2.5 臨床に関する概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 5
略号一覧 6
臨床試験一覧表 10
1 製品開発の根拠 16
1.1 目標適応症及び開発の根拠 16
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 16
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 17
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 19
1.2 臨床開発計画 20
1.2.1 臨床開発計画の概略 21
1.2.2 試験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 23
1.2.3 継続中及び計画中の臨床試験 24
1.2.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 25
2 生物薬剤学に関する概括評価 25
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性 25
2.2 食事の影響 25
2.3 生物薬剤学の結論 26
3 臨床薬理に関する概括評価 26
3.1 薬物動態 26
3.1.1 薬物動態試験の概略 26
3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄 27
3.1.3 薬物相互作用 28
3.1.4 特別な集団での薬物動態 29
3.2 薬力学 31
3.2.1 曝露-反応解析 31
3.2.2 曝露-QTcF 解析 31
3.3 臨床薬理の結論 31
4 有効性の概括評価 32
4.1 有効性評価の計画 32
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 32
4.1.2 有効性の評価方法 35
4.2 目標適応症に対する有効性 38
4.2.1 A2301 試験 38

4.2.2 X2101 試験（CML-CP） 47
4.3 特別な患者集団での有効性 49
4.3.1 日本人部分集団での検討 49
4.4 長期投与時の有効性及び耐薬性 52
4.4.1 効果の持続 52
4.4.2 耐薬性又は反跳現象 52
5 安全性の概括評価 52
5.1 安全性評価の計画 52
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 52
5.1.2 安全性の評価方法 53
5.1.3 曝露状況 55
5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性 56
5.2 有害事象 56
5.2.1 比較的よくみられる有害事象 56
5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 58
5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 59
5.3.1 骨髄抑制 59
5.3.2 膵毒性 61
5.3.3 QT 延長 62
5.3.4 肝毒性 63
5.3.5 過敏症 64
5.4 臨床検査，バイタルサイン，心電図 66
5.4.1 臨床検査 66
5.4.2 バイタルサイン 67
5.5 特別な患者集団での安全性 68
5.5.1 部分集団での検討 68
5.5.2 特別な患者集団での検討 69
5.6 日本人部分集団 70
5.6.1 総合的な曝露の程度 70
5.6.2 有害事象 70
5.6.3 臨床検査値 71
5.6.4 心電図 71
5.7 Day 30 解析での安全性 71
5.7.1 全体集団 71
5.7.2 日本人部分集団（A2301 試験） 73
5.8 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 74
5.9 安全性に関するその他の事項 74

5.9.1 過量投与 74
5.9.2 離脱症状及び反跳現象 74
5.9.3 妊娠，出産，及び授乳 74
5.9.4 B 型肝炎ウイルス再活性化 74
5.9.5 高血圧 75
5.10 曝露-安全性の解析 75
6 ベネフィットとリスクに関する結論 75
6.1 治療の背景 75
6.1.1 疾患又は症状 75
6.1.2 現行の治療 75
6.2 ベネフィット 76
6.2.1 主要なベネフィット 76
6.2.2 主要なベネフィットの妥当性 76
6.2.3 主要なベネフィット（A2301 試験の主要解析） 77
6.2.4 有効性の持続（A2301 試験の Day 30 解析） 78
6.2.5 有効性の補助的エビデンス（X2101 試験） 79
6.2.6 日本人での有効性 79
6.2.7 未評価のベネフィット 79
6.3 リスク 79
6.4 ベネフィット・リスク評価 82
7 参考文献 84

表 一 覧

Table 1-1 前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者に対する適応を有する TKI の有効性及び安全性の概要 18
Table 1-2 CML 患者に対する臨床データパッケージ 23
Table 3-1 臨床薬理に関する臨床試験一覧 27
Table 4-1 本書に示した A2301 試験の有効性評価項目及びその定義 35
Table 4-2 A2301 試験の解析対象集団の定義 36
Table 4-3 Week 24 の MMR 率（A2301 試験，FAS） 40
Table 4-4 各評価時点の MMR 率及び各評価時点までの MMR 率 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS） 44
Table 4-5 各評価時点までの MMR 率（X2101 試験，CML-CP Analysis Set） 48
Table 5-1 安全性データを併合した試験 54

図 一 覧

Figure 1-1 ABL001 と既存の TKI（ニロチニブ）の ABL1 チロシンキナーゼへの結合部位の違い.....20

Figure 4-1 Week 24 の MMR 率のリスク差及びその 95% CI のフォレストプロット - 部分集団解析（A2301 試験，FAS） 42

Figure 6-1 2 剤以上の TKI による前治療を受けた CML-CP でのベネフィット・リスクプロット（ABL001 群 vs. ボスチニブ群） 83

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
(AUC0-72h)u	area under the unbound drug plasma concentration-time curve (time 0 to 72 hours)	血漿中非結合型薬物濃度-時間曲線下面積（0～72 時間）
(AUCinf)u	area under the unbound drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中非結合型薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
(AUClast)u	area under the unbound drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中非結合型薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
(CL/F)u	apparent clearance (unbound)	見かけのクリアランス（非結合型）
(Cmax)u	maximal unbound drug plasma concentration	最高血漿中非結合型薬物濃度
(Vz/F)u	apparent distribution volume (unbound)	見かけの分布容積（非結合型）
ABL	Abelson oncogene/protein	Abelson がん原遺伝子/蛋白
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
ADR	adverse drug reaction	―
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	注目すべき有害事象
aGFR	absolute glomerular filtration rate	―
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	絶対好中球数
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AP	accelerated phase	移行期
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the curve	曲線下面積
AUC0-t	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～t）
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCR	breakpoint cluster region gene	―
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BCS	biopharmaceutics classification system	生物薬剤学分類システム
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BID	bis in die	1 日 2 回
BLRM	bayesian logistic regression model	ベイズ流ロジスティック回帰モデル
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg/(身長 m)^2］
BP	blast phase	急性転化期
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CBC	complete blood count	全血算
CCyR	complete cytogenetic response	細胞遺伝学的完全奏効
CDS	core data sheet	企業中核データシート
CHR	complete hematological response	血液学的完全奏効

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
CI	confidence interval	信頼区間
CIF	cumulative incidence function	累積発生関数
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
Cmax	maximal drug concentration	最高薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
CMQ	customised MedDRA queries	—
CNS	central nervous system	中枢神経系
COVID-19	Coronavirus Disease of 2019	—
CP	chronic phase	慢性期
CRF	case report form	症例報告書
CSF	clinical service form	臨床試験製剤
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
Ctrough	trough drug plasma (serum/blood) concentration	トラフ時の血漿（血清／血液）中薬物濃度
Cum IP	cumulative incidence proportion	累積発現割合
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
CyR	cytogenetic response	細胞遺伝学的奏効
DDI	drug drug interaction	薬物間相互作用
DDS	dose-determining set	—
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	—
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
ELN	European LeukemiaNet	—
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOT	end of treatment	投与終了時
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimension 5-level	—
EU	European Union	欧州連合
EWOC	escalation with overdose control	過量投与制御を伴う用量漸増原則
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FCT	film-coated tablet	フィルムコーティング錠
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FISH	fluorescense in situ hybridization	—
FMI	final market image	市販予定製剤
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GI	gastrointestinal	消化管
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグリタリル補酵素 A
HR	hematological response	血液学的奏効

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
IC	informed consent	同意説明文書
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IRT DB	interactive response technology database	双方向自動応答技術データベース
IS	international standard	国際標準
ISR	insulin secretory rate	インスリン分泌率
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LFT	liver function test	肝機能検査
LLN	lower limit normal	基準値下限
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MATE	multidrug and toxin extrusion	—
MCyR	major cytogenetic response	細胞遺伝学的大奏効
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMR	major molecular response	分子遺伝学的大奏効
MR	molecular response	分子遺伝学的奏効
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MTD	maximum tolerable dose	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not estimable	—
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンシング
NMQ	Novartis MedDRA queries	—
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OR	odds ratio	オッズ比
OS	overall survival	全生存期間
PAS	pharmacokinetics analysis set	薬物動態解析対象集団
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PLT	platelet count	血小板数
PopPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PS	performance status	—
PT	preferred term	基本語
PTY	Patient-Treatment-Years	—
QD	quaque die	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
RDE	recommeded dose for expansion	拡大パートの推奨用量
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RQ-PCR	real time quantitative polymerase chain reaction	リアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
STAT5	signal transducer and transcriptional activator 5	シグナル伝達兼転写活性化因子 5
T1/2	elimination half life	消失半減期
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TTF	time to treatment failure	治療成功期間
Tmax	time to reach the maximum drug concentration following drug administration	最高薬物濃度到達時間
UGT	uridine 5' – diphosphate glucuronic acid transferase	ウリジン 5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit normal	基準値上限
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積
WBC	white blood cell counts (leukocyte counts)	白血球数
WHO	World Health Organization	世界保健機関

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数 a)（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
生物薬剤学試験											
バイオアベイラビリティ（BA）試験	E2101	外国	イマチニブ及び食事の影響	第 I 相, 単施設，非盲検	ABL001 40 mg 単回/経口 イマチニブ 400 mg QD/経口	Study group1（DDI） 23/23/22 Study group2（FE） 24/24/24	健康被験者	Study group1(DDI): 12 日間 Study group2(FE) 単回 (day1,day8, day15 に投与)	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.1.1-1
比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験	A2101	外国	2 種類の錠剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響	第 I 相, 単施設，非盲検，ランダム化，4 期クロスオーバー	ABL001 カプセル（[redacted]）20 mg x 2 単回/経口 ABL001 錠（塩酸塩）20 mg x 2 単回/経口 ABL001 錠（[redacted]）20 mg×2 単回/経口	40/45/37	健康被験者	単回	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.1.2-1
比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験	A2104	外国	錠剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ	第 I 相, 単施設，非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー	ABL001 カプセル（[redacted]）20 mg x 2 単回/経口 ABL001 錠 40 mg 単回/経口	20/20/20	健康被験者	単回	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.1.2-2
In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験	該当なし										
生物学的及び	該当な										

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数 a)（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
理化学的分析法検討試験	し										
ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験											
血漿蛋白結合試験	該当なし										
肝代謝及び薬物相互作用試験	該当なし										
他のヒト生体試料を用いた試験	該当なし										
臨床薬物動態（PK）試験											
健康被験者における PK 及び初期忍容性	A2102	外国	[^{14}C] ABL001 を単回投与したときのマスバランス，PK	第 I 相， 単施設，非盲検	[^{14}C] ABL001 80 mg 粉末 単回/経口	4/4/4	健康被験者	単回	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.1-1
患者における PK 及び初期忍容性試験	該当なし										
内因性要因を検討した PK 試験	A2103	外国	肝機能障害患者での PK	第 I 相， 多施設共同，非盲検	ABL001 40 mg 単回/経口	32/32/32 健康被験者 8/8/8 肝機能障害患者（軽度，中等度，重度）各 8/8/8	健康被験者 肝機能障害患者(軽度，中等度，重度)	単回	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.3-1
内因性要因を検討した PK 試験	A2105	外国	腎機能障害患者での PK	第 I 相， 非盲検，2-stage	ABL001 40 mg 単回/経口	健康被験者 6/6/6 腎機能障害患者 6/8/8	健康被験者 腎機能障害患者（重度）	単回	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.3-2
外因性要因を	A1101	国内	PK に及ぼす	第 I 相，	Period 1: ABL001	23/23/23	健康被験者	ABL001:単	完了/	評価	5.3.3.4-1

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数 a)（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
検討した PK 試験			制酸剤（ラベプラゾール）の影響	単施設，非盲検，adaptive 3 期，単一順序クロスオーバー	40 mg 単回/経口 Period 2: ラベプラゾール 20 mg QD/経口 ABL001 40 mg 単回/経口			回 ラベプラゾール:4 日間	完全な報告書		
外因性要因を検討した PK 試験	A2106	外国	ミダゾラム，ワルファリン，レパグリニドの PK に及ぼす影響	第 I 相， 単施設，非盲検，固定順序	ABL001 40 mg BID/経口 対照薬（プローブ薬） ミダゾラム 2 mg/mL 経口シロップ 単回 (4 mg/2 mL)/経口 ワルファリン 5 mg 単回/経口 レパグリニド 0.5 mg 単回/経口	Stage1 22/22/21 Stage2 25/25/24	健康被験者	Stage1 Period 1 ワルファリン:単回 ミダゾラム:単回 Period 2 ABL001: 5 日間 ワルファリン:単回 ミダゾラム:単回 Stage 2 Period 1 レパグリニド:単回 Period 2 ABL001 BID 3 日間 レパグリニド:単回	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.4-2
外因性要因を検討した PK 試験	A2107	外国	イトラコナゾール，クラリスロマイシン，キ	第 I 相， 単施設，非盲検，2 期クロス	Cohort1,6 ABL001 40 mg 単回/経口	Cohort1 18/18/17 Cohort2 18/19/15 Cohort3 18/18/18	健康被験者	Cohort1,6: 12 日間 Cohort2: 10 日間	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.4-3

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数 a)（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
			ニジン，リファンピシンが ABL001 の PK に及ぼす影響	オーバー	イトラコナゾール液 200 mg QD/経口 イトラコナゾールカプセル 200 mg QD/経口 Cohort2 ABL001 40 mg 単回/経口 キニジン 300 mg TID/経口 Cohort3 ABL001 40 mg 単回/経口 リファンピシン 600 mg QD/経口 Cohort4 ABL001 200 mg 単回/経口 リファンピシン 600 mg QD/経口 Cohort5 ABL001 40 mg 単回/経口 クラリスロマイシン 500 mg BID/経口	Cohort4 10/0/0 Cohort5 14/14/14 Cohort 6 10/10/9		Cohort3: 10 日間 Cohort4:12 日間 Cohort5: 12 日間			
ポピュレーション PK 試験	該当なし										
臨床薬力学（PD）試験											
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試	該当なし										

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数 a)（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
験											
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	該当なし										
有効性及び安全性試験											
申請する適応症に関する比較対照試験	A2301 b)	国際共同	有効性，安全性，薬物動態	第 III 相，多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照	ABL001/ 40 mg BID/経口 又は ボスチニブ/500 mg QD/経口	ABL001 群 148 名/157 [13]名/- ボスチニブ群 74 名/76 [3]名/- [ ]は日本人被験者数	2 剤以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者	固定せず d)	進行中/完全な報告書：主要解析（データカットオフ日：2020 年 5 月 25 日） 進行中/追補の報告書：Day 30 update report 用（データカットオフ日：2021 年 1 月 6 日）	評価	5.3.5.1-1 5.3.5.1-2
非対照試験	X2101 c)	国際共同	MTD/RDE，安全性，忍容性，有効性，薬物動態	第 I 相，多施設共同，非盲検，用量漸増，拡大投与	Arm 1： ・用量漸増パート ABL001/ 10, 20, 40, 80, 150, 160, 200 mg BID 及び 80, 120, 200 mg QD*/経口 ・拡大パート CML-CP/AP f)は ABL001/ 40 mg BID*/経口 T315I 変異を有する CML-CP/AP は ABL001/ 200 mg BID*/経口	Arm 1： 用量漸増パートでは各コホート（開始用法・用量）に評価可能な患者を 3～6 名（MTD/RDE レベルで最低 6 名），拡大パートでは各コホートに約 20 名追加（200 mg BID コホートに評価可能な T315I 変異を有する患者を計 50 名まで追加） /200 [8]名/-	Arm 1： 2 剤以上の TKI による前治療で再発，難治性，又は不耐容の CML-CP/AP 患者，あるいは 1 剤以上の TKI による前治療で再発した T315I 変異を有する CML-CP/AP 患者	固定せず e)	進行中/完全な報告書：主要解析（データカットオフ日：2020 年 4 月 2 日） 進行中/追補の報告書：Day 30 update report 用（データカットオフ日：2021 年 1 月 6 日）	評価	5.3.5.2-1 5.3.5.2-2

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数 a)（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
					Arm 5： ・用量漸増パート ABL001/ 40, 80, 160, 200, 280 mg BID*/経口 *開始用法・用量 ・拡大パート 未実施	Arm 5： 用量漸増パートでは各コホートに評価可能な患者を 3～6 名（MTD/RDE レベルで最低 6 名），拡大パートでは 10 名追加/43 [5]名/- [ ]は日本人被験者数	Arm 5： 1 剤以上の TKI による前治療で再発，難治性，又は不耐容の CML-BP 又は Ph+ ALL 患者				

国際共同：日本を含む国際共同試験

ABL001：アシミニブ塩酸塩，BID：1 日 2 回，CML-AP：移行期の慢性骨髄性白血病，CML-BP：急性転化期の慢性骨髄性白血病，CML-CP：慢性期の慢性骨髄性白血病，DDI：薬物相互作用，FE：食事の影響，MTD：最大耐量，Ph+ ALL：フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病，QD：1 日 1 回，RDE：拡大パートの推奨用量，TKI：チロシンキナーゼ阻害剤

a) 完了被験者数は，完了した試験のみ記載。

b) A2301 試験では，ELN ガイドライン 2013 に従いボスチニブで治療不成功と判定された被験者は，ABL001 へ切替え可能とした。

c) X2101 試験の Arm 1 及び 5 は単剤療法，Arm 2, 3, 及び 4 は併用療法である。本書では申請用法である単剤療法（Arm 1, Arm 5）のみ記載した。

d) 被験者ごとの投与期間は固定せず，治療不成功（ELN ガイドライン 2013），許容できない有害事象の発現，病勢進行，あるいは治験担当医師又は被験者の判断による投与中止のいずれかの時点までとした。試験の投与期間は，最後の被験者の初回投与から最長 96 週間後，又は最後の被験者が ABL001 に切り替えてから最長 48 週後のいずれか遅い時点までとした。

e) 被験者ごとの投与期間は固定せず，許容できない有害事象の発現，病勢進行，あるいは治験担当医師又は被験者の判断による投与中止のいずれかの時点までとした。

f) スクリーニング時に T315I 変異が検出された被験者を除く。

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

アシミニブ塩酸塩（又は，ABL001）は，新規作用機序を有する強力かつ経口投与可能な BCR-ABL ミリストイル結合ポケット標的阻害剤であり，慢性骨髄性白血病（CML）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）の治療薬として開発中である。臨床に関する概括評価（以下，本書）では，「前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML」に対する適応症取得を目的とした ABL001 の開発計画で得られたデータを概括する。

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

CML は，形質転換した多能性造血幹細胞のクローン性骨髄増殖性腫瘍であり，染色体相互転座（t(9;22)(q34;q11)）により形成されたフィラデルフィア（Ph）染色体の存在を特徴とする。この転座により生じた切断点クラスター領域遺伝子（BCR）と Abelson 遺伝子（ABL1）の融合遺伝子（BCR-ABL1）は，恒常的な活性を呈する BCR-ABL1 チロシンキナーゼをコードする。その結果，細胞の増殖や生存を促進する RAS，RAF，JUN キナーゼ，MYC，STAT 等のシグナル伝達経路が異常に活性化され，白血病細胞が増殖する（Jabbour and Kantarjian 2018）。

CML は慢性期（CP），移行期（AP），急性転化期（BP）の 3 つの病期を経て進行する。多くの患者は白血球や血小板の増加を認めるものの自覚症状に乏しい CP に診断され，白血病細胞を適切にコントロールできない場合，顆粒球の分化異常が進行する AP，未分化な芽球が増加して急性白血病に類似する BP に進展し，最終的に死に至る。2000 年代に各国で BCR-ABL1 チロシンキナーゼ阻害剤（以下，TKI）が利用可能となり，多くの CML-CP 患者では平均余命が期待できるようになったものの，AP 又は BP に進行すると全生存期間（OS）や治療成功生存期間（FFS）は短くなり，極めて予後不良である（Apperley 2015，Jain et al. 2017）。

CML の診断基準及び病期分類は国内外で同様である。CML の診断では，脾臓サイズを含む身体所見，白血球分画を含む全血球計算，形態学的及び細胞遺伝学的評価のための骨髄穿刺等を実施し，骨髄細胞の染色体検査又は末梢血細胞の FISH により Ph 染色体が検出されるか，あるいは末梢血液の定量リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）により BCR-ABL1 融合遺伝子が検出された場合に確定診断となる。CML の病期は，血液学的及び臨床的指標に基づく European LeukemiaNet（ELN）の基準又は WHO 分類（2008）に従い判定される（Hochhaus et al. 2020，NCCN 2020，日本血液学会 2020）。

国内外で，CML は 10 万人年あたりの罹患率が 1～2 人程度の希少がんであり，全白血病罹患数の 15%程度を占める。CML は女性に比べて男性でやや多く発症し，診断時の年齢の中央値は 50～60 代と中高年以降に好発する（Howlader et al. 2020，Hochhaus et al. 2017，国立がん研究センターがん対策情報センター 2021）。2000 年代に各国で TKI が利用可能となり，CML-CP 患者の生命予後が大幅に改善されたことに伴い，有病率は増加し続けている（Chihara et al. 2012，

Bower et al. 2016）。厚生労働省（2019）が実施した平成 29 年患者調査によると BCR-ABL 陽性の CML 総患者数は約 12,000 人であり，Kantar Health 社（2020）の調査によると，2020 年の国内の CML 罹患数は約 2,000 人，10 年有病者数は約 12,000 人であった。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

