁石灰化	1 (1.2)	0	0	0
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	3 (3.7)	0	0	0
Palpitations	動悸	7 (8.6)	0	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	5 (6.2)	0	0	0
Pulmonary valve incompetence	肺動脈弁閉鎖不全症	3 (3.7)	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	2 (2.5)	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	2 (2.5)	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	1 (1.2)	0	0	0
Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	1 (1.2)	0	0	0
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	5 (6.2)	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (1.2)	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	68 (84.0)	12 (14.8)	0	4 (4.9)
Multi-organ failure	多臓器不全	4 (4.9)	0	0	4 (4.9)

表 2.7.6.11-15　TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5[b] n (%)
Fatigue	疲労	36 (44.4)	3 (3.7)	0	0
Asthenia	無力症	7 (8.6)	2 (2.5)	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	9 (11.1)	2 (2.5)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	29 (35.8)	2 (2.5)	0	0
Pyrexia	発熱	29 (35.8)	2 (2.5)	0	0
Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Chills	悪寒	20 (24.7)	1 (1.2)	0	0
Ischaemic ulcer	虚血性潰瘍	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Pain	疼痛	14 (17.3)	1 (1.2)	0	0
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	1 (1.2)	0	0	0
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	4 (4.9)	0	0	0
Chest pain	胸痛	4 (4.9)	0	0	0
Early satiety	早期満腹	1 (1.2)	0	0	0
Face oedema	顔面浮腫	2 (2.5)	0	0	0
Facial pain	顔面痛	1 (1.2)	0	0	0
Generalised oedema	全身性浮腫	2 (2.5)	0	0	0
Impaired healing	治癒不良	1 (1.2)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	2 (2.5)	0	0	0
Infusion site erythema	注入部位紅斑	1 (1.2)	0	0	0
Infusion site haemorrhage	注入部位出血	1 (1.2)	0	0	0
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (1.2)	0	0	0
Irritability	易刺激性	1 (1.2)	0	0	0
Malaise	倦怠感	1 (1.2)	0	0	0
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	1 (1.2)	0	0	0
Vessel puncture site haemorrhage	血管穿刺部位出血	1 (1.2)	0	0	0
Vessel puncture site reaction	血管穿刺部位反応	1 (1.2)	0	0	0
Vascular Disorders	血管障害	46 (56.8)	12 (14.8)	2 (2.5)	0
Hypertension	高血圧	30 (37.0)	5 (6.2)	0	0
Hypotension	低血圧	8 (9.9)	2 (2.5)	1 (1.2)	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	3 (3.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	3 (3.7)	1 (1.2)	0	0
Temporal arteritis	側頭動脈炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Visceral arterial ischaemia	内臓動脈虚血	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (2.5)	0	0	0
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	1 (1.2)	0	0	0
Flushing	潮紅	7 (8.6)	0	0	0
Hot flush	ほてり	6 (7.4)	0	0	0
Lymphoedema	リンパ浮腫	1 (1.2)	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	1 (1.2)	0	0	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	57 (70.4)	10 (12.3)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	21 (25.9)	4 (4.9)	0	0
Arthralgia	関節痛	32 (39.5)	3 (3.7)	0	0
Bone pain	骨痛	15 (18.5)	2 (2.5)	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	19 (23.5)	1 (1.2)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	14 (17.3)	1 (1.2)	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0

表 2.7.6.11-15　TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5[b] n (%)
Arthropathy	関節障害	1 (1.2)	0	0	0
Axillary mass	腋窩腫瘤	1 (1.2)	0	0	0
Back pain	背部痛	18 (22.2)	0	0	0
Bursitis	滑液包炎	1 (1.2)	0	0	0
Exostosis of jaw	顎骨の外骨腫	1 (1.2)	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	1 (1.2)	0	0	0
Groin pain	鼠径部痛	2 (2.5)	0	0	0
Joint effusion	関節滲出液	1 (1.2)	0	0	0
Joint stiffness	関節硬直	3 (3.7)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	2 (2.5)	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	3 (3.7)	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	7 (8.6)	0	0	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	2 (2.5)	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (1.2)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	15 (18.5)	0	0	0
Myalgia intercostal	肋間筋肉痛	1 (1.2)	0	0	0
Myofascitis	筋筋膜炎	1 (1.2)	0	0	0
Neck pain	頚部痛	3 (3.7)	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	2 (2.5)	0	0	0
Periostitis	骨膜炎	1 (1.2)	0	0	0
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	1 (1.2)	0	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (1.2)	0	0	0
Scleroderma	強皮症	1 (1.2)	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (1.2)	0	0	0
Tendonitis	腱炎	1 (1.2)	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）	20 (24.7)	3 (3.7)	1 (1.2)	6 (7.4)
Neoplasm progression	新生物進行	7 (8.6)	0	0	6 (7.4)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Blast cell crisis	芽球発症	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Plasma cell myeloma	形質細胞性骨髄腫	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	4 (4.9)	1 (1.2)	0	0
Acrochordon	アクロコルドン	1 (1.2)	0	0	0
Blast crisis in myelogenous leukaemia	骨髄性白血病の芽球発症	1 (1.2)	0	0	0
Cancer pain	癌疼痛	1 (1.2)	0	0	0
Lipoma of breast	乳房脂肪腫	1 (1.2)	0	0	0
Oral fibroma	口腔線維腫	1 (1.2)	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	2 (2.5)	0	0	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	58 (71.6)	8 (9.9)	0	0
Rash	発疹	39 (48.1)	3 (3.7)	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	12 (14.8)	1 (1.2)	0	0
Erythema nodosum	結節性紅斑	4 (4.9)	1 (1.2)	0	0
Exfoliative rash	剥脱性発疹	5 (6.2)	1 (1.2)	0	0
Petechiae	点状出血	9 (11.1)	1 (1.2)	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Actinic keratosis	日光性角化症	2 (2.5)	0	0	0

表 2.7.6.11-15　TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5[b] n (%)
Alopecia	脱毛症	6 (7.4)	0	0	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (1.2)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (1.2)	0	0	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	1 (1.2)	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	3 (3.7)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	22 (27.2)	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	5 (6.2)	0	0	0
Eczema	湿疹	1 (1.2)	0	0	0
Erythema	紅斑	4 (4.9)	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	5 (6.2)	0	0	0
Hyperkeratosis	過角化	2 (2.5)	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	1 (1.2)	0	0	0
Nail ridging	爪線状隆起	1 (1.2)	0	0	0
Night sweats	寝汗	11 (13.6)	0	0	0
Onychoclasis	爪破損	1 (1.2)	0	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	2 (2.5)	0	0	0
Papule	丘疹	1 (1.2)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	8 (9.9)	0	0	0
Psoriasis	乾癬	3 (3.7)	0	0	0
Rash follicular	毛孔性皮疹	3 (3.7)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	9 (11.1)	0	0	0
Rosacea	酒さ	1 (1.2)	0	0	0
Seborrhoea	脂漏	1 (1.2)	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	3 (3.7)	0	0	0
Skin depigmentation	皮膚色素脱失	1 (1.2)	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	1 (1.2)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	4 (4.9)	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (1.2)	0	0	0
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (1.2)	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	2 (2.5)	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	3 (3.7)	0	0	0
Skin mass	皮膚腫瘤	3 (3.7)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	4 (4.9)	0	0	0
Xanthelasma	黄色板腫	1 (1.2)	0	0	0
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害，中毒および処置合併症	29 (35.8)	6 (7.4)	1 (1.2)	0
Fall	転倒	4 (4.9)	2 (2.5)	0	0
Subdural haematoma	硬膜下血腫	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Laceration	裂傷	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Accidental overdose	偶発的過量投与	3 (3.7)	0	0	0
Allergic transfusion reaction	アレルギー性輸血反応	1 (1.2)	0	0	0
Animal bite	動物咬傷	1 (1.2)	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (1.2)	0	0	0
Back injury	背部損傷	1 (1.2)	0	0	0
Concussion	脳振盪	1 (1.2)	0	0	0
Contusion	挫傷	6 (7.4)	0	0	0
Foot fracture	足骨折	1 (1.2)	0	0	0
Joint injury	関節損傷	1 (1.2)	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.2)	0	0	0

表 2.7.6.11-15　TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5[b] n (%)
Limb injury	四肢損傷	1 (1.2)	0	0	0
Mouth injury	口腔内損傷	1 (1.2)	0	0	0
Muscle rupture	筋断裂	1 (1.2)	0	0	0
Muscle strain	肉離れ	2 (2.5)	0	0	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	1 (1.2)	0	0	0
Procedural complication	処置合併症	1 (1.2)	0	0	0
Procedural headache	処置による頭痛	1 (1.2)	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	7 (8.6)	0	0	0
Scar	瘢痕	1 (1.2)	0	0	0
Skin injury	皮膚損傷	1 (1.2)	0	0	0
Sports injury	スポーツ損傷	1 (1.2)	0	0	0
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	1 (1.2)	0	0	0
Sunburn	サンバーン	1 (1.2)	0	0	0
Tendon rupture	腱断裂	2 (2.5)	0	0	0
Tongue injury	舌損傷	1 (1.2)	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (1.2)	0	0	0
Traumatic haematoma	外傷性血腫	1 (1.2)	0	0	0
Wound	創傷	3 (3.7)	0	0	0
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	19 (23.5)	6 (7.4)	1 (1.2)	0
Renal failure acute	急性腎不全	5 (6.2)	3 (3.7)	1 (1.2)	0
Renal failure	腎不全	5 (6.2)	2 (2.5)	0	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Anuria	無尿	1 (1.2)	0	0	0
Bladder discomfort	膀胱不快感	1 (1.2)	0	0	0
Costovertebral angle tenderness	肋骨脊柱角圧痛	1 (1.2)	0	0	0
Cystitis interstitial	間質性膀胱炎	1 (1.2)	0	0	0
Dysuria	排尿困難	6 (7.4)	0	0	0
Glomerulosclerosis	糸球体硬化症	1 (1.2)	0	0	0
Haematuria	血尿	1 (1.2)	0	0	0
Hydronephrosis	水腎症	1 (1.2)	0	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (1.2)	0	0	0
Incontinence	失禁	2 (2.5)	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (1.2)	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (1.2)	0	0	0
Oliguria	乏尿	1 (1.2)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	5 (6.2)	0	0	0
Renal artery stenosis	腎動脈狭窄症	1 (1.2)	0	0	0
Urinary retention	尿閉	2 (2.5)	0	0	0
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	5 (6.2)	2 (2.5)	0	0
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Cholelithiasis	胆石症	3 (3.7)	1 (1.2)	0	0
Gallbladder pain	胆嚢痛	1 (1.2)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (1.2)	0	0	0
Immune System Disorders	免疫系障害	7 (8.6)	2 (2.5)	0	0
Acute graft versus host disease in skin	急性皮膚移植片対宿主病	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (1.2)	0	0	0
Rubber sensitivity	ゴム過敏症	1 (1.2)	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	3 (3.7)	0	0	0
Eye Disorders	眼障害	32 (39.5)	1 (1.2)	0	0
Vision blurred	霧視	4 (4.9)	1 (1.2)	0	0

表 2.7.6.11-15　TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5[b] n (%)
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	1 (1.2)	0	0	0
Blepharospasm	眼瞼痙攣	1 (1.2)	0	0	0
Cataract	白内障	2 (2.5)	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	3 (3.7)	0	0	0
Conjunctival pallor	結膜蒼白	1 (1.2)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (1.2)	0	0	0
Diplopia	複視	2 (2.5)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	9 (11.1)	0	0	0
Excessive eye blinking	瞬目過多	1 (1.2)	0	0	0
Eye discharge	眼脂	2 (2.5)	0	0	0
Eye inflammation	眼の炎症	1 (1.2)	0	0	0
Eye irritation	眼刺激	2 (2.5)	0	0	0
Eye pain	眼痛	5 (6.2)	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (1.2)	0	0	0
Eye swelling	眼部腫脹	1 (1.2)	0	0	0
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1 (1.2)	0	0	0
Glaucoma	緑内障	1 (1.2)	0	0	0
Iritis	虹彩炎	1 (1.2)	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	3 (3.7)	0	0	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	3 (3.7)	0	0	0
Photophobia	羞明	1 (1.2)	0	0	0
Photopsia	光視症	3 (3.7)	0	0	0
Pupil fixed	固定瞳孔	1 (1.2)	0	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (1.2)	0	0	0
Scleral haemorrhage	強膜出血	1 (1.2)	0	0	0
Scleritis	強膜炎	1 (1.2)	0	0	0
Uveitis	ブドウ膜炎	1 (1.2)	0	0	0
Visual acuity reduced	視力低下	1 (1.2)	0	0	0
Visual impairment	視力障害	4 (4.9)	0	0	0
Psychiatric Disorders	精神障害	29 (35.8)	1 (1.2)	0	0
Confusional state	錯乱状態	7 (8.6)	1 (1.2)	0	0
Mental status changes	精神状態変化	3 (3.7)	1 (1.2)	0	0
Adjustment disorder	適応障害	1 (1.2)	0	0	0
Agitation	激越	1 (1.2)	0	0	0
Anger	怒り	1 (1.2)	0	0	0
Anxiety	不安	7 (8.6)	0	0	0
Depression	うつ病	9 (11.1)	0	0	0
Disorientation	失見当識	1 (1.2)	0	0	0
Insomnia	不眠症	10 (12.3)	0	0	0
Social fear	社会的恐怖	1 (1.2)	0	0	0
Uncoded	Uncoded	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Uncoded	Uncoded	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Congenital, Familial and Genetic Disorders	先天性，家族性および遺伝性障害	2 (2.5)	0	0	0
Factor v deficiency	第Ⅴ因子欠乏症	1 (1.2)	0	0	0
Porokeratosis	汗孔角化症	1 (1.2)	0	0	0
Ear and Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	9 (11.1)	0	0	0
Ear pain	耳痛	4 (4.9)	0	0	0
Ear pruritus	耳そう痒症	1 (1.2)	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	1 (1.2)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	2 (2.5)	0	0	0

表 2.7.6.11-15　TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5[b] n (%)
Vertigo	回転性めまい	1 (1.2)	0	0	0
Endocrine Disorders	内分泌障害	7 (8.6)	0	0	0
Cushingoid	クッシング様	1 (1.2)	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (1.2)	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	5 (6.2)	0	0	0
Thyroiditis acute	急性甲状腺炎	1 (1.2)	0	0	0
Reproductive System and Breast Disorders	生殖系および乳房障害	9 (11.1)	0	0	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (1.2)	0	0	0
Breast discharge	乳房分泌	1 (1.2)	0	0	0
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (1.2)	0	0	0
Menstruation irregular	不規則月経	1 (1.2)	0	0	0
Pelvic discomfort	骨盤不快感	1 (1.2)	0	0	0
Pelvic haematoma	骨盤血腫	1 (1.2)	0	0	0
Sexual dysfunction	性機能不全	1 (1.2)	0	0	0
Testicular mass	精巣腫瘤	1 (1.2)	0	0	0
Testicular pain	精巣痛	1 (1.2)	0	0	0
Vaginal haemorrhage	膣出血	2 (2.5)	0	0	0
Surgical and Medical Procedures	外科および内科処置	1 (1.2)	0	0	0
Spinal operation	脊椎手術	1 (1.2)	0	0	0

＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 14.3.1.6. Data extraction date: [redacted] ＞

AE = adverse event, PT = Preferred Term, SOC = System Organ Class

NOTE: Percentages are based on the number of patients in the safety population. Patients may have more than 1 AE per SOC and PT. At each level of patient summarization, a patient was counted once for the most severe event. The AEs were classified according to the most recent version of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 16.0) available at the time of coding. Certain PTs were recoded for accuracy.

a One additional patient had an AE that resulted in death: 8 mg AP-CML Patient 005-0006, who discontinued treatment due to what was first reported as a grade 4 (life-threatening) SAE, intestinal ischaemia (deemed possibly related to treatment), ultimately died as a result of the AE.

b One additional patient had a grade 5 AE: 60 mg CP-CML Patient 005-0014, who discontinued treatment due to documented progressive disease, died of a grade 5 SAE of neoplasm progression (uncoded); the death was deemed unrelated to ponatinib by the investigator.

ii)　治験薬と関連のある有害事象

安全性解析対象集団における治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.11-16 に示す。解析時，大部分の被験者（85.2%）に治験薬と関連のある有害事象が発現した。最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象は，発疹（27 例，33.3%），血小板数減少（24 例，29.6%）及びリパーゼ増加（16 例，19.8%）であった。治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された有害事象を発現した被験者は少なかったため，最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象は，治験薬との関連性を問わない有害事象と同様であり，大部分の PT の発現率はわずかに低かった。本試験で発現した膵炎は，いずれも治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.6.11-16　治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5 n (%)
Patients with at Least 1 Treatment-Related Adverse Event		69 (85.2)	29 (35.8)	17 (21.0)	0
Investigations	臨床検査	49 (60.5)	20 (24.7)	14 (17.3)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	24 (29.6)	6 (7.4)	11 (13.6)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	10 (12.3)	6 (7.4)	2 (2.5)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	16 (19.8)	4 (4.9)	3 (3.7)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	4 (4.9)	2 (2.5)	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	3 (3.7)	2 (2.5)	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (9.9)	1 (1.2)	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	7 (8.6)	1 (1.2)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	3 (3.7)	1 (1.2)	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Weight decreased	体重減少	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	3 (3.7)	0	1 (1.2)	0
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	1 (1.2)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	3 (3.7)	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (1.2)	0	0	0
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	2 (2.5)	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.2)	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.2)	0	0	0
Blood phosphorus increased	血中リン増加	1 (1.2)	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.2)	0	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	1 (1.2)	0	0	0
Monocyte count increased	単球数増加	1 (1.2)	0	0	0
Platelet count increased	血小板数増加	1 (1.2)	0	0	0
Ventricular internal diameter abnormal	心室内径異常	2 (2.5)	0	0	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	38 (46.9)	6 (7.4)	1 (1.2)	0
Pancreatitis	膵炎	12 (14.8)	5 (6.2)	0	0
Abdominal pain	腹痛	10 (12.3)	2 (2.5)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	3 (3.7)	1 (1.2)	0	0
Intestinal ischaemia	腸管虚血	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Constipation	便秘	6 (7.4)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	3 (3.7)	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	4 (4.9)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	3 (3.7)	0	0	0
Dysphagia	嚥下障害	2 (2.5)	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	1 (1.2)	0	0	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (1.2)	0	0	0
Nausea	悪心	11 (13.6)	0	0	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (1.2)	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (1.2)	0	0	0

表 2.7.6.11-16　治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5 n (%)
Vomiting	嘔吐	7 (8.6)	0	0	0
Vascular Disorders	血管障害	17 (21.0)	5 (6.2)	1 (1.2)	0
Hypertension	高血圧	9 (11.1)	2 (2.5)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Temporal arteritis	側頭動脈炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Visceral arterial ischaemia	内臓動脈虚血	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Flushing	潮紅	2 (2.5)	0	0	0
Hot flush	ほてり	2 (2.5)	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (1.2)	0	0	0
Cardiac Disorders	心臓障害	11 (13.6)	3 (3.7)	1 (1.2)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Aortic valve disease	大動脈弁疾患	1 (1.2)	0	0	0
Aortic valve sclerosis	大動脈弁硬化症	1 (1.2)	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (1.2)	0	0	0
Cardiomegaly	心拡大	1 (1.2)	0	0	0
Cardiomyopathy	心筋症	1 (1.2)	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (1.2)	0	0	0
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	2 (2.5)	0	0	0
Palpitations	動悸	1 (1.2)	0	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	2 (2.5)	0	0	0
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	1 (1.2)	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 (22.2)	4 (4.9)	0	0
Fatigue	疲労	14 (17.3)	2 (2.5)	0	0
Chills	悪寒	3 (3.7)	1 (1.2)	0	0
Pain	疼痛	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Asthenia	無力症	1 (1.2)	0	0	0
Impaired healing	治癒不良	1 (1.2)	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (1.2)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (3.7)	0	0	0
Pyrexia	発熱	3 (3.7)	0	0	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	38 (46.9)	3 (3.7)	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	11 (13.6)	1 (1.2)	0	0
Erythema nodosum	結節性紅斑	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Rash	発疹	27 (33.3)	1 (1.2)	0	0
Alopecia	脱毛症	4 (4.9)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (1.2)	0	0	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	1 (1.2)	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (1.2)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	14 (17.3)	0	0	0
Eczema	湿疹	1 (1.2)	0	0	0
Exfoliative rash	剥脱性発疹	4 (4.9)	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (1.2)	0	0	0
Hyperkeratosis	過角化	2 (2.5)	0	0	0
Night sweats	寝汗	3 (3.7)	0	0	0

表 2.7.6.11-16　治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5 n (%)
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (1.2)	0	0	0
Papule	丘疹	1 (1.2)	0	0	0
Petechiae	点状出血	3 (3.7)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	6 (7.4)	0	0	0
Psoriasis	乾癬	2 (2.5)	0	0	0
Rash follicular	毛孔性皮疹	2 (2.5)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	8 (9.9)	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	3 (3.7)	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	1 (1.2)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	2 (2.5)	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (1.2)	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	2 (2.5)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.2)	0	0	0
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	9 (11.1)	2 (2.5)	0	0
Anaemia	貧血	8 (9.9)	2 (2.5)	0	0
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (1.2)	0	0	0
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1 (1.2)	0	0	0
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	17 (21.0)	2 (2.5)	0	0
Dehydration	脱水	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Fluid retention	体液貯留	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	4 (4.9)	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (1.2)	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (1.2)	0	0	0
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	1 (1.2)	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	10 (12.3)	0	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	2 (2.5)	0	0	0
Nervous system Disorders	神経系障害	23 (28.4)	2 (2.5)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Migraine	片頭痛	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Amnesia	健忘	1 (1.2)	0	0	0
Convulsion	痙攣	1 (1.2)	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	1 (1.2)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	6 (7.4)	0	0	0
Dysaesthesia	異常感覚	1 (1.2)	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (1.2)	0	0	0
Headache	頭痛	11 (13.6)	0	0	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	1 (1.2)	0	0	0
Hypersomnia	過眠症	1 (1.2)	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	3 (3.7)	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	2 (2.5)	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	3 (3.7)	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.2)	0	0	0
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.2)	0	0	0
Somnolence	傾眠	2 (2.5)	0	0	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (6.2)	2 (2.5)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	3 (3.7)	1 (1.2)	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Atelectasis	無気肺	1 (1.2)	0	0	0

表 2.7.6.11-16　治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5 n (%)
Cough	咳嗽	1 (1.2)	0	0	0
Dysphonia	発声障害	1 (1.2)	0	0	0
Lung infiltration	肺浸潤	1 (1.2)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	1 (1.2)	0	0	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (1.2)	0	0	0
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	25 (30.9)	1 (1.2)	0	0
Arthralgia	関節痛	14 (17.3)	1 (1.2)	0	0
Back pain	背部痛	3 (3.7)	0	0	0
Bone pain	骨痛	5 (6.2)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	7 (8.6)	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (1.2)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3 (3.7)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	10 (12.3)	0	0	0
Neck pain	頚部痛	1 (1.2)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (2.5)	0	0	0
Scleroderma	強皮症	1 (1.2)	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）	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (1.2)	0	0	0
Uncoded	該当なし	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Uncoded	該当なし	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Ear and Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	2 (2.5)	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	1 (1.2)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	1 (1.2)	0	0	0
Endocrine Disorders	内分泌障害	1 (1.2)	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (1.2)	0	0	0
Eye Disorders	眼障害	13 (16.0)	0	0	0
Cataract	白内障	1 (1.2)	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (2.5)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (1.2)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	5 (6.2)	0	0	0
Excessive eye blinking	瞬目過多	1 (1.2)	0	0	0
Eye discharge	眼脂	1 (1.2)	0	0	0
Eye irritation	眼刺激	2 (2.5)	0	0	0
Eye pain	眼痛	1 (1.2)	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (1.2)	0	0	0
Eye swelling	眼部腫脹	1 (1.2)	0	0	0
Glaucoma	緑内障	1 (1.2)	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	3 (3.7)	0	0	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	2 (2.5)	0	0	0
Photophobia	羞明	1 (1.2)	0	0	0
Scleritis	強膜炎	1 (1.2)	0	0	0
Visual acuity reduced	視力低下	1 (1.2)	0	0	0
Visual impairment	視力障害	4 (4.9)	0	0	0
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	5 (6.2)	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (1.2)	0	0	0

表 2.7.6.11-16　治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4[a] n (%)	Grade 5 n (%)
Pneumonia	肺炎	1 (1.2)	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (1.2)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (1.2)	0	0	0
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.2)	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (1.2)	0	0	0
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害，中毒および処置合併症	4 (4.9)	0	0	0
Accidental overdose	偶発的過量投与	1 (1.2)	0	0	0
Contusion	挫傷	1 (1.2)	0	0	0
Muscle rupture	筋断裂	1 (1.2)	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (1.2)	0	0	0
Psychiatric Disorders	精神障害	1 (1.2)	0	0	0
Depression	うつ病	1 (1.2)	0	0	0
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	1 (1.2)	0	0	0
Renal failure	腎不全	1 (1.2)	0	0	0
Reproductive System and Breast Disorders	生殖系および乳房障害	2 (2.5)	0	0	0
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (1.2)	0	0	0
Sexual dysfunction	性機能不全	1 (1.2)	0	0	0

＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 14.3.1.7. Data extraction date: [redacted]＞

AE = adverse event, PT = Preferred Term, SOC = System Organ Class

NOTE: Percentages are based on the number of patients in the safety population. Patients may have more than 1 AE per SOC and PT. At each level of patient summarization, a patient was counted once for the most severe event. The AEs were classified according to the most recent version of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 11.0) available at the time of coding. Certain PTs were recoded for accuracy.

a One additional patient had an AE resulting in death: 8 mg AP-CML Patient 005-0006, who discontinued treatment due to what was first reported as a grade 4 (life-threatening) SAE, intestinal ischaemia (deemed possibly related to treatment), ultimately died as a result of the AE.

(4)　死亡及びその他の重篤な有害事象

(a)　死亡

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点までの死亡が報告されているが，本項では，最終治験薬投与後 30 日以内の死亡について示す。最終治験薬投与後 30 日以内に 20 例（24.7%）が死亡した。死亡した被験者の一覧を表 2.7.6.11-17 に示す。

死亡した被験者の叙述を付録 1 に示す。

表 2.7.6.11-17　　最後の治験薬の投与後 30 日以内の死亡の被験者ごとの一覧（AP24534-07-101 試験）

Dose Cohort	Patient ID	Diagnosis	Age (yrs)/ Gender/ Race	Date of Last Dose	Date of Death[a]	Cause of Death[b]	死亡理由	Relationship to Ponatinib	Days on Study[c]	Days from Last Dose to Death[d]
2 mg	005-0001	Ph+ ALL	67/M/A	[redacted]	[redacted]	Respiratory failure	呼吸不全	Not related	79	18
8 mg	005-0005	BP-CML	73/F/W	[redacted]	[redacted]	Pneumonia with Grade 4 ANC	グレード 4 の ANC を伴う肺炎	Not related	54	13
	005-0006[e]	AP-CML	61/F/W	[redacted]	[redacted]	Acute ischemic bowel (Preferred Term: intestinal ischaemia)	急性腸管虚血（基本語 : 腸管虚血）	Possibly related	1496	2
	005-0007	AP-CML	58/M/W	[redacted]	[redacted]	Disease progression (multi-organ failure)	病勢進行（多臓器不全）	Not related	217	14
	005-0008	AP-CML	49/M/W	[redacted]	[redacted]	Lung infection / Disease progression (multi-organ failure) / Sepsis	肺感染/病勢進行（多臓器不全）/敗血症	Not related	1156	7
30 mg	011-0009	BP-CML	49/M/W	[redacted]	[redacted]	Disease progression of CML in blast crisis	病勢進行（BP-CML）	Not related	131	23
60 mg	005-0014	CP-CML	66/F/W	[redacted]	[redacted]	Progressive disease	病勢進行	Not related	556	19
	048-0006	BP-CML	26/M/W	[redacted]	[redacted]	Disease progression	病勢進行	Not related	32	13
	048-0007	Ph+ ALL	30/M/W	[redacted]	[redacted]	Intracranial bleeding / Systemic mucormycosis / Disease progression (myelosuppression)	頭蓋内出血/全身性ムコール症/病勢進行（骨髄抑制）	Not related	30	1
45 mg	011-0015	CP-CML	61/M/W	[redacted]	[redacted]	Shortness of breath; bilateral pneumonia	息切れ；両側性肺炎	Not related	1261	26
	075-0010	Ph+ ALL	27/M/O	[redacted]	[redacted]	Septic shock due to acute lymphocytic leukemia / bilateral pneumonia	急性リンパ性白血病による敗血症性ショック/両側性肺炎	Not related	55	3
	011-0017	BP-CML	63/M/W	[redacted]	[redacted]	Leukocytosis / Toxic metabolic encephalopathy	白血球増加症/有毒代謝性脳症	Not related	155	8
AML	005-0025	AML	41/M/A	[redacted]	[redacted]	Intracranial CNS hemorrhage	頭蓋内中枢神経系出血	Not related	17	2
45 mg	005-0026	AML	52/M/W	[redacted]	[redacted]	Multi-organ failure	多臓器不全	Not related	27	6
	005-0027	AML	30/F/W	[redacted]	[redacted]	Multi-organ failure	多臓器不全	Not related	11	1
	005-0030	AML	57/F/B	[redacted]	[redacted]	Disease progression	病勢進行	Not related	64	3
	005-0031	AML	43/M/W	[redacted]	[redacted]	Disease progression	病勢進行	Not related	101	5
	005-0032	AML	48/F/W	[redacted]	[redacted]	Pneumonia / Sepsis	肺炎/敗血症	Probably not related (pneumonia); Not related (sepsis)	151	1
	011-0018	AML	72/F/W	[redacted]	[redacted]	Disease progression	病勢進行	Not related	40	28

表 2.7.6.11-17　　最後の治験薬の投与後 30 日以内の死亡の被験者ごとの一覧（AP24534-07-101 試験）（続き）

Dose Cohort	Patient ID	Diagnosis	Age (yrs)/ Gender/ Race	Date of Last Dose	Date of Death[a]	Cause of Death[b]	死亡理由	Relationship to Ponatinib	Days on Study[c]	Days from Last Dose to Death[d]
AML 60 mg	011-0020	AML	52/F/W	[redacted]	[redacted]	Septic shock	敗血症性ショック	Not related	85	21

＜AP24534-07-101 CSR Update, Listing 16.4.3.1.5, Listing 16.4.1.3, and Patient Narratives Data extraction date: [redacted]＞

A=Asian, ALL=acute lymphoblastic leukemia, AML=acute myeloid leukemia, ANC=absolute neutrophil count, AP=accelerated phase, B=Black or African American, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP = chronic phase, CNS=central nervous system, F=Female, M=Male, O=Other-Unknown, Ph+ = Philadelphia chromosome-positive, W=White.

a Deaths obtained from the date of the AE have a date imputed as the end date of the AE.

b Cause of death is not directly captured on the case report form (CRF). All AEs with a fatal outcome are reported as the cause of death.

c Days on study is calculated by the formula: Date of death – First dose date + 1.

d Days from last dose to death date is calculated by the formula: Date of death – Last dose date.

(b)　その他の重篤な有害事象

解析時での重篤な有害事象の発現率は 77.8%（63 例）であった。重篤な TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.6.11-18 に示す。最もよくみられた重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症（12 例，14.8%），肺炎（11 例，13.6%），発熱（10 例，12.3%）及び膵炎（9 例，11.1%）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 25.9%（21 例）であった。最もよくみられた治験薬と関連のある重篤な有害事象は，膵炎（9 例，11.1%），心筋梗塞及び末梢動脈閉塞性疾患（各 2 例，2.5%）であった。治験薬の関連のある重篤な有害事象の完全な一覧を表 2.7.6.11-19 に示す。

表 2.7.6.11-18　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例, AP24534-07-101 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Patients with at Least 1 Treatment-Emergent SAE		63 (77.8)	28 (34.6)	11 (13.6)	19 (23.5)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	33 (40.7)	19 (23.5)	5 (6.2)	6 (7.4)
Pneumonia	肺炎	11 (13.6)	8 (9.9)	1 (1.2)	2 (2.5)
Bacteraemia	菌血症	4 (4.9)	3 (3.7)	1 (1.2)	0
Lung infection	肺感染	4 (4.9)	1 (1.2)	2 (2.5)	1 (1.2)
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	4 (4.9)	1 (1.2)	3 (3.7)	0
Sepsis	敗血症	4 (4.9)	2 (2.5)	0	2 (2.5)
Septic shock	敗血症性ショック	4 (4.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.5)
Cellulitis	蜂巣炎	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Bronchopulmonary aspergillosis	気管支肺アスペルギルス症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Enterobacter bacteraemia	エンテロバクター性菌血症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Eye infection staphylococcal	ブドウ球菌性眼感染	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Localised infection	限局性感染	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Wound infection	創傷感染	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Zygomycosis	接合真菌症	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム･ディフィシレ大腸炎	1 (1.2)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.2)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.2)	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (1.2)	0	0	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	21 (25.9)	15 (18.5)	1 (1.2)	0
Abdominal pain	腹痛	6 (7.4)	4 (4.9)	0	0
Pancreatitis	膵炎	9 (11.1)	4 (4.9)	0	0
Diarrhoea	下痢	3 (3.7)	2 (2.5)	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Constipation	便秘	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Intestinal ischaemia	腸管虚血	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Volvulus	腸の軸捻転	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Colitis	大腸炎	1 (1.2)	0	0	0
Ileus	イレウス	1 (1.2)	0	0	0

表 2.7.6.11-18　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例, AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Nausea	悪心	3 (3.7)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	3 (3.7)	0	0	0
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	15 (18.5)	9 (11.1)	3 (3.7)	2 (2.5)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	12 (14.8)	8 (9.9)	3 (3.7)	0
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
Leukocytosis	白血球増加症	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
Splenomegaly	脾腫	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Cardiac Disorders	心臓障害	14 (17.3)	11 (13.6)	2 (2.5)	0
Atrial fibrillation	心房細動	6 (7.4)	4 (4.9)	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	3 (3.7)	2 (2.5)	1 (1.2)	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Angina pectoris	狭心症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Tachycardia	頻脈	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Atrial flutter	心房粗動	1 (1.2)	0	0	0
Cardiomyopathy	心筋症	1 (1.2)	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (1.2)	0	0	0
Investigations	臨床検査	13 (16.0)	5 (6.2)	8 (9.9)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	4 (4.9)	0	4 (4.9)	0
Troponin increased	トロポニン増加	3 (3.7)	1 (1.2)	2 (2.5)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	1 (1.2)	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 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Electrocardiogram t wave inversion	心電図 T 波逆転	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	1 (1.2)	0	0	0
Nervous System Disorders	神経系障害	15 (18.5)	8 (9.9)	2 (2.5)	3 (3.7)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	2 (2.5)	0	0	2 (2.5)
Headache	頭痛	3 (3.7)	2 (2.5)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Convulsion	痙攣	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Hemiparesis	不全片麻痺	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Hemiplegia	片麻痺	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
Syncope	失神	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Tremor	振戦	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Viith nerve paralysis	第 7 脳神経麻痺	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0

表 2.7.6.11-18　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Cerebral haemorrhage	脳出血	1 (1.2)	0	0	0
Intracranial pressure increased	頭蓋内圧上昇	1 (1.2)	0	0	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	14 (17.3)	5 (6.2)	4 (4.9)	2 (2.5)
Dyspnoea	呼吸困難	5 (6.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)
Hypoxia	低酸素症	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Pleural effusion	胸水	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	2 (2.5)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Pulmonary haemorrhage	肺出血	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (1.2)	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	16 (19.8)	6 (7.4)	0	4 (4.9)
Multi-organ failure	多臓器不全	4 (4.9)	0	0	4 (4.9)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Pyrexia	発熱	10 (12.3)	2 (2.5)	0	0
Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Fatigue	疲労	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Ischaemic ulcer	虚血性潰瘍	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (1.2)	1 (1.2)	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）	12 (14.8)	3 (3.7)	1 (1.2)	6 (7.4)
Neoplasm progression	新生物進行	7 (8.6)	0	0	6 (7.4)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Blast cell crisis	芽球発症	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Plasma cell myeloma	形質細胞性骨髄腫	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Blast crisis in myelogenous leukaemia	骨髄性白血病の芽球発症	1 (1.2)	0	0	0
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害，中毒および処置合併症	7 (8.6)	5 (6.2)	1 (1.2)	0
Subdural haematoma	硬膜下血腫	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Fall	転倒	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Laceration	裂傷	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Accidental overdose	偶発的過量投与	1 (1.2)	0	0	0
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	4 (4.9)	3 (3.7)	1 (1.2)	0
Dehydration	脱水	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (7.4)	4 (4.9)	0	0
Bone pain	骨痛	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0

表 2.7.6.11-18　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例, AP24534-07-101 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Arthropathy	関節障害	1 (1.2)	0	0	0
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	1 (1.2)	0	0	0
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	6 (7.4)	3 (3.7)	1 (1.2)	0
Renal failure acute	急性腎不全	4 (4.9)	2 (2.5)	1 (1.2)	0
Renal failure	腎不全	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Glomerulosclerosis	糸球体硬化症	1 (1.2)	0	0	0
Urinary retention	尿閉	1 (1.2)	0	0	0
Vascular Disorders	血管障害	5 (6.2)	3 (3.7)	1 (1.2)	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Hypertension	高血圧	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Visceral arterial ischaemia	内臓動脈虚血	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (1.2)	0	0	0
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	3 (3.7)	2 (2.5)	0	0
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Cholelithiasis	胆石症	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Gallbladder pain	胆嚢痛	1 (1.2)	0	0	0
Immune System Disorders	免疫系障害	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Acute graft versus host disease in skin	急性皮膚移植片対宿主病	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0
Eye Disorders	眼障害	3 (3.7)	1 (1.2)	0	0
Vision blurred	霧視	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Eye pain	眼痛	1 (1.2)	0	0	0
Uveitis	ブドウ膜炎	1 (1.2)	0	0	0
Psychiatric Disorders	精神障害	4 (4.9)	1 (1.2)	0	0
Confusional state	錯乱状態	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Mental status changes	精神状態変化	3 (3.7)	1 (1.2)	0	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Exfoliative rash	剥脱性発疹	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Petechiae	点状出血	1 (1.2)	0	0	0

＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 14.3.1.8. Data extraction date: [redacted] ＞

AE = adverse event, PT = Preferred Term, SAE = serious adverse event, SOC = System Organ Class

NOTE: Percentages are based on the number of patients in the safety population. Patients may have more than 1 AE per SOC and PT. At each level of patient summarization, a patient was counted once for the most severe event. The AEs were classified according to the most recent version of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 11.0) available at the time of coding. Certain PTs were recoded for accuracy.

すべての治験薬と関連のある重篤な有害事象の MedDRA SOC 別及び PT 別の発現例数及び発現率を表 2.7.6.11-19 に示す。解析時点で，グレード 5（死亡）の治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現はなかった。

最もよくみられた治験薬と関連のある重篤な有害事象の器官分類は，消化管事象，心臓障害，検査所見異常（血液学的異常を含む），血管障害であったが，個々の事象の発現率は低かった。

表 2.7.6.11-19　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（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Patients with at Least 1 Treatment-Related SAE		21 (25.9)	11 (13.6)	4 (4.9)	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	11 (13.6)	5 (6.2)	1 (1.2)	0
Pancreatitis	膵炎	9 (11.1)	4 (4.9)	0	0
Intestinal ischaemia	腸管虚血	1 (1.2)	0	1[a] (1.2)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Cardiac Disorders	心臓障害	5 (6.2)	3 (3.7)	1 (1.2)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Cardiomyopathy	心筋症	1 (1.2)	0	0	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (1.2)	0	0	0
Investigations	臨床検査	4 (4.9)	3 (3.7)	1 (1.2)	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Troponin increased	トロポニン増加	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Vascular Disorders	血管障害	3 (3.7)	2 (2.5)	1 (1.2)	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Hypertension	高血圧	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Visceral arterial ischaemia	内臓動脈虚血	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Dehydration	脱水	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Nervous System Disorders	神経系障害	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Injury, Poisoning and Procedural Complication	傷害，中毒および処置合併症	1 (1.2)	0	0	0
Accidental overdose	偶発的過量投与	1 (1.2)	0	0	0
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0

＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 14.3.1.9. Data extraction date: [redacted]＞

AE = adverse event, PT = Preferred Term, SAE = serious adverse event, SOC = System Organ Class

NOTE: Percentages were based on the number of patients in the safety population. Patients may have had more than 1 AE per SOC and PT. At each level of patient summarization, a patient was counted once for the most severe event. The AEs were classified according to the most recent version of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 11.0) available at the time of coding. Certain PTs were recoded for accuracy.

a 8 mg AP-CML Patient 005-0006, who discontinued treatment due to what was first reported as a grade 4 (life-threatening) SAE, intestinal ischaemia (deemed possibly related to treatment), ultimately died as a result of the AE.

(5) 他の重要な有害事象

(a) 投与中止に至った有害事象

解析時の試験中止に至った有害事象の発現率は 23.4%（19 例）であった（治験責任医師が 2 つ以上の有害事象を投与中止理由として判断した場合を含む）。中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.11-20 に示す。

有害事象により投与を中止した被験者は 19 例であった。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」の有害事象により中止した被験者は 12 例，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」の重篤な有害事象により中止した被験者は 9 例であった。グレード 5（致死的）の重篤な有害事象により中止した被験者は 6 例であった。AP-CML 患者 1 例（被験者番号 005-0006）が腸管虚血［重篤な有害事象，グレード 4（生命を脅かす），治験薬との因果関係「関連があるかもしれない」］により投与を中止し，その後，本事象により死亡した。

表 2.7.6.11-20　　中止に至った TEAE の被験者ごとの一覧（AP24534-07-101 試験）

Dose Cohort[a]	Patient ID	Disease	Age (yrs)/Gender/Race	Dose at Discontinuation	MedDRA Preferred Term	基本語	Days on Study	Severity Grade	Relationship to Ponatinib
CP-CML									
15 mg	011-0007	CP-CML	67/F/W	30 mg	Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1235	Grade 3	Possibly related
30 mg	011-0008	CP-CML	73/M/W	15 mg	Cardiomyopathy	心筋症	349	Grade 1	Possibly related
45 mg	005-0019	CP-CML	70/F/W	15 mg	Visceral arterial ischaemia	内臓動脈虚血	1243	Grade 3	Possibly related
	005-0022	CP-CML	59/F/W	30 mg	Cerebral infarction	脳梗塞	1329	Grade 3	Possibly related
	005-0023	CP-CML	50/M/B	30 mg	Myocardial infarction	心筋梗塞	972	Grade 4	Probably related
60 mg	005-0016[b]	CP-CML	67/F/B	15 mg	Pyrexia	発熱	148	Grade 2	Not related
	005-0017	CP-CML	70/F/W	15 mg	Pancreatitis	膵炎	19	Grade 2	Possibly related
	011-0010	CP-CML	75/F/W	15 mg	Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	998	Grade 3	Probably related
	011-0011	CP-CML	85/M/W	10 mg	Renal failure	腎不全	307	Grade 2	Not related
	005-0028	CP-CML	79/F/W	15 mg	Headache	頭痛	97	Grade 2	Possibly related
Advanced Phase Ph+ Leukemia									
8 mg	005-0006	AP-CML	61/F/W	8 mg	Intestinal ischaemia[d]	腸管虚血	1496	Grade 5	Possibly related
	011-0003	AP-CML	52/M/W	8 mg	Lipase increased	リパーゼ増加	308	Grade 3	Definitely related
15 mg	005-0009	AP-CML	69/M/W	15 mg	Eye infection staphylococcal	ブドウ球菌性眼感染	4	Grade 3	Not related
45 mg	005-0020	AP-CML	73/F/W	45 mg	Pyrexia	発熱	3	Grade 2	Not related
60 mg	048-0015[e]	Ph+ ALL	36/M/O	45 mg	Bone pain	骨痛	44	Grade 3	Not related
					Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	44	Grade 3	Not related
					Petechiae	点状出血	44	Grade 3	Not related
Other Hematologic Malignancies									
45 mg	005-0025	AML	41/M/A	45 mg	Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	15	Grade 5	Not related
	011-0018	AML	72/F/W	45 mg	Pancreatitis acute	急性膵炎	12	Grade 2	Possibly related
	075-0013	AML	39/F/W	45 mg	Graft-versus-host disease	移植片対宿主病	15	Grade 3	Not related
4 mg	011-0002	MS	61/F/W	4 mg	Neutropenia	好中球減少症	61	Grade 3	Definitely related

＜AP24534-07-101 CSR Update, Listing 16.4.16, Listing 16.4.1.3, and data on file Data extraction date: [redacted]＞

A=Asian, AE=adverse event, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 11.0), AML=acute myeloid leukemia, AP=accelerated phase, B=Black or African American, CML=chronic myeloid leukemia, CNS=central nervous system, CP=chronic phase, F=Female, M=Male, MS=myeloproliferative syndrome, O=Other (Black or African American and White), Ph+ ALL=Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, PT=Preferred Term, W=White.

a Unless specified otherwise, all cohorts received ponatinib in capsule format.

b Patient 005-0016 also had dose-limiting toxicities (DLTs) of amylase increased and lipase increased.

c Event was also a DLT.

d 8 mg AP-CML Patient 005-0006, who discontinued treatment due to what was first reported as a grade 4 (life-threatening) SAE, intestinal ischaemia (deemed possibly related to treatment), ultimately died as a result of the AE.

e Patient 048-0015: SAEs of bone pain, febrile neutropenia, and petechiae were also recorded.

(b)　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象である血管閉塞性事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.11-21 に示す。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の解析時，継続中の被験者の最短追跡調査期間は 37.7 ヵ月で，この時点での血管閉塞性事象の発現率は 34.6%（28 例）であり，そのうち動脈の血管閉塞性事象の発現率は 29.6%（24 例），静脈の血管閉塞性事象の発現率は 6.2%（5 例）であった。グレード 3 以上の血管閉塞性事象の発現率は 27.2%（22 例）（動脈の血管閉塞性事象は 20 例，24.7%，静脈の血管閉塞性事象は 2 例，2.5%）であった。

治験薬と関連のある血管閉塞性事象の発現率は 8.6%（7 例）であり，いずれも CP-CML 患者であった。治験薬と関連のある血管閉塞性事象はいずれも動脈の血管閉性事象であり，治験薬と関連のある静脈の血管閉塞性事象の発現はなかった。最もよくみられた治験薬と関連のある動脈の血管閉塞性事象は，心血管閉塞性事象［5 例，6.2%（グレード 3 以上は 4 例，4.9%）］であり，心筋梗塞が 2 例（2.5%）に発現した。末梢血管閉塞性事象の発現率は 3.7%（3 例，いずれもグレード 3 以上），脳血管閉塞性事象の発現率は 1.2%（1 例，グレード 3 以上）であった。

重篤な血管閉塞性事象の発現率は，23.5%（19 例）であり，そのうち動脈の血管閉塞性事象の発現率は 26.0%（17 例），静脈の血管閉塞性事象の発現率は 2.5%（2 例）であった。最もよくみられた重篤な血管閉塞性事象は心血管閉塞性事象（11 例，13.6%）であり，心筋梗塞が 4 例（4.9%）に発現した。末梢血管閉塞性事象の発現率は 4.9%（4 例）であり，脳血管閉塞性事象の発現率と同程度であった。

表 2.7.6.11-21　血管閉塞性事象の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）

VOE Category MedDRA Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	Any Grade n (%)	Grade 3/4/5 n (%)
Patients with at Least 1 Treatment-Emergent VOE		28 (34.6)	22 (27.2)
Arterial Occlusive Events	動脈の血管閉塞性事象	24 (29.6)	20 (24.7)
Cardiovascular Events	心血管閉塞性事象	17 (21.0)	13 (16.0)
Angina Pectoris	狭心症	8 (9.9)	2 (2.5)
Acute Myocardial Infarction/ Myocardial Infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	4 (4.9)	4 (4.9)
Myocardial Ischaemia	心筋虚血	3 (3.7)	3 (3.7)
Acute Coronary Syndrome	急性冠動脈症候群	1 (1.2)	1 (1.2)
Atrial Thrombosis	心房血栓症	1 (1.2)	1 (1.2)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2)	1 (1.2)
Coronary Artery Disease	冠動脈疾患	1 (1.2)	1 (1.2)
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図Ｔ波逆転	1 (1.2)	1 (1.2)
Troponin Increased	トロポニン増加	3 (3.7)	3 (3.7)
Peripheral Vascular Events	末梢血管閉塞性事象	6 (7.4)	4 (4.9)
Peripheral Arterial Occlusive Disease	末梢動脈閉塞性疾患	3 (3.7)	2 (2.5)
Peripheral Vascular Disorder	末梢血管障害	3 (3.7)	1 (1.2)
Peripheral Ischaemia	末梢性虚血	2 (2.5)	2 (2.5)
Ischaemic Ulcer	虚血性潰瘍	1 (1.2)	1 (1.2)
Cerebrovascular Events	脳血管閉塞性事象	6 (7.4)	5 (6.2)
Cerebrovascular Accident	脳血管発作	2 (2.5)	2 (2.5)
Aphasia	失語症	1 (1.2)	0
Cerebral Infarction	脳梗塞	1 (1.2)	1 (1.2)
Dysarthria	構語障害	1 (1.2)	1 (1.2)
Embolic Stroke	塞栓性脳卒中	1 (1.2)	1 (1.2)
Hemiparesis	不全片麻痺	1 (1.2)	1 (1.2)
Hemiplegia	片麻痺	1 (1.2)	1 (1.2)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	1 (1.2)	1 (1.2)
Venous Occlusive Events	静脈の血管閉塞性事象	5 (6.2)	2 (2.5)
Deep Vein Thrombosis	深部静脈血栓症	2 (2.5)	0
Thrombophlebitis Superficial	表在性血栓性静脈炎	2 (2.5)	1 (1.2)
Pulmonary Embolism	肺塞栓症	1 (1.2)	1 (1.2)

＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 26.101 Data extraction date: [redacted] ＞

AML=acute myeloid leukemia, AP=accelerated phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase.

NOTES:

Identification of VOEs was based on a broad search strategy specifically targeted to cardiac, cerebral, and peripheral vascular systems. Two patients had VOEs affecting visceral vasculature which were not identified as VOEs and are not included in frequencies of VOEs: Patient 005-0006 had an event of intestinal ischemia and Patient 005-0019 had an event of visceral arterial ischemia. Both of these patients had other events that were classified as VOEs (005-0006: peripheral ischaemia, femoral artery occlusion; 005-0019: angina pectoris, myocardial ischaemia) and are therefore included in the total VOE rate calculation.

Percentages are based on the number of patients in the safety population. Patients may have more than 1 AE per SOC and PT. At each level of patient summarization, a patient was counted once if the patient reported 1 or more events. The AEs were classified according to the most recent version of Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 11.0) available at the time of coding. Treatment related AEs include those with a relationship of possibly, probably, or definitely related to study drug.

血管閉塞性事象を発現した被験者に 1 つ以上の心血管リスクファクターがみられたが，リス

クファクターのない被験者でも血管閉塞性事象が発現した（表 2.7.6.11-22）。白血病は特定の血管閉塞性事象に影響を及ぼすと考えられ，曝露量で補正した静脈の血管閉塞性事象の発現率は，特に進行期白血病患者で高かった。

表 2.7.6.11-22　Ph+白血病患者における血管閉塞性事象に対するベースラインのリスクファクター（AP24534-07-101 試験）

Risk Factor	N=65 n (%)
Cardiovascular Risk Factors	
Hypertension	33 (50.8)
Diabetes	7 (10.8)
Hypercholesterolemia	21 (32.3)
Obesity	24 (36.9)
	Median BMI: 28.3 kg/m^2
No cardiovascular risk factors	19 (29.2)
Age (years)	Median: 55≥65: 22 (33.8)
Medical History of Cardiac Disease	
Ischemic cardiac disease	6 (9.2)
Non-ischemic cardiac disease	31 (47.7)
Other Non-Cardiovascular Risk Factors from Multivariate Analyses of Vascular Occlusive Events[a]	
Time since diagnosis (years)	Median: 6.5
	≥10: 16 (24.6)
Number of prior TKIs	Median: 3.0
	≥2: 61 (93.8)
	≥3: 40 (61.5)

＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 14.1.6 and Table 14.3.1 Data extraction date: [redacted]＞

BMI=body mass index.

a　Analysis methods described in Knickerbocker et al, 2014.

(c)　過量投与

CP-CML 患者 1 例（被験者番号 075-0006）に偶発的過量投与（60 mg を超える投与量）がみられ，重篤な有害事象として報告された。本事象の詳細を以下に示す。

本被験者は，サイクル 1 の 2 日目にポナチニブカプセル剤 5 mg を誤って 33 カプセル（165 mg）自己投与した。ポナチニブは 5 日間投与中断，異常はみられず再投与された。本事象は，誤って重篤な有害事象と報告された薬物誤用及び治験実施計画書からの逸脱であると，治験依頼者は判断した（AP24534-07-101 試験 CSR Update　10.5 項）。

(6)　臨床検査

臨床検査値のいずれかのグレードへの悪化若しくはグレード 3 又は 4 への悪化を示した被験者の要約を病期別（CP-CML 患者，進行期白血病患者）に表 2.7.6.11-23 に示す。血液学的検査値の悪化（血小板減少症/血小板数減少，貧血/ヘモグロビン減少，好中球減少症/好中球数減少，白血球減少症/白血球数減少，リンパ球減少症/リンパ球数減少）では，ベースラインから CTCAE グレードが次の値以上へ悪化した被験者の割合は約 25.0～50.0%であった。

ALT 増加及び AST 増加もみられたが，大部分はグレード 1 又は 2 への悪化であった。カルシ

ウム減少及びリン減少を含むその他の検査値でも多くの被験者で悪化したが，大部分はグレード 1 又は 2 への悪化であった。.

グレード 3 又は 4 に悪化した被験者の割合は，リンパ球数減少及び血小板数減少を含む血液学的検査項目で高かった。血液学的検査値が悪化した被験者の割合は CP-CML 患者と進行期白血病患者で同程度であった。

表 2.7.6.11-23　臨床検査値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（安全性解析対象集団 81 例，AP24534-07-101 試験）

	All Patients N=81		CP-CML N=43		AP-CML/BP-CML/Ph+ ALL N=22	
Clinical Laboratory Evaluation	Any Worsening n (%)	Worsening to Grade 3 or 4 n (%)	Any Worsening n (%)	Worsening to Grade 3 or 4 n (%)	Any Worsening n (%)	Worsening to Grade 3 or 4 n (%)
Chemistry						
Calcium decreased	55 (67.9)	2 (2.5)	29 (67.4)	0	13 (59.1)	1 (4.5)
Phosphorous decreased	58 (71.6)	12 (14.8)	37 (86.0)	8 (18.6)	12 (54.5)	2 (9.1)
ALT (SGPT) increased	51 (63.0)	5 (6.2)	31 (72.1)	2 (4.7)	10 (45.5)	2 (9.1)
AST (SGOT) increased	45 (55.6)	5 (6.2)	28 (65.1)	2 (4.7)	8 (36.4)	3 (13.6)
Sodium decreased	37 (45.7)	6 (7.4)	21 (48.8)	3 (7.0)	9 (40.9)	1 (4.5)
Albumin decreased	28 (34.6)	0	13 (30.2)	0	5 (22.7)	0
Alkaline phosphatase increased	28 (34.6)	2 (2.5)	13 (30.2)	0	7 (31.8)	0
Triglycerides increased	25 (30.9)	1 (1.2)	15 (34.9)	1 (2.3)	5 (22.7)	0
Bilirubin increased	23 (28.4)	6 (7.4)	10 (23.3)	4 (9.3)	7 (31.8)	0
Potassium decreased	21 (25.9)	1 (1.2)	13 (30.2)	0	4 (18.2)	0
Potassium increased	19 (23.5)	2 (2.5)	12 (27.9)	2 (4.7)	2 (9.1)	0
Lipase increased	20 (24.7)	13 (16.0)	12 (27.9)	9 (20.9)	5 (22.7)	1 (4.5)
Sodium increased	18 (22.2)	0	13 (30.2)	0	2 (9.1)	0
Bicarbonate decreased	9 (11.1)	1 (1.2)	4 (9.3)	1 (2.3)	5 (22.7)	0
Creatinine increased	11 (13.6)	0	7 (16.3)	0	2 (9.1)	0
Calcium increased	6 (7.4)	3 (3.7)	6 (14.0)	3 (7.0)	0	0
Amylase increased	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Hematology						
Hemoglobin decreased	57 (70.4)	20 (24.7)	28 (65.1)	4 (9.3)	18 (81.8)	8 (36.4)
Lymphocytes decreased	59 (72.8)	42 (51.9)	35 (81.4)	23 (53.5)	12 (54.5)	8 (36.4)
WBC decreased	54 (66.7)	29 (35.8)	30 (69.8)	10 (23.3)	14 (63.6)	10 (45.5)
Platelets decreased	49 (60.5)	37 (45.7)	27 (62.8)	19 (44.2)	17 (77.3)	13 (59.1)
ANC decreased	47 (58.0)	28 (34.6)	27 (62.8)	12 (27.9)	15 (68.2)	11 (50.0)

＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 14.3.1.12.1, Table 14.3.1.12.2, and Table 14.3.1.12.3 Data extraction date: [redacted]＞

ALT (SGPT)=alanine transaminase, ANC=absolute neutrophil count, AP=accelerated phase, AST (SGOT)=aspartate transaminase, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, Ph+ ALL=Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia, WBC=white blood cell count

(7) バイタルサイン，理学的検査，その他の安全性に関する所見

(a) 血圧

ベースラインからの最大変化量の中央値は，収縮期血圧が 29 mmHg，拡張期血圧が 17 mmHg

であった。ベースライン時に血圧が正常（収縮期血圧 120 mmHg 未満，拡張期血圧 80 mmHg 未満）であった被験者は 11 例（13.6%）であり，グレード 1（収縮期血圧 120～139 mmHg，拡張期血圧 80～89 mmHg）の被験者が 36 例（44.4%），グレード 2（収縮期血圧 140～149 mmHg，拡張期血圧 90～99 mmHg）が 27 例（33.3%），グレード 3（収縮期血圧 160 mmHg 以上，拡張期血圧 100 mmHg 以上）が 7 例（8.6%）であった。ベースライン時に正常又はグレード 1 の異常値でベースライン後にグレード 2 に悪化した被験者は 23 例（48.9%），グレード 3 に悪化した被験者は 17 例（36.2%）であった。ベースライン時にグレード 2 の異常値でベースライン後にグレード 3 に悪化した被験者は 27 例中 20 例（74.1%）であった（AP24534-07-101 試験 CSR Update　12.5.1 項）。

(b)　心再分極（QT 間隔）

心再分極に対する大きな影響はみられず，Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）に重要な変動はみられなかった。QTcF のベースラインからの変化量の平均値は，30 mg 投与で−10.9 msec，45 mg 投与で−3.6 msec，60 mg 投与で−5.0 msec であり，いずれも臨床的に意味のある変動ではなかった。また，薬物動態/薬力学（PK/PD）モデルにより血漿中ポナチニブ濃度に対する QTcF の関係を検討した結果，回帰直線は正の傾きは示さず，曝露量と QTcF との関連は認められなかった。60 mg 投与における C_{max} での QTcF の平均変化量は−6.4 msec（CI 上限は−0.9 msec）であった。心電図データでは心拍数に重要な変動はみられず，ベースラインからの変化量の平均値は，30 mg 投与で 3.5 bpm，45 mg 投与で−3.3 bpm，60 mg 投与で 1.0 bpm であった（AP24534-07-101 試験 CSR Update　Appendix 16.1.15）。

2.7.6.11.3.3 薬物動態/薬力学

(1)　薬物動態

1 日目（サイクル 1 の 1 日目）の単回経口投与後及び 29 日目（定常状態，サイクル 2 の 1 日目）の用量コホートごとの平均血漿中ポナチニブ濃度－時間推移を図 2.7.6.11-1 及び図 2.7.6.11-2 に示す。ポナチニブは速やかに吸収され，4.0～6.0 時間後に C_{max} に達した。これらの PK パラメータは用量の増加とともに増加した。推奨用量である 45 mg 投与では，定常状態の PK パラメータの幾何平均は，C_{max} が 77.41 ng/mL（%CV 49.9），C_{min} が 34.22 ng/mL（%CV 45.4），$AUC_{0-\tau}$ が 1296 h•ng/mL（%CV 48.1），$t_{1/2}$ が 22 時間（%CV 55.5）であった。15 mg 投与の C_{max} は 48.5 nM，30 mg 投与の定常状態のトラフ濃度は 56.05 nM であり，非臨床の *in vitro* 試験で BCR-ABL 変異体発現の抑制が得られた 40 nM を超えた。15 mg 以上の用量での定常状態の $t_{1/2}$ の範囲は，19.7 時間（60 mg コホート）～29.4 時間（15 mg コホート）であった。サイクル 2 の 1 日目（定常状態）のポナチニブの PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.11-24 に示す。

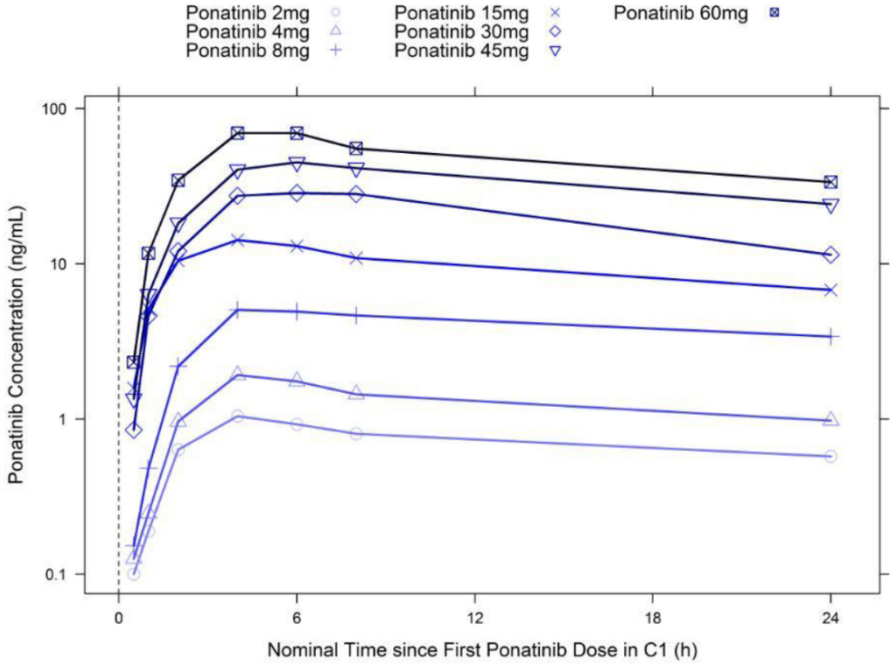


図 2.7.6.11-1　　サイクル 1 の 1 日目の用量コホートごとの平均血漿中ポナチニブ濃度－時間推移（AP24534-07-101 試験）

＜AP24534-07-101 CSR Update, Appendix 16.1.13 Data extraction date: [redacted]＞

C1=Cycle 1.

NOTE: Mean peak plasma concentrations exceeding 40 nM were shown to correlate with complete suppression of the emergence of mutations in preclinical studies.

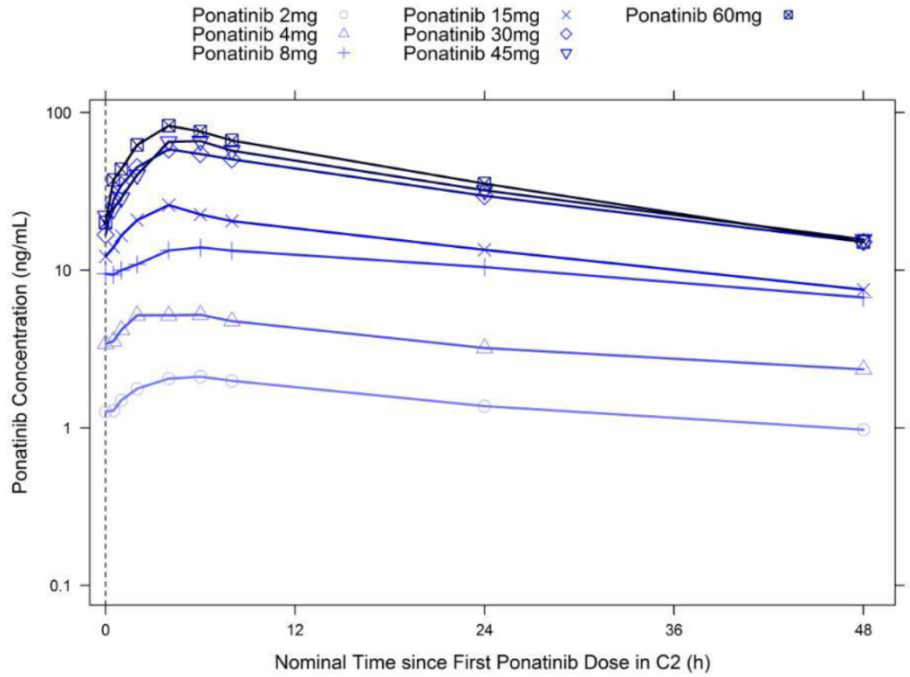


図 2.7.6.11-2　　サイクル 2 の 1 日目の用量コホートごとの平均血漿中ポナチニブ濃度－時間推移（AP24534-07-101 試験）

＜AP24534-07-101 CSR Update, Appendix 16.1.13 Data extraction date: [redacted]＞

C2=Cycle 2.