2000 年代に各国で第一世代の TKI であるイマチニブが承認されて以来，CML 患者の生命予後は大幅に改善され，国内外の CML 治療は TKI 療法が中心となった。以降，第二世代の TKI であるダサチニブ，ニロチニブ，ボスチニブ，第三世代の TKI であるポナチニブが承認され，治療選択肢の拡充が図られてきた。

CML-CP 患者での TKI 療法の目標は，白血病細胞をコントロールし，生命予後不良な AP 又は BP への病期進行を防ぐことである。これを踏まえ，TKI 療法の効果判定基準が BCR-ABL1 比率（% IS）に基づき評価時点別に設定されており，至適奏効の場合は治療継続，要注意の場合は頻回にモニタリングし，不成功の場合は TKI を切り替える（Hochhaus et al. 2020，NCCN 2020，日本血液学会 2020）。一次及び二次治療の至適奏効の基準として，ELN ガイドライン 2020 では 3 ヵ月時点は 10% IS 以下が，6 ヵ月時点は 1% IS 以下［細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）に相当］が，12 ヵ月時点は 0.1% IS 以下［分子遺伝学的大奏効（MMR）］が設定されている（Hochhaus et al. 2020）。これらの至適奏効の達成は良好な長期転帰［OS 及び無増悪生存期間（PFS）等］の代替指標と考えられている（Hehlmann et al. 2017）。三次治療以降の効果判定基準は結論づけられていないものの，1% IS 超又は CCyR 未満の細胞遺伝学的奏効（CyR）は病期進行のリスクが高く，至適生存には不十分とされている（Hochhaus et al. 2020，NCCN 2020）。

一次（初回）治療はイマチニブ，ダサチニブ，ニロチニブ，又はボスチニブの中から，年齢，合併症，各 TKI の安全性プロファイル等を考慮して選択する。二次治療以降はダサチニブ，ニロチニブ，ボスチニブ，又はポナチニブの中から前治療で未使用の TKI を選択する（Table 1-1）。ただし，一次治療の選択時に考慮した項目に加えて，前治療 TKI で発現した有害事象や TKI 抵抗性の原因の 1 つである BCR-ABL1 融合遺伝子の点突然変異クローンの薬剤感受性も考慮する必要があり，T315I 変異に有効な TKI は現時点でポナチニブのみである（Hochhaus et al. 2017，Hochhaus et al. 2020，NCCN 2020，日本血液学会 2020）。したがって，治療ラインが進むにつれて選択可能な TKI が少なくなる。

また，有効性欠如又は不耐容等の理由により治療を中止する被験者の割合は，一次治療では 5 年追跡完了時点で約 40%（Druker et al. 2006，Cortes et al. 2016，Hochhaus et al. 2016），二次治療では 4～6 年追跡完了時点で 60%～72%（Giles et al. 2013，Shah et al. 2014，Gambacorti-Passerini et al. 2018）であり，二次治療で一次治療に比べて高い。治療ラインが進むにつれて，病勢進行リスクも含めた治療不成功率が高くなる傾向も認められている（Cortes et al. 2013，Soverini et al. 2014，Soverini et al. 2016）。加えて，第二世代の TKI に抵抗性となった場合は未使用の第二世代 TKI に切り替えても長期奏効が得られる可能性が低いため，ポナチニブが推奨されるものの，ポナチニ

ブ投与時の血管閉塞性事象の発現割合は約 30%と高いことから，心血管リスク因子を有する患者への使用は推奨されていない（Cortes et al. 2018，Hochhaus et al. 2020，NCCN 2020）。したがって，二次治療以降での TKI の有効性及び安全性は十分ではない。

さらに，二次治療以降の設定で第二及び第三世代の TKI を比較する臨床試験は未実施で，TKI の選択や使用順は結論づけられておらず（Mauro et al. 2013，Cortes and Kantarjian 2016），標準的な三次治療も確立していない（Hochhaus et al. 2020，NCCN 2020）。

同種造血幹細胞移植は，2 剤以上の TKI で至適奏効が得られない CML-CP 患者及び 1 剤以上の TKI で至適奏効が得られない CML-AP 患者で適応となる。CML-BP 患者では現在承認されている TKI での長期予後は不良であり，TKI 又は化学療法との併用療法による最大効果を得た後の同種造血幹細胞移植が推奨されている（Hochhaus et al. 2020，日本血液学会 2020）。ただし，同種造血幹細胞移植は死亡リスクを伴い，実施には適切なドナーの確保に加えて，年齢及び全身状態から重大な合併症に耐えうると判断されることが条件であり（Jabbour and Kantarjian 2018），極めて限定的な選択肢である。

以上のように，CML 治療の主体である TKI は複数存在するものの，二次治療以降では前治療 TKI で発現した有害事象や BCR-ABL1 融合遺伝子の点突然変異クローンの薬剤感受性も踏まえた TKI の選択が必要であり選択肢は限られること，また，二次治療以降での TKI の有効性及び安全性は十分ではないこと等の課題がある。したがって，前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者では，強力な抗腫瘍効果により病勢をコントロールでき，かつ忍容性に優れた，投与継続可能な薬剤が求められている。

Table 1-1　前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者に対する適応を有する TKI の有効性及び安全性の概要

薬剤名 開始用法・用量 a)	試験デザイン／ 前治療薬数	CML-CP での有効性成績	重大な副作用
ダサチニブ 100 mg QD，経口	Phase II（国内）， 非盲検試験／ 1 TKI（IM）	Cutoff 時点までの CCyR 率：36.4%（4/11 名） MCyR 率：54.5%（6/11 名） 投与期間中央値：20.7 ヵ月	骨髄抑制，出血（脳出血・硬膜下出血，消化管出血），体液貯留（胸水，肺水腫，心嚢液貯留，腹水，全身性浮腫等），感染症，間質性肺疾患，腫瘍崩壊症候群，心電図 QT 延長，心不全／心筋梗塞，急性腎障害，肺動脈性肺高血圧症
	Phase III（外国），ランダム化，非盲検試験／ 1 TKI（IM）	Cutoff 時点までの CCyR 率：41.3%（69/167 名） MCyR 率：58.7%（98/167 名） 投与期間中央値：8.3 ヵ月	
ニロチニブ b) 400 mg BID，経口	Phase II（国内）， 非盲検，非対照試験／ 1 TKI（IM）	Cutoff 時点までの MCyR 率：15/16 名（93.8%） CCyR 率：11/16 名（68.8%） 曝露期間中央値（範囲）： 410.0（176～615）日	骨髄抑制，QT 間隔延長，心筋梗塞／狭心症／心不全，末梢動脈閉塞性疾患，脳梗塞／一過性脳虚血発作，高血糖，心膜炎，出血（頭蓋内出血，消化管出血，後腹膜出血），感染症，肝炎／肝機能障害／黄疸，膵炎，体液貯留（胸水，肺水腫，心嚢液貯留，うっ血性心不全，心タンポナーデ），間質性肺疾患，脳浮腫，消化管穿孔，腫瘍崩壊症候群
	Phase II（外国）， 非盲検，非対照試験／ 1 TKI（IM）	Cutoff 時点までの MCyR 率：165/321 名（51.4%） CCyR 率：118/321 名（36.8%） 曝露期間中央値（範囲）： 561.0（1～1,096）日	

薬剤名 開始用法・用量 a)	試験デザイン／ 前治療薬数	CML-CP での有効性成績	重大な副作用
ボスチニブ 500 mg QD，経口	Phase I/II（国内），非盲検試験／1 TKI（IM）， 2 TKIs（IM + NI/DA）	Week 24 までの MCyR 率： IM R/I：35.7%（10/28 名） IM + NI/DA R/I：18.2%（2/11 名）c)	肝炎／肝機能障害，重度の下痢，骨髄抑制，体液貯留，ショック／アナフィラキシー，心障害，感染症，出血，膵炎，間質性肺疾患，腎不全，肺高血圧症，腫瘍崩壊症候群，中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑
	Phase I/II（外国）， 非盲検試験／ 1 TKI（IM）， 2 TKIs（IM + DA/NI）， 3 TKIs （IM + DA + NI）	Week 24 の MCyR 率： IM R：35.5%（66/186 名） IM I：30.0%（24/80 名） IM + DA R：25.7%（9/35 名） IM + DA I：25.6%（11/43 名） IM + NI R：26.9%（7/26 名） IM + NI I 及び IM + DA + NI R/I：50.0%（2/4 名）	
ポナチニブ d) 45 mg QD，経口 e)	Phase I/II（国内），多施設共同，非盲検，非対照／≥ 1 TKI（DA/NI）	Month 12 までの MCyR 率： 64.7%（11/17 名）	冠動脈疾患，脳血管障害，末梢動脈閉塞性疾患，静脈血栓塞栓症，骨髄抑制，高血圧，肝機能障害，膵炎，体液貯留，感染症，重度の皮膚障害，出血，心不全／うっ血性心不全，不整脈，腫瘍崩壊症候群，ニューロパチー，肺高血圧症
	Phase II（外国），非盲検，非対照試験／ ≥ 1 TKI（DA/NI） f)	Month 12 までの MCyR 率： R/I：51.2%（104/203 名） T315I+：70.3%（45/64 名）	

Source: ダサチニブ = 2021 年 7 月改訂添付文書，ニロチニブ = 2020 年 12 月改訂添付文書，ボスチニブ = 2020 年 6 月改訂添付文書，ポナチニブ = 2020 年 8 月改訂添付文書

AP = 移行期，BP = 急性転化期，CCyR = 細胞遺伝学的完全奏効，CML = 慢性骨髄性白血病，CP = 慢性期，DA = ダサチニブ，I = 不耐容，IM = イマチニブ，MCyR = 細胞遺伝学的大奏効，NI = ニロチニブ，R = 抵抗性，T315I+ = T315I 変異を有する，TKI = チロシンキナーゼ阻害剤

a) CML-CP の開始用法・用量

b) CML-CP/AP のみ

c) CML-AP/BP を含む

d) 米国では T315I 変異を有する CML 患者，又は 2 剤以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者。欧州では，ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性の CML 患者，ダサチニブ又はニロチニブに不耐容かつイマチニブによる後続治療が臨床的に不適切と判断される CML 患者，又は T315I 変異を有する CML 患者。

e) 45 mg QD 投与時の血管閉塞性事象の発現リスクを踏まえ，米国では用量を再検討するためのランダム化非盲検試験（OPTIC 試験）の実施が求められた。当該試験では，2 剤以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者，あるいは T315I 変異を有する CML-CP 患者を対象に，45，30，15 mg の 3 開始用量が検討された（45 及び 30 mg では BCR-ABL1 比率 ≤ 1% IS 達成後は 15 mg に減量）。開始用量 45 mg 全体で，主要評価項目である Month 12 の BCR-ABL1 比率が 1% IS 以下であった被験者の割合は 42%（37/88 名）であった。当該試験成績に基づき，米国では BCR-ABL1 ≤ 1% IS 達成後は 15 mg QD に減量する新用法・用量が承認されている（Iclusig US PI 2020）。

f) 最終解析で，CML-CP 患者での血管閉塞性事象の発現割合は約 30%であった（Cortes et al. 2018）。

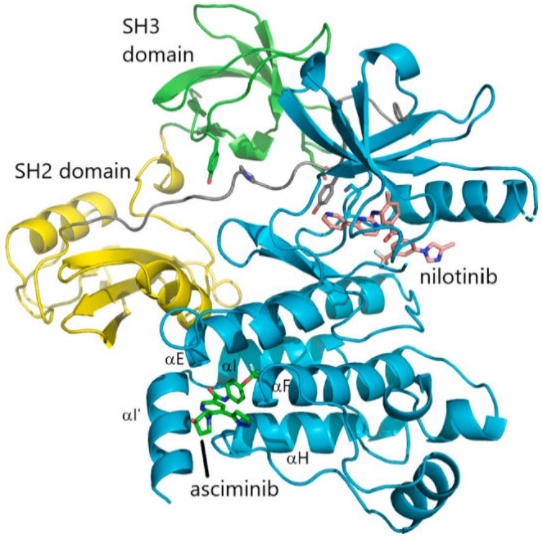
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

ABL001 は既存の TKI とは異なる，新規作用機序を有する強力かつ経口投与可能な BCR-ABL ミリストイル結合ポケット標的阻害剤である（Wylie et al. 2017）。

ABL1 チロシンキナーゼは細胞の増殖や生存に関与しており，キナーゼ SH1 ドメインのアロステリック部位であるミリストイルポケットとミリストイル化 N 末端の結合により活性を自己制御している。CML の特徴である Ph 染色体上の BCR-ABL1 融合遺伝子によりコードされる BCR-ABL1 チロシンキナーゼは，ミリストイル化 N 末端の欠失により恒常的な活性を有するため，細胞の増殖や生存を促進する多数のシグナル伝達経路が異常に活性化され，白血病細胞が増殖する。ABL001 は BCR-ABL1 チロシンキナーゼのミリストイルポケットに結合し，白血病細胞の増殖を選択的に阻害する（Figure 1-1）。

既存の TKI であるイマチニブ，ダサチニブ，ニロチニブ，ボスチニブ，及びポナチニブは，いずれも BCR-ABL1 チロシンキナーゼのキナーゼ SH1 ドメインのアデノシン三リン酸（ATP）結合部位に結合するため（Figure 1-1），ATP 結合部位に生じた点突然変異が薬剤抵抗性をきたすことが知られている。ABL001 は ATP 結合部位に作用せず，既存の TKI に抵抗性を示す変異を発現する細胞に対しても活性を維持することから，既存の TKI に抵抗性の患者に対しても有効性が期待される。加えて，ATP 結合部位の構造は異なるキナーゼ間で類似しており，既存の TKI ではオフターゲットキナーゼの阻害が有害事象の発現に関与している。ABL001 は ABL キナーゼファミリー（ABL1，ABL2，BCR-ABL1）を選択的に阻害するため，既存の TKI に比べて高い安全性及び忍容性が期待される（Manley et al. 2020）。

Figure 1-1　ABL001 と既存の TKI（ニロチニブ）の ABL1 チロシンキナーゼへの結合部位の違い



Source: Manley et al. 2020

Thr315Ile 及び Asp382Asn 変異を有する ABL1（46-534）とアシミニブ及びニロチニブによる複合体の立体構造。ABL1 の SH3 ドメインを緑，SH2 ドメインを黄色，キナーゼ又は SH1 ドメインを青リボンで示す。ニロチニブ（ピンクの炭素環）は ATP 結合部位，アシミニブ（緑の炭素環）は 5 つのヘリックス（αI，αF，αH，αI’，及び αE）に覆われたミリストイルポケットに結合している。アシミニブはキナーゼ SH1 ドメインのアロステリック部位に結合するため，キナーゼ SH1 ドメインの ATP 結合部位に結合するイマチニブ，ボスチニブ，ダサチニブ，ニロチニブ，及びポナチニブ等の BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤とは結合部位が異なる。

1.2　臨床開発計画

本項では，前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML に対する ABL001 単剤療法の国内外の臨床開発計画を示す。

1.2.1 臨床開発計画の概略

1.2.1.1 外国の開発計画

ABL001 の臨床開発は，first-in-human 試験である国際共同第 I 相試験（X2101 試験）より開始した。X2101 試験は，2 剤以上の TKI による前治療で再発，難治性，又は不耐容の CML-CP/AP 患者，あるいは 1 剤以上の TKI による前治療で再発した T315I 変異を有する CML-CP/AP 患者，並びに 1 剤以上の TKI による前治療で再発，難治性，又は不耐容の CML-BP 患者及び Ph+ ALL 患者を対象に，ABL001 単剤療法及びニロチニブ，イマチニブ又はダサチニブとの併用療法の MTD 及び RDE の決定を主要目的とした試験である。X2101 試験は 2014 年 4 月に被験者登録を開始した。その後，ABL001 単剤療法は MTD に到達せず，CML-CP 患者（T315I 変異を有する場合以外）に対する推奨用量は 40 mg BID に決定された（2.7.3-4.1.2.1 項）。この結果から，2 剤以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容な CML-CP 患者を対象に，ボスチニブ 500 mg QD を対照薬とした ABL001 40 mg BID 単剤療法の国際共同第 III 相試験（A2301 試験）を計画した。

A2301 試験に先立ち，米国では 2016 年 10 月 20 日に FDA と End of Phase II/Pre-Phase III Type B meeting を，[redacted]では 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]を実施し（FDA 相談議事録 2016，[redacted]），協議の上，[redacted]及び[redacted]について合意を得た。A2301 試験は 2017 年 10 月に被験者登録を開始した。A2301 試験の主要解析（ランダム化した全被験者が 24 週間の治験薬の投与を完了又はそれ以前に投与を中止した時点）の結果，ABL001 のボスチニブに対する優越性が検証され，かつ良好な安全性プロファイルが確認された。X2101 試験の主要解析（ABL001 単剤療法を検討した全被験者が 6 Cycle 以上の投与と Week 24 の評価を完了又はそれ以前に治験薬の投与を中止した時点）の結果からも，A2301 試験成績を裏付ける成績が得られた。加えて，X2101 試験では，T315I 変異を有する CML-CP 患者に対する ABL001 200 mg BID での有効性も確認された。以上のことから，FDA 及び[redacted]と協議の上，[redacted]，2021 年 6 月に承認申請し，米国では 10 月に承認された。なお，米国では，2021 年 2 月に Breakthrough therapy 指定を受けている。また，同年 7 月には A2301 試験及び X2101 試験の有効性並びに安全性のフォローアップデータに基づく追加解析（Day 30 解析）結果を提出している。ABL001 は欧米ともに，CML に対する希少疾病用医薬品に指定されている（米国：2017 年 2 月，EU：2020 年 3 月）。

海外では外国人健康被験者，並びに特別な患者集団として肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象に，計 8 試験の臨床薬理試験を計画・実施した。本申請で臨床データパッケージに含めた臨床薬理試験を Table 3-1 に示す。

1.2.1.2 国内の開発計画

ABL001 は主に肝臓で代謝され，代謝には複数の分子種（CYP，UGT）が関与している（2.7.2-3.1.8 項）。そのため ABL001 の PK 及び安全性は民族的要因による影響を受けにくいと考えられ

たことから，X2101 試験に日本も参加した。X2101 試験において，日本人 CML 患者でも全体集団と同様に ABL001 単剤療法の有効性及び安全性が示唆された。[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と[redacted]相談（[redacted]）を実施した。その結果，[redacted]，[redacted]及び[redacted]について合意を得た[redacted]]。

A2301 試験の主要解析の結果から，ABL001 40 mg BID 投与で有効性及び良好な安全性が確認され，全体集団と日本人集団の有効性及び安全性の結果に大きな違いはなかったこと，また，X2101 試験での T315I 変異を有する CML-CP 患者に対する ABL001 200 mg BID 投与での良好な結果が得られたことから，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）[[redacted]]を実施した。その結果，[redacted]との助言を受けた。この結果を基に，国際共同第 III 相試験（A2301 試験）及び国際共同第 I 相試験（X2101 試験）を CML 患者に対する臨床データパッケージ（Table 1-2）として，前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML を適応症とする承認申請を行うこととした。

ABL001 は前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML に対し希少疾病用医薬品指定を 2021 年 8 月に受けている。臨床データパッケージに含める予定のすべての臨床試験を臨床試験一覧表に示した。

Table 1-2　　CML 患者に対する臨床データパッケージ

資料区分	試験番号	試験目的	開発の相/デザイン	対象	治験薬/投与量/投与経路	投与期間	被験者数 a)（目標/登録）
評価	A2301 試験 (国際共同)	有効性 安全性 薬物動態	第 III 相/ 多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照	2 剤以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者	ABL001/40 mg BID/経口 又は ボスチニブ/500 mg QD/経口	固定せず b)	ABL001 群 148 名/157 [13]名 ボスチニブ群 74 名/76 [3]名
評価	X2101 試験 (国際共同)	MTD/RDE 安全性 忍容性 有効性 薬物動態	第 I 相/ 多施設共同 非盲検 用量漸増 拡大投与	Arm 1： 2 剤以上の TKI による前治療で再発，難治性，又は不耐容の CML-CP/AP 患者，あるいは 1 剤以上の TKI による前治療で再発した T315I 変異を有する CML-CP/AP 患者 Arm 5： 1 剤以上の TKI による前治療で再発，難治性，又は不耐容の CML-BP 又は Ph+ ALL 患者	Arm 1： ・用量漸増パート ABL001/ 10, 20, 40, 80, 150, 160, 200 mg BID 及び 80, 120, 200 mg QD*/経口 ・拡大パート CML-CP/AP d)は ABL001/ 40 mg BID*/経口 T315I 変異を有する CML-CP/AP は ABL001/200 mg BID*/経口 Arm 5： ・用量漸増パート ABL001/ 40, 80, 160, 200, 280 mg BID*/経口 ・拡大パート：未実施	固定せず c)	Arm 1： 用量漸増パートでは各コホート（開始用法・用量）に評価可能な患者を 3～6 名（MTD/RDE レベルで最低 6 名），拡大パートでは各コホートで約 20 名追加（200 mg BID コホートに評価可能な T315I 変異を有する患者を計 50 名まで追加）/200 [8]名 Arm 5： 用量漸増パートでは各コホートに評価可能な患者を 3～6 名（MTD/RDE レベルで最低 6 名），拡大パートでは 10 名追加/43 [5]名

*開始用法・用量，ABL001：アシミニブ塩酸塩，BID：1 日 2 回，CML-AP：移行期の慢性骨髄性白血病，CML-BP：急性転化期の慢性骨髄性白血病，CML-CP：慢性期の慢性骨髄性白血病，MTD：最大耐量，Ph+ ALL：フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病，QD：1 日 1 回，RDE：拡大パートの推奨用量，TKI：チロシンキナーゼ阻害剤

A2301 試験では，ELN ガイドライン 2013 に従いボスチニブで治療不成功と判定された被験者は，ABL001 へ切替え可能とした。

X2101 試験の Arm 1 及び 5 は単剤療法，Arm 2，3，及び 4 は併用療法である。本書では申請用法である単剤療法（Arm 1，Arm 5）のみ記載した。

A2301 試験の解析データカットオフ日：主要解析 = 2020 年 5 月 25 日，Day 30 解析= 2021 年 1 月 6 日

X2101 試験の解析データカットオフ日：主要解析 = 2020 年 4 月 2 日，Day 30 解析 = 2021 年 1 月 6 日

a) [　] 内は日本人の被験者数

b) 被験者ごとの投与期間は固定せず，治療不成功（ELN ガイドライン 2013），許容できない有害事象の発現，病勢進行，あるいは治験担当医師又は被験者の判断による投与中止のいずれかの時点までとした。試験の投与期間は，最後の被験者の初回投与から最長 96 週間後，又は最後の被験者が ABL001 に切り替えてから最長 48 週後のいずれか遅い時点までとした。

c) 被験者ごとの投与期間は固定せず，許容できない有害事象の発現，病勢進行，あるいは治験担当医師又は被験者の判断による投与中止のいずれかの時点までとした。

d) スクリーニング時に T315I 変異が検出された被験者を除く。

1.2.2　　試験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

国際共同第 III 相試験として実施した A2301 試験の試験デザインに関して，対照薬，非盲検，及びボスチニブから ABL001 への切替えの妥当性を本項に示す。その他の試験デザインの特徴，有効性の評価項目，及び解析方法を 4.1 項及び「2.7.3 臨床的有効性」に，用量設定根拠を 4.1.1.1.1 項に示す。

A2301 試験は，2 剤以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象に，ABL001 の有効性及び安全性をボスチニブと比較することを目的とした多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，国際共同第 III 相試験である。主要評価項目は Week 24 の MMR 率であり，スクリーニング時の細胞遺伝学的奏効状態［細胞遺伝学的大奏効（MCyR），非 MCyR］を層別因子として被験者を ABL001 40 mg BID 又はボスチニブ 500 mg QD に 2:1 の比で層別ランダム化した。割付け比の設定は，安全性が既に確認されているボスチニブに対し，ABL001 の安全性プロファイルの情報をより多く得るため 2:1 とした。

対照薬は，2 剤以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とした試験で有効性が認められ（Khoury et al. 2012），各国で当該患者集団に対する適応を取得しているボスチニブとした。ボスチニブは，T315I 及び V299L 変異を有する BCR-ABL に対する阻害活性を示さないことから，カルテ等の医療記録に基づきこれらの変異の既往が確認された患者は組入れ除外とした。なお，ポナチニブも当該患者集団に対する適応を取得しているものの，承認用法・用量（45 mg QD）での血管閉塞性事象の発現リスクの懸念から（Cortes et al. 2020），米国では臨床試験の実施が求められ，A2301 試験の開始時点で試験実施中であった。そのため，対照薬として選択しなかった。

ABL001（40 mg BID）とボスチニブ（500 mg QD）の用法・用量は大きく異なること，また，ボスチニブは胃腸障害に関連する有害事象の発現率が高いことから，ダブルダミーによる効果的な盲検化は困難であると考えられた。ランダム化の採用及び客観的な指標をエンドポイントとして設定することで，本試験を非盲検で実施することは妥当と判断した。

ボスチニブで治療不成功となった被験者は，少なくとも 3 剤の TKI 治療を受けており，残された治療選択肢は限られる。そのため，ボスチニブでの治療不成功が，ELN ガイドライン 2013 の基準（Baccarani et al. 2013）に従って確認された被験者に対し，ABL001 への切替えが可能な試験デザインに変更した。ボスチニブに不耐容の被験者は，ABL001 への切替えは不可とした。主要評価項目及び主要な副次評価項目である Week 24 及び Week 96 の MMR 率は，これらの時点で MMR が確認され，かつ治験薬の投与を継続中で，それ以前に治療不成功と判定されていない被験者の割合と定義している。また，安全性の解析は，割り付けられた治験薬の最終投与日から 30 日後までのデータを集計対象とし，ABL001 へ切り替えた被験者では，ボスチニブの最終投与日から 30 日後か ABL001 初回投与日の前日のいずれか早い時点までのデータを集計対象とした。したがって，ABL001 への切替えは，有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目，並びに安全性の評価に影響を及ぼさないと判断した。

1.2.3 継続中及び計画中の臨床試験

ABL001 単剤療法による，CML 成人患者を対象とした A2301 試験及び X2101 試験が継続中である。その他，[redacted]，初発 CML 患者を対象とした国際共同試験（J12301 試験），前治療薬に抵抗

性又は不耐容の小児 CML 患者を対象とした国際共同試験（I12201 試験）が計画されており，日本からも参加を予定している。

1.2.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。また，ノバルティス社（又はノバルティス社が業務を委託した開発業務受託機関）のモニターはすべての臨床試験が治験実施計画書，標準業務手順書及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

アシミニブは難水溶性で高い膜透過性を有する化合物であり，米国食品医薬品局の業界向けガイダンスの基準に従うと，Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラス II に分類される。アシミニブの原薬は水溶液中で pH 依存性の溶解度プロファイルを示し，pH 1 で高い溶解度を示し，pH が上昇すると溶解度が急速に低下する（2.7.1-1.2 項）。

アシミニブは，開発の過程で[redacted]ために[redacted]から塩酸塩へ変更した。アシミニブ[redacted]を用いた CSF カプセル［CSF カプセル（[redacted]）］を最初に開発し，X2101 試験等に使用した。その後，フィルムコーティング錠である FCT（[redacted]），アシミニブ塩酸塩を用いた FCT（塩酸塩）に続き，さらに改良した 20 mg 及び 40 mg FCT 市販予定製剤［FMI FCT（塩酸塩）］を開発した。A2301 試験では FMI FCT を使用し，有効性及び良好な安全性プロファイルが示された。生物薬剤学に関する詳細は「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に示す。

2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

健康被験者を対象とした A2101 試験では，CSF カプセル及び FCT（塩酸塩及び[redacted]）を用いてアシミニブの相対的 BA を評価した。アシミニブの AUC 及び Cmax は，CSF カプセルと比較して FCT（塩酸塩）では約 12%，FCT（[redacted]）では約 20%高かった（2.7.1-2.2.1 項）。健康被験者を対象として，FMI FCT と CSF カプセルの相対的 BA を空腹条件下で比較した A2104 試験では，FMI FCT 及び CSF カプセルの曝露量は同程度であったことから，以降の臨床試験では用量を調節することなく FMI FCT に切り替えた（2.7.1-2.2.2 項）。

2.2 食事の影響

FMI FCT の食事の影響を評価した E2101 試験，及び A2101 試験のいずれにおいても，食事によってアシミニブの曝露量は減少した。

E2101 試験では，空腹時投与に比べて Tmax の中央値は，低脂肪食摂取後投与に 1 時間，高脂肪食摂取後投与に 2 時間遅延した。全体の曝露量（AUCinf 及び AUClast）は，低脂肪食摂取後投与では 30%減少し，高脂肪食摂取後投与では約 62%減少した。ABL001 の Cmax は，低脂肪食摂取後投与及び高脂肪食摂取後投与でそれぞれ約 35%及び約 68%低下した（2.7.1-2.2.3 項）。

最初の食事の影響試験である A2101 試験では，2 種類の FCT（塩酸塩及び[redacted]）でも FMI FCT と同程度に食事の摂取によってアシミニブの AUC 及び Cmax は減少した（2.7.1-2.2.1 項）。

2.3 生物薬剤学の結論

製剤開発の結果，最終的にアシミニブ塩酸塩（ABL001）を FMI FCT として選択し，第 III 相試験（A2301 試験）で使用した。アシミニブの曝露量は CSF カプセル（[redacted]）と FMI FCT（塩酸塩）で同程度であり，用量を調節することなく FMI FCT に切り替えることができた。FMI FCT を投与したとき，食事により曝露量は減少したことから，ABL001 は空腹時に服用する必要があると考えられた。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態試験の概略

生物薬剤学に関する概括評価で記載した相対的 BA 試験及び食事の影響試験を含め，アシミニブの PK に関して健康被験者，腎機能又は肝機能に障害を有する被験者，並びに患者を対象とした試験及びその目的を Table 3-1 に示す。さらに，患者での血漿中濃度データ（X2101 試験 Arm 1 及び A2301 試験）を用いた PopPK 解析により年齢，性別，人種，民族，肝機能，及び腎機能等の患者背景が PK に及ぼす影響を検討した。また，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び PBPK モデルによる *in silico* 試験を実施した。臨床薬理に関する詳細は「2.7.2 臨床薬理試験」に記載した。

Table 3-1 臨床薬理に関する臨床試験一覧

試験	目的	製剤
健康被験者を対象とした試験		
A2101（外国試験）	カプセル剤と錠剤の比較及び食事の影響	カプセル，錠剤
A2104（外国試験）	市販予定製剤の相対的 BA 及び食事の影響	カプセル，錠剤
A2102（外国試験）	ヒト ADME	粉末
A1101（国内試験）	薬物相互作用（制酸剤の影響）	錠剤
A2106（外国試験）	薬物相互作用（ミダゾラム，ワルファリン，レパグリニドへの影響）	錠剤
A2107（外国試験）	薬物相互作用（イトラコナゾール，キニジン，リファンピシン，クラリスロマイシンの影響）	錠剤
E2101（外国試験）	薬物相互作用（イマチニブの影響）及び食事の影響	錠剤
特別な集団を対象とした試験		
A2103（外国試験）	肝機能障害の影響	錠剤
A2105（外国試験）	腎機能障害の影響	錠剤
患者を対象とした試験		
X2101（国際共同治験）	第 I 相試験	カプセル又は錠剤
A2301（国際共同治験）	第 III 相試験	錠剤

3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄

吸収

[^{14}C]アシミニブを用いたヒト ADME 試験（A2102 試験）の結果，アシミニブは速やかに吸収され，Tmax は投与後 2～3 時間，血漿中濃度の半減期は 14.2 時間，見かけの全身クリアランスは 4.34 L/h であった。CML 患者にアシミニブを BID 投与したとき（X2101 試験），アシミニブの曝露量（Cmax 及び AUC）は用量比をわずかに上回る増加を示し，投与開始から 3 日以内に定常状態に達した。反復投与後の血漿中アシミニブ濃度の累積はわずかであり，40 mg BID 投与したときの累積比は 1.65 であった（2.7.2-3.1 項）。健康被験者又は CML 患者におけるアシミニブの曝露量の個体間変動（CV%）は AUClast で約 17%～69%，Cmax で約 14%～74%であった。一方，個体内変動は AUClast が 5.6%～22.7%，Cmax が 13.3%～28.9%であった（2.7.2-3.1.5 項）。

アシミニブは水溶液に難溶性であり，高い膜透過性を有することから，BCS クラス II に分類される。PBPK モデルによるシミュレーションに基づくと，ヒトにおけるアシミニブの吸収率はほぼ 100%，絶対的バイオアベイラビリティは約 73%と推定された（2.7.2-3.1.1 項）。食事はアシミニブの PK に影響を及ぼし，空腹時と比較し食後投与では曝露量が低下することから，アシミニブは空腹時に服用する必要があると考えられた（2.7.2-3.1.2 項）。

分布

[^{14}C]アシミニブを用いたヒト ADME 試験（A2102 試験）の結果，アシミニブの見かけの分布容積は 89.0 L であった。また PopPK モデルによって推定された分布容積は約 111 L であったこと

から，アシミニブは組織に広く分布することが示唆された。アシミニブのヒト血漿中非結合形画分は 0.027 であり，20～50000 ng/mL の範囲で濃度に依存しなかった。血液/血漿中濃度比は 0.80 であり，アシミニブは血球中に分布しないことが示唆された（2.7.2-3.1.6 項）。

代謝

ヒト血漿中に検出された主なアシミニブの代謝物は，グルクロン酸抱合体（M30.5）及びピロリジノール環の酸化体（M44：ケトン体，並びに M29.5：ピロリジノール環の酸化的開環により生成するアルコール体）であり，血漿中には主に未変化体として存在していた（総放射能の AUC0-24h の 92.7%）。ヒト血漿中においてキラル変換は確認されなかった。アシミニブは主に CYP3A4，UGT2B7，UGT2B17，及び UGT1A3/4 により代謝され，それぞれの寄与率は 36.0%，13.3%，7.8%，及び 6.8%と推定された（2.7.2-3.1.7.2 項）。

排泄

[^{14}C]アシミニブを用いたヒト ADME 試験（A2102 試験）の結果，投与された放射能の 80%が糞中に，11%が尿中に回収され，糞中では投与放射能量の 56.7%が未変化体であった。また，尿中に排泄された未変化体は投与された放射能の 2.5%であったことから，尿中排泄の寄与は小さいことが確認された。アシミニブの全身クリアランスに対する BCRP を介した胆汁分泌の寄与率は，31.1%と推定された（2.7.2-3.1.8 項）。

3.1.3 薬物相互作用

健康被験者を対象にした薬物相互作用試験の結果，及び PBPK モデルによるシミュレーションの結果，並びに *in vitro* 試験の結果を示す。

CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用

健康被験者を対象として，アシミニブとクラリスロマイシン（強い CYP3A 阻害剤）を併用投与したとき，アシミニブを単独投与したときに対する AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は 1.36（1.27 – 1.46）及び 1.19（1.10 – 1.30）であった。また，アシミニブとリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）と併用投与したとき，アシミニブを単独投与したときに対する AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 0.851（0.804 – 0.902）及び 1.09（0.996 – 1.20）であった。PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果，CYP3A の阻害剤又は誘導剤はアシミニブの PK に大きく影響しないと推定された。（2.7.2-3.4.1.1 項及び 3.4.1.2 項）。

UGT2B7 及び UGT2B17 阻害剤との併用

アシミニブの全身クリアランスに対する UGT2B7 及び UGT2B17 の寄与率は，それぞれ 13.3%及び 7.8%とわずかであること，並びに PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果から，UGT2B7 又は UGT2B17 阻害剤との併用はアシミニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2-3.4.1.6 項）。

BCRP 及び P-gp 阻害剤との併用

PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果から，BCRP 阻害剤との併用はアシミニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2-3.4.1.3 項）。また，健康被験者を対象として，アシミニブとキニジン（強い P-gp 阻害剤）を併用投与したとき，アシミニブを単独投与したときに対する AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は 0.871（0.786 – 0.966）及び 0.887（0.778 – 1.01）であったことから，P-gp 阻害剤の併用投与はアシミニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2-3.4.1.4 項）。

制酸剤との併用

健康被験者を対象として，アシミニブをラベプラゾールと併用投与したとき，アシミニブの曝露量に対する影響は認められなかったことから，アシミニブは制酸剤と併用可能と考えられた（2.7.2-3.1.3 項）。

CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP3A 及び UGT 基質薬との併用

健康被験者を対象として，ミダゾラム，ワルファリン，又はレパグリニドとアシミニブを併用投与したとき，これら薬剤の曝露量に対する影響はいずれもわずかであった（2.7.2-3.4.2.1 項，3.4.2.2 項，及び 3.4.2.3 項）。また，PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果，アシミニブは CYP1A2 の基質薬，並びに UGT1A1 及び UGT2B7 の基質薬の PK に影響を及ぼさないと推定された（2.7.2-3.4.2.4 項及び 3.4.2.6 項）。しかしながら，CYP2C9 の基質薬とアシミニブとの併用は注意が必要と考えられた。

トランスポーター基質薬との併用

PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果，アシミニブは BCRP，OATP1B1，及び OATP1B3 の基質であるロスバスタチンの PK に影響を及ぼさないと推定された。また，静的薬物速度論モデル及び PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果，アシミニブは OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1，及び MATE2-K の基質薬の PK に影響を及ぼさないと推定された。さらに，PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果，アシミニブは BCRP 及び P-gp の基質薬の PK に対して，臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2-3.4.2.7 項）。

3.1.4 特別な集団での薬物動態

肝機能又は腎機能障害患者を対象に行った試験の結果，及び PopPK 解析に基づく検討結果，並びにその他の背景因子の影響に関する検討結果を以下に示す。

肝機能障害の影響

Child-Pugh 分類に基づく軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者にアシミニブを単回投与したときの PK を，肝機能が正常な被験者と比較した（A2103 試験）。正常な被験者に対する軽度の肝機能障害患者の AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は 1.22（0.964 – 1.54）及び

1.26（1.05 – 1.52），中等度の患者では 1.03（0.813 – 1.30）及び 0.983（0.819 – 1.18），重度の患者では，1.66（1.30 – 2.12）及び 1.29（1.08 – 1.55）であった。申請用法・用量である 40 mg BID においては，肝機能障害患者における曝露量の増加は，臨床的に意味のある変動ではなく，アシミニブの用量調節は必要ないと考えられた（2.7.2-3.2.7 項）。

腎機能障害の影響

重度の腎機能障害患者にアシミニブを単回投与したときの PK を，腎機能が正常な被験者と比較した（A2105 試験）。正常な被験者に対する重度の腎機能障害患者の AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は 1.56（1.05 – 2.30）及び 1.08（0.719 – 1.61）であった。PopPK 解析に基づくシミュレーションの結果，軽度から中等度の腎機能障害患者では，正常被験者と比較してクリアランスがわずかに低下し，定常状態における AUC0-24h が 11.5%増加すると推定された。申請用法・用量である 40 mg BID においては，腎機能障害患者における曝露量の増加は，臨床的に意味のある変動ではなく，アシミニブの用量調節は必要ないと考えられた（2.7.2-3.2.6 項）。

PopPK 解析

CML 患者を対象とした臨床試験（X2101 試験及び A2301 試験）のデータから，アシミニブの PopPK モデルを構築した。構造モデルは 2-コンパートメントモデルを適用し，一次吸収速度にラグタイムを設定した。また，用量比をわずかに上回る曝露量の増加を表現するために，1 日あたりの用量をクリアランスに対する共変量とした。また，ベースラインの体重及び絶対糸球体濾過量はクリアランスに，製剤（カプセル又は錠剤）は吸収速度に対する統計的に有意な共変量であったが，いずれもアシミニブの PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。また，年齢，性別，人種，民族（日本人と非日本人），CML の病期（CP と AP），重度の喫煙の有無，肝機能障害，腎機能障害，及び T315I 変異の有無等はいずれも統計学的に有意な共変量ではないと考えられた（2.7.2-3.2 項）。

その他の患者背景の影響

健康被験者と CML 患者において，アシミニブの PK に大きな差は認められなかった。また，PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果から，健康被験者と患者の間でアシミニブの PK に明らかな差は認められなかった（2.7.2-3.2.1 項）。CML 患者を対象とした A2301 試験において，UGT2B7 の遺伝子多型がアシミニブのトラフ濃度に及ぼす影響を検討したところ，臨床的に意味のある影響は認められなかった。また UGT2B17 の遺伝子多型による影響もないと考えられた（2.7.2-3.2.9 項）。

3.2 薬力学

3.2.1 曝露-反応解析

X2101 試験 Arm 1 及び A2301 試験の有効性データ（303 名）を用いたアシミニブの曝露-有効性解析の結果，いずれの PK パラメータ（1 日あたりの AUC，Cmax 及び Cmin）においても，わずかな正の相関が認められたが，検討した広範な用量範囲（10～200 mg BID 及び 80～200 mg QD）で曝露-反応関係はプラトーであった。また，X2101 試験 Arm 1 及び A2301 試験の安全性データ（353 名）を用いたアシミニブの曝露-安全性解析の結果，検討したすべての安全性評価項目（臨床検査値の異常，バイタルサインの異常，及び有害事象等）の発現率とアシミニブの PK パラメータの間に相関がないことが示された（2.7.2-3.5.1 項）。

3.2.2 曝露-QTcF 解析

アシミニブの曝露量と QTcF の関係を解析した結果，アシミニブは心再分極に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。曝露-QTcF モデルに基づくと，アシミニブを 40 mg BID 又は 200 mg BID で投与したときのいずれにおいても，Cmax におけるΔQTcF の平均値及び両側 90%CI の上限は，規制上の閾値である 10 msec を下回ると推定された。しかしながら，アシミニブの申請用法・用量である 40 mg BID において，QT 間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤と併用投与する場合は注意が必要と考えられた（2.7.2-3.5.1.3 項）。