表 2.7.6.11-24　　サイクル 2 の 1 日目のポナチニブの PK パラメータ
（AP24534-07-101 試験）

Dose	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	CL_{ss}/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2,z}$ (h)	Accumulation Ratio
2 mg	N	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mean	2.96	5.00	1.96	58.2	51.15	2653	35.9	2.90
	(SD)	(2.31)	(4.2)	(1.52)	(47.16)	(41.5)	(2157)	(0.141)	(0.95)
	GeoMean	2.46	4.00	1.64	47.69	41.89	2171	35.9	2.82
	(CV%)	(78.2)	(84.9)	(77.7)	(81.0)	(81.1)	(81.3)	(0.4)	(33.0)
	Median	2.96	5.0	1.96	58.2	51.1	2653	35.9	2.90
	(range)	(1.32-4.59)	(2.0-8.0)	(0.88-3.04)	(24.85-91.54)	(21.8-80.5)	(1128-4178)	(35.8-36)	(2.22-3.57)
4 mg	N	6	6	5	5	5	5	5	5
	Mean	6.65	4.35	3.69	114.4	48.58	2575	35.3	3.67
	(SD)	(3.8)	(2.3)	(1.98)	(68.12)	(33.3)	(1796)	(7.99)	(2.06)
	GeoMean	5.70	3.83	3.21	97.9	40.91	2038	34.6	3.24
	(CV%)	(57.0)	(53.3)	(53.7)	(59.5)	(68.4)	(69.8)	(22.6)	(56.1)
	Median	6.05	4.1	3.16	89.28	44.8	2732	35.3	3.50
	(range)	(2.19-12.4)	(2.0-8.0)	(1.21-6.46)	(38.6-216.2)	(18.5-104)	(657.7-5282)	(24.6-45.6)	(1.41-7.01)
8 mg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	14.97	5.67	10.83	301	28.82	1831	45.6	3.15
	(SD)	(3.26)	(1.5)	(2.92)	(73.41)	(11.1)	(753.7)	(19)	(0.95)
	GeoMean	14.59	5.50	10.45	290.9	27.51	1679	42.3	3.03
	(CV%)	(21.8)	(26.6)	(26.9)	(24.4)	(38.4)	(41.2)	(41.7)	(30.2)
	Median	15.7	6.0	10.9	335.8	23.9	1947	38.2	2.99
	(range)	(8.61-17.8)	(4.0-8.0)	(6.02-14)	(156.3-342.8)	(23.3-51.2)	(773.5-2671)	(23-69.1)	(2.00-4.29)
15 mg	N	8	8	8	8	8	8	8	8
	Mean	28.64	4.26	16.53	510.6	37.68	1483	30.6	2.17
	(SD)	(14.1)	(1.7)	(10.2)	(266.8)	(20.3)	(547.5)	(9.18)	(1.14)
	GeoMean	25.82	3.94	13.94	451.8	33.22	1410	29.4	1.94
	(CV%)	(49.3)	(38.7)	(61.5)	(52.3)	(53.9)	(36.9)	(30.0)	(52.4)
	Median	26.2	4.0	14.9	482.9	31.4	1382	28.4	1.91
	(range)	(12.1-55.8)	(2.0-6.0)	(5.81-36.3)	(205.9-1017)	(14.7-72.9)	(986.8-2670)	(18.5-46.4)	(1.04-4.37)
30 mg	N	9	9	8	8	8	8	8	8
	Mean	67.18	3.99	30.81	1120	28.79	995.5	23.9	1.91
	(SD)	(19.1)	(1.0)	(8.7)	(319.1)	(8.34)	(394.6)	(6.02)	(0.54)
	GeoMean	64.59	3.85	29.85	1080	27.76	926.6	23.1	1.83
	(CV%)	(28.4)	(25.7)	(28.2)	(28.5)	(29.0)	(39.6)	(25.2)	(28.4)
	Median	66.5	4.0	28.8	1067	28.2	937.4	23	1.98
	(range)	(35.9-94.8)	(1.9-6.0)	(21.9-47.6)	(683.6-1640)	(18.3-43.9)	(474.9-1689)	(13.4-33.1)	(0.98-2.43)
45 mg	N	21	21	20	20	20	20	20	18
	Mean	87.65	5.24	38.38	1463	39.6	1481	24.4	1.74
	(SD)	(43.8)	(1.4)	(17.4)	(703.5)	(21.7)	(1395)	(13.5)	(1.04)
	GeoMean	77.41	5.08	34.22	1296	34.71	1101	22	1.51
	(CV%)	(49.9)	(26.7)	(45.4)	(48.1)	(54.9)	(94.2)	(55.5)	(59.9)
	Median	85.9	4.8	35.6	1398	32.5	911.4	20.1	1.67
	(range)	(34.3-179)	(3.9-8.2)	(11.7-73.2)	(473.3-2898)	(15.5-95.1)	(390.2-5850)	(11.8-66.5)	(0.49-5.27)
60 mg	N	9	9	9	9	9	9	9	8
	Mean	106.2	4.47	48.82	1771	43.96	1180	20.5	1.58
	(SD)	(52.5)	(0.9)	(43.3)	(1230)	(18.9)	(384.3)	(6.45)	(0.69)
	GeoMean	97.51	4.40	38.18	1521	39.43	1123	19.7	1.47
	(CV%)	(49.4)	(19.5)	(88.6)	(69.5)	(42.9)	(32.6)	(31.5)	(43.4)

表 2.7.6.11-24　　サイクル 2 の 1 日目のポナチニブの PK パラメータ
（AP24534-07-101 試験）（続き）

Dose	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	CL_{ss}/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2,z}$ (h)	Accumulation Ratio
	Median	93	4.0	35.8	1417	42.3	1108	18.5	1.39
	(range)	(54.3-231)	(4.0-6.0)	(17.6-153)	(807.5-4752)	(12.6-7.3)	(650.6-1695)	(14-35.7)	(0.84-2.94)

＜AP24534-07-101 CSR Update, Appendix 16.1.13 Data extraction date: [redacted] ＞

Accumulation Ratio: computed as the ratio of $AUC_{0-\tau}$ C2D1 to $AUC_{0-\tau}$,C1D1, AUC=area under the curve, $AUC_{0-\tau}$=area under the curve from time 0 to end of dosing interval, CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state, unadjusted for bioavailability, C_{max} = maximum concentration, Cmin = mimimum concentration, CV = coefficient of variation, GeoMean = geometric mean, SD = standard deviation, $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life, T_{max} = time of maximum concentration, V_z/F = apparent volume of distribution, unadjusted for bioavailaibility.

(2)　薬力学

PD 評価は，本試験に組み入れられた CML 患者及び Ph+ ALL 患者 65 例中 64 例を対象とし，評価可能被験者は 43 例であった。ポナチニブ 2 mg 投与（2 例）又は 4 mg 投与（3 例）では，CRKL リン酸化の 50%以上の減少はみられなかった。ポナチニブ 8 mg 投与の 7 例中 4 例（57.1%）で CRKL リン酸化の 50%以上の減少がみられたが，T315I 変異型 BCR-ABL を有する被験者 2 例中 2 例では，50%以上の減少がみられなかった。15 mg 以上の用量では，評価可能被験者 34 例中 32 例（94%）で CRKL リン酸化の 50%以上の減少がみられた［T315I 変異を有する被験者 15 例中 8 例（53.3%）を含む］。

(3)　ファーマコジェノミクスマーカー

CP-CML 患者のポナチニブの最良効果を遺伝子変異状況別に表 2.7.6.11-25 に示す。本試験に組み入れられた T315I BCR-ABL キナーゼ領域の変異を有するすべての被験者では，ポナチニブ投与により奏効がみられた。さらに，T315I 以外のキナーゼ領域の変異を有する被験者及び変異が検出されなかった被験者でも，ポナチニブ投与後に高い奏効率が得られた。各遺伝子変異グループの血液学的奏効，細胞遺伝学的奏効及び分子遺伝学的奏効では，T315I 変異を有する被験者と変異が検出されなかった被験者との間で，奏効率には統計学的に有意な差がみられたが（p=0.0154），その他の変異状況では統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.11-25　CP-CML 患者における BCR-ABL 変異状況別のポナチニブの最良効果（AP24534-07-101 試験）

	Response Rate, n (%)				
	Total CP-CML	CP-CML with T315I	CP-CML with Other Mutation	CP-CML with No Mutation	CP-CML with No Sequencing
	N=43	N=12	N=15	N=13	N=3
Response	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hematologic					
MaHR/CHR	42 (97.7)	12 (100.0)	14 (93.3)	13 (100.0)	3 (100.0)
Cytogenetic					
MCyR	31 (72.1)	11 (91.7)	10 (66.7)	8 (61.5)	2 (66.7)
CCyR	28 (65.1)	10 (83.3)	10 (66.7)	6 (46.2)	2 (66.7)
PCyR	3 (7.0)	1 (8.3)	0	2 (15.4)	0
Molecular					
MMR	22 (51.2)	9 (75.0)	8 (53.3)	3 (23.1)	2 (66.7)

＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 14.2.4.2.1 Data extraction date: [redacted]＞

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

進行期白血病患者の遺伝子変異状況別のポナチニブの最良効果を表 2.7.6.11-26 に示す。進行期白血病患者での各変異状況の被験者数が少なかったため意味のある結論は得られなかった。

表 2.7.6.11-26　進行期白血病患者における BCR-ABL 変異状況別のポナチニブの最良効果（AP24534-07-101 試験）

	Response Rate, n (%)				
	Total Advanced Phase	Advanced Phase with T315I	Advanced Phase with Other Mutation	Advanced Phase with No Mutation	Advanced Phase with No Sequencing
	N=22	N=7	N=8	N=5	N=2
Response	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hematologic					
MaHR/CHR	8 (34.8)	2 (28.6)	2 (22.2)	3 (60.0)	1 (50.0)
Cytogenetic					
MCyR	7 (30.4)	2 (28.6)	3 (33.3)	2 (40.0)	0
CCyR	4 (17.4)	1 (14.3)	1 (11.1)	2 (40.0)	0
PCyR	3 (13.0)	1 (14.3)	2 (22.2)	0	0
Molecular					
MMR	2 (8.7)	2 (28.6)	0	0	0

＜AP24534-07-101 CSR Update, Table 14.2.4.3.1 Data extraction date: [redacted]＞

CCyR=complete cytogenetic response, CHR=complete hematologic response, MCyR=major cytogenetic response, MMR=major molecular response, PCyR=partial cytogenetic response.

投与を中止した被験者で投与終了時来院に血液検体を採取し BCR-ABL 変異状況の評価を実施したが，被験者数が少なかったため意味のある結論は得られなかった。

2.7.6.11.4　結論

本報告では，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータに基づく結果を示す。解析時，投与継続中の被験者

での最短追跡調査期間は 37.7 ヵ月であった。

本試験の主要目的は，難治性又は治療に抵抗性である血液悪性腫瘍を有する患者で他に治療法がない患者を対象として，ポナチニブ経口投与の MTD 又は推奨用量を決定することであった。

- 本試験で決定されたサイクル 1 での DLT に基づくポナチニブの推奨用量は，45 mg の 1 日 1 回投与であった。
- 長期の追跡調査期間では，発現率が用量強度及び他の予測因子に関連する血管閉塞性事象の蓄積を示した。初回のデータ解析により第 II 相部分の推奨用量を 45 mg としたが，長期の追跡調査期間により本対象集団で検討された低用量投与の妥当性が示された。
- 投与されたポナチニブの最高用量は 60 mg であり，この用量での DLT はアミラーゼ増加，リパーゼ増加，グレード 2 の膵炎であった。さらに，DLT として発疹，疲労，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が発現した。

副次目的として，難治性又は治療に抵抗性である血液悪性腫瘍を有する患者を対象としたポナチニブの安全性を評価した。

- ポナチニブの忍容性は良好であったが，長期の追跡調査期間により血管閉塞性事象の蓄積がみられた。
- グレード 3 又はグレード 4 の治験薬と関連のある有害事象の大部分は，治験薬の投与中断又は減量による処置で可逆的に変化した。

副次目的として，難治性の血液悪性腫瘍を有する患者を対象としたポナチニブの抗白血病効果を評価した。

- ポナチニブは全病期の Ph+白血病患者において臨床的に意味のある抗白血病効果が示された。
- 特に，CP-CML 患者では速やかで，深い，持続的な奏効がみられ，経時的に奏効が深くなる傾向がみられた。
- AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者では，ポナチニブ投与により臨床的に意味のある血液学的奏効（MaHR）がみられた。
- AML 患者 12 例では，奏効（部分奏効以上）がみられた被験者の割合は 25.0%であった。

副次目的としてポナチニブの PK を評価した。

- PK データは用量と抗白血病効果との関係の結果と一致した。
- PK データよりポナチニブの 1 日 1 回投与が支持された。
- ポナチニブのカプセル剤と錠剤との違いはみられなかった。

副次目的として CML 患者及び Ph+ ALL 患者でポナチニブの PD 活性を評価した。

- PD データは PK 結果と一致した。
- PD 活性は低用量である 8 mg 投与でみられ，15 mg 以上の用量では T315I 変異 BCR-ABL を有する被験者を含む被験者で BCR-ABL の基質である CRKL リン酸化の減少がみられた。

副次目的としてポナチニブの抗白血病効果のファーマコジェノミクスマーカーを検討した。

- T315I BCR-ABL キナーゼ領域の変異を有するすべての CP-CML 患者でポナチニブ投与により奏効が得られた。
- T315I 以外のキナーゼ領域の変異を有する CP-CML 患者及び変異が検出されなかった

CP-CML 患者でもポナチニブ投与後に高い奏効率が得られた。

- その他の疾患グループの被験者数が少なかったため，ファーマコジェノミクスマーカーに関する意味のある結論は得られなかった。

本試験により，第 II 相試験でポナチニブの試験継続の根拠となるデータが得られた。

2.7.6.12　慢性骨髄性白血病（CML）患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）患者を対象とした非盲検試験（日本人：AP24534-11-106 試験，添付資料番号 5.3.5.2-3）

ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容である慢性骨髄性白血病（CML），若しくはチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）による前治療に抵抗性又は不耐容であるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）を有する日本人患者を対象に，ポナチニブ 1 日 1 回経口投与の安全性及び有効性を検討した。方法を表 2.7.6.12-1 に示す。

表 2.7.6.12-1　　試験方法の概略（AP24534-11-106 試験）

項目	内容
治験の標題	A phase 1/2 multi-center, open-label study of ponatinib in Japanese patients with CML who have failed dasatinib or nilotinib or Ph+ ALL who have failed prior TKIs
治験の目的	主要目的： • 第 I 相部分：ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容である CML，若しくは TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である Ph+ ALL を有する日本人患者にポナチニブの外国における推奨用量を経口投与したときの安全性を検討する。 • 第 II 相部分：ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容である CML，若しくは TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である Ph+ ALL を有する日本人患者を対象に，臨床的奏効，分子遺伝学的奏効及び臨床転帰をエビデンスとして，ポナチニブの抗白血病効果を確認する。 副次目的： • ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容である CML，若しくは TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である Ph+ ALL を有する日本人患者を対象にポナチニブの薬物動態（PK）を検討する。 • ポナチニブの抗白血病効果の潜在的ファーマコジェノミクスマーカーの検討により，患者の分子遺伝学的状態を明らかにする。
治験デザイン	非盲検，多施設共同試験
治験方法	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であり無効な CML，若しくは TKI による前治療に抵抗性又は不耐容であり無効な Ph+ ALL を有する日本人患者を対象とした第 I/II 相，多施設，非盲検試験であった。本試験の第 I 相部分は，2 用量コホート（30 mg 及び 45 mg）による非盲検，用量漸増試験である。各コホートに少なくとも 6 例を組み入れ，ポナチニブを外国での推奨用量（45 mg）で投与したときの日本人患者における安全性を検討した。 第 I 相部分では，3+3 デザインの変法を用いた。コホートの全 6 例が，最初の投与サイクル（1 サイクルは 28 日間とした）を終了し，用量制限毒性（DLT）及び DLT を含む安全性イベント評価のためのデータが得られた後，Ariad 社と治験責任医師でこれらについて協議した。協議は，次の用量での投与を開始する前に実施した。被験者が DLT 評価不能であった場合，別の被験者を補充した。 30 mg 用量コホートが完了し，全例が DLT を発現することなくサイクル 1 の投与を終了した後に次の用量コホート（45 mg）への組み入れを開始した。被験者は，忍容できない有害事象の発現又は病勢進行とならない限り，1 サイクル以上の治験薬投与を受けた。被験者の治験薬投与継続の同意が得られた場合には，忍容性がみられ，病勢進行とならない限りはサイクル 1 終了後も投与を継続した。治験責任医師及び Ariad 社の協議により，日本人でのポナチニブの第 II 相投与の推奨用量は，30 mg 及び 45 mg コホートにおける DLT 及び安全性評価に基づき決定した。 日本人患者において，ポナチニブの推奨用量での投与の安全性が確認できた後に第 II 相部分を開始した。第 II 相部分は，第 I 相部分で決定した推奨用量でのポナチニブ投与を評価する単一群，非盲検試験であり，25 例を追加で組み入れることとした。第 I 相部分で 30 mg コホートであった被験者では，第 II 相部分の投与を継続する場合には 45 mg へ増量することを可能とした。

項目	内容
	このほか第 II 相部分では，PK データを収集するため，3 例に 15 mg を 7 日間投与した。サイクル 1 の 8 日目の PK 検体収集後，15 mg 投与の被験者は，治験責任医師の判断に基づき，第 I 相部分で決定した第 II 相部分の推奨用量へ増量することを可能とし，第 II 相部分の被験者として有効性及び安全性を評価した。 全 3 コホート（15 mg，30 mg 及び 45 mg）を対象に，ノンコンパートメント解析法を用いて PK パラメータを算出した。第 II 相部分では，15 mg で投与開始し，その後 45 mg に増量した 3 例を除き，PK 評価用の検体を採取しなかった。 安全性は，理学的検査，臨床検査，心電図及び有害事象により評価した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.17.0 を用いてコード化し，米国国立癌研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0 版に基づき重症度を判断した。治験薬の初回投与から最大 60 ヵ月まで追跡調査を実施した。 各被験者は，確立された基準（Talpaz et al, 2006; O'Brien et al, 2003; Kantarjian et al, 2010）に従い，2～3 サイクルごとに血液学的，細胞遺伝学的及び分子学的奏効について評価を受けた。その他の有効性評価項目は，奏効到達期間，奏効持続期間，無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とした。治験薬の初回投与から最大 60 ヵ月まで全被験者で追跡調査を実施した。
対象患者	ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容である CML，若しくは TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である Ph+ ALL を有する日本人患者
患者数	計画時組み入れ被験者数：34 例 解析時被験者数：35 例 治療集団（安全性解析対象集団と同一）：35 例（CP-CML 患者 17 例，AP-CML 患者 2 例，BP-CML 患者 4 例，Ph+ ALL 患者 12 例） Per-protocol Cytogenetic 集団：CP-CML 患者 17 例 Per-protocol Hematologic 集団：18 例（AP-CML 患者 2 例，BP-CML 患者 4 例，Ph+ ALL 患者 12 例） DLT 評価可能集団：12 例（第 I 相部分組み入れ被験者） PK 解析対象集団：15 例（第 I 相部分の 30 mg 投与被験者 6 例，第 I 相部分の 45 mg 投与患者 6 例，第 II 相部分の 15 mg 投与開始後に 45 mg に増量した被験者 3 例）
選択基準	主要な選択基準 1. いずれかの病期（CP-CML，AP-CML，BP-CML）の CML 患者又は Ph+ ALL 患者（定義は AP24534-11-106 試験 CSR　Appendix 16.1.1，4.3 及び 4.4 項参照） • すべての患者で，治験薬初回投与前 42 日以内に従来の分染法により骨髄の細胞遺伝学的評価を実施する。 • CP-CML 患者では細胞分裂中期の細胞 20 個以上の検査を必須とする。細胞分裂中期の細胞が 20 個未満の場合，再度骨髄穿刺を実施する。 • AP-CML，BP-CML 又は Ph+ ALL の患者では，細胞分画の細胞数計算に必要な量の骨髄穿刺液が得られることを必須とする。十分な穿刺液が得られなかった場合，再度骨髄穿刺を実施する。 2. ダサチニブ又はニロチニブのいずれかによる前治療に抵抗性又は不耐容である CML 患者，若しくは 1 種類以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容である Ph+ ALL 患者（AP24534-11-106 試験 CSR　Appendix 16.1.1，9.3.1 項） 3. 年齢 18 歳以上の者 4. 文書による同意が得られている者 5. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）peformance status（PS）が 2 以下である者 6. 3 ヵ月以上の生存が見込まれる者 7. 腎機能，肝機能及び膵臓機能に異常が認められない者 8. スクリーニング時の心電図検査において Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）が正常である者 9. 妊娠の可能性がある女性の場合，組み入れ前の妊娠検査で陰性である者 10. 子供をもうける可能性がある女性及び男性の場合，組み入れから最後の治験薬投与後 4 ヵ月目までは，それぞれのパートナーと効果的な避妊法を行うことに同意する者 11. 治験責任医師が治験実施の手順を遵守する能力があると判断した者
除外基準	主要な除外基準 1. ポナチニブの初回投与前 7 日以内に TKI 治療を受けたか，あるいは前治療薬に起

項目	内容
	因する有害事象が回復していない者 2. ポナチニブの初回投与前の特定の期間内にその他の抗悪性腫瘍治療を受けた者（定義は AP24534-11-106 試験 CSR　Appendix 16.1.1，9.3.2 項参照） 3. ポナチニブの初回投与時点で自家又は同種幹細胞移植を受けてから 60 日を経過していない者。移植片対宿主病の持続又は免疫抑制療法を必要とする移植片対宿主病のエビデンスが認められる者。 4. トルサード・ド・ポアンを起こすことが知られている薬剤を使用している者 5. コルチコステロイドの短期使用を除く，免疫抑制剤の併用投与を必要とする者 6. 以前にポナチニブの投与を受けたことがある者 7. 細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）に到達している CP-CML 患者 8. 血液学的大奏効（MaHR）に到達している AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者 9. 細胞学的診断や病理学的診断から明らかな活動性の中枢神経系疾患を有する者 10. 重大で，コントロール不能な又は活動性の心疾患を有する者（定義は AP24534-11-106 試験 CSR　Appendix 16.1.1 参照） 11. CML 又は Ph+ ALL に関連がない重大な出血障害を有する者 12. 膵炎又はアルコール濫用の既往歴がある者 13. コントロール不能な高トリグリセリド血症を有する者 14. 経口投与されたポナチニブの吸収に影響する可能性がある吸収不良症候群又はその他の消化管疾患を有する者 15. 過去 3 年以内に他の原発性悪性腫瘍と診断されたことのある者（過去 3 年以内の非黒色腫皮膚がん，子宮頸部上皮内がん，コントロール可能な前立腺がんを除く） 16. 妊娠中又は授乳中の者 17. ポナチニブの初回投与前 14 日以内に大規模な手術を受けた者 18. 持続性又は活動性のウイルス感染を有する者［ヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎ウイルス（HBV），C 型肝炎ウイルス（HCV）］の既知の既往歴を含む） 19. コントロール不能な高血圧を有する者
治験薬，用量及び投与方法，ロット番号	（1）用量・用法 ポナチニブは 15 mg 及び 45 mg 錠として提供され，1 日 1 回経口投与とした。第 I 相部分の用量漸増期では，ポナチニブは 2 用量（30 mg 及び 45 mg）での被験者による自己投与とした。第 I 相部分で決定した推奨用量に基づき，第 II 相部分の継続期では 45 mg を投与した。PK 評価のため，第 II 相部分の 3 例に 15 mg を 7 日間 1 日 1 回経口投与し，8 日目の PK 評価終了後にこれらの被験者のポナチニブの用量を 45 mg まで増量した。本試験で使用した治験薬のロット番号及びその他の製品特定情報を以下に示す。 **Ponatinib Dosage Form** / **Strength (units)** / **Quantity (# of Tablets)** / **Lot Number** Tablet / 15 mg / 150 / 259375 Tablet / 15 mg / 150 / 259375 Tablet / 15 mg / 200 / 29A13F05 Tablet / 15 mg / 110 / 29A14A02 Tablet / 45 mg / 150 / 4000923 Tablet / 45 mg / 80 / 4000923 Tablet / 45 mg / 120 / 260264 Tablet / 45 mg / 60 / 30B13D05 Tablet / 45 mg / 60 / 30B13H02 ＜AP25434-11-106 CSR Table 9-1. Data extraction date: [redacted].＞ （2）減量 新たな安全性情報に基づき，Ariad 社は 2013 年 10 月 14 日にすべてのポナチニブ臨床試験のすべての治験責任医師に対し，ポナチニブの用量を減量するよう通知した。この通知において重要な内容は，直ちに試験参加中の被験者から口頭で再同意を得ること，改訂する同意説明文書に新たな安全性情報を加えた上で試験参加中のすべての被験者から文書による同意を得ること，並びに試験参加中の被験者に用量調整を推奨することであった。この用量調整については，治験実施計画書第 3.0 版（AP24534-11-106 試験 CSR Appendix 16.1.1）（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を参照のこと。それぞれの状況の被験者に対する推奨は以下のとおりである。

項目		内容
		• 細胞遺伝学的大奏効（MCyR）に到達したすべての CP-CML 患者においては，治験責任医師の判断で，被験者の疾患状態，BCR-ABL 変異状況及び被験者の心血管リスクを考慮の上，ベネフィット−リスクを評価し，より高用量の投与が必要と判断される場合を除き，ポナチニブの投与量を 15 mg 1 日 1 回へ減量する。 • 現在試験参加中で，MCyR に到達していないすべての CP-CML 患者においては，治験責任医師の判断で，被験者の疾患状態，BCR-ABL 変異状況及び被験者の心血管リスクを考慮の上，ベネフィット−リスクを評価し，より高用量の投与が必要と判断される場合を除き，ポナチニブの投与量を 30 mg 1 日 1 回まで減量することを検討する。 • 現在試験参加中のすべての進行期患者（AP-CML，BP-CML 又は Ph+ ALL 患者）においては，治験責任医師の判断で，被験者の疾患状態，BCR-ABL 変異状況及び被験者の心血管系リスクを考慮の上，ベネフィット−リスクを評価し，より高用量の投与が必要と判断される場合を除き，ポナチニブの投与量を 30 mg 1 日 1 回まで減量する。 • 低用量で奏効達成しなかったすべての被験者においては，有害事象発現により減量されない限り，ポナチニブの投与量を最大 45 mg 1 日 1 回まで増量する。
治療期間		最大 60 ヵ月
評価項目	有効性評価項目	主要評価項目： 本試験の主要評価項目は以下とした。 • CP-CML 患者の主要評価項目は MCyR とした。MCyR は，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。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 MCyR 到達とみなした。奏効達成基準は AP24534-11-106 試験 CSR　Appendix 16.1.1 治験実施計画書第 3.0 版の付録 A を参照。 • AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者の主要評価項目は MaHR とした。MaHR は，血液学的完全奏効（CHR）又は白血病の所見なし（NEL）に到達した場合と定義した。MaHR は，奏効がみられてから 28 日以上後に末梢血中の全血球計算及び白血球分画を用いて確認した。奏効達成基準は AP24534-11-106 試験 CSR　Appendix 16.1.1 治験実施計画書第 3.0 版の付録 A を参照。 副次評価項目： 本試験の副次評価項目は以下とした。 • 確定 MCyR：28 日以上を隔てた 2 評価時点で CCyR 又は PCyR に到達した場合と定義した。組み入れ時点で PCyR に到達していた CP-CML 患者における確定 MCyR は，28 日以上を隔てた 2 評価時点で CCyR に到達した場合と定義した。 • 分子遺伝学的大奏効（MMR）（定義は AP24534-11-106 試験 CSR　Appendix 16.1.1 治験実施計画書第 3.0 版の付録 A を参照） • 奏効到達期間：治験薬初回投与から奏効基準に最初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。 • 奏効持続期間：最初に奏効基準に合致した時点から奏効喪失基準（定義は解析計画書を参照）に合致するまでの期間と定義し，奏効基準に合致することが確認できた最終時点で打ち切りとした。 • PFS：治験薬初回投与から増悪の基準（定義は AP24534-11-106 試験 CSR　Appendix 16.1.1 治験実施計画書第 3.0 版の付録 A を参照）に合致するまで又は死亡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。 • OS：治験薬初回投与から死亡までの期間と定義し，被験者の生存が確認できた最終時点で打ち切りとした。
	安全性評価項目	安全性の評価項目は以下とした。 • DLT（第 I 相部分） • 有害事象 • バイタルサイン（脈拍数，血圧，呼吸数，口腔体温） • 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査） • 理学的検査 • 12 誘導心電図 • 心エコー
	その他の	薬物動態：

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目		内容
	評価項目	ポナチニブの PK 評価用血液検体は，規定した時点で採取した。 血漿中濃度と時間データから，Phoenix WinNonlin®（version 6.2，Pharsight 社，米国ノースカロライナ州キャリー）を用いて，ノンコンパートメントモデルの PK パラメータ［最高血中濃度（C_{max}），トラフ濃度，濃度時間曲線下面積（AUC），消失半減期（$t_{1/2}$）］を算出した。手法，解析及び結果の詳細は PK 報告書（AP24534-11-106 試験 CSR Appendix 16.1.13）を参照。 探索的評価項目： • BCR-ABL 配列 • 分子遺伝学的解析
統計手法	統計及び解析計画	（1）解析対象集団 治療集団：治験薬を 1 回以上投与した全被験者を含めた。 DLT 評価可能集団（第 I 相部分のみ）：サイクル 1 の投与を，規定の 75%以上受けた（有害事象による投与中断は除く）全被験者を含めた。 Per-Protocol Cytogenetic 集団（CP-CML 患者のみ）：治療集団の CP-CML 患者のうち，ベースライン時に 20 個以上の細胞分裂中期の細胞を用いた細胞遺伝学的評価を受け，第 I 相部分及び第 II 相部分のいずれのベースライン時にも CCyR に到達しなかった全被験者を含めた。1 回以上の投与を受け，ベースライン時に 20 個以上の細胞分裂中期の細胞が得られなかった又は CCyR に到達した被験者が存在した場合に，Per-Protocol Cytogenetic 集団を用いた CP-CML 患者の主要評価項目である MCyR の追加の感度分析を計画した。 Per-Protocol Hematologic 集団［進行期患者（AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者）のみ］：AP-CML，BP-CML 又は Ph+ ALL 患者のうち，第 I 相部分及び第 II 相部分のいずれのベースライン時にも，骨髄芽球の割合を決定するために十分な骨髄液が得られた全被験者を含めた。1 回以上の投与を受け，ベースライン時に骨髄評価を受けなかった又は MaHR に到達した被験者が存在した場合に，Per-Protocol Hematologic 集団を用いた AP-CML, BP-CML 及び Ph+ ALL 患者の主要評価項目である MaHR の追加の感度分析を計画した。 PK 解析対象集団：第 I 相部分で 30 mg が投与された 6 例，第 I 相部分で 45 mg が投与された 6 例，開始用量 15 mg 投与後，第 II 相部分で 45 mg に増量した 3 例の合計 15 例を含む。 （2）有効性の解析手法 すべての有効性解析は病期別に実施した。主要評価項目の評価では，進行期患者は AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者を統合して実施した。 主要解析は，最後に組み入れられた被験者がサイクル 12 の 28 日間を終了した後に実施し，解析時点で得られたすべてのデータを用いた。また，AP24534-11-106 試験 CSR Appendix 16.1.1 で計画したとおり，最後に組み入れられた被験者がサイクル 6 の 28 日間を終了した後にも主要解析を実施した。 （3）安全性の解析手法 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は，治験薬の投与後に新たに発現した若しくは重症度が悪化又は頻度が増加した事象で最終来院までに発現した事象と定義した。 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「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象とした。治験薬との関連のない有害事象は，治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された有害事象とした。 治験責任医師（又は治験分担医師）により電子症例報告書（CRF）へ記入されたオリジナルの事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.17.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化された。有害事象の事象名は MedDRA/J ver.17.0 を用いて記載した。TEAE の発現例数及び発現率は，SOC，PT，用量コホート別に要約し，各用量コホートで最悪重症度，治験薬との因果関係別に示した。 理学的検査，臨床検査，心電図検査及び心エコーの安全性評価では，ベースライン時及び経時的な変化の記述統計量を示した。 特に注目すべき有害事象は，先行するポナチニブ臨床試験での発現，臨床的重要性，その他の TKI との関連，並びに追跡調査期間の延長に伴い血管閉塞性事象が蓄積したこと

項目		内容
		に基づき選択し，これらの有害事象について詳細に検討した。特に注目すべき有害事象には，血管閉塞性事象，高血圧，心不全，左室不全，不整脈/QT 間隔延長，肝毒性，膵炎，骨髄抑制，浮腫及び体液貯留，並びに出血を含めた。 （4）PK の解析手法 血漿中濃度と時間データから，Phoenix WinNonlin®（version 6.2，Pharsight 社，米国ノースカロライナ州キャリー）を用いて，ノンコンパートメントモデルの PK パラメータ（C_{max}，トラフ濃度，AUC，$t_{1/2}$）を算出した。手法，解析及び結果の詳細は PK 報告書（AP24534-11-106 試験 CSR　Appendix 16.1.13）を参照。 （5）部分集団解析 主要評価項目及び副次評価項目について，以下の部分集団解析を実施した。 • 初回診断からの期間 • ベースライン時の遺伝子変異状況 • 既承認の TKI による前治療の回数
	症例数の設定根拠	第 I 相部分では，3+3 デザインの変法を用いた。適切な忍容性評価及び臨床的効果の十分な評価を行うために，ポナチニブ用量 30 mg 及び 45 mg の各コホート 6 例を組み入れることとした。 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 PK 検体を得ることを目的として，15 mg を 7 日間投与する 3 例を含めた。これらの被験者では，治験責任医師の判断により推奨用量への増量を可能とし，第 II 相部分の被験者として有効性及び安全性の評価を行った。 第 I 相部分で組み入れられた被験者も，第 II 相部分で組み入れられた被験者と統合し有効性と安全性を評価した。 第 II 相部分の必要症例数は以下のとおり算出した。 ニロチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容，若しくは T351I 変異を有する CML 患者又は Ph+ ALL 患者におけるポナチニブの第 II 相試験（AP24534-10-201 試験）から得られた予備的なデータでは，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 患者及び Ph+ ALL 患者を統合した集団の MaHR 率は 37%（33/89 例）であった。これらの結果から，本試験における CP-CML 患者の MCyR 率を 40%，AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者の MaHR 率を 40%と想定した。 本試験で対象とする患者集団では，有効な治療法は確立されていないため，10%を上回る MCyR 率（CP-CML 患者）及び MaHR 率（AP CML，BP CML 及び Ph+ ALL 患者）を臨床的に意義があると判断した。 CP-CML 患者の MCyR 率並びに AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者の MaHR 率の閾値奏効率を 10%，期待奏効率を 40%に仮定した。対象集団が小規模であることから，症例数設定には片側有意水準 5%を用いることとした。検出力 80%を得るためには，二項分布を用いた検定に必要な症例数は，CP-CML 患者及び進行期患者（AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者）でそれぞれ 16 例が必要と算出された。CP-CML 患者及び進行期患者で各 1 例の評価不能症例を見込み，目標組み入れ症例数をそれぞれ 17 例（計 34 例）と計画した。この症例数（第 I 相部分及び第 II 相部分の統合集団）は，各病期のこれら目標とする合計の被験者数として十分であると考えられた。
治験責任医師		[redacted]　他
治験実施医療機関		[redacted]　他，全 12 医療機関（日本）
公表文献		該当せず
治験期間		2012 年 8 月 14 日（最初の被験者の同意取得日） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）
開発のフェーズ		第 I/II 相

CP-CML 患者及び進行期患者の試験スケジュールをそれぞれ表 2.7.6.12-2 及び表 2.7.6.12-3 に示す。本試験は，最大 60 ヵ月の試験期間及び最大 3 週間のスクリーニング期間と 30 日間の追跡調査期期間から構成された。

安全性は，理学的検査，臨床検査，心電図及び有害事象により評価した。安全性データは，い

ずれも記録し，その重症度はNCI CTCAE ver.4.0に基づき分類された。各被験者に対し，ポナチニブの初回投与から最大60ヵ月間，観察を行った。

投与終了時（又は早期中止時）来院は，最後のポナチニブ投与，若しくは患者/治験責任医師が投与中止を決定した日のいずれか遅い日から2週間以内に実施した。

追跡調査来院は，最後のポナチニブ投与の30日後（±7日）に実施した。

生存調査は，被験者の最後の治験薬投与日，若しくは患者/治験責任医師が投与中止を決定した日のいずれか遅い日から12週間（±2週間）ごとに実施し，最後の被験者の試験組み入れから最大60ヵ月後まで継続した。

表 2.7.6.12-2　　CP-CML 患者における検査・観察スケジュール（AP24534-11-106 試験）

サイクル （1 サイクルは 28 日）	スクリーニング	Active Study Period														
		サイクル 1				サイクル 2		サイクル 3			サイクル 4～13	サイクル 6，9，12 の終了時	3 サイクルごとのサイクル終了時（サイクル 15～60）	投与終了時来院[1]	追跡調査来院[1]	生存調査[2]
Day	-21 to 1	1	8	15	22	1	15	1	15	28	1	28	28			
手順																
同意取得	X					X[14]										
内科及び外科的病歴及び人口統計学的データ[3]	X															
白血病の診断及び過去の治療歴[4]	X															
BCR-ABL 変異歴	X															
バイタルサイン[5]	X	X		X		X		X			X		X	X	X	
肝脾腫大及び ECOG PS を含む理学的検査[6]	X	X		X		X		X			X		X	X	X	
全血球計算及び白血球分画	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	
血清生化学検査[15]，アミラーゼ，リパーゼ	X	X		X		X	X	X	X		X		X	X	X	
甲状腺機能検査[7]	X							X								
血清トリグリセリド[8]	X															
プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間	X															
妊娠検査（該当する場合）	X													X		
12 誘導心電図	X	X				X				X				X		
心エコー[9]	(X)									(X)				(X)	(X)	
有害事象	継続して実施															
併用薬剤	継続して実施															

表 2.7.6.12-2　　CP-CML 患者における検査・観察スケジュール（AP24534-11-106 試験）（続き）

サイクル （1 サイクルは 28 日）	スクリーニング	Active Study Period														
		サイクル 1				サイクル 2		サイクル 3			サイクル 4～13	サイクル 6，9，12 の終了時	3 サイクルごとのサイクル終了時（サイクル 15～60）	投与終了時来院 [1]	追跡調査来院 [1]	生存調査 [2]
Day	**-21 to 1**	**1**	**8**	**15**	**22**	**1**	**15**	**1**	**15**	**28**	**1**	**28**	**28**			
有効性評価																
骨髄穿刺及び細胞遺伝学的奏効 [10]	X									X		X	X	X		
分子遺伝学的奏効 [11]	X									X		X	X	X		
追加の疾患評価 [12]	X									X		X	X			
探索的評価																
BCR-ABL 変異検査	X													X		
分子遺伝学的解析	X									X		X	X	X		
PK																
PK 検体採取 [13]		X	X	X	X	X										
生存調査																
生存調査 [2]																X

＜AP24534-11-106 CSR Appendix 16.1.1.＞

BCR-ABL=breakpoint cluster region-abelson complex，CP=慢性期，CML=慢性骨髄性白血病，ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group，PK=薬物動態，PS=performance status

表 2.7.6.12-3　　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における検査・観察スケジュール（AP24534-11-106 試験）

サイクル （1 サイクルは 28 日）	スクリーニング	Active Study Period																
		サイクル 1					サイクル 2			サイクル 3			サイクル 4～26		偶数サイクル終了時（サイクル 4～60）	投与終了時来院[1]	追跡調査来院[1]	生存調査[2]
Day	-21 to 1	1	8	15	22	28	1	15	28	1	15	28	1	15	28			
手順																		
同意取得	X						X[14]											
内科及び外科的病歴及び人口統計学的データ[3]	X																	
白血病の診断及び過去の治療歴[4]	X																	
BCR-ABL 変異歴	X																	
バイタルサイン[5]	X	X		X			X			X			X		X	X	X	
肝脾腫大及び ECOG PS を含む理学的検査[6]	X	X		X			X			X			X		X	X	X	
全血球計算及び白血球分画	X	X	X	X	X		X	X		X	X		X	X	X	X	X	
血清生化学検査[15]，アミラーゼ，リパーゼ	X	X		X			X	X		X			X		X	X	X	
甲状腺機能検査[7]	X									X								
血清トリグリセリド[8]	X																	
プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間	X																	
妊娠検査（該当する場合）	X															X		
12 誘導心電図	X	X					X					X				X		
心エコー[9]	X											X				X	X	
有害事象	継続して実施																	
併用薬剤	継続して実施																	

表 2.7.6.12-3　　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における検査・観察スケジュール（AP24534-11-106 試験）（続き）

サイクル （1 サイクルは 28 日）	スクリーニング	Active Study Period																
		サイクル 1					サイクル 2			サイクル 3			サイクル 4～26		偶数サイクル終了時（サイクル 4～60）	投与終了時来院 [1]	追跡調査来院 [1]	生存調査 [2]
Day	-21 to 1	1	8	15	22	28	1	15	28	1	15	28	1	15	28			
有効性評価																		
骨髄穿刺及び細胞遺伝学的奏効 [10]	X					X			X						X	X		
分子遺伝学的奏効 [11]	X								X						X	X		
追加の疾患評価 [12]	X								X						X			
探索的評価																		
BCR-ABL 変異検査	X															X		
分子遺伝学的解析	X								X						X	X		
PK																		
PK 検体採取 [13]		X	X	X	X	X	X											
生存調査																		
生存調査 [2]																		X

＜AP24534-11-106 CSR Appendix 16.1.1.＞

ALL=急性リンパ性白血病, AP=移行期, BCR-ABL=breakpoint cluster region-abelson complex, BP=急性転化期, CML=慢性骨髄性白血病, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, Ph+=フィラデルフィア染色体陽性，PK=薬物動態，PS=performance status

表 2.7.6.12-2 及び表 2.7.6.12-3 の脚注

1　投与終了時/早期中止時来院は，最後の治験薬投与後 2 週間（14 日）以内に実施した。追跡調査来院は，最後の治験薬投与から 30 日（±7 日）後に実施した。

2　生存状況は，最後の治験薬投与から 12 週（±2 週）ごとに，最初の治験薬投与から最大 60 ヵ月間，調査した。

3　内科及び外科的病歴及び人口統計学的データを記録した。内科及び外科的病歴には，診断，治療，内科的及び外科的処置，並びに薬剤使用状況を含めた。また，以下の疾患の既往歴について調査した。虚血性心疾患（狭心症，心筋梗塞，急性冠症候群及び/又は冠動脈血行再建術を含む），心臓弁膜症，うっ血性心不全，不整脈，心筋炎，末梢動脈閉塞性疾患（跛行，遠位端の切断，血管形成及び/又は血行再建術を含む），脳卒中（一過性脳虚血発作，脳アテローム性動脈硬化症及び/又は血行再建術を含む），糖尿病，高血圧症，高コレステロール血症，高脂血症，深部静脈血栓症，肺塞栓症，その他の凝固障害（プロテイン S 又はプロテイン C 欠乏症，抗カルジオリピン抗体等），運動不足，肥満及び喫煙。家族の病歴（冠動脈疾患の病歴及び 1 親等の親族における心筋梗塞又は脳血管障害での早期死亡を含める）を収集した。人口統計学的データは，患者の年齢，性別及び人種（地域の法律及び規制上可能である場合）とした。

4 白血病の初回の診断及びスクリーニング時の診断の両方を記録した。
5 身長及び体重の測定はスクリーニング時のみ実施した。
6 スクリーニング時，サイクル 1 の 1 日目（治験薬初回投与前），及び投与終了時来院に，すべての理学的検査を実施した。その他の評価時期の理学的検査では，各患者でみられた重要な所見を調べるための検査を実施した。ECOG PS は，すべての理学的検査実施時に評価した。総合的な眼科検査は，ベースライン時（ベースライン時に実施しなかった場合には次の来院時）及び臨床的に必要な場合に実施した。
7 甲状腺機能検査では，甲状腺刺激ホルモン，遊離 T3 及び遊離 T4 を測定した。実施時期は，スクリーニング時及びサイクル 3 の 1 日目とした。
8 非空腹時のトリグリセリドが組み入れ基準を満たさなかった場合には，適格性確認のために空腹下で再度検査することを可能とした。空腹時の血清中トリグリセリド，特に LDL コレステロールは，ベースライン時及び臨床的に必要な場合に測定した。
9 心エコーは，臨床的に必要な場合にはサイクル 3 の終了時，並びに試験中に異常がみられた場合には投与終了時来院又は追跡調査来院で実施した。
10 骨髄穿刺（オプションとして骨髄生検）は，治験薬初回投与前 42 日以内及びその後の規定評価時期（±7 日）に実施した。骨髄穿刺は，CP-CML 患者は 3 ヵ月ごと，AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者はサイクル 1 及びサイクル 2 の終了時並びに以降 2 ヵ月ごとに実施した。CP-CML 患者では最後の骨髄穿刺から 12 週間以上，AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者では最後の骨髄穿刺から 8 週間以上経過していた場合には，治験薬の投与終了時検査でも骨髄穿刺を実施した。臨床的に必要である場合には，その他の時期に骨髄穿刺及び生検を実施した。
11 CP-CML 患者及び AP-CML 患者では末梢血検体，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者では末梢血及び骨髄検体を用いて検査した。
12 髄外病変を有する被験者では，病態の全般的な評価のために適切な追加の疾患評価を実施した。髄外病変部位の評価は，適切な臨床検査又は手順によりスクリーニング時及びその後の疾患評価時期に実施した。
13 PK 評価のための血液検体の採取は以下のとおりとした。
- サイクル 1 及びサイクル 2 の投与直前（0 時間）並びに初回投与 0.5，1，2，4，6，8 及び 24 時間後に血液検体を採取した。いずれのサイクルでも，投与 24 時間後の検体は 2 日目の投与前に採取した。また，サイクル 1 では 8，15，及び 22 日目の投与前にも採取した。AP-CML，BP-CML，及び Ph+ ALL 患者では，サイクル 1 の 28 日目の投与前に追加の検体を採取した。
- 第 II 相部分では，PK 評価のための検体採取は実施しなかった（15 mg を 7 日間投与した 3 例を除く）。
- 第 II 相部分で PK 評価のために 15 mg を投与した患者では，サイクル 1 の 1 日目及び 8 日目の投与直前並びに投与 0.5，1，2，4，6，8 及び 24 時間後に検体を採取した。

14 第 I 相部分の被験者では，投与継続のための同意をサイクル 2 の 1 日目の投与前までに取得した。
15 空腹時血糖値は，ベースライン時（ベースライン時に測定しなかった場合には次の来院時）及び臨床的に必要な場合に測定した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.12.1　症例の内訳

(1)　症例の内訳及び解析したデータセット

計 35 例が本試験に組み入れられ，第 I 相部分で 12 例，第 II 相部分で 23 例が治験薬の投与を受けた。病期別の内訳は, CP-CML 患者が 17 例, 進行期患者が 18 例（AP-CML 患者 2 例, BP-CML 患者 4 例，Ph+ ALL 患者 12 例）であった。7 例は，文書による同意が得られたが，その後のスクリーニング検査において組み入れ基準を満たさず不適格となった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で，22 例（62.9%）が投与中止し，残りの 13 例（37.1%）が投与を継続していた（表 2.7.6.12-4）。投与継続中であったのは，CP-CML 患者 12 例（70.6%）及び AP-CML 患者 1 例（50.0%）であり，BP-CML 患者及び Ph+ ALL 患者は全例が投与中止した。

主な投与中止理由は，進行期患者では病勢進行（72.2%）であったが，CP-CML 患者では有害事象及び効果不十分（それぞれ 11.8%）であった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに 14 例の進行期患者が死亡し，このうち 2 例は病勢進行により最後の治験薬投与後 30 日以内に死亡し，1 例は治験薬と関連のある重篤な有害事象（肝不全，AP24534-11-106 試験 CSR　Listing 16.4.3.5 参照）により死亡した。追跡調査期間の中央値は 14.9 ヵ月であった。病期別で追跡調査期間の中央値が最も長かったのは CP-CML 患者（16.1 ヵ月）であり，最も短かったのは Ph+ ALL 患者（7.6 ヵ月）であった。

表 2.7.6.12-4　　病期別の被験者の内訳（治療集団，AP24534-11-106 試験）

	CP-CML (N=17)	AP-CML (N=2)	BP-CML (N=4)	Ph+ ALL (N=12)	AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18)	Total (N=35)
Study Population						
Treated	17 (100.0%)	2 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)	18 (100.0%)	35 (100.0%)
Per-protocol cytogenetic	17 (100.0%)	N/A	N/A	N/A	N/A	17 (48.6%)
Per-protocol hematologic	N/A	2 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)	18 (100.0%)	18 (51.4%)
Disposition						
Ongoing treatment	12 (70.6%)	1 (50.0%)	0	0	1 (5.6%)	13 (37.1%)
Discontinued treatment	5 (29.4%)	1 (50.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)	17 (94.4%)	22 (62.9%)
Primary Reason for Treatment Discontinuation						
Progressive disease	0	1 (50.0%)	4 (100.0%)	8 (66.7%)	13 (72.2%)	13 (37.1%)
Adverse event	2 (11.8%)	0	0	2 (16.7%)	2 (11.1%)	4 (11.4%)
Lack of efficacy	2 (11.8%)	0	0	1 (8.3%)	1 (5.6%)	3 (8.6%)
Withdrawal by subject	1 (5.9%)	0	0	0	0	1 (2.9%)
Other	0	0	0	1 (8.3%)	1 (5.6%)	1 (2.9%)
Death Reason						
Disease progression	0	0	0	7 (58.3%)	7 (38.9%)	7 (20.0%)
Hepatic failure	0	0	0	1 (8.3%)	1 (5.6%)	1 (2.9%)
Multi-organ failure	0	0	1 (25.0%)	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
Neoplasm progression	0	1 (50.0%)	1 (25.0%)	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)
Ph+ ALL (disease progression)	0	0	0	1 (8.3%)	1 (5.6%)	1 (2.9%)
Pneumocystis carinii pneumonia	0	0	0	1 (8.3%)	1 (5.6%)	1 (2.9%)
Pulmonary hemorrhage with recurrence of leukemia	0	0	1 (25.0%)	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
Duration of Follow-up (months)						
Mean (SD)	17.0 (3.56)	19.7 (10.09)	13.2 (4.12)	9.6 (5.67)	11.5 (6.39)	14.2 (5.83)
Median	16.1	19.7	12.6	7.6	10.6	14.9
Min, max	13.6, 27.2	12.6, 26.8	9.1, 18.6	0.3, 19.6	0.3, 26.8	0.3, 27.2

＜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, max=maximum, min=minimum, Ph+=Philadelphia chromosome positive; SD=Standard deviation.

(2)　試験の相及びポナチニブ開始用量別の症例の内訳

試験の相及びポナチニブ開始用量別の症例の内訳を表 2.7.6.12-5 に示す。

第 I 相部分の用量漸増期における開始用量は 30 mg であった。6 例（CP-CML 患者 1 例，AP-CML 患者 1 例，Ph+ ALL 患者 4 例）に 30 mg を投与し，Ph+ ALL 患者 1 例に 1 件の DLT（グレード 5 の肝不全）が発現した。30 mg 投与では，その他の DLT の発現はなく，45 mg へ増量した。6 例（CP-CML 患者 3 例，AP-CML 患者 1 例，Ph+ ALL 患者 1 例）に 45 mg を投与し，1 件の DLT（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。このため，45 mg は最大耐量（MTD）とは判断されなかった。全体的な忍容性及び外国で実施した第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）で用いた用量の良好なベネフィット−リスクに基づき，第 II 相部

分の推奨用量として 45 mg が選択された。

第 I 相部分で 30 mg を投与した 6 例中 2 例については，第 I 相部分終了後も投与継続した。1 例は CP-CML 患者であり，30 mg を継続投与した（一時的に 15 mg に減量した）。もう 1 例は AP-CML 患者であり，45 mg（30 mg を約 9 ヵ月間投与後）に増量した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で，これらの 2 例は投与継続中であった。第 I 相部分で 30 mg を投与した Ph+ ALL 患者 4 例は，30 mg を超えた用量へ増量せず，第 I 相部分終了後には投与を継続しなかった。これらの 4 例に投与を継続しなかった理由は，有害事象（1 例），効果不十分（1 例）及び病勢進行（2 例）であった。第 I 相部分で 45 mg を投与した 6 例全例では，第 I 相部分終了後も 45 mg で投与を継続した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で投与継続中であったのは，CP-CML 患者 3 例のみであった。

第 II 相部分では新たに 23 例が投与された。このうち 3 例（CP-CML 患者 2 例及び Ph+ ALL 患者 1 例）は 15 mg を 7 日間投与後に 45 mg へ増量した。その他の 20 例は 45 mg で投与開始した。第 II 相部分で投与継続中であったのは CP-CML 患者 8 例であり，いずれも開始用量は 45 mg であった。

表 2.7.6.12-5　　試験の相及びポナチニブ開始用量別の症例の内訳（治療集団，AP24534-11-106 試験）

	Phase 1		Phase 2		Phase 1 and 2		Total
	30 mg (N=6)	45 mg (N=6)	15 mg (N=3)	45 mg (N=20)	45 mg (N=26)	15 mg + 45 mg (N=29)	(N=35)
Study Population							
Treated	6 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	20 (100.0%)	26 (100.0%)	29 (100.0%)	35 (100.0%)
DLT-evaluable	6 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	20 (100.0%)	26 (100.0%)	29 (100.0%)	35 (100.0%)
Per-protocol cytogenetic	1 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (66.7%)	11 (55.0%)	14 (53.8%)	16 (55.2%)	17 (48.6%)
Per-protocol hematologic	5 (83.3%)	3 (50.0%)	1 (33.3%)	9 (45.0%)	12 (46.2%)	13 (44.8%)	18 (51.4%)
Disposition							
Ongoing	2 (33.3%)	3 (50.0%)	0	8 (40.0%)	11 (42.3%)	11 (37.9%)	13 (37.1%)
Discontinued from treatment	4 (66.7%)	3 (50.0%)	3 (100.0%)	12 (60.0%)	15 (57.7%)	18 (62.1%)	22 (62.9%)
Alive within 12 weeks of database extraction	0	0	2 (66.7%)	5 (25.0%)	5 (19.2%)	7 (24.1%)	7 (20.0%)
Alive within 24 weeks of database extraction	0	1 (16.7%)	0	0	1 (3.8%)	1 (3.4%)	1 (2.9%)
Died[a] on or before database extraction	4 (66.7%)	2 (33.3%)	1 (33.3%)	7 (35.0%)	9 (34.6%)	10 (34.5%)	14 (40.0%)
Primary Reason for Discontinuation							
Progressive disease	2 (33.3%)	3 (50.0%)	0	8 (40.0%)	11 (42.3%)	11 (37.9%)	13 (37.1%)
Adverse event	1 (16.7%)	0	3 (100.0%)	0	0	3 (10.3%)	4 (11.4%)
Lack of efficacy	1 (16.7%)	0	0	2 (10.0%)	2 (7.7%)	2 (6.9%)	3 (8.6%)
Withdrawal by subject	0	0	0	1 (5.0%)	1 (3.8%)	1 (3.4%)	1 (2.9%)
Other	0	0	0	1 (5.0%)	1 (3.8%)	1 (3.4%)	1 (2.9%)
Death Reason							
Disease progression	3 (50.0%)	1 (16.7%)	1 (33.3%)	2 (10.0%)	3 (11.5%)	4 (13.8%)	7 (20.0%)
Hepatic failure	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.9%)
Multi-organ failure	0	0	0	1 (5.0%)	1 (3.8%)	1 (3.4%)	1 (2.9%)
Neoplasm progression	0	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)	2 (7.7%)	2 (6.9%)	2 (5.7%)
Ph+ ALL (disease progression)	0	0	0	1 (5.0%)	1 (3.8%)	1 (3.4%)	1 (2.9%)
Pneumocystis carinii pneumonia	0	0	0	1 (5.0%)	1 (3.8%)	1 (3.4%)	1 (2.9%)
Pulmonary hemorrhage with recurrence of leukemia	0	0	0	1 (5.0%)	1 (3.8%)	1 (3.4%)	1 (2.9%)
Duration of Follow-up (months)							
Mean (SD)	12.6 (11.48)	19.0 (3.29)	11.2 (4.94)	13.7 (3.32)	14.9 (3.96)	14.5 (4.13)	14.2 (5.83)
Median	7.5	20.2	13.9	14.9	15.3	14.9	14.9
Min, max	0.3, 27.2	12.6, 21.2	5.5, 14.3	5.6, 16.8	5.6, 21.2	5.5, 21.2	0.3, 27.2

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.1.5. Data extraction date: [redacted].＞

DLT=Dose-limiting toxicity, max=maximum, min=minimum, Ph+ ALL=Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia, SD=Standard deviation.

a Includes all reported deaths in treated patients through [redacted]. Two advanced phase patients died within 30 days of last dose of ponatinib and 1 advanced phase patient died due to a related serious adverse event.

2.7.6.12.2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

(1)　人口統計学的特性及びベースライン特性

全被験者における病期別の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.12-6 に示す。全被験者の年齢の中央値（範囲）は 62 歳（30～77 歳）であり，病期間で概ね同程度であった。

初回診断（病期を問わず）からポナチニブの初回投与までの期間の中央値（範囲）は 2.1 年（0.2～25.6 年）であった。半数以上（68.6%）の被験者は，初回診断から治験薬初回投与までの期間が 5 年以内であり，10 年以上であった被験者の割合は 22.9%であった。初回診断からの期間の中央値は，CP-CML 患者で 3.76 年，進行期患者で 1.46 年であり，進行期患者に比べて CP-CML 患者で長かった。

CP-CML 患者 17 例のうち，4 例（23.5%）は組み入れ時に MCyR に到達していた。進行期患者では，9 例（50.0%）が組み入れ時に MCyR に到達していた。Ph+ ALL 患者 4 例では，組み入れ時に CCyR に到達していた。進行期患者 18 例のうち，組み入れ時に MaHR に到達していた被験者はいなかった。

TKI による前治療の回数の平均値（範囲）は 2.2 回（1～3 回）であった。既承認の TKI による前治療のうち，最も頻度が高かったのはイマチニブ及びダサチニブ（40.0%）であり，次いでイマチニブ，ダサチニブ及びニロチニブ（28.6%）であった。各 TKI による前治療を受けた被験者の割合は，イマチニブが 71.4%，ダサチニブが 94.3%，ニロチニブが 48.6%，ボスチニブが 2.9%であった。CP-CML 患者における前治療で，最良効果としての CCyR 率は 11.8%，MCyR 率は 35.3%であった。進行期患者では，最良効果としての MaHR 率は 16.7%（3 例）であった。直近のダサチニブ又はニロチニブによる前治療での最良効果が無奏効/病勢進行であった被験者の割合は，CP-CML 患者で 23.5%，進行期患者で 27.8%であった。

表 2.7.6.12-6　　病期別の人口統計学的データ及びベースライン特性（治療集団，AP24534-11-106 試験）

	CP-CML (N=17)	AP-CML (N=2)	BP-CML (N=4)	Ph+ ALL (N=12)	AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18)	Total (N=35)
Age (years)						
Median (min, max)	62.0 (33, 75)	59.5 (57, 62)	66.5 (58, 70)	56.0 (30, 77)	60.0 (30, 77)	62.0 (30, 77)
Age Category (years)						
18-44	1 (5.9)	0	0	3 (25.0)	3 (16.7)	4 (11.4)
45-64	9 (52.9)	2 (100.0)	2 (50.0)	5 (41.7)	9 (50.0)	18 (51.4)
≥65	7 (41.2)	0	2 (50.0)	4 (33.3)	6 (33.3)	13 (37.1)
Age Category (years)						
<50	4 (23.5)	0	0	3 (25.0)	3 (16.7)	7 (20.0)
≥50 and ≤65	6 (35.3)	2 (100.0)	2 (50.0)	5 (41.7)	9 (50.0)	15 (42.9)
>65 to 75	6 (35.3)	0	2 (50.0)	2 (16.7)	4 (22.2)	10 (28.6)
≥75	1 (5.9)	0	0	2 (16.7)	2 (11.1)	3 (8.6)
Gender, n (%)						
Male	11 (64.7)	1 (50.0)	2 (50.0)	6 (50.0)	9 (50.0)	20 (57.1)
Female	6 (35.3)	1 (50.0)	2 (50.0)	6 (50.0)	9 (50.0)	15 (42.9)
Race, n (%)						
Asian	17 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)	18 (100.0)	35 (100.0)
Weight (kg)						
Mean (SD)	62.2 (10.36)	56.4 (0.85)	55.5 (9.46)	51.7 (9.51)	53.1 (8.85)	57.5 (10.54)
Median	65.4	56.4	58.8	49.1	55.1	57.0
Min, max	45, 81.3	55.8, 57	41.7, 62.8	39.6, 73.8	39.6, 73.8	39.6, 81.3
Height (cm)						
Mean (SD)	163.2 (10.2)	163.2 (10.32)	160.9 (6.39)	162.1 (8.86)	161.9 (8.05)	162.5 (8.95)
Median	164.8	163.2	161.1	163.2	163.2	163.8
Min, max	142.5, 180	155.9, 170.5	154.4, 166.9	146, 174	146, 174	142.5, 180
ECOG Performance Status, n (%)						
0	17 (100.0)	1 (50.0)	2 (50.0)	8 (66.7)	11 (61.1)	28 (80.0)
1	0	1 (50.0)	2 (50.0)	4 (33.3)	7 (38.9)	7 (20.0)
Time Since Diagnosis to Date of First Dose						
Median time, years (Min, Max)	3.76 (0.36, 25.60)	16.26 (10.87, 21.65)	1.11 (0.25, 6.05)	1.33 (0.24, 9.64)	1.46 (0.24, 21.65)	2.11 (0.24, 25.60)
0 to <5 years, n (%)	10 (58.8)	0	3 (75.0)	11 (91.7)	14 (77.8)	24 (68.6)
5 to <10 years, n (%)	1 (5.9)	0	1 (25.0)	1 (8.3)	2 (11.1)	3 (8.6)
≥10 years, n (%)	6 (35.3)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	8 (22.9)
Number of prior TKI(s)						
Mean (SD)	2.4 (0.61)	3.0 (0.00)	2.3 (0.50)	1.8 (0.62)	2.0 (0.69)	2.2 (0.66)
Number of Prior TKIs, n (%)						
1	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.33)	4 (22.2)	5 (14.3)
2	9 (52.9)	0 (0.0)	3 (75.0)	7 (58.3)	10 (55.6)	19 (54.3)
≥3	7 (41.2)	2 (100.0)	1 (25.0)	1 (8.3)	4 (22.2)	11 (31.4)

表 2.7.6.12-6　　病期別の人口統計学的データ及びベースライン特性（治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

	CP-CML (N=17)	AP-CML (N=2)	BP-CML (N=4)	Ph+ ALL (N=12)	AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18)	Total (N=35)
Resistant or Intolerant to Prior Dasatinib or Nilotinib						
Resistant only	11 (64.7)	0 (0.0)	3 (75.0)	10 (83.3)	13 (72.2)	24 (68.6)
Both Resistant and Intolerant	2 (11.8)	2 (100.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (16.7)	5 (14.3)
Intolerant only	4 (23.5)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (8.3)	2 (11.1)	6 (17.1)
Best Response to Most Recent Dasatinib or Nilotinib Containing Regimen						
MCyR[a]	6 (35.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (11.1)	8 (22.9)
CCyR	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (11.1)	4 (11.4)
MaHR (AP/BP/Ph+ ALL)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	3 (16.7)	3 (8.6)
Mutation Status at Study Entry						
No mutations	9 (52.9)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (8.3)	3 (16.7)	12 (34.3)
T315I	3 (17.6)	1 (50.0)	2 (50.0)	8 (66.7)	11 (61.1)	14 (40.0)
Other mutation	2 (11.8)	2 (100.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (16.7)	5 (14.3)
No sequencing data[a]	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	3 (16.7)	6 (17.1)
Response Status at Study Entry						
MCyR	4 (23.5)	0 (0.0)	1 (25.0)	8 (66.6)	9 (50.0)	13 (37.1)
CCyR (0% Ph+)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)	4 (22.2)	4 (11.4)
Valid bone marrow, not in MaHR	N/A	2 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)

＜AP25434-11-106 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, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, max=maximum, min=minimum, Ph+=Philadelphia chromosome positive, SD=Standard deviation.

Note: Some patients had more than 1 mutation and are represented more than once.

a Two patients had baseline mutation data that were entered into the database but not flagged as reported results. The baseline mutation results were subsequently determined to be valid after the data extraction. Specifically, patients 011002 and 009005 were determined to have baseline mutations of F317I and E450V, respectively. In all analyses of data by baseline mutation status, these patients are included in the “no sequencing data” category.