3.3 臨床薬理の結論

- アシミニブは速やかに吸収され，Tmax は投与後 2～3 時間，血漿中濃度の半減期は 14.2 時間，見かけの全身クリアランスは 4.34 L/h であった。
- アシミニブを BID 投与したときの曝露量（Cmax 及び AUC）は用量比をわずかに上回る増加を示した。40 mg BID 投与したときの累積比は 1.65 であった。
- PBPK モデルにより，ヒトにおけるアシミニブの吸収率はほぼ 100%，絶対的 BA は約 73%と推定された。空腹時と比較し食後投与ではアシミニブの曝露量は低下した。
- アシミニブの見かけの分布容積は 89.0 L，PopPK モデルによって推定された分布容積は約 111 L であり，組織に広く分布することが示唆された。
- アシミニブのヒト血漿中非結合形画分は 0.027 であった。血液/血漿中濃度比は 0.80 であり，アシミニブは血球中に分布しないことが示唆された。
- ヒト血漿中には主に未変化体として存在し，主なアシミニブの代謝物は，グルクロン酸抱合体及びピロリジノール環の酸化体（ケトン体，並びにピロリジノール環の酸化的開環により生成するアルコール体）であった。
- アシミニブは主に CYP3A4，UGT2B7，UGT2B17，及び UGT1A3/4 により代謝され，それぞれの寄与率は 36.0%，13.3%，7.8%，及び 6.8%と推定された。また BCRP を介した胆汁分泌の寄与率は 31.1%と推定された。

- 投与された放射能の 80%が糞中に，11%が尿中に回収され，糞中では投与放射能量の 56.7%が未変化体であった。また尿中排泄の寄与は少ないことが確認された。
- CYP3A の阻害剤又は誘導剤はアシミニブの PK に大きく影響しないと推定された。
- BCRP 及び P-gp 阻害剤，並びに UGT2B7 及び UGT2B17 阻害剤との併用投与はアシミニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。
- CYP2C8，CYP2C9，CYP3A の基質薬の PK に及ぼすアシミニブの影響はわずかであった。しかしながら，CYP2C9 の基質薬とアシミニブとの併用は注意が必要と考えられた。
- アシミニブは CYP1A2 の基質薬，並びに UGT1A1 及び UGT2B7 の基質薬の PK に影響を及ぼさないと推定された。
- アシミニブは制酸剤と併用可能と考えられた。
- 軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者，並びに重度の腎機能障害患者において，アシミニブの PK に臨床的に意味のある影響は認められなかった。いずれにおいてもアシミニブの用量調節は不要と考えられた。
- 年齢，性別，人種，及び民族等はいずれもアシミニブの PK に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。また体重，腎機能，及び製剤の違いは，いずれも臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。
- アシミニブの曝露量と有効性及び安全性の間に明らかな相関は認められず，検討した用量範囲で曝露-反応関係はプラトーであった。
- 200 mg BID においても，アシミニブは臨床的に意味のある QTcF への影響を及ぼさないと考えられた。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者に対する ABL001 の有効性は，主に国際共同第 III 相試験である A2301 試験に基づき評価し，国際共同第 I 相試験である X2101 試験は参考として評価した。本書では，A2301 試験の主要評価項目は主要解析（データカットオフ日：2020 年 5 月 25 日）の結果を，副次評価項目は米国の Day 30 update report 用に実施した，より観察期間の長い Day 30 解析（データカットオフ日：2021 年 1 月 6 日）の結果を示す。X2101 試験は主要解析（データカットオフ日：2020 年 4 月 2 日）の結果を示す。

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

4.1.1 項では A2301 試験及び X2101 試験の試験デザインの概略を示す。A2301 試験の試験デザインの妥当性は 1.2.2 項に，各試験の試験デザインの詳細は，2.7.3-1.1.1 項に示した。

4.1.1.1 A2301 試験

A2301 試験は，2 剤以上の TKI による前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象に，Week 24 の MMR 率を指標として ABL001 の有効性をボスチニブと比較することを目的とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，国際共同第 III 相試験である。スクリーニングで適格と判断された被験者（目標数 222 名）を，ABL001 40 mg BID 又はボスチニブ 500 mg QD に 2:1 の比でランダム化した。ランダム化の層別因子は，Interactive Response Technology Database（IRT DB）上の CyR 状態（MCyR，非 MCyR）とした。被験者は ELN ガイドライン 2013 に基づく治療不成功（2.7.3-Table 1-7），許容できない有害事象の発現，病勢進行，あるいは治験担当医師又は被験者の判断により，治験薬の投与を中止することとした。また，ボスチニブで治療不成功と判定された被験者は，ABL001 40 mg BID に切替え可能とした。本試験の投与期間は，最後の被験者の初回投与から最長 96 週間後，又は最後の被験者が ABL001 に切り替えてから最長 48 週間後のいずれか遅い時点までと定義した。

治験薬の投与を中止した被験者は，安全性及び生存状況の追跡調査に移行した。安全性追跡調査期間は治験薬の最終投与日から 30 日間とした。生存状況の追跡調査期間は，最後にランダム化された被験者の初回投与から最長 5 年間とし，12 週ごとに生存状況及び病勢進行の有無を調査した。

主要評価項目である Week 24 の MMR 率の仮説検定を行う主要解析は，ランダム化した全被験者が 24 週間の治験薬の投与を完了するか，それ以前に投与を中止した時点で実施した。また，米国の Day 30 update report 用に Day 30 解析を実施し，有効性の副次評価項目及び安全性を評価した。主要な副次評価項目である Week 96 の MMR 率の仮説検定を行う Week 96 解析，投与期間終了時解析，OS 及び PFS の追加解析は今後実施予定である。

4.1.1.1.1 用量設定根拠

A2301 試験では，服薬の最低 2 時間前から 1 時間後までの食事を避け，空腹時に ABL001 を 40 mg BID 投与した。

PopPK 解析により，ABL001 を 40 mg BID 投与したときの血漿中薬物濃度は，モデルマウスを用いた非臨床試験の結果から推定した抗腫瘍効果が期待される目標濃度に到達すると予測された（2.7.3-4.1.1 項）。

X2101 試験では，2 剤以上の TKI による前治療で再発，難治性，又は不耐容の CML-CP 患者に ABL001 単剤療法の幅広い用量（10～200 mg BID）を投与した。その結果，MTD は決定されず，ABL001 の治療域は広いことが示唆された。検討時の有効性，安全性及び PK データに基づき，ABL001 単剤療法の第 II 相試験の推奨用量として 40 mg BID を選択した（5.3.5.1-1-A2301 試験-9.4.4 項）。

4.1.1.2 X2101 試験

X2101 試験は CML 患者又は Ph+ALL 患者を対象に，ABL001 の単剤療法及び併用療法の MTD 及び RDE を決定するとともに，安全性，忍容性，PK 及び予備的な有効性を検討することを目的とした多施設共同，非盲検，国際共同第 I 相試験であり，対象患者と治療法により定義した 5 Arms で構成された。Arm 1～4 は 2 剤以上の TKI による前治療で再発，難治性，又は不耐容の CML-CP/AP 患者，あるいは 1 剤以上の TKI による前治療で再発した T315I 変異を有する CML-CP/AP 患者を対象に，Arm 1 は ABL001 単剤療法を，Arm 2，3，4 はそれぞれニロチニブ，イマチニブ，ダサチニブと ABL001 の 2 剤併用療法を検討した。Arm 5 は 1 剤以上の TKI による前治療で再発，難治性，又は不耐容の CML-BP 又は Ph+ALL 患者を対象に，ABL001 単剤療法を検討した。

いずれの Arm も用量漸増パート及び拡大パートで構成され，用量漸増パートでは MTD 及び RDE を決定し，拡大パートでは用量漸増パートで決定した RDE の有効性及び安全性を検討した。ABL001 の単剤療法及び併用療法は 1 Cycle を 28 日間とし，許容できない有害事象の発現，病勢進行，あるいは治験担当医師又は被験者の判断による投与中止のいずれかの時点まで投与を継続した。また，安全性の条件を満たした場合は，割り付けられた用量からの増量を可能とした。安全性追跡調査期間は，治験薬の最終投与日から最低 30 日間とした。

有効性の主要な評価項目は Week 24 までの MMR 率とした。主要解析は，ABL001 単剤療法を検討した Arm 1 及び Arm 5 の全被験者が，6 Cycle 以上の投与と Week 24 の評価を完了するか，あるいはそれ以前に治験薬の投与を中止した時点で実施し，有効性は Arm 1 及び Arm 5 の全被験者のデータを，安全性は本試験の全被験者のデータを対象に解析した。また，米国の Day 30 update report 用に Day 30 解析を実施し，主に安全性のデータを解析した。

4.1.1.2.1 用量設定根拠

X2101 試験の CML-CP/AP での ABL001 単剤療法の用量漸増パートは，空腹時 10 mg BID 投与で開始した。この開始用量は，ラット及びイヌを用いて実施した 4 週間反復投与毒性試験（GLP 適用）の成績に加えて，マウスでの PK-PD モデルで薬力学的効果の維持には BID 投与が必要であることが示唆されたことに基づき設定した。成人 CML-CP/AP 患者で，開始用量 10 mg BID は安全かつ忍容性があると考えられた。また，PK モデリング及び非臨床試験成績から，QD 投与による BCR-ABL1 転写量の減少が示唆されたことから，QD 投与コホートも設けることとし，開始用量は 120 mg QD とした。

ABL001 のヒト PK 予測結果及び曝露量-毒性関係の予測結果に基づき，検討する用量範囲を設定した。その後に得られた PK データ，安全性データ，及び臨床経験に基づいた用量と曝露量並びに毒性の関係を検討した結果から用量範囲を変更した。最終的に CML-CP/AP で検討した用量は 10，20，40，80，150，160，及び 200 mg BID，並びに 80，120，及び 200 mg QD であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-9.4.6.1 項）。

4.1.2 有効性の評価方法

4.1.2 項では A2301 試験の有効性評価項目，解析対象，及び解析方法の概略を示す。X2101 試験での有効性の評価方法は 2.7.3-1.2 項及び治験総括報告書に示した。

4.1.2.1 評価項目

本書に示した A2301 試験の有効性評価項目及びその定義を Table 4-1 に示す。

Table 4-1 本書に示した A2301 試験の有効性評価項目及びその定義

評価項目	定義
主要評価項目：	
Week 24 の MMR 率	Week 24 で MMR（BCR-ABL1 比率 ≤ 0.1% IS）が確認され，かつ治験薬の投与を継続中で，それ以前に治療不成功（2.7.3-Table 1-7）と判定されていない被験者の割合
その他の副次評価項目：	
MR に関する評価項目：	
各評価時点の MMR 率	「Week 24 の MMR 率」の定義の時点を「各評価時点」（Week 24 及び 96 を除く）で読み替えて定義した
各評価時点までの MMR 率	各評価時点又はそれ以前に MMR を達成した被験者の割合
MMR までの期間	ランダム化日から最初に MMR を達成した日までの期間
MMR の持続期間	最初に MMR を達成した日から，確定した MMR 喪失日（2.7.3-Table 1-3）までの期間
各評価時点の BCR-ABL1 比率カテゴリー別の被験者割合	各評価時点で以下の BCR-ABL1 比率カテゴリーに該当した被験者の割合 • 0.0032% IS 以下 • 0.0032% IS 超，0.01% IS 以下 • 0.01% IS 超，0.1% IS 以下 • 0.1% IS 超，1% IS 以下 • 1% IS 超，10% IS 以下 • 10% IS 超
CCyR に関する評価項目：	
各評価時点の CCyR 率	各評価時点で CCyR（分裂中期細胞の Ph 陽性率 0%）が確認されるか，あるいは MMR が持続中であり，かつ治験薬の投与を継続中の被験者の割合
各評価時点までの CCyR 率	各評価時点又はそれ以前に CCyR 又は MMR を達成した被験者の割合
CCyR までの期間	ランダム化日から最初に CCyR を達成した日までの期間
CCyR の持続期間	最初に CCyR を達成した日から，CCyR 喪失日（2.7.3-Table 1-4）までの期間
TTF	ランダム化日から治療不成功（2.7.3-Table 1-7）までの期間
PFS	ランダム化日から AP 又は BP への進行（2.7.3-Table 1-8），死因を問わない死亡のいずれか早い日までの期間
OS	ランダム化日から死因を問わない死亡日までの期間

AP = 移行期，BP = 急性転化期，CCyR = 細胞遺伝学的完全奏効，CML = 慢性骨髄性白血病，MMR = 分子遺伝学的大奏効，MR = 分子遺伝学的奏効， OS = 全生存期間，PFS = 無増悪生存期間，Ph = フィラデルフィア染色体，TTF = 治療成功期間

なお，A2301 試験の主要な副次評価項目である Week 96 の MMR 率（Week 24 の MMR 率の定義の時点を Week 96 で読み替えて定義）は Week 96 解析で評価予定であり，本書に結果を示していない。また，A2301 試験では後治療の選択肢が限定されることから，ボスチニブで治療不成功と判定された被験者は ABL001 40 mg BID に切替え可能としており，探索的目的であるボスチニブから切り替えた後の ABL001 40 mg BID の有効性の評価は，Week 96 解析で実施予定である。

4.1.2.1.1 主要評価項目

主要な臨床的疑問は，「治験薬の用量調節又は休薬，あるいは併用禁止薬の使用にかかわらず，治験薬投与継続中の Week 24 に MMR が確認され，かつ Week 24 以前に治療不成功と判定されないことを指標としたとき，2 剤以上の TKI による治療を受けた CML-CP 患者での ABL001（40 mg BID）の有効性がボスチニブ（500 mg QD）より優れているかどうか」である。

Week 24 以前に治療不成功と判定されず，治験薬投与継続中の Week 24 に MMR（BCR-ABL1 比率 ≤ 0.1% IS）が確認された被験者を，Week 24 の MMR のレスポンダーとしてカウントした。理由を問わず（不耐容，治療不成功，死亡等）Week 24 以前に治療を中止した被験者及び Week 24 以前に ELN ガイドライン 2013 に基づき治療不成功と判定された被験者は，Week 24 の MMR の非レスポンダーとしてカウントした。

主要評価項目の適切性及び持続性

2000 年代に各国でイマチニブが承認されて以来，イマチニブの投与を受けた患者のほぼ全員が血球数の正常化を達成し，多く（69.3%）が CCyR を達成できるようになったことから，CHR や CCyR は至適奏効の定義として不十分となった。代わりに，治療成功を示唆する臨床的に意味のある代替評価項目として MMR（BCR-ABL1 比率 ≤ 0.1% IS）が確立し（Chopade and Akard 2018, Hochhaus et al. 2020, NCCN 2020），イマチニブのランドマーク解析で MMR は OS や PFS 等の優れた長期転帰との関連が示されている（Hehlmann et al. 2017）。よって，Week 24 の MMR 率を A2301 試験の主要評価項目として設定した。また，長期追跡により MMR の持続性を評価するため，主要な副次評価項目として Week 96 の MMR 率を設定した。

なお，A2301 試験の主要評価項目を Week 24 の MMR 率とすることは，FDA，EMA，及び機構の合意を得ている（1.2.1.1 項，1.2.1.2 項）。

4.1.2.2 解析対象

A2301 試験の解析対象集団の定義を Table 4-2 に示す。

Table 4-2 A2301 試験の解析対象集団の定義

解析対象集団	定義
FAS	ランダム化により治験薬が割り付けられたすべての被験者。Intention-To-Treat の原則に従い，割り付けられた治験薬及びランダム化層別因子に基づき解析した。
MMR Responder Set	FAS のうち，治験薬投与中に MMR を達成した被験者。
CCyR Analysis Set	FAS のうち，ベースラインで非 CCyR の被験者。
CCyR Responder Set	CCyR Analysis Set のうち，治験薬投与中に CCyR を達成した被験者。
SAF	治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者。最初に投与された治験薬に基づき解析した。

CCyR = 細胞遺伝学的完全奏効，FAS = 最大の解析対象集団，MMR = 分子遺伝学的大奏効，SAF = 安全性解析対象集団

4.1.2.3 解析方法

4.1.2.3 項では A2301 試験の主要評価項目の解析方法を示す。その他の副次評価項目の解析方法は 2.7.3-1.2.4.1.4 項に示した。

主解析

ABL001 のボスチニブに対する優越性は，「主要評価項目である Week 24 の MMR 率に群間で差がない」を帰無仮説とし，ランダム化層別因子（IRT DB 上の CyR 状態：MCyR，非 MCyR）により層別した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）カイ二乗検定を用いて，両側有意水準 5%で検証した。

FAS を対象に，各群の Week 24 の MMR 率及びその Clopper-Pearson 95% CI を算出し，非層別群間差及びその Wald 型の 95% CI を算出した。ランダム化層別因子で調整した Mantel-Haenszel 法を用いて，Week 24 の MMR 率の共通リスク差及びその 95% CI を推定した。

なお，Week 24 の PCR 検査の欠測は非 MMR としたが，直前，直後の両検査（Week 16 及び Week 36）で MMR であった場合に限り，直前検査から直後検査までの期間中は MMR が持続したとみなし，Week 24 の検査を MMR として補完した。

補足的解析

- 部分集団解析（探索的解析）：主解析の結果の一貫性を評価するため，FAS を対象に，事前に規定したベースラインの背景因子別（2.7.3-1.2.4.1.2 項）に Week 24 の MMR 率を解析した。また，事後解析として，一部の背景因子の部分集団間に認められた ABL001 の治療効果の差異がその他の予後因子の影響によるものかどうかを検討するため，FAS を対象に部分集団別，群別の予後因子の分布を評価した。
- 多変量解析（探索的解析）：FAS を対象に，ランダム化層別因子又は CRF データに基づく層（CRF の骨髄穿刺ページに入力されたベースラインの CyR 状態：MCyR，非 MCyR）により調整したロジスティック回帰モデル，及びこれらのモデルに主要評価項目の部分集団解析で特定されたその他の重要なベースラインの背景因子を調整因子として加えたロジスティック回帰モデルを用いて，ボスチニブ群に対する ABL001 群の Week 24 の MMR 率のオッズ比とその 95% CI を算出した。
- Week 1 Day 1 来院で T315I 又は V299L 変異が検出された被験者を FAS から除いた集団を対象に，主解析と同一の解析を実施した。

感度分析

以下の変更を加えて，主解析の CMH カイ二乗検定を実施した：

- CRF データに基づく層を用いて層別する。
- Week 24 の PCR 検査の欠測に対する補完ルールを適用しない。
- COVID-19 パンデミックの開始日（2.7.3-1.2.4.1.2 項）より後に Week 24 来院が計画されていた被験者を FAS から除いた集団を対象とする。

4.2 目標適応症に対する有効性

4.2 項では，A2301 試験の全体集団，X2101 試験の部分集団である CML-CP（T315I 変異を有する被験者を除く）全体の順に，有効性の結果を示す。A2301 試験の日本人集団での結果は 4.3.1 項に示す。X2101 試験の部分集団である CML-CP の日本人集団，並びに CML-AP 及び CML-BP での結果は 2.7.3 に示した。

4.2.1 A2301 試験

4.2.1 項では，主要評価項目は主要解析の結果を，副次評価項目はより観察期間の長い Day 30 解析の結果を示す。

4.2.1.1 対象集団

4.2.1.1.1 被験者の内訳

本試験では 233 名が 2：1 の比で ABL001 群（157 名）又はボスチニブ群（76 名）にランダム化され，ABL001 群の 1 名を除く 232 名に治験薬が 1 回以上投与された。

主要解析時点で割り付けられた治験薬を投与継続中であった被験者の割合は，ABL001 群 61.8%（97/157 名）でボスチニブ群 28.9%（22/76 名）に比べて約 2 倍高く，ABL001 の高い有効性及び良好な忍容性が示唆された。いずれの群でも投与中止理由は有効性の欠如（ELN ガイドライン 2013 に従い治療不成功と判定された場合；ABL001 群 21.0%，ボスチニブ群 31.6%，以下同順）が最も多く，次いで有害事象（5.1%，21.1%）が多かったが，これらの理由の割合はいずれも ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。

Day 30 解析時点で，ランダム化した全被験者が Week 48 の来院を完了するかそれ以前に投与を中止し，1 名以外は既に Week 60 の来院を完了するかそれ以前に投与を中止していた。主要解析と同様に，割り付けられた治験薬の投与を継続中であった被験者の割合は ABL001 群 56.7%（89 名）でボスチニブ群 22.4%（17 名）に比べて高かった。また，投与中止理由も主要解析の結果と同様であった［有効性の欠如（23.6%，35.5%），有害事象（5.7%，23.7%）］。

ランダム化された 233 名全員が FAS の対象となり，治験薬が投与されなかった ABL001 群の 1 名を除く 232 名が SAF の対象となった（2.7.3-3.1.2.1 項）。

4.2.1.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びその他の特性は，群間で概ね均衡していた。

人口統計学的特性

人口統計学的特性は，性別（男性：ABL001 群 52.2%，ボスチニブ群 40.8%，以下同順），民族（ヒスパニック又はラテン系：9.6%，22.4%）を除き，群間で概ね均衡していた。

FAS 全体で，年齢の中央値は 52.0 歳（範囲：19～83 歳）であり，65 歳以上が 18.9%，75 歳以上が 2.6%であった。性別は男性が 48.5%であった。人種は多くが白人（74.7%）であり，アジア

人が 14.2%，黒人又はアフリカ系アメリカ人が 4.3%であった。ECOG PS はほとんどの被験者（98.7%）で 0 又は 1 であった（2.7.3-Table 3-7）。

前治療歴

本試験に組み入れられた被験者は多くの前治療を受けており，2 剤以上の TKI による前治療を受けた幅広い CML-CP 患者集団を反映している。前治療歴は，ランダム化された治験薬の TKI ライン，直近の TKI の投与中止理由，及び前治療での TKI 別の投与割合を除き，群間で均衡していた（2.7.3-Table 3-11）：

- ABL001 群ではボスチニブ群に比べて前治療ラインが少なかった。ランダム化された治験薬の TKI ラインは，ABL001 群では 3rd ラインが 52.2%，4th ライン以上が 47.8%であり，ボスチニブ群では 3rd ラインが 39.5%，4th ライン以上が 60.5%であった。
- 直近の TKI の投与中止理由は，不耐容が ABL001 群（37.6%）でボスチニブ群（28.9%）に比べて高く，治療不成功が ABL001 群（60.5%）でボスチニブ群（71.1%）に比べて低かった。
- ニロチニブ（ABL001 群 66.2%，ボスチニブ群 73.7%，以下同順）及びポナチニブ（14.6%，23.7%）の投与割合は，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。

主要評価項目の補足的解析の結果（4.2.1.2 項），上記の人口統計学的特性及びその他の特性に認められた群間不均衡は，主要評価項目の主解析の結果に影響を及ぼさなかった。

ベースラインの骨髄穿刺検査結果

ベースラインの骨髄穿刺検査で，MCyR であった被験者の割合は ABL001 群で 28.0%（44 名），ボスチニブ群で 27.6%（21 名）であった。ベースラインの骨髄穿刺検査が欠測，質が不十分，又は評価された分裂中期細胞数が 20 個未満であり，ベースラインの MCyR 状態が欠測とされた被験者の割合は ABL001 群で 22.3%（35 名），ボスチニブ群で 11.8%（9 名）であった。

ベースラインの MCyR 状態が欠測とされた被験者のうち，ベースラインの BCR-ABL1 比率が 10% IS 以下であった被験者を MCyR とみなした場合（Ross et al. 2006），ベースラインで MCyR とされた被験者の割合は ABL001 群で 36.3%（57 名），ボスチニブ群で 32.9%（25 名）であった（CRF データに基づく層）。一方，IRT DB 上で MCyR であった被験者の割合は ABL001 群で 29.3%（46 名），ボスチニブ群で 28.9%（22 名）であった（ランダム化の層）。CRF データに基づく層とランダム化の層が一致していなかった被験者の割合は， ABL001 群で 15.9%（25 名），ボスチニブ群で 14.5%（11 名）であった。FAS 全体で，CRF データに基づく層とランダム化の層の一致率は 84.5%であった（2.7.3-3.1.4.1 項）。

CRF データに基づく層とランダム化の層の違いが主要評価項目の結果に影響を及ぼす可能性を評価するため，主要評価項目の感度分析を実施した。その結果，主解析と感度分析の結果は同様で，主解析の結果の頑健性が示された（4.2.1.2.5 項）。

4.2.1.2 Week 24 の MMR 率（主要評価項目）

4.2.1.2.1 主解析

治験薬投与継続中の Week 24 に MMR が確認され，かつ Week 24 以前に治療不成功と判定されないことを指標に，ABL001 40 mg BID のボスチニブ 500 mg QD に対する優越性が検証され，A2301 試験の主要目的を達成した。

主要評価項目である Week 24 の MMR 率は，ABL001 群で 25.48%，ボスチニブ群で 13.16%であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて約 2 倍高かった。ランダム化層別因子により調整した Week 24 の MMR 率の共通リスク差（ABL001 群 − ボスチニブ群）は 12.24%（95% CI：2.19%，22.30%）であり，群間で有意な差が認められた（p = 0.029，ランダム化層別因子を用いた層別 CMH カイ二乗検定）（Table 4-3）。

本試験のボスチニブ群の MMR 率はこれまでに報告されている値と同程度であり（Khoury et al. 2012），多くの前治療を受けている当該患者集団で，Week 24 の MMR 率がボスチニブ群に比べて ABL001 群で約 2 倍高いことの臨床的意義は高いと考える。

Table 4-3 Week 24 の MMR 率（A2301 試験，FAS）

	ABL001 N=157	Bosutinib N=76
Response - n (%)	40 (25.48)	10 (13.16)
95% CI for response [a)]	(18.87, 33.04)	(6.49, 22.87)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	12.32	
95% CI for difference in response rate [b)]	(2.11, 22.53)	
Common risk difference (%) [c)]	12.24	
95% CI for difference	(2.19, 22.30)	
CMH test p-value [d)]	0.029	

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.2-1.1, Listing 14.2-1.1

Patients without PCR assessment at Week 24 were considered as non-responders, unless both 16 and 36-week PCR assessments indicated that the patient was in MMR: no patients in the ABL001 arm and in the Bosutinib arm with missing PCR assessment at Week 24 were imputed as having MMR at Week 24 as they had MMR both at 16 and 36 weeks.

a) Clopper-Pearson 95% 2-sided CI.

b) Wald 95% 2-sided CI.

c) The common risk difference after adjusting for stratum: baseline major cytogenetic response status (based on randomization data) and its 95% CI were estimated using the Mantel-Haenszel method.

d) CMH 2-sided test was stratified by baseline major cytogenetic response status (based on randomization data).

4.2.1.2.2 部分集団解析

主要評価項目である Week 24 の MMR 率の部分集団解析の結果，ベースラインの CyR 状態及びランダム化された治験薬の TKI ライン等の強い奏効予測因子も含めて，検討したほとんどの部分集団で ABL001 の一貫した治療効果が認められ（Figure 4-1），ボスチニブに対する ABL001 のベネフィットが示された。

ベースライン（Week 1 Day 1）の BCR-ABL1 遺伝子変異の有無によらず，Week 24 の MMR 率は ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった（Figure 4-1）。ATP 結合部位を標的とする複数

の TKI による治療を受けた患者では，遺伝子変異が TKI 抵抗性の一般的な原因である（Soverini et al. 2014，Jabbour et al. 2013）ことから，この結果は ABL001 のベネフィットをさらに支持すると考える。探索的解析として，ベースラインの BCR-ABL1 遺伝子変異の有無別に Week 24 の MMR 率を評価した結果は 2.7.3-3.2.1.1.2 項に示した。

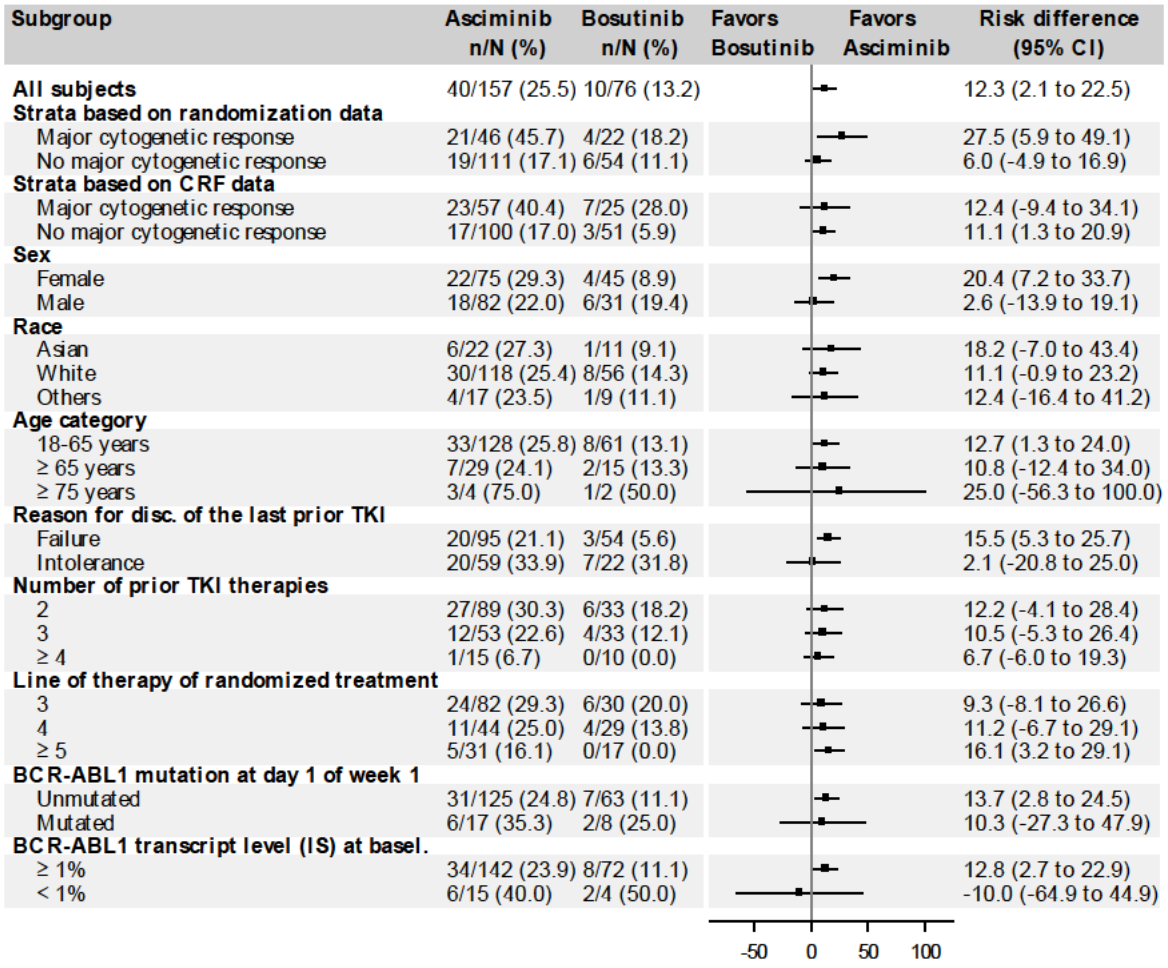
ランダム化された治験薬の TKI ラインによらず，Week 24 の MMR 率は ABL001 群でボスチニブ群に比べて高く［3rd ライン：ABL001 群 29.3%，ボスチニブ群 20.0%（以下同順）；4th ライン：25.0%，13.8%；5th ライン以上：16.1%，0%］（Figure 4-1），ABL001 のベネフィットが示された。

ベースラインの BCR-ABL1 比率が 1% IS 未満の部分集団は被験者数が少なく（ABL001 群 15 名，ボスチニブ群 4 名），当該患者集団での ABL001 の治療効果を検討することはできなかった（Figure 4-1）。

部分集団間での治療効果の差異

一部の部分集団間では，ABL001 の治療効果に差異が認められた。Week 24 の MMR 率のリスク差（ABL001 群 – ボスチニブ群）は，性別では女性で男性に比べて大きく，直近の TKI の投与中止理由別では治療不成功で不耐容に比べて大きかった（Figure 4-1）。直近の TKI の投与中止理由別の結果は，直近の TKI に不耐容の患者はボスチニブで奏効が得やすいこと（Khoury et al. 2012）が理由として考えられた。事後解析として，これらの差異がその他の強い予後因子の分布不均衡によるものかどうかを検討したが，説明可能な分布不均衡は特定されなかった。当該解析結果の詳細は治験総括報告書 11.1.1.1 項に示した。

Figure 4-1　Week 24 の MMR 率のリスク差及びその 95% CI のフォレストプロット - 部分集団解析（A2301 試験，FAS）



Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Figure 14.2-1.3

Asciminib = ABL001

MMR: Major molecular response.

n: The number of patients who responded.

N: The total number of patients in the subgroup and treatment arm with response variable defined.

95% Wald CI for Risk Difference. Risk Difference is ABL001 vs Bosutinib.

Strata based on CRF data: patients with missing baseline bone marrow aspirate and baseline BCR-ABL1 levels ≤ 10% (IS) were considered in MCyR.

BCR-ABL1 ratio at baseline <1%: Protocol amendment 3 allowed the inclusion of patients intolerant to most recent TKI and BCR-ABL1 ratio >0.1%.

Patients with T315I and V299L BCR-ABL1 mutations or non-evaluable mutation assessment were excluded from subgroup analysis.

4.2.1.2.3 多変量解析

ロジスティック回帰モデルを用いて算出した，ボスチニブ群に対する ABL001 群の Week 24 の MMR 率のオッズ比（95% CI）は，ランダム化層別因子により調整した値が 2.35（1.08，5.12），ランダム化層別因子に加えて性別，直近の TKI の投与中止理由，及びランダム化された治験薬

の TKI ラインにより調整した値が 2.38（1.06，5.35）であり，同様の結果が得られた。ランダム化層別因子を CRF データに基づく層に変更して同じ解析を実施した場合も，同様の結果が得られた［CRF データに基づく層による調整 2.27（1.04，4.96），CRF データに基づく層＋ベースラインの背景因子による調整 2.37（1.04，5.37）］（2.7.3-3.2.1.1.3 項）。したがって，群間不均衡が認められたこれらのベースラインの背景因子にかかわらず，一貫した ABL001 の治療効果が示された。

4.2.1.2.4 Week 1 Day 1 の検査で T315I 又は V299L 変異が検出された被験者を除いた解析

A2301 試験では，カルテ等の医療記録に基づき T315I 及び V299L 変異の既往がない患者を組み入れ，試験中に BCR-ABL1 遺伝子検査で T315I 又は V299L 変異が検出された被験者は治験薬の投与を中止した。Week 1 Day 1 の検査で T315I 又は V299L 変異が検出された FAS の 5 名（ABL001 群 3 名，ボスチニブ群 2 名）は，主要評価項目の主解析では非 MMR として取り扱われた。これら 5 名を FAS から除いた集団を対象に主要評価項目の主解析を実施した結果，主要評価項目の主解析の結果と同様であった（2.7.3-3.2.1.1.4 項）。

4.2.1.2.5 感度分析

主要評価項目の感度分析の結果は主解析の結果と同様であり，主解析の頑健性が示された（2.7.3-3.2.1.1.5 項）。

主要評価項目に対して CRF データに基づく層を用いた層別 CMH カイ二乗検定を実施した結果，ランダム化層別因子を用いた主解析の結果と同様であった。したがって，ランダム化の層と CRF データに基づく層に認められた不一致（4.2.1.1.2 項）は，有効性の結果の解釈に影響を及ぼさなかった。

Week 24 の PCR 検査が欠測であった被験者のうち，Week 16 及び Week 36 の両 PCR 検査で MMR が確認された被験者はおらず，主要評価項目の主解析で PCR 検査の補完ルールは適用されなかった。したがって，当該感度分析の結果は主要評価項目の主解析の結果と同一であった。

COVID-19 パンデミックの開始日より後に Week 24 来院が計画されていた被験者（ABL001 群 29 名，ボスチニブ群 13 名）を FAS から除いた集団を対象に主要評価項目の主解析を実施した結果，主要評価項目の主解析の結果と同様であった。

4.2.1.3 副次評価項目

副次評価項目は，より観察期間の長い Day 30 解析の結果を示す。Day 30 解析時点で，ランダム化した全被験者が Week 48 の来院を完了するかそれ以前に投与を中止していたことから，MMR 率，BCR-ABL1 比率カテゴリー別の被験者の割合，CCyR 率の経時的推移は主に Week 48 までの結果を評価した。

4.2.1.3.1 各評価時点の MMR 率及び各評価時点までの MMR 率

各評価時点の MMR 率及び各評価時点までの MMR 率は，Week 48 以前のいずれの評価時点でも ABL001 群でボスチニブ群に比べて高く，Week 12 から群間差が認められた（Table 4-4）。

Week 48 の MMR 率は ABL001 群で 29.30%，ボスチニブ群で 13.16%であり，Week 24 と同様に ABL001 群で約 2 倍高かった［共通リスク差 16.09%（95% CI：5.69%，26.49%）］（Table 4-4）。また，Week 48 の MMR 率を Week 1 Day 1 の BCR-ABL1 遺伝子変異の有無，直近の TKI の投与中止理由，及びランダム化された治験薬の TKI ライン別に評価した結果，Week 24 と同様に，部分集団によらず ABL001 の治療効果が認められた（2.7.3-3.2.1.2.1 項）。

データカットオフ日までの MMR 率は，ABL001 群で 39.49%，ボスチニブ群で 23.68%であった（2.7.3-3.2.1.2.2 項）。

Table 4-4　各評価時点の MMR 率及び各評価時点までの MMR 率 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS）

	At time points		By time points	
	ABL001 N=157	Bosutinib N=76	ABL001 N=157	Bosutinib N=76
Week 12				
Response - n (%)	28 (17.83)	7 (9.21)	30 (19.11)	7 (9.21)
95% CI for response[a)]	(12.19, 24.73)	(3.78, 18.06)	(13.28, 26.14)	(3.78, 18.06)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	8.62		9.90	
95% CI for difference in response rate[b)]	(-0.21, 17.46)		(0.95, 18.85)	
Common risk difference (%)[c)]	8.58		9.85	
95% CI for difference	(-0.18, 17.34)		(1.00, 18.69)	
Week 24				
Response - n (%)	40 (25.48)	10 (13.16)	43 (27.39)	11 (14.47)
95% CI for response[a)]	(18.87, 33.04)	(6.49, 22.87)	(20.58, 35.07)	(7.45, 24.42)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	12.32		12.91	
95% CI for difference in response rate[b)]	(2.11, 22.53)		(2.37, 23.46)	
Common risk difference (%)[c)]	12.24		12.85	
95% CI for difference	(2.19, 22.30)		(2.40, 23.29)	
Week 48				
Response - n (%)	46 (29.30)	10 (13.16)	55 (35.03)	15 (19.74)
95% CI for response[a)]	(22.32, 37.08)	(6.49, 22.87)	(27.60, 43.04)	(11.49, 30.46)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	16.14		15.30	
95% CI for difference in response rate[b)]	(5.73, 26.55)		(3.64, 26.95)	
Common risk difference (%)[c)]	16.09		15.24	
95% CI for difference	(5.69, 26.49)		(3.65, 26.83)	
Week 60				
Response - n (%)	51 (32.48)	11 (14.47)	60 (38.22)	16 (21.05)
95% CI for response[a)]	(25.24, 40.41)	(7.45, 24.42)	(30.59, 46.30)	(12.54, 31.92)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	18.01		17.16	
95% CI for difference in response rate[b)]	(7.23, 28.79)		(5.26, 29.07)	
Common risk difference (%)[c)]	17.97		17.11	
95% CI for difference	(7.17, 28.76)		(5.24, 28.99)	

Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-1.2, Listing 14.2-1.1

Patients without PCR assessment at Week 24 were considered as non-responders, unless both 16 and 36-weeks PCR assessments indicated that the patient was in MMR: no patients in the ABL001 arm and in the bosutinib arm with missing PCR assessment at Week 24 were imputed as having MMR at Week 24 as they had MMR both at 16 and 36 weeks.

a) Clopper-Pearson 95% 2-sided CI.

b) Wald 95% 2-sided CI.

c) The common risk difference after adjusting for stratum: baseline major cytogenetic response status (based on randomization data) and its 95% CI were estimated using the Mantel-Haenszel method.