(2)　病期及びポナチニブ開始用量別の曝露状況

CP-CML 患者及び進行期患者のポナチニブ開始用量別のポナチニブ曝露状況をそれぞれ表 2.7.6.12-7 及び表 2.7.6.12-8 に示す。

CP-CML 患者でポナチニブ開始用量が 30 mg であったのは 1 例のみであった。第 I 相部分終了時，本被験者は 30 mg で投与を継続していた。ポナチニブ開始用量が 45 mg であった CP-CML 患者 16 例（このうち 2 例は 15 mg で 7 日間投与後に 45 mg に増量した）において，計画された投与日数に対する実際の投与日数の割合の中央値は 90.0%であり，計画された総投与量に対する実際の投与量の割合の中央値は約 69.6%であった（AP24534-11-106 試験 CSR　Table 14.3.3.1）。ポナチニブ開始用量が 45 mg であった CP-CML 患者 16 例の用量強度の中央値は 31.3 mg/日であった。このうち 13 例（81.3%）で 1 回以上減量し，12 例（75%）で 1 回以上投与を中断した。

進行期患者でポナチニブ開始用量が 30 mg であったのは 5 例であった。この 5 例の計画された投与日数に対する実際の投与日数の割合の中央値は 100.0%であり，計画された総投与量に対する実際の投与量の割合の中央値は 100.0%であった（AP24534-11-106 試験 CSR　Table 14.3.3.5）。これらの 5 例では，減量又は投与を中断しなかった。第 I 相部分終了時に投与を継続していた AP-CML 患者 1 例は投与を継続し，45 mg へ増量した。Ph+ ALL 患者 4 例は投与を中止した。

ポナチニブ開始用量が 45 mg であった進行期患者 13 例（このうち 1 例は 15 mg で 7 日間投与後に 45 mg に増量した）において，計画された投与日数に対する実際の投与日数の割合の中央値は 100.0%であり，計画された総投与量に対する実際の投与量の割合の中央値は 100.0%であった（AP24534-11-106 試験 CSR　Table 14.3.3.5）。これらの 13 例のうち，5 例（38.5%）で減量し，5 例（38.5%）で投与を中断した。

表 2.7.6.12-7　　CP-CML 患者におけるポナチニブ開始用量別のポナチニブ曝露状況（AP24534-11-106 試験）

	30 mg (N=1)	**45 mg[a] (N=16)**	**Total (N=17)**
Total days dosed[b]			
Mean (SD)	814.0 (N/A)	365.7 (191.27)	392.1 (214.76)
Median	814.0	406.0	412.0
Min, max	814, 814	70, 630	70, 814
Dose intensity, (mg/day)[c]			
Mean (SD)	25.1 (N/A)	28.6 (10.91)	28.4 (10.60)
Median	25.1	31.3	31.0
Min, max	25.1, 25.1	8.8, 45	8.8, 45
Observed/expected total number of days dosed[d,e]			
Mean (SD)	1.0 (N/A)	0.9 (0.18)	0.9 (0.18)
Median	1.0	0.9	0.9
Min, max	1.0, 1.0	0.4, 1	0.4, 1
Relative dose intensity (%)			
Mean (SD)	83.6 (N/A)	63.8 (24.41)	65.0 (24.12)
Median	83.6	69.6	70.5
Min, max	83.6, 83.6	20, 100	20, 100
Dose reduction, n (%)[f]	1 (100.0)	13 (81.3)	14 (82.4)
Re-escalated, n (%)[g]	1 (100.0)	1 (7.7)	2 (14.3)
Dose interruption, n (%)[h]	1 (100.0)	12 (75.0)	13 (76.5)
Resumed, n (%)	1 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.3.3.1 Data extraction date: [redacted].＞

CP=Chronic phase, CML=Chronic myeloid leukemia, max=maximum, min=minimum, SD=Standard deviation.

a Includes 2 CP-CML patients with starting ponatinib dose of 15 mg administered for 7 days to assess PK prior to dose escalation to 45 mg in Cycle 1.

b Days from first dose to last dose

c Average dose during the interval from the starting (first) dose to last dose date.

d Expected total number of days dosed is defined as the number of days between first dose and last dose.

e Observed total dose divided by expected total dose then times 100. Expected dose was the starting dose for patients starting at 30 mg or 45 mg; for patients starting at 15 mg, expected dose was 15 mg for the first 7 days, and then 45 mg thereafter.

f Dose reduction is defined as any reduction from last dose.

g Re-escalation to 45 mg. Percentages are based on the row totals above.

h A dose interruption was defined as a gap of at least 3 days between non-missing doses.

表 2.7.6.12-8　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者におけるポナチニブ開始用量別のポナチニブ曝露状況（AP24534-11-106 試験）

	AP-CML (N=2)			BP-CML (N=4)			Ph+ ALL (N=12)			AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18)		
	30 mg (N=1)	45 mg[a] (N=1)	Total (N=2)	30 mg (N=0)	45 mg[a] (N=4)	Total (N=4)	30 mg (N=4)	45 mg[a] (N=8)	Total (N=12)	30 mg (N=5)	45 mg[a] (N=13)	Total (N=18)
Duration of exposure (days)[b]												
Mean	816.0	353.0	584.5	0	196.5	196.5	55.8	108.6	91.0	207.8	154.5	169.3
(SD)	(N/A)	(N/A)	(327.39)		(105.33)	(105.33)	(49.84)	(67.43)	(65.18)	(342.72)	(103.44)	(189.19)
Median	816.0	353.0	584.5	0	196.0	196.0	50.5	86.0	68.0	68.0	132.0	111.5
Min, max	816, 816	353, 353	353, 816	0	85, 309	85, 309	3, 119	47, 240	3, 240	3, 816	47, 353	3, 816
Dose intensity (mg/day)[c]												
Mean	40.3	45.0	42.6	0	41.0	41.0	55.8	102.3	86.8	32.1	41.0	38.5
(SD)	(N/A)	(N/A)	(3.35)		(3.17)	(3.17)	(49.84)	(65.35)	(62.60)	(4.59)	(7.33)	(7.74)
Median	40.3	45.0	42.6	0	41.0	41.0	50.5	81.0	63.0	30.0	45.0	41.0
Min, max	40.3, 40.3	45, 45	40.3, 45	0	37.3, 45	37.3, 45	3, 119	41, 223	3, 223	30, 40.3	18.5, 45	18.5, 45
Observed/expected total number of days dosed[d]												
Mean (SD)	1.0 (N/A)	1.0 (N/A)	1.0 (0.00)	0	1.0 (0.02)	1.0 (0.02)	1.0 (0.00)	0.9 (0.14)	1.0 (0.11)	1.0 (0.00)	1.0 (0.11)	1.0 (0.09)
Median	1.0	1.0	1.0	0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min, Max	1, 1	1, 1	1, 1	0	1.0, 1	1.0, 1	1, 1	0.6, 1	0.6, 1	1, 1	0.6, 1	0.6, 1
Relative dose intensity, (%)[e]												
Mean	134.2	100.0	117.1	0	91.2	91.2	100.0	90.3	93.6	106.8	91.4	95.7
(SD)	(N/A)	(N/A)	(24.18)		(7.03)	(7.03)	(0.00)	(19.50)	(16.26)	(15.29)	(15.52)	(16.62)
Median	1.0	1.0	1.0	0	91.0	91.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, max	1, 1	1, 1	1, 1	0	82.8, 100	82.8, 100	100, 100	44.2, 100	44.2, 100	100, 134.2	44.2, 100	44.2, 134.2
Dose reduction, n (%)[f]	0	0	0	0	3 (75.0)	3 (75.0)	0	2 (25.0)	2 (16.7)	0	5 (38.5)	5 (27.8)
Re-escalated, n (%)[g]	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)

表 2.7.6.12-8　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者におけるポナチニブ開始用量別のポナチニブ曝露状況（AP24534-11-106 試験）（続き）

	AP-CML (N=2)			BP-CML (N=4)			Ph+ ALL (N=12)			AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18)		
	30 mg (N=1)	45 mg[a] (N=1)	Total (N=2)	30 mg (N=0)	45 mg[a] (N=4)	Total (N=4)	30 mg (N=4)	45 mg[a] (N=8)	Total (N=12)	30 mg (N=5)	45 mg[a] (N=13)	Total (N=18)
Dose interruption, n (%)[h]	0	0	0	0	2 (50.0)	2 (50.0)	0	3 (37.5)	3 (25.0)	0	5 (38.5)	5 (27.8)
Resumed, n (%)	0	0	0	0	2 (100.0)	2 (100.0)	0	3 (100.0)	3 (100.0)	0	5 (100.0)	5 (100.0)

＜AP24534-11-106 CSR Tables 14.3.3.2, 14.3.3.3, 14.3.3.4, and 14.3.3.5. 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, max=maximum, min=minimum, SD=Standard deviation.

a Includes 1 Ph+ ALL patient with starting ponatinib dose of 15 mg administered for 7 days to assess PK prior to dose escalation to 45 mg in Cycle 1.

b Days from first dose to last dose

c Average dose during the interval from the starting (first) dose to last dose date.

d Expected total number of days dosed is defined as the number of days between first dose and last dose.

e Observed total dose divided by expected total dose then times 100. Expected dose was the starting dose for patients starting at 30 mg or 45 mg; for patients starting at 15 mg, expected dose was 15 mg for the first 7 days, and then 45 mg thereafter.

f Dose reduction is defined as any reduction from last dose.

g Re-escalation to 45 mg. Percentages are based on the row totals above.

h A dose interruption was defined as a gap of at least 3 days between non-missing doses.

(3) 血管閉塞性事象のリスクファクター

CRF に記載されたベースライン時の既往歴に基づき，血管閉塞性事象のリスクファクターを収集した。ベースライン時の身長及び体重並びに体格指数（BMI）の算出に基づき，肥満を評価した。これらのリスクファクターを 3 つのグループに分類し，表 2.7.6.12-9 に示す。

- 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：虚血性及び非虚血性
- 血管閉塞性事象の多変量解析の reduced model でリスクファクターとして特定された（$p < 0.2$）その他の非虚血性リスクファクター（Knickerbocker et al, 2014）：診断からの期間及び TKI による前治療の回数

本試験に組み入れられた被験者全体でみられた血管閉塞性事象のリスクファクターは，高血圧（46%），高コレステロール血症（31%），糖尿病（3%）であり，心血管リスクファクターを有さない被験者の割合は 40%であった。

表 2.7.6.12-9　ベースライン時の血管閉塞性事象のリスクファクター（治療集団，AP24534-11-106 試験）

Risk Factor	N=35 n (%)
Cardiovascular Risk Factors	
Hypertension	16 (45.7)
Diabetes	1 (2.9)
Hypercholesterolemia	11 (31.4)
Obesity	0 (0.0) Median BMI: 21.9 kg/m^2
No cardiovascular risk factors	14 (40.0)
Age (years)	Median: 62.0 ≥65: 13 (37.1)
Medical History of Cardiac Disease	
Ischemic cardiac disease	2 (5.7)
Non-ischemic cardiac disease	5 (14.3)
Other Non-Cardiovascular Risk Factors from Multivariate Analyses of Vascular Occlusive Events[a]	
Time since diagnosis (years)	Median: 2.1 ≥10: 8 (22.9)
Number of prior TKIs	Median: 2.0 ≥2: 30 (85.7) ≥3: 11 (31.4)

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.3.5.19. Data extraction date: [redacted].＞

BMI: Body mass index, TKI=tyrosine kinase inhibitor.

a Analysis methods described in Knickerbocker et al, 2014.

2.7.6.12.3　結果の要約

2.7.6.12.3.1 有効性

(1)　主要評価項目

CP-CML 患者の主要評価項目である MCyR 及び進行期（AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL）患者の主要評価項目である MaHR の定義は AP24534-10-201 試験 CSR　Appendix 16.1.1，9.7.1.4.2 項に示す。全被験者における病期別の最後の被験者の組み入れ後約 12 ヵ月及び約 6 ヵ月までの細胞遺伝学的奏効（MCyR）率，血液学的奏効（MaHR 及び CHR）率及び分子学的奏効（MMR）率を，それぞれ表 2.7.6.12-10 及び表 2.7.6.12-11 に示す。

CP-CML 患者 17 例のうち大部分（11 例，64.7%）は，12 ヵ月目までに MCyR［CCyR は 10 例（58.8%），PCyR は 1 例（5.9%）］に到達又は MCyR を維持していた。MCyR 率の片側 95%信頼区間（CI）の下限は 42.0%であり，事前に規定した CP-CML 患者の治療成功基準（10%）を上回った。最後の被験者の組み入れ後 6 ヵ月目までに MCyR に到達又は MCyR を維持した CP-CML 患者は 10 例（58.8%）であった。

進行期患者 18 例のうち，最後の被験者の組み入れ後 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目までに MaHR に到達した被験者はそれぞれ 11 例（61.1%）であった。11 例のうち，10 例（55.6%）は CHR に到達した［AP-CML 患者 2 例（100%），BP-CML 患者 2 例（50.0%），Ph+ ALL 患者 6 例（50.0%）］。MaHR 率の片側 95% CI の下限は 39.2%であり，事前に規定した進行期患者の治療成功基準（10%）を上回った。

表 2.7.6.12-10　病期別の，最後の被験者の組み入れ後 12 ヵ月までの細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（治療集団，AP24534-11-106 試験）

Response	CP-CML (N=17) n (%)	AP-CML (N=2) n (%)	BP-CML (N=4) n (%)	Ph+ ALL (N=12) n (%)	AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18) N (%)
MCyR[a]	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%
Estimated median time (days) to MCyR[b]	168.0	N/A	N/A	58.0	58.0
Median time (days) to MCyR, responders only	85.0	113.0	30.0	29.0	29.0
Min, max	84, 335	113, 113	29, 31	24, 58	24, 113
Confirmed MCyR[c]	10 (58.8%)	1 (50.0%)	2 (50.0%)	2 (16.7%)	5 (27.8%)
Exact 1-Sided 95% lower confidence limit of confirmed MCyR rate	36.4%	2.5%	9.8%	3.0%	11.6%
MaHR[d]	N/A	2 (100.0%)	2 (50.0%)	7 (58.3%)	11 (61.1%)
CHR[e]	16 (94.1%)	2 (100.0%)	2 (50.0%)	6 (50.0%)	10 (55.6%)
No evidence of leukemia	N/A	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (5.6%)
Exact 1-sided Exact 95% lower confidence limit of MaHR rate	N/A	22.4%	9.8%	31.5%	39.2%
Exact 1-sided Exact 95% lower confidence limit of CHR rate	75.0%	22.4%	9.8%	24.5%	34.1%
Estimated median time (days) to MaHR[b]	8.0	39.0	N/A	15.0	22.0
Median time (days) to MaHR, responders only	8.0	39.0	16.0	15.0	15.0
Min, max	2, 54	22, 56	15,17	10, 44	10, 56
MMR[f] - 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%)
MR5	0 (0.0%)	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%
Estimated median time (days) to MMR[b]	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Median time to MMR, responders only	85.0	N/A	58.0	N/A	58.0

表 2.7.6.12-10　病期別の，最後の被験者の組み入れ後 12 ヵ月までの細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

Response	CP-CML (N=17) n (%)	AP-CML (N=2) n (%)	BP-CML (N=4) n (%)	Ph+ ALL (N=12) n (%)	AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18) N (%)
Min, max	84, 421	N/A, N/A	58, 58	N/A, N/A	58, 58

＜AP25434-11-106 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, CML=Chronic myeloid leukemia, 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,.

Note: Bold text denotes primary endpoints: MCyR for CP-CML patients and MaHR for advanced phase patients.

a Patients who enter the study in PCyR must achieve a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

b Median time to response was estimated using the Kaplan-Meier method. Patients who did not achieve the specified response were censored at the last response assessment.

c Patients who enter the trial in PCyR must achieve 2 consecutive assessments of CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR. Patients entering the trial in less than PCyR must achieve 2 consecutive assessments of PCyR or CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR.

d Hematologic response was defined as MaHR (CHR or no evidence of leukemia) for AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL patients. Patients were non-responders in any of the following situations: baseline bone marrow could not be determined; baseline response status was MaHR.

e Hematologic response was defined as CHR for CP-CML patients. Patients who entered the trial in CHR and continued to meet the criteria for CHR on study were analyzed as responders.

f The criteria for molecular responses were as follows: MMR (≤0.1% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with ≥10,000 ABL transcripts); MR4 (≤0.01% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with ≥10,000 ABL transcripts); MR4.5 (≤0.0032% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with 32,000 ABL transcripts; MR5 (≤0.001% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with ≥100,000 ABL transcripts). Patients were non-responders in any of the following situations: BCR-ABL or ABL level(s) not detectable at baseline, no valid baseline or post-baseline assessment, and baseline assessment for ela2 variant only.

表 2.7.6.12-11　病期別の，最後の被験者の組み入れ後 6 ヵ月までの細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（治療集団，AP24534-11-106 試験）

Response	CP-CML (N=17) n (%)	AP-CML (N=2) n (%)	BP-CML (N=4) n (%)	Ph+ ALL (N=12) n (%)	AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18) N (%)
MCyR[a]	10 (58.8%)	1 (50.0%)	2 (50.0%)	5 (41.7%)	8 (44.4%)
CCyR	8 (47.1%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	5 (41.7%)	7 (38.9%)
PCyR	2 (11.8%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MCyR rate	36.4%	2.5%	9.8%	18.1%	24.4%
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CCyR rate	26.0%	0.0%	9.8%	18.1%	19.9%
Estimated median time (days) to MCyR[b]	167.0	N/A	N/A	58.0	58.0
Median time (days) to MCyR, responders only	85.0	113.0	29.0	28.0	29.0
Min, max	84, 169	113, 113	29, 31	24, 58	24, 113
Confirmed MCyR[c]	9 (52.9%)	1 (50.0%)	2 (50.0%)	2 (16.7%)	5 (27.8%)
Exact 1-Sided 95% lower confidence limit of confirmed MCyR rate	31.1%	2.5%	9.8%	3.0%	11.6%
MaHR[d]	N/A	2 (100.0%)	2 (50.0%)	7 (58.3%)	11 (61.1%)
CHR[e]	N/A	2 (100.0%)	2 (50.0%)	6 (50.0%)	10 (55.6%)
No evidence of leukemia	N/A	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (5.6%)
Exact 1-sided Exact 95% lower confidence limit of MaHR rate	N/A	22.4%	9.8%	31.5%	39.2%
Exact 1-sided Exact 95% lower confidence limit of CHR rate	N/A	22.4%	9.8%	24.5%	34.1%
Estimated median time (days) to MaHR[b]	N/A	39.0	N/A	15.0	22.0
Median time (days) to MaHR, responders only	N/A	39.0	16.0	15.0	15.0
Min, max	N/A	22, 56	15, 17	10, 44	10, 56
MMR[f] - Peripheral blood assessment	4 (23.5%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
MR4	3 (17.6%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
MR4.5	3 (17.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
MR5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MMR rate	8.5%	0.0%	1.3%	0.0%	0.3%
Estimated median time (days) to MMR[b]	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Median time to MMR, responders only	84.5	N/A	58.0	N/A	58.0

表 2.7.6.12-11　病期別の，最後の被験者の組み入れ後 6 ヵ月までの細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

Response	CP-CML (N=17) n (%)	AP-CML (N=2) n (%)	BP-CML (N=4) n (%)	Ph+ ALL (N=12) n (%)	AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18) N (%)
Min, max	84, 85	N/A	58, 58	N/A	58, 58

＜AP25434-11-106 CSR Table 14.2.25. 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, 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.

a Patients who enter the study in PCyR must achieve a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

b Median time to response was estimated using the Kaplan-Meier method. Patients who did not achieve the specified response were censored at the last response assessment.

c Patients who enter the trial in PCyR must achieve 2 consecutive assessments of CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR. Patients entering the trial in less than PCyR must achieve 2 consecutive assessments of PCyR or CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR.

d Hematologic response was defined as MaHR (CHR or no evidence of leukemia) for AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL patients. Patients were non-responders in any of the following situations: baseline bone marrow could not be determined; baseline response status was MaHR.

e Hematologic response was defined as CHR for CP-CML patients. Patients who entered the trial in CHR and continued to meet the criteria for CHR on study were analyzed as responders.

f The criteria for molecular responses were as follows: MMR (≤0.1% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with ≥10,000 ABL transcripts); MR4 (≤0.01% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with ≥10,000 ABL transcripts); MR4.5 (≤0.0032% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with 32,000 ABL transcripts; MR5 (≤0.001% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with ≥100,000 ABL transcripts). Patients were non-responders in any of the following situations: BCR-ABL or ABL level(s) not detectable at baseline, no valid baseline or post-baseline assessment, and baseline assessment for ela2 variant only.

(a) 病期及びポナチニブ開始用量別の奏効率

進行期患者におけるポナチニブ開始用量別の細胞遺伝学的，血液学的及び分子遺伝学的奏効率を表 2.7.6.12-12 に示す。CP-CML 患者では，開始用量が 30 mg であった被験者が 1 例のみであったため，CP-CML 患者におけるポナチニブ開始用量別の細胞遺伝学的，血液学的及び分子遺伝学的奏効率を表に示していない。

CP-CML 患者では，開始用量 30 mg の MCyR 率は 100%（1/1 例），開始用量 45 mg（15 mg を 7 日間投与後に増量した被験者を含む）の MCyR 率は 62.5%（10/16 例）であった。

進行期患者 18 例では，開始用量 30 mg の MaHR 率は 60.0%（3/5 例），開始用量 45mg（15 mg を 7 日間投与後に増量した被験者を含む）の MaHR 率は 61.5%（8/13 例）であり，各開始用量で同程度であった。

表 2.7.6.12-12　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における開始用量別の，最後の被験者の組み入れ後 12 ヵ月までの細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（AP24534-11-106 試験）

	Starting Ponatinib Dose		
Response	**30 mg (N=5)**	**45 mg[a] (N=13)**	**Total (N=18)**
MCyR[b]	0	8 (61.5%)	8 (44.4%)
CCyR	0	7 (53.8%)	7 (38.9%)
PCyR	0	1 (7.7%)	1 (5.6%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MCyR rate	0.0%	35.5%	24.4%
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CCyR rate	0.0%	28.7%	19.9%
Estimated median time (days) to MCyR[c]	N/A	31.0	58.0
Median time (days) to MCyR, responders only	N/A	29.0	29.0
Min, max	N/A, N/A	24, 113	24, 113
Confirmed MCyR[d]	0 (0.0%)	5 (38.5%)	5 (27.8%)
Exact 1-Sided 95% lower confidence limit of confirmed MCyR rate	0.0%	16.6%	11.6%
MaHR[e]	3 (60.0%)	8 (61.5%)	11 (61.1%)
CHR	2 (40.0%)	8 (61.5%)	10 (55.6%)
No evidence of leukemia	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Exact 1-sided Exact 95% lower confidence limit of MaHR rate	18.9%	35.5%	39.2%
Exact 1-sided Exact 95% lower confidence limit of CHR rate	7.6%	35.5%	34.1%
Estimated median time (days) to MaHR[c]	18.5	44.0	22.0
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of the median	14.0	15.0	15.0
Median time (days) to MaHR, responders only	15.0	15.0	15.0
Min, max	14, 22	10, 56	10, 56

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.2.3.5. 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, MaHR=Major hematologic response, max=maximum, MCyR=Major cytogenetic response, min=minimum, N/A =Not applicable, PCyR=Partial cytogenetic response, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

a Includes 1 patient with Ph+ ALL with starting ponatinib dose of 15 mg administered for 7 days to assess PK prior to dose escalation to 45 mg in Cycle 1.

b Patients who enter the study in PCyR must achieve a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

c Median time to response was estimated using the Kaplan-Meier method. Patients who did not achieve the specified response were censored at the last response assessment.

d Patients who enter the trial in PCyR must achieve 2 consecutive assessments of CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR. Patients entering the trial in less than PCyR must achieve 2 consecutive assessments of PCyR or CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR.

e Hematologic response was defined as MaHR (CHR or no evidence of leukemia) for AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL patients. Patients were non-responders in any of the following situations: baseline bone marrow could not be determined; baseline response status was MaHR.

(b)　病期及び診断からの期間別の奏効率

CP-CML 患者及び進行期患者における診断からの期間別の細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率をそれぞれ表 2.7.6.12-13 及び表 2.7.6.12-14 に示す。診断からの期間は三分位数にカテゴリ化し，それぞれの三分位数の範囲は，診断からの期間が 1.05 年未満，1.05 年以上 3.47 年以下，3.47 年超とした。

CP-CML 患者 17 例のうち，MCyR に到達又は MCyR を維持した被験者は，診断からの期間が 1.05 年未満で 4 例中 2 例（50.0%），1.05 年以上 3.47 年以下で 3 例中 3 例（100.0%），3.47 年超で 10 例中 6 例（60.0%）であった。

進行期患者 18 例のうち，MaHR に到達した被験者は，診断からの期間が 1.05 年未満で 8 例中 4 例（50.0%），1.05 年以上 3.47 年以下で 9 例中 7 例（77.8%）であった。診断からの期間が 3.47 年超の被験者 1 例は，MaHR に到達しなかった。

表 2.7.6.12-13　CP-CML 患者における現在の病期の初回診断からの期間別の，細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（AP24534-11-106 試験）

	Time From Initial Diagnosis (Years)			
Response	**≤1.05 (N=4)**	**1.05 – 3.47 (N=3)**	**>3.47 (N=10)**	**Total (N=17)**
MCyR[a]	2 (50.0%)	3 (100.0%)	6 (60.0%)	11 (64.7%)
CCyR	2 (50.0%)	3 (100.0%)	5 (50.0%)	10 (58.8%)
PCyR	0	0	1 (10.0%)	1 (5.9%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MCyR rate	9.8%	36.8%	30.4%	42.0%
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CCyR rate	9.8%	36.8%	22.2%	36.4%
Estimated median time (days) to MCyR[b]	169.0	85.0	252.0	168.0
Median time (days) to MCyR, responders only	126.5	85.0	126.0	85.0
Min, max	84, 169	84, 85	85, 335	84, 335
Confirmed MCyR[c]	1 (25.0%)	3 (100.0%)	6 (60.0%)	10 (58.8%)
Exact 1-Sided 95% lower confidence limit of confirmed MCyR rate	1.3%	36.8%	30.4%	36.4%
CHR[d]	3(75.0%)	3 (100.0%)	10 (100.0%)	16 (94.1%)
Exact 1-sided Exact 95% lower confidence limit of CHR rate	24.9%	36.8%	74.1%	75.0%
Estimated median time (days) to CHR[b]	18.5	8.0	8.0	8.0
Median time (days) to CHR, responders only	8.0	8.0	8.0	8.0
Min, max	5, 29	3, 14	2, 54	2, 54
MMR[e]	2 (50.0%)	2 (66.7%)	2 (20.0%)	6 (35.3%)
MR4	1 (25.0%)	2 (66.7%)	2 (20.0%)	5 (29.4%)
MR4.5	1 (25.0%)	2 (66.7%)	1 (10.0%)	4 (23.5%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MMR rate	9.8%	13.5%	3.7%	16.6%
Estimated median time (days) to MMR[b]	85.0	85.0	N/A	N/A
Median time to MMR, responders only	84.5	84.5	337.0	85.0
Min, max	84, 85	84, 85	253, 421	84, 421

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

CCyR=Complete cytogenetic response, CHR=Complete hematologic response, CML=Chronic myeloid leukemia, CP=Chronic phase, max=maximum, MCyR=Major cytogenetic response, min=minimum, MMR=Major molecular response, N/A =Not applicable, PCyR=Partial cytogenetic response.

a Patients who enter the study in PCyR must achieve a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

b Median time to response was estimated using the Kaplan-Meier method. Patients who did not achieve the specified response were censored at the last response assessment.

c Patients who enter the study in PCyR must achieve 2 consecutive assessments of CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR. Patients entering the trial in less than PCyR must achieve 2 consecutive assessments of PCyR or CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR.

d Hematologic response was defined as CHR for CP-CML patients. Patients who entered the trial in CHR and continued to meet the criteria for CHR on study were analyzed as responders.

e The criteria for molecular responses were as follows: MMR (≤0.1% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with ≥10,000 ABL transcripts); MR4 (≤0.01% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with ≥10,000 ABL transcripts); MR4.5 (≤0.0032% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with 32,000 ABL transcripts. Patients were non-responders in any of the following situations: BCR-ABL or ABL level(s) not detectable at baseline, no valid baseline or post-baseline assessment, and baseline assessment for ela2 variant only

表 2.7.6.12-14　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における現在の病期の初回診断からの期間別の，細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（AP24534-11-106 試験）

	Time From Initial Diagnosis (Years)			
Response	**≤1.05 (N=8)**	**1.05 – 3.47 (N=9)**	**>3.47 (N=1)**	**Total (N=18)**
MCyR[a]	4 (50.0%)	4 (44.4%)	0	8 (44.4%)
CCyR	4 (50.0%)	3 (33.3%)	0	7 (38.9%)
PCyR	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MCyR rate	19.3%	16.9%	0%	24.4%
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CCyR rate	19.3%	9.8%	0%	19.9%
Estimated median time (days) to MCyR[b]	31.0	113.0	N/A	58.0
Median time (days) to MCyR, responders only	29.0	43.5	N/A	29.0
Min, max	24, 31	28, 113	N/A	24, 113
Confirmed MCyR[c]	2 (25.0%)	3 (33.3%)	0	5 (27.8%)
Exact 1-Sided 95% lower confidence limit of confirmed MCyR rate	4.6%	9.8%	0	11.6%
MaHR[d]	4 (50.0%)	7 (77.8%)	0	11 (61.1%)
CHR	4 (50.0%)	6 (66.7%)	0	10 (55.6%)
No evidence of leukemia	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
Exact 1-sided Exact 95% lower confidence limit of MaHR rate	19.3%	45.0%	0	34.1%
Exact 1-sided Exact 95% lower confidence limit of CHR rate	19.3%	34.5%	0	34.1%
Estimated median time (days) to MaHR[b]	N/A	22.0	N/A	15.0
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of the median	15.0	15.0	N/A	15.0
Median time (days) to MaHR, responders only	15.0	15.0	N/A	15.0
Min, max	10, 17	14, 56	N/A	10, 56

＜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, CHR=Complete hematologic response, CML=Chronic myeloid leukemia, MaHR=Major hematologic response, max=maximum, MCyR=Major cytogenetic response, min=minimum, N/A =Not applicable; PCyR=Partial cytogenetic response, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

a Patients who enter the study in PCyR must achieve a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

b Median time to response was estimated using the Kaplan-Meier method. Patients who did not achieve the specified response were censored at the last response assessment.

c Patients who enter the study in PCyR must achieve 2 consecutive assessments of CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR. Patients entering the trial in less than PCyR must achieve 2 consecutive assessments of PCyR or CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR.

d Hematologic response was defined as MaHR (CHR or no evidence of leukemia) for AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL patients. Patients were non-responders in any of the following situations: baseline bone marrow could not be determined; baseline response status was MaHR.

(c)　病期及び組み入れ時の遺伝子変異状況別の奏効率

CP-CML 患者及び進行期患者における組み入れ時の遺伝子変異状況別の細胞遺伝学的，血液学的及び分子遺伝学的奏効率をそれぞれ表 2.7.6.12-15 及び表 2.7.6.12-16 に示す。

CP-CML 患者 17 例のうち，MCyR に到達又は MCyR を維持した被験者は，T315I 変異のみ有する被験者で 3 例中 2 例（66.7%），T315I 変異以外の変異を 1 つ以上有する被験者で 2 例中 2 例（100.0%），変異が検出されなかった被験者で 9 例中 4 例（44.4%）であった。

進行期患者 18 例のうち，MaHR に到達した被験者は，T315I 変異を有する被験者で 11 例中 7 例（63.6%）［T315I 変異のみ有する被験者では 9 例中 6 例（66.7%），T315I 変異及びその他の変異を有する被験者では 2 例中 1 例（50.0%）］，T315I 変異以外の変異を 1 つ以上有する被験者で 1 例中 1 例（100.0%），変異が検出されなかった被験者で 3 例中 0 例（0%）であった。

表 2.7.6.12-15　CP-CML 患者における組み入れ時の遺伝子変異状況別の，細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（AP24534-11-106 試験）

	T315I			Other[a]			
Response	T315I Only (N=3)	T315I + 1 additional mutation (N=0)	T315I Overall (N=3)	One mutation other than T315I (N=2)	No mutations detected (N=9)	No sequencing data (N=3)	Non-T315I Overall (N=14)
MCyR[b]	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	2 (100.0%)	4 (44.4%)	3 (100.0%)	9 (64.3%)
CCyR	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	2 (100.0%)	3 (33.3%)	3 (100.0%)	8 (57.1%)
PCyR	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MCyR rate	13.5%	0	13.5%	22.4%	16.9%	36.8%	39.0%
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CCyR rate	13.5%	0	13.5%	22.4%	9.8%	36.8%	32.5%
Estimated median time (days) to MCyR[c]	84.5	0	84.5	85.0	N/A	85.0	169.0
Median time to MCyR, responders only	84.5	0	84.5	85.0	169.0	85.0	85.0
Min, max	84, 85	0	84, 85	85, 85	85, 335	84, 167	84, 335
Confirmed MCyR[d]	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	2 (100.0%)	4 (44.4%)	2 (66.7%)	8 (57.1%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of confirmed MCyR rate	13.5%	0	13.5%	22.4%	16.9%	13.5%	32.5%
CHR[e]	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	2 (100.0%)	9 (100.0%)	3 (100.0%)	14 (100.0%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CHR rate	13.5%	0	13.5%	22.4%	71.7%	36.8%	80.7%
Estimated median time (days) to CHR[c]	14.0	0	14.0	22.0	8.0	8.0	8.0
Median time (days) to CHR, responders only	11.0	0	11.0	22.0	8.0	8.0	8.0
Min, max	8, 14	0	8, 14	15, 29	2, 54	5, 8	2, 54
MMR[f]	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	2 (100.0%)	1 (11.1%)	2 (66.7%)	5 (35.7%)
MR4	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	2 (100.0%)	0	2 (66.7%)	4 (28.6%)
MR4.5	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (50.0%)	0	2 (66.7%)	3 (21.4%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MMR rate	1.7%	0	1.7%	22.4%	0.6%	13.5%	15.3%
Estimated median time (days) to MMR[b]	84.0	0	84.0	253.0	N/A	84.0	253.0
Median time (days) to MMR, responders only	84.0	0	84.0	337.0	85.0	84.5	85.0

表 2.7.6.12-15　CP-CML 患者における組み入れ時の遺伝子変異状況別の，細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（AP24534-11-106 試験）（続き）

	T315I			Other[a]			
Response	T315I Only (N=3)	T315I + 1 additional mutation (N=0)	T315I Overall (N=3)	One mutation other than T315I (N=2)	No mutations detected (N=9)	No sequencing data (N=3)	Non-T315I Overall (N=14)
Min, max	84, 84	0	84, 84	253, 421	85, 85	84, 85	84, 421

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.2.7. Data extraction date: [redacted].＞

CCyR=Complete cytogenetic response, CHR=Complete hematologic response, CML=Chronic myeloid leukemia, CP=Chronic phase, max=maximum, MCyR=Major cytogenetic response, min=minimum, MMR=Major molecular response, PCyR=Partial cytogenetic response.

a One CP-CML patient (009005) had baseline mutation data that were entered into the database but not flagged as reported results. The baseline mutation results were subsequently determined to be valid after the data extraction. This patient had a baseline E450V mutation and achieved MCyR (CCyR) during study participation. In all analyses of data by baseline mutation status, this patient is included in the “no sequencing data” category.

b Patients who enter the study in PCyR must achieve a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

c Median time to response was estimated using the Kaplan-Meier method. Patients who did not achieve the specified response were censored at the last response assessment.

d Patients who enter the study in PCyR must achieve 2 consecutive assessments of CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR. Patients entering the trial in less than PCyR must achieve 2 consecutive assessments of PCyR or CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR.

e Hematologic response was defined as CHR for CP-CML patients. Patients who entered the trial in CHR and continued to meet the criteria for CHR on study were analyzed as responders.

f The criteria for molecular responses were as follows: MMR (≤0.1% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with ≥10,000 ABL transcripts); MR4 (≤0.01% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with ≥10,000 ABL transcripts); MR4.5 (≤0.0032% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with 32,000 ABL transcripts. Patients were non-responders in any of the following situations: BCR-ABL or ABL level(s) not detectable at baseline, no valid baseline or post-baseline assessment, and baseline assessment for ela2 variant only.

表 2.7.6.12-16　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における組み入れ時の遺伝子変異状況別の，細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（AP24534-11-106 試験）

	T315I			Other[b]			
Response	T315I Only (N=9)	T315I + 1 additional mutation[a] (N=2)	T315I Overall (N=11)	One mutation other than T315I (N=1)	No mutations detected (N=3)	No sequencing data (N=3)	Non-T315I Overall (N=7)
MCyR[c]	6 (66.7%)	0	6 (54.5%)	1 (100.0%)	0	1 (33.3%)	2 (28.6%)
CCyR	6 (66.7%)	0	6 (54.5%)	0	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)
PCyR	6 (66.7%)	0	6 (54.5%)	1 (100.0%)	0	0	1 (14.3%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MCyR rate	34.5%	0	27.1%	5.0%	0	1.7%	5.3%
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CCyR rate	34.5%	0	27.1%	0	0	1.7%	0.7%
Estimated median time (days) to MCyR[d]	30.0	N/A	31.0	113.0	N/A	N/A	113.0
Median time to MCyR, responders only	29.0	N/A	29.0	113.0	N/A	29.0	71.0
Min, max	24, 58	N/A	24, 58	113, 113	N/A	29, 29	29, 113
Confirmed MCyR[e]	3 (33.3%)	0	3 (27.3%)	1 (100.0%)	0	1 (33.3%)	2 (28.6%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of confirmed MCyR rate	9.8%	0	7.9%	5.0%	0	1.7%	5.3%
MaHR[f]	6 (66.7%)	1 (50.0%)	7 (63.6%)	1 (100.0%)	0	3 (100.0%)	4 (57.1%)
CHR	5 (55.6%)	1 (50.0%)	6 (54.5%)	1 (100.0%)	0	3 (100.0%)	4 (57.1%)
No evidence of leukemia	1 (11.1%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	0
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MaHR rate	34.5%	2.5%	35.0%	5.0%	0	36.8%	22.5%
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CHR rate	25.1%	2.5%	27.1%	5.0%	0	36.8%	22.5%
Estimated median time (days) to MaHR[d]	17.0	N/A	22.0	56.0	N/A	15.0	35.5
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of the median	14.0	22.0	15.0	N/A	N/A	N/A	15.0
Median time (days) to MaHR, responders only	15.0	22.0	15.0	56.0	N/A	15.0	15.0

表 2.7.6.12-16　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における組み入れ時の遺伝子変異状況別の，細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（AP24534-11-106 試験）（続き）

	T315I			Other[b]			
Response	T315I Only (N=9)	T315I + 1 additional mutation[a] (N=2)	T315I Overall (N=11)	One mutation other than T315I (N=1)	No mutations detected (N=3)	No sequencing data (N=3)	Non-T315I Overall (N=7)
Min, max	10, 44	22, 22	10, 44	56, 56	N/A	15, 15	15, 56

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.2.7. 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, MaHR=Major hematologic response, max=maximum, MCyR=Major cytogenetic response, min=minimum, N/A =Not applicable; PCyR=Partial cytogenetic response, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

a Two patients had 2 mutations at entry: T315I/M351V; E255K/T315I.

b One Ph+ ALL patient (011002) had baseline mutation data that were entered into the database but not flagged as reported results. The baseline mutation results were subsequently determined to be valid after the data extraction. This patient had a baseline F317I mutation and achieved MaHR during study participation. In all analyses of data by baseline mutation status, this patient is included in the “no sequencing data” category.

c Patients who enter the study in PCyR must achieve a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

d Median time to response was estimated using the Kaplan-Meier method. Patients who did not achieve the specified response were censored at the last response assessment.

e. Patients who enter the study in PCyR must achieve 2 consecutive assessments of CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR. Patients entering the trial in less than PCyR must achieve 2 consecutive assessments of PCyR or CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR.

f Hematologic response was defined as MaHR (CHR or no evidence of leukemia) for AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL patients. Patients were non-responders in any of the following situations: baseline bone marrow could not be determined; baseline response status was MaHR.

(d)　病期及び既承認 TKI による前治療の回数別の奏効率

CP-CML 患者及び進行期患者における既承認 TKI による前治療の回数別の細胞遺伝学的，血液学的及び分子遺伝学的奏効率をそれぞれ表 2.7.6.12-17 及び表 2.7.6.12-18 に示す。既承認 TKI には，イマチニブ，ダサチニブ及びニロチニブを含めた。

CP-CML 患者 17 例のうち，MCyR に到達又は MCyR を維持した被験者は，既承認 TKI による前治療の回数が 1 回であった被験者では 1 例中 1 例（100.0%），2 回であった被験者では 9 例中 6 例（66.7%），3 回であった被験者では 7 例中 4 例（57.1%）であった。

進行期患者 18 例のうち，MaHR に到達した被験者は，既承認 TKI による前治療の回数が 1 回であった被験者では 4 例中 3 例（75.0%），2 回であった被験者では 11 例中 6 例（54.5%），3 回であった被験者では 3 例中 2 例（66.7%）であった。

表 2.7.6.12-17　CP-CML 患者における既承認 TKI による前治療の回数別の，細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（AP24534-11-106 試験）

	1 Prior Approved TKI			2 Prior Approved TKIs				Imatinib + Dasatinib + Nilotinib
Response	Any (N=1)	Dasatinib (N=0)	Nilotinib (N=1)	Any (N=9)	Imatinib + Dasatinib (N=5)	Imatinib + Nilotinib (N=1)	Dasatinib + Nilotinib (N=3)	(N=7)
MCyR[a]	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)	6 (66.7%)	3 (60.0%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)	4 (57.1%)
CCyR	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)	6 (66.7%)	3 (60.0%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (42.9%)
PCyR	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MCyR rate	5.0%	0	5.0%	34.5%	18.9%	5.0%	13.5%	22.5%
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CCyR rate	5.0%	0	5.0%	34.5%	18.9%	5.0%	13.5%	12.9%
Estimated median time (days) to MCyR[b]	84.0	0	84.0	127.0	210.0	85.0	169.0	169.0
Median time to MCyR, responders only	84.0	0	84.0	85.0	85.0	85.0	127.0	126.0
Min, max	84, 84	0	84, 84	85, 335	85, 85	85, 85	85, 169	84, 169
Confirmed MCyR[c]	0	0	0	6 (66.7%)	3 (60.0%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)	4 (57.1%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of confirmed MCyR rate	0%	0	0%	34.5%	18.9%	5.0%	13.5%	22.5%
CHR[d]	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)	8 (88.9%)	4 (80.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	7 (100.0%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CHR rate	5.0%	0	5.0%	57.1%	34.3%	5.0%	36.8%	65.2%
Estimated median time (days) to CHR[b]	5.0	0	5.0	9.0	15.0	8.0	8.0	8.0
Median time (days) to CHR, responders only	5.0	0	5.0	8.5	12.0	8.0	8.0	8.0
Min, max	5, 5	0	5, 5	3, 54	8, 54	8, 8	3, 29	2, 29
MMR[e]	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)	3 (33.3%)	2 (40.0%)	0	1 (33.3%)	2 (28.6%)
MR4	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)	2 (22.2%)	2 (40.0%)	0	0	2 (28.6%)
MR4.5	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)	1 (11.1%)	1 (20.0%)	0	0	2 (28.6%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MMR rate	5.0%	0	5.0%	9.8%	7.6%	0	1.7%	5.3%
Estimated median time (days) to MMR[b]	N/A	0	N/A	85.0	85.0	N/A	85.0	84.0
Median time (days) to MMR, responders only	84.0	0	84.0	85.0	169.0	N/A	85.0	252.5

表 2.7.6.12-17　CP-CML 患者における既承認 TKI による前治療の回数別の，細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（AP24534-11-106 試験）（続き）

	1 Prior Approved TKI			2 Prior Approved TKIs				Imatinib + Dasatinib + Nilotinib
Response	**Any (N=1)**	**Dasatinib (N=0)**	**Nilotinib (N=1)**	**Any (N=9)**	**Imatinib + Dasatinib (N=5)**	**Imatinib + Nilotinib (N=1)**	**Dasatinib + Nilotinib (N=3)**	**(N=7)**
Min, max	84, 84	0	84, 84	85, 253	85, 253	N/A	85, 85	84, 421

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.2.3. Data extraction date: [redacted].＞

CCyR=Complete cytogenetic response, CHR=Complete hematologic response, CML=Chronic myeloid leukemia, CP=Chronic phase, max=maximum, MCyR=Major cytogenetic response, min=minimum, MMR=Major molecular response, N/A= Not applicable, PCyR=Partial cytogenetic response, TKI=Tyrosine kinase inhibitor.

a Patients who enter the study in PCyR must achieve a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

b Median time to response was estimated using the Kaplan-Meier method. Patients who did not achieve the specified response were censored at the last response assessment.

c Patients who enter the study in PCyR must achieve 2 consecutive assessments of CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR. Patients entering the trial in less than PCyR must achieve 2 consecutive assessments of PCyR or CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR.

d Hematologic response was defined as CHR for CP-CML patients. Patients who entered the trial in CHR and continued to meet the criteria for CHR on study were analyzed as responders.

e The criteria for molecular responses were as follows: MMR (≤0.1% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with ≥10,000 ABL transcripts); MR4 (≤0.01% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with ≥10,000 ABL transcripts); MR4.5 (≤0.0032% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with 32,000 ABL transcripts). Patients were non-responders in any of the following situations: BCR-ABL or ABL level(s) not detectable at baseline, no valid baseline or post-baseline assessment, and baseline assessment for ela2 variant only

表 2.7.6.12-18　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における既承認 TKI による前治療の回数別の，細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（AP24534-11-106 試験）

	1 Prior Approved TKI			2 Prior Approved TKIs				Imatinib + Dasatinib + Nilotinib
Response	Any (N=4)	Dasatinib (N=4)	Nilotinib (N=0)	Any (N=11)	Imatinib + Dasatinib (N=9)[a]	Imatinib + Nilotinib (N=0)	Dasatinib + Nilotinib (N=2)	(N=3)
MCyR[b]	3 (75.0%)	3 (75.0%)	0	3 (27.3%)	2 (22.2%)	0	1 (50.0%)	2 (66.7%)
CCyR	3 (75.0%)	3 (75.0%)	0	3 (27.3%)	2 (22.2%)	0	1 (50.0%)	1 (33.3%)
PCyR	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MCyR rate	24.9%	24.9%	0	7.9%	4.1%	0	2.5%	13.5%
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CCyR rate	24.9%	24.9%	0	7.9%	4.1%	0	2.5%	1.7%
Estimated median time (days) to MCyR[c]	29.0	29.0	0	N/A	N/A	0	N/A	113.0
Median time to MCyR, responders only	29.0	29.0	0	29.0	30.0	0	29.0	70.5
Min, max	24, 58	24, 58	0	29, 31	29, 31	0	29, 29	28, 113
Confirmed MCyR[d]	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	2 (18.2%)	1 (11.1%)	0	1 (50.0%)	2 (66.7%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of confirmed MCyR rate	1.3%	1.3%	0	3.3%	0.6%	0	2.5%	13.5%
MaHR[e]	3 (75.0%)	3 (75.0%)	0	6 (54.5%)	5 (55.6%)	0	1 (50.0%)	2 (66.7%)
CHR	3 (75.0%)	3 (75.0%)	0	5 (45.5%)	4 (44.4%)	0	1 (50.0%)	2 (66.7%)
No evidence of leukemia	0	0	0	1 (9.1%)	1 (11.1%)	0	0	0
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MaHR rate	24.9%	24.9%	0	27.1%	25.1%	0	2.5%	13.5%
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CHR rate	24.9%	24.9%	0	20.0%	16.9%	0	2.5%	13.5%
Estimated median time (days) to MaHR[c]	29.5	29.5	0	16.0	16.0	0	N/A	56.0
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of the median	10.0	10.0	0	15.0	15.0	0	15.0	22.0
Median time (days) to MaHR, responders only	15.0	15.0	0	15.0	15.0	0	15.0	39.0

表 2.7.6.12-18　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における既承認 TKI による前治療の回数別の，細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（AP24534-11-106 試験）（続き）

	1 Prior Approved TKI			2 Prior Approved TKIs				Imatinib + Dasatinib + Nilotinib
Response	Any (N=4)	Dasatinib (N=4)	Nilotinib (N=0)	Any (N=11)	Imatinib + Dasatinib (N=9)[a]	Imatinib + Nilotinib (N=0)	Dasatinib + Nilotinib (N=2)	(N=3)
Min, max	10, 44	10, 44	0	14, 17	14, 17	0	15, 15	22, 56

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.2.3. 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, MaHR=Major hematologic response, max=maximum, MCyR=Major cytogenetic response, min=minimum, N/A =Not applicable, PCyR=Partial cytogenetic response, Ph+=Philadelphia chromosome positive, TKI=Tyrosine kinase inhibitor.

a Includes 1 patient who was additionally treated with bosutinib, which was not an approved TKI during the enrollment of this study, and did not achieve MCyR or MaHR.

b Patients who enter the study in PCyR must achieve a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

c Median time to response was estimated using the Kaplan-Meier method. Patients who did not achieve the specified response were censored at the last response assessment.

d Patients who enter the study in PCyR must achieve 2 consecutive assessments of CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR. Patients entering the trial in less than PCyR must achieve 2 consecutive assessments of PCyR or CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR.

e Hematologic response was defined as MaHR (CHR or no evidence of leukemia) for AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL patients. Patients were non-responders in any of the following situations: baseline bone marrow could not be determined; baseline response status was MaHR.

(e)　ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性/不耐容別の奏効率

CP-CML 患者及び進行期患者におけるダサチニブ及び/又はニロチニブによる前治療に抵抗性/不耐容別の細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率をそれぞれ表 2.7.6.12-19 及び表 2.7.6.12-20 に示す。

CP-CML 患者 17 例のうち，MCyR に到達又は MCyR を維持した被験者は，ダサチニブ及び/又はニロチニブに抵抗性のみを示す被験者では 11 例中 7 例（63.6%），ダサチニブ及び/又はニロチニブに不耐容のみを示す被験者では 4 例中 2 例（50.0%），ダサチニブ及び/又はニロチニブに抵抗性及び不耐容の両方を示す被験者では 2 例中 2 例（100.0%）であった。

進行期患者 18 例のうち，MaHR に到達した被験者は，ダサチニブ及び/又はニロチニブに抵抗性のみを示す被験者では 13 例中 7 例（53.8%），ダサチニブ及び/又はニロチニブに不耐容のみを示す被験者では 2 例中 2 例（100.0%），ダサチニブ及び/又はニロチニブに抵抗性及び不耐容の両方を示す被験者では 3 例中 2 例（66.7%）であった。

表 2.7.6.12-19　CP-CML 患者におけるダサチニブ及び/又はニロチニブに抵抗性/不耐容別の細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（AP24534-11-106 試験）

Response	Resistant to Dasatinib/ Nilotinib Only (N=11)	Intolerant to Dasatinib/ Nilotinib Only (N=4)	Resistant and Intolerant to Dasatinib/ Nilotinib (N=2)	Total (N=17)
MCyR[a]	7 (63.6%)	2 (50.0%)	2 (100.0%)	11 (64.7%)
CCyR	7 (63.6%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	10 (58.8%)
PCyR	0	0	1 (50.0%)	1 (5.9%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MCyR rate	35.0%	9.8%	22.4%	42.0%
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CCyR rate	35.0%	9.8%	2.5%	36.4%
Estimated median time (days) to MCyR[b]	126.0	N/A	127.0	168.0
Median time to MCyR, responders only	85.0	126.5	127.0	85.0
Min, max	84, 335	84, 169	85, 169	84, 335
Confirmed MCyR[c]	7 (63.6%)	1 (25.0%)	2 (100.0%)	10 (58.8%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of confirmed MCyR rate	35.0%	1.3%	22.4%	36.4%
CHR[d]	10 (90.9%)	4 (100.0%)	2 (100.0%)	16 (94.1%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CHR rate	63.6%	47.3%	22.4%	75.0%
Estimated median time (days) to CHR[b]	8.0	18.5	15.5	8.0
Median time (days) to CHR, responders only	8.0	18.5	15.5	8.0
Min, max	3, 15	5, 54	2, 29	2, 54
MMR[e]	3 (27.3%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	6 (35.3%)
MR4	3 (27.3%)	1 (25.0%)	1 (50.0%)	5 (29.4%)
MR4.5	0	0	0	0
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MMR rate	7.9%	9.8%	2.5%	16.6%
Estimated median time (days) to MMR[b]	N/A	N/A	421.0	N/A
Median time (days) to MMR, responders only	85.0	84.5	421.0	85.0

表 2.7.6.12-19　CP-CML 患者におけるダサチニブ及び/又はニロチニブに抵抗性/不耐容別の細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（AP24534-11-106 試験）（続き）

Response	Resistant to Dasatinib/ Nilotinib Only (N=11)	Intolerant to Dasatinib/ Nilotinib Only (N=4)	Resistant and Intolerant to Dasatinib/ Nilotinib (N=2)	Total (N=17)
Min, max	84, 253	84, 85	421, 421	84, 421

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.2.9. Data extraction date: [redacted].＞

CCyR=Complete cytogenetic response, CHR=Complete hematologic response, CML=Chronic myeloid leukemia, CP=Chronic phase, max=maximum, MCyR=Major cytogenetic response, min=minimum, MMR=Major molecular response, N/A =Not applicable; PCyR=Partial cytogenetic response.

a Patients who enter the study in PCyR must achieve a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

b Median time to response was estimated using the Kaplan-Meier method. Patients who did not achieve the specified response were censored at the last response assessment.

c Patients who enter the study in PCyR must achieve 2 consecutive assessments of CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR. Patients entering the trial in less than PCyR must achieve 2 consecutive assessments of PCyR or CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR.

d Hematologic response was defined as CHR for CP-CML patients. Patients who entered the trial in CHR and continued to meet the criteria for CHR on study were analyzed as responders.

e The criteria for molecular responses were as follows: MMR (≤0.1% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with ≥10,000 ABL transcripts); MR4 (≤0.01% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with ≥10,000 ABL transcripts); MR4.5 (≤0.0032% BCR-ABL [IS] or undetectable disease in cDNA with 32,000 ABL transcripts. Patients were non-responders in any of the following situations: BCR-ABL or ABL level(s) not detectable at Baseline, no valid baseline or post-baseline assessment, and baseline assessment for ela2 variant only

表 2.7.6.12-20　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者におけるダサチニブ及び/又はニロチニブに抵抗性/不耐容別の細胞遺伝学的，血液学的及び分子学的奏効率（AP24534-11-106 試験）

Response	Resistant to Dasatinib/ Nilotinib Only (N=13)	Intolerant to Dasatinib/ Nilotinib Only (N=2)	Resistant and Intolerant to Dasatinib/ Nilotinib (N=3)	Total (N=18)
MCyR[a]	5 (38.5%)	1 (50.0%)	2 (66.7%)	8 (44.4%)
CCyR	5 (38.5%)	1 (50.0%)	1 (33.3%)	7 (38.9%)
PCyR	0	0	1 (33.3%)	1 (5.6%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MCyR rate	16.6%	2.5%	13.5%	24.4%
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CCyR rate	16.6%	2.5%	1.7%	19.9%
Estimated median time (days) to MCyR[b]	58.0	N/A	113.0	58.0
Median time to MCyR, responders only	29.0	29.0	70.5	29.0
Min, max	24, 58	29, 29	28, 113	24, 113
Confirmed MCyR[c]	2 (15.4%)	1 (50.0%)	2 (66.7%)	5 (27.8%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of confirmed MCyR rate	2.8%	2.5%	13.5%	11.6%
MaHR[d]	7 (53.8%)	2 (100.0%)	2 (66.7%)	11 (61.1%)
CHR	7 (53.8%)	1 (50.0%)	2 (66.7%)	10 (55.6%)
No evidence of leukemia	0	1 (50.0%)	0	1 (5.6%)
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of MaHR rate	28.7%	22.4%	13.5%	39.2%
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of CHR rate	28.7%	2.5%	13.5%	34.1%
Estimated median time (days) to MaHR[b]	30.5	14.5	56.0	22.0
Exact 1-sided 95% lower confidence limit of the median	15.0	14.0	22.0	15.0
Median time (days) to MaHR, responders only	15.0	14.5	39.0	15.0
Min, max	10, 44	14, 15	22, 56	10, 56

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.2.9. 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, MaHR=Major hematologic response, max=maximum, MCyR=Major cytogenetic response, min=minimum, N/A =Not applicable, PCyR=Partial cytogenetic response, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

a Patients who enter the study in PCyR must achieve a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

b Median time to response was estimated using the Kaplan-Meier method. Patients who did not achieve the specified response were censored at the last response assessment.

c Patients who enter the study in PCyR must achieve 2 consecutive assessments of CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR. Patients entering the trial in less than PCyR must achieve 2 consecutive assessments of PCyR or CCyR no fewer than 28 days apart in order to be considered as meeting the criteria for confirmed MCyR.

d Hematologic response was defined as MaHR (CHR or no evidence of leukemia) for AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL patients. Patients were non-responders in any of the following situations: baseline bone marrow could not be determined; baseline response status was MaHR.

(2) 副次評価項目

(a) 副次評価項目の奏効率

CP-CML 患者

CP-CML 患者 17 例のうち，CHR に到達又は CHR を維持した被験者は 16 例（94.1%），確定 MCyR に到達又は確定 MCyR を維持した被験者は 10 例（58.8%），MMR，MR4 又は MR4.5 に到達した被験者はそれぞれ 6 例（35.3%），5 例（29.4%），4 例（23.5%）であった。開始用量が 30 mg であった CP-CML 患者は 1 例のみであり，本被験者は確定 MCyR 及び CHR に到達又は確定 MCyR 及び CHR を維持した。

進行期患者（AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者）

進行期患者 18 例のうち，MCyR に到達又は MCyR を維持した被験者は 8 例（44.4%），CCyR に到達又は CCyR を維持した被験者は 7 例（38.9%）であった。確定 MCyR に到達又は確定 MCyR を維持した被験者は，AP-CML 患者及び BP-CML 患者で同程度の割合（各 50.0%）であり，Ph+ ALL 患者では 2 例（16.7%）であった。AP-CML 患者及び Ph+ ALL 患者のうち MMR に到達した被験者はいなかった。BP-CML 患者では，1 例（25.0%）が MMR（MR4）に到達した。

開始用量が 30 mg であった進行期患者 5 例のうち MCyR に到達又は MCyR を維持した被験者はいなかった。開始用量が 45 mg であった進行期患者 13 例のうち，MCyR に到達又は MCyR を維持した被験者は 8 例（61.5%），CCyR に到達又は CCyR を維持した被験者は 7 例（53.8%），確定 MCyR に到達又は確定 MCyR を維持した被験者は 5 例（38.5%）であった。

(b) 奏効到達期間

CP-CML 患者の奏効例における MCyR 到達期間の中央値は 85.0 日，CHR 到達期間の中央値は 8 日，MMR 到達期間の中央値は 85.0 日であった。

進行期患者全体の MaHR 到達例 11 例における MaHR 到達期間の中央値は 15.0 日であり，病期別では，BP-CML 患者及び Ph+ ALL 患者（それぞれ 16.0 日及び 15.0 日）に比べて AP-CML 患者（39.0 日）で長かった。MCyR 到達例 8 例における MCyR 到達期間の中央値は 29.0 日，MMR 到達例 1 例（BP-CML 患者）の MMR 到達期間は 58.0 日であった。

(c) 奏効持続期間

奏効持続期間は，奏効を維持している確率をカプランマイヤー法により週単位で算出した。CP-CML 患者の MCyR 及び MMR，並びに進行期患者の MaHR についてカプランマイヤー曲線を作成した。

CP-CML 患者

CP-CML 患者における奏効持続期間を表 2.7.6.12-21 に示す。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で，MCyR に到達した CP-CML 患者 11 例の追跡調査期間の中央値は 16.3 ヵ月であった。これらの被験者における MCyR 持続期間は，中央値に達しなかった。組み入れ時に T315I 変異を有していた 1 例，並びに組み入れ時に T315I 変異以外の変異を有していた，変異が検出されなかった，又はシーケンスデータが得られなかった 10 例のいずれにおいても MCyR 持続期間は中央値に達しなかった。CHR に到達した CP-CML 患者 16 例における CHR

持続期間，MMR に到達した CP-CML 患者 6 例における MMR 持続期間は，被験者全体及び各部分集団別のいずれも中央値に達しなかった。

進行期患者（AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者）

AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における奏効持続期間を表 2.7.6.12-22 に示す。

MaHR に到達した進行期患者 11 例における MaHR 持続期間の中央値は 110.0 日であった。開始用量別の MaHR 持続期間の中央値は，30 mg 投与の奏効例 3 例で 75.0 日，45 mg 投与の奏効例 8 例で 113.5 日であった。MCyR に到達した進行期患者 8 例（いずれも開始用量は 45 mg）における MCyR 持続期間の中央値は 169.0 日であった。組み入れ時の遺伝子変異状況別の MaHR 奏効例における MaHR 持続期間の中央値は，T315I 変異を有していた 7 例で 57.0 日，T315I 変異以外の変異を有していた，又はシーケンスデータが得られなかった 4 例では 171.5 日であった。変異がみられなかった進行期患者で MCyR に到達した被験者はいなかった。組み入れ時に T315I 変異を有していた被験者 6 例の MCyR 持続期間の中央値は 280.0 日，その他の変異を有していた被験者 2 例の MCyR 持続期間の中央値は 187.0 日であった。

表 2.7.6.12-21　CP-CML 患者における開始用量別の奏効（MCyR，CHR，MMR 及び MaHR）持続期間（奏効例のみ）（AP24534-11-106 試験）

	30 mg n (%)	**45 mg[a] n (%)**	**Total n (%)**
Duration (days) of MCyR[b]	1	10	11
Number of patients with events	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of patients censored	1 (100.0%)	10 (100.0%)	11 (100.0%)
Minimum	589	21	21
25th percentile	N/A	N/A	N/A
Median	N/A	N/A	N/A
75th percentile	N/A	N/A	N/A
Maximum	589	505	589
Probability of not losing the response after:			
6 months (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
12 months (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
24 months (95% CI)	N/A	N/A	N/A
Duration (days) of CHR[c]	1	15	16
Number of patients with events	0 (0.0%)	3 (13.3%)	2 (12.5%)
Number of patients censored	1 (100.0%)	13 (86.7%)	14 (87.5%)
Minimum	750	85	85
25th percentile	N/A	N/A	N/A
Median	N/A	N/A	N/A
75th percentile	N/A	N/A	N/A
Maximum	750	582	750
Probability of not losing the response after:			
6 months (95% CI)	100 (100.0, 100.0)	93.3 (61.3, 99.0)	93.8 (63.2, 99.1)
12 months (95% CI)	100 (100.0, 100.0)	86.2 (55.0, 96.4)	87.1 (57.3, 96.6)
24 months (95% CI)	100 (100.0, 100.0)	N/A	87.1 (57.3, 96.6)
Duration (Days) of MMR[d]	0	6	6
Number of patients with events	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of patients censored	0 (0.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Minimum	N/A	21	21
25th percentile	N/A	N/A	N/A
Median	N/A	N/A	N/A
75th percentile	N/A	N/A	N/A
Maximum	N/A	505	505
Probability of not losing the response after :			
6 months (95% CI)	N/A	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
12 months (95% CI)	N/A	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)

表 2.7.6.12-21　CP-CML 患者における開始用量別の奏効（MCyR，CHR，MMR 及び MaHR）持続期間（奏効例のみ）（AP24534-11-106 試験）（続き）

	30 mg n (%)	45 mg[a] n (%)	Total n (%)
24 months (95% CI)	N/A	N/A	N/A

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.2.12. Data extraction date: [redacted].＞

CHR=Complete hematologic response, CI=Confidence interval, CML=Chronic myeloid leukemia, CP=Chronic phase, MCyR=Major cytogenetic response, MMR=Major molecular response; N/A=Not applicable.

a Includes 2 CP-CML patients with starting ponatinib dose of 15 mg administered for 7 days to assess PK prior to dose escalation to 45 mg in Cycle 1.

b 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.

c 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.

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

表 2.7.6.12-22　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における遺伝子変異状況別の奏効（MCyR，CHR 及び MMR）持続期間（奏効例のみ）（AP24534-11-106 試験）

	30 mg n (%)	45 mg[a] n (%)	Total n (%)
Duration (days) of MCyR[b]	0	8	8
Number of patients with events	0	5 (62.5%)	5 (62.5%)
Number of patients censored	0	5 (62.5%)	5 (62.5%)
Minimum	0	1	1
25th percentile	0	31.0	31.0
Median	0	169.0	169.0
75th percentile	0	205.0	205.0
Maximum	0	280	280
Probability of not losing the response after:	0	N/A	N/A
6 months (95% CI)	0	47.6 (7.5, 80.8)	47.6 (7.5, 80.8)
12 months (95% CI)	0	N/A	N/A
24 months (95% CI)	0	N/A	N/A
Duration (days) of MaHR[c]	3	8	11
Number of patients with events	2 (66.7%)	6 (75.0%)	8 (72.7%)
Number of patients censored	1 (33.3%)	2 (25.0%)	3 (27.3%)
Minimum	38	33	33
25th percentile	38.0	50.5	44.0
Median	75.0	113.5	110.0
75th percentile	N/A	226.0	226.0
Maximum	142	317	317
Probability of not losing the response after:			
6 months (95% CI)	N/A	37.5 (8.7, 67.4)	36.4 (11.2, 62.7)
12 months (95% CI)	N/A	N/A	N/A
24 months (95% CI)	N/A	N/A	N/A

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.2.12. Data extraction date: [redacted].＞

ALL=Acute lymphoblastic leukemia, AP=Accelerated phase, BP=Blast phase, CI=Confidence interval, CML=Chronic myeloid leukemia, MaHR=Major hematologic response, MCyR=Major cytogenetic response, N/A=Not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

a Includes 1 Ph+ ALL patient with starting ponatinib dose of 15 mg administered for 7 days to assess PK prior to dose escalation to 45 mg in Cycle 1.

b 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.

c Duration of MaHR was defined as the interval from the first time at which criteria for MaHR were met until the criteria for loss of MaHR or CHR were met, censored at the last hematologic response assessment for AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL patients.