4.2.1.3.2 MMR までの期間

MMR までの期間

MMR Responder Set（ABL001 群 62 名，ボスチニブ群 18 名）での MMR までの期間の中央値（範囲）は，ABL001 群で 15.6（4～121）週間，ボスチニブ群で 24.0（7～96）週間であった（2.7.3-3.2.1.2.4 項）。

競合リスクで調整した MMR までの期間

累積 MMR 率の過大評価を避けるため，FAS を対象に MMR 達成前の理由を問わない投与中止を競合リスクとした場合の MMR までの期間を，CIF を用いて解析した（Pfirrmann et al. 2011）。累積 MMR 率（95% CI）は，Week 24 では ABL001 群で 25.0%（18.5%，32.0%），ボスチニブ群で 11.9%（5.8%，20.4%）であり，Week 48 では ABL001 群で 33.2%（25.8%，40.7%），ボスチニブ群で 18.6%（10.7%，28.2%）であった（2.7.3-3.2.1.2.4 項）。

4.2.1.3.3 MMR 持続期間

いずれの群でも MMR Responder Set のほとんど（ABL001 群 62 名中 60 名，ボスチニブ群 18 名中 17 名）はデータカットオフ日以前の投与継続中の最終 MR 評価時点で MMR が持続しており，Kaplan-Meier 法で MMR の持続期間の中央値を推定できなかった。Kaplan-Meier 法で推定した MMR 持続率（95% CI）は，24 週時点で ABL001 群 98.1%（87.6%，99.7%），ボスチニブ群 100.0%（NE，NE），48 週時点で ABL001 群 96.1%（85.4%，99.0%），ボスチニブ群 90.0%（47.3%，98.5%）であった（2.7.3-3.2.1.2.5 項）。

4.2.1.3.4 各評価時点の BCR-ABL1 比率カテゴリー別の被験者の割合

BCR-ABL1 ≤ 0.01% IS（MR4 以上の深い奏効）

FAS で，Week 24 の BCR-ABL1 比率が 0.01% IS 以下（MR4 以上）であった被験者の割合は ABL001 群でボスチニブ群に比べて高く，このうち ABL001 群ではほとんどの被験者が 0.0032% IS 以下（MR4.5）であった（0.01% IS 以下は ABL001 群 10.8%，ボスチニブ群 5.3%，以下同順；0.0032% IS 以下は 8.9%，1.3%）。Week 48 の結果も Week 24 と同様であり（0.01% IS 以下は 10.8%，3.9%；0.0032% IS 以下は 7.6%，1.3%），Week 24 に認められた群間差が Week 48 でも維持されていた。

BCR-ABL1 ≤ 1% IS（MR2 以上）

FAS で，ベースラインの BCR-ABL1 比率にかかわらず BCR-ABL1 比率が 1% IS 以下（MR2 以上，ELN ガイドライン 2020 で CCyR に相当とされている）であった被験者の割合は，Week 24（ABL001 群 49.0%，ボスチニブ群 23.7%，以下同順）及び Week 48（46.5%，21.1%）のいずれの時点も，ABL001 群でボスチニブ群に比べて約 2 倍高かった。

ベースラインの BCR-ABL1 比率が 1% IS 超であった被験者（142 名，72 名）で，BCR-ABL1 比率が 1% IS 以下を達成した被験者の割合は，Week 24（44.37%，20.83%）及び Week 48（42.25%，19.44%）のいずれの時点でも ABL001 群でボスチニブ群に比べて約 2 倍高かった（2.7.3-3.2.1.2.3 項）。

BCR-ABL1 比率 1% IS 超又は CCyR 未満の CyR は至適生存には不十分とされており（Hochhaus et al 2020，NCCN 2020），かつ当該患者集団で選択可能な TKI は限られており，同種造血幹細胞移植は死亡リスクを伴うことを踏まえると，この結果の臨床的意義は高いと考える。

4.2.1.4 CCyR に関連する評価項目

各評価時点の CCyR 率及び各評価時点までの CCyR 率

CCyR Analysis Set（ABL001 群 103 名，ボスチニブ群 62 名）での各評価時点の CCyR 率及び各評価時点までの CCyR 率は，Week 24 及び Week 48 のいずれでも ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった。データカットオフ日までの CCyR 率は，ABL001 群で 47.57%，ボスチニブ群で 35.48%であった（2.7.3-3.2.1.3.1 項，3.2.1.3.2 項）。

CCyR までの期間

CCyR Responder Set（ABL001 群 49 名，ボスチニブ群 22 名）での CCyR までの期間の中央値は，いずれの群でも約 24 週間であった。なお，CCyR までの期間は細胞遺伝学的検査の実施時期の影響を受けている可能性があることから，結果の解釈には注意を要する（2.7.3-3.2.1.3.3 項）。

CCyR 持続期間

いずれの群でも CCyR Responder Set のほとんどは，データカットオフ日以前の投与継続中の最終 CyR 評価時点（又は投与継続中の MR 評価で最後に MMR が認められた時点）で CCyR が持続しており（ABL001 群 49 名中 48 名，ボスチニブ群 22 名中 21 名），Kaplan-Meier 法で CCyR の持続期間の中央値を推定できなかった。Kaplan-Meier 法で推定した CCyR 持続率（95% CI）は，24 週時点及び 48 週時点のいずれも ABL001 群で 97.6%（84.3%，99.7%），ボスチニブ群で 91.7%（53.9%，98.8%）であった（2.7.3-3.2.1.3.4 項）。

4.2.1.5 TTF

治療不成功となった被験者の割合は，ABL001 群（48.4%）でボスチニブ群（80.3%）に比べて低かった。Kaplan-Meier 法で推定した TTF の中央値（95% CI）は，ABL001 群では推定できず，

ボスチニブ群では 0.5 年（0.5，0.6）であった。ランダム化層別因子による層別 Cox モデルで推定した，ボスチニブ群に対する ABL001 群の TTF のハザード比（95% CI）は 0.4（0.3，0.6）であり（$p < 0.0001$），治療不成功となるリスクは ABL001 群でボスチニブ群に比べて 60%低かった（2.7.3-3.2.1.4 項）。

4.2.1.6 PFS

FAS での PFS 追跡期間の中央値は ABL001 群で 1.2 年，ボスチニブ群で 1.1 年であった。いずれの群でも PFS イベントは少なかった［ABL001 群 7 名（4.5%），ボスチニブ群 5 名（6.6%）］。Kaplan-Meier 法で推定した 1 年 PFS 率（95% CI）は ABL001 群で 96.3%（91.3%，98.5%），ボスチニブ群で 91.1%（79.5%，96.3%）であった（2.7.3-3.2.1.5 項）。

4.2.1.7 OS

FAS での OS 追跡期間の中央値は ABL001 群とボスチニブ群のいずれも 1.6 年であり，最後にランダム化された被験者でのランダム化日から Day 30 解析のデータカットオフ日までの期間は 13.1 ヵ月であった。死亡した被験者の割合は ABL001 群で 2.5%（4/157 名），ボスチニブ群で 1.3%（1/76 名）であり，いずれの死亡も主要解析までに報告された。Kaplan-Meier 法で推定した 1 年 OS 率（95% CI）は ABL001 群で 98.0%（93.8%，99.3%），ボスチニブ群で 98.6%（90.2%，99.8%）であった（2.7.3-3.2.1.6 項，5.3.5.1-2-Table 14.2-10.1）。死亡の詳細は 5.2.2.1 項に示した。

4.2.2 X2101 試験（CML-CP）

4.2.2 項では，主要解析の結果を示す。

4.2.2.1 対象集団

4.2.2.1.1 被験者の内訳

ABL001 単剤療法が投与された CML-CP は 115 名であり，開始用法・用量（コホート）別では 10 mg BID 1 名，20 mg BID 13 名，40 mg BID 30 名，80 mg BID 8 名，150 mg BID 5 名，160 mg BID 3 名，200 mg BID 10 名，80 mg QD 17 名，120 mg QD 17 名，及び 200 mg QD 11 名であった。

治験薬の投与を継続中であった被験者は 115 名中 83 名（72.2%）であり，このうち 40 mg BID コホートで 30 名中 19 名であった。投与中止理由は有害事象（12 名，10.4%）が最も多く，次いで医師判断（9 名，7.8%）であった。死亡による投与中止は 2 名（1.7%）であり，主たる死因は全身健康状態異常（80 mg BID コホート）及び心停止（80 mg QD コホート）であり，いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

ABL001 単剤療法が 1 回以上投与された CML-CP 115 名全員が CML-CP FAS 及び CML-CP SAF の対象となった（2.7.3-3.1.2.2 項）。

4.2.2.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

CML-CP FAS 全体で，年齢の中央値は 56.0 歳（範囲：25～88 歳）であり，65 歳以上が 26.1%，75 歳以上が 8.7%であった。性別は男性が 52.2%であった。人種は多くが白人（77.4%）であり，アジア人が 15.7%，黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3.5%であった。ECOG PS は 40 mg BID コホートの 2 名が 2 であり，その他の被験者（98.3%）は 0 又は 1 であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.1-3.1.1.2）。

スクリーニング時の BCR-ABL1 比率が 0.1% IS 以下であった被験者の割合は 17.4%（20 名）であり，BCR-ABL1 転写物が非定型，p190，又は不明であった被験者の割合は 7.8%（9 名）であった。これらの被験者は，MR に関連する評価の対象から除外された（CML-CP Analysis Set，86 名）。

TKI による前治療薬数は 2 剤以上が 97.4%（112 名），3 剤以上が 71.3%（82 名）であった。前治療で高頻度に投与された TKI（50%以上）はダサチニブ（85.2%），ニロチニブ（77.4%），イマチニブ（73.9%）であった（2.7.3-3.1.4.2 項）。

4.2.2.1.3 曝露の程度

CML-CP SAF 全体での曝露期間の中央値（範囲）は 183.4（2～302）週間であった。曝露期間が 24 週間以上であった被験者の割合は 89.6%（103 名）であった。

ABL001 の TKI ラインにかかわらず，ほとんどの被験者が直近の TKI の曝露期間を超えて ABL001 の投与を継続中であった。また，ABL001 の TKI ライン別の曝露期間の中央値は，ABL001 で直近の TKI に比べて顕著に長く（2.7.3-3.1.5.2 項），他の TKI に比べた ABL001 の総合的なベネフィット（良好な忍容性も含む）が示された。

4.2.2.2 MMR に関連する評価項目

4.2.2.2.1 各評価時点までの MMR 率

CML-CP Analysis Set 全体での Week 24 までの MMR 率は 23.3%であり，データカットオフ日までの MMR 率は 58.1%であった（Table 4-5）。1 日投与量が 40 mg 以上のすべてのコホートで，データカットオフ日までの MMR 率は 33.3%～100.0%と高かった（2.7.3-3.2.2.1 項）。

Table 4-5 各評価時点までの MMR 率（X2101 試験，CML-CP Analysis Set）

Response category	ABL001 40 mg BID N=25 n/n* (%)	All patients[a)] N=86 n/n* (%)
Overall MMR rate+	15 (60.0)	50 (58.1)
MMR rate by Week 24	4/25 (16.0)	20/86 (23.3)

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-4.2

a) MMR evaluable patients at different dose levels: 10 mg BID (n=1), 20 mg BID (n=13), 40 mg BID (n=25), 80 mg BID (n=6), 150 mg BID (n=3), 160 mg BID (n=1), 200 mg BID (n=6), 80 mg QD (n=14), 120 mg QD (n=9), 200 mg QD (n=8).

+: N is used as a denominator to calculate the percentage of overall MMR rate.

n* is the number of subjects who had evaluation within the specific time window, or achieved MMR or discontinued the treatment before that time window and is used as denominator to calculate the percentages for post-baseline visits.

4.2.2.2.2 各評価時点の MMR 率

CML-CP Analysis Set 全体での Week 24 の MMR 率は 23.3%であり，以降，各評価時点の MMR 率は経時的に増加した。この MMR 率の経時的増加傾向は，ABL001 の TKI ラインによらず認められた（2.7.3-3.2.2.1 項）。

4.2.2.2.3 MMR までの期間

MMR までの期間

CML-CP Analysis Set 86 名のうち MMR を達成した 50 名での MMR までの期間の中央値は 38.3 週間であり，その範囲は 2～192 週間と広かった。CML-CP Analysis Set 全体と同様に，いずれのコホートでも MMR までの期間の範囲は広かった（2.7.3-3.2.2.1 項）。

競合リスクで調整した MMR までの期間

CML-CP Analysis Set 86 名を対象に，ABL001 の TKI ライン別の MMR までの期間を，投与中止及び死亡を競合リスクとして CIF を用いて解析した。ABL001 の TKI ラインによらず（3rd ライン以上），データカットオフ日までの累積 MMR 率は高かった。MMR の多くは Week 48 までに認められ，MMR までの期間の最大値は 144～192 週間であった（2.7.3-3.2.2.1 項）。

4.2.2.2.4 MMR 持続期間

CML-CP Analysis Set の MMR を達成した 50 名のうち，多くの被験者（46 名）でデータカットオフ日以前の最終 MR 評価時点で MMR が持続中であった。Kaplan-Meier 法で推定した MMR 持続率（95% CI）は，48 週時点で 96%（89.5%，100.0%），96 週時点で 93%（85.7%，100.0%）であった（2.7.3-3.2.2.1 項）。

4.3 特別な患者集団での有効性

4.3 項では，日本人部分集団の結果を示す。A2301 試験のベースラインの背景因子別の部分集団解析の結果は 4.2.1.2.2 項及び 4.2.1.3.1 項に，X2101 試験の CML-CP のコホート別，ABL001 の TKI ライン別の部分集団解析の結果は 4.2.2.2 項に示した。

4.3.1 日本人部分集団での検討

4.3.1 項では，A2301 試験の日本人部分集団の結果を示す。X2101 試験の CML-CP の日本人部分集団の結果は 2.7.3-3.3.1 項に示した。

A2301 試験の日本人部分集団及び X2101 試験の CML-CP の日本人部分集団で，全体集団と同様に ABL001 のベネフィットが示された。

4.3.1.1 被験者の内訳

ランダム化された日本人 16 名（ABL001 群 13 名，ボスチニブ群 3 名，以下同順）全員に治験薬が 1 回以上投与された。主要解析時点で，11 名（11 名，0 名）が治験薬の投与を継続中であった。投与中止理由は，有害事象が 3 名（1 名，2 名），有効性の欠如が 2 名（1 名，1 名）であった。Day 30 解析時点で，10 名（10 名，0 名）が治験薬の投与を継続中であった。投与中止理由は，有害事象が 4 名（2 名，2 名），有効性の欠如が 2 名（1 名，1 名）であった。

ランダム化され，治験薬が 1 回以上投与された日本人 16 名（13 名，3 名）全員が FAS 及び SAF の対象となった（以下，FAS 日本人及び SAF 日本人）（2.7.3-3.3.1.1.1 項）。

4.3.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性

FAS 日本人での年齢の中央値（範囲）は ABL001 群で 56.0（28～70）歳，ボスチニブ群で 40.0（27～66）歳であり，65 歳以上は ABL001 群で 3 名，ボスチニブ群で 1 名であった。性別は男性が ABL001 群で 9 名，ボスチニブ群で 0 名であった。ECOG PS はいずれの被験者も 0 又は 1 であった（2.7.3-3.3.1.1.2 項）。

前治療歴

ランダム化された治験薬が 3rd ラインの TKI として投与された被験者は，ABL001 群で 5 名，ボスチニブ群で 1 名であった。直近の TKI の投与中止理由は，治療不成功が ABL001 群で 7 名，ボスチニブ群で 2 名であった。前治療で投与された TKI は，ダサチニブ及びニロチニブ（ABL001 群 11 名，ボスチニブ群 3 名，以下同順），イマチニブ（7 名，0 名）の順に多かった（2.7.3-3.3.1.1.2 項）。

ベースラインの骨髄穿刺検査結果

ベースラインの骨髄穿刺検査で MCyR であった被験者は，ABL001 群で 7 名，ボスチニブ群で 1 名であった。ベースラインの MCyR 状態が欠測とされた被験者は ABL001 群で 2 名，ボスチニブ群で 1 名であった（2.7.3-3.3.1.1.2 項）。

4.3.1.3 Week 24 の MMR 率（主要評価項目）

FAS 日本人で，主要評価項目である Week 24 の MMR 率は ABL001 群で 30.77%（95% CI：9.09%，61.43%；4/13 名），ボスチニブ群で 0%（95% CI：0.00%，70.76%；0/3 名）であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった（2.7.3-3.3.1.1.4 項）。日本人部分集団のボスチニブ群の被験者数が少ないものの，ABL001 群の Week 24 の MMR 率は全体集団（25.48%）と日本人部分集団（30.77%）で同様であったことも踏まえると，全体集団と日本人部分集団で類似した結果が得られたと考える。

4.3.1.4 副次評価項目

副次評価項目は，いずれも Day 30 解析の結果を示す。

4.3.1.4.1 各評価時点の MMR 率及び各評価時点までの MMR 率

FAS 日本人で，ABL001 群の Week 48 の MMR 率は 38.46%（5/13 名）であった。

ABL001 群のデータカットオフ日までの MMR 率は，Week 36 及び Week 48 までと同一で 46.15%（6/13 名）であった。ボスチニブ群では，データカットオフ日までに MMR は認められなかった（2.7.3-3.3.1.1.5 項）

4.3.1.4.2 MMR までの期間

MMR Responder Set 日本人（ABL001 群 6 名，ボスチニブ群 0 名）での MMR までの期間の中央値（範囲）は，ABL001 群で 12.1（4～36）週間であった（2.7.3-3.3.1.1.5 項）。

4.3.1.4.3 MMR 持続期間

MMR Responder Set 日本人で MMR 喪失が認められた被験者はおらず，MMR 持続期間の範囲は ABL001 群で 44.1～96.1 週間であった（2.7.3-3.3.1.1.5 項）。

4.3.1.4.4 各評価時点の BCR-ABL1 比率カテゴリー別の被験者の割合

FAS 日本人での BCR-ABL1 比率は，Week 24 及び Week 48 のいずれも 0.01% IS 以下（MR4 以上）が ABL001 群で 1 名，ボスチニブ群で 0 名であり，1% IS 以下が ABL001 群で 8 名，ボスチニブ群で 0 名であった（2.7.3-3.3.1.1.5 項）。

4.3.1.4.5 CCyR に関連する評価項目

各評価時点の CCyR 率及び各評価時点までの CCyR 率

CCyR Analysis Set 日本人で，ABL001 群の各評価時点の CCyR 率は，Week 24 が 50.00%（4/8 名），Week 48 が 37.50%（3/8 名）であった。ABL001 群の各評価時点までの CCyR 率は，Week 24 まで，Week 48 まで，データカットオフ日までのいずれも 50.00%（4/8 名）であった。ボスチニブ群では，データカットオフ日までに CCyR は認められなかった（2.7.3-3.3.1.1.6 項）。

CCyR までの期間

CCyR Responder Set 日本人（ABL001 群 4 名，ボスチニブ群 0 名）での CCyR までの期間の中央値（範囲）は，ABL001 群で 24.1（24.1～24.4）週間であった（2.7.3-3.3.1.1.6 項）。

CCyR 持続期間

CCyR Responder Set 日本人で CCyR 喪失が認められた被験者はおらず，CCyR 持続期間の範囲は ABL001 群で 0.1～108.1 週間であった（2.7.3-3.3.1.1.6 項）。

4.3.1.4.6 TTF

FAS 日本人での治療不成功となった被験者の割合は ABL001 群で 30.8%（4/13 名），ボスチニブ群で 100.0%（3/3 名）であった。Kaplan-Meier 法で推定した TTF の中央値（95% CI）は，ABL001 群では推定できず［NE（0.5，NE）年］，ボスチニブ群では 0.2（0.0，NE）年であった（2.7.3-3.3.1.1.7 項）。

4.3.1.4.7 PFS

FAS 日本人での PFS 追跡期間の中央値は ABL001 群で 1.5 年，ボスチニブ群で 0.2 年であった。いずれの群でも PFS イベントは認められなかった（2.7.3-3.3.1.1.8 項）。

4.3.1.4.8 OS

FAS 日本人での OS 追跡期間の中央値は ABL001 群で 1.5 年，ボスチニブ群で 1.2 年であった。いずれの群でも死亡は認められなかった（2.7.3-3.3.1.1.9 項）。

4.4 長期投与時の有効性及び耐薬性

4.4.1 効果の持続

A2301 試験の Day 30 解析時点で，MMR を達成した ABL001 群のほとんどの被験者（60/62 名）はデータカットオフ日以前の投与継続中の最終 MR 評価時点で MMR が持続しており，MMR を喪失した被験者は 2 名（3.2%）のみであった。Kaplan-Meier 法で推定した MMR 持続率（95% CI）は，24 週時点で ABL001 群 98.1%（87.6%，99.7%），ボスチニブ群 100.0%（NE，NE）であり，48 週時点で ABL001 群で 96.1%（85.4%，99.0%），ボスチニブ群で 90.0%（47.3%，98.5%）であった（4.2.1.3.3 項）。

さらに，X2101 試験の主要解析の結果からも ABL001 の治療効果の持続が示された。主要解析時点で，MMR を達成したほとんどの被験者（46/50 名）はデータカットオフ日以前の最終 MR 評価時点で MMR が持続していた。Kaplan-Meier 法で推定した 96 週時点の MMR 持続率（95% CI）は 93%（85.7%，100.0%）であった（4.2.2.2.4 項）。また，曝露期間の中央値（最大値）は 183.4（302）週間と長かった（4.2.2.1.3 項）。

4.4.2 耐薬性又は反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する臨床試験は実施していない。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者に対する ABL001 の安全性は，ボスチニブを対照とした国際共同第 III 相試験（A2301 試験）及び国際共同第 I 相試験（X2101 試験）を主な評価資料

とした。本書では，特別な患者集団を対象とした臨床薬理試験 2 試験（A2103 試験，A2105 試験）の結果も評価した。

安全性評価の中心は実薬対照試験である A2301 試験とした。また，ABL001 の申請用法・用量及び ABL001 単剤療法時の安全性データを包括的に評価する目的で，対象集団が同様である A2301 試験及び X2101 試験の Arm 1 を併合し（5.1.2.3 項），主に，A2301 試験データ及び併合データを記述的な方法で要約した。本書では，評価資料（A2301 試験，X2101 試験）の主要解析でのデータに基づく結果を主に示す。加えて，Day 30 解析でのデータに基づく結果を 5.7 項に，A2301 試験の日本人部分集団の結果を 5.6 項，X2101 試験の CML-CP 以外の病期（CML-AP/BP）別の結果を 2.7.4-5.10 項に示す。X2101 試験の日本人部分集団は限定的であるため，被験者ごとの一覧に基づく安全性成績を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，A2301 試験及び X2101 試験の安全性の評価方法の概略を示す。

5.1.2.1 評価項目

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図とした。

5.1.2.2 評価方法

有害事象の定義，収集方法，判定基準等の詳細は，2.7.4-1.1.2.1.1 項に示す。

有害事象の標準化には，A2301 試験及び X2101 試験の主要解析では MedDRA version 23.0，Day 30 解析では version 23.1 を用いた。併合データは主要解析，Day 30 解析ともに version 23.1 を用いた。ただし，A2301 試験の主要解析の結果を併合データと並列で提示する際には，A2301 試験の結果を version 23.1 で再コーディングした。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA/J を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。

5.1.2.3 安全性データの併合

前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者に対する ABL001 の申請用法・用量及び ABL001 単剤療法時の安全性データを包括的に評価するため，対象集団が同様である A2301 試験及び X2101 試験の Arm 1 を併合した。

2 種類（併合 A，併合 B）の併合解析を実施した（Table 5-1）。併合 A では，申請用法・用量である ABL001 40 mg BID が投与された CML-CP 患者（N = 187）を含めた。併合 B では，用法・用量を問わず ABL001 単剤療法の安全性を総合的に評価するため A2301 試験及び X2101 試験 Arm 1 で ABL001（10～200 mg BID，及び 80～200 mg QD）が投与された CML-CP/AP 患者（N = 356）を含めた。なお，X2101 試験の Arm 1 には，T315I 変異を有する CML-CP 患者（N = 70）及び CML-AP 患者（N = 9）が含まれる（2.7.4-1.1.3.2 項）。

Table 5-1 安全性データを併合した試験

		対象	投与群/コホート[a]	データカットオフ日	SAF (名)	曝露期間 [中央値 (範囲)] (週)
併合 A	主要解析	ABL001 40 mg BID 単剤療法が投与された CML-CP	A2301：ABL001 40 mg BID X2101：Arm 1 ABL 40 mg BID	A2301：2020 年 5 月 25 日 X2101：2020 年 4 月 2 日	187	49.14 (0.1～295.3)
	Day 30 解析			2021 年 1 月 6 日	187	70.29 (0.1～335.1)
併合 B	主要解析	用法・用量を問わず ABL001 単剤療法が投与された CML-CP/AP	A2301：ABL001 40 mg BID X2101：Arm 1 全コホート[b]	A2301：2020 年 5 月 25 日 X2101：2020 年 4 月 2 日	356	65.07 (0.1～302.1)
	Day 30 解析			2021 年 1 月 6 日	356	89.29 (0.1～342.0)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 1.2-1，5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Table 1.2-1

A2301 試験の対象は，2 剤以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者

X2101 試験の対象は，2 剤以上の TKI による前治療で再発，難治性，又は不耐容の CML-CP/AP 患者，あるいは 1 剤以上の TKI による前治療で再発した T315I 変異を有する CML-CP/AP 患者

a) A2301 試験は投与群，X2101 試験はコホート

b) ABL001 10，20，40，80，150，160，200 mg BID 及び 80，120，200 mg QD

5.1.2.4 解析対象

安全性解析対象集団（Safety set，SAF）は，「治験薬を 1 回以上投与された被験者」とした。安全性データは，被験者が最初に受けた治験治療に従って解析した。

5.1.2.5 解析方法

本項では，ABL001 の安全性を評価する上で主として用いた A2301 試験及び併合データの解析方法の概略を示し，詳細は 2.7.4-1.1.4 項に示す。A2301 試験と X2101 試験で症例報告書上の中止理由の選択肢が異なり，投与中止理由をまとめて評価することが適切でないため，被験者の内訳では併合解析は行わなかった。また，X2101 試験の用量調節には，増量と減量の両方が含まれるのに対し，A2301 試験では毒性を管理するための減量のみが許容されている。試験間で用量調節の方法が異なるため，用量強度，用量調節，治験薬の休薬又は減量を要した有害事象，及び治療を要した有害事象では，併合解析は行わなかった。

有害事象は MedDRA の SOC 別，PT 別に集計し，治験薬投与開始から最終投与後 30 日までに発現した有害事象の発現被験者数及び発現率を集計した。発現率（%）は，SAF（N）に対する有害事象発現被験者数（n）の割合とし，投与群別（併合解析では併合別），治験薬との関連の有無別，重症度（Grade）別，及び発現時期別（Week 8 以下，Week 8 超 Week 24 以下，Week 24 超 Week 48 以下，Week 48 超）に算出した。同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合又は同一の SOC 内で複数の事象（PT）を発現した場合，該当する SOC 及び PT にて 1 名と集計した。また，同一の被験者が，同一の有害事象を複数の重症度（Grade）で複数回発現した場合，最悪 Grade で 1 名と集計した。加えて，A2301 試験の群間及び A2301 試験の ABL001 群と併合データ間での曝露期間の違いを考慮し，発現被験者数を全被験者の初回の有害事象発現までの曝露期間の合計で除した有害事象発現率［以下，exposure-adjusted incidence rates（EAIR）］を，投与群別（併合解析では併合別），治験薬との関連の有無別，並びに CTCAE に基づく重症度別

に算出した。各被験者の曝露期間は，有害事象が発現した被験者は当該事象の初回発現日まで，有害事象が発現しなかった被験者は最終投与後 30 日，死亡日，又はカットオフ日のいずれか早い日までとした。

注目すべき有害事象（AESI）（5.3 項）は発現被験者数，発現率（%）及びその 95%信頼区間を投与群別，治験薬との関連の有無別，CTCAE に基づく重症度別，及び重篤度（治験薬の処置，転帰）別，並びに EAIR を投与群別に算出した。A2301 試験では，発現率（%）に基づく 2 群間のリスク差（ABL001 – ボスチニブ）及びその 95%信頼区間を算出した。また，A2301 試験の群間及び A2301 試験の ABL001 群と併合データ間での曝露期間の違いを考慮し，各 AESI の規定時点（Week 8，Week 24，Week 48）までの累積発現割合［以下，cumulative incidence proportion（Cum IP）］及びその 95%信頼区間を算出した。その際，死亡及び理由を問わない投与中止を競合リスクとして考慮した。

臨床検査，バイタルサイン，心電図は，治験薬の最終投与後 30 日までに得られた検査値について，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常基準（2.7.4-1.1.4.2 項，1.1.4.3 項，1.1.4.4 項）を設定し，該当被験者数とその割合を集計した。肝機能に関する検査項目は，ベースライン後の最悪値が注目すべき肝機能検査値異常の基準（2.7.4-Table 1-9）に該当した被験者数とその割合を集計した。なお，注目すべき肝機能検査値異常，バイタルサイン，心電図は併合解析を行わず，試験ごとに評価した。

部分集団別の検討では曝露期間，有害事象の概要等を年齢，性別，人種，ベースラインの腎機能障害の重症度（主要解析のみ）の因子別に評価した。

5.1.3 曝露状況

主要解析での A2301 試験，併合データの曝露状況を本項に示し，A2301 試験の被験者の内訳を 4.2.1.1.1 項に示す。X2101 試験の結果は，2.7.4-1.2 項に示す。

A2301 試験

ランダム化された 233 名（ABL001 群 157 名，ボスチニブ群 76 名）のうち，治験薬が投与されなかった ABL001 群の 1 名を除く 232 名（ABL001 群 156 名，ボスチニブ群 76 名）が SAF の対象となった（4.2.1.1.1 項）。

SAF での曝露期間の中央値（範囲）は ABL001 群で 43.36（0.1～129.9）週，ボスチニブ群で 29.21（1.0～117.0）週であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて約 1.5 倍と長かった。総曝露は ABL001 群で 147.6 人年，ボスチニブ群で 49.0 人年であった。用量強度の中央値（範囲）は ABL001 群で 79.8（33～80）mg/day，ボスチニブ群で 478.6（181～566）mg/day であった。相対用量強度が 90%超 110%以下であった被験者の割合は，ABL001 群で 71.2%，ボスチニブ群で 59.2%であった（2.7.4-1.2.2 項）。

治験薬の減量を要した被験者の割合（ABL001 群 35.9%，ボスチニブ群 43.4%，以下同順），休薬を要した被験者の割合（51.9%，69.7%）は，いずれも ABL001 群でボスチニブ群に比べて低

かった。両群ともに，治験薬の減量理由は有害事象（21.2%，42.1%），治験薬の休薬理由は有害事象（38.5%，56.6%）が最も多く，これらの割合はいずれも ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった（2.7.4-1.2.3.1 項）。

併合データ

併合 A では ABL001 40 mg BID 単剤療法が投与された CML-CP 患者 187 名（A2301 試験 156 名，X2101 試験 31 名），併合 B では用法・用量を問わず ABL001 単剤療法（10～200 mg BID，80～200 mg QD）が投与された CML-CP/AP 患者 356 名（A2301 試験 156 名，X2101 試験 200 名）が SAF の対象となった（2.7.4-Table 1-7）。

SAF での曝露期間の中央値（範囲）は，併合 A が 49.14（0.1～295.3）週，併合 B が 65.07（0.1～302.1）週であり，総曝露は併合 A が 247.5 人年，併合 B が 649.1 人年であった（2.7.4-1.2.2.1 項）。

5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

A2301 試験の対象集団の特性を 4.2.1.1.2 項に，併合データの結果の詳細を 2.7.4-1.3.1.3 項に示す。X2101 試験の対象集団の特性を 2.7.4-1.3.1.2 項に示す。

併合データの人口統計学的特性は，併合 A 及び併合 B ともに，A2301 試験の ABL001 群と同様の結果であった（2.7.4-Table 1-18）。

5.2 有害事象

本項では，主要解析での有害事象の結果を A2301 試験，併合データの順に示す。

5.2.1 比較的よくみられる有害事象

A2301 試験

全有害事象の発現率は，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった（ABL001 群 89.7%，ボスチニブ群 96.1%，以下同順）。EAIR（名/100 人年）でも同様に，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった（445.6，1425.1）（2.7.4-Table 2-1，Table 2-2）。

SOC 別で，ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現率が 10%以上高かった有害事象は「感染症および寄生虫症」（39.7%，23.7%），「神経系障害」（30.1%，19.7%），「筋骨格系および結合組織障害」（28.8%，18.4%）であった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現率が 10%以上低かった事象は「胃腸障害」（39.7%，80.3%），「臨床検査」（30.8%，48.7%），「皮膚および皮下組織障害」（30.8%，43.4%）であった。特に，「胃腸障害」は ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現率が 40%以上低かった（2.7.4-2.1.1.1.1 項）。

PT 別で，多くみられた有害事象（10%以上に発現）は，ABL001 群では血小板減少症，好中球減少症，頭痛，悪心，下痢，高血圧，疲労，関節痛であった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現率が 5%以上高かった有害事象は血小板減少症（22.4%，13.2%），高血圧（11.5%，

3.9%），関節痛（10.3%，2.6%），上咽頭炎（9.6%，2.6%），背部痛（6.4%，1.3%）であった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現率が 5%以上低かった事象は下痢（11.5%，71.1%），悪心（11.5%，46.1%），嘔吐（7.1%，26.3%），発疹（7.1%，23.7%），腹痛（4.5%，14.5%），ALT 増加（3.8%，27.6%），AST 増加（3.8%，21.1%），皮膚乾燥（1.9%，7.9%）であった。曝露期間で調整した有害事象発現率である EAIR を用いて，多くみられた有害事象（10 名/100 人年以上に発現）及び群間差（5 名/100 人年）がみられた有害事象を評価した結果，上記の有害事象発現率（%）で評価した結果と概ね同様の事象内容であった（2.7.4-2.1.1.1.2 項）。

両群ともに，有害事象のほとんど（76.9%，85.5%）が投与開始後 2 ヵ月以内に発現していた。発現時期別の有害事象発現率は，「Week 8 以下」及び「Week 8 超 Week24 以下」の評価期間で，ABL001 群では血小板減少症，好中球減少症が同程度に高頻度（10%以上）に発現し，ボスチニブ群では好中球減少症が同程度に高頻度（10%以上）に発現し，ALT 増加及び AST 増加が経時的に増加した以外は，両群ともに，いずれの事象も発現率は各評価時期で同程度又は経時的に低下した（2.7.4-2.1.1.3.1 項）。

重症度別では，Grade 3 以上の発現率が 5%以上であった有害事象は，ABL001 群では血小板減少症（17.3%，6.6%），好中球減少症（14.7%，11.8%），高血圧（5.8%，3.9%）であった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の事象は血小板減少症（17.3%，6.6%）であった。また，ABL001 群でボスチニブ群に比べて Grade 3 以上の発現率が 10%以上低かった事象は ALT 増加（0.6%，14.5%），下痢（0%，10.5%）であった（2.7.4-2.1.1.1.2 項）。

PT 別で，多くみられた副作用（10%以上に発現）は，ABL001 群では血小板減少症，好中球減少症であった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現率が 5%以上高かった副作用は血小板減少症（19.9%，13.2%）であった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現率が 5%以上低かった副作用は悪心（6.4%，38.2%），下痢（4.5%，69.7%），嘔吐（3.2%，23.7%），発疹（2.6%，19.7%），ALT 増加（0.6%，27.6%），AST 増加（0.6%，18.4%），腹痛（0.6%，9.2%），食欲減退（0.6%，6.6%），発熱（0%，5.3%）であった（2.7.4-2.1.1.2.1 項）。

併合データ

PT 別で，A2301 試験の ABL001 群に比べて発現率が 10%以上高かった有害事象は，併合 B の疲労（併合 B 20.8%，A2301 試験 10.3%，以下同順），リパーゼ増加（16.9%，5.1%）であった。上記以外の有害事象の内容及び発現率はいずれも，併合 A 又は併合 B と A2301 試験の ABL001 群で概ね同様であった（2.7.4-2.1.1.1.2 項）。

発現時期別（投与開始から 8～24 週ごと）に有害事象発現率を集計した結果，両併合ともに，有害事象のほとんどが投与開始後 8 週間以内に発現していた。また，ほとんどの事象の発現率が各評価時期で同程度又は経時的に低下し，A2301 試験の ABL001 群と同様の傾向であった（2.7.4-2.1.1.3.1 項）。

重症度別では，Grade 3 以上の PT 別の内容及び発現率はいずれも，併合 A 又は併合 B と A2301 試験の ABL001 群で同様であった（2.7.4-2.1.1.1.2 項）。また，副作用でも，PT 別の内容及び発現率はいずれも，併合 A 又は併合 B と A2301 試験の ABL001 群で同様であった（2.7.4-2.1.1.2.2 項）。

5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.2.2.1 死亡

A2301 試験

治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡は，ABL001 群で 2 名（1.3%），ボスチニブ群で 1 名（1.3%）であった。ABL001 群の 2 名は，動脈塞栓症，虚血性脳卒中（各 1 名）による死亡であり，治験薬との関連なしと判断された。ボスチニブ群の 1 名は，敗血症性ショックによる死亡であり，治験薬との関連ありと判断された（2.7.4-2.1.2.1 項）。

併合データ

併合 A での死亡は，A2301 試験の ABL001 群と同一被験者のみ（2 名，1.1%）であった。併合 B では治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡が 8 名（2.2%）であった。8 名のうち，A2301 試験の 2 名を除く 6 名（X2101 試験）の主要死因は，病勢進行が 3 名，心停止，自殺既遂，全身健康状態異常が各 1 名であった。X2101 試験の病勢進行以外の 3 名（80 mg BID 2 名，80 mg QD 1 名）は，いずれも治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.2.2 項）。

5.2.2.2 重篤な有害事象

A2301 試験

重篤な有害事象の発現率は，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった（ABL001 群 13.5%，ボスチニブ群 18.4%，以下同順）。両群ともに，いずれの事象も 1～2 名での発現であった。ABL001 群では発熱（2 名）を除き，いずれも 1 名の発現であった。重篤な副作用の発現率も ABL001 群でボスチニブ群に比べ低く（2.6%，9.2%），ABL001 群ではいずれの事象も 1 名の発現であった（2.7.4-2.1.3.1 項）。

併合データ

重篤な有害事象の発現率は，併合 A で 17.1%，併合 B で 28.1%であり，併合 B で A2301 試験に比べて高かった。PT 別では，両併合ともに，いずれの事象も発現率は 3%未満で低かった。重篤な副作用は，併合 A ではいずれも 1 名の発現であり，併合 B では血小板減少症（3 名）を除き，いずれも 1～2 名の発現であった（2.7.4-2.1.3.2 項）。

5.2.2.3 その他の重要な有害事象

本項では，その他の重要な有害事象として，投与中止に至った有害事象を示す。治験薬の休薬又は減量を要した有害事象，治療を要した有害事象の詳細は，それぞれ 2.7.4-2.1.4.2 項，2.7.4-2.1.4.3 項に示す。

5.2.2.3.1 投与中止に至った有害事象

A2301 試験

投与中止に至った有害事象の発現率は，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった（ABL001 群 5.8%，ボスチニブ群 21.1%，以下同順）。投与中止に至った有害事象は，両群ともに，大部分が Grade 3 以上の事象であった（5.1%，15.8%）。ABL001 群で投与中止に至った有害事象は，血小板減少症（3 名）を除き，いずれの事象も 1～2 名での発現であった（2.7.4-2.1.4.1.1 項）。

併合データ

投与中止に至った有害事象の発現率は，両併合ともに，A2301 試験の ABL001 群と同程度であった（併合 A 6.4%，併合 B 8.1%，以下同順）。投与中止に至った有害事象は，両併合ともに，大部分が Grade 3 以上の事象であった（5.3%，6.5%）。投与中止に至った有害事象のうち，発現率が特段に高い事象はなく，ほとんどが 1～2 名の発現であった（2.7.4-2.1.4.1.2 項）。

5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

ABL001 の作用機序，非臨床成績，臨床成績，又は BCR-ABL1 TKI のクラスエフェクトから発現が懸念される事象を AESI として，関連する有害事象をグループ化して定義した（2.7.4-1.1.4.1 項）。AESI の詳細は 2.7.4-2.1.5 項に示し，本項では特に重要である骨髄抑制，膵毒性，QT 延長，肝毒性，過敏症に関連する有害事象について，主要解析での結果を A2301 試験，併合データの順に要約した。

5.3.1 骨髄抑制

骨髄抑制は ABL001 の非臨床試験の結果からは明らかではないものの，他の TKI 投与と同様に，CML 患者で骨髄抑制に関連する事象（Grade 3 以上含む）が認められている。また，正常造血は CML 細胞との競合の結果抑制されており，CML 細胞が駆逐された際には，その回復までに時間を要する（2.7.4-2.1.5.1 項）。本項では骨髄抑制に関連する事象（以下，「骨髄抑制」）及び骨髄抑制に関連する臨床検査指標である血小板数減少，好中球数減少の CTCAE Grade も評価した。

A2301 試験

「骨髄抑制」の発現率は，全 Grade（ABL001 群 37.2%，ボスチニブ群 35.5%，以下同順），Grade 3 以上（26.3%，23.7%），副作用（30.1%，26.3%）ともに群間で同程度であった。Cum IP は，Week 8 では ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かったものの（31.41%，26.32%），Week 24 では群間で同程度であった（36.54%，34.21%）。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で

52.6，ボスチニブ群で 70.1 であった。「骨髄抑制」の主な事象は，両群ともに，血小板減少症（22.4%，13.2%），好中球減少症（17.9%，17.1%），貧血（9.6%，7.9%）であった。血小板減少症の発現率が，ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった以外は，いずれの事象の発現率も群間で同程度であった（2.7.4-2.1.5.1 項）。また，血小板減少症の発現率は，ABL001 群の方が高かったものの，血小板減少により懸念される出血に関連する事象の発現率（10.3%，9.2%）は両群で同程度であった（2.7.4-2.1.5.13.1 項）。

Grade 3 以上の事象の発現率は，両群で同程度であった。一方，Grade 4 の事象の発現率は ABL001 群でボスチニブ群に比べて高く（15.4%，5.3%），主な Grade 4 の事象は血小板減少症（10.3%，2.6%），好中球減少症（7.1%，1.3%）であった。重篤な有害事象の発現率は，両群ともに低く［1.3%（2 名），1.3%（1 名）］，死亡に至ったものはなかった。重篤な有害事象は，両群ともに，いずれも治験薬の休薬及び加療により消失又は軽快し，治験薬との関連ありと判断された。両群ともに，投与中止に至った事象の発現率は低く（3.8%，5.3%），ほとんどの事象が，消失又は軽快した。骨髄抑制は治験薬の休薬（23.1%，17.1%）及び加療（12.8%，13.2%）により管理可能であった（2.7.4-2.1.5.1 項，Table 2-13，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

臨床検査値の評価では，治験薬投与開始後の最悪値が血小板数減少の Grade 3 に該当した被験者の割合（10.9%，6.6%）は両群で大きな違いはなかったものの，Grade 4 の割合（11.5%，5.3%）は ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった。血小板数減少の Grade 3 以上に該当した被験者のほとんどが，ベースライン時に Grade 0 又は 1 であった（Grade 3：17 名中 14 名，Grade 4：18 名中 17 名）。好中球数減少でも同様に，Grade 3 に該当した被験者の割合（11.5%，14.5%）は両群で大きな違いはなかったものの，Grade 4 の割合（7.7%，1.3%）は ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった。好中球数減少の Grade 3 以上に該当した被験者の半数以上がベースライン時に Grade 0 又は 1 であった（Grade 3：18 名中 12 名，Grade 4：12 名中 6 名）（2.7.4-2.1.5.1 項）。