(d) 無増悪生存期間

全被験者における PFS を表 2.7.6.12-23 に示す。

CP-CML 患者では，PFS は中央値に達しなかった。進行期患者の PFS の中央値は 101.5 日であった。進行期患者の PFS の中央値は，開始用量別では 30 mg（51.0 日）に比べて 45 mg（124.0 日）で長かった。12 ヵ月目の無増悪生存率は，CP-CML 患者で 81.1%，進行期患者で 5.6%であった。

表 2.7.6.12-23　　無増悪生存期間（治療集団，AP24534-11-106 試験）

	30 mg (N=6)	**45 mg[a] (N=29)**	**Total (N=35)**
Progression-Free Survival[b] (CP-CML patients)	1	16	17
Number of patients with events	0 (0.0%)	3 (18.8%)	3 (17.6%)
Number of patients censored	1 (100.0%)	13 (81.3%)	14 (82.4%)
Minimum (days)	673	85	85
Median (days)	N/A	N/A	N/A
Maximum (days)	673	589	673
Probability of no progression after:			
6 months (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	87.1 (57.3, 96.6)	87.8 (96.8)
12 months (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	79.8 (49.4, 93.0)	81.1 (51.9, 93.5)
24 months (95% CI)	N/A	N/A	N/A
Progression-Free Survival[b] (AP-CML, BP-CML, Ph+ ALL patients)	5	13	18
Number of patients with events	5 (100.0%)	13[c] (100.0%)	18[c] (100.0%)
Number of patients censored	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Minimum (days)	10	33	10
Median (days)	51.0	124.0	101.5
Maximum (days)	103	527	527
Probability of no progression after:			
6 months (95% CI)	N/A	38.5 (14.1, 62.8)	27.8 (10.1, 48.9)
12 months (95% CI)	N/A	7.7 (0.5, 29.2)	5.6 (0.4, 22.4)
24 months (95% CI)	N/A	N/A	N/A

＜AP25434-11-106 CSR Table 14.2.18. Database extraction date: [redacted].＞

ALL=Acute lymphoblastic leukemia, AP=Accelerated phase, BP=Blast phase, CI=Confidence interval, CML=Chronic myeloid leukemia, CP=Chronic phase, N/A =Not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

a Includes 3 patients with starting ponatinib dose of 15 mg administered for 7 days to assess PK prior to dose escalation to 45 mg in Cycle 1.

b Progression-free survival was defined as the interval from the first dose of study treatment until the criteria for progression were met or death, censored at the last response assessment

c One AP-CML patient who has progressed remains on treatment

(e) 全生存期間

全被験者における開始用量別の OS を表 2.7.6.12-24 に示す。

CP-CML 患者では，OS は中央値に達しなかった。進行期患者の OS の中央値は 309.0 日であった。進行期患者の OS の中央値は，開始用量別では 30 mg（201.0 日）に比べて 45 mg（382.0 日）で長かった。12 ヵ月目の全生存率は，CP-CML 患者で 100.0%，進行期患者で 44.4%であった。

表 2.7.6.12-24　　全生存期間（治療集団，AP24534-11-106 試験）

	30 mg (N=6)	**45 mg[a] (N=29)**	**Total (N=35)**
Overall Survival[b] (CP-CML patients)	1	16	17
Number of patients with events	0	0	0
Number of patients censored	1 (100.0%)	16 (100.0%)	17 (100.0%)
Minimum (days)	826	414	414
Median (days)	N/A	N/A	N/A
Maximum (days)	826	643	826
Probability of overall survival after:			
6 months (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
12 months (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
24 months (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	N/A	100.0 (100.0, 100.0)
Overall Survival[b] (AP-CML, BP-CML, Ph+ ALL patients)	5	13	18
Number of patients with events	4 (80.0%)	10 (76.9%)	14 (77.8%)
Number of patients censored	1 (20.0%)	3 (23.1%)	4 (22.2%)
Minimum (days)	10	109	10
Median (days)	201.0	382.0	309.0
Maximum (days)	816	565	816
Probability of overall survival after:			
6 months (95% CI)	80.0 (20.4, 96.9)	84.6 (51.2, 95.9)	83.3 (56.8, 94.3)
12 months (95% CI)	20.0 (0.8, 58.2)	53.8 (24.8, 76.0)	44.4 (21.6, 65.1)
24 months (95% CI)	20.0 (0.8, 58.2)	N/A	18.5 (4.0, 41.4)

＜AP25434-11-106 CSR Table 14.2.20. Database extraction date: [redacted].＞

ALL=Acute lymphoblastic leukemia, AP=Accelerated phase, BP=Blast phase, CI=Confidence interval, CML=Chronic myeloid leukemia, CP=Chronic phase, N/A =Not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

a Includes 3 patients with starting ponatinib dose of 15 mg administered for 7 days to assess PK prior to dose escalation to 45 mg in Cycle 1.

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

(f) ポナチニブ減量後の奏効達成及び維持

進行中のポナチニブ臨床試験で血管閉塞性事象が認められたことから，Ariad 社は 2013 年 10 月にすべての治験責任医師に対し，ポナチニブの減量を推奨した。2013 年 10 月 11 日に Ariad 社がポナチニブの減量を推奨し，MCyR に到達及び MCyR を維持した CP-CML 患者 6 例中 4 例

（66.7%）で減量した（表 2.7.6.12-25）。減量した 4 例中 4 例（100%）は Ariad 社の推奨による減量（45 mg から 30 mg 又は 30 mg から 15 mg への減量）後も MCyR を維持した。これは，Ariad 社による減量推奨後も減量しなかった被験者の MCyR 率（50%，1/2 例）に比べて劣らない結果であった。2013 年 10 月 11 日時点で試験継続中であった被験者のうち，減量推奨後に奏効を維持できなかった（いずれも MaHR を維持できなかった）被験者は，AP-CML 患者 1 例（減量なし），BP-CML 患者 1 例（減量あり），並びに Ph+ ALL 患者 2 例（減量あり，減量なし各 1 例）であった。

2013 年 10 月 11 日時点で奏効がみられず，投与を継続している被験者のその後の奏効について解析した（表 2.7.6.12-26）。試験継続中であった CP-CML 患者 17 例のうち，5 例（29%）が 2013 年 10 月 11 日以降に MCyR に到達した。このうちの 1 例は，減量した当日に MCyR に到達した。

表 2.7.6.12-25　2013 年 10 月の Ariad 社によるポナチニブ減量推奨前に奏効がみられた被験者における奏効の維持（AP24534-11-106 試験）

Population	Efficacy Measure	Dose Reduction in October 2013	Ongoing Patients Remaining in Response n/N (%)[a]
CP-CML[a,b]	MCyR	Any dose reduction	4/4 (100)
		45 mg to 30 mg	3/3 (100)
		45 mg to 15 mg	0/0 (0)
		30 mg to 15 mg	1/1 (100)
		Other reduction	0/0 (0)
		No dose reduction	1/2 (50)
AP-CML[a]	MaHR	Any dose reduction	0/0 (0)
		45 mg to 30 mg	N/A
		45 mg to 15 mg	N/A
		30 mg to 15 mg	N/A
		Other reduction	N/A
		No dose reduction	0/1 (0)
BP-CML	MaHR	Any dose reduction	0/1 (0)
		45 mg to 30 mg	0/1 (0)
		45 mg to 15 mg	0/0 (0)
		30 mg to 15 mg	0/0 (0)
		No dose reduction	N/A
Ph+ ALL	MaHR	Any dose reduction	0/1 (0)
		45 mg to 30 mg	0/1 (0)
		45 mg to 15 mg	0/0 (0)
		30 mg to 15 mg	0/0 (0)
		No dose reduction	0/1 (0)

＜AP24534-11-106 CSR Table 11-30. 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, N/A =Not applicable, Ph+=Philadelphia chromosome positive

a Denominators are the number of ongoing patients in response at time of dose reduction. Numerator is number of ongoing patients in response as of data extraction date.

表 2.7.6.12-26　2013年10月のAriad社によるポナチニブ減量推奨前に奏効がみられなかった被験者における奏効の達成（AP24534-11-106試験）

Population	Efficacy Measure	T315I Mutation	Before October 2013 n/N (%)	After October 2013 n/N (%)
CP-CML	MCyR	Total[a]	6/17 (35)	5/17 (29)[b]
		Present	1/3 (33)	1/3 (33)
		Absent[c]	5/14 (36)	4/14 (29)
AP-CML	MaHR	Total[a]	2/2 (100)	0/2 (0)
		Present	1/1 (100)	0/1 (0)
		Absent[c]	1/1 (100)	0/1 (0)
BP-CML	MaHR	Total[a]	2/4 (50)	0/4 (0)
Ph+ ALL	MaHR	Total[a]	7/12 (58)	0/12 (0)

＜AP24534-11-106 CSR Table 11-31. 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 patients with and without T315I mutation.

b 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.

c Includes resistant/intolerant patients.

2.7.6.12.3.2 安全性

(1) 曝露状況

ポナチニブは15 mg又は45 mg錠として提供され，被験者による自己投与とした。第I相部分では30 mg又は45 mg，第II相部分では45 mg（3例はPK評価のため15 mgを7日間投与した後に増量）の1日1回経口投与を開始用量とした。全体で，計画された投与日数に対する実際の投与日数の割合の中央値は 100.0%であり，計画された総投与量に対する実際の投与量の割合の中央値は90.1%であった（表 2.7.6.12-27）。

(2) 用量制限毒性

第I相部分の用量漸増期の開始用量は30 mg であった。開始用量が30 mg であったのは6例（CP-CML患者1例，AP-CML患者1例，Ph+ ALL患者4例）であり，この用量ではPh+ ALL患者1例に1件のDLT（グレード5の肝不全）が発現した。30 mg投与では，その他のDLTの発現はなく，45 mgへ用量漸増した。開始用量が45 mgであったのは6例であり，この用量では1件のDLT（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。このため，45 mgはMTDとは判断されなかった。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）でみられた本用量の良好なベネフィット−リスクに基づき，第II相部分の推奨用量として45 mgが選択された。

(3) 病期別の曝露状況

投与期間の中央値は，進行期患者（111.5日）に比べてCP-CML患者（461日）で長かった。

しかし，用量強度の中央値は CP-CML 患者（31.0 mg/日）に比べて進行期患者（41.0 mg/日）で大きかった。全体で，1 回以上減量を行った被験者の割合は 54.3%であり，1 回以上の投与中断を行った被験者の割合は 51.4%であった。減量又は投与中断を行った被験者の割合は，CP-CML 患者ではそれぞれ 82.4%及び 76.5%，進行期患者ではいずれも 27.8%であり，進行期患者に比べて CP-CML 患者で高かった。

表 2.7.6.12-27　　病期別のポナチニブ曝露状況（治療集団，AP24534-11-106 試験）

	CP-CML (N=17)	AP-CML (N=2)	BP-CML (N=4)	Ph+ ALL (N=12)	AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18)	Total (N=35)
Duration of exposure (days)[a]						
Mean (SD)	440.8 (198.89)	584.5 (327.39)	196.5 (105.33)	91.0 (65.18)	169.3 (189.19)	301.2 (235.53)
Median	461.0	584.5	196.0	68.0	111.5	253.0
Min, max	70, 826	353, 816	85, 309	3, 240	3, 816	3, 826
Dose intensity (mg/day)[b]						
Mean (SD)	28.4 (10.60)	42.6 (3.35)	41.0 (3.17)	37.0 (9.00)	38.5 (7.74)	33.6 (10.45)
Median	31.0	42.6	41.0	40.2	41.0	36.0
Min, max	8.8, 45	40.3, 45	37.3, 45	18.5, 45	18.5, 45	8.8, 45
Observed/expected total number of days dosed[c]						
Mean (SD)	0.9 (0.18)	1.0 (0.00)	1.0 (0.02)	1.0 (0.11)	1.0 (0.09)	0.9 (0.15)
Median	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min, max	0.4, 1	1, 1	1.0, 1	0.6, 1	0.6, 1	0.4, 1
Relative dose intensity (%)[d]						
Mean (SD)	65.0 (24.12)	117.1 (24.18)	91.2 (7.03)	93.6 (16.26)	95.7 (16.62)	80.8 (25.56)
Median	70.5	117.1	91.0	100.0	100.0	90.1
Min, max	20, 100	100, 134.2	82.8, 100	44.2, 10	44.2, 134.2	20, 134.2
Dose reduction, n (%)[e]	14 (82.4)	0	3 (75.0)	2 (16.7)	5 (27.8)	19 (54.3)
Re-escalated, n (%)[f]	2 (14.3)	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)	3 (15.8)
Dose interruption, n (%)[g]	13 (76.5)	0	2 (50.0)	3 (25.0)	5 (27.8)	18 (51.4)
Resumed, n (%)	13 (100.0)	0	2 (100.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	18 (100.0)

＜AP25434-11-106 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, min=minimum, max=maximum, Ph+=Philadelphia chromosome positive, SD=Standard deviation.

a Days from first dose to last dose.

b Average dose during the interval from the starting (first) dose to last dose date.

c Expected total number of days dosed is defined as the number of days between first dose and last dose.

d Observed total dose divided by expected total dose then times 100. Expected dose was the starting dose for patients starting at 30 mg or 45 mg; for patients starting at 15 mg, expected dose was 15 mg for the first 7 days, and then 45 mg thereafter.

e Dose reduction is defined as any reduction from last dose.

f Re-escalation to 45 mg. Percentages are based on the row totals above.

g A dose interruption was defined as a gap of at least 3 days between non-missing doses.

(4) 有害事象

(a) 有害事象の概括

有害事象の概要を表 2.7.6.12-28 に示す。

試験期間中，被験者全例（100.0%）に有害事象が 1 件以上発現し，34 例（97.1%）に治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上発現した。

重篤な有害事象が 15 例(42.9%)に発現し，治験薬と関連のある重篤な有害事象が 11 例(31.4%)に発現した。全体で 14 例（40.0%）が死亡した。死亡した被験者は全例が進行期患者であり，進行期患者における死亡した被験者の割合は 77.8%であった。投与中断，減量又は投与中止に至った有害事象は 22 例(62.9%)に発現し，このうち投与中止に至った有害事象は 4 例(11.4%)のみに発現した。

表 2.7.6.12-28　有害事象の概要（治療集団，AP24534-11-106 試験）

	CP-CML (N=17) n (%)	AP-CML (N=2) n (%)	BP-CML (N=4) n (%)	Ph+ ALL (N=12) n (%)	AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18) n (%)	Total (N=35) n (%)
Any AE	17 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)	18 (100.0)	35 (100.0)
Any treatment-related AE	17 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	11 (91.7)	17 (94.4)	34 (97.1)
Any SAE	8 (47.1)	1 (50.0)	2 (50.0)	4 (33.3)	7 (38.9)	15 (42.9)
Any treatment-related SAE	6 (35.3)	1 (50.0)	2 (50.0)	2 (16.7)	5 (27.8)	11 (31.4)
Any AE leading to dose interruption, reduction, or discontinuation	14 (82.4)	1 (50.0)	3 (75.0)	4 (33.3)	8 (44.4)	22 (62.9)
Any AE leading to discontinuation	2 (11.8)	0	0	2 (16.7)	2 (11.1)	4 (11.4)
Deaths	0	1 (50.0)	3 (75.0)	10 (83.3)	14 (77.8)	14 (40.0)

＜AP25434-11-106 CSR Table 14.1.3 and Table 14.3.4. Data extraction date: [redacted] ＞

AE=Adverse event, ALL=Acute lymphoblastic leukemia, AP=Accelerated phase, BP=Blast phase, CML=Chronic myeloid leukemia, CP=Chronic phase, Ph+=Philadelphia chromosome positive, SAE=Serious adverse event.

Note: Adverse events are coded using MedDRA v17.0. Percentages are based on the number of patients in each disease phase. Only treatment-emergent AEs with a start date on or after the first dose of study drug are reported.

(b) 有害事象の表示

i) 概要

治療集団における全有害事象の SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）に表 2.7.6.12-29 に示す。

被験者全例（100.0%）に有害事象が発現した。最もよくみられた（治療集団の発現率が 25%以上）有害事象は，血小板数減少及び発熱（各 65.7%），高血圧（45.7%）及び好中球数減少（34.3%），リパーゼ増加，皮膚乾燥及び発疹（各 31.4%），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，白血球数減少及び下痢（各 25.7%）であった。最もよくみられた（治療集団の発現率が 25%以上）グレード 3 又は 4 の有害事象は，血小板数減少（57.1%），高血圧（37.1%），好中球数減少（34.3%）及び白血球数減少（25.7%）であった。

表 2.7.6.12-29　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（治療集団，AP24534-11-106 試験）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	CP-CML N=17 Grade 3/4/5 n (%)	CP-CML N=17 Total n (%)	AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18 Grade 3/4/5 n (%)	AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18 Total n (%)	Total N=35 Grade 3/4/5 n (%)	Total N=35 Total n (%)
Number of Patients with at Least One Adverse Event		15 (88.2)	17 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	33 (94.3)	35 (100.0)
Investigations	臨床検査	12 (70.6)	14 (82.4)	13 (72.2)	17 (94.4)	25 (71.4)	31 (88.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	8 (47.1)	11 (64.7)	12 (66.7)	12 (66.7)	20 (57.1)	23 (65.7)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	4 (23.5)	4 (23.5)	8 (44.4)	8 (44.4)	12 (34.3)	12 (34.3)
Lipase increased	リパーゼ増加	4 (23.5)	5 (29.4)	2 (11.1)	6 (33.3)	6 (17.1)	11 (31.4)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (11.8)	2 (11.1)	7 (38.9)	2 (5.7)	9 (25.7)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (5.9)	1 (5.9)	8 (44.4)	8 (44.4)	9 (25.7)	9 (25.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	3 (17.6)	1 (5.6)	5 (27.8)	2 (5.7)	8 (22.9)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	3 (17.6)	1 (5.6)	5 (27.8)	2 (5.7)	8 (22.9)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (11.8)	0	3 (16.7)	0	5 (14.3)
Weight decreased	体重減少	0	4 (23.5)	0	1 (5.6)	0	5 (14.3)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (5.9)	2 (11.8)	2 (11.1)	2 (11.1)	3 (8.6)	4 (11.4)
Weight increased	体重増加	0	2 (11.8)	0	2 (11.1)	0	4 (11.4)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	3 (8.6)
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	0	3 (17.6)	0	2 (11.1)	0	3 (8.6)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (5.9)	2 (11.8)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (5.7)	3 (8.6)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	2 (5.7)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	1 (5.9)	0	0	0	2 (5.7)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Blood creatine phosphokinase decreased	血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Blood phosphorus increased	血中リン増加	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)

表 2.7.6.12-29　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	CP-CML N=17 Grade 3/4/5 n (%)	CP-CML N=17 Total n (%)	AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18 Grade 3/4/5 n (%)	AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18 Total n (%)	Total N=35 Grade 3/4/5 n (%)	Total N=35 Total n (%)
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (5.9)	1 (5.9)	0	1 (5.6)	1 (2.9)	1 (2.9)
Protein c decreased	プロテイン C 減少	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Urine output decreased	尿量減少	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	13 (76.5)	5 (27.8)	14 (77.8)	5 (14.3)	27 (77.1)
Pyrexia	発熱	0	10 (58.8)	5 (27.8)	13 (72.2)	5 (14.3)	23 (65.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	4 (23.5)	0	4 (22.2)	0	8 (22.9)
Malaise	倦怠感	0	2 (11.8)	0	3 (16.7)	0	5 (14.3)
Fatigue	疲労	0	2 (11.8)	0	1 (5.6)	0	3 (8.6)
Face oedema	顔面浮腫	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	2 (5.7)
Hyperthermia	高熱	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (5.7)
Pain	疼痛	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (5.7)
Chest pain	胸痛	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Local swelling	局所腫脹	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0	14 (82.4)	1 (5.6)	13 (72.2)	1 (2.9)	27 (77.1)
Dry skin	皮膚乾燥	0	3 (17.6)	0	8 (44.4)	0	11 (31.4)
Rash	発疹	0	7 (41.2)	0	4 (22.2)	0	11 (31.4)
Drug eruption	薬疹	0	5 (29.4)	0	1 (5.6)	0	6 (17.1)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	1 (5.9)	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (2.9)	3 (8.6)
Pruritus	そう痒症	0	1 (5.9)	0	2 (11.1)	0	3 (8.6)
Erythema	紅斑	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Purpura	紫斑	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Nail discolouration	爪変色	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Papule	丘疹	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)

表 2.7.6.12-29　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	CP-CML N=17		AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18		Total N=35	
		Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	2 (11.8)	12 (70.6)	0	12 (66.7)	2 (5.7)	24 (68.6)
Diarrhoea	下痢	1 (5.9)	2 (11.8)	0	7 (38.9)	1 (2.9)	9 (25.7)
Constipation	便秘	0	5 (29.4)	0	3 (16.7)	0	8 (22.9)
Nausea	悪心	0	1 (5.9)	0	5 (27.8)	0	6 (17.1)
Vomiting	嘔吐	0	2 (11.8)	0	3 (16.7)	0	5 (14.3)
Haemorrhoids	痔核	0	2 (11.8)	0	2 (11.1)	0	4 (11.4)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	2 (11.8)	0	1 (5.6)	0	3 (8.6)
Stomatitis	口内炎	0	2 (11.8)	0	1 (5.6)	0	3 (8.6)
Proctalgia	肛門周囲痛	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (5.7)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Ascites	腹水	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Cheilitis	口唇炎	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Dental caries	齲歯	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Diverticulum intestinal	腸憩室	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Faecal incontinence	便失禁	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Food poisoning	食中毒	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Gastritis	胃炎	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Gingival pain	歯肉痛	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Ileus	イレウス	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Odynophagia	嚥下痛	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Tooth loss	歯の脱落	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	4 (23.5)	11 (64.7)	0	10 (55.6)	4 (11.4)	21 (60.0)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (5.9)	0	4 (22.2)	0	5 (14.3)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	3 (17.6)	0	1 (5.6)	0	4 (11.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (11.8)	0	1 (5.6)	0	3 (8.6)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	2 (5.7)
Pharyngitis	咽頭炎	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Skin infection	皮膚感染	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	2 (5.7)
Bacterial infection	細菌感染	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)

表 2.7.6.12-29　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	CP-CML N=17 Grade 3/4/5 n (%)	CP-CML N=17 Total n (%)	AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18 Grade 3/4/5 n (%)	AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18 Total n (%)	Total N=35 Grade 3/4/5 n (%)	Total N=35 Total n (%)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Gastrointestinal infection	消化管感染	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Impetigo	膿痂疹	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Infection	感染	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Perirectal abscess	直腸周囲膿瘍	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Pneumonia	肺炎	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Proctitis infectious	感染性直腸炎	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Pyoderma	膿皮症	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Sepsis	敗血症	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Tinea infection	白癬感染	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	12 (70.6)	0	9 (50.0)	0	21 (60.0)
Arthralgia	関節痛	0	2 (11.8)	0	5 (27.8)	0	7 (20.0)
Myalgia	筋肉痛	0	3 (17.6)	0	2 (11.1)	0	5 (14.3)
Back pain	背部痛	0	1 (5.9)	0	3 (16.7)	0	4 (11.4)
Muscle spasms	筋痙縮	0	3 (17.6)	0	0	0	3 (8.6)
Bone pain	骨痛	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Sensation of Heaviness	重感	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Flank pain	側腹部痛	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	3 (17.6)	5 (29.4)	7 (38.9)	11 (61.1)	10 (28.6)	16 (45.7)
Fluid retention	体液貯留	1 (5.9)	2 (11.8)	0	4 (22.2)	1 (2.9)	6 (17.1)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	1 (5.9)	0	2 (11.1)	0	3 (8.6)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (5.9)	1 (5.9)	0	2 (11.1)	1 (2.9)	3 (8.6)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	2 (11.1)	3 (16.7)	2 (5.7)	3 (8.6)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (5.9)	0	2 (11.1)	0	3 (8.6)

表 2.7.6.12-29　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	CP-CML N=17 Grade 3/4/5 n (%)	CP-CML N=17 Total n (%)	AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18 Grade 3/4/5 n (%)	AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18 Total n (%)	Total N=35 Grade 3/4/5 n (%)	Total N=35 Total n (%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (11.1)	2 (11.1)	3 (8.6)	3 (8.6)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	2 (11.1)	1 (2.9)	2 (5.7)
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (5.7)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (2.9)	2 (5.7)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)	2 (5.7)	2 (5.7)
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)	2 (5.7)	2 (5.7)
Dehydration	脱水	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Hypoglycaemia	低血糖症	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Hypouricaemia	低尿酸血症	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Vascular disorders	血管障害	7 (41.2)	9 (52.9)	6 (33.3)	7 (38.9)	13 (37.1)	16 (45.7)
Hypertension	高血圧	7 (41.2)	9 (52.9)	6 (33.3)	7 (38.9)	13 (37.1)	16 (45.7)
Hypotension	低血圧	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	2 (5.7)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	6 (35.3)	2 (11.1)	8 (44.4)	2 (5.7)	14 (40.0)
Pleural effusion	胸水	0	1 (5.9)	2 (11.1)	4 (22.2)	2 (5.7)	5 (14.3)
Cough	咳嗽	0	2 (11.8)	0	1 (5.6)	0	3 (8.6)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (5.9)	0	2 (11.1)	0	3 (8.6)
Dyspnoea	呼吸困難	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (2.9)	1 (2.9)
Hiccups	しゃっくり	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Hypoxia	低酸素症	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (2.9)	1 (2.9)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	11 (61.1)	12 (66.7)	11 (31.4)	12 (34.3)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	7 (38.9)	7 (38.9)	7 (20.0)	7 (20.0)
Anaemia	貧血	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)	2 (5.7)	2 (5.7)
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	0	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (2.9)	2 (5.7)
Eosinophilia	好酸球増加症	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (5.7)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Pancytopenia	汎血球減少症	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (2.9)	1 (2.9)

表 2.7.6.12-29　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	CP-CML N=17 Grade 3/4/5 n (%)	CP-CML N=17 Total n (%)	AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18 Grade 3/4/5 n (%)	AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18 Total n (%)	Total N=35 Grade 3/4/5 n (%)	Total N=35 Total n (%)
Nervous System Disorders	神経系障害	1 (5.9)	8 (47.1)	0	4 (22.2)	1 (2.9)	12 (34.3)
Headache	頭痛	0	4 (23.5)	0	1 (5.6)	0	5 (14.3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	2 (5.7)
Neuralgia	神経痛	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (5.7)
Brain stem infarction	脳幹梗塞	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Convulsion	痙攣	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Parkinsons disease	パーキンソン病	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	1 (5.9)	5 (29.4)	2 (11.1)	5 (27.8)	3 (8.6)	10 (28.6)
Renal failure acute	急性腎不全	0	0	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (2.9)	2 (5.7)
Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎	0	1 (5.9)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (2.9)	2 (5.7)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Dysuria	排尿困難	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Pollakiuria	頻尿	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Urethral pain	尿道痛	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Cardiac Disorders	心臓障害	4 (23.5)	6 (35.3)	1 (5.6)	3 (16.7)	5 (14.3)	9 (25.7)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (5.9)	3 (17.6)	0	1 (5.6)	1 (2.9)	4 (11.4)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	2 (11.8)	2 (11.8)	1 (5.6)	1 (5.6)	3 (8.6)	3 (8.6)
Bradycardia	徐脈	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (2.9)	1 (2.9)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Palpitations	動悸	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)

表 2.7.6.12-29　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率
（治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	CP-CML N=17 Grade 3/4/5 n (%)	CP-CML N=17 Total n (%)	AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18 Grade 3/4/5 n (%)	AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18 Total n (%)	Total N=35 Grade 3/4/5 n (%)	Total N=35 Total n (%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害，中毒および処置合併症	0	2 (11.8)	0	5 (27.8)	0	7 (20.0)
Allergic transfusion reaction	アレルギー性輸血反応	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (5.7)
Fall	転倒	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	2 (5.7)
Contusion	挫傷	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Laceration	裂傷	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Radiation skin injury	放射線皮膚損傷	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Tooth avulsion	歯の完全脱臼	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Including 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 (5.9)	1 (5.9)	3 (16.7)	6 (33.3)	4 (11.4)	7 (20.0)
Cancer pain	癌疼痛	0	0	2 (11.1)	3 (16.7)	2 (5.7)	3 (8.6)
Neoplasm progression	新生物進行	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)	2 (5.7)	2 (5.7)
Tumour associated fever	腫瘍熱	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (5.7)
Laryngeal squamous cell carcinoma	喉頭扁平上皮癌	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Eye Disorders	眼障害	0	3 (17.6)	0	3 (16.7)	0	6 (17.1)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	2 (5.7)
Cataract	白内障	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Corneal disorder	角膜障害	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Dry eye	眼乾燥	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Eye pain	眼痛	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Macular degeneration	黄斑変性	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Psychiatric Disorders	精神障害	0	3 (17.6)	0	3 (16.7)	0	6 (17.1)
Insomnia	不眠症	0	3 (17.6)	0	3 (16.7)	0	6 (17.1)
Anxiety disorder	不安障害	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Delirium	譫妄	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Endocrine Disorders	内分泌障害	0	3 (17.6)	0	0	0	3 (8.6)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	0	1 (5.9)	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (2.9)	3 (8.6)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Hepatic failure	肝不全	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (2.9)	1 (2.9)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)

表 2.7.6.12-29　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率（治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	CP-CML N=17 Grade 3/4/5 n (%)	CP-CML N=17 Total n (%)	AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18 Grade 3/4/5 n (%)	AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18 Total n (%)	Total N=35 Grade 3/4/5 n (%)	Total N=35 Total n (%)
Reproductive System and Breast Disorders	生殖系および乳房障害	1 (5.9)	1 (5.9)	0	1 (5.6)	1 (2.9)	2 (5.7)
Genital haemorrhage	性器出血	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Gynaecomastia	女性化乳房	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Menstrual disorder	月経障害	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Ear and Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Ear congestion	耳閉	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)

＜AP24534-11-106 CSR Tables 14.3.9.1, Table 14.3.9.2, and Table 14.3.9.3. 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

Note: Adverse events are coded using MedDRA v17.0. Only treatment-emergent adverse events with a start date on or after the first dose of study drug are reported. For patients who experience the same coded event more than once at each level of summarization, the greatest NCI-CTCAE grade is presented. The highest NCI-CTCAE event grade experienced for each patient is presented. Alternative preferred term and system organ class consistent with CTCAE v 4.0 classification.

ii)　ポナチニブ開始用量別の治験薬投与下で発現した有害事象

ポナチニブ開始用量 30 mg の被験者における TEAE

ポナチニブ開始用量が 30 mg であったのは 6 例であり，全例（100.0%）に有害事象が発現した。開始用量が 30 mg であった被験者で最もよくみられた有害事象は，血小板数減少及び発熱（各 66.7%），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，癌疼痛，下痢，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，高血圧及びリパーゼ増加（各 33.3%）であった。グレード 3 以上の有害事象を 1 件以上発現したのは 4 例であった。進行期患者 1 例が，グレード 4 の有害事象（血小板数減少，好中球数減少，播種性血管内凝固，急性腎不全）を発現し，肝不全により死亡した（AP24534-11-106 試験 CSR　Table 14.3.12.1）。

開始用量が 30 mg であった CP-CML 患者 1 例ではグレード 4 の有害事象は報告されなかったが，グレード 3 の心房細動，腸憩室，イレウス，リパーゼ増加及び高血圧を発現した（AP24534-11-106 試験 CSR　Table 14.3.12.2）。

ポナチニブの開始用量が 30 mg であった進行期患者 5 例において最もよくみられた有害事象は，血小板数減少（80%），発熱（60.0%），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，癌疼痛，下痢及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 40.0%）であった（表 2.7.6.12-30）。上述のとおり，開始用量が 30 mg であった進行期患者 1 例にグレード 5（致死）の肝不全が発現した（AP24534-11-106 試験 CSR　Table

14.3.12.3）。

ポナチニブ開始用量 45 mg の被験者における TEAE

ポナチニブの開始用量が 45 mg であったのは 26 例であり，全例（100.0%）に有害事象が発現した。開始用量が 45 mg であった被験者で最もよくみられた有害事象は，血小板数減少（65.4%），発熱（61.5%），高血圧（46.2%），好中球数減少（38.5%），リパーゼ増加（34.6%），皮膚乾燥及び発疹（各 30.8%）であった。グレード 3 以上の有害事象を 1 件以上発現したのは 24 例であった。このうち，進行期患者 2 例がグレード 5 の新生物進行により死亡した。最もよくみられたグレード 3 又は 4 の有害事象は，血小板数減少，好中球数減少，高血圧，白血球数減少及び発熱性好中球減少症であった（AP24534-11-106 試験 CSR　Table 14.3.14.1）。

ポナチニブの開始用量が 45 mg であった CP-CML 患者は 14 例であった。このうち 12 例にグレード 3 又は 4 の有害事象が 1 件以上発現したが，グレード 5 の有害事象の発現はなかった。開始用量が 45 mg であった CP-CML 患者で最もよくみられた有害事象は，血小板数減少（71.4%），発熱及び高血圧（各 50%），便秘，薬疹及び発疹（各 35.7%），リパーゼ増加，好中球数減少，末梢性浮腫及び頭痛（各 28.6%）であった。最もよくみられたグレード 3 又は 4 の有害事象は，血小板数減少，好中球数減少及びリパーゼ増加であった（AP24534-11-106 試験 CSR　Table 14.3.14.2）。

ポナチニブの開始用量が 45 mg であった進行期患者は 12 例であった。これらの被験者において最もよくみられた有害事象は，発熱（75.0%），血小板数減少（58.3%），皮膚乾燥，発熱性好中球減少症，好中球数減少及び白血球数減少（各 50.0%）であった。全例にグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上発現した。最もよくみられたグレード 3 又は 4 の有害事象は，血小板数減少，発熱性好中球減少症，好中球数減少，白血球数減少及び高血圧であった（AP24534-11-106 試験 CSR　Table 14.3.14.3）。

表 2.7.6.12-30　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における開始用量別の発現率 10%以上の全グレード及び 2 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-11-106 試験）

		30 mg (N=5)		45 mg[a] (N=13)		Total (N=18)	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)
Number of patients with at least one event		5 (100.0)	5 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)
Investigations	臨床検査	4 (80.0)	4 (80.0)	9 (69.2)	13 (100.0)	13 (72.2)	17 (94.4)
Platelet count decreased	血小板数減少	4 (80.0)	4 (80.0)	8 (61.5)	8 (61.5)	12 (66.7)	12 (66.7)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (20.0)	1 (20.0)	7 (53.8)	7 (53.8)	8 (44.4)	8 (44.4)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (20.0)	1 (20.0)	7 (53.8)	7 (53.8)	8 (44.4)	8 (44.4)
Gamma glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (40.0)	2 (15.4)	5 (38.5)	2 (11.1)	7 (38.9)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	1 (20.0)	2 (15.4)	5 (38.5)	2 (11.1)	6 (33.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (40.0)	1 (7.7)	3 (23.1)	1 (5.6)	5 (27.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (40.0)	1 (7.7)	3 (23.1)	1 (5.6)	5 (27.8)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (20.0)	0	2 (15.4)	0	3 (16.7)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	2 (15.4)	2 (15.6)	2 (11.1)	2 (11.1)
Weight increased	体重増加	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)	0	2 (11.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (60.0)	5 (38.5)	11 (84.6)	5 (28.7)	14 (77.8)
Pyrexia	発熱	0	3 (60.0)	5 (38.5)	10 (76.9)	5 (28.7)	13 (72.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	4 (30.8)	0	4 (22.2)
Malaise	倦怠感	0	0	0	3 (23.1)	0	3 (16.7)
Hyperthermia	高熱	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Pain	疼痛	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (20.0)	1 (7.7)	12 (92.3)	1 (5.6)	13 (72.2)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (20.0)	0	7 (53.8)	0	8 (44.4)
Rash	発疹	0	1 (20.0)	0	3 (23.1)	0	4 (22.2)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (5.6)	2 (11.1)
Pruritus	そう痒症	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)

表 2.7.6.12-30　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における開始用量別の発現率 10%以上の全グレード及び 2 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-11-106 試験）（続き）

		30 mg (N=5)		45 mg[a] (N=13)		Total (N=18)	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (40.0)	3 (60.0)	9 (69.2)	9 (69.2)	11 (61.1)	12 (66.7)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	7 (53.8)	7 (53.8)	7 (38.9)	7 (38.9)
Anaemia	貧血	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (11.1)	2 (11.1)
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (20.0)	1 (20.0)	0	1 (7.7)	1 (5.6)	2 (11.1)
Eosinophilia	好酸球増加症	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	3 (60.0)	0	9 (69.2)	0	12 (66.7)
Diarrhoea	下痢	0	2 (40.0)	0	5 (38.5)	0	7 (38.9)
Nausea	悪心	0	1 (20.0)	0	4 (30.8)	0	5 (27.8)
Constipation	便秘	0	0	0	3 (23.1)	0	3 (16.7)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	3 (23.1)	0	3 (16.7)
Haemorrhoids	痔核	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)	0	2 (11.1)
Proctalgia	肛門周囲痛	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (20.0)	7 (53.8)	10 (76.9)	7 (38.9)	11 (61.1)
Fluid retention	体液貯留	0	0	0	4 (30.8)	0	4 (22.2)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	2 (15.4)	3 (23.1)	2 (11.1)	3 (16.7)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (5.6)	2 (11.1)
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (11.1)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (5.6)	2 (11.1)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (11.1)	2 (11.1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)	0	2 (11.1)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	0	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (11.1)	2 (11.1)
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	0	0	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (11.1)	2 (11.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	4 (80.0)	0	6 (46.2)	0	10 (55.6)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (20.0)	0	3 (23.1)	0	4 (22.2)

表 2.7.6.12-30　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における開始用量別の発現率 10%以上の全グレード及び 2 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE の発現例数及び発現率（AP24534-11-106 試験）（続き）

		30 mg (N=5)		45 mg[a] (N=13)		Total (N=18)	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	2 (40.0)	0	7 (53.8)	0	9 (50.0)
Arthralgia	関節痛	0	1 (20.0)	0	4 (30.8)	0	5 (27.8)
Back pain	背部痛	0	1 (20.0)	0	2 (15.4)	0	3 (16.7)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (20.0)	2 (15.4)	7 (53.8)	2 (11.1)	8 (44.4)
Pleural effusion	胸水	0	0	2 (15.4)	4 (30.8)	2 (11.1)	4 (22.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)	0	2 (11.1)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (20.0)	6 (46.2)	6 (46.2)	6 (33.3)	7 (38.9)
Hypertension	高血圧	0	1 (20.0)	6 (46.2)	6 (46.2)	6 (33.3)	7 (38.9)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including 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 (20.0)	2 (40.0)	2 (15.4)	4 (30.8)	3 (16.7)	6 (33.3)
Cancer pain	癌疼痛	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (11.1)	3 (16.7)
Neoplasm progression	新生物進行	0	0	2 (15.4) [b]	2 (15.4)	2 (11.1)	2 (11.1)
Tumour associated fever	腫瘍熱	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	0	1 (20.0)	0	4 (30.8)	0	5 (27.8)
Allergic transfusion reaction	アレルギー性輸血反応	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (7.7)	3 (23.1)	2 (11.1)	5 (27.8)
Renal failure acute	急性腎不全	1 (20.0)	1 (20.0)	0	1(7.7)	1 (5.6)	2 (11.1)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	4 (30.8)	0	4 (22.2)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (7.7)	3 (23.1)	1 (5.6)	3 (16.7)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (5.6)	1 (5.6)

＜AP24534-11-106 CSR Tables 14.3.9.3, 14.3.11.3, and 14.3.15.3. Data extraction date: [redacted] ＞

ALL=Acute lymphoblastic leukemia, AP=Accelerated phase, BP=Blast phase, CML=Chronic myeloid leukemia, Ph+=Philadelphia chromosome-positive.

Note: Adverse events (AEs) were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v17.0).

a Includes 1 Ph+ ALL patient with starting ponatinib dose of 15 mg administered for 7 days to assess PK prior to dose escalation to 45 mg in Cycle 1.

b Two patients died of disease progression (grade 5).

iii)　治験薬と関連のある有害事象

重症度別の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.12-31 に示す。

CP-CML 患者において最もよくみられた（CP-CML 患者における発現率が 25%以上）治験薬と関連のある有害事象は，血小板数減少（64.7%），発熱（52.9%），発疹（35.3%），高血圧，リパーゼ増加及び薬疹（各 29.4%）であった。進行期患者において最もよくみられた（進行期患者における発現率が 30%以上）治験薬と関連のある有害事象は，発熱（44.4%），高血圧（38.9%），皮膚乾燥，リパーゼ増加及び好中球数減少（各 33.3%）であった。

表 2.7.6.12-31　治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（治療集団，AP24534-11-106 試験）

		CP-CML N=17		AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18		Total N=35	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)
Number of Patients With at Least One Adverse Event		13 (76.5)	17 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	27 (77.1)	34 (97.1)
Investigations	臨床検査	12 (70.6)	14 (82.4)	13 (72.2)	17 (94.4)	20 (57.1)	28 (80.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	8 (47.1)	11 (64.7)	12 (66.7)	12 (66.7)	12 (34.3)	16 (45.7)
Lipase increased	リパーゼ増加	4 (23.5)	5 (29.4)	2 (11.1)	6 (33.3)	6 (17.1)	11 (31.4)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	4 (23.5)	4 (23.5)	8 (44.4)	8 (44.4)	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	1 (5.9)	3 (17.6)	1 (5.6)	5 (27.8)	2 (5.7)	8 (22.9)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	3 (17.6)	1 (5.6)	5 (27.8)	2 (5.7)	8 (22.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.9)	2 (11.1)	7 (38.9)	1 (2.9)	6 (17.1)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (5.9)	1 (5.9)	8 (44.4)	8 (44.4)	6 (17.1)	6 (17.1)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (11.8)	0	3 (16.7)	0	5 (14.3)
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	0	3 (17.6)	0	0	0	3 (8.6)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (5.9)	2 (11.8)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (5.7)	3 (8.6)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (5.9)	2 (11.8)	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (2.9)	2 (5.7)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Blood creatine phosphokinase decreased	血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Blood phosphorus increased	血中リン増加	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Weight decreased	体重減少	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0	14 (82.4)	1 (5.6)	13 (72.2)	1 (2.9)	27 (77.1)
Dry skin	皮膚乾燥	0	3 (17.6)	0	8 (44.4)	0	9 (25.7)
Rash	発疹	0	6 (35.3)	0	4 (22.2)	0	9 (25.7)
Drug eruption	薬疹	0	5 (29.4)	0	1 (5.6)	0	6 (17.1)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	1 (5.9)	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (2.9)	3 (8.6)
Erythema	紅斑	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Pruritus	そう痒症	0	1 (5.9)	0	2 (11.1)	0	2 (5.7)
Purpura	紫斑	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Nail discolouration	爪変色	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Papule	丘疹	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)

表 2.7.6.12-31　治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

		CP-CML N=17		AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18		Total N=35	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	11 (64.7)	5 (27.8)	14 (77.8)	3 (8.6)	21 (60.0)
Pyrexia	発熱	0	9 (52.9)	5 (27.8)	13 (72.2)	3 (8.6)	17 (48.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (5.9)	0	4 (22.2)	0	4 (11.4)
Malaise	倦怠感	0	1 (5.9)	0	3 (16.7)	0	3 (8.6)
Fatigue	疲労	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	2 (5.7)
Hyperthermia	高熱	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (5.7)
Face oedema	顔面浮腫	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	9 (52.9)	0	9 (50.0)	0	13 (37.1)
Myalgia	筋肉痛	0	3 (17.6)	0	2 (11.1)	0	5 (14.3)
Arthralgia	関節痛	0	1 (5.9)	0	5 (27.8)	0	3 (8.6)
Muscle spasms	筋痙縮	0	3 (17.6)	0	0	0	3 (8.6)
Sensation of heaviness	重感	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Back pain	背部痛	0	0	0	3 (16.7)	0	1 (2.9)
Bone pain	骨痛	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Vascular Disorders	血管障害	4 (23.5)	6 (35.3)	6 (33.3)	7 (38.9)	10 (28.6)	13 (37.1)
Hypertension	高血圧	4 (23.5)	6 (35.3)	6 (33.3)	7 (38.9)	10 (28.6)	13 (37.1)
Hypotension	低血圧	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	3 (17.6)	4 (23.5)	7 (38.9)	11 (61.1)	5 (14.3)	9 (25.7)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (5.9)	1 (5.9)	0	2 (11.1)	1 (2.9)	3 (8.6)
Fluid retention	体液貯留	1 (5.9)	1 (5.9)	0	4 (22.2)	1 (2.9)	2 (5.7)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	1 (5.9)	0	2 (11.1)	0	1 (2.9)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	2 (11.1)	3 (16.7)	1 (2.9)	1 (2.9)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (2.9)	1 (2.9)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (2.9)	1 (2.9)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (2.9)	1 (2.9)
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (2.9)	1 (2.9)
Cardiac Disorders	心臓障害	3 (17.6)	5 (29.4)	1 (5.6)	3 (16.7)	4 (11.4)	8 (22.9)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	2 (11.8)	2 (11.8)	1 (5.6)	1 (5.6)	3 (8.6)	3 (8.6)
Atrial fibrillation	心房細動	0	2 (11.8)	0	1 (5.6)	0	3 (8.6)
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (2.9)	1 (2.9)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Bradycardia	徐脈	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Palpitations	動悸	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)

表 2.7.6.12-31　治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

		CP-CML N=17		AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18		Total N=35	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	0	4 (23.5)	0	12 (66.7)	0	8 (22.9)
Constipation	便秘	0	4 (23.5)	0	3 (16.7)	0	6 (17.1)
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	7 (38.9)	0	1 (2.9)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Vomiting	嘔吐	0	1 (5.9)	0	3 (16.7)	0	1 (2.9)
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	11 (61.1)	12 (66.7)	6 (17.1)	7 (20.0)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	7 (38.9)	7 (38.9)	4 (11.4)	4 (11.4)
Eosinophilia	好酸球増加症	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (5.7)
Anaemia	貧血	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (2.9)	1 (2.9)
Pancytopenia	汎血球減少症	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (2.9)	1 (2.9)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	3 (17.6)	5 (29.4)	0	10 (55.6)	3 (8.6)	7 (20.0)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	4 (22.2)	0	1 (2.9)
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Impetigo	膿痂疹	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Infection	感染	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Sepsis	敗血症	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Nervous System Disorders	神経系障害	0	4 (23.5)	0	4 (22.2)	0	6 (17.1)
Neuralgia	神経痛	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (5.7)
Brain stem infarction	脳幹梗塞	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Headache	頭痛	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	0	2 (11.8)	2 (11.1)	5 (27.8)	1 (2.9)	5 (14.3)
Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎	0	1 (5.9)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (2.9)	2 (5.7)
Dysuria	排尿困難	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Eye Disorders	眼障害	0	3 (17.6)	0	3 (16.7)	0	4 (11.4)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Corneal disorder	角膜障害	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Dry eye	眼乾燥	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Eye pain	眼痛	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Macular degeneration	黄斑変性	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (11.8)	2 (11.1)	8 (44.4)	0	4 (11.4)
Dyspnoea	呼吸困難	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Pleural effusion	胸水	0	0	2 (11.1)	4 (22.2)	0	1 (2.9)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Endocrine Disorders	内分泌障害	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (5.7)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)

表 2.7.6.12-31　治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

		CP-CML N=17		AP-CML, BP-CML, and Ph+ ALL N=18		Total N=35	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	0	0	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (2.9)	1 (2.9)
Hepatic failure	肝不全	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (2.9)	1 (2.9)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害，中毒および処置合併症	0	1 (5.9)	0	5 (27.8)	0	1 (2.9)
Fall	転倒	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Psychiatric Disorders	精神障害	0	1 (5.9)	0	3 (16.7)	0	1 (2.9)
Insomnia	不眠症	0	1 (5.9)	0	3 (16.7)	0	1 (2.9)
Reproductive System and Breast Disorders	生殖系および乳房障害	1 (5.9)	1 (5.9)	0	1 (5.6)	1 (2.9)	1 (2.9)
Genital haemorrhage	性器出血	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.3.9.1, Table 14.3.9.2, and Table 14.3.9.3. 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.

Note: Adverse events are coded using MedDRA v17.0. Only treatment-emergent adverse events with a start date on or after the first dose of study drug are reported. For patients who experience the same coded event more than once at each level of summarization, the greatest NCI-CTCAE grade is presented. The highest NCI-CTCAE event grade experienced for each patient is presented. Alternative preferred term and system organ class consistent with CTCAE v 4.0 classification.

iv)　病期及びポナチニブ開始用量別の治験薬と関連のある有害事象

CP-CML 患者及び進行期患者における開始用量別の全グレード（2 例以上に発現）又はグレード 5 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.12-32 及び表 2.7.6.12-33 に示す。

CP-CML 患者 17 例にポナチニブを投与した。開始用量が 30 mg であった被験者は 1 例であり，本被験者に発現した治験薬と関連のある有害事象はグレード 3 のリパーゼ増加のみであった（AP24534-11-106 試験 CSR　Table 14.3.11.2）。開始用量が 45 mg であった CP-CML 患者 16 例において最もよくみられた（発現率が 25%以上）治験薬と関連のある有害事象は，血小板数減少，好中球数減少，リパーゼ増加，高血圧及び便秘であった。

進行期患者 18 例にポナチニブを投与した。開始用量が 30 mg であった被験者は 5 例であり，このうち 2 例以上で発現した治験薬と関連のある有害事象は，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のみであった。これらの被験者では，グレード 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象の報告はなかった。開始用量が 30 mg であった進行期患者 1 例にグレード 5 の肝不全が発現した（AP24534-11-106 試験 CSR　Table 14.3.11.3）。

開始用量が 45 mg（PK 評価のため 15 mg を 7 日間投与後に増量した被験者を含む）であった進行期患者 13 例において最もよくみられた（発現率が 30%以上）治験薬と関連のある有害

事象は，発熱（53.8%），好中球数減少及び高血圧（各 46.2%），リパーゼ増加及び白血球数減少（各 38.5%），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，血小板数減少及び発熱性好中球減少症（各 30.8%）であった。最もよくみられた（発現率が 10%以上）グレード 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象は，好中球数減少及び高血圧（各 46.2%），白血球数減少（38.5%），血小板数減少及び発熱性好中球減少症（各 30.8%），発熱（23.1%），リパーゼ増加（15.4%）であった。開始用量が 45 mg であった進行期患者では，グレード 5 の治験薬と関連のある有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6.12-32　CP-CML 患者における開始用量別の全グレード（2 例以上に発現）及びグレード 5 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-11-106 試験）

		30 mg (N=1) n (%)		45 mg[a] (N=16) n (%)		Total (N=17) n (%)	
System Organ Class Preferred Term	**器官別大分類 基本語**	**Grade 3/4/5**	**Total**	**Grade 3/4/5**	**Total**	**Grade 3/4/5**	**Total**
Number of patients with at least one event		1 (100.0)	1 (100.0)	12 (75.0)	16 (100.0)	13 (76.5)	17 (100.0)
Investigations	臨床検査	1 (100.0)	1 (100.0)	11 (68.8)	13 (81.3)	12 (70.6)	14 (82.4)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	8 (50.0)	11 (68.8)	8 (47.1)	11 (64.7)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (100.0)	1 (100.0)	3 (18.8)	4 (25.0)	4 (23.5)	5 (29.4)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	0	4 (25.0)	4 (25.0)	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	0	0	1 (6.3)	3 (18.8)	1 (5.9)	3 (17.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (6.3)	3 (18.8)	1 (5.9)	3 (17.6)
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	0	0	0	3 (18.8)	0	3 (17.6)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (5.9)	2 (11.8)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	2 (12.5)	0	2 (11.8)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	0	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (5.9)	2 (11.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (100.0)	0	13 (81.3)	0	14 (82.4)
Rash	発疹	0	0	0	6 (37.5)	0	6 (35.3)
Drug eruption	薬疹	0	0	0	5 (31.3)	0	5 (29.4)
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	3 (18.8)	0	3 (17.6)
Erythema	紅斑	0	1 (100.0)	0	1 (6.3)	0	2 (11.8)
Purpura	紫斑	0	0	0	2 (12.5)	0	2 (11.8)
General disorders and administrative site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (100.0)	0	10 (62.5)	0	11 (64.7)
Pyrexia	発熱	0	1 (100.0)	0	8 (50.0)	0	9 (52.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	9 (56.3)	0	9 (52.9)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	3 (18.8)	0	3 (17.6)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	3 (18.8)	0	3 (17.6)
Sensation of heaviness	重感	0	0	0	2 (12.5)	0	2 (11.8)
Vascular disorders	血管障害	0	0	4 (25.0)	6 (37.5)	4 (23.5)	6 (35.3)
Hypertension	高血圧	0	0	4 (25.0)	6 (37.5)	4 (23.5)	6 (35.3)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	3 (18.8)	5 (31.3)	3 (17.6)	5 (29.4)
Acute myocardial infarction/Myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)	2 (11.8)	2 (11.8)
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	2 (12.5)	0	2 (11.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	4 (25.0)	0	4 (23.5)
Constipation	便秘	0	0	0	4 (25.0)	0	4 (23.5)

表 2.7.6.12-32　CP-CML 患者における開始用量別の全グレード（2 例以上に発現）及びグレード 5 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-11-106 試験）（続き）

		30 mg (N=1) n (%)		45 mg[a] (N=16) n (%)		Total (N=17) n (%)	
System Organ Class Preferred Term	**器官別大分類 基本語**	**Grade 3/4/5**	**Total**	**Grade 3/4/5**	**Total**	**Grade 3/4/5**	**Total**
Nervous system disorder	神経系障害	0	0	0	4 (25.0)	0	4 (23.5)
Neuralgia	神経痛	0	0	0	2 (12.5)	0	2 (11.8)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	2 (12.5)	0	2 (11.8)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	0	2 (12.5)	0	2 (11.8)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	2 (12.5)	0	2 (11.8)
Dyspnea	呼吸困難	0	0	0	2 (12.5)	0	2 (11.8)

＜AP24534-11-106 CSR Tables 14.3.19.2, 14.3.21.2, and 14.3.25.2. Data extraction date: [redacted] ＞

CML=Chronic myeloid leukemia, CP=Chronic phase.

Notes: Adverse events (AEs) were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v17.0). Treatment related =AEs deemed possibly, probably, or definitely related to study treatment by the investigator.

a Includes 1 Ph+ ALL patient with starting ponatinib dose of 15 mg administered for 7 days to assess PK prior to dose escalation to 45 mg in Cycle 1.

表 2.7.6.12-33　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における開始用量別の全グレード（2 例以上に発現）及びグレード 5 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-11-106 試験）

		30 mg (N=5) n (%)		45 mg[a] (N=13) n (%)		Total (N=18) n (%)	
System Organ Class Preferred Term	**器官別大分類 基本語**	**Grade 3/4/5**	**Total**	**Grade 3/4/5**	**Total**	**Grade 3/4/5**	**Total**
Number of patients with at least one event		1 (20.0)[ab]	4 (80.0)	13 (100)	13 (100.0)	14 (77.8)	17 (94.4)
Investigations	臨床検査	0	2 (40.0)	8 (61.5)	12 (92.3)	8 (44.4)	14 (77.8)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	1 (20.0)	2 (15.4)	5 (38.5)	2 (11.1)	6 (33.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	0	6 (46.2)	6 (46.2)	6 (33.3)	6 (33.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (40.0)	1 (7.7)	3 (23.1)	1 (5.6)	5 (27.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (40.0)	1 (7.7)	3 (23.1)	1 (5.6)	5 (27.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (20.0)	1 (7.7)	4 (30.8)	1 (5.6)	5 (27.8)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	1 (20.0)	4 (30.8)	4 (30.8)	4 (22.2)	5 (27.8)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	5 (38.5)	5 (38.5)	5 (27.8)	5 (27.8)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (20.0)	0	2 (15.4)	0	3 (16.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (20.0)	1 (7.7)	12 (92.3)	1 (5.6)	13 (72.2)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (20.0)	0	5 (38.5)	0	6 (33.3)
Rash	発疹	0	0	0	3 (23.1)	0	3 (16.7)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (5.6)	2 (11.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (20.0)	3 (23.1)	9 (69.2)	3 (16.7)	10 (55.6)
Pyrexia	発熱	0	1 (20.0)	3 (23.1)	7 (53.8)	3 (16.7)	8 (44.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	3 (23.1)	0	3 (16.7)
Hyperthermia	高熱	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Malaise	倦怠感	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	6 (46.2)	7 (53.8)	6 (33.3)	7 (38.9)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	4 (30.8)	4 (30.8)	4 (22.2)	4 (22.2)
Eosinophilia	好酸球増加症	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (20.0)	6 (46.2)	6 (46.2)	6 (33.3)	7 (38.9)
Hypertension	高血圧	0	1 (20.0)	6 (46.2)	6 (46.2)	6 (33.3)	7 (38.9)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	2 (15.4)	5 (38.5)	2 (11.1)	5 (27.8)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	4 (30.8)	0	4 (22.2)
Constipation	便秘	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	4 (30.8)	0	4 (22.2)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)

表 2.7.6.12-33　AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者における開始用量別の全グレード（2 例以上に発現）及びグレード 5 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率（AP24534-11-106 試験）（続き）

		30 mg (N=5) n (%)		45 mg[a] (N=13) n (%)		Total (N=18) n (%)	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Grade 3/4/5	Total	Grade 3/4/5	Total	Grade 3/4/5	Total
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Hepatic failure[b]	肝不全	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)

＜AP24534-11-106 CSR Tables 14.3.19.3, 14.3.21.3, and 14.3.25.3. Data extraction date: [redacted]＞

ALL=Acute lymphoblastic leukemia, AP=Accelerated phase, BP=Blast phase, CML=Chronic myeloid leukemia, Ph+=Philadelphia chromosome-positive.

Note: Adverse events (AEs) were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v17.0). Only treatment-emergent adverse events with a start date on or after the first dose of study drug are reported.

Treatment related =AEs deemed possibly, probably, or definitely related to study treatment by the investigator.

a Includes 1 Ph+ ALL patient with starting ponatinib dose of 15 mg administered for 7 days to assess PK prior to dose escalation to 45 mg in Cycle 1.

b One patient treated with 30 mg ponatinib died of hepatic failure (grade 5).

(5)　死亡，その他の重篤な有害事象

(a)　死亡

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点までに，試験期間中の死亡として 1 回以上の治験薬投与を受けた 14 例の死亡が報告された。しかし，本報告では，安全性の評価のために治験薬の投与中止の決定から 30 日以内の死亡，並びにそれより後の場合は治験薬との関連がある（治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」，「明らかに関連あり」）死亡のみ示した。これらの基準に合致する死亡は 3 例で報告された。このうち 2 例は，ポナチニブ投与中止から 30 日以内に病勢進行により死亡した。残りの 1 例は，治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」と判断された肝不全により死亡した（表 2.7.6.12-34）。グレード 5 の肝不全を発現した被験者は，ベースライン時の心駆出率が 28%であり，治験実施計画書で規定した組み入れ基準に合致していなかった。

投与中止から 30 日以内の死亡についての叙述は, AP24534-11-106 試験 CSR　14.3.3 項に示す。

表 2.7.6.12-34　　最後のポナチニブ投与から 30 日以内の死亡及び治験薬と関連のある死亡の被験者ごとの一覧（治療集団，AP24534-11-106 試験）

Disease Phase	Patient ID	Race	Ponatinib Dose (mg)	Sex	Age	Adverse Event	事象名	Start Date	Duration	Relationship to Study Drug	Grade	Serious/ Not Serious	Action taken	Days Since Last Dose to Death	Outcome
AP-CML	001002	Japanese	45	M	57	Neoplasm progression	新生物進行	[redacted]	32	Not related	5	Serious	Drug withdrawn	29	Death
BP-CML	012001	Japanese	45	M	70	Neoplasm progression	新生物進行	[redacted]	22	Not related	5	Serious	Drug withdrawn	21	Death
Ph+ ALL	005001	Japanese	30	F	64	Hepatic failure	肝不全	[redacted]	7	Definitely related	5	Serious	Drug withdrawn?	7	Death

＜AP25434-11-106 CSR Listing 16.4.3.5, Listing 16.4.3.8, and CSR Table 12-32. Data extraction date: [redacted].＞

(b)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は 42.9%であった。治療集団におけるすべての重篤な有害事象の SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）を表 2.7.6.12-35 に示す。

最もよくみられた（発現率が 5%以上）重篤な有害事象は，心筋梗塞及び発熱（各 8.6%）であった。重篤な有害事象の大部分は，発現率が低かった。致死的で（グレード 5）重篤な有害事象は，新生物進行［2 例（5.7%），いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」］及び肝不全［1 例（2.9%），治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」］であった。

表 2.7.6.12-35　重篤な治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率（治療集団，AP24534-11-106 試験）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	CP-CML (N = 17) n (%)	AP-CML (N = 2) n (%)	BP-CML (N = 4) n (%)	Ph+ ALL (N = 12) n (%)	Total (N = 35) n (%)
Number of patients with at least one adverse event		8 (47.1)	1 (50.0)	2 (50.0)	4 (33.3)	15 (42.9)
Cardiac Disorders	心臓障害	3 (17.6)	1 (50.0)	0	0	4 (11.4)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	2 (11.8)	1 (50.0)	0	0	3 (8.6)
Angina unstable	不安定狭心症	0	1 (50.0)	0	0	1 (2.9)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (23.5)	0	0	0	4 (11.4)
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Infection	感染	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Sepsis	敗血症	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	0	1 (25.0)	1 (8.3)	3 (8.6)
Pyrexia	発熱	1 (5.9)	0	1 (25.0)	1 (8.3)	3 (8.6)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Including 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 (5.9)	1 (50.0)	1 (25.0)	0	3 (8.6)
Neoplasm progression	新生物進行	0	1 (50.0)	1 (25.0)	0	2 (5.7)
Laryngeal squamous cell carcinoma	喉頭扁平上皮癌	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	2 (16.7)	2 (5.7)
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	0	0	0	2 (16.7)	2 (5.7)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)
Hepatic failure	肝不全	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)
Investigations	臨床検査	1 (5.9)	0	1 (25.0)	0	2 (5.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.9)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.9)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	1 (5.9)	0	0	1 (8.3)	2 (5.7)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Renal failure acute	急性腎不全	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0	1 (50.0)	1 (25.0)	0	2 (5.7)
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	0	1 (50.0)	0	0	1 (2.9)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.9)

表 2.7.6.12-35　重篤な治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率（治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	CP-CML (N = 17) n (%)	AP-CML (N = 2) n (%)	BP-CML (N = 4) n (%)	Ph+ ALL (N = 12) n (%)	Total (N = 35) n (%)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Diverticulum intestinal	腸憩室	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Ileus	イレウス	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Fluid retention	体液貯留	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Nervous System Disorders	神経系障害	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Brain stem infarction	脳幹梗塞	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Reproductive System and Breast Disorders	生殖系および乳房障害	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Genital haemorrhage	性器出血	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.3.27. 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.

Note: Adverse events are coded using MedDRA v17.0. Only treatment-emergent adverse events with a start date on or after the first dose of study drug are reported.

(c)　治験薬と関連のある重篤な有害事象

治療集団におけるすべての重篤な有害事象の SOC 別及び PT 別の要約（発現率の降順）を表 2.7.6.12-36 に示す。

最もよくみられた治験薬と関連のある重篤な有害事象は心筋梗塞（8.6%）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象の大部分は，発現率が低かった。致死的な（グレード 5）治験薬と関連のある重篤な有害事象として，1 件の肝不全が報告された。

表 2.7.6.12-36　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（治療集団，AP24534-11-106 試験）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	CP-CML (N = 17) n (%)	AP-CML (N = 2) n (%)	BP-CML (N = 4) n (%)	Ph+ ALL (N = 12) n (%)	Total (N = 35) n (%)
Number of patients with at least one adverse event		6 (35.3)	1 (50.0)	2 (50.0)	2 (16.7)	11 (31.4)
Cardiac Disorders	心臓障害	3 (17.6)	1 (50.0)	0	0	4 (11.4)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	2 (11.8)	1 (50.0)	0	0	3 (8.6)
Angina unstable	不安定狭心症	0	1 (50.0)	0	0	1 (2.9)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	3 (17.6)	0	0	0	3 (8.6)
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Infection	感染	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Sepsis	敗血症	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Investigations	臨床検査	1 (5.9)	0	1 (25.0)	0	2 (5.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.9)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.9)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.9)
Pyrexia	発熱	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.9)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)
Hepatic failure	肝不全	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Fluid retention	体液貯留	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Nervous System Disorders	神経系障害	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Brain stem infarction	脳幹梗塞	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Reproductive System and Breast Disorders	生殖系および乳房障害	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Genital haemorrhage	性器出血	1 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.9)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.9)

＜AP24534-11-106 CSR Table 14.3.37. Date extraction date: [redacted] ＞

ALL=Acute lymphoblastic leukemia, AP=Accelerated phase, BP=Blast phase, CML=Chronic myeloid leukemia, CP=Chronic phase, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

Note: Adverse events are coded using MedDRA v17.0. Only treatment-emergent adverse events with a start date on or after the first dose of study drug are reported.

(6) その他の重要な有害事象

(a) 減量又は投与中断に至った有害事象

病期別の減量又は投与中断（用量調節）に至った有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.12-37 に示す。

全体で，19 例（54.3%）に減量に至った有害事象が発現し，18 例（51.4%）に投与中断に至った有害事象が発現した。減量に至った有害事象の発現率は，進行期患者（27.8%）に比べて CP-CML 患者（82.4%）で高かった。同様に，投与中断に至った有害事象の発現率も，進行期患者（27.8%）に比べて CP-CML 患者（76.5%）で高かった。

表 2.7.6.12-37　病期別の用量調節に至った有害事象の発現例数及び発現率（治療集団，AP24534-11-106 試験）

Dose Adjustment	CP-CML (N=17) n (%)	AP-CML (N=2) n (%)	BP-CML (N=4) n (%)	Ph+ ALL (N=12) n (%)	AP-CML BP-CML Ph+ ALL (N=18) n (%)	Total (N=35) n (%)
Dose reduction[a]	14 (82.4)	0 (0.0)	3 (75.0)	2 (16.7)	5 (27.8)	19 (54.3)
Re-escalated[b]	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	3 (15.8)
Temporary dose interruption of at least 3 days[c]	13 (76.5)	0 (0.0)	2 (50.0)	3 (25.0)	5 (27.8)	18 (51.4)

＜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, Ph+=Philadelphia chromosome.

a Dose reduction is defined as any reduction from last dose.

b Re-escalation to 45 mg. Percentages are based on the row totals above.

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

(b) 投与中止に至った有害事象

全体で，4 例（11.4%，CP-CML 患者 2 例及び Ph+ ALL 患者 2 例）に投与中止に至った有害事象が発現した（表 2.7.6.12-38）。これら 4 例のうち，3 例に発現した投与中止に至った有害事象は治験薬との関連ありと判断された（血小板減少症，尿細管間質性腎炎及び重篤な有害事象である肝不全，各 1 例）。

表 2.7.6.12-38　投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（治療集団，AP24534-11-106 試験）

Disease Phase	Patient ID	AE Leading to Discontinuation	基本語	Severity (Grade)	Relationship	Serious Adverse Event?
CP-CML	001006	Thrombocytopenia	血小板減少症	4	Probably related	No
	011001	Laryngeal squamous cell carcinoma	喉頭扁平上皮癌	3	Probably not related	Yes
Ph+ ALL	004003	Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎	3	Probably related	No
	005001	Hepatic failure	肝不全	5	Definitely related	Yes

＜AP25434-11-106 CSR Listing 16.4.3.7 and Listing 16.4.3.8. Data extraction date: [redacted] ＞

AE=Adverse event, ID=identification.

(c) 特に注目すべき有害事象

血管閉塞性事象

血管閉塞性事象は全体で 5 例（14.3%）に発現した。5 例の病期別の内訳は，CP-CML 患者 3 例（CP-CML 患者の 17.6%）及び進行期患者 2 例（進行期患者の 11.1%）であった（表 2.7.6.12-39）。動脈の血管閉塞性事象は 5 例（14.3%）に発現した。心血管閉塞性事象を発現したのは 4 例（11.4%）であり，主には心筋梗塞（3 例，8.6%）であった。脳血管閉塞性事象は，1 例（2.9%）に 1 件（脳幹梗塞）認められた。末梢血管閉塞性事象及び静脈の血管閉塞性事象の発現はなかった。動脈の血管閉塞性事象を発現した 5 例のうち，グレード 3 又は 4 の動脈の血管閉塞性事象を発現した被験者は 3 例（8.6%）であり，治験薬と関連のある血管閉塞性事象を発現した被験者は 3 例（8.6%）であった。死亡に至った血管閉塞性事象の発現はなかった。ポナチニブの開始用量が 45 mg であった CP-CML 患者 1 例が，3 ヵ月の間隔で 2 件の心筋梗塞を発現した。

表 2.7.6.12-39　血管閉塞性事象の発現例数及び発現率（N=35，治療集団，AP24534-11-106 試験）

		Treatment Emergent		Serious Treatment Emergent		Treatment Related	
VOE Category Preferred Term	血管閉塞性事象 基本語	Grade 3/4[a] n (%)	Total n (%)	Grade 3/4[a] n (%)	Total n (%)	Grade 3/4[a] n (%)	Total n (%)
Number of patients with at least one event		3 (8.6)	5 (14.3)	3 (8.6)	4 (11.4)	3 (8.6)	4 (11.4)
Arterial Occlusive Events (AOEs)	動脈の血管閉塞性事象	3 (8.6)	5 (14.3)	3 (8.6)	4 (11.4)	3 (8.6)	4 (11.4)
Cardiovascular AOEs	心血管閉塞性事象	3 (8.6)	4 (11.4)	3 (8.6)	3 (8.6)	3 (8.6)	3 (8.6)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	3 (8.6)	3 (8.6)	3 (8.6)	3 (8.6)	3 (8.6)	3 (8.6)
Angina unstable	不安定狭心症	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	0	1 (2.9)	0	0	0	0
Cerebrovascular AOEs	脳血管閉塞性事象	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
Brain stem infarction	脳幹梗塞	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
Peripheral Vascular AOEs	末梢血管閉塞性事象	0	0	0	0	0	0
Venous Occlusive Events	静脈の血管閉塞性事象	0	0	0	0	0	0

＜AP25434-11-106 CSR Table 26.106, Table 232.106, and Table 168.106. Data extraction date: [redacted] ＞

AOE=Arterial occlusive events, VOE=Vascular occlusive events.

Notes: Adverse events are coded using MedDRA v17.0. Events and subgroups of special interest were identified with standardized MedDRA queries and determined through sponsor medical review. Certain Preferred Terms have been recoded for accuracy. For patients who experienced the same coded event more than once, the greatest grade is presented. Percentages are based on the number of patients in analysis population.

a No grade 5 events were reported.

心不全/左室機能不全

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

域検索方法を用いて 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。心不全を発現した被験者は 1 例のみであり，本被験者は肺水腫も発現していた（いずれの事象も重篤かつ治験薬と関連ありと判断された）。

不整脈/QT 延長

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。

不整脈は 5 例（14.3%）に認められ，このうちグレード 3 又は 4 の不整脈が発現した被験者は 2 例（5.7%）であった（表 2.7.6.12-40）。最もよくみられた不整脈は心房細動（4 例，11.4%）であった。その他，2 例以上に発現した不整脈は徐脈（2 例，5.7%）であった。QT 延長の有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6.12-40　不整脈/QT 延長の PT 別の発現率及び発現例数（N=35, 治療集団, AP24534-11-106 試験）

		Treatment Emergent		Serious Treatment Emergent		Treatment Related	
Preferred Term	基本語	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)
Number of patients with at least one event		2 (5.7)	5 (14.3)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	4 (11.4)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (2.9)	4 (11.4)	0	0	0	3 (8.6)
Bradycardia	徐脈	0	2 (5.7)	0	0	0	1 (2.9)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Palpitations	動悸	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)

＜AP25434-11-106 CSR Table 224.106, Table 237.106, and Table 170.10. Data extraction date: [redacted] ＞

Notes: Adverse events are coded using MedDRA v17.0. Events and subgroups of special interest were identified with standardized MedDRA queries and determined through sponsor medical review. Certain Preferred Terms have been recoded for accuracy. For patients who experienced the same coded event more than once, the greatest grade is presented. Percentages are based on the number of patients in analysis population.

肝毒性

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。

19 例（54.3%）が 1 件の肝毒性事象を発現し，このうち 6 例（17.1%）でグレード 3 以上の肝毒性事象が認められた（表 2.7.6.12-41）。1 例がグレード 5 の肝不全を発現した。発現率が 15%以上であった肝毒性事象の大部分は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 9 例，25.7%），並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8 例，22.9%）であった。

表 2.7.6.12-41　肝毒性事象の PT 別の発現例数及び発現率（N=35，治療集団，AP24534-11-106 試験）

		Treatment Emergent		Serious Treatment Emergent		Treatment Related	
Preferred Term	基本語	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)
Number of patients with at least one event		6 (17.1)	19 (54.3)	3 (8.6)	3 (8.6)	5 (14.3)	14 (40.0)
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 (5.7)	9 (25.7)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	8 (22.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	9 (25.7)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	6 (17.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	8 (22.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	8 (22.9)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	5 (14.3)	0	0	0	5 (14.3)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (2.9)	2 (5.7)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Ascites	腹水	0	1 (2.9)	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Hepatic failure[a]	肝不全[a]	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (2.9)	0	0	0	0
Protein C decreased	プロテイン C 減少	0	1 (2.9)	0	0	0	0

＜AP25434-11-106 CSR Table 34.106, Table 229.106, and Table 162.106. Data extraction date: [redacted]＞

Notes: Adverse events are coded using MedDRA v17.0. Events and subgroups of special interest were identified with standardized MedDRA queries and determined through sponsor medical review. Certain Preferred Terms have been recoded for accuracy. For patients who experienced the same coded event more than once, the greatest grade is presented. Percentages are based on the number of patients in analysis population.

a　One patient treated with 30 mg ponatinib died of hepatic failure (grade 5).

膵炎，リパーゼ増加，アミラーゼ増加

ヒトでの初めての試験である第 I 相用量設定試験（AP24534-07-101 試験）では膵炎（膵炎，リパーゼ増加又はアミラーゼ増加）が DLT となった。本試験の第 I 相部分では，開始用量が 45 mg であった 1 例にグレード 4 のリパーゼ増加及びグレード 3 のアミラーゼ増加が DLT として認められた。12 例（34.3%）に膵関連の有害事象が認められ，その内訳はリパーゼ増加（11 例，31.4%）及びアミラーゼ増加（4 例，11.4%）であった。臨床的な膵炎を発現した被験者はいなかった（表 2.7.6.12-42）。

表 2.7.6.12-42　膵関連事象の PT 別の発現例数及び発現率（N=35，治療集団，AP24534-11-106 試験）

		Treatment Emergent		Serious Treatment Emergent		Treatment Related	
Preferred Term	基本語	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)
Number of patients with at least one event		7 (20.0)	12 (34.3)	0	0	6 (17.1)	11 (31.4)
Lipase increased	リパーゼ増加	6 (17.1)	11 (31.4)	0	0	6 (17.1)	11 (31.4)
Amylase increased	アミラーゼ増加	3 (8.6)	4 (11.4)	0	0	1 (2.9)	2 (5.7)
Pancreatitis	膵炎	0	0	0	0	0	0

＜AP25434-11-106 CSR Table 238.106, Table 239.106, and Table 240.106. Data extraction date: [redacted] ＞

Notes: Adverse events are coded using MedDRA v17.0. Events and subgroups of special interest were identified with standardized MedDRA queries and determined through sponsor medical review. Certain Preferred Terms have been recoded for accuracy. For patients who experienced the same coded event more than once, the greatest grade is presented. Percentages are based on the number of patients in analysis population.

骨髄抑制

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。

骨髄抑制事象には，血小板数減少/血小板減少症，白血球数減少/好中球絶対数減少，ヘモグロビン減少/貧血及び多系統細胞に影響を及ぼす汎血球減少症が含まれた。骨髄抑制の有害事象は 26 例（74.3%）に認められ，このうちの大部分（25 例，71.4%）はグレード 3 又は 4 の事象であった。重篤な骨髄抑制事象は 1 例でみられた 1 件の発熱性好中球減少症のみであった。最もよくみられた血球減少は血小板減少症（血小板数減少）であり，23 例（65.7%）に発現した。好中球減少症（好中球数減少）を発現した被験者は 12 例（34.3%）であり，貧血を発現した被験者は 2 例（5.7%）のみであった（表 2.7.6.12-43）。

表 2.7.6.12-43　骨髄抑制事象の PT 別の発現例数及び発現率（N=35，治療集団，AP24534-11-106 試験）

		Treatment Emergent		Serious Treatment Emergent		Treatment Related	
Preferred Term	基本語	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)
Number of patients with at least one event		25 (71.4)	26 (74.3)	1 (2.9)	1 (2.9)	20 (57.1)	22 (62.9)
Platelet count decreased	血小板数減少	20 (57.1)	23 (65.7)	0	0	12 (34.3)	16 (45.7)
Leukopenia	白血球減少症	15 (42.9)	16 (45.7)	1 (2.9)	1 (2.9)	13 (37.1)	14 (40.0)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	12 (34.3)	12 (34.3)	0	0	10 (28.6)	10 (28.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	9 (25.7)	9 (25.7)	0	0	6 (17.1)	6 (17.1)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	7 (20.0)	7 (20.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	4 (11.4)	4 (11.4)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	2 (5.7)	3 (8.6)	0	0	2 (5.7)	3 (8.6)
Anaemia	貧血	2 (5.7)	2 (5.7)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)

＜AP25434-11-106 CSR Table 28.106, Table 228.106, and Table 160.106. Data extraction date: [redacted] ＞

Notes: Adverse events are coded using MedDRA v17.0. Events and subgroups of special interest were identified with standardized MedDRA queries and determined through sponsor medical review. Certain Preferred Terms have been recoded for accuracy. For patients who experienced the same coded event more than once, the greatest grade is presented. Percentages are based on the number of patients in analysis population.

浮腫及び体液貯留

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。

BCR-ABL 阻害剤である TKI 投与により浮腫及び体液貯留がみられることが知られている。浮腫又は体液貯留の有害事象は 15 例（42.9%）に認められ，このうちグレード 3 又は 4 の事象を発現したのは 3 例（8.6%）のみであった。最もよくみられた（発現率が 5%以上）浮腫又は体液貯留の事象は，末梢性浮腫（8 例，22.9%），体液貯留（6 例，17.1%），胸水（5 例，14.3%）であった（表 2.7.6.12-44）。

表 2.7.6.12-44　浮腫及び体液貯留の PT 別の事象の発現例数及び発現率（N=35，治療集団，AP24534-11-106 試験）

		Treatment Emergent		Serious Treatment Emergent		Treatment Related	
Preferred Term	基本語	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)
Number of patients with at least one event		3 (8.6)	15 (42.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	1 (2.9)	7 (20.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	8 (22.9)	0	0	0	4 (11.4)
Fluid retention	体液貯留	1 (2.9)	6 (17.1)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.7)
Pleural effusion	胸水	2 (5.7)	5 (14.3)	0	0	0	1 (2.9)
Ascites	腹水	0	1 (2.9)	0	0	0	0
Local swelling	局所腫脹	0	1 (2.9)	0	0	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	1 (2.9)	0	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)

＜AP25434-11-106 CSR Table 30.106, Table 230.106, and Table 164.106. Data extraction date: [redacted]＞

Notes: Adverse events are coded using MedDRA v17.0. Events and subgroups of special interest were identified with standardized MedDRA queries and determined through sponsor medical review. Certain Preferred Terms have been recoded for accuracy. For patients who experienced the same coded event more than once, the greatest grade is presented. Percentages are based on the number of patients in analysis population.

出血

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。

出血性事象は 8 例（22.9%）に認められ，このうちグレード 3 又は 4 の出血性事象を発現したのは 2 例（5.7%）のみであった。2 例以上に発現した出血性事象は，結膜出血，播種性血管内凝固及び紫斑（各 2 例，5.7%）のみであった。出血性事象の大部分はグレード 1 であったが，性器出血 1 件がグレード 3，播種性血管内凝固 2 件がグレード 2 及び 4 であった（表 2.7.6.12-45）。

出血性事象を発現した 8 例のうち，3 例はグレード 4 の血小板減少症も発現した。3 例でみられた出血性事象の内訳は，紫斑（2 例）及び播種性血管内凝固（1 例）であった。播種性血管内凝固を発現した残りの 1 例は，グレード 5 の肝不全を発現した被験者であった。

表 2.7.6.12-45　出血性事象の PT 別の発現例数及び発現率（N=35，治療集団，AP24534-11-106 試験）

		Treatment Emergent		Serious Treatment Emergent		Treatment Related	
Preferred Term	基本語	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)	Grade 3/4/5 n (%)	Total n (%)
Number of patients with at least one event		2 (5.7)	8 (22.9)	2 (5.7)	2 (5.7)	1 (2.9)	4 (11.4)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	2 (5.7)	0	0	0	1 (2.9)
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (2.9)	2 (5.7)	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
Purpura	紫斑	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (5.7)
Contusion	挫傷	0	1 (2.9)	0	0	0	0
Genital haemorrhage	性器出血	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)

＜AP25434-11-106 CSR Table 32.106, Table 234.106, and Table 172.106. Data extraction date: [redacted]＞

Notes: Adverse events are coded using MedDRA v17.0. Events and subgroups of special interest were identified with standardized MedDRA queries and determined through sponsor medical review. Certain Preferred Terms have been recoded for accuracy. For patients who experienced the same coded event more than once, the greatest grade is presented. Percentages are based on the number of patients in analysis population.

(7)　臨床検査値

臨床検査値のいずれかのグレード又はグレード 3/4 への悪化を治療集団全体及び病期別に表 2.7.6.12-46 に示す。

血液学的検査項目では，全体の半数以上の被験者でグレードの 1 つ以上の悪化（血小板減少症/血小板減少，貧血/ヘモグロビン減少，好中球減少症/好中球数減少，白血球減少症/白血球数減少，リンパ球減少症/リンパ球数減少）がみられ，血液学的検査項目のグレード 3 又は 4 への悪化がみられた被験者の割合は約 30%～65%であった。血液学的検査項目のいずれかのグレードの悪化及びグレード 3 又は 4 への悪化がみられた被験者の割合はいずれも，進行期患者の方が高かった。

血液生化学検査項目では，40%以上の被験者でグレードの悪化がみられたのは，グルコース増加（71.4%），アルカリホスファターゼ増加（57.1%），リパーゼ増加及び血中リン減少（各 51.4%），カルシウム減少及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 48.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びクレアチニン増加（各 42.9%）であった。グレード 3 又は 4 へ悪化した被験者の割合が 5%以上であったのは，血中リン減少（20.0%），リパーゼ増加（17.1%），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アミラーゼ増加（各 8.6%），ビリルビン増加，カルシウム減少及びカリウム減少（各 5.7%）であった。血液生化学検査項目でグレードが悪化した被験者の割合は，CP-CML 患者及び進行期患者で概ね同程度であった。

表 2.7.6.12-46　臨床検査値のいずれかのグレード又はグレード 3/4 へ悪化した被験者の例数及び割合（治療集団，AP24534-11-106 試験）

		CP-CML (N=17)		AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18)		Total (N=35)	
		Any Worsening From Baseline	Worsening to Grade 3/4	Any Worsening From Baseline	Worsening to Grade 3/4	Any Worsening From Baseline	Worsening to Grade 3/4
Hematology	血液学的検査項目						
Thrombocytopenia (platelets decreased)	血小板減少症（血小板数減少）	13 (76.5)	8 (47.1)	16 (88.9)	15 (83.3)	29 (82.9)	23 (65.7)
Anemia (Hgb decreased)	貧血（ヘモグロビン減少）	8 (47.1)	3 (17.6)	15 (83.3)	11 (61.1)	23 (65.7)	14 (40.0)
Neutropenia (ANC decreased)	好中球減少症（好中球数減少）	9 (52.9)	8 (47.1)	14 (77.8)	12 (66.7)	23 (65.7)	20 (57.1)
Lymphopenia (lymphocytes decreased)	リンパ球減少症（リンパ級数減少症）	8 (47.1)	4 (23.5)	11 (61.1)	8 (44.4)	19 (54.3)	12 (34.3)
Leukopenia (WBC decreased)	白血球減少症（白血球数減少）	9 (52.9)	2 (11.8)	14 (77.8)	13 (72.2)	23 (65.7)	15 (42.9)
Chemistry	血液生化学検査項目						
Albumin decreased	アルブミン減少	6 (35.3)	0	8 (44.4)	0	14 (40.0)	0
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	7 (41.2)	0	13 (72.2)	1 (5.6)	20 (57.1)	1 (2.9)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (41.2)	1 (5.9)	8 (44.4)	2 (11.1)	15 (42.9)	3 (8.6)
Amylase increased	アミラーゼ増加	5 (29.4)	1 (5.9)	3 (16.7)	2 (11.1)	8 (22.9)	3 (8.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (41.2)	1 (5.9)	10 (55.6)	2 (11.1)	17 (48.6)	3 (8.6)
Bicarbonate decreased	血中重炭酸塩減少	5 (29.4)	0	5 (27.8)	0	10 (28.6)	0
Bilirubin increased	ビリルビン増加	2 (11.8)	1 (5.9)	5 (27.8)	1 (5.6)	7 (20.0)	2 (5.7)
Calcium decreased	カルシウム減少	6 (35.3)	0	11 (61.1)	2 (11.1)	17 (48.6)	2 (5.7)
Calcium increased	カルシウム増加	0	0	0	0	0	0
Creatinine increased	クレアチニン増加	4 (23.5)	0	11 (61.1)	0	15 (42.9)	0
Glucose decreased	グルコース減少	5 (29.4)	1 (5.9)	1 (5.6)	0	6 (17.1)	1 (2.9)
Glucose increased	グルコース増加	13 (76.5)	0	12 (66.7)	1 (5.6)	25 (71.4)	1 (2.9)
Lipase increased	リパーゼ増加	10 (58.8)	3 (17.6)	8 (44.4)	3 (16.7)	18 (51.4)	6 (17.1)
Phosphorus decreased	血中リン酸塩減少	10 (58.8)	4 (23.5)	8 (44.4)	3 (16.7)	18 (51.4)	7 (20.0)
Potassium decreased	カリウム減少	3 (17.6)	0	7 (38.9)	2 (11.1)	10 (28.6)	2 (5.7)
Potassium increased	カリウム増加	3 (17.6)	0	6 (33.3)	0	9 (25.7)	0
Sodium decreased	ナトリウム減少	7 (41.2)	0	7 (38.9)	1 (5.6)	14 (40.0)	1 (2.9)
Sodium increased	ナトリウム増加	0	0	3 (16.7)	0	3 (8.6)	0

表 2.7.6.12-46　臨床検査値のいずれかのグレード又はグレード 3/4 へ悪化した被験者の例数及び割合（治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

		CP-CML (N=17)		AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18)		Total (N=35)	
		Any Worsening From Baseline	Worsening to Grade 3/4	Any Worsening From Baseline	Worsening to Grade 3/4	Any Worsening From Baseline	Worsening to Grade 3/4
Triglycerides increased	トリグリセリド増加	3 (17.6)	0	4 (22.2)	0	7 (20.0)	0

＜AP25434-11-106 CSR Table 14.3.50. 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.

甲状腺刺激ホルモン（TSH），遊離トリヨードサイロニン（free T3）及び遊離サイロキシン（free T4）のベースラインからの変化により，甲状腺機能を検討した。異常値（正常範囲外）は，治験責任医師により臨床的重要性が判断され，臨床的に重要な異常は有害事象として報告された。大部分の被験者で，ベースライン及びベースライン後のいずれも，すべての検査項目で甲状腺機能が正常であることが確認された。TSH，T3 及び T4 が，ベースライン時に正常範囲内であり，ベースライン後に高値へシフトした被験者は，それぞれ 6 例（17.1%），2 例（5.7%）及び 3 例（8.6%）であった。

(8) バイタルサイン，理学的検査，その他の安全性に関する所見

(a) 血圧

全被験者及び病期別の一時点ごとの測定値に基づく血圧のシフト解析の結果を表 2.7.6.12-47 に示す。

表 2.7.6.12-47　　血圧のシフト解析（N=35，治療集団，AP24534-11-106 試験）

	CP-CML (N=17) n (%)	AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18) n (%)	Total (N=35) n (%)
Systolic Blood Pressure			
Baseline systolic blood pressure (mmHg)			
<120	3 (17.6)	9 (50.0)	12 (34.3)
120-139	7 (41.2)	6 (33.3)	13 (37.1)
140-159	5 (29.4)	2 (11.1)	7 (20.0)
≥160	2 (11.8)	1 (5.6)	3 (8.6)
Maximum post-baseline systolic blood pressure (mmHg)			
<120	0	2 (11.1)	2 (5.7)
120-139	4 (23.5)	6 (33.3)	10 (28.6)
140-159	5 (29.4)	7 (38.9)	12 (34.3)
≥160	8 (47.1)	3 (16.7)	11 (31.4)
Maximum change of systolic blood pressure from baseline (mmHg)			
Baseline <120	3	9	12
<120 to 120-139	3 (100.0)	5 (55.6)	8 (66.7)
<120 to 140-159	0	3 (33.3)	3 (25.0)
<120 to ≥160	0	0	0
No change	0	1 (11.1)	1 (8.3)
Baseline 120-139	7	6	13
120 - 139 to 140 - 159	3 (42.9)	3 (50.0)	6 (46.2)
120 - 139 to ≥160	4 (57.1)	1 (16.7)	5 (38.5)
120 - 139 to <120	0	1 (16.7)	1 (7.7)
No Change	0	1 (16.7)	1 (7.7)
Diastolic Blood Pressure			
Baseline diastolic blood pressure (mmHg)			
<80	8 (47.1)	14 (77.8)	22 (62.9)
80-89	4 (23.5)	3 (16.7)	7 (20.0)
90-99	5 (29.4)	1 (5.6)	6 (17.1)
≥100	0	0	0
Maximum post-baseline diastolic blood pressure (mmHg)			
<80	0	5 (27.8)	5 (14.3)
80-89	5 (29.4)	6 (33.3)	11 (31.4)
90-99	9 (52.9)	4 (22.2)	13 (37.1)
≥100	3 (17.6)	3 (16.7)	6 (17.1)
Maximum change of diastolic blood pressure from baseline (mmHg)			
Baseline <80	8	14	22
<80 to 80-89	4 (50.0)	5 (35.7)	9 (40.9)
<80 to 90-99	4 (50.0)	4 (28.6)	8 (36.4)
<80 to ≥100	0	1 (7.1)	1 (4.5)
No change	0	4 (28.6)	4 (18.2)
Baseline 80-89	4	3	7
80-89 to 90-99	3 (75.0)	0	3 (42.9)
80-89 to ≥100	0	2 (66.7)	2 (28.6)
80-89 to <80	0	0	0
No change	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (28.6)
Baseline 90-99	5	1	6
90-99 to ≥100	3 (60.0)	0	3 (50.0)
90-99 to 80-89	0	0	0
90-99 to <80	0	1 (100.0)	1 (16.7)

表 2.7.6.12-47　　血圧のシフト解析（N=35，治療集団，AP24534-11-106 試験）（続き）

	CP-CML (N=17) n (%)	AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18) n (%)	Total (N=35) n (%)
No change	2(40.0)	0	2 (33.3)
Baseline ≥100	0	0	0

＜AP25434-11-106 CSR Table 14.3.56. Data extraction date: [redacted] ＞

ALL=Acute lymphoblastic leukemia, AP=Accelerated phase, BP=Blast phase, CML=Chronic myeloid leukemia, CP=Chronic phase, n, N=Number of patients, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

(b) 駆出率

全被験者及び病期別の駆出率のシフト解析の結果を表 2.7.6.12-48 に示す。

表 2.7.6.12-48　　駆出率のシフト解析（N=35，治療集団，AP24534-11-106 試験）

	CP-CML (N=17) n (%)	AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18) n (%)	Total (N=35) n (%)
Baseline ejection fraction (%)			
N	17	18	35
Mean (SD)	68.6 (5.28)	62.4 (10.11)	65.4 (8.60)
Median	69.0	64.0	66.0
Min, Max	60, 78	28, 79	28, 79
Baseline LVEF n (%)[a]			
Normal	17 (100.0)	17 (94.4)	34 (97.1)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.9)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No post-baseline assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Minimum post baseline ejection fraction (%)			
N	6	5	11
Mean (SD)	65.2 (9.33)	59.4 (8.26)	62.5 (8.94)
Median	66.5	63.0	66.0
Min, Max	50, 77	47, 66	47, 77
Minimum post-baseline LVEF n (%)[b]			
Normal	5 (29.4)	4 (22.2)	9 (25.7)
Grade 2	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.9)
Grade 3	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.9)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No post-baseline assessment	11 (64.7)	13 (72.2)	24 (68.6)
Change from baseline to minimum post-baseline LVEF n (%)[b]			
No change from baseline	5 (29.4)	4 (22.2)	9 (25.7)
Any worsening from baseline	1 (5.9)	1 (5.6)	2 (5.7)
Worsening to grade 3/4	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.9)
Normal to grade 3	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.9)
Normal to grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 2 to grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 2 to grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 to grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Normal to <grade 2	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.9)
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unable to evaluate[c]	11 (64.7)	13 (72.2)	24 (68.6)

＜AP25434-11-106 CSR Table 14.3.59. Data extraction date: [redacted] ＞

ALL=Acute lymphoblastic leukemia, AP=Accelerated phase, BP=Blast phase, CML=Chronic myeloid leukemia, CP=Chronic phase, LVEF=Left ventricular ejection fraction, max=maximum, min=minimum, N=Number of patients, 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.

(c) QTcF 間隔

全被験者及び病期別の QTcF 間隔を表 2.7.6.12-49 に示す。

CP-CML 患者 1 例で QTcF が 1 回以上 450 msec 以上 480 msec 未満となり，進行期患者 1 例で QTcF が 1 回以上 500 msec 以上となった。全体で，ベースライン後の 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は 3 例（8.6%）であり，60 msec 以上延長した被験者は 1 例（2.9%）であった。

表 2.7.6.12-49　　QTcF 間隔（N=35，治療集団，AP24534-11-106 試験）

	CP-CML (N=17) n (%)	AP-CML/ BP-CML/ Ph+ ALL (N=18) n (%)	Total (N=35) n (%)
Baseline QTcF interval (msec)			
N	17	18	35
Mean (SD)	409.8 (18.18)	408.8 (17.68)	409.3 (17.66)
Median	406.0	407.0	406.0
Min, Max	383, 449	375, 448	375, 449
Baseline QTcF interval			
<450 msec	17 (100.0)	18 (100.0)	35 (100.0)
450 - <480 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
480 - <500 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥500 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No Assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Maximum post-baseline QTcF interval (msec)			
N	17	18	35
Mean (SD)	409.5 (23.95)	421.0 (27.91)	415.4 (26.33)
Median	408.0	420.5	416.0
Min, Max	371, 467	380, 507	371, 507
Maximum post-baseline QTcF interval			
Baseline QTcF <450 msec	17	18	35
<450 msec	16 (94.1)	17 (94.4)	33 (94.3)
450 - <480 msec	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.9)
480 - <500 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥500 msec	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.9)
No assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Change from baseline to maximum post-baseline QTcF interval (msec)			
N	17	18	35
Mean (SD)	-0.2 (19.75)	12.2 (25.46)	6.1 (23.39)
95% CI	-10.39, 9.92	-0.50, 24.83	-1.89, 14.18
90% CI	-8.60, 8.13	1.73, 22.61	-0.54, 12.83
Median	2.0	5.0	3.0
Min, Max	-26, 55	-16, 90	-26, 90
Change from baseline to maximum post-baseline QTcF interval			
<30 msec Increase	8 (47.1)	7 (38.9)	15 (42.9)
30 - <60 msec Increase	1 (5.9)	2 (11.1)	3 (8.6)
≥60 msec Increase	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.9)
No change from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decrease from Baseline	8 (47.1)	8 (44.4)	16 (45.7)
Not evaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

＜AP25434-11-106 CSR Table 14.3.62. 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, msec=millisecond, n, N=Number of patients, Ph+=Philadelphia chromosome positive.

2.7.6.12.3.3 薬物動態

単回経口投与（サイクル 1 の 1 日目）及び定常状態（サイクル 2 の 1 日目）における平均血漿中ポナチニブ濃度－時間推移を用量別（15，30 及び 45 mg）に，それぞれ図 2.7.6.12-1 及び図 2.7.6.12-2 に示す。

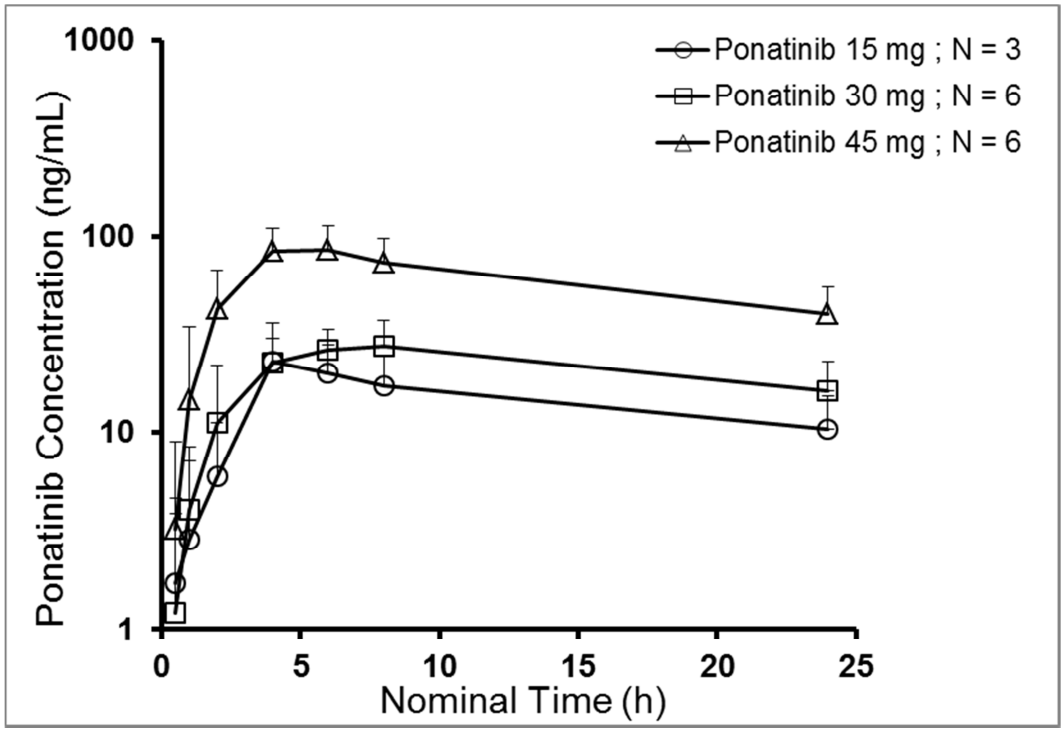


図 2.7.6.12-1　　サイクル 1 の 1 日目のポナチニブ用量別の平均血漿中ポナチニブ濃度－時間推移（AP24534-11-106 試験）

＜ARIAD PON 03, Appendix A.2.1. Data extraction date: [redacted] ＞
N = Number of patients.

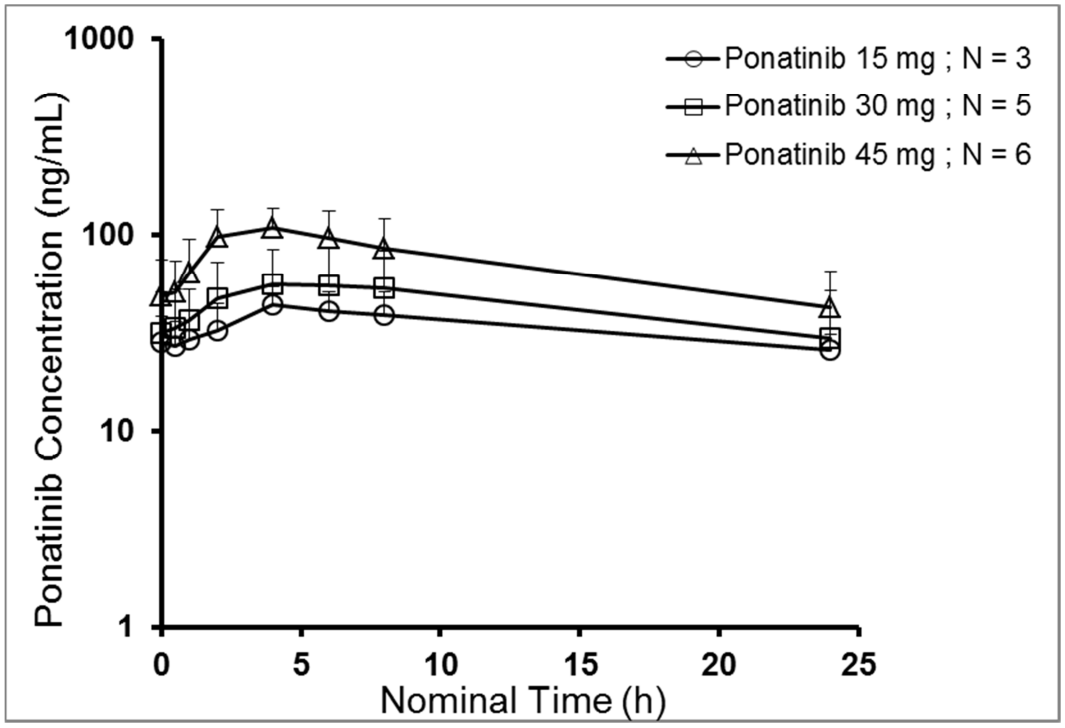


図 2.7.6.12-2　　サイクル 2 の 1 日目のポナチニブ用量別の平均血漿中ポナチニブ濃度－時間推移（AP24534-11-106 試験）

＜ARIAD PON 03, Appendix A.2.3. Data extraction date: [redacted] ＞

N = Number of patients.

Note: For 15 mg dose, steady-state is Cycle 1 Day 8 (C1D8).

AP24534-07-101 試験での用量では，ヒトでのポナチニブの $t_{1/2}$ は 20 時間超と長かった。投与後 24 時間を超える PK の評価時点を設定しなかったことから，消失相を完全に特定することはできなかった。そのため，サイクル 1 の 1 日目では C_{max}，最高血中濃度到達時間（T_{max}）及び $AUC_{0\text{-}24}$ 以外の PK パラメータを算出しなかった。またサイクル 2 の 1 日目では，投与 24 時間後の血中濃度（C_{24}），定常状態における見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）及び累積係数を算出したが，投与 24 時間後以降の PK 評価時点を設定しなかったことから，見かけの分布容積（V_z/F）及び $t_{1/2}$ を算出できなかった。

CML 患者に対し，ポナチニブ 15，30 及び 45 mg を 1 日 1 回投与したときのサイクル 1 の 1 日目及び定常状態（サイクル 2 の 1 日目）のポナチニブの PK パラメータをそれぞれ表 2.7.6.12-50 及び表 2.7.6.12-51 に示す。

ポナチニブは速やかに吸収され，投与 4～8 時間後に最も血漿中濃度が高くなった。ポナチニブ 15，30 及び 45 mg を投与したとき，サイクル 1 の 1 日目の C_{max} の幾何平均はそれぞれ 22.84，30.42 及び 86.43 ng/mL であり，$AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均はそれぞれ 316，477 及び 1333 h•ng/mL であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の変動係数（CV%）はいずれも 40%未満であり，比較的小さかった。初回投与後，ポナチニブの全身の曝露量は用量に相関して増加したが，用量比例性はみられなかった。

ポナチニブ 15，30 及び 45 mg を投与したとき，定常状態（サイクル 2 の 1 日目）における C_{max} の幾何平均はそれぞれ 44.18，53.42 及び 110.7 ng/mL，$AUC_{0\text{-}\tau}$ の幾何平均はそれぞれ 806，963 及び 1676 h•ng/mL であった。血漿中濃度は，定常状態において，投与 2～8 時間後に最高値に達し

た。反復投与時にポナチニブの累積が認められた。AUC に基づく定常状態の累積係数は, 1.3（45 mg 投与）～2.6（15 mg 投与）であった。

表 2.7.6.12-50　サイクル 1 の 1 日目のポナチニブの PK パラメータ（AP24534-11-106 試験）

PK Parameters	Statistics	Ponatinib Dose[a]		
		15 mg	30 mg	45 mg
C_{max} (ng/mL)	N	3	6	6
	Mean (SD)	23.67 (7.136)	31.55 (9.072)	89.13 (24.63)
	CV%	30.2	28.8	27.6
	GeoMean	22.84	30.42	86.43
	Median	26.80	30.75	86.45
	Min – Max	15.5 – 28.7	19.8 – 41.6	60.2 – 130
	95%CI	5.94 – 41.4	22.0 – 41.1	63.3 – 115.0
T_{max} (h)	N	3	6	6
	Mean (SD)	4.73 (1.27)	6.25 (1.92)	5.00 (1.06)
	CV%	26.8	30.7	21.2
	GeoMean	4.63	5.98	4.91
	Median	4.00	6.75	5.00
	Min – Max	4.0 – 6.2	3.9 – 8.1	4.0 – 6.0
	95%CI	1.6 – 7.9	4.2 – 8.3	3.9 – 6.1
AUC_{0-24} (h•ng/mL)	N	3	6	6
	Mean (SD)	336.00 (129.55)	495.98 (154.09)	1385.5 (456.20)
	CV%	38.6	31.1	32.9
	GeoMean	316.29	477.07	1333
	Median	379.90	432.35	1236.5
	Min – Max	190.2 – 437.9	327.0 – 692.8	979.1 – 2241
	95%CI	14.17 – 657.8	334.3 – 657.7	906.8 – 1864.0

＜ARIAD PON 03 Table 1. Data extraction date: [redacted] ＞

N = Number of subjects; SD = Standard deviation; CV = Coefficient of variation; CI = Confidence interval; GeoMean = Geometric Mean; Min = Minimum; Max = Maximum; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; T_{max} = Time of maximal concentration; AUC_{0-24} = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 h postdose

a 15 mg tablets (for doses of 15 mg and 30 mg (2 x 15 mg)) and 45 mg tablets (for a dose of 45 mg) were used in this study.

表 2.7.6.12-51　サイクル 2 の 1 日目のポナチニブの PK パラメータ（AP24534-11-106 試験）

PK Parameters	Statistics	Ponatinib Dose[a]		
		15 mg	30 mg	45 mg
$C_{max,SS}$ (ng/mL)	N	3	5	6
	Mean (SD)	44.90 (9.914)	57.66 (28.89)	113.1 (27.35)
	CV%	22.1	50.1	24.2
	GeoMean	44.18	53.42	110.7
	Median	43.60	46.40	107.5
	Min – Max	35.7 – 55.4	39.2 – 109	87.5 – 165
	95%CI	20.3 – 69.5	21.8 – 93.5	84.4 – 142.0
T_{max} (h)	N	3	5	6
	Mean (SD)	5.27 (2.19)	4.96 (1.09)	4.03 (1.24)
	CV%	41.7	22.0	30.7
	GeoMean	5.0	4.87	3.85
	Median	4.00	4.20	4.05
	Min – Max	4.0 – 7.8	4.1 – 6.3	2.0 – 5.9
	95%CI	-0.18 – 11.0	3.6 – 6.3	2.7 – 5.3
$AUC_{0-\tau,SS}$ (h•ng/mL)	N	3	5	6
	Mean (SD)	826.33 (216.38)	1066.9 (627.81)	1768.0 (691.22)
	CV%	26.2	58.8	39.1
	GeoMean	805.82	963.42	1675.8
	Median	878.30	810.40	1488.0
	Min – Max	588.7 – 1012	694.6 – 2185	1162 – 3060
	95%CI	288.8 – 1364.0	287.3 – 1846.0	1043.0 – 2493.0
C_{24} (ng/mL)	N	3	5	6
	Mean (SD)	26.03 (5.488)	30.04 (21.98)	42.95 (22.26)
	CV%	21.1	73.2	51.8
	GeoMean	25.61	25.84	39.11
	Median	29.00	20.70	31.50
	Min – Max	19.7 – 29.4	18.8 – 69.3	27.7 – 82.7
	95%CI	12.4 – 39.7	2.75 – 57.3	19.6 – 66.3
CL_{SS}/F (L/h)	N	3	5	6
	Mean (SD)	19.13 (5.632)	33.40 (11.41)	28.07 (8.369)
	CV%	29.4	34.2	29.8
	GeoMean	18.62	31.12	26.84
	Median	17.10	37.00	30.20
	Min – Max	14.8 – 25.5	13.7 – 43.2	14.7 – 38.7
	95%CI	5.14 – 33.1	19.2 – 47.6	19.3 – 36.8
Accumulation Ratio	N	3	5	6
	Mean (SD)	2.590 (0.5484)	2.226 (0.5865)	1.364 (0.5732)
	CV%	21.2	26.3	42.0
	GeoMean	2.550	2.169	1.257
	Median	2.660	2.080	1.265
	Min – Max	2.01 – 3.10	1.70 – 3.15	0.625 – 2.05
	95%CI	1.23 – 3.95	1.50 – 2.95	0.762 – 1.97

＜ARIAD PON 03 Table 2. Data extraction date: [redacted]＞

N = Number of subjects; SD = Standard deviation; CV = Coefficient of variation; CI = Confidence interval; GeoMean = Geometric Mean; Min = Minimum; Max = Maximum; $C_{max,ss}$ = Maximum observed plasma concentration at steady state; T_{max} = Time of maximal concentration; $AUC_{0-\tau,ss}$ = Area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval (i.e. 24 h) at steady state; C_{24} = Concentration 24 h postdose; CL_{ss}/F = Apparent clearance at steady state, unadjusted for bioavailability; Accumulation Ratio: computed as the ratio of $AUC_{0-\tau}$, C2D1 to AUC_{0-24}, C1D1

Notes: PK sampling was carried out only to 24 hours postdose in this study and did not support calculation of PK parameters

such as V_z/F, $t_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$. C2D1 = Cycle 2 Day 1; C2D1 was Day 29 at all doses but was Day 8 at the 15 mg dose.
a 15-mg tablets (for doses of 15 mg and 30 mg (2 x 15 mg) and 45-mg tablets (for a dose of 45 mg) were used in this study.

定常状態におけるポナチニブの $AUC_{0-\tau}$ の平均値とポナチニブの用量の関係を図 2.7.6.12-3 に示す。用量コホート間で 95%CI が大幅に重複したため，この少数の被験者数においては用量比例性はみられなかった。しかし，ポナチニブの全身曝露量は概して用量の増加に依存して増加した。

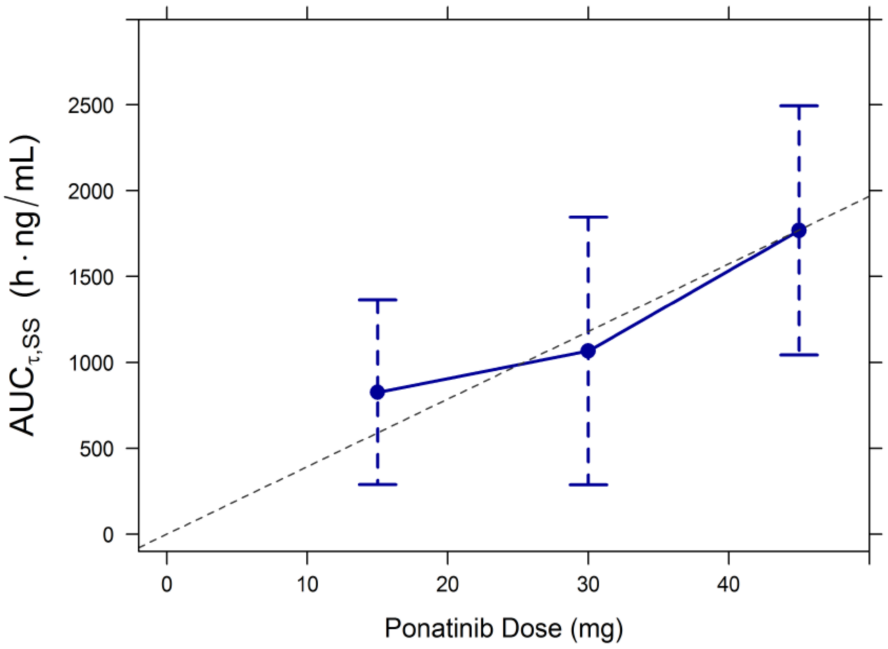


図 2.7.6.12-3　定常状態のポナチニブの $AUC_{0-\tau}$ と用量との関係（AP24534-11-106 試験）

＜ARIAD-PON-03 Figure 4. Data extraction date: [redacted] ＞
Note: Error bars show 95% CI for each dose cohort. Dashed line shows best-fit line versus dose; r^2=0.85

主要血中代謝物 AP24600 の曝露量の親化合物に対する比は，C_{max} 及び AUC のいずれも全用量群を通して 20%未満であった。AP24600 は薬理学的活性を示さないため，これらの曝露量に臨床的な意味はないと考えられた。

2.7.6.12.4　結論

第 I/II 相試験である本試験は，ダサチニブ又はニロチニブが無効な 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におけるポナチニブの有効性及び安全性を確認するようデザインされた。第 I 相部分では，30 mg 1 日 1 回投与及び 45 mg 1 日 1 回投与の 2 つの開始用量で検討した。MTD は特定されず，第 II 相部分で検討する推奨用量として 45 mg が選択された。

- CP-CML 患者 17 例，進行期患者 18 例（AP-CML 患者 2 例，BP-CML 患者 4 例及び Ph+ ALL 患者 12 例）の計 35 例の Ph+白血病患者が組み入れられ，治験薬を投与された。
- ポナチニブ開始用量が 30 mg であったのは 6 例（CP-CML 患者 1 例及び進行期患者 5 例）であり，開始用量が 45 mg であったのは 29 例であった。PK データを得るために 15 mg を

7 日間投与し，その後 45 mg へ増量した被験者も，開始用量 45 mg の被験者として統合して解析した。第 I 相部分及び第 II 相部分の被験者は，安全性及び有効性評価において統合して解析した。

- 年齢の中央値は 62 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 37.1%であった。被験者の 57.1%が男性であった。全例がアジア人であった。年齢及び性別は，全病期をとおして同様であった。診断からの期間の中央値は, CP-CML 患者で 3.76 年, 進行期患者で 1.46 年であった。TKI による前治療の回数の平均値は 2.2 回であった。各 TKI による前治療を受けた被験者の割合は，イマチニブが 71.4%，ダサチニブが 94.3%，ニロチニブが 48.6%であり，多くの被験者がこれらによる前治療を受けていた。組み入れ時に CP-CML 患者の 23.5%が MCyR に到達していた（CCyR に到達していた被験者はいなかった）が，進行期患者では組み入れ時に MaHR に到達していた被験者はいなかった。ダサチニブ及び/又はニロチニブに抵抗性又は不耐容であった被験者の割合は，抵抗性のみが 68.7%，抵抗性及び不耐容が 14.3%，不耐容のみが 17.1%であった。CP-CML 患者では，直近のダサチニブ又はニロチニブによる治療における最良効果としての MCyR 率は 35.3%，CCyR 率は 11.8%であり，MMR に到達していた被験者はいなかった。進行期患者では，最良効果としての MaHR 率は 16.7%であった。
- 組み入れ時に BCR-ABL 変異を有していた被験者の割合は 48.6%，T315I 変異を有していた被験者の割合は 40%，その他の変異を有していた被験者の割合は 14.3%であった。被験者の 34.3%では組み入れ時に変異が検出されなかった。
- [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で，継続中の CP-CML 患者における最短の追跡調査期間は 16.3 ヵ月であった。投与継続中（病勢進行後）であった進行期患者は AP-CML 患者 1 例のみであり，本被験者の追跡調査期間は 26.8 ヵ月であった。
- ダサチニブ及び/又はニロチニブが無効であった CML 患者及び Ph+ ALL 患者におけるポナチニブ投与の有効性が確認された。
  - CP-CML 患者では，主要評価項目とした MCyR 率を達成した。12 ヵ月目までに MCyR に到達又は MCyR を維持した被験者の割合は 64.7%（6 ヵ月目まででは 58.6%）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，主要評価項目とした MaHR 率を達成した。12 ヵ月目までに MaHR に到達又は MaHR を維持した被験者の割合は 61.1%（いずれも 6 ヵ月目までに到達した）であった。MaHR 率の片側 95%信頼区間の下限は 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。
- 解析したすべての部分集団において奏効（CP-CML 患者では MCyR, 進行期患者では MaHR）が確認された。特記すべき事項として，T315I 変異を有する被験者では，CP-CML 患者の MCyR 率が 66.7%，進行期患者の MaHR 率が 66.7%であったのに対し，組み入れ時に変異が検出されなかった被験者では，CP-CML 患者の MCyR 率が 44.4%，進行期患者の MaHR 率が 0%であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

- CP-CML 患者では，確定 MCyR 率が 58.8%，MMR 率が 35.3%，MR4 率が 29.4%，MR4.5 率が 23.5%であった。進行期患者では，CHR 率が 55.6%，MCyR 率が 44.4%であった。以上より，奏効が深いことが示された。
- CP-CML 患者の奏効例における MCyR 到達期間の中央値は 85.0 日，CHR 到達期間の中央値は 8 日であった。進行期患者の奏効例における MaHR 到達期間の中央値は 15.0 日，MCyR 到達期間の中央値は 29.0 日であった。以上より，速やかに奏効が得られることが示された。
- CP-CML 患者の追跡調査期間の中央値は 16.3 ヵ月であるが，MCyR 持続期間は，CP-CML 患者全体及びすべての部分集団で中央値に達していない。進行期患者の MaHR 持続期間の中央値は 110 日であった。以上より，奏効が持続的であることが示された。
- CP-CML 患者では，PFS 及び OS はいずれも中央値に達していない。進行期患者では，PFS の中央値は 101.5 日，OS の中央値は 309 日であった。
- 2013 年 10 月に Ariad 社から減量の推奨がなされた時点で，CP-CML 患者 6 例（35.3%）及び進行期患者 4 例（22.2%）で奏効が得られていた。2013 年 10 月以降，更に CP-CML 患者 5 例（29.4%）で奏効が得られたが，進行期患者で新たに奏効が得られた被験者はいなかった。CP-CML 患者では，減量した被験者全例が減量後も奏効を維持したが，継続中の進行期患者のうち減量後も奏効を維持した被験者はいなかった。
- 開始用量が 30 mg であった被験者の増量を可能としたこと，並びに有害事象の処置及び 2013 年 10 月の Ariad 社による減量推奨のために必要に応じて減量したことから，用量–奏効解析の解釈が困難となった。上記の制限があり，被験者数も少数であったが，以下の知見が得られた。
  - 開始用量が 30 mg であった CP-CML 患者は 1 例のみであり，本被験者は MCyR に到達した。
  - 進行期患者では，開始用量が 30 mg であったのは 5 例，45 mg であったのは 13 例であった。
    - いずれの開始用量でも MaHR 率は約 60%であり，同程度であった。
    - 開始用量が 45 mg であった被験者の MaHR 率は 61.5%（8/13 例）であったのに対し，開始用量が 30 mg であった被験者では MaHR に到達した被験者はおらず（0/5 例），開始用量が 45 mg の方が深い奏効が得られた。
    - MaHR 持続期間の中央値は，開始用量が 30 mg で投与を開始した被験者（75 日）に比べて開始用量が 45 mg で投与を開始した被験者（113.5 日）で長かった。
    - PFS 及び OS の中央値は，開始用量が 30 mg で投与を開始した被験者（それぞれ 51 日及び 201 日）に比べて開始用量が 45 mg で投与を開始した被験者（それぞれ 124 日及び 382 日）で長かった。
  - 15，30 及び 45 mg 投与後，ポナチニブの全身曝露量は用量に相関して増加したが，用量比例性はみられなかった。
  - データカットオフ（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で，曝露期間の中央値は被験者全体で 253 日，CP-CML 患者で 461 日，進行期患者で 111.5 日であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

- 用量強度の中央値は，被験者全体で 36.0 mg，CP-CML 患者で 31.0 mg，進行期患者で 41.0 mg であった。
- 1 回以上減量した被験者の割合は，54.3%（CP-CML 患者 82.4%，進行期患者 27.8%）であり，投与中断を 1 回以上行った被験者の割合は 51.4%（CP-CML 患者 76.5%，進行期患者 27.8%）であった。
- 最もよくみられた有害事象（発現率が 25%以上）は，血小板数減少及び発熱（各 65.7%），高血圧（45.7%），好中球数減少（34.3%），リパーゼ増加，皮膚乾燥及び発疹（各 31.4%），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，白血球数減少及び下痢（各 25.7%）であった。最もよくみられたグレード 3 又は 4 の有害事象は，血小板数減少（57.1%），高血圧（37.1%），好中球数減少（34.3%）であった。自覚的な有害事象（疼痛等）に比べて，臨床検査値（血小板数減少等）又はバイタルサイン（高血圧，発熱等）の異常などの他覚的な有害事象で全体的に発現率が高かった。
- 血管閉塞性事象は 5 例（14.3%）に発現した。いずれも動脈の血管閉塞性事象であり，1 件を除きいずれも心血管閉塞性事象であった。血管閉塞性事象の内訳は，心筋梗塞（CP-CML 患者 2 例），脳幹梗塞（CP-CML 患者 1 例），心筋梗塞及び不安定狭心症（AP-CML 患者 1 例），心電図 T 波逆転（Ph+ ALL 患者 1 例）であった。全体として，ベースライン時に血管閉塞性事象のリスクファクターを有していた被験者の割合は低く，心血管リスクファクターを有していなかった被験者の割合は 40%，糖尿病であった被験者の割合は 3%であり，肥満の被験者はいなかった。しかし，高血圧は 46%，高コレステロール血症は 31%の被験者でみられた。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現率は 97.1%であり，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 77.1%であった。最もよくみられた（発現率が 25%以上）治験薬と関連のある有害事象は，発熱（60.0%），血小板数減少（45.7%），高血圧（37.1%）及びリパーゼ増加（31.4%）であった。
- 重篤な有害事象の発現率は 42.9%であった。2 例以上で認められた重篤な有害事象は，心筋梗塞及び発熱（各 3 例，8.6%）並びに新生物進行（2 例，5.7%）のみであった。最後のポナチニブ投与から 30 日以内に発現したグレード 5 の有害事象は 3 件であり，いずれも進行期患者で報告された。その内訳は，新生物進行（2 例）及び肝不全（Ph+ ALL 患者 1 例，治験薬と関連あり）であった。最もよくみられた治験薬と関連のある重篤な有害事象は，心筋梗塞（8.6%）であった。

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おいて，ポナチニブの有効性及び安全性が確認された。本試験のデータより，CP-CML 患者及び進行期患者のいずれにおいても開始用量を 45 mg とすることが支持された。ポナチニブは，その他の TKI に抵抗性又は不耐容である，若しくは T315I 変異又はその他の TKI が無効となるその他の変異を有する，CP-CML，AP-CML，BP-CML 又は Ph+ ALL の日本人患者における治療選択肢となる。

2.7.6.13　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 変異を有する慢性骨髄性白血病（CML）患者及びフィラデルフィア染色体陽性（Ph+）急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした非盲検試験（外国人：AP24534-10-201 試験，添付資料番号 5.3.5.2-4）

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 CML 患者及び Ph+ ALL 患者を対象に，ポナチニブの有効性及び安全性を検討した。方法を表 2.7.6.13-1 に示す。

表 2.7.6.13-1　　試験方法の概略（AP24534-10-201 試験）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia</td></tr>
<tr><td>治験の目的</td><td>主要目的
• 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 変異を有する慢性期（CP），移行期（AP）又は急性転化期（BP）の CML 患者，若しくは Ph+ ALL 患者を対象にポナチニブの有効性を検討する
副次目的
• 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効果の特性を明らかにする
• 対象患者の分子遺伝学的状態を明らかにする
• 対象患者におけるポナチニブの安全性を評価する</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>非盲検，単一群，国際共同，多施設共同試験</td></tr>
<tr><td>治験方法</td><td>本試験では，ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容を示す（抵抗性/不耐容コホート）若しくは組み入れ時に breakpoint cluster region-Abelson complex（BCR-ABL）T315I 変異を有する（T315I コホート）Ph+白血病患者を対象とした。各コホートへの割り当てを以下の表に示す。組み入れられた被験者は，病期及び T315I 変異状況によって 6 コホートのうちいずれかに割り当てられた。T315I 変異の有無は，試験への組み入れ時に中央検査機関で評価した。T315I 変異の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。ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容ではなく，T315I 変異が検出できなかった被験者は，いずれのコホートへも割り当てられなかった。

<table><tr><th></th><th>CP-CML</th><th>AP-CML</th><th>BP-CML/Ph+ ALL</th></tr><tr><td>Resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib</td><td>Cohort A</td><td>Cohort C</td><td>Cohort E</td></tr><tr><td>T315I mutation</td><td>Cohort B</td><td>Cohort D</td><td>Cohort F</td></tr></table>＜AP24534-10-201 CSR, Appendix 16.1.1＞
ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, Ph+=Philadelphia chromosome positive

投与サイクルは 28 日間とした。ポナチニブは 45 mg を 1 日 1 回投与とし，有害事象処置のために減量することを可能とした。血管閉塞性事象が経時的に蓄積されたことを受け，Ariad 社は，2013 年 10 月に奏効が得られた被験者に対して減量を推奨した。被験者は，病勢進行，不耐容の発現，同意撤回又は治験責任医師の判断により投与中止となるまで可能な限り投与を継続した。</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>いずれかのチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）治療後，ダサニチ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 の患者
いずれかの TKI 治療後の抵抗性又は不耐容，若しくは T315I 変異の発現については，AP24534-10-201 試験　治験実施計画書 12.1 項を参照のこと。</td></tr>
</table>

項目	内容
患者数	• 計画時組み入れ被験者：350 例（治験実施計画書第 3 版の改訂より，目標組み入れ被験者数を約 450 例とした） • 解析時組み入れ被験者：449 例（データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
選択基準	主要な選択基準 • 年齢 18 歳以上のいずれかの病期（CP，AP 又は BP）の CML 患者又は Ph+ ALL 患者 • ダサチニブ又はニロチニブによる治療歴を有し，いずれかに抵抗性又は不耐容である，若しくはいずれかの TKI による治療後に T315I 変異を有する者（組み入れ時に変異が確認された者） • Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の performance status（PS）が 2 以下であり，3 ヵ月以上の生存が可能であると判断される者 • 腎機能，肝機能及び膵機能に異常が認められず（異常が認められない状態については，治験実施計画書で定義した），スクリーニング時の心電図検査により QTcF が正常範囲内であることが確認された者
除外基準	主要な除外基準 • ポナチニブの初回投与前 7 日以内に TKI による治療を受けた又は前治療薬に起因する有害事象（脱毛症を除く）から回復していない者［米国国立癌研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0 版でグレード 2 以上］ • 以下の治療を受けた者 o CP-CML 患者及び AP-CML 患者の場合，ポナチニブの初回投与前 24 時間以内にヒドロキシウレア又はアナグレリドの投与を受けた，又は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を受けた，又はポナチニブの初回投与前 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た者 o BP-CML 患者の場合，ポナチニブの初回投与前 14 日以内に化学療法を受けた者 o Ph+ ALL 患者の場合，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の投与を受けた，又はポナチニブの初回投与前 7 日以内にビンクリスチンの投与を受けた，又はポナチニブの初回投与前 14 日以内に他の化学療法を受けた者 o 前治療薬に起因する有害事象（脱毛症を除く）から回復していない者（NCI CTCAE v.4.0 でグレード 2 以上） • ポナチニブの初回投与時点で自家又は同種幹細胞移植を受けてから 60 日を経過していない者。移植片対宿主病（GVHD）の持続又は免疫抑制療法を必要とする GVHD のエビデンスが認められる者。 • トルサード・ド・ポアンを起こすことが知られている薬剤を使用している者。該当する薬剤は，AP24534-10-201 試験　治験の総括報告書（CSR）Appendix 16.1.1, Attachment B に示している。 • コルチコステロイドの短期使用を除く，免疫抑制剤の併用投与を必要とする患者 • 以前にポナチニブの投与を受けたことがある患者 • 細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）に到達している CP-CML 患者 • 血液学的大奏効（MaHR）に到達している AP-CML，BP-CML 又は Ph+ ALL 患者 • 重大又は活動性の心疾患を有する患者。具体的には以下のような疾患を含むが，これに限定されない。 o ポナチニブの初回投与前 3 ヵ月以内に発症した心筋梗塞 o 心室性不整脈又は臨床的に意味のある心房性不整脈の既往歴 o ポナチニブの初回投与前 3 ヵ月以内に発症した不安定狭心症 o ポナチニブの初回投与前 3 ヵ月以内に発症したうっ血性心不全
治験薬，用量及び投与方法，ロット番号	用量・用法： ポナチニブは 45 mg 錠として提供され，各被験者による自己投与とした。開始用量は 45 mg の 1 日 1 回経口投与とした。30 mg 又は 15 mg に減量した被験者には，15 mg 錠が提供された。 本試験で使用した治験薬の詳細を以下に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>治験薬</th><th>含量</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>15 mg</td><td>100022</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>15 mg</td><td>100041</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>15 mg</td><td>110047</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>15 mg</td><td>4000619</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>15 mg</td><td>4000620</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>15 mg</td><td>259375</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>15 mg</td><td>261748</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>15 mg</td><td>29A13F02</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>15 mg</td><td>29A13F06</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>15 mg</td><td>29A13E02</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>45 mg</td><td>100023</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>45 mg</td><td>100042</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>45 mg</td><td>110023</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>45 mg</td><td>110041</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>45 mg</td><td>4000623</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>45 mg</td><td>4000624</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>45 mg</td><td>4000923</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>45 mg</td><td>260264</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>45 mg</td><td>30B13D03</td></tr>
<tr><td>Ponatinib</td><td>45 mg</td><td>30B13D04</td></tr>
</table>
減量：
本試験では，有害事象処置のための減量を許容とした。更に，血管閉塞性事象及びそれらの事象に対するリスクの用量強度に関連する兆候が認められたことから，有害事象により既に減量している被験者を除くすべての治験薬投与中の被験者に対し，2013 年の 10 月に減量が推奨された。ベネフィットーリスク解析により高用量が必要であると判断された被験者を除いて，試験に参加中の被験者に対し，Ariad 社により以下の通り減量が推奨された。
• 細胞遺伝学的大奏効（MCyR）に到達している CP-CML 患者は，15 mg/日に減量
• MCyR に到達していない CP-CML 患者は，30 mg/日に減量
• 進行期白血病（AP-CML 及び BP-CML/Ph+ ALL）患者は，30 mg/日に減量</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>各投与サイクルは 28 日間とした。本試験は，スクリーニング期，1 期以上の投与サイクル及び追跡調査来院により構成された。被験者は，病勢進行，不耐容の発現，被験者による同意撤回，又は治験責任医師の判断による投与中止となるまで，ポナチニブ投与を継続した。報告時点での追跡調査期間の中央値（範囲）は 27.9 ヵ月（0.07～39.5 ヵ月）であり，659 人年で評価した。
AP24534-10-201 試験　治験実施計画書　8 項で個別に規定されている場合を除き，サイクル 1 で実施した検査手順や方法をサイクル 2 以降の投与サイクルでも同様に繰り返した。本試験への組み入れの適格性確認のため，スクリーニング検査を実施した。スクリーニング時の骨髄穿刺は治験薬初回投与前 42 日以内，妊娠検査は治験薬初回投与前 7 日以内に実施し，その他のスクリーニング検査はポナチニブ初回投与前 21 日以内に実施した。試験スケジュール（AP24534-10-201 試験　治験実施計画書　8 項）で個別に特定された項目を除き，検査実施の許容期間を 3 日以内とした。各サイクル終了時（28 日目）の手順/臨床検査は，他に規定がない限り，次のサイクルの 1 日目に実施することとした。主要評価項目及び副次評価項目の評価のための検査については特に注意深く評価した。
投与終了時の手順は，最後のポナチニブ投与，若しくは同意撤回又は治験責任医師の判断による投与終了時のいずれか遅い日から 2 週間以内に実施した。追跡調査来院は，最後の治験薬投与後約 30 日（±7 日）に実施した。生存状況は最後のポナチニブの投与日，若しくは同意撤回又は治験責任医師が投与中止を決定した日のいずれか遅い日から 12</td></tr>
</table>

項目		内容
		週ごと（±2 週）に調査した。各被験者は，ポナチニブによる効果が継続している限り最後の被験者の投与への割付けから最大 96 ヵ月後まで投与継続した。
評価項目	有効性評価項目	主要評価項目： CP-CML 患者（コホート A 及び B）の主要評価項目は，12 ヵ月までの MCyR 率とした。MCyR 率は，治験薬初回投与後に CCyR 又は細胞遺伝学的部分奏効（PCyR）に到達した被験者の割合と定義した。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 MCyR 到達とみなした。 AP-CML 患者又は BP-CML/Ph+ ALL 患者（コホート C～F）の主要評価項目は，6 ヵ月までの MaHR 率とした。MaHR 率は，治験薬初回投与後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，かつ最初に CHR 又は NEL 基準に合致した 28 日以上経過後に再度 CHR 又は NEL に到達した被験者の割合と定義した。 副次評価項目： • CP-CML 患者（コホート A 及び B）：CHR 率, MCyR 率, 分子遺伝学的大奏効（MMR）率 • AP-CML 患者又は BP-CML/Ph+ ALL 患者（コホート C～F）： MCyR 率，MMR 率 • 全被験者：奏効到達期間，奏効持続期間，無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）
	安全性評価項目	有害事象の発現率，重症度及び種類，並びに理学的検査，バイタルサイン，臨床検査，心電図，心エコーの臨床的に重要な変化
	その他の評価項目	該当せず
統計手法	統計及び解析計画	(1) 解析対象集団 治療集団：コホート A～F のいずれかに割り当てられ，治験薬を 1 回以上投与された全被験者を含めた。ダイレクトシーケンスにより検出可能な T315I 変異が確認されなかった被験者及びダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容ではない被験者（イマチニブによる治療歴のみ有する被験者等）は治療集団（及び後述する per protocol 集団）から除外し，異なる集団として解析した。 Per Protocol Cytogenetic Population：治療集団のうち，ベースライン時に 20 個以上の分裂期細胞による細胞遺伝学的検査を実施した全被験者を含めた。ベースライン時に分裂期細胞が 20 個未満であった被験者，ベースライン時に CCyR に到達していた被験者及びベースラインの細胞遺伝学的検査を実施しなかった被験者は除外した。 Per Protocol Hematologic Population：治療集団に含まれ，コホート C～F に割り当てられた被験者のうち，ベースライン時に骨髄評価を実施し，骨髄芽球の割合を評価した全被験者を含めた。ベースライン時に MaHR に到達していた被験者及びベースラインの骨髄評価を実施しなかった被験者は除外した。 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された被験者を含めた。 (2) 解析手法 主要評価項目及び主要な副次的評価項目では，ベースラインの重要な潜在的予後因子による部分集団解析を実施した。年齢，性別，人種，ECOG PS，地理的地域，診断からの期間，変異状況，TKI による前治療の回数及びその他の疾患関連の予後因子による部分集団解析を計画した。（AP24534-10-201 試験 CSR　11.3.2.8 項を参照） 有効性の解析手法： 有効性主要評価項目 CP-CML 患者（コホート A 及び B）の主要評価項目は 12 ヵ月までの MCyR 率とした。MCyR 率は, 治験薬初回投与後に CCyR 又は MCyR に到達した被験者の割合と定義した。試験組み入れ時に PCyR に到達していた被験者は CCyR に到達した場合に MCyR 到達とみなした。 AP-CML 患者又は BP-CML/Ph+ ALL 患者（コホート C～F）の主要評価項目は 6 ヵ月までの MaHR 率とした。MaHR 率は，治験薬初回投与後に CHR 又は NEL に到達し，かつ最初に CHR 又は NEL 基準に合致した 28 日以上経過後に再度 CHR 又は NEL に到達し

項目		内容
		た被験者の割合と定義した。 有効性副次評価項目 CP-CML 患者（コホート A 及び B）の副次評価項目は以下とした。 • 血液学的奏効：CHR 率（最初に CHR 基準に合致してから 28 日以上経過後の全血球計算に基づき CHR が確認された被験者の割合と定義） • 細胞遺伝学的奏効：確定 MCyR 率（4 週間以上を隔てた連続した 2 時点で，試験組み入れ時に PCyR に到達していない被験者の場合は CCyR 又は PCyR に到達，試験組み入れ時に PCyR に到達していた被験者の場合は CCyR に到達した被験者の割合と定義） • 分子遺伝学的奏効：MMR 率（治験薬初回投与後に 1 回以上 MMR 基準に合致した被験者の割合と定義） AP-CML 患者又は BP-CML/Ph+ ALL 患者（コホート C～F）の副次評価項目は以下とした。 • 細胞遺伝学的奏効：CCyR 率，PCyR 率，確定 MCyR 率（定義は上述） • 分子遺伝学的奏効：MMR 率（定義は上述） 以下の有効性副次評価項目は，全コホートを対象に評価した。 奏効到達期間 奏効到達期間は，治験薬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。カプランマイヤー法による奏効到達期間の推定は，全被験者を対象とした算出及び奏効例のみを対象とした算出を行った。 奏効持続期間 奏効持続期間は，最初に奏効基準に合致してから病勢進行基準に合致するまで（病勢進行の定義は AP24534-10-201 試験 CSR　Appendix 16.1.1 Attachment A を参照）の期間と定義し，奏効基準に合致することが確認できた最終時点で打ち切りとした。奏効期間及び奏効持続の推定値は，カプランマイヤー法により週単位で算出した。 無増悪生存期間（PFS） PFS は，治験薬初回投与から病勢進行基準に合致するまで（病勢進行の定義は AP24534-10-201 試験 CSR　Appendix 16.1.1 Attachment A を参照）又は死亡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。 全生存期間（OS） OS は，治験薬初回投与から死亡までの期間と定義し，被験者の生存が確認できた最終時点で打ち切りとした。 安全性の解析手法： 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は，治験薬の投与後に新たに発現した事象若しくは重症度が悪化又は頻度が増加した事象で最終来院日までに発現した事象と定義した。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「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象とした。治験薬との関連のない有害事象は，治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された有害事象とした。 治験責任医師（又は治験分担医師）により電子症例報告書（eCRF）へ記入された報告事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.16.0 を用いて器官別大分類及び基本語に読み替えられた。器官別大分類及び基本語別の TEAE の発現例数及び発現率は，最悪重症度，治験薬との因果関係別に示した。有害事象の事象名は MedDRA/J ver.16.0 を用いて和訳した。 安全性データの表及び解析は，安全性解析対象集団全体，コホート別及び病期別（CP-CML，AP-CML，BP-CML/Ph+ ALL）に分類した。 血管閉塞性事象

項目		内容
		最初の解析では，第 I 相試験（データカットオフ日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び第 II 相試験（データカットオフ日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の統合安全性データに含まれる有害事象を，虚血性血管事象の Standardised MedDRA Query（SMQ）（心血管，脳血管，末梢血管に関する基本語のサブ SMQ）を用いて評価した。最初の解析時点では，虚血性血管事象を発現した被験者の大部分は既存のリスクファクターを有していたため，ポナチニブの役割は明らかにならなかった結論に至った。その後，本試験及びその他のポナチニブ臨床試験全体のデータが更新され，血管閉塞性事象の探索方法は拡充，改良され，静脈性事象を含む MedDRA 基本語が追加された。Ariad 社の現行の探索方法は，初期の分析から発展し，血管閉塞性疾患の原因に関連のある SMQ を使用し，より広範な基本語を含めることを試みている。この探索方法は，様々な動脈性及び静脈性事象を調べるためのツールとして使用されている。しかし，Ariad 社は動脈性事象と静脈性事象を区別すること，並びに動脈血管系に相違点がある可能性を考慮して動脈性事象を更に心血管系，脳血管系，末梢血管系に分類することが医学的に妥当であると判断した。 心不全関連事象 心不全関連事象について，臨床的に重要な心不全事象についてより意義のある解析を行うために，次の基本語をまとめて要約した：心不全，うっ血性心不全，心原性ショック，心肺不全，駆出率減少，左室機能不全，肺水腫，右室不全，右室機能不全，心室機能不全。
	症例数の設定根拠	初回投与後に被験者の T315I 変異状況を検査し，その検査結果から被験者を抵抗性/不耐容コホート（病期に基づきコホート A，C 又は E）又は T315I コホート（病期に基づきコホート B，D 又は F）に割り当てた。組み入れ及び割り当ては，T315I を有する被験者の相対的な割合及び T315I 検査スキーマに関連して実施された。 コホート A 及び B 本試験では，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 率は治療開始後に CCyR 又は PCyR に到達した被験者の割合と定義した。 主要評価項目である MCyR の最新のデータの主要解析は，各コホートに割り当てられた治療集団全体で得られた MCyR 率の両側 95%信頼区間（CI）を用いて実施した。複数の小規模な試験で，ダサチニブ又はニロチニブが無効であった被験者における第二世代 TKI 投与のデータが得られている（Garg et al, 2009; Giles et al, 2007; Quintas-Cardama et al, 2007）。これらの 3 試験の MCyR 率は，約 30%であった。 しかし，これらの試験では厳格な基準により選択された患者を対象としており，3 剤以上が無効であった患者は含まれていなかった。また，多くは奏効持続期間が短かった。したがって，本試験では，コホート A（CP-CML 患者，抵抗性/不耐容）の帰無仮説の MCyR 率（閾値奏効率）は 20%とし，対立仮説の MCyR 率は 35%とした。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%CI を得るためには，29 例以上の奏効例（CCyR 又は PCyR 達成）が必要であった。そのため，コホート A の被験者数を 100 例とした場合，帰無仮説の MCyR 率 20%と対立仮説の MCyR 率 35%を識別する検出力は 85%以上となった。また，本試験では奏効率 20%及び 40%を 98%以上の検出力で識別する（必要奏効例数 29 例），及び奏効率 30%及び 45%を 78%以上の検出力で識別する（必要奏効例数 40 例）ことも計画した。 コホートの被験者数を 100 例とした場合，正確な 95%CI の範囲の最大値は，MCyR 率を 20～35%の範囲と予測した場合に約 20%であった。コホート B（CP-CML 患者，T315I）の帰無仮説の MCyR 率（閾値奏効率）は 10%とし，対立仮説の MCyR 率を 35%とした。第二世代の薬剤投与時のデータ（Garg et al, 2009; Muller et al, 2009）から，これらの患者における MCyR 率は 10%未満であると予測した。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。そのため，コホート B の被験者数を 60 例とした場合，帰無仮説の MCyR 率 10%と対立仮説の MCyR 率 35%を識別する検出力は約 98%となった。コホートの被験者数 60 例では，正確な 95%CI の範囲の最大値は，MCyR 率を 10～35%の範囲と予測した場合に 25%であった。 コホート C～F 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

項目		内容
		で同様の考察に基づき設定した（Garg et al, 2009）。AP-CML 患者及び BP-CML/Ph+ ALL 患者の主要評価項目は MaHR とした。MaHR 率は，CHR 又は NEL に到達した被験者の割合と定義した。帰無仮説（閾値奏効率）の MaHR 率は 10%，対立仮説の MaHR 率は 30%と設定した。コホート C～F の各被験者数を 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 例とすると，帰無仮説の MaHR 率 10%と対立仮説の MaHR 率 30%を識別する検出力は約 89%となった。 T315I 変異患者に比べて抵抗性/不耐容患者は相対的に高い割合であることが予想されたため，T315I 変異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，E）を目標症例数を超えて組み入れる必要があった。治験実施計画書の Amendment 3.0 への改訂により，T315I コホートの目標症例数を達成するために 450 例の組み入れを可能とした。
治験責任医師		[redacted] 他
治験実施医療機関		[redacted] 他，全 68 医療機関（オーストラリア，ベルギー，カナダ，フランス，ドイツ，イタリア，オランダ，韓国，スペイン，スウェーデン，英国，米国）
公表文献		Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. N Engl J Med. 2013 Nov; 369 (19):1783-96.
治験期間		2010 年 9 月 21 日（最初の被験者の組み入れ日） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）
開発のフェーズ		第 II 相

CP-CML 患者並びに AP-CML 及び BP-CML 患者の試験スケジュールをそれぞれ表 2.7.6.13-2 及び表 2.7.6.13-3 に示す。

表 2.7.6.13-2　　CP-CML 患者における検査・観察スケジュール（AP24534-10-201 試験）

サイクル （1 サイクルは 28 日）	スクリーニング	サイクル 1				サイクル 2		サイクル 3			サイクル 4～13	サイクル 6，9，12 の終了時	サイクル 15，18，21，24，27，30，33，36，39 の終了時	サイクル 6 以降の各サイクル終了時
Day	-21 to 1[1]	1	8	15	22	1	15	1	15	28	1	28	28	28
手順 [a]														
同意取得 [2]	X													
内科及び外科的病歴及び人口統計学的特性 [3]	X													
白血病の診断及び過去の治療歴 [4]	X													
BCR-ABL 変異歴 [5]	X													
バイタルサイン [6]	X	X		X		X		X			X		X	X
肝脾腫大及び ECOG PS を含む理学的検査 [7]	X	X		X		X		X			X		X	X
全血球計算及び白血球分画 [8]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X
血清生化学検査，アミラーゼ，リパーゼ [9]	X	X		X		X	X	X	X		X		X	X
血清トリグリセリド [10]	X													
プロトロンビン時間/PTT[11]	X													
妊娠検査 [12]	X													
心電図 [13]	X					X				X				
心エコー[14]	X									X				
有害事象	継続して実施													
併用薬	継続して実施													

表 2.7.6.13-2　　CP-CML 患者における検査・観察スケジュール（AP24534-10-201 試験）（続き）

サイクル （1 サイクルは 28 日）	スクリーニング	サイクル 1				サイクル 2		サイクル 3			サイクル 4～13	サイクル 6，9，12 の終了時	サイクル 15，18，21，24，27，30，33，36，39 の終了時	サイクル 6 以降の各サイクル終了時
Day	**-21 to 1[1]**	**1**	**8**	**15**	**22**	**1**	**15**	**1**	**15**	**28**	**1**	**28**	**28**	**28**
有効性評価														
骨髄穿刺及び細胞遺伝学的奏効[15]	X									X		X	X[23]	X[23]
分子遺伝学的奏効[16]	X									X		X	X	X
追加の疾患評価[17]	X									X		X	X	X
変異解析														
T315I 変異のダイレクトシーケンスによる検出[18]	X													
探索的評価														
T315I のアレル特異的オリゴヌクレオチド[19]	X													
分子遺伝学的解析[20]	X									X		X	X	

CP=慢性期，CML=慢性骨髄性白血病，ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group，PS=performance status

a　1～23 の脚注は，表 2.7.6.13-3 の後に記載している

表 2.7.6.13-3　　AP-CML 患者及び BP-CML/Ph+ ALL 患者における試験スケジュール（AP24534-10-201 試験）

サイクル（1 サイクルは 28 日）	**スクリーニング**	**サイクル 1**					**サイクル 2**			**サイクル 3**			**サイクル 4～26**		**サイクル 4～24 の終了時**	**サイクル 6 以降の各サイクル及びサイクル 27，30，33，36，39 の終了時**
DAY	**-21 to 1[1]**	**1**	**8**	**15**	**22**	**28**	**1**	**15**	**28**	**1**	**15**	**28**	**1**	**15**	**28**	**28**
手順[a]																
同意取得[2]	X															
内科及び外科的病歴及び人口統計学的特性[3]	X															
白血病の診断及び過去の治療歴[4]	X															
BCR-ABL 変異歴[5]	X															
バイタルサイン[6]	X	X		X			X			X			X			X
肝脾腫大及び ECOG PS を含む理学的検査[7]	X	X		X			X			X			X			X
全血球計算及び白血球分画[8]	X	X	X	X	X		X	X		X	X		X	X		X
血清生化学検査，アミラーゼ，リパーゼ[9]	X	X		X			X	X		X			X			X
血清トリグリセリド[10]	X															
プロトロンビン時間/PTT[11]	X															
妊娠検査[12]	X															
心電図[13]	X						X					X				
心エコー[14]	X											X				
有害事象	継続して実施															
併用薬	継続して実施															

表 2.7.6.13-3　　AP-CML 患者及び BP-CML/Ph+ ALL 患者における試験スケジュール（AP24534-10-201 試験）（続き）

サイクル （1 サイクルは 28 日）	スクリーニング	サイクル 1					サイクル 2			サイクル 3			サイクル 4～26		サイクル 4～24 の終了時	サイクル 6 以降の各サイクル及びサイクル 27，30，33，36，39 の終了時
DAY	-21 to 1[1]	1	8	15	22	28	1	15	28	1	15	28	1	15	28	28
有効性評価																
骨髄穿刺及び細胞遺伝学的奏効[15]	X					X			X						X	X[24]
分子遺伝学的奏効[16]	X								X						X	X
追加の疾患評価[17]	X								X						X	X
変異解析																
T315I 変異のダイレクトシーケンスによる検出[18]	X															
探索的評価																
T315I のアレル特異的オリゴヌクレオチド[19]	X															
分子遺伝学的解析[20]	X								X						X	

ALL=急性リンパ性白血病, AP=移行期, CML=慢性骨髄性白血病, BP=急性転化期, Ph+=フィラデルフィア染色体陽性, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, PS=performance status

a　1～24 の脚注は，以下に記載している

表 2.7.6.13-2 及び表 2.7.6.13-3 の脚注

1　各患者の試験組み入れの適格性確認のためにスクリーニング検査及び手順を実施した。骨髄穿刺及び妊娠検査（それぞれ治験薬初回投与前 42 日以内及び 7 日以内に実施）を除き，すべての検査を治験薬初回投与前 21 日以内に実施することとした。サイクル 1 の 1 日目のポナチニブ初回投与までに臨床検査が複数回実施された場合，すべての検査結果が組み入れ基準で規定した範囲内でなければならないこととした。

2　患者の治療の一部である場合を除き，すべてのスクリーニング手順は文書による同意取得後に実施した。

3　人口統計学的特性及び内科及び外科的病歴を記録した。人口統計学的特性は，患者の年齢，性別，人種及び民族（地域の法律及び規制上可能である場合）とした。

4　白血病の初回診断時及びスクリーニング時の診断を記録した。前治療歴については，患者が受けた抗がん治療，治療を実施した日付，前治療における最良効果及び各治療が無効となった理由又は各治療に対する不耐容を調査した。造血幹細胞移植歴又は治験治療歴も記録した。

5　スクリーニング時に，過去又は現在の BCR-ABL 変異状況を記録した（スクリーニング時の BCR-ABL 変異検査については脚注 18 を参照）

6 バイタルサインには，体温，脈拍，呼吸数及び血圧（座位）を含めた。身長及び体重の測定はスクリーニング時のみ実施した。

7 スクリーニング時のすべての理学的検査は，サイクル 1 の 1 日目（治験薬初回投与前）に実施した。理学的検査の範囲は，患者の病歴及び基礎疾患と一致していることとした。その後の理学的検査は，各患者でみられた重要な所見を調べるための検査が実施された。ただし，スクリーニング時及びその後の理学的検査では，必ず肝脾腫大の検査を実施することとした。髄外病変を有する AP-CML，BP-CML 又は Ph+ ALL 患者では，スクリーニング時及びその後の理学的検査において髄外病変の評価を実施することとした。投与終了時検査の理学的検査では，すべての理学的検査を実施した。追跡調査の理学的検査では，重要な所見を調べるための検査が実施された。

8 全血球計算及び白血球分画は，末梢血中の総白血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，絶対好中球数並びに後骨髄球，前骨髄球及び骨髄芽球などの未熟細胞を含む各細胞種で報告された白血球分画分画と定義した。

9 血清生化学検査は，末梢血中のナトリウム，カリウム，クロール，重炭酸［又は全炭酸（CO_2）］，血中尿素窒素（又は尿素），血糖，アルブミン，クレアチニン，総ビリルビン（直接ビリルビン及び間接ビリルビン），アラニンアミノトランスフェラーゼ（AST），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アルカリホスファターゼ，マグネシウム，リン，カルシウム，アミラーゼ及びリパーゼとした。

10 スクリーニング時に空腹時又は非空腹時での血清トリグリセリドを測定した。非空腹時で組み入れ基準を満たさなかった場合には，適格性確認のために空腹時で再度検査することを可能とした。

11 プロトロンビン時間は，国際標準比（INR）又は秒で示された。

12 妊娠検査では，尿検査又は血清検査により β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-HCG）を検査した。妊娠の可能性がない女性［子宮摘出後，両側卵巣摘出後，閉経後（12 ヵ月以上無月経）］では妊娠検査は不要とした。治験薬投与前及び治験薬初回投与前 7 日以内の妊娠検査で陰性であることを必須とした。妊娠の可能性がある女性の場合，治験薬投与終了時に妊娠検査を実施することとした。

13 すべての心電図検査は 12 誘導で実施した。スクリーニング時の心電図検査は，治験薬初回投与前 21 日以内に実施することとした。QTc 間隔の算出には Fridericia 法を用い，スクリーニング時の QTcF 間隔は組み入れ基準で規定した正常範囲内でなければならないこととした。試験期間中に QTcF を延長させることが知られている薬剤を使用していた場合には，臨床的必要性に応じて追加の心電図モニタリングを実施した。

14 心エコーは 21 日間のスクリーニング期，サイクル 3 の終了時及び臨床的に必要な時期に実施することとした。試験期間中に異常がみられた場合のみ，治験薬投与終了時又は追跡調査来院時にも心エコーを実施することとした。

15 骨髄穿刺（オプションとして骨髄生検）は，治験薬初回投与前 42 日以内及びその後の規定評価時期（±7 日）に実施した。骨髄生検及び骨髄穿刺の結果は，被験者の有効性評価に必要な項目（AP24534-10-201 試験 CSR　Appendix 16.1.1 治験実施計画書 Attachment A を参照）について表で示した。骨髄検査には，細胞分裂期の細胞 20 個以上を用いた従来の分染法による細胞遺伝学的評価を必須とした。細胞分裂期の細胞が 20 個以上得られなかった場合，骨髄穿刺を繰り返した。

被験者の奏効状態にかかわらず，骨髄穿刺の実施時期は，CP-CML 患者ではサイクル 27 の終了時までの 3 ヵ月ごととし，AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者ではサイクル 1 及びサイクル 2 の終了時，サイクル 24 までの 2 ヵ月ごと並びにサイクル 27 の終了時とした。サイクル 27 の終了時以降の骨髄穿刺の実施時期は，CP-CML 患者については脚注 23，AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者については脚注 24 を参照のこと。

治験薬投与終了時検査が最後の骨髄穿刺から CP-CML 患者では 12 週間以上，AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者では 8 週間以上経過していた場合には，治験薬投与終了時検査でも骨髄穿刺を実施した。奏効に関する評価については，上で述べた通りとした。臨床的に必要である場合には，その他の時期にも骨髄穿刺及び骨髄生検を実施した。試験スケジュールで規定した，及び予定外の骨髄穿刺及び骨髄生検の結果はすべて eCRF に記録した。

16 分子遺伝学的奏効の評価（BCR-ABL 転写物の定量）は，CP-CML 患者及び AP-CML 患者では末梢血検体，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者では末梢血及び骨髄検体を用いて検査した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

17 髄外病変を有する被験者では，病態の全般的な評価のために適切な追加の疾患評価を実施した。髄外病変部位の評価は，適切な臨床検査又は手順によりスクリーニング時及びその後の疾患評価時期に実施した。

18 末梢血検体での BCR-ABL 変異検査は，本試験の組み入れに必須とした。スクリーニング時の BCR-ABL 変異の種類を記録するため，スクリーニング期間中に検体採取及び検体の提出を行った。この検体を用いて T315I 変異を有する被験者を特定し，その後のコホート割り当てに用いた。治験薬初回投与前に検体を中央検査機関に提出し，検査結果を得ることとした。追加の T315I 変異解析のために，追加の血液検体を採取し，保管した。

19 定量アレル特異的オリゴヌクレオチド法による末梢血の T315I 変異検査のために，スクリーニング時及び治験薬投与終了時検査に血液検体を採取した。本検査結果は患者の組み入れ評価には用いなかった。

20 分子遺伝学的解析のための末梢血検体を，ここに示す各評価時期に採取した。

21 治験薬投与終了時検査は，被験者の最後の治験薬投与日若しくは同意撤回又は治験責任医師が投与中止を決定した日のいずれか遅い日から 2 週間（14 日）以内に実施することとした。追跡調査来院は，最後の治験薬投与から 30 日（±7 日）以内に実施することとした。治験薬投与終了時検査及び追跡調査来院のいずれの時点の検査結果も，治験及び被験者の通常治療の一部として行われた検査から収集した。

22 生存調査は，被験者の最後の治験薬投与日，若しくは同意撤回又は治験責任医師が投与中止を決定した日のいずれか遅い日から 12 週間（±2 週間）ごとに実施し，最後の被験者の投与割付けから最大 96 ヵ月後まで継続した。生存調査では来院を必須とはせず，電話による調査を可とした。

23 サイクル 27 以降，CCyR に到達していない CP-CML 患者は 6 サイクルごとに骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価を継続した。サイクル 27 の骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価において CCyR 又は MMR が確認できた被験者では，MMR を喪失するまで又は BCR-ABL 転写物が試験期間中にみられた最低値から 10 倍以上増加するまでは，追加の骨髄穿刺は必要としなかった。サイクル 27 で，骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価後に CCyR に到達したが MMR に到達していない被験者では，BCR-ABL 転写物が試験期間中にみられた最低値から 10 倍以上増加するまでは，追加の骨髄穿刺は必要としなかった。いずれの場合も，BCR-ABL 転写物が 10 倍以上増加した場合には，骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価を実施することとした。

24 サイクル 27 以降，CCyR に到達していない AP-CML，BP-CML 及び Ph+ ALL 患者は，サイクル 39 までは 3 サイクルごと，それ以降は 6 サイクルごとに骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価を継続した。サイクル 27（又はそれ以降）の骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価において CCyR 又は MMR が確認できた被験者では，MMR を喪失するまで又は BCR-ABL 転写物が試験期間中にみられた最低値から 10 倍以上増加するまでは，追加の骨髄穿刺は必要としなかった。サイクル 27（又はそれ以降）の骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価後に，CCyR に到達したが MMR に到達していない被験者では，BCR-ABL 転写物が試験期間中にみられた最低値から 10 倍以上増加するまでは，追加の骨髄穿刺は必要としなかった。いずれの場合も，BCR-ABL 転写物が 10 倍以上増加した場合には，骨髄穿刺及び細胞遺伝学的評価を実施することとした。

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.13.1　症例の内訳

本試験に組み入れられた 449 例の被験者の内訳を表 2.7.6.13-4 に示す。

データカットオフ時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で，172 例（38.3%）が投与を継続していた。被験者全体の追跡調査期間の中央値（範囲）は 27.9 ヵ月（0.07 ヵ月～39.5 ヵ月）であった（AP24534-10-201 試験 CSR　Table 14.1.1.1）。

データカットオフ時点までに，277 例（61.7%）が投与中止となった。投与中止理由を表 2.7.6.13-4 に示す。死亡により投与中止となったのは 20 例であった。データカットオフ時点までに，143 例が死亡した（生存の追跡調査期間中の死亡を含む）（AP24534-10-201 試験 CSR　Table 14.1.1.1）。

表 2.7.6.13-4　　患者の内訳（AP24534-10-201 試験）

	Total Safety Population N=449 n (%)
Safety population	449[a] (100.0)
Ongoing treatment	172 (38.3)
Discontinued treatment	277 (61.7)
Primary Reason for Discontinuation of Treatment	
Progressive disease	95 (21.2)
Adverse event	68 (15.1)
Related to study drug	49 (10.9)
Death[b]	20 (4.5)
Withdrawal by subject	31 (6.9)
Other[c]	25 (5.6)
Lack of efficacy	24 (5.3)
Physician decision	11 (2.4)
Noncompliance with study drug	1 (<1)

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.1.1.1, Listings 16.4.3.3, 16.5.1, and 16.4.3.8.2.　Data extraction date: [redacted]＞

a　Includes 5 non‑cohort assigned patients. None of these patients discontinued.

b　At the time of analysis, there were a total of 143 deaths reported at any time, including those reported during survival follow‑up.

c　Twenty patients were discontinued in anticipation of undergoing a transplant; 1 patient was discontinued with a reported reason of "no response."

治療集団は，コホート A～F に割り当てられ，ポナチニブを 1 回以上投与された 444 例であった。病期別の内訳は，CP-CML が 267 例（抵抗性/不耐容コホート A：203 例，T315I コホート B：64 例），AP-CML が 83 例（抵抗性/不耐容コホート C：65 例，T315I コホート D：18 例），BP-CML/Ph+ ALL が 94 例（抵抗性/不耐容コホート E：48 例，T315I コホート F：46 例）であった。イマチニブによる治療歴を有していたが，ダイレクトシーケンスにより T315I 変異が検出されず，かつダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容ではなかった 5 例は，治療集団及び Per Protocol 集団には含まれず，別の集団として解析された。

安全性解析対象集団は，ポナチニブを 1 回以上投与された全 449 例であった。病期別の内訳は，CP-CML が 270 例（抵抗性/不耐容コホート A：203 例，T315I コホート B：64 例，割り当てなし：

3 例），AP-CML が 85 例（抵抗性/不耐容コホート C：65 例，T315I コホート D：18 例，割り当てなし：2 例），BP-CML/Ph+ ALL が 94 例（抵抗性/不耐容コホート E：48 例，T315I コホート F：46 例）であった。安全性解析対象集団には，イマチニブによる治療歴及び T315I 変異を有するが，中央検査機関で T315I 変異が検出されなかったためコホートに割り当てられなかった 5 例（CP-CML 3 例，AP-CML 2 例）も含まれた。

2.7.6.13.2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

コホートに割り当てられなかった 5 例を含む安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.13-5 に示す。年齢の中央値（範囲）は 59 歳（18～94 歳）であり，男性の割合は 53.0%であった。

米国/カナダ（45.9%）及び欧州/オーストラリア（44.3%）の被験者数は同程度であり，その他の被験者はアジア（9.8%）の被験者であった。多くの被験者の ECOG PS は，0（59.5%）又は 1（32.7%）であった。初回診断からポナチニブの初回投与までの期間の中央値は 6.09 年（範囲：0.33～28.47 年）であり，5 年以内の被験者の割合は 43.9%，10 年以上の被験者の割合は 30.7%であった。

表 2.7.6.13-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）

Parameter	CP-CML N=270[a] n (%)	AP-CML N=85[a] n (%)	BP-CML/Ph+ ALL N=94 n (%)	Total Safety Population N=449[a] n (%)
Age				
Median, years (min-max)	60.0 (18-94)	60.0 (23-82)	54.0 (18-80)	59.0 (18-94)
18-44 years	54 (20.0)	21 (24.7)	33 (35.1)	108 (24.1)
45-64 years	115 (42.6)	37 (43.5)	34 (36.2)	186 (41.4)
≥65 years	101 (37.4)	27 (31.8)	27 (28.7)	155 (34.5)
Gender				
Male	144 (53.3)	37 (43.5)	57 (60.6)	238 (53.0)
Female	126 (46.7)	48 (56.5)	37 (39.4)	211 (47.0)
Race				
American Indian or Alaska Native	1 (0.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
Asian	32 (11.9)	12 (14.1)	15 (16.0)	59 (13.1)
Black or African American	11 (4.1)	12 (14.1)	2 (2.1)	25 (5.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	218 (80.7)	57 (67.1)	77 (81.9)	352 (78.4)
Unknown	6 (2.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	8 (1.8)
Other	2 (0.7)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
Weight (kg)				
Mean (SD)	79.7 (19.22)	75.6 (17.84)	71.4 (17.68)	77.2 (18.91)
Median	76.2	72	68.9	74.7
Min, Max	42, 174.5	43.8, 146.7	40, 118	40, 174.5
Time Since Diagnosis				
Median time since diagnosis to first dose, years (min-max)	7.03 (0.45-27.43)	6.95 (0.33-28.47)	2.28 (0.46-27.21)	6.09 (0.33-28.47)
0 to <5 years	106 (39.3)	29 (34.1)	62 (66.0)	197 (43.9)
5 to <10 years	72 (26.7)	24 (28.2)	18 (19.1)	114 (25.4)
≥10 years	92 (34.1)	32 (37.6)	14 (14.9)	138 (30.7)
Number of Prior TKIs (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib)				
Median number of prior TKIs (min-max)	3.0 (1-5)	3.0 (1-5)	3.0 (1-4)	3.0 (1-5)
1	18 (6.7)	5 (5.9)	8 (8.5)	31 (6.9)
2	91 (33.7)	29 (34.1)	36 (38.3)	156 (34.7)
≥3	161 (59.6)	51 (60.0)	50 (53.2)	262 (58.4)
Intolerant to Prior Dasatinib or Nilotinib				
Intolerant only to either dasatinib or nilotinib	40 (14.8)	6 (7.1)	4 (4.3)	50 (11.1)
Not specified as resistant or intolerant by investigator	16 (5.9)	5 (5.9)	4 (4.3)	25 (5.6)

表 2.7.6.13-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

Parameter	CP-CML N=270[a] n (%)	AP-CML N=85[a] n (%)	BP-CML/Ph+ ALL N=94 n (%)	Total Safety Population N=449[a] n (%)
Best Response to Most Recent Dasatinib or Nilotinib				
Molecular Response				
CMR	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (2.1)	4 (0.9)
MMR	6 (2.2)	2 (2.4)	4 (4.3)	12 (2.7)
Cytogenetic Response				
CCyR	33 (12.2)	7 (8.2)	6 (6.4)	46 (10.2)
PCyR	25 (9.3)	3 (3.5)	3 (3.2)	31 (6.9)
Less than PCyR	37 (13.7)	11 (12.9)	1 (1.1)	49 (10.9)
Hematologic Response				
MaHR (AP, BP, Ph+ ALL)	1 (0.4)	5 (5.9)	7 (7.4)	13 (2.9)
CHR (CP)	64 (23.7)	16 (18.8)	1 (1.1)	81 (18.0)
ECOG				
0	189 (70.0)	47 (55.3)	31 (33.0)	267 (59.5)
1	77 (28.5)	31 (36.5)	39 (41.5)	147 (32.7)
2	4 (1.5)	7 (8.2)	23 (24.5)	34 (7.6)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.2)

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.1.4.1 Data extraction date: [redacted] ＞

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

a Includes 5 non‑cohort assigned patients. None of these patients discontinued.

2.7.6.13.3　結果の要約

2.7.6.13.3.1 有効性

(1)　主要評価項目

治療集団におけるデータカットオフ時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の有効性主要評価項目の結果をコホート別に表 2.7.6.13-6 に示す。

(a)　コホート別の主要評価項目の主要解析（12 ヵ月までの MCyR 率及び 6 ヵ月までの MaHR 率）

6 コホートすべてで，事前に規定した統計学的基準を満たし，主要評価項目の奏効率の 95%CI から，治験実施計画書第 4 版及び解析計画書で事前に規定した帰無仮説（閾値奏効率）は棄却された（AP24534-10-201 試験 CSR　9.7.2 項）。コホート A 及び B（CP-CML 患者）並びにコホート C 及び D（AP-CML 患者）では，95%CI の下限が事前に規定した奏効率（CP-CML：35%，進行期：30%）を上回り，対立仮説（期待奏効率）は棄却された。これらのコホートのうち，コホート A，B 及び C は，最も被験者数が多い 3 コホートであった。その他のコホートでは，95%CI は事前に規定した期待奏効率の範囲内であった。

i)　CP-CML 患者の主要評価項目：細胞遺伝学的奏効

治療集団における CP-CML 患者の主要評価項目である 12 ヵ月までの MCyR 率を表 2.7.6.13-6 に示す。

データカットオフ時点［CP-CML 患者の追跡調査期間の中央値（範囲）は 30.1 ヵ月（0.1～39.3 ヵ月）］の CP-CML 患者全体の MCyR 率は 55.8%であった。コホート別の MCyR 率は，コホート A（抵抗性/不耐容 CP-CML）が 51.2%，コホート B（T315I CP-CML）が 70.3%であった。CP-CML 患者全体で，12 ヵ月までの CCyR 率は 46.4%（コホート A：40.4%，コホート B：65.6%，AP24534-10-201 試験 CSR　Table 14.2.4.1）であった。本解析では，試験組み入れ時に PCyR に到達していた被験者は CCyR に到達した場合に MCyR 到達とみなした。

ii)　AP-CML 患者及び BP-CML/Ph+ ALL 患者の主要評価項目：血液学的奏効

AP-CML

治療集団における AP-CML 患者の主要評価項目である 6 ヵ月までの MaHR 率を表 2.7.6.13-6 に示す。

データカットオフ時点［AP-CML 患者の追跡調査期間の中央値（範囲）は 27.9 ヵ月（3.6～39.5 ヵ月）］の AP-CML 患者全体の MaHR 率は 56.6%であった。コホート別の MaHR 率は，コホート C（抵抗性/不耐容 AP-CML）が 56.9%，コホート D（T315I AP-CML）が 55.6%であった。

BP-CML/Ph+ ALL

治療集団における BP-CML/Ph+ ALL 患者の主要評価項目である 6 ヵ月までの MaHR 率を表 2.7.6.13-6 に示す。

データカットオフ時点［BP-CML/Ph+ ALL 患者の追跡調査期間の中央値（範囲）は 6.0 ヵ月（0.07～35.2 ヵ月）］の BP-CML/Ph+ ALL 患者全体の MaHR 率は 34.0%であった。コホート別の MaHR 率は，コホート E（抵抗性/不耐容 BP-CML/Ph+ ALL）が 35.4%，コホート F（T315I BP-CML/Ph+ ALL）が 32.6%であった。

BP-CML 患者及び Ph+ ALL 患者の単独での結果

事後解析として，コホート E 及び F の MaHR 率を病期別（BP-CML 及び Ph+ ALL）に解析した。解析結果を AP24534-10-201 試験 CSR Table 14.2.4.1.2 に示す。奏効率は，BP-CML 患者に比べて Ph+ ALL 患者でやや高かった。BP-CML 患者及び Ph+ ALL 患者の 95%CI は重なっていた。

表 2.7.6.13-6　　コホート別の主要評価項目（治療集団，AP24534-10-201 試験）

	CP-CML		AP-CML		BP-CML/Ph+ ALL	
	MCyR[a]		MaHR[b]		MaHR[b]	
Primary Endpoint	**Response n/N (%)**	**95% CI**	**Response n/N (%)**	**95% CI**	**Response n/N (%)**	**95% CI**
R/I	104/203 (51.2)	44.1 - 58.3	37/65 (56.9)	44.0 - 69.2	17/48 (35.4)	22.2 - 50.5
T315I	45/64 (70.3)	57.6 - 81.1	10/18 (55.6)	30.8 - 78.5	15/46 (32.6)	19.5 - 48.0
Total	149/267 (55.8)	49.6 - 61.9	47/83 (56.6)	45.3 - 67.5	32/94 (34.0)	24.6 - 44.5

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.2.4.1.　Database cutoff date [redacted] ＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CBC=complete blood count, CI=confidence interval, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, MaHR=major hematologic response, MCyR=major cytogenetic response, Ph+=Philadelphia chromosome positive, R/I=resistant or intolerant.

a Patients entering the trial in PCyR must have achieved a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

b MaHR must have been confirmed by a CBC with differential at least 28 days after the initial criteria were met. Patients who entered the trial in MaHR were analyzed as non responders, and patients for whom baseline bone marrow blasts could not be determined were analyzed as non responders.

(2) 副次的評価項目

(a) 奏効の概要

病期及びコホート別の細胞遺伝学的，血液学的及び分子遺伝学的奏効率を表 2.7.6.13-7 に示す。

i) 分子遺伝学的大奏効（MMR）

CP-CML 患者全体（コホート A 及び B）の MMR 率は 38.2%であり，MR4.5 率は 19.9%（53 例）であった。AP-CML 患者全体（コホート C 及び D）の MMR 率は 20.5%であり，MR4.5 率は 6.0%（5 例）であった。BP-CML/Ph+ ALL 患者全体（コホート E 及び F）の MMR 率は 11.7%であり，MR4.5 率は 3.2%（3 例）であった。

表 2.7.6.13-7　　病期別の奏効率（治療集団，AP24534-10-201 試験）

	Disease Stage		
Response	**CP-CML N=267 n/N (%)**	**AP-CML N=83 n/N (%)**	**BP-CML/Ph+ ALL N=94 n/N (%)**
Response at Any Time			
MCyR[b]	158 (59.2)	41 (49.4)	29 (30.9)
CCyR	142 (53.2)	25 (30.1)	23 (24.5)
PCyR	16 (6.0)	16 (19.3)	6 (6.4)
MaHR[a]	N/A	51 (61.4)	32 (34.0)
Molecular Response[c]			
MMR[c] rate	102 (38.2)	17 (20.5)	11 (11.7)
MR4	68 (25.5)	5 (6.0)	7 (7.4)
MR4.5	53 (19.9)	5 (6.0)	3 (3.2)

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.2.7.3, Table 14.2.4.1.5, Table 14.2.7.1.2, and Table 14.2.7.1. Database cutoff date [redacted].＞

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

a In the analysis of MaHR, patients for whom baseline bone marrow blasts could not be determined were analyzed as non responders. Patients with advanced phase disease who entered the trial in MaHR were analyzed as non responders.

b Patients entering the trial in PCyR must have achieved a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

c MMR measured in peripheral blood. Patients for whom a valid baseline assessment was missing or who met the criteria for molecular response at baseline were analyzed as non responders.

ii) 奏効到達期間

CP-CML 患者の奏効到達期間を表 2.7.6.13-8 に示す。

データカットオフ時点の CP-CML 患者の MCyR 到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は 84 日（49～343 日）であり，MMR 到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は 168 日（55～965 日）であった。

表 2.7.6.13-8　CP-CML 患者における奏効到達期間（治療集団，AP24534-10-201 試験）

		CP-CML, n (%)		
		Total N=267	**R/I N=203**	**T315I N=64**
Hematologic Response	CHR rate, n (%)[a]	250 (93.6)	192 (94.6)	58 (90.6)
	Median time to CHR[b], days (min-max)	13.0 (1-417)	13.0 (1-417)	10.0 (4-98)
Cytogenetic Response	MCyR, n (%)[c]	149 (55.8)	104 (51.2)	45 (70.3)
	Median time to MCyR[b], days (min-max)	84.0 (49-343)	85.0 (56-343)	84.0 (49-333)
Molecular Response	MMR, n (%)[d]	102 (38.2)	65 (32.0)	37 (57.8)
	Median time to MMR[b], days (min-max)	168.0 (55-965)	168.0 (55-965)	167.0 (81-756)

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.2.4.1 and Table 14.2.7.1. 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, R/I=resistant or intolerant.

a In the analysis of hematologic response, patients for whom baseline bone marrow blasts could not be determined were analyzed as non responders. CP-CML patients who entered the study in CHR and continued to meet criteria for CHR on study were analyzed as responders.

b Median time to response for responders only.

c Patients entering the study in PCyR must have achieved a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

d Measured in peripheral blood. Patients for whom a valid baseline MMR assessment was missing or who met the criteria for MMR at baseline were analyzed as non responders.

AP-CML 患者の奏効到達期間を表 2.7.6.13-9 に示す。

データカットオフ時点の AP-CML 患者の MaHR 到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は 21 日（12～176 日），MCyR 到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は 111.5 日（25～295 日），MMR 到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は 336 日（55～925 日）であった。

表 2.7.6.13-9　　AP-CML 患者における奏効到達期間（治療集団，AP24534-10-201 試験）

		AP-CML, n (%)		
		Total N=83	**R/I N=65**	**T315I N=18**
Hematologic Response	MaHR rate, n (%)[a, b]	47 (56.6)	37 (56.9)	10 (55.6)
	Median time to MaHR, days (min-max)[c]	21.0 (12-176)	21.0 (12-112)	20.5 (14-176)
Cytogenetic Response	MCyR rate, n (%)[d]	32 (38.6)	22 (33.8)	10 (55.6)
	Median time to MCyR, days (min-max)[c]	111.5 (25-295)	113.5 (26-280)	83.0 (25-295)
Molecular Response	MMR rate, n (%)[e]	17 (20.5)	11 (16.9)	6 (33.3)
	Median time to MMR, days (min-max)[c]	336.0 (55-925)	338.0 (55-671)	335.5 (107-925)

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

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

a MaHR must have been confirmed by a CBC with differential at least 28 days after the initial criteria were met.

b Patients who entered the study in MaHR were analyzed as non responders, and patients for whom baseline bone marrow blasts could not be determined were also analyzed as non responders.

c Median time to response for responders only.

d Patients entering the study in PCyR must have achieved a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

e Measured in peripheral blood. Patients for whom a valid baseline MMR assessment was missing or who met the criteria for MMR at baseline were analyzed as non responders.

BP-CML/Ph+ ALL 患者の奏効到達期間を表 2.7.6.13-10 に示す。

データカットオフ時点の BP-CML/Ph+ ALL 患者の MaHR 到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は 26.0 日（11～168 日）であり，MCyR 到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は 55 日（27～168 日），MMR 到達期間（奏効例のみ）の中央値（範囲）は 56 日（54～113 日）であった。

表 2.7.6.13-10　BP-CML/Ph+ ALL 患者における奏効到達期間（治療集団，AP24534-10-201 試験）

		BP-CML/Ph+ ALL, n (%)		
		Total N=94	**R/I N=48**	**T315I N=46**
Hematologic Response	MaHR rate, n (%)[a, b]	32 (34.0)	17 (35.4)	15 (32.6)
	Median time to MaHR, days (min-max)[c]	26.0 (11-168)	28.0 (14-168)	24.0 (11-57)
Cytogenetic Response	MCyR rate, n (%)[d]	29 (30.9)	13 (27.1)	16 (34.8)
	Median time to MCyR, days (min-max)[c]	55 (27-168)	28.0 (28-168)	56.0 (27-112)
Molecular Response	MMR rate, n (%)[e]	11 (11.7)	9 (18.8)	2 (4.3)
	Median time to MMR, days (min-max)[c]	56 (54-113)	56.0 (54-113)	63.0 (59-67)

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

ALL=acute lymphoblastic leukemia, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, MaHR=major hematologic response, max=maximum, MCyR=major cytogenetic response, min=minimum, MMR=major molecular response, Ph+=Philadelphia chromosome positive, R/I=resistant or intolerant.

a MaHR must have been confirmed by a CBC with differential at least 28 days after the initial criteria were met.

b Patients who entered the study in MaHR were analyzed as non responders, and patients for whom baseline bone marrow blasts could not be determined were also analyzed as non responders.

c Median time to response for responders only.

d Patients entering the study in PCyR must have achieved a CCyR in order to be considered as meeting the criteria for MCyR.

e Measured in peripheral blood.　Patients for whom a valid baseline MMR assessment was missing or who met the criteria for MMR at baseline were analyzed as non responders.

iii)　奏効持続期間

CP-CML 患者全体，コホート A（抵抗性/不耐容 CP-CML）及びコホート B（T315I CP-CML）の奏効持続期間を表 2.7.6.13-11 に示す。

CP-CML 患者全体（149 例）の MCyR 持続期間の範囲は 0.1～121.0 週であった（中央値には達していない）。MCyR を維持している被験者の割合は 52 週目までで 90.2%，104 週目までで 86.9%であった。

CP-CML 患者全体（102 例）の MMR 持続期間の範囲は 0.1～145.1 週であった（中央値には達していない）。MMR を維持している被験者の割合は，52 週目までで 74.0%，104 週目までで 66.3%であった。全体として，解析時点で奏効を維持できなかった被験者は少数であった。

表 2.7.6.13-11　CP-CML 患者における奏効持続期間（治療集団，AP24534-10-201 試験）

	CP-CML		
	Overall N=444	**R/I N=203**	**T351I N=64**
Hematologic Response			
Duration of CHR			
N	250	192	58
Patients with events, n (%)	71 (28.4)	58 (30.2)	13 (22.4)
Patients censored, n (%)	179 (71.6)	134 (69.8)	45 (77.6)
Median, days (95% CI)	N/R	N/R	N/R
Range, days (min-max)	33-1082	36-1079	33-1082
Probability of remaining in response after 12 months, %	82.2 (76.5, 86.6)	81.1 (74.5, 86.2)	85.7 (73.5, 92.6)
Probability of remaining in response after 24 months, %	70.6 (64.1, 76.2)	68.7 (61.1, 75.2)	77.3 (63.3, 86.5)
Cytogenetic Response			
Duration of MCyR			
N	149	104	45
Patients with events, n (%)	15 (10.1)	14 (13.5)	1 (2.2)
Patients censored, n (%)	134 (89.9)	90 (86.5)	44 (97.8)
Median, days (95% CI)	N/R	N/R	N/R
Range, days (min-max)	1-847	1-847	1-845
Probability of remaining in response after 12 months, %	90.2 (83.7, 94.2)	86.1 (77.3, 91.7)	100.0 (100.0, 100.0)
Probability of remaining in response after 24 months, %	86.9 (78.2, 92.2)	84.3 (74.8, 90.5)	93.3 (61.3, 99.0)
Molecular Response			
Duration of MMR			
N	102	65	37
Patients with events, n (%)	32 (31.4)	23 (35.4)	9 (24.3)
Patients censored, n (%)	70 (68.6)	42 (64.6)	28 (75.7)
Median, days (95% CI)	N/R	N/R	N/R
Range, days (min – max)	1[a] - 1016	78 - 1016	1[a] - 1007
Probability of remaining in response after 12 months, %	74.0 (64.0, 81.6)	67.7 (54.5, 77.9)	85.4 (68.4, 93.7)
Probability of remaining in response after 24 months, %	66.3 (55.4, 75.1)	64.0 (50.5, 74.7)	70.1 (49.7, 83.5)

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.2.5.1.1, Table 14.2.5.1.2.1, and Table 14.2.5.1.3 Data extraction date: [redacted] ＞

CHR=complete hematologic response, CI=confidence interval, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, max=maximum, MCyR=major cytogenetic response, min=minimum, MMR= major molecular response, N/A=not available, N/R=not reached, R/I=resistant or intolerant.

Note: The median of the duration of response and 95% confidence intervals are calculated using the Kaplan Meier method. Patients who did not demonstrate progression or loss of response were censored at the last response assessment date.

a 1-day duration indicates patient had one assessment at which criteria for response were met, and no further molecular response assessments were conducted.

AP-CML 患者全体，コホート C（抵抗性/不耐容 AP-CML）及びコホート D（T315I AP-CML）

の奏効持続期間を表 2.7.6.13-12 に示す。

AP-CML 患者全体（47 例）の MaHR 持続期間の中央値（範囲）は 56.0 週（5.0～153.3 週）であった。MaHR を維持している被験者の割合は，52 週目までで 51.03%，104 週目までで 29.0%であった。

表 2.7.6.13-12　AP-CML 患者における奏効持続期間（治療集団，AP24534-10-201 試験）

	AP-CML		
	Overall N=83	**R/I N=65**	**T351I N=18**
Hematologic Response			
Duration of MaHR			
N	47	37	10
Patients with events, n (%)	33 (70.2)	27 (73.0)	6 (60.0)
Patients censored, n (%)	14 (29.8)	10 (27.0)	4 (40.0)
Median, days (95% CI)	392.0 (252.0, 605.0)	360.0 (252.0, 538.0)	732.0 (42.0, 940.0)
Range, days (min-max)	35-1073	35-1073	42-940
Probability of remaining in response after 6 months, %	73.8 (58.5, 84.2)	77.5 (60.0, 88.1)	60.0 (25.3, 82.7)
Probability of remaining in response after 12 months, %	51.0 (35.6, 64.5)	48.1 (30.8, 63.5)	60.0 (25.3, 82.7)
Probability of remaining in response after 24 months, %	29.0 (16.2, 43.1)	22.6 (10.0, 38.3)	50.0 (18.4, 75.3)
Cytogenetic Response			
Duration of MCyR			
N	32	22	10
Patients with events, n (%)	11 (34.4)	7 (31.8)	4 (40.0)
Patients censored, n (%)	21 (65.6)	15 (68.2)	6 (60.0)
Median, days (95% CI)	728.0 (553.0, 728.0)	N/R	728.0 (28.0, 728.0)
Range, days (min-max)	1-728	1-727	28-728
Probability of remaining in response after 6 months, %	73.6 (54.1, 85.9)	75.6 (50.8, 89.1)	70.0 (32.9, 89.2)
Probability of remaining in response after 12 months, %	70.1 (50.3, 83.2)	70.2 (45.1, 85.4)	70.0 (32.9, 89.2)
Probability of remaining in response after 24 months, %	0.0	N/A	0.0
Molecular Response			
Duration of MMR			
N	17	11	6
Patients with events, n (%)	9 (52.9)	5 (45.5)	4 (66.7)
Patients censored, n (%)	8 (47.1)	6 (54.5)	2 (33.3)
Median, days (95% CI)	530.0 (112.0, -)	560.0 (56.0, -)	222.0 (112.0, -)
Range, days (min-max)	1[a]-812	1[a]-812	1[a]-646
Probability of remaining in response after 6 months, %	73.3 (43.6, 89.1)	80.0 (40.9, 94.6)	60.0 (12.6, 88.2)
Probability of remaining in response after 12 months, %	51.9 (24.5, 73.6)	57.1 (21.7, 81.5)	40.0 (5.2, 75.3)
Probability of remaining in response after 24 months, %	34.6 (11.5, 59.3)	42.9 (11.4, 71.8)	N/A

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.2.5.1.1, Table 14.2.5.1.3, and Table 14.2.5.1.2.1. Data extraction date: [redacted]＞

AP=accelerated phase, CI=confidence interval, CML=chronic myeloid leukemia, MaHR=major hematologic response,

max=maximum, MCyR=major cytogenetic response, min=minimum, MMR=major molecular response, N/A=not available, N/R=not reached, R/I=resistant or intolerant.

Note: The median of the duration of response and 95% confidence intervals are calculated using the Kaplan Meier method. Patients who did not demonstrate progression or loss of response were censored at the last response assessment date.

a 1-day duration indicates patient had one assessment at which criteria for response were met, and no further molecular response assessments were conducted.

BP-CML/Ph+ ALL 患者全体，コホート E（抵抗性/不耐容 BP-CML/Ph+ ALL）及びコホート F（T315I BP-CML/Ph+ ALL）の MaHR 持続期間を表 2.7.6.13-13 に示す。

BP-CML/Ph+ ALL 患者全体（32 例）の MaHR 持続期間の中央値（範囲）は 18.0 週（7.7～136.1 週）であった。MaHR を維持している被験者の割合は，52 週目までで 25.96%，104 週目までで 12.98%であった。

表 2.7.6.13-13　BP-CML/Ph+ ALL 患者における MaHR 持続期間（治療集団，AP24534-10-201 試験）

	BP-CML/Ph+ ALL		
	Overall N=94	**R/I N=48**	**T351I N=46**
Duration of MaHR			
N	32	17	15
Patients with events, n (%)	27 (84.4)	13 (76.5)	14 (93.3)
Patients censored, n (%)	5 (15.6)	4 (23.5)	1 (6.7)
Median, days (95% CI)	126.0 (84.0, 196.0)	196.0 (81.0, 595.0)	108.0 (67.0, 142.0)
Range, days (min-max)	54-953	54-953	54-704
Probability of remaining in response after 6 months, %	38.9 (22.2, 55.4)	58.8 (32.5, 77.8)	14.4 (2.4, 36.9)
Probability of remaining in response after 12 months, %	26.0 (12.3, 42.0)	35.3 (14.5, 57.0)	14.4 (2.4, 36.9)
Probability of remaining in response after 24 months, %	13.0 (4.1, 27.1)	23.5 (7.3, 44.9)	N/A

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.2.5.1.2.1. Data extraction date: [redacted]＞

ALL=acute lymphoid leukemia, BP=blast phase, CI=confidence interval, CML=chronic myeloid leukemia, max=maximum, MCyR=major cytogenetic response, min=minimum, MMR=major molecular response, N/A=not available, N/R=not reached, Ph+=Philadelphia chromosome positive, R/I=resistant or intolerant.

Note: The median of the duration of response and 95% confidence intervals were calculated using the Kaplan Meier method. Patients who did not demonstrate progression or loss of response were censored at the last response assessment date.

(b)　無増悪生存期間

CP-CML 患者全体及びコホート A（抵抗性/不耐容 CP-CML）の PFS の中央値（範囲）は 145 週（0.1～156 週）であった。コホート B（T315I CP-CML）では，中央値に達しなかった。CP-CML 患者全体（267 例）の無増悪生存率は，26 週目で 90.5%，52 週目で 80.3%，104 週目で 66.7%であった。コホート A 及びコホート B の無増悪生存率は，26 週目ではそれぞれ 91.3%及び 88.1%，52 週目ではそれぞれ 79.6%及び 82.6%，104 週目ではそれぞれ 65.1%及び 71.9%であった。

AP-CML 患者全体（83 例）の PFS の中央値（範囲）は 64.0 週（6.0～156.1 週）であり，無増悪生存率は 26 週目で 81.7%，52 週目で 57.5%，104 週目で 39.2%であった。コホート C（抵抗性/不耐容 AP-CML）及びコホート D（T315I AP-CML）の無増悪生存率は，26 週目ではそれぞ

れ 82.9%及び 77.4%，52 週目ではそれぞれ 56.7%及び 59.5%，104 週目ではそれぞれ 34.9%及び 53.6%であった。

BP-CML/Ph+ ALL 患者（94 例）の PFS の中央値（範囲）は 13.0 週（0.4～144.1 週）であり，無増悪生存率は 26 週目で 27.8%，52 週目で 15.1%，104 週目で 7.0%であった。コホート E（抵抗性/不耐容 BP-CML/Ph+ ALL）及びコホート F（T315I BP-CML/Ph+ ALL）の無増悪生存率は，26 週目ではそれぞれ 35.9%及び 19.2%，52 週目ではそれぞれ 20.2%及び 9.6%，104 週目ではそれぞれ 9.0%及び 4.8%であった。

(c) 全生存期間

CP-CML 患者全体並びにコホート A（抵抗性/不耐容 CP-CML）及びコホート B（T315I CP-CML）の OS は，中央値に達しなかった。CP-CML 患者全体（267 例）の全生存率は，52 週時点で 94.0%，104 週時点で 86.0%であった。コホート A 及びコホート B の全生存率は，52 週時点ではそれぞれ 94.8%及び 91.7%，104 週目ではそれぞれ 87.5%及び 81.5%であった。

AP-CML 患者全体並びにコホート C（抵抗性/不耐容 AP-CML）及びコホート D（T315I AP-CML）の OS は，中央値に達しなかった。AP-CML 患者全体（83 例）の全生存率は，26 週時点で 96.3%，52 週時点で 83.9%，104 週時点で 72.1%であった。コホート C 及びコホート D の全生存率は，26 週時点ではそれぞれ 95.4%及び 100%，52 週時点ではそれぞれ 87.6%及び 68.8%，104 週時点ではそれぞれ 72.7%及び 68.8%であった。

BP-CML/Ph+ ALL 患者全体（94 例）の OS の中央値（範囲）は 29.9 週（0.4～152.9 週）であった。BP-CML/Ph+ ALL 患者全体の全生存率は，26 週時点で 54.2%，52 週時点で 32.6%，104 週時点で 17.8%であった。コホート E（抵抗性/不耐容 BP-CML/Ph+ ALL）及びコホート F（T315I BP-CML/Ph+ ALL）の全生存率は，26 週時点ではそれぞれ 53.6%及び 54.6%，52 週時点ではそれぞれ 38.6%及び 24.8%，104 週時点ではそれぞれ 21.4%及び 12.9%であった。

長期的な転帰の予測因子となる 3 ヵ月目及び 12 ヵ月目での分子遺伝学的奏効及び細胞遺伝学的奏効のランドマーク解析

奏効に到達する臨床的意義を評価するために，事後解析により 3 ヵ月目及び 12 ヵ月目のランドマーク時点までに，MCyR 又は MMR 到達又は未到達の CP-CML 患者おける長期的な転帰の評価を行った（AP24534-10-201 試験 CSR　11.3.1.3 項）。

早期の奏効を示す 3 ヵ月までの MCyR 及び MMR は，PFS 及び OS の両方と統計学的に有意かつ強い相関がみられた（$p \leq 0.0402$）。12 ヵ月までの MMR と PFS 及び OS の間には有意な正の相関がみられた（それぞれ $p = 0.0007$，$p = 0.019$）。CP-CML 患者の主要評価項目である 12 ヵ月までの MCyR と PFS にも同様に有意な正の相関が確認され（$p = 0.0033$），CP-CML 患者の主要評価項目は，予後因子となりうることが示唆された。12 ヵ月までに MCyR に到達した被験者では，OS が延長する傾向がみられた（$p = 0.0549$）。

2.7.6.13.3.2 安全性

(1) 曝露状況

病期別の投与状況を表 2.7.6.13-14 に示す。

全体として，計画された投与日数に対する実際の投与日数の割合の中央値は 95%であり，計画された総投与量に対する実際の投与量の割合の中央値は約 80%であった。

データカットオフ時点までに，安全性解析対象集団の 449 例のうち，291 例（64.8%）が減量し，310 例（69.0%）が投与中断となった（AP24534-10-201 試験 CSR　14 項 Table 14.3.1.1.1）。データカットオフ時点［30 mg 又は 15 mg（CP-CML 患者の MCyR 到達被験者）への Ariad 社による 2013 年 10 月の減量推奨後］に投与継続中であった被験者の 20%は投与量が 45 mg であった。データカットオフ時点で試験継続中であった被験者の試験来院は 6 ヵ月ごとのみであり，その間に用量変更となっていることもありうるため，本報告で示される 45 mg 投与中の被験者の割合は遅れた時期である，若しくは治験責任医師の判断でより高用量に移行されている被験者が含まれている可能性がある。

表 2.7.6.13-14　病期別のポナチニブの曝露状況（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）

		Overall N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph + ALL N=94
Observed Total Dose (mg)	Mean (SD)	16680.3 (14714.0)	19807.2 (14645.4)	18147.4 (15250.6)	6372.3 (8644.1)
	Median	10845	16335	10845	3780
	Range (min-max)	45-52650	135-47865	495-52650	45-43635
Dose Intensity (mg/day)[a]	Mean (SD)	32.8 (12.3)	30.9 (12.1)	30.6 (13.8)	40.1 (8.0)
	Median	36.2	30.8	35.6	44.1
	Range (min-max)	3-52	3-45	5-45	15-52
Relative Dose Intensity, % (Total Dose/Expected Total Dose[b] [× 100%])	Mean (SD)	72.8 (27.3)	68.6 (26.8)	68.0 (30.6)	89.1 (17.9)
	Median	80.4	68.5	79.1	98.0
	Range (min-max)	8-115	8-100	11-100	33-115
Duration of Exposure (days)	Mean (SD)	536.2 (400.1)	650.6 (380.0)	574.8 (369.6)	173.0 (240.0)
	Median	508.0	865.5	590.0	85.5
	Range (min-max)	1-1202	3-1194	16-1202	1-1070
Number (%) of patients treated for specified time periods	<1 month	22 (4.9)	12 (4.4)	1 (1.2)	9 (9.6)
	1 to <3 mos	64 (14.3)	17 (6.3)	5 (5.9)	42 (44.7)
	3 to <6 mos	57 (12.7)	24 (8.9)	15 (17.6)	18 (19.1)
	6 to <12 mos	60 (13.4)	38 (14.1)	9 (10.6)	13 (13.8)
	12 to <24 mos	50 (11.1)	24 (8.9)	20 (23.5)	6 (6.4)
	≥24 mos	196 (43.7)	155 (57.4)	35 (41.2)	6 (6.4)
Dose modifications (% of patients with at least one)	Interruption[c]	310 (69.0)	212 (78.5)	59 (69.4)	39 (41.5)
	Reduction	291 (64.8)	212 (78.5)	57 (67.1)	22 (23.4)
	Total Person Years[d]	659.15	480.86	133.77	44.52
Last non-missing dose for ongoing patients	N ongoing	172 (38.3)	136 (50.4)	31 (36.5)	5 (5.3)
	15 mg	83 (48.3)	69 (50.7)	11 (35.5)	3 (60.0)
	30 mg	55 (32.0)	45 (33.1)	10 (32.3)	0
	45 mg	34 (19.8)	22 (16.2)	10 (32.3)	2 (40.0)

＜AP24534-10-201 CSR, Table 122.201, Table 132.201, Table 14.3.1.1.2, and Table 14.3.1.1.5. 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, mos=months, N and n=number of patients, Ph+=Philadelphia chromosome, SD=standard deviation.

a Dose intensity is calculated as total mg received/days on study treatment.

b Expected Total Dose: 45 mg multiplied by the number of days on study. Expected Total Dose does not take into account the dose reductions recommended on 08 October 2013.

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

d Total Person Years are calculated as (mean duration of exposure × number of patients)/365.25.

(2)　有害事象

(a)　有害事象の概括

TEAE の概要を表 2.7.6.13-15 に示す。

データカットオフ時点までに，大部分（99.8%）の被験者に有害事象が発現し，治験薬と関連のある有害事象の発現率は 93.3%であった。

重篤な有害事象は半数以上の被験者（61.7%）で発現し，治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現率は 30.5%であった。重篤な有害事象の発現率は，各病期で同程度であった。死亡した被験者の割合は 31.8%であった。死亡した被験者の割合は進行期白血病患者で高く，特に BP-CML/Ph+ ALL 患者で高かった。投与遅延，減量又は投与中止に至った有害事象の発現率は 80.4%であった。投与中止に至った有害事象の発現率は 15.1%であった。

表 2.7.6.13-15　コホート別の TEAE の概要（安全性解析対象集団, AP24534-10-201 試験）

	Total	CP-CML N (%)		AP-CML N (%)		BP-CML/Ph+ ALL N (%)	
	N=449[a]	R/I n=203	T315I n=64	R/I n=65	T315I n=18	R/I n=48	T315I n=46
Any TEAE	448 (99.8)	203 (100.0)	63 (98.4)	65 (100.0)	18 (100.0)	48 (100.0)	46 (100.0)
Treatment-Related AE	419 (93.3)	201 (99.0)	60 (93.8)	62 (95.4)	17 (94.4)	35 (72.9)	39 (84.8)
Any TE SAE	277 (61.7)	115 (56.7)	30 (46.9)	40 (61.5)	13 (72.2)	41 (85.4)	37 (80.4)
Treatment-Related SAE	137 (30.5)	62 (30.5)	21 (32.8)	22 (33.8)	6 (33.3)	13 (27.1)	12 (26.1)
Deaths	143 (31.8)	31 (15.3)	11 (17.2)	20 (30.8)	6 (33.3)	38 (79.2)	37 (80.4)
AE Leading to Dose Delay, Reduction, or Discontinuation	361 (80.4)	180 (88.7)	51 (79.7)	54 (83.1)	15 (83.3)	35 (72.9)	24 (52.2)
Treatment Discontinuation[a]							
AE	68 (15.1)	37 (18.2)	9 (14.1)	7 (10.8)	2 (11.1)	8 (16.7)	5 (10.9)
Death	20 (4.5)	5 (2.5)	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (5.6)	6 (12.5)	5 (10.9)

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.3.1.1 and Table 14.1.1.1 Data extraction date: [redacted].＞

AE=adverse event, ALL=acute lymphoblastic leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, Ph+=Philadelphia chromosome positive, R/I=resistant or intolerant; SAE=serious adverse event; TE=treatment emergent.

Note: Adverse events (AEs) are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v16.0). Only treatment-emergent AEs with a start date on or after the first dose of study drug are reported.

a Total included 5 patients (3 CP-CML, 2 AP-CML) not eligible for/assigned to a cohort, but treated with ponatinib.

b Twenty patients were discontinued in anticipation of undergoing a transplant; 1 patient was discontinued with a reported reason of "no response."

(b)　有害事象の表示

i)　治験薬投与下で発現した有害事象

全グレード及び重症度がグレード 3 以上の TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.6.13-16 に示す。

大部分の被験者（99.8%）に TEAE が発現した。TEAE の発現率は，各病期で同程度であった。グレード 3 又は 4 の TEAE のうち，発現率が高かったのはいずれも血液学的事象［血小板

数減少（35.6%），好中球数減少（22%），貧血（14.9%）］であった。その他のよくみられたグレード 3 又は 4 の TEAE は，リパーゼ増加（11.8%），高血圧（9.6%）、新生物進行（8.7%）及び腹痛（8.5%）であった。第 I 相用量漸増試験の DLT であった膵炎は 30 例（6.7%）に発現し，グレード 3 又は 4 の膵炎が発現した被験者は 25 例（5.6%）であった。

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
No. of Patients with ≥1 AE		448 (99.8)	269 (99.6)	85 (100.0)	94 (100.0)	391 (87.1)	229 (84.8)	76 (89.4)	86 (91.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	369 (82.2)	222 (82.2)	71 (83.5)	76 (80.9)	98 (21.8)	62 (13.8)	16 (3.6)	20 (4.5)
Abdominal pain	腹痛	185 (41.2)	119 (44.1)	35 (41.2)	31 (33)	38 (8.5)	25 (5.6)	7 (1.6)	6 (1.3)
Constipation	便秘	165 (36.7)	107 (39.6)	24 (28.2)	34 (36.2)	10 (2.2)	7 (1.6)	2 (0.4)	1 (0.2)
Nausea	悪心	125 (27.8)	71 (26.3)	26 (30.6)	28 (29.8)	5 (1.1)	4 (0.9)	0	1 (0.2)
Diarrhoea	下痢	92 (20.5)	50 (18.5)	25 (29.4)	17 (18.1)	8 (1.8)	3 (0.7)	2 (0.4)	3 (0.7)
Vomiting	嘔吐	92 (20.5)	46 (17)	22 (25.9)	24 (25.5)	6 (1.3)	5 (1.1)	0	1 (0.2)
Dry mouth	口内乾燥	34 (7.6)	26 (9.6)	4 (4.7)	4 (4.3)	0	0	0	0
Pancreatitis	膵炎	30 (6.7)	20 (7.4)	7 (8.2)	3 (3.2)	25 (5.6)	18 (4)	5 (1.1)	2 (0.4)
Abdominal distension	腹部膨満	29 (6.5)	20 (7.4)	5 (5.9)	4 (4.3)	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	23 (5.1)	15 (5.6)	4 (4.7)	4 (4.3)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	23 (5.1)	13 (4.8)	5 (5.9)	5 (5.3)	4 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	21 (4.7)	17 (6.3)	2 (2.4)	2 (2.1)	0	0	0	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	16 (3.6)	11 (4.1)	3 (3.5)	2 (2.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Toothache	歯痛	15 (3.3)	13 (4.8)	2 (2.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
Flatulence	鼓腸	10 (2.2)	6 (2.2)	2 (2.4)	2 (2.1)	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	9 (2)	4 (1.5)	3 (3.5)	2 (2.1)	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	9 (2)	3 (1.1)	2 (2.4)	4 (4.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Dysphagia	嚥下障害	8 (1.8)	4 (1.5)	3 (3.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	8 (1.8)	6 (2.2)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	7 (1.6)	2 (0.7)	1 (1.2)	4 (4.3)	0	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	6 (1.3)	0	3 (3.5)	3 (3.2)	4 (0.9)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
Ascites	腹水	5 (1.1)	1 (0.4)	2 (2.4)	2 (2.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	5 (1.1)	1 (0.4)	3 (3.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	5 (1.1)	1 (0.4)	1 (1.2)	3 (3.2)	0	0	0	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	5 (1.1)	3 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Oesophagitis	食道炎	5 (1.1)	3 (1.1)	0	2 (2.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Haematochezia	血便排泄	4 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	4 (0.9)	2 (0.7)	0	2 (2.1)	0	0	0	0
Colitis	大腸炎	4 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (1.1)	3 (0.7)	2 (0.4)	0	1 (0.2)
Odynophagia	嚥下痛	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Proctalgia	肛門周囲痛	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Oral mucosal blistering	口腔粘膜水疱形成	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	3 (0.7)	0	2 (2.4)	1 (1.1)	0	0	0	0
Melaena	メレナ	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
Gingival pain	歯肉痛	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Faecal incontinence	便失禁	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Haematemesis	吐血	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Glossitis	舌炎	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Anal fissure	裂肛	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Lip swelling	口唇腫脹	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
Glossodynia	舌痛	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Diverticulum intestinal	腸憩室	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Lip pain	口唇痛	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Acute abdomen	急性腹症	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Eructation	おくび	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Diverticulum	憩室	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Dental caries	齲歯	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Pancreatic steatosis	膵脂肪変性	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Lipoedema	脂肪性浮腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Large intestinal obstruction	大腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Caecitis	盲腸炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
Oesophageal ulcer	食道潰瘍	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Colonic obstruction	結腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Tongue haematoma	舌血腫	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Colonic stenosis	結腸狭窄	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Lip blister	口唇水疱	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Faecaloma	糞塊	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Oesophageal pain	食道痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Gastric haemorrhage	胃出血	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
Palatal disorder	口蓋障害	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Sensitivity of teeth	歯の知覚過敏	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
Abdominal rigidity	腹部硬直	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Lip disorder	口唇障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal pain	消化器痛	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Mesenteric occlusion	腸間膜閉塞	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
Gingival hypertrophy	歯肉肥厚	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Oral mucosal eruption	口腔粘膜疹	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Pancreatic disorder	膵臓障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ileal fistula	回腸瘻	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Peritoneal haemorrhage	腹膜出血	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Ileus	イレウス	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Tongue discolouration	舌変色	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Ileus paralytic	麻痺性イレウス	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Tongue ulceration	舌潰瘍	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Intestinal prolapse	腸管脱	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Intra-abdominal haemorrhage	腹腔内出血	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	348 (77.5)	219 (81.1)	67 (78.8)	62 (66)	49 (10.9)	28 (10.4)	14 (16.5)	7 (7.4)
Rash	発疹	182 (40.5)	121 (44.8)	32 (37.6)	29 (30.9)	18 (4)	10 (3.7)	4 (4.7)	4 (4.3)
Dry skin	皮膚乾燥	159 (35.4)	110 (40.7)	25 (29.4)	24 (25.5)	10 (2.2)	8 (3)	1 (1.2)	1 (1.1)
Erythema	紅斑	41 (9.1)	27 (10)	7 (8.2)	7 (7.4)	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Pruritus	そう痒症	40 (8.9)	30 (11.1)	7 (8.2)	3 (3.2)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	37 (8.2)	25 (9.3)	9 (10.6)	3 (3.2)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Alopecia	脱毛症	35 (7.8)	19 (7)	9 (10.6)	7 (7.4)	0	0	0	0
Night sweats	寝汗	31 (6.9)	22 (8.1)	5 (5.9)	4 (4.3)	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	26 (5.8)	17 (6.3)	5 (5.9)	4 (4.3)	0	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	24 (5.3)	19 (7)	3 (3.5)	2 (2.1)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Exfoliative rash	剥脱性発疹	16 (3.6)	9 (3.3)	6 (7.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
Petechiae	点状出血	14 (3.1)	7 (2.6)	3 (3.5)	4 (4.3)	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	11 (2.4)	5 (1.9)	4 (4.7)	2 (2.1)	0	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	10 (2.2)	3 (1.1)	5 (5.9)	2 (2.1)	0	0	0	0
Hyperkeratosis	過角化	9 (2)	4 (1.5)	5 (5.9)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	9 (2)	5 (1.9)	2 (2.4)	2 (2.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	7 (1.6)	3 (1.1)	3 (3.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	7 (1.6)	6 (2.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Actinic keratosis	日光性角化症	6 (1.3)	5 (1.9)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	6 (1.3)	0	2 (2.4)	4 (4.3)	0	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	5 (1.1)	4 (1.5)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Skin mass	皮膚腫瘤	5 (1.1)	3 (1.1)	0	2 (2.1)	0	0	0	0
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	5 (1.1)	2 (0.7)	1 (1.2)	2 (2.1)	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Eczema	湿疹	5 (1.1)	4 (1.5)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Erythema multiforme	多形紅斑	4 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Ichthyosis acquired	後天性魚鱗癬	4 (0.9)	2 (0.7)	0	2 (2.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Acne	ざ瘡	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0
Psoriasis	乾癬	4 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Skin disorder	皮膚障害	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Skin hypertrophy	皮膚肥厚	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Rash generalised	全身性皮疹	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Keratosis pilaris	毛孔性角化症	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Generalised erythema	全身紅斑	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Skin swelling	皮膚腫脹	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Swelling face	顔面腫脹	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Rash follicular	毛孔性皮疹	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis psoriasiform	乾癬様皮膚炎	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Angioedema	血管浮腫	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Pityriasis rubra pilaris	毛孔性紅色粃糠疹	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Acute febrile neutrophilic dermatosis	急性熱性好中球性皮膚症	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Diabetic foot	糖尿病性足病変	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Intertrigo	間擦疹	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Drug eruption	薬疹	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Purpura	紫斑	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Interstitial granulomatous dermatitis	間質性肉芽腫性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Skin plaque	皮膚局面	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Blister	水疱	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hair disorder	毛髪障害	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Parakeratosis	不全角化	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Rash morbilliform	麻疹様発疹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Lentigo	黒子	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hypotrichosis	貧毛症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Rash vesicular	小水疱性皮疹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Seborrhoea	脂漏	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Hair texture abnormal	毛質異常	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Lichenoid keratosis	苔癬様角化症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Skin necrosis	皮膚壊死	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Skin depigmentation	皮膚色素脱失	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Blood blister	血性水疱	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Solar dermatitis	日光皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Nail dystrophy	爪ジストロフィー	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Sweat gland disorder	汗腺障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Butterfly rash	蝶形皮疹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Acne cystic	嚢胞性ざ瘡	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Investigations	臨床検査	338 (75.3)	212 (78.5)	66 (77.6)	60 (63.8)	252 (56.1)	145 (53.7)	57 (67.1)	50 (53.2)

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Platelet count decreased	血小板数減少	197 (43.9)	121 (44.8)	45 (52.9)	31 (33)	160 (35.6)	95 (35.2)	37 (43.5)	28 (29.8)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	112 (24.9)	52 (19.3)	31 (36.5)	29 (30.9)	99 (22)	44 (16.3)	31 (36.5)	24 (25.5)
Lipase increased	リパーゼ増加	92 (20.5)	68 (25.2)	12 (14.1)	12 (12.8)	53 (11.8)	32 (11.9)	11 (12.9)	10 (10.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	73 (16.3)	44 (16.3)	17 (20)	12 (12.8)	20 (4.5)	12 (4.4)	3 (3.5)	5 (5.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	65 (14.5)	38 (14.1)	14 (16.5)	13 (13.8)	16 (3.6)	6 (2.2)	4 (4.7)	6 (6.4)
Weight decreased	体重減少	38 (8.5)	24 (8.9)	7 (8.2)	7 (7.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	34 (7.6)	22 (8.1)	9 (10.6)	3 (3.2)	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	32 (7.1)	20 (7.4)	7 (8.2)	5 (5.3)	11 (2.4)	5 (1.9)	3 (3.5)	3 (3.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	30 (6.7)	19 (7)	9 (10.6)	2 (2.1)	11 (2.4)	7 (2.6)	3 (3.5)	1 (1.1)
White blood cell count decreased	白血球数減少	21 (4.7)	12 (4.4)	8 (9.4)	1 (1.1)	14 (3.1)	8 (3)	5 (5.9)	1 (1.1)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	20 (4.5)	10 (3.7)	4 (4.7)	6 (6.4)	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	17 (3.8)	6 (2.2)	8 (9.4)	3 (3.2)	6 (1.3)	1 (0.4)	3 (3.5)	2 (2.1)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	13 (2.9)	7 (2.6)	1 (1.2)	5 (5.3)	6 (1.3)	2 (0.7)	0	4 (4.3)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	12 (2.7)	7 (2.6)	3 (3.5)	2 (2.1)	0	0	0	0
Platelet count increased	血小板数増加	9 (2)	7 (2.6)	2 (2.4)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	8 (1.8)	7 (2.6)	1 (1.2)	0	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	7 (1.6)	5 (1.9)	2 (2.4)	0	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Weight increased	体重増加	7 (1.6)	5 (1.9)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	6 (1.3)	3 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Blood urea increased	血中尿素増加	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Protein total increased	総蛋白増加	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave abnormal	心電図異常 T 波	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Cardiac murmur	心雑音	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Enterococcus test positive	エンテロコッカス検査陽性	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)	0	0	0	0
Clostridium test positive	クロストリジウム検査陽性	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Urine analysis abnormal	尿検査異常	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	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 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Body temperature increased	体温上昇	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Blood urea decreased	血中尿素減少	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Blast cells present	芽球細胞陽性	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Bacterial test positive	細菌検査陽性	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Heart rate irregular	心拍数不整	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
International normalized ratio increased	国際標準比増加	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Fungal test positive	真菌検査陽性	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Aortic bruit	大動脈雑音	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Grip strength decreased	握力低下	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	319 (71)	205 (75.9)	60 (70.6)	54 (57.4)	40 (8.9)	28 (10.4)	7 (8.2)	5 (5.3)
Arthralgia	関節痛	124 (27.6)	81 (30)	27 (31.8)	16 (17)	9 (2)	8 (3)	1 (1.2)	0
Myalgia	筋肉痛	94 (20.9)	64 (23.7)	17 (20)	13 (13.8)	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	79 (17.6)	53 (19.6)	15 (17.6)	11 (11.7)	6 (1.3)	6 (2.2)	0	0
Back pain	背部痛	76 (16.9)	51 (18.9)	11 (12.9)	14 (14.9)	6 (1.3)	3 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.1)
Bone pain	骨痛	56 (12.5)	34 (12.6)	12 (14.1)	10 (10.6)	6 (1.3)	1 (0.4)	2 (2.4)	3 (3.2)
Muscle spasms	筋痙縮	47 (10.5)	35 (13)	5 (5.9)	7 (7.4)	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	38 (8.5)	25 (9.3)	6 (7.1)	7 (7.4)	5 (1.1)	4 (1.5)	0	1 (1.1)
Neck pain	頚部痛	17 (3.8)	11 (4.1)	2 (2.4)	4 (4.3)	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	10 (2.2)	5 (1.9)	2 (2.4)	3 (3.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Muscular weakness	筋力低下	10 (2.2)	5 (1.9)	2 (2.4)	3 (3.2)	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	7 (1.6)	5 (1.9)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	7 (1.6)	3 (1.1)	3 (3.5)	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	6 (1.3)	5 (1.9)	1 (1.2)	0	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	6 (1.3)	4 (1.5)	0	2 (2.1)	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	5 (1.1)	3 (1.1)	2 (2.4)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Arthritis	関節炎	4 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Upper extremity mass	上肢腫瘤	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	4 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Exostosis	外骨腫	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	3 (0.7)	0	3 (3.5)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Groin pain	鼠径部痛	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Joint stiffness	関節硬直	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Intervertebral disc degeneration	椎間板変性症	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Sensation of heaviness	重感	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Osteosclerosis	骨硬化症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Muscle fatigue	筋肉疲労	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Lower extremity mass	下肢腫瘤	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Osteopenia	骨減少症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Axillary mass	腋窩腫瘤	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Bunion	バニオン	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Chondrocalcinosis	軟骨石灰化症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Coccydynia	尾骨痛	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Muscle contracture	筋拘縮	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Intervertebral disc disorder	椎間板障害	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Pathological fracture	病的骨折	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Scleroderma	強皮症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Soft tissue necrosis	軟部組織壊死	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Fibromyalgia	線維筋痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Facet joint syndrome	椎間関節症候群	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Torticollis	斜頚	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Dupuytren's contracture	デュプイトラン拘縮	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Tendon disorder	腱障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Foot deformity	足変形	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Limb discomfort	四肢不快感	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Osteolysis	骨溶解	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Neck mass	頚部腫瘤	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Connective tissue inflammation	結合組織の炎症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	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	312 (69.5)	178 (65.9)	66 (77.6)	68 (72.3)	45 (10)	21 (7.8)	10 (11.8)	14 (14.9)
Fatigue	疲労	131 (29.2)	78 (28.9)	29 (34.1)	24 (25.5)	12 (2.7)	6 (2.2)	3 (3.5)	3 (3.2)
Pyrexia	発熱	128 (28.5)	66 (24.4)	33 (38.8)	29 (30.9)	10 (2.2)	3 (1.1)	5 (5.9)	2 (2.1)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	75 (16.7)	41 (15.2)	16 (18.8)	18 (19.1)	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Asthenia	無力症	65 (14.5)	43 (15.9)	11 (12.9)	11 (11.7)	10 (2.2)	5 (1.9)	3 (3.5)	2 (2.1)
Pain	疼痛	47 (10.5)	25 (9.3)	10 (11.8)	12 (12.8)	3 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (2.1)
Chills	悪寒	42 (9.4)	22 (8.1)	9 (10.6)	11 (11.7)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	25 (5.6)	16 (5.9)	5 (5.9)	0	1 (0.2)	0	0	0
Chest pain	胸痛	14 (3.1)	11 (4.1)	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	10 (2.2)	5 (1.9)	4 (4.7)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Malaise	倦怠感	6 (1.3)	5 (1.9)	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Face oedema	顔面浮腫	5 (1.1)	2 (0.7)	2 (2.4)	1 (1.1)	0	0	0	0
Mass	腫瘤	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0
Generalised oedema	全身性浮腫	4 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.2)	2 (2.1)	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Inflammation	炎症	4 (0.9)	2 (0.7)	0	2 (2.1)	0	0	0	0
Gait disturbance	歩行障害	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Spinal pain	脊椎痛	3 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (2.1)	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	3 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (2.1)	0	0	0	0
Localised oedema	限局性浮腫	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	0	4 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Oedema	浮腫	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Feeling hot	熱感	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Temperature intolerance	温度変化不耐症	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Nodule	小結節	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Multi-organ failure	多臓器不全	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)
Soft tissue inflammation	軟部組織の炎症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Feeling cold	冷感	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Facial pain	顔面痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Local swelling	局所腫脹	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Hernia	ヘルニア	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Feeling abnormal	異常感	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Mucosal dryness	粘膜乾燥	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Performance status decreased	活動状態低下	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Hypothermia	低体温	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Sensation of foreign body	異物感	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hyperthermia	高熱	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Early satiety	早期満腹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Irritability	易刺激性	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Ill-defined disorder	不明確な障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Implant site pain	埋込み部位疼痛	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	280 (62.4)	160 (59.3)	62 (72.9)	58 (61.7)	89 (19.8)	32 (11.9)	24 (28.2)	33 (35.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	49 (10.9)	30 (11.1)	11 (12.9)	8 (8.5)	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	45 (10)	28 (10.4)	14 (16.5)	3 (3.2)	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	43 (9.6)	27 (10)	12 (14.1)	4 (4.3)	5 (1.1)	3 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)
Pneumonia	肺炎	38 (8.5)	15 (5.6)	11 (12.9)	12 (12.8)	28 (6.2)	12 (4.4)	8 (9.4)	8 (8.5)
Sinusitis	副鼻腔炎	24 (5.3)	19 (7)	3 (3.5)	2 (2.1)	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	23 (5.1)	18 (6.7)	2 (2.4)	3 (3.2)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)
Folliculitis	毛包炎	21 (4.7)	14 (5.2)	4 (4.7)	3 (3.2)	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	18 (4)	7 (2.6)	4 (4.7)	7 (7.4)	6 (1.3)	2 (0.7)	2 (2.4)	2 (2.1)
Influenza	インフルエンザ	14 (3.1)	12 (4.4)	0	2 (2.1)	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	11 (2.4)	3 (1.1)	2 (2.4)	6 (6.4)	11 (2.4)	3 (1.1)	2 (2.4)	6 (6.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	11 (2.4)	5 (1.9)	3 (3.5)	3 (3.2)	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)
Bacteraemia	菌血症	10 (2.2)	1 (0.4)	2 (2.4)	7 (7.4)	4 (0.9)	0	1 (1.2)	3 (3.2)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	10 (2.2)	4 (1.5)	2 (2.4)	4 (4.3)	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	7 (1.6)	2 (0.7)	3 (3.5)	2 (2.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	7 (1.6)	2 (0.7)	3 (3.5)	2 (2.1)	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (2.4)	0
Tooth infection	歯感染	7 (1.6)	4 (1.5)	3 (3.5)	0	0	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	7 (1.6)	3 (1.1)	2 (2.4)	2 (2.1)	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	6 (1.3)	4 (1.5)	2 (2.4)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	6 (1.3)	1 (0.4)	3 (3.5)	2 (2.1)	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	6 (1.3)	4 (1.5)	0	2 (2.1)	0	0	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	6 (1.3)	4 (1.5)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Oral fungal infection	口腔真菌感染	5 (1.1)	2 (0.7)	1 (1.2)	2 (2.1)	0	0	0	0
Eye infection	眼感染	5 (1.1)	4 (1.5)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Localised infection	限局性感染	5 (1.1)	4 (1.5)	1 (1.2)	0	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	5 (1.1)	3 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Clostridium difficile infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 (0.9)	2 (0.7)	0	2 (2.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Rhinitis	鼻炎	4 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Respiratory tract infection	気道感染	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (2.4)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Vaginal infection	膣感染	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	4 (0.9)	0	1 (1.2)	3 (3.2)	4 (0.9)	0	1 (1.2)	3 (3.2)
Diverticulitis	憩室炎	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Infection	感染	4 (0.9)	1 (0.4)	3 (3.5)	0	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0
Otitis externa	外耳炎	4 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Viral infection	ウイルス感染	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Erysipelas	丹毒	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Ear infection	耳感染	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Furuncle	せつ	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Lobar pneumonia	大葉性肺炎	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Osteomyelitis	骨髄炎	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Post procedural infection	処置後感染	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Klebsiella sepsis	クレブシエラ性敗血症	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Otitis media	中耳炎	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Gingival infection	歯肉感染	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Bronchopulmonary aspergillosis	気管支肺アスペルギルス症	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Appendicitis	虫垂炎	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0
Device related infection	医療機器関連感染	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)	0	0	0	0
Lung infection	肺感染	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Laryngitis	喉頭炎	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Haematoma infection	血腫感染	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
JC virus infection	JC ウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Keratitis herpetic	ヘルペス性角膜炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Infusion site cellulitis	注入部位蜂巣炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Klebsiella bacteraemia	クレブシエラ性菌血症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Breast cellulitis	乳房蜂巣炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Dermatophytosis	皮膚糸状菌症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Abdominal sepsis	腹部敗血症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Bacterial infection	細菌感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Lip infection	口唇感染	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Endophthalmitis	眼内炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Pneumonia respiratory syncytial viral	RS ウイルス肺炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Pulmonary tuberculosis	肺結核	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
H1N1 influenza	H1N1 インフルエンザ	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Lower respiratory tract infection bacterial	細菌性下気道感染	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Herpes dermatitis	ヘルペス性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Lower respiratory tract infection viral	ウイルス性下気道感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Splenic abscess	脾臓膿瘍	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Tinea cruris	股部白癬	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Mastitis	乳腺炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Tracheitis	気管炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Mastoiditis	乳様突起炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Diarrhoea infectious	感染性下痢	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pneumonia mycoplasmal	マイコプラズマ性肺炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Catheter site cellulitis	カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Pneumonia staphylococcal	ブドウ球菌性肺炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Fungaemia	真菌血症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Post procedural pneumonia	処置後肺炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Arthritis viral	ウイルス性関節炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Respiratory syncytial virus infection	RS ウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Oral infection	口腔感染	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Orchitis	精巣炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Clostridial infection	クロストリジウム感染	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Herpes oesophagitis	ヘルペス性食道炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Soft tissue infection	軟部組織感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Atypical pneumonia	異型肺炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Otitis media acute	急性中耳炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Dermo-hypodermitis	皮膚皮下組織炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Axillary candidiasis	腋窩カンジダ症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Incision site infection	切開部位感染	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Perirectal abscess	直腸周囲膿瘍	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Infected skin ulcer	感染性皮膚潰瘍	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Peritonitis	腹膜炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Genital herpes	陰部ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Body tinea	体部白癬	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Vulval abscess	外陰部膿瘍	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Pneumocystis jiroveci pneumonia	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Wound infection	創傷感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Abscess	膿瘍	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Nervous system disorders	神経系障害	268 (59.7)	174 (64.4)	50 (58.8)	44 (46.8)	48 (10.7)	29 (10.7)	10 (11.8)	9 (9.6)
Headache	頭痛	164 (36.5)	112 (41.5)	25 (29.4)	27 (28.7)	10 (2.2)	8 (3)	0	2 (2.1)

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Dizziness	浮動性めまい	51 (11.4)	39 (14.4)	8 (9.4)	4 (4.3)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	18 (4)	15 (5.6)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Paraesthesia	錯感覚	17 (3.8)	14 (5.2)	1 (1.2)	2 (2.1)	0	0	0	0
Lethargy	嗜眠	15 (3.3)	10 (3.7)	3 (3.5)	2 (2.1)	0	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	13 (2.9)	11 (4.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	12 (2.7)	9 (3.3)	3 (3.5)	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	9 (2)	7 (2.6)	2 (2.4)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Dysgeusia	味覚異常	9 (2)	8 (3)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Migraine	片頭痛	8 (1.8)	5 (1.9)	3 (3.5)	0	0	0	0	0
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	8 (1.8)	5 (1.9)	1 (1.2)	2 (2.1)	0	0	0	0
Syncope	失神	7 (1.6)	4 (1.5)	3 (3.5)	0	5 (1.1)	2 (0.7)	3 (3.5)	0
Amnesia	健忘	6 (1.3)	3 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.1)	0	0	0	0
Tremor	振戦	5 (1.1)	3 (1.1)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	5 (1.1)	5 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	5 (1.1)	4 (1.5)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	5 (1.1)	5 (1.9)	0	0	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Somnolence	傾眠	4 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (2.4)	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Memory impairment	記憶障害	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (2.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
VIIth nerve paralysis	第7脳神経麻痺	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Ataxia	運動失調	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Aphasia	失語症	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Neuralgia	神経痛	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Balance disorder	平衡障害	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Convulsion	痙攣	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Burning sensation	灼熱感	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Encephalopathy	脳症	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Nerve compression	神経圧迫	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Dysarthria	構語障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Areflexia	反射消失	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hypersomnia	過眠症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Hemiparesis	不全片麻痺	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cervical root pain	頚髄神経根痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Facial neuralgia	顔面部神経痛	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Radiculopathy	神経根障害	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Myoclonus	ミオクローヌス	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Clumsiness	不器用	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Brain oedema	脳浮腫	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Sedation	鎮静	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Head discomfort	頭部不快感	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cerebellar infarction	小脳梗塞	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Radicular pain	神経根痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Facial paresis	顔面不全麻痺	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Spinal cord compression	脊髄圧迫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cerebral arteriosclerosis	脳動脈硬化症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Hypotonia	筋緊張低下	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
VIth nerve disorder	第6脳神経障害	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
IIIrd nerve paralysis	第3脳神経麻痺	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
IVth nerve paralysis	第4脳神経麻痺	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	230 (51.2)	123 (45.6)	48 (56.5)	59 (62.8)	38 (8.5)	17 (6.3)	8 (9.4)	13 (13.8)
Cough	咳嗽	73 (16.3)	41 (15.2)	19 (22.4)	13 (13.8)	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	73 (16.3)	42 (15.6)	17 (20)	14 (14.9)	13 (2.9)	8 (3)	2 (2.4)	3 (3.2)
Pleural effusion	胸水	34 (7.6)	10 (3.7)	10 (11.8)	14 (14.9)	6 (1.3)	3 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.1)
Epistaxis	鼻出血	32 (7.1)	16 (5.9)	8 (9.4)	8 (8.5)	3 (0.7)	0	2 (2.4)	1 (1.1)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	30 (6.7)	16 (5.9)	7 (8.2)	7 (7.4)	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	21 (4.7)	19 (7)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	11 (2.4)	7 (2.6)	3 (3.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	11 (2.4)	2 (0.7)	3 (3.5)	6 (6.4)	0	0	0	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	9 (2)	7 (2.6)	0	2 (2.1)	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	8 (1.8)	6 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
	Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Dyspnoea exertional 労作性呼吸困難	8 (1.8)	3 (1.1)	0	5 (5.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Pulmonary embolism 肺塞栓症	6 (1.3)	2 (0.7)	1 (1.2)	3 (3.2)	5 (1.1)	2 (0.7)	0	3 (3.2)
Atelectasis 無気肺	5 (1.1)	3 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Respiratory tract congestion 気道うっ血	5 (1.1)	1 (0.4)	1 (1.2)	3 (3.2)	0	0	0	0
Wheezing 喘鳴	5 (1.1)	2 (0.7)	1 (1.2)	2 (2.1)	0	0	0	0
Hiccups しゃっくり	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Sinus congestion 副鼻腔うっ血	4 (0.9)	1 (0.4)	2 (2.4)	1 (1.1)	0	0	0	0
Dry throat 咽喉乾燥	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0
Respiratory failure 呼吸不全	4 (0.9)	0	2 (2.4)	2 (2.1)	4 (0.9)	0	2 (2.4)	2 (2.1)
Pleuritic pain 胸膜痛	4 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (3.2)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Pulmonary congestion 肺うっ血	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Lung infiltration 肺浸潤	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Paranasal sinus hypersecretion 副鼻腔分泌過多	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Haemoptysis 喀血	3 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (2.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Pulmonary oedema 肺水腫	3 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (2.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hypoxia 低酸素症	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pharyngeal erythema 咽頭紅斑	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Pharyngeal haemorrhage 咽頭出血	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Rhinitis allergic アレルギー性鼻炎	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Orthopnoea 起坐呼吸	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Pneumothorax 気胸	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease 慢性閉塞性肺疾患	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)	0	0	0	0
Asthma 喘息	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Stridor 上気道性喘鳴	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Bronchitis chronic 慢性気管支炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Pharyngeal ulceration 咽頭潰瘍	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Increased bronchial secretion 気管支分泌増加	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Painful respiration 呼吸時疼痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Lung disorder 肺障害	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Throat tightness	咽喉絞扼感	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Bronchospasm	気管支痙攣	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Bronchial haemorrhage	気管支出血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Pleural calcification	胸膜石灰化	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Diaphragmatic abnormal relaxation	横隔膜異常弛緩	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Bronchial obstruction	気管支閉塞	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Tonsillar hypertrophy	扁桃肥大	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Respiratory distress	呼吸窮迫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Rales	ラ音	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	187 (41.6)	105 (38.9)	36 (42.4)	46 (48.9)	59 (13.1)	32 (11.9)	8 (9.4)	19 (20.2)
Decreased appetite	食欲減退	57 (12.7)	30 (11.1)	12 (14.1)	15 (16)	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	38 (8.5)	17 (6.3)	6 (7.1)	15 (16)	8 (1.8)	3 (1.1)	0	5 (5.3)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	29 (6.5)	17 (6.3)	5 (5.9)	7 (7.4)	11 (2.4)	7 (2.6)	0	4 (4.3)
Hyperglycaemia	高血糖	27 (6)	15 (5.6)	7 (8.2)	5 (5.3)	9 (2)	6 (2.2)	1 (1.2)	2 (2.1)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	26 (5.8)	7 (2.6)	9 (10.6)	10 (10.6)	8 (1.8)	1 (0.4)	3 (3.5)	4 (4.3)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	25 (5.6)	14 (5.2)	5 (5.9)	6 (6.4)	6 (1.3)	3 (1.1)	0	3 (3.2)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	21 (4.7)	13 (4.8)	5 (5.9)	3 (3.2)	12 (2.7)	8 (3)	3 (3.5)	1 (1.1)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	21 (4.7)	9 (3.3)	3 (3.5)	9 (9.6)	4 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.2)	2 (2.1)
Dehydration	脱水	18 (4)	12 (4.4)	2 (2.4)	4 (4.3)	9 (2)	5 (1.9)	1 (1.2)	3 (3.2)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	11 (2.4)	7 (2.6)	3 (3.5)	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Gout	痛風	10 (2.2)	6 (2.2)	2 (2.4)	2 (2.1)	0	0	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	10 (2.2)	3 (1.1)	3 (3.5)	4 (4.3)	0	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	10 (2.2)	6 (2.2)	2 (2.4)	2 (2.1)	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Fluid retention	体液貯留	5 (1.1)	3 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	4 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (3.2)	0	0	0	0
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	4 (0.9)	0	1 (1.2)	3 (3.2)	0	0	0	0
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	3 (0.7)	0	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (0.7)	0	2 (2.4)	1 (1.1)
Iron overload	鉄過剰	3 (0.7)	0	0	3 (3.2)	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)
Diabetes mellitus	糖尿病	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖症	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Vitamin B12 deficiency	ビタミン B12 欠乏	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Fluid overload	水分過負荷	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Hyperlipidaemia	高脂血症	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Polydipsia	多飲症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Metabolic alkalosis	代謝性アルカローシス	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hypophagia	過小食	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Type 1 diabetes mellitus	1 型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Electrolyte imbalance	電解質失調	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Hyperamylasaemia	高アミラーゼ血症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミン D 欠乏	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Failure to thrive	成長障害	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Hypercreatininaemia	高クレアチニン血症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Vitamin B complex deficiency	ビタミン B 群欠乏	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Increased insulin requirement	インスリン必要量の増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	186 (41.4)	122 (45.2)	32 (37.6)	32 (34)	75 (16.7)	48 (17.8)	12 (14.1)	15 (16)
Hypertension	高血圧	118 (26.3)	80 (29.6)	18 (21.2)	20 (21.3)	43 (9.6)	29 (10.7)	7 (8.2)	7 (7.4)
Hot flush	ほてり	16 (3.6)	12 (4.4)	4 (4.7)	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	13 (2.9)	8 (3)	4 (4.7)	1 (1.1)	0	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	12 (2.7)	11 (4.1)	1 (1.2)	0	10 (2.2)	9 (3.3)	1 (1.2)	0
Hypotension	低血圧	12 (2.7)	6 (2.2)	2 (2.4)	4 (4.3)	5 (1.1)	2 (0.7)	1 (1.2)	2 (2.1)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	10 (2.2)	6 (2.2)	1 (1.2)	3 (3.2)	5 (1.1)	3 (1.1)	0	2 (2.1)
Intermittent claudication	間欠性跛行	9 (2)	8 (3)	0	1 (1.1)	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Haematoma	血腫	6 (1.3)	4 (1.5)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	6 (1.3)	6 (2.2)	0	0	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	5 (1.1)	4 (1.5)	0	1 (1.1)	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	3 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (2.1)	0	0	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Aortic stenosis	大動脈狭窄	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Angiopathy	血管障害	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Varicose vein	静脈瘤	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Vasculitis	血管炎	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Subclavian artery stenosis	鎖骨下動脈狭窄	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Haemorrhagic vasculitis	出血性血管炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Shock	ショック	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Embolism venous	静脈塞栓症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Temporal arteritis	側頭動脈炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Phlebitis	静脈炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Venous insufficiency	静脈不全	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Arteritis	動脈炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Haemorrhage	出血	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Embolism arterial	動脈塞栓症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Coeliac artery occlusion	腹腔動脈閉塞	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	143 (31.8)	62 (23)	34 (40)	47 (50)	93 (20.7)	33 (12.2)	20 (23.5)	40 (42.6)
Anaemia	貧血	100 (22.3)	44 (16.3)	27 (31.8)	29 (30.9)	67 (14.9)	25 (9.3)	16 (18.8)	26 (27.7)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	23 (5.1)	3 (1.1)	4 (4.7)	16 (17)	23 (5.1)	3 (1.1)	4 (4.7)	16 (17)
Leukocytosis	白血球増加症	14 (3.1)	10 (3.7)	1 (1.2)	3 (3.2)	8 (1.8)	5 (1.9)	0	3 (3.2)
Pancytopenia	汎血球減少症	9 (2)	2 (0.7)	3 (3.5)	4 (4.3)	8 (1.8)	2 (0.7)	2 (2.4)	4 (4.3)
Lymphadenopathy	リンパ節症	8 (1.8)	4 (1.5)	3 (3.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
Splenomegaly	脾腫	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hyperviscosity syndrome	過粘稠度症候群	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Hypochromasia	低色素血	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Spontaneous haematoma	特発性血腫	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Splenic lesion	脾臓病変	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Basophilia	好塩基球増加症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	126 (28.1)	77 (28.5)	28 (32.9)	21 (22.3)	12 (2.7)	8 (3)	3 (3.5)	1 (1.1)
Dry eye	眼乾燥	29 (6.5)	15 (5.6)	7 (8.2)	7 (7.4)	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Vision blurred	霧視	19 (4.2)	15 (5.6)	3 (3.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	14 (3.1)	9 (3.3)	2 (2.4)	3 (3.2)	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	13 (2.9)	9 (3.3)	4 (4.7)	0	0	0	0	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	8 (1.8)	5 (1.9)	1 (1.2)	2 (2.1)	0	0	0	0
Cataract	白内障	8 (1.8)	6 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Blepharitis	眼瞼炎	7 (1.6)	4 (1.5)	3 (3.5)	0	0	0	0	0
Visual acuity reduced	視力低下	6 (1.3)	2 (0.7)	3 (3.5)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	6 (1.3)	4 (1.5)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	5 (1.1)	3 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	5 (1.1)	4 (1.5)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Visual impairment	視力障害	4 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Eye irritation	眼刺激	4 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Diplopia	複視	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Ocular icterus	黄疸眼	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Macular oedema	黄斑浮腫	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Eye haemorrhage	眼出血	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Photophobia	羞明	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Eye swelling	眼部腫脹	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Iridocyclitis	虹彩毛様体炎	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Iritis	虹彩炎	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Glaucoma	緑内障	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Conjunctival irritation	結膜刺激	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Conjunctival oedema	結膜浮腫	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Corneal erosion	角膜びらん	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Scotoma	暗点	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hyalosis asteroid	星状硝子体症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Eye discharge	眼脂	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Episcleritis	上強膜炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Cataract subcapsular	嚢下白内障	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Blepharospasm	眼瞼痙攣	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ulcerative keratitis	潰瘍性角膜炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Eyelid cyst	眼瞼嚢胞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Blindness unilateral	片側失明	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Eyelid disorder	眼瞼障害	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Exophthalmos	眼球突出症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Papilloedema	視神経乳頭浮腫	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Eye oedema	眼球浮腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	118 (26.3)	63 (23.3)	25 (29.4)	30 (31.9)	57 (12.7)	35 (13)	6 (7.1)	16 (17)
Atrial fibrillation	心房細動	26 (5.8)	15 (5.6)	2 (2.4)	9 (9.6)	13 (2.9)	9 (3.3)	0	4 (4.3)
Angina pectoris	狭心症	19 (4.2)	14 (5.2)	3 (3.5)	2 (2.1)	5 (1.1)	5 (1.9)	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	17 (3.8)	7 (2.6)	3 (3.5)	7 (7.4)	4 (0.9)	2 (0.7)	0	2 (2.1)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	16 (3.6)	10 (3.7)	4 (4.7)	2 (2.1)	14 (3.1)	10 (3.7)	2 (2.4)	2 (2.1)

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Cardiac failure	心不全	11 (2.4)	5 (1.9)	2 (2.4)	4 (4.3)	10 (2.2)	4 (1.5)	2 (2.4)	4 (4.3)
Tachycardia	頻脈	11 (2.4)	3 (1.1)	1 (1.2)	7 (7.4)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	11 (2.4)	7 (2.6)	1 (1.2)	3 (3.2)	8 (1.8)	5 (1.9)	1 (1.2)	2 (2.1)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	11 (2.4)	7 (2.6)	3 (3.5)	1 (1.1)	9 (2)	7 (2.6)	2 (2.4)	0
Palpitations	動悸	9 (2)	5 (1.9)	3 (3.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
Bradycardia	徐脈	7 (1.6)	4 (1.5)	2 (2.4)	1 (1.1)	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	5 (1.1)	5 (1.9)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Atrial flutter	心房粗動	4 (0.9)	2 (0.7)	0	2 (2.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	4 (0.9)	0	1 (1.2)	3 (3.2)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Cardiac arrest	心停止	4 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (1.1)	4 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (1.1)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Cardiomyopathy	心筋症	3 (0.7)	0	0	3 (3.2)	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Cardiac discomfort	心不快感	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pericarditis	心膜炎	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Cardiogenic shock	心原性ショック	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Cardiomegaly	心拡大	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Arrhythmia	不整脈	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pericarditis constrictive	収縮性心膜炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Extrasystoles	期外収縮	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Sick sinus syndrome	洞不全症候群	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cardiac tamponade	心タンポナーデ	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Atrial tachycardia	心房頻脈	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Mitral valve calcification	僧帽弁石灰化	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Stress cardiomyopathy	ストレス心筋症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cyanosis	チアノーゼ	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Diastolic dysfunction	拡張機能障害	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Dilatation ventricular	心室拡張	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	101 (22.5)	46 (17)	31 (36.5)	24 (25.5)	5 (1.1)	3 (1.1)	0	2 (2.1)
Insomnia	不眠症	48 (10.7)	28 (10.4)	10 (11.8)	10 (10.6)	0	0	0	0
Anxiety	不安	30 (6.7)	10 (3.7)	13 (15.3)	7 (7.4)	0	0	0	0
Depression	うつ病	19 (4.2)	11 (4.1)	5 (5.9)	3 (3.2)	0	0	0	0
Confusional state	錯乱状態	12 (2.7)	4 (1.5)	3 (3.5)	5 (5.3)	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Delirium	譫妄	6 (1.3)	2 (0.7)	1 (1.2)	3 (3.2)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Mental status changes	精神状態変化	5 (1.1)	2 (0.7)	1 (1.2)	2 (2.1)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)
Depressed mood	抑うつ気分	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Agitation	激越	3 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (2.1)	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Disorientation	失見当識	3 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (2.1)	0	0	0	0
Hallucination	幻覚	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Hallucination, visual	幻視	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Panic attack	パニック発作	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Abnormal dreams	異常な夢	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Anticipatory anxiety	予期不安	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Nervousness	神経過敏	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害, 中毒および処置合併症	86 (19.2)	48 (17.8)	25 (29.4)	13 (13.8)	13 (2.9)	4 (1.5)	6 (7.1)	3 (3.2)
Fall	転倒	11 (2.4)	6 (2.2)	3 (3.5)	2 (2.1)	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0
Procedural pain	処置による疼痛	11 (2.4)	6 (2.2)	4 (4.7)	1 (1.1)	0	0	0	0
Contusion	挫傷	8 (1.8)	5 (1.9)	0	3 (3.2)	0	0	0	0
Laceration	裂傷	7 (1.6)	4 (1.5)	2 (2.4)	1 (1.1)	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	6 (1.3)	4 (1.5)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Transfusion reaction	輸血反応	5 (1.1)	1 (0.4)	1 (1.2)	3 (3.2)	0	0	0	0
Subdural haematoma	硬膜下血腫	4 (0.9)	1 (0.4)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)
Head injury	頭部損傷	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Post procedural haematoma	処置後血腫	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Meniscus injury	半月板損傷	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Muscle strain	肉離れ	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Wound	創傷	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Traumatic intracranial haemorrhage	外傷性頭蓋内出血	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Arthropod sting	節足動物刺傷	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Traumatic haematoma	外傷性血腫	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Foot fracture	足骨折	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Joint injury	関節損傷	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Scratch	引っかき傷	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Allergic transfusion reaction	アレルギー性輸血反応	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Tendon rupture	腱断裂	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Vascular pseudoaneurysm	血管偽動脈瘤	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Face injury	顔面損傷	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Wrist fracture	手首関節骨折	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Skin injury	皮膚損傷	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Peripheral artery restenosis	末梢動脈再狭窄	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Tongue injury	舌損傷	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Pneumonitis chemical	化学性肺炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Limb injury	四肢損傷	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Post procedural complication	処置後合併症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Wound secretion	創部分泌	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Hand fracture	手骨折	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cardiac procedure complication	心臓処置合併症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Thermal burn	熱傷	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Post procedural swelling	処置後腫脹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Eye injury	眼外傷	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Transfusion related complication	輸血関連合併症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Anaemia postoperative	術後貧血	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Procedural vomiting	処置による嘔吐	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Muscle rupture	筋断裂	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Concussion	脳振盪	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Back injury	背部損傷	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Skeletal injury	骨格損傷	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Peripancreatic fluid collection	膵周囲液貯留	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	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）	81 (18)	27 (10)	21 (24.7)	33 (35.1)	55 (12.2)	15 (5.6)	13 (15.3)	27 (28.7)
Neoplasm progression	新生物進行	40 (8.9)	7 (2.6)	10 (11.8)	23 (24.5)	39 (8.7)	7 (2.6)	9 (10.6)	23 (24.5)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	6 (1.3)	4 (1.5)	2 (2.4)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	5 (1.1)	2 (0.7)	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Blast crisis in myelogenous leukaemia	骨髄性白血病の芽球発症	4 (0.9)	0	2 (2.4)	2 (2.1)	4 (0.9)	0	2 (2.4)	2 (2.1)
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Malignant melanoma	悪性黒色腫	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Chloroma	緑色腫	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)
Metastases to meninges	髄膜転移	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Meningioma	髄膜腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Malignant ascites	悪性腹水	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Chronic myelomonocytic leukaemia	慢性骨髄単球性白血病	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Malignant pleural effusion	悪性胸水	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Keratoacanthoma	ケラトアカントーマ	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Metastases to lung	肺転移	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Large cell lung cancer recurrent	再発肺大細胞癌	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Epithelioid mesothelioma	類上皮性中皮腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Leukaemia cutis	皮膚白血病	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Anogenital warts	肛門性器疣贅	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Adrenal adenoma	副腎腺腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Benign breast neoplasm	乳房の良性新生物	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Chronic myeloid leukaemia	慢性骨髄性白血病	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Lipoma	脂肪腫	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Colon cancer	結腸癌	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Lung neoplasm	肺新生物	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Gastrointestinal tract adenoma	胃腸管腺腫	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Lymphoproliferative disorder	リンパ増殖性障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Leukaemic infiltration	白血病浸潤	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Thyroid adenoma	甲状腺腺腫	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Leukaemic infiltration brain	白血病脳浸潤	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Acute lymphocytic leukaemia recurrent	再発急性リンパ性白血病	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Leukaemic infiltration pulmonary	白血病肺浸潤	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	80 (17.8)	39 (14.4)	19 (22.4)	22 (23.4)	13 (2.9)	8 (3)	3 (3.5)	2 (2.1)
Dysuria	排尿困難	17 (3.8)	8 (3)	5 (5.9)	4 (4.3)	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Renal failure acute	急性腎不全	13 (2.9)	5 (1.9)	3 (3.5)	5 (5.3)	5 (1.1)	2 (0.7)	1 (1.2)	2 (2.1)
Urinary retention	尿閉	10 (2.2)	3 (1.1)	5 (5.9)	2 (2.1)	0	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	9 (2)	6 (2.2)	0	3 (3.2)	0	0	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	8 (1.8)	4 (1.5)	3 (3.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	7 (1.6)	4 (1.5)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Haematuria	血尿	6 (1.3)	3 (1.1)	3 (3.5)	0	0	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	4 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Renal pain	腎臓痛	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	3 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (2.1)	0	0	0	0
Polyuria	多尿	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	3 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (2.1)	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ureteric stenosis	尿管狭窄	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Nephropathy	腎症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Incontinence	失禁	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Urinary hesitation	排尿躊躇	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Anuria	無尿	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Strangury	有痛性排尿困難	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Micturition urgency	尿意切迫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Renal disorder	腎障害	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Oliguria	乏尿	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Bladder spasm	膀胱痙縮	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Bladder dilatation	膀胱拡大	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	59 (13.1)	41 (15.2)	14 (16.5)	4 (4.3)	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Erectile dysfunction	勃起不全	23 (5.1)	14 (5.2)	8 (9.4)	1 (1.1)	0	0	0	0
Vaginal haemorrhage	膣出血	5 (1.1)	3 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	4 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Metrorrhagia	不正子宮出血	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Breast pain	乳房痛	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Epididymitis	精巣上体炎	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Testicular pain	精巣痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cervical cyst	子宮頚部嚢胞	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Breast disorder	乳房障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Breast mass	乳房腫瘤	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Genital rash	性器発疹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Uterine prolapse	子宮脱	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Breast tenderness	乳房圧痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Polymenorrhoea	頻発月経	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Prostatitis	前立腺炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Prostatic obstruction	前立腺閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic ovarian cyst	出血性卵巣嚢胞	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Prostatomegaly	前立腺腫大	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Menopausal symptoms	閉経期症状	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Scrotal swelling	陰嚢腫脹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Vaginal prolapse	腟脱	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Testicular swelling	精巣腫脹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Vaginal discharge	腟分泌物	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Breast inflammation	乳房炎症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Vaginal lesion	腟病変	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Nipple pain	乳頭痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Amenorrhoea	無月経	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Menstruation irregular	不規則月経	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	42 (9.4)	31 (11.5)	9 (10.6)	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Vertigo	回転性めまい	13 (2.9)	8 (3)	4 (4.7)	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	12 (2.7)	9 (3.3)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Ear pain	耳痛	7 (1.6)	7 (2.6)	0	0	0	0	0	0
Ear haemorrhage	耳出血	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Deafness	難聴	2 (0.4)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Deafness unilateral	片耳難聴	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Sudden hearing loss	突発難聴	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cerumen impaction	耳垢栓塞	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Tympanic membrane perforation	鼓膜穿孔	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Ear congestion	耳閉	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Meniere's disease	メニエール病	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
External ear pain	外耳痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	38 (8.5)	21 (7.8)	9 (10.6)	8 (8.5)	18 (4)	9 (3.3)	4 (4.7)	5 (5.3)
Cholelithiasis	胆石症	8 (1.8)	4 (1.5)	3 (3.5)	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Biliary colic	胆道仙痛	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)
Hepatic pain	肝臓痛	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Hepatotoxicity	肝毒性	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)
Cholecystitis	胆嚢炎	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Cholangitis	胆管炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hepatitis	肝炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Biliary dilatation	胆管拡張	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Liver disorder	肝障害	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Cholecystitis chronic	慢性胆嚢炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Venoocclusive liver disease	静脈閉塞性肝疾患	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hyperplastic cholecystopathy	過形成性胆嚢症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Jaundice	黄疸	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Gallbladder obstruction	胆嚢閉塞	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Hepatic cyst	肝嚢胞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Bile duct stone	胆管結石	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hepatic lesion	肝病変	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	24 (5.3)	13 (4.8)	7 (8.2)	4 (4.3)	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	13 (2.9)	8 (3)	4 (4.7)	1 (1.1)	0	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Thyroid disorder	甲状腺障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Diabetes insipidus	尿崩症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Goitre	甲状腺腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Pituitary-dependent Cushing's syndrome	下垂体依存性クッシング症候群	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Toxic nodular goitre	中毒性結節性甲状腺腫	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Thyroiditis	甲状腺炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Cushingoid	クッシング様	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Hyperaldosteronism	高アルドステロン症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	10 (2.2)	4 (1.5)	1 (1.2)	5 (5.3)	4 (0.9)	2 (0.7)	0	2 (2.1)
Graft versus host disease	移植片対宿主病	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Immune system disorder	免疫系障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hypogammaglobulinaemia	低γグロブリン血症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.13-16　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Graft versus host disease in skin	皮膚移植片対宿主病	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Endodontic procedure	歯内療法	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Social circumstances	社会環境	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Activities of daily living impaired	日常生活動作障害者	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Uncoded	Uncoded	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Uncoded	Uncoded	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

＜AP24534-10-210 CSR Table 14.3.1.7.1.11, Table 14.3.1.7.1.8, Table 14.3.1.7.1.9, and Table 14.3.1.7.1.10. Data extraction date: [redacted].＞

AE = adverse event, ALL = Acute lymphoblastic leukemia, AP = accelerated phase, BP = blast phase, CML = Chronic myeloid leukemia, CP = chronic phase, N and n = number of patients, No = number, Ph+ = Philadelphia chromosome; pts = patients.

Note: Patients may have more than 1 AE per Preferred Term. At each level of patient summarization, a patient was counted once for the most severe event. AEs were classified according to MedDRA v 16.0 and graded according to CTCAE v 4.0. Clinically synonymous terms have been recoded to single MedDRA Preferred Terms.

ii)　治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.13-17 に示す。

データカットオフ時点で，大部分（93.3%）の被験者に治験薬と関連のある有害事象が発現した。最もよくみられた（発現率が 20%以上）治験薬と関連のある有害事象は，血小板数減少，発疹，皮膚乾燥及び腹痛であった。本試験で発現した膵炎は，1 件を除きいずれも治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
No. of Patients with ≥1 AE		419 (93.3)	264 (97.8)	81 (95.3)	74 (78.7)	314 (69.9)	199 (73.7)	63 (74.1)	52 (55.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	294 (65.5)	197 (73.0)	52 (61.2)	45 (47.9)	39 (8.7)	23 (8.5)	9 (10.6)	7 (7.4)
Rash	発疹	159 (35.4)	109 (40.4)	29 (34.1)	21 (22.3)	16 (3.6)	10 (3.7)	3 (3.5)	3 (3.2)
Dry skin	皮膚乾燥	145 (32.3)	107 (39.6)	20 (23.5)	18 (19.1)	10 (2.2)	8 (3.0)	1 (1.2)	1 (1.1)
Erythema	紅斑	35 (7.8)	24 (8.9)	6 (7.1)	5 (5.3)	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	34 (7.6)	23 (8.5)	9 (10.6)	2 (2.1)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pruritus	そう痒症	27 (6.0)	23 (8.5)	3 (3.5)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Alopecia	脱毛症	26 (5.8)	15 (5.6)	6 (7.1)	5 (5.3)	0	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	22 (4.9)	19 (7.0)	2 (2.4)	1 (1.1)	0	0	0	0
Exfoliative rash	剥脱性発疹	15 (3.3)	8 (3.0)	6 (7.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
Night sweats	寝汗	14 (3.1)	11 (4.1)	3 (3.5)	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	11 (2.4)	8 (3.0)	2 (2.4)	1 (1.1)	0	0	0	0
Petechiae	点状出血	7 (1.6)	5 (1.9)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	6 (1.3)	3 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.1)	0	0	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	6 (1.3)	6 (2.2)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	5 (1.1)	2 (0.7)	1 (1.2)	2 (2.1)	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Hyperkeratosis	過角化	5 (1.1)	2 (0.7)	3 (3.5)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	5 (1.1)	3 (1.1)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Acne	ざ瘡	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	4 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Ichthyosis acquired	後天性魚鱗癬	4 (0.9)	2 (0.7)	0	2 (2.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Skin discolouration	皮膚変色	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Actinic keratosis	日光性角化症	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Generalised erythema	全身紅斑	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Keratosis pilaris	毛孔性角化症	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Skin lesion	皮膚病変	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Dermatitis psoriasiform	乾癬様皮膚炎	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Psoriasis	乾癬	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Rash follicular	毛孔性皮疹	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Skin hypertrophy	皮膚肥厚	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Skin mass	皮膚腫瘤	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hair texture abnormal	毛質異常	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Interstitial granulomatous dermatitis	間質性肉芽腫性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Intertrigo	間擦疹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Lichenoid keratosis	苔癬様角化症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Nail dystrophy	爪ジストロフィー	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Pityriasis rubra pilaris	毛孔性紅色粃糠疹	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Purpura	紫斑	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Rash generalised	全身性皮疹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Rash morbilliform	麻疹様発疹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Rash vesicular	小水疱性皮疹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Skin depigmentation	皮膚色素脱失	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Skin plaque	皮膚局面	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Skin swelling	皮膚腫脹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Sweat gland disorder	汗腺障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	284 (63.3)	185 (68.5)	60 (70.6)	39 (41.5)	214 (47.7)	130 (48.1)	50 (58.8)	34 (36.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	169 (37.6)	111 (41.1)	38 (44.7)	20 (21.3)	134 (29.8)	86 (31.9)	30 (35.3)	18 (19.1)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	89 (19.8)	47 (17.4)	24 (28.2)	18 (19.1)	79 (17.6)	40 (14.8)	24 (28.2)	15 (16.0)
Lipase increased	リパーゼ増加	86 (19.2)	63 (23.3)	12 (14.1)	11 (11.7)	48 (10.7)	28 (10.4)	11 (12.9)	9 (9.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	57 (12.7)	36 (13.3)	13 (15.3)	8 (8.5)	15 (3.3)	10 (3.7)	2 (2.4)	3 (3.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	46 (10.2)	29 (10.7)	10 (11.8)	7 (7.4)	11 (2.4)	6 (2.2)	3 (3.5)	2 (2.1)
Amylase increased	アミラーゼ増加	27 (6.0)	17 (6.3)	6 (7.1)	4 (4.3)	10 (2.2)	5 (1.9)	3 (3.5)	2 (2.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	25 (5.6)	15 (5.6)	8 (9.4)	2 (2.1)	9 (2.0)	5 (1.9)	3 (3.5)	1 (1.1)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	24 (5.3)	14 (5.2)	8 (9.4)	2 (2.1)	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	19 (4.2)	11 (4.1)	7 (8.2)	1 (1.1)	13 (2.9)	7 (2.6)	5 (5.9)	1 (1.1)
Weight decreased	体重減少	17 (3.8)	12 (4.4)	3 (3.5)	2 (2.1)	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	9 (2.0)	4 (1.5)	1 (1.2)	4 (4.3)	4 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (3.2)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	8 (1.8)	3 (1.1)	4 (4.7)	1 (1.1)	3 (0.7)	0	2 (2.4)	1 (1.1)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	6 (1.3)	2 (0.7)	3 (3.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	6 (1.3)	4 (1.5)	2 (2.4)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	4 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.2)	2 (2.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	4 (0.9)	2 (0.7)	0	2 (2.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Weight increased	体重増加	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.2)	1 (0.4)	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 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Grip strength decreased	握力低下	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Urine analysis abnormal	尿検査異常	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	235 (52.3)	159 (58.9)	42 (49.4)	34 (36.2)	59 (13.1)	45 (16.7)	7 (8.2)	7 (7.4)
Abdominal pain	腹痛	105 (23.4)	78 (28.9)	15 (17.6)	12 (12.8)	27 (6.0)	20 (7.4)	4 (4.7)	3 (3.2)
Constipation	便秘	74 (16.5)	53 (19.6)	12 (14.1)	9 (9.6)	7 (1.6)	5 (1.9)	1 (1.2)	1 (1.1)
Nausea	悪心	65 (14.5)	41 (15.2)	10 (11.8)	14 (14.9)	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Vomiting	嘔吐	38 (8.5)	23 (8.5)	7 (8.2)	8 (8.5)	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Diarrhoea	下痢	35 (7.8)	24 (8.9)	9 (10.6)	2 (2.1)	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)
Pancreatitis	膵炎	29 (6.5)	19 (7.0)	7 (8.2)	3 (3.2)	24 (5.3)	17 (6.3)	5 (5.9)	2 (2.1)
Abdominal distension	腹部膨満	21 (4.7)	16 (5.9)	3 (3.5)	2 (2.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Dry mouth	口内乾燥	18 (4.0)	15 (5.6)	1 (1.2)	2 (2.1)	0	0	0	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	10 (2.2)	9 (3.3)	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Dyspepsia	消化不良	10 (2.2)	8 (3.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	5 (1.1)	4 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	5 (1.1)	4 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Flatulence	鼓腸	4 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	4 (0.9)	2 (0.7)	0	2 (2.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	4 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Ascites	腹水	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Colitis	大腸炎	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Gastritis	胃炎	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Eructation	おくび	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal pain	消化器痛	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ileus paralytic	麻痺性イレウス	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Lip pain	口唇痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Melaena	メレナ	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Odynophagia	嚥下痛	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Oral mucosal blistering	口腔粘膜水疱形成	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Tongue haematoma	舌血腫	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Toothache	歯痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	204 (45.4)	145 (53.7)	39 (45.9)	20 (21.3)	18 (4.0)	17 (6.3)	1 (1.2)	0
Myalgia	筋肉痛	74 (16.5)	48 (17.8)	16 (18.8)	10 (10.6)	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Arthralgia	関節痛	72 (16.0)	48 (17.8)	15 (17.6)	9 (9.6)	7 (1.6)	6 (2.2)	1 (1.2)	0
Pain in extremity	四肢痛	37 (8.2)	28 (10.4)	6 (7.1)	3 (3.2)	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Bone pain	骨痛	31 (6.9)	24 (8.9)	5 (5.9)	2 (2.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	31 (6.9)	25 (9.3)	3 (3.5)	3 (3.2)	0	0	0	0
Back pain	背部痛	25 (5.6)	23 (8.5)	2 (2.4)	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	19 (4.2)	15 (5.6)	3 (3.5)	1 (1.1)	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	6 (1.3)	3 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Neck pain	頚部痛	6 (1.3)	4 (1.5)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	3 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (2.1)	0	0	0	0
Upper extremity mass	上肢腫瘤	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Arthritis	関節炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Chondrocalcinosis	軟骨石灰化症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Fibromyalgia	線維筋痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Joint stiffness	関節硬直	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Osteolysis	骨溶解	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Sensation of heaviness	重感	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Tendon disorder	腱障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	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	164 (36.5)	110 (40.7)	32 (37.6)	22 (23.4)	20 (4.5)	12 (4.4)	3 (3.5)	5 (5.3)
Fatigue	疲労	79 (17.6)	52 (19.3)	17 (20.0)	10 (10.6)	7 (1.6)	4 (1.5)	1 (1.2)	2 (2.1)
Asthenia	無力症	36 (8.0)	26 (9.6)	5 (5.9)	5 (5.3)	4 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.1)
Pyrexia	発熱	36 (8.0)	23 (8.5)	7 (8.2)	6 (6.4)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pain	疼痛	27 (6.0)	18 (6.7)	5 (5.9)	4 (4.3)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	26 (5.8)	15 (5.6)	5 (5.9)	6 (6.4)	0	0	0	0
Chills	悪寒	14 (3.1)	9 (3.3)	3 (3.5)	2 (2.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	7 (1.6)	4 (1.5)	1 (1.2)	2 (2.1)	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	5 (1.1)	2 (0.7)	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Malaise	倦怠感	5 (1.1)	4 (1.5)	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Chest pain	胸痛	4 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Face oedema	顔面浮腫	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Localised oedema	限局性浮腫	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Mass	腫瘤	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Temperature intolerance	温度変化不耐症	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Feeling abnormal	異常感	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Feeling cold	冷感	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hernia	ヘルニア	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Hyperthermia	高熱	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ill-defined disorder	不明確な障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Inflammation	炎症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Mucosal dryness	粘膜乾燥	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Nodule	小結節	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	153 (34.1)	107 (39.6)	28 (32.9)	18 (19.1)	26 (5.8)	19 (7.0)	5 (5.9)	2 (2.1)
Headache	頭痛	88 (19.6)	66 (24.4)	11 (12.9)	11 (11.7)	7 (1.6)	6 (2.2)	0	1 (1.1)
Dizziness	浮動性めまい	17 (3.8)	16 (5.9)	1 (1.2)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Lethargy	嗜眠	12 (2.7)	8 (3.0)	2 (2.4)	2 (2.1)	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	9 (2.0)	8 (3.0)	1 (1.2)	0	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	7 (1.6)	6 (2.2)	0	1 (1.1)	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Migraine	片頭痛	6 (1.3)	3 (1.1)	3 (3.5)	0	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (2.4)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Dysgeusia	味覚異常	4 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Amnesia	健忘	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Burning sensation	灼熱感	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Somnolence	傾眠	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Syncope	失神	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0
VIIth nerve paralysis	第 7 脳神経麻痺	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Areflexia	反射消失	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ataxia	運動失調	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Balance disorder	平衡障害	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Clumsiness	不器用	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Facial paresis	顔面不全麻痺	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hypotonia	筋緊張低下	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
IIIrd nerve paralysis	第 3 脳神経麻痺	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
IVth nerve paralysis	第 4 脳神経麻痺	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Neuralgia	神経痛	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Radicular pain	神経根痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	93 (20.7)	72 (26.7)	15 (17.6)	6 (6.4)	24 (5.3)	18 (6.7)	3 (3.5)	3 (3.2)
Hypertension	高血圧	56 (12.5)	45 (16.7)	8 (9.4)	3 (3.2)	17 (3.8)	11 (4.1)	3 (3.5)	3 (3.2)
Hot flush	ほてり	12 (2.7)	9 (3.3)	3 (3.5)	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	8 (1.8)	6 (2.2)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	7 (1.6)	7 (2.6)	0	0	5 (1.1)	5 (1.9)	0	0
Intermittent claudication	間欠性跛行	6 (1.3)	5 (1.9)	0	1 (1.1)	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Angiopathy	血管障害	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Haematoma	血腫	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Aortic stenosis	大動脈狭窄	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Arteritis	動脈炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Embolism venous	静脈塞栓症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Extremity necrosis	四肢壊死	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hypotension	低血圧	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Vasculitis	血管炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	89 (19.8)	57 (21.1)	20 (23.5)	12 (12.8)	17 (3.8)	11 (4.1)	3 (3.5)	3 (3.2)
Decreased appetite	食欲減退	29 (6.5)	17 (6.3)	6 (7.1)	6 (6.4)	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	13 (2.9)	9 (3.3)	4 (4.7)	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	11 (2.4)	10 (3.7)	1 (1.2)	0	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Dehydration	脱水	8 (1.8)	5 (1.9)	1 (1.2)	2 (2.1)	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	8 (1.8)	5 (1.9)	1 (1.2)	2 (2.1)	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	8 (1.8)	3 (1.1)	4 (4.7)	1 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	6 (1.3)	3 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	6 (1.3)	6 (2.2)	0	0	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	5 (1.1)	3 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Fluid retention	体液貯留	4 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Gout	痛風	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hyperamylasaemia	高アミラーゼ血症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hypophagia	過小食	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Increased insulin requirement	インスリン必要量の増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Polydipsia	多飲症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Type 1 diabetes mellitus	1 型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	81 (18.0)	36 (13.3)	21 (24.7)	24 (25.5)	53 (11.8)	20 (7.4)	13 (15.3)	20 (21.3)
Anaemia	貧血	63 (14.0)	28 (10.4)	16 (18.8)	19 (20.2)	42 (9.4)	16 (5.9)	9 (10.6)	17 (18.1)
Pancytopenia	汎血球減少症	8 (1.8)	2 (0.7)	3 (3.5)	3 (3.2)	7 (1.6)	2 (0.7)	2 (2.4)	3 (3.2)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	7 (1.6)	1 (0.4)	2 (2.4)	4 (4.3)	7 (1.6)	1 (0.4)	2 (2.4)	4 (4.3)
Hypochromasia	低色素血	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Basophilia	好塩基球増加症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	79 (17.6)	45 (16.7)	19 (22.4)	15 (16.0)	18 (4.0)	14 (5.2)	3 (3.5)	1 (1.1)
Dyspnoea	呼吸困難	30 (6.7)	19 (7.0)	7 (8.2)	4 (4.3)	8 (1.8)	7 (2.6)	0	1 (1.1)

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Pleural effusion	胸水	18 (4.0)	6 (2.2)	6 (7.1)	6 (6.4)	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Cough	咳嗽	10 (2.2)	6 (2.2)	2 (2.4)	2 (2.1)	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	10 (2.2)	5 (1.9)	4 (4.7)	1 (1.1)	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0
Dysphonia	発声障害	8 (1.8)	7 (2.6)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	6 (1.3)	5 (1.9)	0	1 (1.1)	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Atelectasis	無気肺	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Lung infiltration	肺浸潤	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Paranasal sinus hypersecretion	副鼻腔分泌過多	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Pharyngeal haemorrhage	咽頭出血	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pharyngeal ulceration	咽頭潰瘍	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Throat tightness	咽喉絞扼感	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	55 (12.2)	41 (15.2)	10 (11.8)	4 (4.3)	6 (1.3)	5 (1.9)	1 (1.2)	0
Dry eye	眼乾燥	17 (3.8)	11 (4.1)	4 (4.7)	2 (2.1)	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Vision blurred	霧視	8 (1.8)	8 (3.0)	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	5 (1.1)	4 (1.5)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Eye swelling	眼部腫脹	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Visual impairment	視力障害	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Blepharospasm	眼瞼痙攣	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cataract	白内障	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Corneal erosion	角膜びらん	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Diplopia	複視	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Eye discharge	眼脂	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Eye irritation	眼刺激	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Iridocyclitis	虹彩毛様体炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Macular oedema	黄斑浮腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ocular icterus	黄疸眼	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ulcerative keratitis	潰瘍性角膜炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Visual acuity reduced	視力低下	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	54 (12.0)	31 (11.5)	14 (16.5)	9 (9.6)	11 (2.4)	5 (1.9)	4 (4.7)	2 (2.1)
Folliculitis	毛包炎	15 (3.3)	9 (3.3)	3 (3.5)	3 (3.2)	0	0	0	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Pneumonia	肺炎	6 (1.3)	3 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.1)	4 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (1.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (1.1)	3 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Dermo-hypodermitis	皮膚皮下組織炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Fungaemia	真菌血症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Furuncle	せつ	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Genital herpes	陰部ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Gingival infection	歯肉感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Herpes dermatitis	ヘルペス性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Infection	感染	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Klebsiella bacteraemia	クレブシエラ性菌血症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Laryngitis	喉頭炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Lip infection	口唇感染	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Localised infection	限局性感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Lung infection	肺感染	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Oral infection	口腔感染	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Orchitis	精巣炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pneumonia staphylococcal	ブドウ球菌性肺炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Cardiac disorders	心臓障害	51 (11.4)	37 (13.7)	8 (9.4)	6 (6.4)	29 (6.5)	22 (8.1)	3 (3.5)	4 (4.3)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	11 (2.4)	5 (1.9)	3 (3.5)	3 (3.2)	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)
Atrial fibrillation	心房細動	8 (1.8)	7 (2.6)	0	1 (1.1)	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0
Cardiac failure	心不全	8 (1.8)	4 (1.5)	2 (2.4)	2 (2.1)	7 (1.6)	3 (1.1)	2 (2.4)	2 (2.1)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	7 (1.6)	5 (1.9)	1 (1.2)	1 (1.1)	7 (1.6)	5 (1.9)	1 (1.2)	1 (1.1)
Palpitations	動悸	5 (1.1)	3 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0
Bradycardia	徐脈	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Tachycardia	頻脈	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Atrial tachycardia	心房頻脈	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cardiac arrest	心停止	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Cardiac discomfort	心不快感	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	25 (5.6)	18 (6.7)	7 (8.2)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Erectile dysfunction	勃起不全	16 (3.6)	11 (4.1)	5 (5.9)	0	0	0	0	0
Breast pain	乳房痛	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Amenorrhoea	無月経	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Breast inflammation	乳房炎症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Breast tenderness	乳房圧痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Metrorrhagia	不正子宮出血	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Nipple pain	乳頭痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Polymenorrhoea	頻発月経	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Testicular pain	精巣痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Testicular swelling	精巣腫脹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Vaginal haemorrhage	腟出血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	21 (4.7)	14 (5.2)	2 (2.4)	5 (5.3)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Insomnia	不眠症	7 (1.6)	6 (2.2)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Confusional state	錯乱状態	5 (1.1)	3 (1.1)	0	2 (2.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Anxiety	不安	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
Disorientation	失見当識	3 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (2.1)	0	0	0	0
Depression	うつ病	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Abnormal dreams	異常な夢	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Agitation	激越	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	10 (2.2)	8 (3.0)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Ear pain	耳痛	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Ear haemorrhage	耳出血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10 (2.2)	6 (2.2)	2 (2.4)	2 (2.1)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Nocturia	夜間頻尿	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Renal failure acute	急性腎不全	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Urinary retention	尿閉	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Polyuria	多尿	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Urinary incontinence	尿失禁	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	8 (1.8)	4 (1.5)	2 (2.4)	2 (2.1)	7 (1.6)	3 (1.1)	2 (2.4)	2 (2.1)
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Hepatotoxicity	肝毒性	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Biliary colic	胆道仙痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hepatitis	肝炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Jaundice	黄疸	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Liver disorder	肝障害	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	8 (1.8)	7 (2.6)	0	1 (1.1)	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Contusion	挫傷	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Concussion	脳振盪	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Fall	転倒	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Peripancreatic fluid collection	膵周囲液貯留	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Scratch	引っかき傷	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.13-17　全グレード及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94	All pts N=449	CP-CML N=270	AP-CML N=85	BP-CML/Ph+ ALL N=94
		Any grade n (%)				Grade ≥3 n (%)			
Endocrine disorders	内分泌障害	5 (1.1)	3 (1.1)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
Goitre	甲状腺腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Thyroiditis	甲状腺炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	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）	5 (1.1)	2 (0.7)	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Chronic myelomonocytic leukaemia	慢性骨髄単球性白血病	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Lipoma	脂肪腫	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Uncoded	Uncoded	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Uncoded	Uncoded	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.3.1.8.1.8, Table 14.3.1.8.1.9, Table 14.3.1.8.1.10, and Table 14.3.1.8.1.11. Data extraction date: [redacted].＞

ALL = Acute lymphoblastic leukemia, AP = accelerated phase, BP = blast phase, CML = Chronic myeloid leukemia, CP = chronic phase, N and n = number of patients, Ph+ = Philadelphia chromosome; pts = patients.

Note: Patients may have more than 1 AE per Preferred Term. At each level of patient summarization, a patient was counted once for the most severe event. AEs were classified according to MedDRA v 16.0 and graded according to CTCAE v 4.0. Clinically synonymous terms have been recoded to single MedDRA Preferred Terms.

最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象は，因果関係を問わない最もよくみられた有害事象と同様であったが，一部の有害事象については治験薬と関連なしと判断されたため，大部分の基本語別の有害事象の発現率は，治験薬と関連のある有害事象の方がわずかに低かった。本試験中に発現した膵炎は，1 件を除きいずれも治験薬と関連ありと判断された。その他の多くの有

害事象は，疾患特性によると考えられる事象（骨髄抑制等），リスク因子によると考えられる事象（心血管系事象等），前治療が関連している事象（末梢性浮腫等）であった。

(3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

(a) 死亡

試験期間中の死亡は，データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの報告を含めた。ただし，本項では，安全性の評価のために治験薬の投与中止の決定から 30 日以内の死亡，並びにそれ以降の場合は治験薬と関連のある（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」，「明らかに関連あり」）死亡のみ示した。最終治験薬投与後 30 日以内の死亡及び治験薬と関連のある死亡の例数及び発現率を表 2.7.6.13-18 に示す。

5 例の死亡が治験薬と関連ありと判断された。この 5 例の死亡理由は肺炎，真菌性肺炎，急性心筋梗塞，心停止，出血性胃炎であった。データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降に，1 件の治験薬と関連のある死亡（基本語：突然死）が報告された。本被験者は，ポナチニブの投与を 3 年以上受けていた。剖検の結果は得られていない。すべての死亡についての叙述を付録 1 に示す。

表 2.7.6.13-18　病期別の最後のポナチニブ投与後30日以内の死亡及び治験薬と関連のある死亡（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）

	Reason(s) for Death[a]	死亡理由	Overall N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
全死亡			53 (11.6)	10 (3.7)	8 (9.4)	35 (36.2)
全 TEAE	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）				
	Neoplasm progression	新生物進行	22 (4.9)	3 (1.1)	4 (4.7)	15 (16.0)
	Blast crisis in myelogenous leukaemia	骨髄性白血病の芽球発症	3 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (2.1)
	Metastases to meninges	髄膜転移	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
	Metastases to Central Nervous System, neoplasm progression	中枢神経系への転移，新生物進行	1 (0.2)	0	0	1 (1.2)
	Cardiac Disorders	心臓障害				
	Cardiac arrest	心停止	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)
	Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
	Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
	Cardiopulmonary failure	心肺不全	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
	Infections and Infestations	感染症および寄生虫症				
	Septic shock	敗血症性ショック	3 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (2.1)
	Pneumonia	肺炎	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
	Sepsis	敗血症	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)
	Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
	Pneumocystis jiroveci pneumonia	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.2)	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				
	Multi-organ failure	多臓器不全	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)
	Nervous System Disorders	神経系障害				
	Cerebral ischaemia, peripheral ischaemia	脳虚血/末梢性虚血	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
	Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
	Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.13-18　病期別の最後のポナチニブ投与後 30 日以内の死亡及び治験薬と関連のある死亡（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

	Reason(s) for Death[a]	死亡理由	Overall N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
	Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害				
	Dehydration	脱水	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
	Gastrointestinal Disorders	胃腸障害				
	Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
	Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害				
	Hyperviscosity syndrome	過粘稠度症候群	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
	Pneumonia fungal	真菌性肺炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
	Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
	Traumatic intracranial haemorrhage	外傷性頭蓋内出血	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
治験薬と関連のある TEAE	Cardiac Disorders	心臓障害				
	Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
	Cardiac arrest	心停止	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
	Gastrointestinal Disorders	胃腸障害				
	Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
	Infections and Infestations	感染症および寄生虫症				
	Pneumonia	肺炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
	Pneumonia fungal	真菌性肺炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.3.1.12. Data extraction date: [redacted] ＞

AML=acute myeloid leukemia, AP=accelerated phase, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, MDS=myelodysplastic syndrome, MM=multiple myeloma, MS=myeloproliferative syndrome, N and n=number of patients, Ph+ ALL=Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, pts=patients.

Note: AEs were classified according to MedDRA v 16.0 and graded according to CTCAE v 4.0. Clinically synonymous terms have been recoded to single MedDRA Preferred Terms.

a Additional death after data cut-off is not included.

(b) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.13-19 に示す。

重篤な有害事象は半数以上の被験者（61.7%）で発現した。大部分の重篤な有害事象の発現率が低かった。致死的な重篤な有害事象（重症度はグレード 5）は，感染症関連事象（肺炎，敗血症，敗血症性ショック），心臓系事象（うっ血性心不全，急性心筋梗塞，心停止），脱水及び出血性事象（頭蓋内出血，出血性胃炎，出血性脳梗塞）であった。

表 2.7.6.13-19　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Number of Patients With ≥1 AE		277 (61.7)	145 (53.7)	54 (63.5)	78 (83.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	87 (19.4)	32 (11.9)	26 (30.6)	29 (30.9)
Pneumonia	肺炎	29 (6.5)	12 (4.4)	8 (9.4)	9 (9.6)
Sepsis	敗血症	8 (1.8)	2 (0.7)	2 (2.4)	4 (4.3)
Cellulitis	蜂巣炎	6 (1.3)	2 (0.7)	2 (2.4)	2 (2.1)
Urinary tract infection	尿路感染	6 (1.3)	4 (1.5)	1 (1.2)	1 (1.1)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	5 (1.1)	1 (0.4)	2 (2.4)	2 (2.1)
Bacteraemia	菌血症	4 (0.9)	0	2 (2.4)	2 (2.1)
Diverticulitis	憩室炎	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Septic shock	敗血症性ショック	3 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (2.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)
Appendicitis	虫垂炎	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0
Bronchitis	気管支炎	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)
Clostridium difficile infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (0.4)	0		2 (2.1)
Infection	感染	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0
Klebsiella sepsis	クレブシエラ性敗血症	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)
Localised infection	限局性感染	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Lung infection	肺感染	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Osteomyelitis	骨髄炎	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Post procedural infection	処置後感染	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Abdominal sepsis	腹部敗血症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Arthritis viral	ウイルス性関節炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Atypical pneumonia	異型肺炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Bacterial infection	細菌感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Breast cellulitis	乳房蜂巣炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Catheter site cellulitis	カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Clostridial infection	クロストリジウム感染	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)

表 2.7.6.13-19　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
H1N1 influenza	H1N1 インフルエンザ	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Haematoma infection	血腫感染	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Herpes oesophagitis	ヘルペス性食道炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Incision site infection	切開部位感染	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
JC virus infection	JC ウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Lobar pneumonia	大葉性肺炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Lower respiratory tract infection viral	ウイルス性下気道感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Otitis externa	外耳炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Peritonitis	腹膜炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pneumocystis jiroveci pneumonia	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pneumonia mycoplasmal	マイコプラズマ性肺炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pneumonia respiratory syncytial viral	RS ウイルス肺炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Pulmonary tuberculosis	肺結核	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Respiratory syncytial virus infection	RS ウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Soft tissue infection	軟部組織感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Splenic abscess	脾臓膿瘍	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Wound infection	創傷感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	71 (15.8)	39 (14.4)	14 (16.5)	18 (19.1)
Pancreatitis	膵炎	25 (5.6)	18 (6.7)	5 (5.9)	2 (2.1)
Abdominal pain	腹痛	18 (4.0)	10 (3.7)	4 (4.7)	4 (4.3)
Diarrhoea	下痢	7 (1.6)	3 (1.1)	2 (2.4)	2 (2.1)
Constipation	便秘	5 (1.1)	4 (1.5)	1 (1.2)	0
Nausea	悪心	4 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (1.1)
Vomiting	嘔吐	4 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.1)
Colitis	大腸炎	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	3 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (2.1)
Acute abdomen	急性腹症	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Ascites	腹水	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)

表 2.7.6.13-19　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Gastritis	胃炎	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0
Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Caecitis	盲腸炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Colonic obstruction	結腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Gastric haemorrhage	胃出血	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Ileal fistula	回腸瘻	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Ileus	イレウス	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Large intestinal obstruction	大腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Mesenteric occlusion	腸間膜閉塞	1 (0.2)		0	1 (1.1)
Oesophagitis	食道炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Peritoneal haemorrhage	腹膜出血	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Stomatitis	口内炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	63 (14.0)	38 (14.1)	9 (10.6)	16 (17.0)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	16 (3.6)	10 (3.7)	4 (4.7)	2 (2.1)
Atrial fibrillation	心房細動	15 (3.3)	10 (3.7)	0	5 (5.3)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	9 (2.0)	7 (2.6)	2 (2.4)	0
Cardiac failure	心不全	8 (1.8)	2 (0.7)	2 (2.4)	4 (4.3)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	8 (1.8)	5 (1.9)	1 (1.2)	2 (2.1)
Angina pectoris	狭心症	6 (1.3)	6 (2.2)	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	6 (1.3)	3 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.1)
Cardiac arrest	心停止	4 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (1.1)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Bradycardia	徐脈	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)

表 2.7.6.13-19　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Atrial flutter	心房粗動	1 (0.2)		0	1 (1.1)
Atrial tachycardia	心房頻脈	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Cardiac discomfort	心不快感	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cardiac tamponade	心タンポナーデ	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pericarditis	心膜炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Right ventricular failure	右室不全	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Sick sinus syndrome	洞不全症候群	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
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）	61 (13.6)	19 (7.0)	16 (18.8)	26 (27.7)
Neoplasm progression	新生物進行	38 (8.5)	7 (2.6)	9 (10.6)	22 (23.4)
Blast crisis in myelogenous leukaemia	骨髄性白血病の芽球発症	4 (0.9)	0	2 (2.4)	2 (2.1)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (2.4)	0
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0
Malignant melanoma	悪性黒色腫	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Acute lymphocytic leukaemia recurrent	再発急性リンパ性白血病	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Chloroma	緑色腫	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Colon cancer	結腸癌	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Large cell lung cancer recurrent	再発肺大細胞癌	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Leukaemic infiltration brain	白血病脳浸潤	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Lymphoproliferative disorder	リンパ増殖性障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Malignant pleural effusion	悪性胸水	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.13-19　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Metastases to meninges	髄膜転移	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Nervous system disorders	神経系障害	45 (10.0)	26 (9.6)	12 (14.1)	7 (7.4)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	9 (2.0)	7 (2.6)	2 (2.4)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Headache	頭痛	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Cerebral ischaemia	脳虚血	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Dizziness	浮動性めまい	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Syncope	失神	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0
VIIth nerve paralysis	第 7 脳神経麻痺	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Ataxia	運動失調	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Brain oedema	脳浮腫	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Encephalopathy	脳症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Facial paresis	顔面不全麻痺	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
IIIrd nerve paralysis	第 3 脳神経麻痺	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
IVth nerve paralysis	第 4 脳神経麻痺	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Memory impairment	記憶障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Migraine	片頭痛	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Somnolence	傾眠	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Spinal cord compression	脊髄圧迫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.13-19　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term 器官別大分類 基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Vascular disorders 血管障害	42 (9.4)	29 (10.7)	6 (7.1)	7 (7.4)
Hypertension 高血圧	9 (2.0)	7 (2.6)	2 (2.4)	0
Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	7 (1.6)	6 (2.2)	1 (1.2)	0
Deep vein thrombosis 深部静脈血栓症	5 (1.1)	4 (1.5)	0	1 (1.1)
Hypotension 低血圧	4 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.1)
Peripheral ischaemia 末梢性虚血	4 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (1.1)
Peripheral artery stenosis 末梢動脈狭窄	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Angiopathy 血管障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Aortic stenosis 大動脈狭窄	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Coeliac artery occlusion 腹腔動脈閉塞	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Embolism arterial 動脈塞栓症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Embolism venous 静脈塞栓症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Extremity necrosis 四肢壊死	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Femoral artery occlusion 大腿動脈閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hot flush ほてり	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hypertensive crisis 高血圧クリーゼ	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Intermittent claudication 間欠性跛行	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Peripheral vascular disorder 末梢血管障害	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Temporal arteritis 側頭動脈炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Thrombophlebitis superficial 表在性血栓性静脈炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Varicose vein 静脈瘤	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Vasculitis 血管炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Blood and lymphatic system disorders 血液およびリンパ系障害	38 (8.5)	12 (4.4)	8 (9.4)	18 (19.1)
Anaemia 貧血	15 (3.3)	6 (2.2)	4 (4.7)	5 (5.3)
Febrile neutropenia 発熱性好中球減少症	13 (2.9)	1 (0.4)	2 (2.4)	10 (10.6)
Pancytopenia 汎血球減少症	6 (1.3)	1 (0.4)	2 (2.4)	3 (3.2)
Leukocytosis 白血球増加症	4 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (1.1)
Hyperviscosity syndrome 過粘稠度症候群	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Splenic infarction 脾臓梗塞	1 (0.2)	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	38 (8.5)	18 (6.7)	12 (14.1)	8 (8.5)
Pyrexia 発熱	19 (4.2)	7 (2.6)	8 (9.4)	4 (4.3)
Non-cardiac chest pain 非心臓性胸痛	5 (1.1)	3 (1.1)	2 (2.4)	0
Asthenia 無力症	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0
Chills 悪寒	3 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (2.1)
Chest pain 胸痛	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Multi-organ failure 多臓器不全	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)

表 2.7.6.13-19　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Pain	疼痛	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Ill-defined disorder	不明確な障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Implant site pain	埋込み部位疼痛	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Investigations	臨床検査	35 (7.8)	16 (5.9)	8 (9.4)	11 (11.7)
Platelet count decreased	血小板数減少	14 (3.1)	4 (1.5)	6 (7.1)	4 (4.3)
Lipase increased	リパーゼ増加	8 (1.8)	6 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	6 (1.3)	2 (0.7)	1 (1.2)	3 (3.2)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	4 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (3.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	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 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Urine analysis abnormal	尿検査異常	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	31 (6.9)	13 (4.8)	8 (9.4)	10 (10.6)
Dyspnoea	呼吸困難	7 (1.6)	6 (2.2)	1 (1.2)	0
Pleural effusion	胸水	6 (1.3)	2 (0.7)	2 (2.4)	2 (2.1)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	5 (1.1)	2 (0.7)	1 (1.2)	2 (2.1)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	3 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (1.1)
Respiratory failure	呼吸不全	3 (0.7)	0	2 (2.4)	1 (1.1)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)
Epistaxis	鼻出血	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Hypoxia	低酸素症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pharyngeal haemorrhage	咽頭出血	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pleuritic pain	胸膜痛	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Pneumonitis	肺臓炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pneumothorax	気胸	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.13-19　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	19 (4.2)	8 (3.0)	4 (4.7)	7 (7.4)
Dehydration	脱水	7 (1.6)	3 (1.1)	1 (1.2)	3 (3.2)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Electrolyte imbalance	電解質失調	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Failure to thrive	成長障害	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Fluid overload	水分過負荷	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Fluid retention	体液貯留	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	15 (3.3)	7 (2.6)	5 (5.9)	3 (3.2)
Rash	発疹	3 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (2.1)
Angioedema	血管浮腫	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Acute febrile neutrophilic dermatosis	急性熱性好中球性皮膚症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Erythema	紅斑	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Purpura	紫斑	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Skin swelling	皮膚腫脹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	14 (3.1)	6 (2.2)	6 (7.1)	2 (2.1)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (2.4)	0
Fall	転倒	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Traumatic intracranial haemorrhage	外傷性頭蓋内出血	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Concussion	脳振盪	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Peripancreatic fluid collection	膵周囲液貯留	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Peripheral artery restenosis	末梢動脈再狭窄	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pneumonitis chemical	化学性肺炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Post procedural haematoma	処置後血腫	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0

表 2.7.6.13-19　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Procedural pain	処置による疼痛	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Procedural vomiting	処置による嘔吐	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	14 (3.1)	5 (1.9)	4 (4.7)	5 (5.3)
Bone pain	骨痛	4 (0.9)	0	1 (1.2)	3 (3.2)
Back pain	背部痛	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)
Arthralgia	関節痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Flank pain	側腹部痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Myalgia	筋肉痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	11 (2.4)	5 (1.9)	4 (4.7)	2 (2.1)
Renal failure acute	急性腎不全	6 (1.3)	2 (0.7)	2 (2.4)	2 (2.1)
Renal failure	腎不全	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Haematuria	血尿	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Urinary retention	尿閉	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	9 (2.0)	5 (1.9)	3 (3.5)	1 (1.1)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Cholecystitis	胆嚢炎	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Bile duct stone	胆管結石	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cholangitis	胆管炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Gallbladder obstruction	胆嚢閉塞	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Hepatomegaly	肝腫大	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Psychiatric disorders	精神障害	5 (1.1)	2 (0.7)	0	3 (3.2)
Mental status changes	精神状態変化	3 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (2.1)
Confusional state	錯乱状態	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Delirium	譫妄	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Eye disorders	眼障害	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0
Cataract	白内障	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.13-19　重篤な TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Ulcerative keratitis	潰瘍性角膜炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	4 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (1.1)
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Graft versus host disease in skin	皮膚移植片対宿主病	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Haemorrhagic ovarian cyst	出血性卵巣嚢胞	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Prostatic obstruction	前立腺閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Prostatitis	前立腺炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Vertigo	回転性めまい	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.3.1.9.1.8, Table 14.3.1.9.1.9, Table 14.3.1.9.1.10, and Table 14.3.1.9.1.11. Database Cutoff date: [redacted].＞

ALL = Acute lymphoblastic leukemia, AP = accelerated phase, BP = blast phase, CML = Chronic myeloid leukemia, CP = chronic phase, N and n = number of patients, Ph+ = Philadelphia chromosome; pts = patients.

Note: Patients may have more than 1 AE per Preferred Term. At each level of patient summarization, a patient was counted once for the most severe event. AEs were classified according to MedDRA v 16.0 and graded according to CTCAE v 4.0. Clinically synonymous terms have been recoded to single MedDRA Preferred Terms.

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表 2.7.6.13-20 に示す。治験薬と関連のある重篤な有害事象が発現した被験者は，3 分の 1 未満（30.5%）であった。最もよくみられた治験薬と関連のある重篤な有害事象は膵炎であった。胃腸障害，臨床検査値異常（血液学的検査値異常を含む），心臓障害及び血液障害に分類された治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現率は高かったが，個々の事象の発現率は低かった。

表 2.7.6.13-20　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Number of Patients with ≥1 AE		137 (30.5)	83 (30.7)	29 (34.1)	25 (26.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	40 (8.9)	27 (10.0)	7 (8.2)	6 (6.4)
Pancreatitis	膵炎	24 (5.3)	17 (6.3)	5 (5.9)	2 (2.1)
Abdominal pain	腹痛	9 (2.0)	7 (2.6)	0	2 (2.1)
Diarrhoea	下痢	5 (1.1)	3 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)
Constipation	便秘	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0
Colitis	大腸炎	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Nausea	悪心	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Ascites	腹水	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Vomiting	嘔吐	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	31 (6.9)	23 (8.5)	4 (4.7)	4 (4.3)
Acute myocardial infarction/myocardial infarction	急性心筋梗塞/心筋梗塞	7 (1.6)	5 (1.9)	1 (1.2)	1 (1.1)
Cardiac failure	心不全	6 (1.3)	2 (0.7)	2 (2.4)	2 (2.1)
Atrial fibrillation	心房細動	5 (1.1)	4 (1.5)	0	1 (1.1)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	5 (1.1)	3 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	4 (0.9)	3 (1.1)	1 (1.2)	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Angina pectoris	狭心症	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Atrial tachycardia	心房頻脈	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cardiac arrest	心停止	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Cardiac discomfort	心不快感	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Investigations	臨床検査	28 (6.2)	15 (5.6)	6 (7.1)	7 (7.4)
Lipase increased	リパーゼ増加	8 (1.8)	6 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
Platelet count decreased	血小板数減少	8 (1.8)	3 (1.1)	4 (4.7)	1 (1.1)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	5 (1.1)	2 (0.7)	1 (1.2)	2 (2.1)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	4 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (3.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.2)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0

表 2.7.6.13-20　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	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 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Urine analysis abnormal	尿検査異常	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Nervous system disorders	神経系障害	19 (4.2)	13 (4.8)	6 (7.1)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (2.4)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
VIIth nerve paralysis	第 7 脳神経麻痺	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Facial paresis	顔面不全麻痺	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
IIIrd nerve paralysis	第 3 脳神経麻痺	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
IVth nerve paralysis	第 4 脳神経麻痺	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Migraine	片頭痛	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Syncope	失神	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	15 (3.3)	5 (1.9)	5 (5.9)	5 (5.3)
Anaemia	貧血	6 (1.3)	3 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.1)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	5 (1.1)	1 (0.4)	2 (2.4)	2 (2.1)
Pancytopenia	汎血球減少症	5 (1.1)	1 (0.4)	2 (2.4)	2 (2.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	14 (3.1)	9 (3.3)	3 (3.5)	2 (2.1)
Dyspnoea	呼吸困難	5 (1.1)	5 (1.9)	0	0
Pleural effusion	胸水	4 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.2)	2 (2.1)
Epistaxis	鼻出血	2 (0.4)	0	2 (2.4)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Pharyngeal haemorrhage	咽頭出血	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Vascular disorders	血管障害	14 (3.1)	13 (4.8)	0	1 (1.1)
Hypertension	高血圧	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0

表 2.7.6.13-20　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	4 (0.9)	4 (1.5)	0	0
Angiopathy	血管障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Embolism venous	静脈塞栓症	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Hot flush	ほてり	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Vasculitis	血管炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (2.7)	4 (1.5)	6 (7.1)	2 (2.1)
Pneumonia	肺炎	4 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.1)
Sepsis	敗血症	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)
Bacteraemia	菌血症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Infection	感染	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Lung infection	肺感染	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	11 (2.4)	6 (2.2)	2 (2.4)	3 (3.2)
Pyrexia	発熱	6 (1.3)	3 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.1)
Chills	悪寒	2 (0.4)	0	0	2 (2.1)
Pain	疼痛	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)
Asthenia	無力症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Chest pain	胸痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Ill-defined disorder	不明確な障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (1.8)	4 (1.5)	1 (1.2)	3 (3.2)
Rash	発疹	3 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (2.1)
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Erythema	紅斑	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0

表 2.7.6.13-20　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（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (1.3)	3 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.1)
Dehydration	脱水	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.1)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Fluid retention	体液貯留	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Eye disorders	眼障害	3 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害, 中毒および処置合併症	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Concussion	脳振盪	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Peripancreatic fluid collection	膵周囲液貯留	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.2)	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 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Renal failure acute	急性腎不全	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.3.1.10.1.11, Table 14.3.1.10.1.8, Table 14.3.1.10.1.9, and Table 14.3.1.10.1.10. Database Cutoff date: [redacted].＞

ALL = Acute lymphoblastic leukemia, AP = accelerated phase, BP = blast phase, CML = Chronic myeloid leukemia, CP = chronic phase, N and n = number of patients, Ph+ = Philadelphia chromosome; pts = patients.

Note: Patients may have more than 1 AE per Preferred Term. At each level of patient summarization, a patient was counted once for the most severe event. AEs were classified according to MedDRA v 16.0 and graded according to CTCAE v 4.0. Clinically synonymous terms have been recoded to single MedDRA Preferred Terms.

(4)　その他の重要な有害事象

(a)　投与中止に至った有害事象

データカットオフ時点までに，投与遅延，減量又は投与中止に至った有害事象の発現率は

80.4%であった。投与中止に至った有害事象は 68 例（15.1%）に発現した（なお，一部の被験者では複数の有害事象により投与中止と治験責任医師は判断した）。

データカットオフ時点までに投与中止に至った有害事象が発現した 68 例（15.1%）のうち，49 例は治験薬と関連のある有害事象により投与を中止した。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であった。投与中止に至ったその他の有害事象には血管閉塞性事象（脳梗塞，冠動脈疾患，大脳動脈狭窄等），心臓系事象（心不全，心房細動等），臨床検査値異常，頭痛，四肢痛，急性腎不全，呼吸困難，剥脱性発疹が含まれた。膵炎により投与中止となった被験者は 1 例のみであり（第 I 相試験では膵炎が DLT として発現した），1 例は皮膚の状態により投与中止に至った。

表 2.7.6.13-21　投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）

Preferred Term	基本語	All patients N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Number of patients with at least one AE leading to discontinuation		68 (15.1)	46 (17.0)	9 (10.6)	13 (13.8)
Treatment-Emergent Adverse Events（治験薬投与下の有害事象）					
Platelet count decreased	血小板数減少	17 (3.8)	13 (4.8)	3 (3.5)	1 (1.6)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Sepsis	敗血症	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.6)
Anaemia, platelet count decreased	貧血/血小板数減少	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Angiopathy	血管障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Asthenia	無力症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Atrial fibrillation, pneumonia	心房細動/肺炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Bone pain	骨痛	1 (0.2)	0	0	1 (1.6)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	1 (0.2)	0	0	1 (1.6)
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cerebral infarction, cerebral artery stenosis	脳梗塞/大脳動脈狭窄	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Colon cancer	結腸癌	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.6)
Exfoliative rash	剥脱性発疹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Haematoma infection	血腫感染	1 (0.2)	0	0	1 (3.1)
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (0.2)	0	0	1 (1.6)
Headache	頭痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hypocalcaemia, blood creatinine increased	低カルシウム血症/血中クレアチニン増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.13-21　投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

Preferred Term	基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
IVth nerve paralysis	第 4 脳神経麻痺	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Large cell lung cancer recurrent	再発肺大細胞癌	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (0.2)	0	0	1 (1.6)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.2)	0	0	1 (1.6)
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	1 (0.2)	0	0	1 (1.6)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pain	疼痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pancreatitis	膵炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (0.2)	0	0	1 (1.6)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Platelet count decreased, non-cardiac chest pain, dyspnoea	血小板数減少/非心臓性胸痛/呼吸困難	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Pleural effusion	胸水	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pneumonia, pericardial effusion	肺炎/心嚢液貯留	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pyrexia	発熱	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0
Rash	発疹	1 (0.2)	0	0	1 (3.1)
Renal failure acute, pneumonia, cardiac failure	急性腎不全/肺炎/心不全	1 (0.2)	0	0	1 (1.6)
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Treatment-Related Adverse Events（治験薬と関連のある有害事象）					
Platelet count decreased	血小板数減少	18 (4.0)	13 (4.8)	4 (4.7)	1 (1.6)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0
Anaemia, platelet count decreased	貧血/血小板数減少	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Angiopathy	血管障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Asthenia	無力症	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0

表 2.7.6.13-21　投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団，AP24534-10-201 試験）（続き）

Preferred Term	基本語	All pts N=449 n (%)	CP-CML N=270 n (%)	AP-CML N=85 n (%)	BP-CML/ Ph+ ALL N=94 n (%)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cardiac failure	心不全	1 (0.2)	0	0	1 (1.6)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Cerebral infarction, cerebral artery stenosis	脳梗塞/大脳動脈狭窄	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Exfoliative rash	剥脱性発疹	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Headache	頭痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Hypocalcaemia, blood creatinine increased	低カルシウム血症/血中クレアチニン増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
IVth nerve paralysis	第４脳神経麻痺	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pain	疼痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pancreatitis	膵炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (0.2)	0	0	1 (1.6)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Pleural effusion	胸水	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Rash	発疹	1 (0.2)	0	0	1 (3.1)
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.3.1.10. Data extraction date: [redacted].＞

AML = acute myeloid leukemia, AP = accelerated phase, BP = blast phase, CML = chronic myeloid leukemia, CP = chronic phase, MDS = myelodysplastic syndrome, MM = multiple myeloma, MS = myeloproliferative syndrome, N and n = number of patients, Ph+ ALL = Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.

Note: Patients may have discontinued due to more than one AE. AEs were classified according to MedDRA v 16.0 and graded according to CTCAE v 4.0 for AP24534-10-201. Clinically synonymous terms have been recoded to single MedDRA Preferred Terms.

(b)　特に注目すべき有害事象

安全性徴候を理解するための 2 つのカテゴリー，すなわち血管閉塞性事象及び心不全事象について得られた経時的な知見を以下に要約する。その他のカテゴリーの有害事象の詳細は 2.7.4「臨床的安全性」に示す。

i)　血管閉塞性事象

2 例以上に発現した血管閉塞性事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.13-22 に示す。発現率が1%以上の血管閉塞性事象は，狭心症（4.2%），心筋梗塞/急性心筋梗塞（3.6%），冠動脈疾患（2.4%），脳血管発作（2.0%），脳梗塞（1.1%），一過性脳虚血発作（1.1%），末梢動脈閉塞性疾患（2.7%），間欠性跛行（2.0%），末梢動脈狭窄（1.3%），末梢性虚血（1.1%），深部静脈血栓症（2.2%）及び肺塞栓症（1.3%）であった。データカットオフ時点までに，101 例（22.5%）に血管閉塞性事象が発現し，このうち 72 例（16.0%）に発現した血管閉塞性事象は重篤と判断された。

表 2.7.6.13-22　2 例以上に発現した血管閉塞性事象の発現例数及び発現率（N=449, AP24534-10-201 試験）

		Patients with Treatment-Emergent Events (All Causality)		Patients with Treatment-Related Events	
		Patients with All Events (Serious and Nonserious)	Patients with Serious Events	Patients with All Related Events (Serious and Nonserious)	Patients with Serious Related Events
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Vascular Occlusion (arterial and venous)	血管閉塞性事象（動脈及び静脈）	101 (22.5)	72 (16.0)	45 (10.0)	33 (7.3)
Arterial Cardiovascular	心血管閉塞性事象	43 (9.6)	29 (6.5)	16 (3.6)	14 (3.1)
Angina pectoris	狭心症	19 (4.2)	6 (1.3)	4 (0.9)	2 (0.4)
Acute MI/MI	急性心筋梗塞/心筋梗塞	16 (3.6)	16 (3.6)	7 (1.6)	7 (1.6)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	11 (2.4)	9 (2.0)	4 (0.9)	4 (0.9)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	3 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.4)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0
Cardiac discomfort	心不快感	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Arterial Cerebrovascular	脳血管閉塞性事象	33 (7.3)	23 (5.1)	14 (3.1)	12 (2.7)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	9 (2.0)	9 (2.0)	4 (0.9)	4 (0.9)
Cerebral infarction	脳梗塞	5 (1.1)	4 (0.9)	4 (0.9)	4 (0.9)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	5 (1.1)	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	4 (0.9)	3 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)
Cerebral ischaemia	脳虚血	3 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	0
Aphasia	失語症	2 (0.4)	0	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
Arterial Peripheral Vascular	末梢血管閉塞性事象	31 (6.9)	19 (4.2)	15 (3)	6 (1)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	12 (2.7)	7 (1.6)	7 (1.6)	4 (0.9)
Intermittent claudication	間欠性跛行	9 (2.0)	1 (0.2)	6 (1.3)	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	6 (1.3)	3 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	5 (1.1)	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)
Extremity necrosis	四肢壊死	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0

表 2.7.6.13-22　2 例以上に発現した血管閉塞性事象の発現例数及び発現率
（N=449，AP24534-10-201 試験）（続き）

		Patients with Treatment-Emergent Events (All Causality)		Patients with Treatment-Related Events	
		Patients with All Events (Serious and Nonserious)	Patients with Serious Events	Patients with All Related Events (Serious and Nonserious)	Patients with Serious Related Events
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Venous	静脈の血管閉塞性事象	23 (5.1)	14 (3.1)	8 (1.8)	5 (1.1)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	10 (2.2)	5 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	6 (1.3)	5 (1.1)	2 (0.4)	2 (0.4)
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)

＜AP24534-10-201 CSR, Table 7, Table 8, Table 9, Table 10, Table 11, Table 12, Table 15, and Table 16. Data extraction date: [redacted].＞

Note: Adverse events are coded using MedDRA v 16.0 and graded according to CTCAE v 4.0. Only treatment-emergent adverse events with a start date on or after the first dose of study drug are reported. For patients who experience the same coded event more than once at each level of summarization, the greatest NCI-CTCAE grade is presented. Clinically synonymous terms have been recoded to single MedDRA Preferred Terms.

一貫して，血管閉塞性事象が認められた被験者は 1 つ以上の心血管リスクファクターを有すると考えられた（表 2.7.6.13-23）。しかし，リスクファクターを有さない被験者でも血管閉塞性事象が認められている。曝露量で調整した血管閉塞性事象の発現率は，特に進行期白血病患者で高く，白血病自体が特定の種類の血管閉塞性事象の発現に関与している可能性が考えられる。

表 2.7.6.13-23　ベースラインのリスクファクターによる心血管リスク解析（N=449，AP24534-10-201 試験）

	Total Population N=449		Total Population N=449		Patients with Serious Arterial Occlusive TEAEs N=61			
					Patients with Arterial Cardiovascular SAEs N=29			
	Patients with No Arterial Occlusive TEAE N=36	Patients with Any Arterial Occlusive TEAE N=86	Patients with No Serious Arterial Occlusive TEAE N=388	Patients with Any Serious Arterial Occlusive TEAE N=61	Patients with Any Serious MI, CAD worsening ,or angina N=29	Patients with Any Serious MI N=16	Patients with Arterial Cerebrovascular SAEs N=23	Patients with Arterial Peripheral Vascular SAEs N=19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0 Risk Factor[a]	95 (26)	10 (12)	97 (25)	8 (13)	4 (14)	1 (6)	4 (17)	0
1 Risk Factor	115 (32)	17 (20)	121 (31)	11 (18)	6 (21)	4 (25)	3 (13)	2 (11)
≥2 Risk Factor	153 (42)	59 (69)	170 (44)	42 (69)	19 (66)	11 (69)	16 (70)	17 (89)
Individual Risk Factors								
Hypertension	173 (48)	66 (77)	191 (49)	48 (79)	23 (79)	13 (81)	17 (74)	18 (95)
Hypercholesterolemia	185 (51)	57 (66)	202 (52)	40 (66)	18 (62)	11 (69)	13 (56)	15 (79)
Diabetes	46 (13)	26 (30)	53 (14)	19 (31)	9 (31)	6 (38)	9 (39)	7 (37)
Obesity	88 (24)	21 (24)	95 (24)	14 (23)	8 (28)	4 (25)	5 (22)	3 (16)

＜AP24534-10-201 CSR, Table 3.1.1, and Table 3.1.2. Data extraction date: [redacted].＞

CAD = coronary artery disease, MI = myocardial infarction, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Risk factors include hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and obesity.

血管閉塞性事象が発現した被験者の一部は血管閉塞性事象により投与中止となったが，血管閉塞性事象により死亡した被験者は少数であった。各病期グループの投与中止に至った被験者の割合及び投与中止に至った被験者の転帰は，安全性解析対象集団全体と同様であった。血管閉塞性事象が発現し，投与継続中である多くの被験者が奏効を維持しており，これらの被験者の無増悪生存率及び全生存率は，血管閉塞性事象が発現していない被験者と同程度であった。2013 年 10 月の減量推奨の影響についてデータは早期のものであり，最終的なものではない。

ii) 心不全事象

心不全事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.13-24 に示す。

データカットオフ時点までに，37 例（8.0%）に心不全事象が発現し，このうち 23 例（5.1%）に発現した心不全事象は重篤と判断された。心不全事象の発現率は，安全性解析対象集団全体に比べて進行期白血病患者でわずかに高く，進行期白血病患者では TKI による前治療の期間もわずかに長かった。心不全事象を発現した被験者の特性は，被験者全体と同様であった。

心不全事象を発現した 37 例のうち，23 例は血管閉塞性事象も発現した。このうち，16 例に発現した血管閉塞性事象（9 例に発現した心筋梗塞を含む）には心不全事象と時間的関連がみられたが，残りの 7 例に発現した血管閉塞性事象は心不全事象と時間的関連はみられなかった。14 例では血管閉塞性事象は発現しなかった。その他にも心不全事象に寄与すると考えられるリスクファクターがみられた。ポナチニブによる心筋収縮能への影響は軽度であることが，心エコーで計測された駆出率により，示唆された。

表 2.7.6.13-24　　心不全事象の発現例数及び発現率（AP24534-10-201 試験）

		Patients with Treatment-Emergent Events (All Causality)		Patients with Treatment-Related Events	
		Patients with All Events (Serious and Nonserious)	Patients with Serious Events	Patients with All Related Events (Serious and Nonserious)	Patients with Serious Related Events
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Patients with at least one Cardiac Failure AE	全心不全事象	37 (8.0)[a]	23 (5.1)	20 (4.5)	14 (3.1)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	13 (2.9)[a]	4 (0.9)	9 (2.0)	4 (0.9)
Cardiac failure	心不全	11 (2.4)	8 (1.8)	8 (1.8)	6 (1.3)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	11 (2.4)	8 (1.8)	4 (0.9)	4 (0.9)
Pulmonary oedema	肺水腫	3 (0.7)	0	0	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Right ventricular failure	右室不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

＜AP24534-10-201 CSR, Table 21 and Table 22. Data extraction date: [redacted].＞

a One patient had ejection fraction decreased with missing severity and seriousness designation.

(5) 過量投与

45 mg を超える用量が投与された過量投与は，3 例［被験者番号 945-002（T315I コホート B，CP-CML 患者），被験者番号 958-002（T315I コホート F，Ph+ ALL 患者），被験者番号 956-010（抵抗性/不耐容コホート C，AP-CML 患者）］で報告された。これらの各被験者の簡潔な叙述を以下に示す。

被験者番号 945-002（コホート B）：69 歳の女性であり，T315I 変異を有する CP-CML 患者であった。被験者は，書面での指示を正しく理解しておらず，不注意により投与開始後最初の 12 日間にポナチニブ 90 mg 1 日 1 回を自己投与していた。被験者は肺炎及び全身性炎症反応のため入院し，治験薬投与中断となった。入院翌日に心房細動，入院から 5 日後に無症候性及び中等度の心嚢液貯留を発現した。心嚢液貯留は，治験責任医師により敗血症による可能性があると判断された。これらの事象は消失し，ポナチニブ 45 mg 1 日 1 回で投与再開となった。

被験者番号 958-002（コホート F）：37 歳の男性であり，T315I 変異を有する Ph+ ALL 患者であった。被験者は，前治療として造血幹細胞移植を受けていた。重要な既往歴として，糖尿病，播種性血管内凝固症候群（組み入れ時点で継続中）があった。[redacted] 年 4 月 22 日にポナチ

ニブ 45 mg 1 日 1 回の投与を開始した。 同*年5 月 17 日に体液貯留を発現し，フロセミドによる治療を受けた。同*年 5 月19 日，治験責任医師は効果不十分のためポナチニブの投与量を 60 mg 1日1 回に増量した。治験実施計画書では，45 mgを超える用量での投与は不可としており，「過量投与」として治験実施計画書からの逸脱となった。 同*年5月24 日，被験者は胸水及び心嚢液貯留のため入院した。利尿剤による治療により入院中に3 kg減少し，呼吸状態の改善及び浮腫のほぼ完全な消失がみられた。体液貯留は 同*年 5 月31日に消失し，治験責任医師によりポナチニブとの因果関係が「おそらく関連あり」と判断された。ポナチニブ 60 mg 1 日 1 回投与は病勢進行により投与中止となった 同*年 6 月 8 日まで継続した。

被験者番号 956-010（コホート C）：被験者は治験実施計画書で規定された 45 mg/日を超える 60 mg 投与を 11 日間受け，治験実施計画書からの逸脱となった。ポナチニブの過量投与に関連した有害事象の発現はなかった。

(6) 臨床検査

臨床検査値のいずれかのグレードへの悪化及びグレード 3 又は 4 への悪化を表 2.7.6.13-25 に示す。

血液学的検査値（血小板減少症/血小板減少，貧血/ヘモグロビン減少，好中球減少症/好中球数減少，白血球減少症/白血球数減少，リンパ球減少症/リンパ球数減少）のベースラインからのグレードの悪化は，50～60%の被験者で認められた。ALT 及び AST でも悪化が認められたが，多くはグレード 1 又は 2 への悪化であった。リパーゼ増加，カルシウム減少，血中リン減少及びブドウ糖増加を含むその他の検査項目の悪化も，多くの被験者で認められたが，多くはグレード 1 又は 2 への悪化であった。

グレード 3 又は 4 に悪化した臨床検査値のうち，最も頻度の高いものは血液学的検査値異常（特に血小板減少症/血小板減少，貧血/ヘモグロビン減少，好中球減少症/好中球数減少，白血球減少症/白血球数減少），リパーゼ増加及び ALT 増加であった。病期別では血液学的検査値の悪化がみられた被験者は，CP-CML 患者に比べて進行期白血病患者でわずかに多かった。

グレード 1 又は 2 からグレード 3 又は 4 へ悪化した臨床検査値は，すべてのグレードへの悪化と同様の傾向を示した。血液学的検査値がグレード 4 へ悪化した被験者の割合は，CP-CML 患者に比べて進行期白血病患者で高かった。

表 2.7.6.13-25　病期別の全グレード及びグレード 3 又は 4 の臨床検査値の新たな発現及び悪化（安全性解析対象集団, AP24534-10-201 試験）

		Disease State/Grade 3 or 4 Abnormalities							
		All patients (N=449)		CP-CML (N=270)		AP-CML (N=85)		BP-CML/Ph+ ALL (N=94)	
		Any Worsening	Worsening to Grade 3 or 4	Any Worsening	Worsening to Grade 3 or 4	Any Worsening	Worsening to Grade 3 or 4	Any Worsening	Worsening to Grade 3 or 4
Laboratory Test		**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Hematology	血液学的検査項目								
Thrombocytopenia (platelets decreased)	血小板減少症（血小板数減少）	278 (61.9)	179 (39.9)	164 (60.7)	94 (34.8)	67 (78.8)	42 (49.4)	47 (50.0)	43 (45.7)
Anemia (Hgb decreased)	貧血（ヘモグロビン減少）	227 (50.6)	91 (20.3)	110 (40.7)	22 (8.1)	55 (64.7)	26 (30.6)	62 (66.0)	43 (45.7)
Neutropenia (ANC decreased)	好中球減少症（好中球数減少）	248 (55.2)	154 (34.3)	121 (44.8)	61 (22.6)	68 (80.0)	44 (51.8)	59 (62.8)	49 (52.1)
Lymphopenia (lymphocyte count decreased)	リンパ球減少症（リンパ球数減少）	220 (49.0)	74 (16.5)	110 (40.7)	27 (10.0)	52 (61.2)	21 (24.7)	58 (61.7)	26 (27.7)
Leukopenia (WBC decreased)	白血球減少症（白血球数減少）	253 (56.3)	114 (25.4)	124 (45.9)	33 (12.2)	66 (77.6)	31 (36.5)	63 (67.0)	50 (53.2)
Biochemistry	血液生化学的検査項目								
Albumin decreased	アルブミン減少	119 (26.5)	1 (0.2)	68 (25.2)	1 (0.4)	27 (31.8)	0	24 (25.5)	0
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	168 (37.4)	8 (1.8)	92 (34.1)	3 (1.1)	35 (41.2)	3 (3.5)	41 (43.6)	2 (2.1)
ALT increased	ALT 増加	178 (39.6)	26 (5.8)	111 (41.1)	12 (4.4)	39 (45.9)	7 (8.2)	28 (29.8)	7 (7.4)
Amylase decreased	アミラーゼ減少	77 (17.1)	13 (2.9)	45 (16.7)	7 (2.6)	17 (20.0)	3 (3.5)	15 (16.0)	3 (3.2)
AST increased	AST 増加	155 (34.5)	17 (3.8)	102 (37.8)	9 (3.3)	27 (31.8)	5 (5.9)	26 (27.7)	3 (3.2)
Bicarbonate decreased	血中重炭酸塩減少	84 (18.7)	1 (0.2)	49 (18.1)	1 (0.4)	21 (24.7)	0	14 (14.9)	0
Bilirubin increased	ビリルビン増加	54 (12.0)	4 (0.9)	25 (9.3)	1 (0.4)	16 (18.8)	2 (2.4)	13 (13.8)	1 (1.1)
Calcium decreased	カルシウム減少	129 (28.7)	4 (0.9)	63 (23.3)	1 (0.4)	30 (35.3)	2 (2.4)	36 (38.3)	1 (1.1)
Calcium increased	カルシウム増加	49 (10.9)	0	35 (13.0)	0	8 (9.4)	0	6 (6.4)	0

表 2.7.6.13-25　病期別の全グレード及びグレード3又は4の臨床検査値の新たな発現及び悪化（安全性解析対象集団, AP24534-10-201試験）（続き）

		Disease State/Grade 3 or 4 Abnormalities							
		All patients (N=449)		CP-CML (N=270)		AP-CML (N=85)		BP-CML/Ph+ ALL (N=94)	
		Any Worsening	Worsening to Grade 3 or 4	Any Worsening	Worsening to Grade 3 or 4	Any Worsening	Worsening to Grade 3 or 4	Any Worsening	Worsening to Grade 3 or 4
Laboratory Test		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Creatinine increased	クレアチニン増加	83 (18.5)	1 (0.2)	50 (18.5)	1 (0.4)	20 (23.5)	0	13 (13.8)	0
Glucose decreased	ブドウ糖減少	55 (12.2)	0	37 (13.7)	0	11 (12.9)	0	7 (7.4)	0
Glucose increased	ブドウ糖増加	234 (52.1)	30 (6.7)	144 (53.3)	19 (7.0)	49 (57.6)	10 (11.8)	41 (43.6)	1 (1.1)
Lipase increased	リパーゼ増加	168 (37.4)	57 (12.7)	120 (44.4)	33 (12.2)	28 (32.9)	11 (12.9)	20 (21.3)	13 (13.8)
Phosphorus decreased	血中リン減少	143 (31.8)	42 (9.4)	94 (34.8)	24 (8.9)	34 (40.0)	10 (11.8)	15 (16.0)	8 (8.5)
Potassium decreased	カリウム減少	67 (14.9)	8 (1.8)	36 (13.3)	2 (0.7)	19 (22.4)	4 (4.7)	12 (12.8)	2 (2.1)
Potassium increased	カリウム増加	84 (18.7)	9 (2.0)	55 (20.4)	5 (1.9)	15 (17.6)	1 (1.2)	14 (14.9)	3 (3.2)
Sodium decreased	ナトリウム減少	116 (25.8)	21 (4.7)	67 (24.8)	14 (5.2)	28 (32.9)	5 (5.9)	21 (22.3)	2 (2.1)
Sodium increased	ナトリウム増加	44 (9.8)	1 (0.2)	31 (11.5)	1 (0.4)	8 (9.4)	0	5 (5.3)	0
Triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	11 (2.4)	1 (0.2)	7 (2.6)	0	3 (3.5)	1 (1.2)	1 (1.1)	0

＜AP24534-10-201 CSR, Table 14.3.2.4.3. Data extraction date: [redacted] ＞

ALL=acute lymphoblastic leukemia, ALT=alanine aminotransferase, ANC=absolute neutrophil count, AP=accelerated phase, AST=aspartate aminotransferase, BP=blast phase, CML=chronic myeloid leukemia, CP=chronic phase, Hgb=hemoglobin, Ph+=Philadelphia chromosome, R/I=resistant or intolerant, WBC=white blood cell count.

(7) バイタルサイン（血圧）

収縮期血圧については約 75%，拡張期血圧については 76%の被験者で，ベースライン後の値が悪化した。血圧の悪化の傾向は，各病期及び各コホートで同様であった（AP24534-10-201 試験 CSR　Table 14.3.2.5.1，Table 14.3.2.5.2）。高血圧の TEAE の発現率は 26.3%であり，治験薬と関連のある高血圧は 12.5%，重篤な高血圧は 2.0%，治験薬と関連のある重篤な高血圧は 0.9%であった（AP24534-10-201 試験 CSR　Table 14.3.1.10.1.11）。高血圧により投与中止となった被験者はいなかった。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ではなく上昇する傾向がみられ，血圧の変動がみられた被験者のうち約 22%ではグレードのシフトは認められなかった。これらのデータは，経時的な傾向よりも最大変化量を反映することに注意が必要である。

2.7.6.13.4　結論

本試験では，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，若しくは有効な治療法がない難治性の 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検討することを主要目的とした。

- ポナチニブは，複数の治療歴を有するすべての病期の患者集団において臨床的に意味のある効果を示した。各 6 コホートにおいて主要評価項目の奏効率は，事前に規定した統計学的な治療成功基準に適合する又は上回る値が得られた。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（最も被験者数が多い 3 コホート）でも，奏功率の 95%CI が事前に規定した期待奏効率を上回った。さらに，per protocol 集団を対象とした解析及び当初計画した被験者数での感度分析で，治療集団を対象とした主要評価項目の主要解析と同様の結果が得られたことから，主要解析の結果を検証することができた。
- 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 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 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 コホートで 32.6%であった。

本試験における主要な副次目的は，臨床的及び分子遺伝学的奏効並びに臨床的な転帰に基づき，対象患者集団におけるポナチニブの抗白血病効果を明らかにすることであった。

- 以下の知見により，奏効は速やかに得られることが示された。
  - CP-CML 患者全体（奏効例のみ）における 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（範囲）は 13 日（1～417 日）であった。
  - AP-CML 患者全体（奏効例のみ）における MaHR 到達期間の中央値（範囲）は 21 日（12～176 日）であった。
  - BP-CML/Ph+ ALL 患者全体（奏効例のみ）における MaHR 到達期間の中央値（範囲）は 26 日（11～168 日）であった。
- 深い奏効が得られることが示された。すべての病期の被験者で分子遺伝学的奏効がみられ，

追跡調査期間が長くなるほど反応が深くなった。CP-CML 患者全体の MMR 率は 38.2%であり，MR4.5 率は 19.9%（53 例）であった。

- 以下の結果により，CP-CML 患者において持続的な奏効が得られることが示された。
  - CP-CML 患者全体の MCyR 持続期間の範囲は，0.1～121 週（中央値には達していない）であった。MCyR を維持している被験者の割合は，12 ヵ月目までで 90.2%，24 ヵ月目までで 86.9%であった。
  - CP-CML 患者全体の MMR 持続期間の範囲は，0.1～145.1 週（中央値には達していない）であった。MMR を維持している被験者の割合は，12 ヵ月目までで 74.0%，24 ヵ月目までで 66.3%であった。
  - 減量後も持続的な奏効がみられた。MCyR の奏効が認められた用量から，有害事象の処置のため，又は 2013 年 10 月の減量推奨により減量を行った CP-CML 患者 96 例のうち，15 mg の低用量へ減量した被験者を含む 94 例が MCyR を維持した。
  - Saglio らにより定義された基準（Saglio et al, 2010）に従い，進行期へ移行した CP-CML 患者は 6 例（2.2%）のみであった。
- 投与開始後早期の評価時点における奏効は，長期的な転帰の有意な予後因子であることが示された。CP-CML 患者では，3 ヵ月の MCyR 及び MMR は，PFS 及び OS と強い相関がみられた。CP-CML 患者の主要評価項目とした 12 ヵ月目の MCyR は，PFS との有意な相関（$p = 0.0033$）及び OS との有意に近い相関（$p = 0.0549$）がみられたことから，この主要評価項目は臨床的に重要な項目として証明された。
- 進行期白血病患者では，AP-CML 患者における MaHR 持続期間の中央値は 41.3 週であり，MaHR を維持している被験者の割合は 26 週目で 67.7%，52 週目で 46.9%であった。BP-CML/Ph+ ALL 患者における MaHR 持続期間の中央値は 20.3 週であり，MaHR を維持している被験者の割合は 26 週目で 44.7%，52 週目で 35.2%であった。
- CP-CML 患者全体の PFS の中央値（範囲）は 145 週（0.1～156 週）であり，抵抗性/不耐容コホートでは中央値に達しなかった。CP-CML 患者の 2 年目の無増悪生存率は 66.7%であった。AP-CML 患者全体の PFS の中央値（範囲）は 64.0 週（6.0～156.1 週）であり，無増悪生存率は 1 年目で 57.5%，2 年目で 39.2%であった。BP-CML/Ph+ ALL 患者全体の PFS の中央値（範囲）は 13.0 週（0.4～144.1 週）であり，無増悪生存率は 26 週目で 27.8%，52 週目で 15.1%，104 週目で 7.0%であった。
- 最も短い追跡調査期間は 27 ヵ月であり，CP-CML 患者及び AP-CML 患者のすべてのコホートで OS は中央値に達しなかった。BP-CML/Ph+ ALL 患者全体（94 例）では，OS の中央値（範囲）は 29.9 週（0.4～152.9 週）であり，全生存率は 52 週目で 32.6%，104 週目で 17.8%であった。以上より，CP-CML 患者及び AP-CML 患者は，難治性であることを考慮すると，これらの患者において OS（中央値）が長いことが見込まれる。

主要な副次目的の一つとして，対象集団におけるポナチニブの安全性を検討した。

- データカットオフ時点[redacted]年[redacted]月[redacted]日の追跡調査期間の中央値は 27.9 ヵ月であり，659 人年で評価した。発疹，関節痛及び肝酵素増加などの他の事象は，投与開始後早期に発現し，

また自然に治癒するものと考えられた。全体として各分類の事象の曝露量で調節した発現率は一定であったが，血管閉塞性事象は経時的に蓄積された。心不全事象も同様にみられており，心不全事象を発現した被験者の半数以上が，血管閉塞性事象も発現した。血管閉塞性事象の発現の有無にかかわらず，PFS 及び OS は同程度であった。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ後に，ポナチニブとの因果関係が「関連があるかもしれない」と判断された死亡が 1 件（基本語：突然死）報告された。

- 最もよくみられた有害事象（発現率が 20%超）は，血小板数減少，腹痛，発疹，便秘，頭痛，皮膚乾燥，疲労，発熱，悪心，関節痛，高血圧，好中球数減少，貧血，筋肉痛，下痢，嘔吐及びリパーゼ増加であった。
- 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は 53 例で報告され，このうち 27 例の死亡理由は病勢進行であった。53 例中 5 例（1.1%）の死亡は，治験責任医師により治験薬と関連あり（治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」以上）と判断された。この 5 例の死亡理由は，それぞれ肺炎，真菌性肺炎，急性心筋梗塞，心停止，出血性胃炎であった。
- 最もよくみられた重篤な有害事象（発現率が 3%以上）は，新生物進行，肺炎，膵炎，発熱，腹痛，急性心筋梗塞/心筋梗塞，心房細動，貧血及び血小板数減少であった。
- 投与中止に至った有害事象は，68 例（15%）で発現した。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（19 例で発現）であった。その他の投与中止に至った有害事象には，血管閉塞性事象（脳梗塞，冠動脈疾患，大脳動脈狭窄等），心臓系事象（心不全，心房細動等），臨床検査値異常，頭痛，四肢痛，急性腎不全，呼吸困難及び剥脱性発疹が含まれた。投与中止に至った血管閉塞性事象を発現したのは 9 例であり，その内訳は冠動脈疾患（2 例），大脳動脈狭窄，脳梗塞，大脳動脈狭窄/脳梗塞，末梢性虚血，一過性脳虚血発作，網膜静脈血栓症及びラクナ梗塞であった。
- 有害事象のカテゴリー
  - 血管閉塞性事象：動脈及び静脈の血管閉塞性事象を定義する 400 を超える MedDRA 基本語を含む検索方法を活用し，血管閉塞性事象を特定した。101 例（22.5%）が血管閉塞性事象を発現し，このうち 72 例（16%）で発現した血管閉塞性事象は重篤と判断された。血管閉塞性事象を発現した被験者は 1 つ以上の心血管リスクファクターを有していることが一貫して考えられたが，リスクファクターを有さない被験者でも血管閉塞性事象が報告されている。曝露量で調整した血管閉塞性事象の発現率は，特に進行期白血病患者で高く，白血病自体が特定の種類の血管閉塞性事象の発現に関与している可能性が考えられる。血管閉塞性事象が発現した被験者の一部（9 例）は血管閉塞性事象により投与中止となったが，血管閉塞性事象により死亡した被験者は少数（3 例）であった。すべての病期で，投与中止に至った被験者の割合及び投与中止に至った被験者の転帰は安全性解析対象集団全体と同様であった。血管閉塞性事象が発現し，投与継続中である多くの被験者が奏効を維持しており，これらの被験者の無増悪生存率及び全生存率は血管閉塞性事象が発現していない被験者と同程度であった。2013 年 10 月の減量推奨の影響に

ついての早期データは，最終的なものではない。以上より，血管閉塞性事象は重篤な性質を有する可能性があるが, 血管閉塞性事象を発現した被験者では, 多くは投与継続し，全体集団と同程度の有効性が得られた。

- 心不全事象：37 例（8.0%）に心不全事象が発現し，このうち 23 例（5.1%）に発現した心不全事象は重篤と判断された。心不全事象の発現率は，安全性解析対象集団全体に比べて進行期白血病患者でわずかに高く，進行期白血病患者では TKI による前治療の期間もわずかに長かった。心不全事象を発現した被験者の特性は，被験者全体と同様であった。心不全事象を発現した 37 例のうち，23 例では血管閉塞性事象も発現した。このうち，16 例に発現した血管閉塞性事象（9 例に発現した心筋梗塞を含む）には心不全事象と時間的関連がみられたが，残りの 7 例に発現した血管閉塞性事象は心不全事象と時間的関連はみられなかった。14 例では血管閉塞性事象は発現しなかった。心不全事象に寄与すると考えられるその他のリスクファクターが認められた。心エコーにより計測した駆出率により，ポナチニブによる心筋収縮能への影響は，認められたとしても軽度であることが示唆された。

本試験では，複数の治療歴を有し，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 変異を有する患者集団において, ポナチニブ投与により事前に規定した主要評価項目の期待奏効率に合致する又は上回る奏効率が得られた。減量を行った被験者を含め，ポナチニブ投与により得られた奏効は持続的であり，奏効に達するまでの期間は短かった。また，CP-CML 患者における MMR 率は高く，奏効が深いことが示された。

ポナチニブの安全性プロファイル，特に血管閉塞性事象及び心不全事象についての知見は評価期間の長さとともに深まった。全体として血管閉塞性事象の収集で，曝露量で調節した発現率は一定であったが，血管閉塞性事象は経時的に蓄積された。血管閉塞性事象を発現した被験者における長期的な転帰は，発現しなかった被験者と同様であった。

本試験で得られた知見は，第二世代 TKI（ダサチニブ又はニロチニブ）による治療に抵抗性又は不耐容，若しくは T315I 変異を有する難治性の Ph+患者に対するポナチニブ投与を支持している。