併合データ

「骨髄抑制」の発現率（全 Grade，Grade 3 以上，副作用）並びに事象の内容及び発現率は，両併合ともに，A2301 試験の ABL001 群での結果と同様であった（2.7.4-2.1.5.1 項）。「骨髄抑制」の主な事象は，両併合ともに，血小板減少症（併合 A 21.9%，併合 B 21.9%，以下同順），好中球減少症（17.1%，14.6%），貧血（11.2%，11.5%）であった。死亡に至った事象はなく，両併合ともに，重篤な有害事象の発現率（1.1%，1.4%），投与中止に至った有害事象の発現率（3.2%，2.5%）は低かった。併合データでの重篤な有害事象は，いずれも治験薬の休薬及び加療により消失又は軽快し，治験薬との関連ありと判断された（2.7.4-2.1.5.1 項，Table 2-12）。

臨床検査値の評価では，治験薬投与後の最悪値が血小板数減少の Grade 3 に該当した被験者の割合（併合 A：9.6%，併合 B：7.6%，以下同順）及び Grade 4 の割合（11.8%，11.2%）は，両併合ともに，A2301 試験の ABL001 群と同程度であった。好中球数減少でも同様に，Grade 3 に該

当した被験者の割合（11.2%，9.8%）及び Grade 4 の割合（8.6%，8.4%）は，両併合ともに，A2301 試験の ABL001 群と同程度であった（2.7.4-2.1.5.1 項）。

5.3.2 膵毒性

ABL001 の膵毒性発現メカニズムは十分に解明されていない。非臨床安全性試験では，イヌでのみアミラーゼ及びリパーゼ活性の上昇，並びに膵腺房細胞傷害が認められ，これらの膵毒性は ABL001 40 mg BID を投与したヒトにおける曝露量（AUC）よりも低い曝露量で認められた（2.4-5.2 項）。本項では膵毒性に関連する事象（以下，「膵毒性」）及び膵炎に関連する臨床検査指標であるリパーゼ増加の CTCAE Grade を評価した。

A2301 試験

「膵毒性」の発現率は，全 Grade（ABL001 群 8.3%，ボスチニブ群 9.2%，以下同順），Grade 3 以上（3.8%，3.9%），副作用（5.1%，3.9%）ともに群間で同程度であった。Cum IP は Week 8（4.49%，1.32%），Week 24（6.41%，5.26%）ともに，両群で同程度であった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 9.0，ボスチニブ群で 14.4 であった。両群ともに，膵炎（PT）の発現はなく，事象の内訳はアミラーゼ増加（5.8%，5.3%）又はリパーゼ増加（5.1%，6.6%）であった。Grade 4 の事象は ABL001 群の 1 名（0.6%）に発現したリパーゼ増加のみであった。重篤な有害事象の発現はなく，投与中止に至った事象は ABL001 群のアミラーゼ増加（1 名，Grade 1）であった。本事象は加療を要さず消失し，治験薬との関連ありと判断された（2.7.4-2.1.5.2 項）。膵毒性は，両群ともに，治験薬の休薬（3.8%，2.6%）により加療を要することなく管理可能であった（2.7.4-Table 2-14）。

臨床検査値の評価では，治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化したリパーゼ増加（全 Grade）の発現割合（13.5%，17.1%）は，両群で同程度であった。このうち Grade 3 の発現割合は ABL001 群で 3.2%（5 名），ボスチニブ群で 5.3%（4 名）であり，該当被験者はいずれもベースライン時に Grade 0 であった。また，Grade 4 は ABL001 群の 1 名（0.6%）に発現し，ベースライン時は Grade 0 であった（2.7.4-2.1.5.2 項）。

併合データ

「膵毒性」の発現率は，両併合ともに，A2301 試験の ABL001 群に比べて 5%超高かった（併合 A 15.5%，併合 B 21.3%，以下同順）。同様の傾向は，Cum IP の Week 8（9.09%，10.96%），Week 24（12.83%，16.29%）でも認められた（2.7.4-Table 2-14）。主な事象は，両併合ともに，リパーゼ増加（11.8%，16.9%），アミラーゼ増加（8.6%，10.1%）であり，その他の事象（膵炎，急性膵炎，高リパーゼ血症）は，いずれも 2%以下の発現であった。死亡に至った事象はなく，両併合ともに，重篤な有害事象の発現率（1.1%，1.4%），投与中止に至った事象の発現率（2.1%，2.0%）は低かった。併合データでの重篤な有害事象は，治験薬の投与中止，休薬又は用量調節により，いずれも消失した（2.7.4-2.1.5.2 項）。

臨床検査値の評価では，治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化したリパーゼ増加（全Grade）の発現割合（併合 A 22.0%，併合 B 32.5%）は，両併合ともに，A2301 試験の ABL001 群に比べて 5%超高かった（2.7.4-2.1.5.2 項）。特に併合 B で A2301 試験の ABL001 群に比べて発現割合が 10%以上高かった理由としては，併合 B 中の X2101 試験が，A2301 試験に比べてより長期のデータ及び評価時点を含むことに起因する可能性がある。

5.3.3 QT 延長

非臨床試験では，パッチクランプ法でのヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（hERG）チャンネル電流を阻害し，その IC50 は 11.4 μM であった。また，Nav1.5 チャネル電流を阻害し，IC50 値は 29.7 μM であった。一方，Cav1.2 及び IKs チャネル電流に対する IC50 は > 30 μM であった。イヌの *in vivo* 試験で 600 mg/kg までの単回経口投与で心血管系に有害な影響（QT 延長及び心電図の変化）は認められなかった（2.4-3.4 項）。しかしながら，QT 延長が発現した場合，患者に重大な影響を及ぼす可能性があることから，本項では，QT 延長に関連する事象（以下，「QT 延長」）及び心電図異常を評価した。

A2301 試験

「QT 延長」は ABL001 群で 4 名（2.6%），ボスチニブ群で 1 名（1.3%）に発現し，その発現率は群間で同程度であった。Cum IP はいずれの時期も両群で同程度であった（Week 8，Week 24：いずれも 1.28%，1.32%）。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 2.7，ボスチニブ群で 1.9 であった（2.7.4-2.1.5.8.1 項）。PT 別では，ABL001 群では心電図 QT 延長（2 名），失神，心室性頻脈（各 1 名），ボスチニブ群では失神（1 名）であり，両群ともに 1～2 名の発現であった。ABL001 群で 2 名に発現した心電図 QT 延長は，いずれも Week 1 Day 1 の治験薬初回投与 2 時間後に発現しており，治験薬との関連ありと判断された。2 名のうち 1 名（Grade 1）は治験薬処置を要することなく回復，他 1 名（Grade 3）は Day 2 に治験薬を休薬し，Day 4 に回復後，20 mg BID へ減量して投与再開した。

Grade 3 以上の事象は，ABL001 群の心電図 QT 延長，失神（各 1 名，Grade 3）であり，Grade 4 の事象はなかった。両群ともに，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現はなかった（2.7.4-2.1.5.8.1 項）。

併合データ

「QT 延長」の発現率は，両併合ともに，A2301 試験の ABL001 群と同程度であった（併合 A 2.7%，併合 B 3.1%）。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は併合 A ではなかった。併合 B の重篤な有害事象の発現率は 0.6%（2 名）であった。死亡に至った有害事象は，1 名（X2101 試験 80 mg QD）に心停止が発現した。本事象は，ステロイド性抗炎症薬に起因する急性腎障害が発現した翌日（Day 1325）に発現し，同日，心停止により死亡，治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-Table 2-8）。その他の重篤な有害事象は，心室性頻脈（Grade 3）であり，

本事象は加療により消失し，治験薬との関連なしと判断された。心停止（1 名）を除き，治験薬の投与中止に至った事象の発現はなかった（2.7.4-2.1.5.8.2 項）。

心電図異常：

心電図異常を評価した結果，ABL001 40 mg BID で臨床的に意味のある QTc 延長は認められなかった。

A2301 試験での心電図異常の詳細を以下に，X2101 試験の結果を 2.7.4-4.2 項に示す。なお，心電図異常は併合解析を実施していない（5.1.2.5 項）。

- A2301 試験

治験薬投与開始後に新たに「500 ms 超の QTcF」又は「ベースラインから 60 ms 超の QTcF 延長」に該当した被験者は，ABL001 群でのみ各 1 名（0.6%）に認められた（2.7.4-4.2 項）。いずれの項目も同一被験者で Week 1 Day 1 のみの発現であり，有害事象（PT：心電図 QT 延長）として報告され，治験薬との関連ありと判断された。本被験者は，Day 2 に治験薬を休薬し，Day 4 に回復後，20 mg BID へ減量して投与再開した。Day 2 以降，治験薬投与期間中に QTcF 500 ms 超の延長は認められず，480 ms 未満で推移した（2.7.4-4.2 項）。

曝露-QTcF 解析

曝露-QTcF 解析の結果，ABL001 の申請用法・用量である 40 mg BID は，心再分極に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示されている（3.2.2 項）。

5.3.4 肝毒性

非臨床安全性試験では，ラット，イヌ，及びサルで肝酵素及びビリルビンの高値がみられ，関連する病理組織学的変化として，ラットでは肝臓の小葉中心性肝細胞肥大，胆管過形成，肝細胞壊死，サルでは可逆的な肝細胞肥大が認められた。これらの変化はいずれも休薬による回復性が認められた（2.4-5.2 項）。本項では，肝毒性に関連する事象（以下，「肝毒性」）及び肝毒性に関連する臨床検査指標である ALT 増加，AST 増加，及びビリルビン増加の CTCAE Grade を評価した。加えて，事前に定義した肝機能検査値異常（2.7.4-Table 1-9）を評価した。

A2301 試験

「肝毒性」の発現率は，全 Grade（ABL001 群 8.3%，ボスチニブ群 30.3%，以下同順），Grade 3 以上（0.6%，17.1%），副作用（3.2%，30.3%）ともに ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。ボスチニブ群では「肝毒性」を発現した全被験者に副作用が認められた。Cum IP は，Week 8（4.49%，17.11%），Week 24（5.77%，27.63%）ともに，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 9.2，ボスチニブ群で 53.5 であった。両群ともに，発現した事象はいずれも臨床検査値異常であった。主な事象は ALT 増加（3.8%，27.6%），AST 増加（3.8%，21.1%）であり，発現率はいずれも ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。上記以外の事象は，両群ともに，いずれも 2%未満の発現であった。

Grade 3 の事象は ABL001 群で 0.6%（1 名），ボスチニブ群で 17.1%（13 名）に発現し，両群ともに Grade 4 の事象の発現はなかった。両群ともに重篤な有害事象の発現はなく，投与中止に至った有害事象は，ボスチニブ群のみ 4 名（5.3%）に発現した。ABL001 群ではいずれの事象も消失又は軽快した。一方，ボスチニブ群では 14.5%の被験者が未回復であった（2.7.4-2.1.5.4.1 項，Table 2-16）。

臨床検査値の評価では，治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した Grade 3 以上のトランスアミナ―ゼ異常の発現割合は，ALT 増加（0.6%，15.8%），AST 増加（0.6%，6.6%）ともに ABL001 群でボスチニブ群に比べて低く，Grade 4 は両群ともに該当がなかった。また，治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化したビリルビン増加（全 Grade）の発現割合（11.0%，4.2%）は，ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かったものの，いずれも Grade 1 又は Grade 2 への悪化であり，Grade 3 以上は両群ともに該当がなかった。Hy's law の基準に該当した被験者は，両群ともに，認められなかった（2.7.4-2.1.5.4.1 項，Table 3-2，Table 3-3）。

併合データ

「肝毒性」の発現率は，両併合ともに，A2301 試験の ABL001 群と同程度であった（併合 A 10.2%，併合 B 17.4%，以下同順）。主な事象は，両併合ともに，ALT 増加（3.7%，8.7%），AST 増加（3.7%，7.3%）であり，併合 B の γ-GTP 増加（1.6%，5.3%）を除き，その他の事象はいずれも 3%未満での発現であった。重篤な有害事象は，併合 B で 1 名に発現した肝障害であり，本事象は治験薬の休薬及び加療により消失し，治験薬との関連なしと判断された。両併合ともに，投与中止に至った有害事象の発現はなかった（2.7.4-2.1.5.4.2 項）。

臨床検査値の評価では，治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した Grade 3 以上のトランスアミナ―ゼ異常の発現割合は，ALT 増加（0.5%，2.3%），AST 増加（1.1%，1.4%）ともに A2301 試験の ABL001 群と同程度であった。また，ビリルビン増加（全 Grade）の発現割合（12.5%，17.4%）も A2301 試験の ABL001 群と同程度であり，併合 B でのみ Grade 3 への悪化が 1 名（0.3%）に認められた他は，いずれも Grade 1 又は Grade 2 への悪化であった（2.7.4-2.1.5.4.2 項）。

また，X2101 試験でベースライン時の ALT 及び AST が基準範囲内であった被験者で，治験薬投与後に Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。一方，ベースライン時の ALT 又は AST が基準範囲外高値であった被験者 1 名（160 mg BID）が，治験薬投与後に Hy's law の基準に該当した。治験担当医師は，肝酵素増加と ABL001 との関連性はないと判断した（2.7.4-3.2.1 項，Table 3-4）。

5.3.5 過敏症

過敏症は，非臨床試験では報告されていないものの，同じクラスに属する他の TKI で報告されている。A2301 試験では，除外基準で過敏症の既往又はその疑いがある患者を除外した。X2101

試験では，過敏症に対する除外基準は設定していなかった（2.7.4-2.1.5.3 項）。本項では過敏症に関連する事象（以下，「過敏症」）を評価した。

A2301 試験

過敏症の発現率は，全 Grade（ABL001 群 17.9%，ボスチニブ群 32.4%，以下同順），Grade 3 以上（0.6%，9.2%），副作用（10.3%，27.6%）ともに ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。Cum IP は，Week 8（7.69%，26.32%），Week 24（14.74%，31.58%）ともに，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 21.4，ボスチニブ群で 68.4 であった。主な事象は，両群ともに皮膚障害である発疹（7.1%，23.7%）であり，その他の事象はいずれも 5%未満の発現であった。

ABL001 群では Grade 3 のざ瘡様皮膚炎（1 名）を除き，いずれの事象も Grade 1 又は Grade 2 であった。ABL001 群では重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現はなかった。ボスチニブ群では重篤な有害事象が 4 名（5.3%），投与中止に至った有害事象が 2 名（2.6%）に発現した。過敏症は，両群ともに，治験薬の休薬（0.6%，7.9%）や投与中止（0%，2.6%）をほとんど要することなく，加療（9.0%，28.9%）により，管理可能であった（2.7.4-2.1.5.3.1 項，Table 2-15）。

併合データ

過敏症の発現率は，A2301 試験の ABL001 群に比べて併合 A は同程度，併合 B は 10%以上高かった（併合 A 21.4%，併合 B 29.5%，以下同順）。主な事象は，両併合ともに，発疹（10.7%，14.6%）であり，その他の事象はいずれも 5%未満の発現であった。この結果は，A2301 試験と同じであり，併合 B では発疹の発現率が，A2301 試験の ABL001 群に比べて 5%以上高かった。

Grade 3 以上の事象の発現率は低く（1.1%，1.7%），ほとんどの事象が Grade 1 又は Grade 2 であった（2.7.4-Table2-15）。重篤な有害事象の発現率は，両併合ともに低かった（0.5%，1.1%）。併合 A の重篤な有害事象は，気管支痙攣（1 名，X2101 試験）であり，治験薬との関連なしと判断され，加療により消失した。併合 B の重篤な有害事象は，併合 A の 1 名の他 3 名（X2101 試験）に発現し，うち 1 名（150 mg BID）が循環虚脱により死亡した。本被験者の主要死因は病勢進行と判断され，循環虚脱と治験薬との関連なしと判断された。循環虚脱は，アレルギー反応とは関連しない事象であった。残り 2 名の重篤な有害事象は，過敏症，蕁麻疹（各 1 名，同一被験者，40 mg BID），気管支喘息（1 名，200 mg BID）であり，いずれも ABL001 初回投与後の発現であり，治験薬の投与中止及び加療により消失し，治験薬との関連ありと判断された。投与中止に至った有害事象は，併合 A での発現はなく，併合 B では重篤な有害事象を発現した 2 名のみであった（2.7.4-2.1.5.3.2 項）。併合 B で死亡に至った 1 名（循環虚脱），投与中止に至った 2 名（気管支痙攣，過敏症，蕁麻疹）の叙述を 2.7.4-2.1.5.3.2 項に示す。

5.4 臨床検査，バイタルサイン，心電図

本項では，主要解析での臨床検査の結果を A2301 試験，併合データの順に示す。臨床検査値のうち，血小板数減少，好中球数減少は 5.3.1 項の AESI「骨髄抑制」の項，リパーゼ増加は 5.3.2 項の AESI「膵毒性」の項，ALT 増加，AST 増加，及びビリルビン増加は 5.3.4 項の AESI「肝毒性」にも記載した。肝機能検査値異常，バイタルサイン，心電図は，併合解析を実施していないため，試験ごとに評価した。肝機能検査値異常の結果は 5.3.4 項に，バイタルサインは本項に，心電図は 5.3.3 項に示す。

5.4.1 臨床検査

A2301 試験

両群ともに，治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した血液学的検査値の異常は，ほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であった（2.7.4-Table 3-1）。治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した血液学的検査値の異常のうち，ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現割合が 10%以上高かった項目は白血球減少（ABL001 群 43.1%，ボスチニブ群 23.7%，以下同順）であった。一方，ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現割合が 10%以上低かった項目は，ヘモグロビン減少（35.3%，52.6%），リンパ球数減少（17.1%，32.9%）であった。治験薬投与開始後の新たな又は悪化した Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値の異常の発現割合は，白血球減少はいずれも両群ともに同程度であったものの，血小板数減少は Grade 3（11.1%，6.8%）及び Grade 4（11.8%，5.3%）ともに，ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現割合が 5%程高かった（2.7.4-Table 3-1）。これらの結果は，有害事象プロファイルとも一貫していた（5.2.1 項）。

両群ともに，治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した血液生化学的検査値の異常は，ほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であった（2.7.4-Table 3-2）。治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した血液生化学的検査値の異常のうち，ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現割合が 10%以上高かった項目は，トリグリセリド増加（41.7%，27.6%）であった。一方，ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現割合が 10%以上低かった項目は，ALT 増加（18.7%，50.0%），AST 増加（15.5%，46.1%），クレアチニン増加（13.5%，23.7%）であった。治験薬投与開始後の新たな又は悪化した Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学的検査値の異常の発現割合は，いずれの項目も両群で同程度又は ABL001 群で低かった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて 5%以上低かった項目は，Grade 3 の ALT 増加（0.6%，15.8%），AST 増加（0.6%，6.6%）であった（2.7.4-Table 3-2）。

トリグリセリド増加は，ベースライン時で両群の約 40%（41.7%，39.5%）の被験者に認められ，ABL001 群ではそのほとんどが Grade 1（30.8%）又は Grade 2（7.1%）であった。両群ともに，治験薬投与後には 50%超（70.5%，53.9%）となり，Grade 1（50.6%，40.8%）又は Grade 2（12.8%，10.5%）の割合が増加していた。一方，有害事象としての高トリグリセリド血症の発現率は低く［1.9%（3 名），1.3%（1 名）］，臨床イベントには至っていなかった（2.7.4-3.2 項）。また，

グルコース増加は，治験薬投与後に ABL001 群で 83.3%，ボスチニブ群で 68.4%の被験者に認められたが，そのほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であった。HbA1c がベースライン時に基準範囲内だった被験者のうち，治験薬投与後に高値（6.5%以上）を示した被験者の割合は ABL001 群で 4.9%（7/144 名），ボスチニブ群で 5.8%（4/69 名）であり，Week 12 で高値を示した被験者の割合は ABL001 群で 0%（0/144 名），ボスチニブ群で 4.3%（3/69 名）であった。この結果から，ABL001 群でのグルコース増加に持続性はないことが示された（2.7.4-3.2 項）。

併合データ

併合データの治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した血液学的検査値の異常の発現割合は，併合 B のリンパ球数減少（併合 B 38.6%，A2301 試験 17.1%，以下同順）が A2301 試験の ABL001 群に比べて 10%以上高かった他は，いずれも A2301 試験の ABL001 群と同程度であった。併合データの治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した血液生化学的検査の異常の発現割合は，ほとんどが A2301 試験の ABL001 群と同程度であったものの，併合 B のリパーゼ増加（32.5%，13.5%），ALT 増加（31.8%，18.7%），リン酸減少（31.5%，14.1%），AST 増加（26.8%，15.5%），カリウム増加（25.6%，7.7%），補正カルシウム減少（25.3%，14.1%），アミラーゼ増加（22.5%，11.5%），アルブミン減少（13.2%，0.6%）の発現割合が，A2301 試験の ABL001 群に比べて 10%以上高かった。治験薬投与開始後の新たな又は悪化した Grade 3 又は Grade 4 の発現割合は，血液学的検査及び血液生化学的検査ともに，いずれの項目も併合データと A2301 試験で同程度であった（2.7.4-3.1 項，3.2 項）。併合 B で全 Grade の発現頻度が高くなる項目がみられた理由は，併合 B 中の X2101 試験が，A2301 試験に比べてより長期のデータ及び評価時点を含むことに起因する可能性がある。

5.4.2 バイタルサイン

本項では主要解析での A2301 試験の結果を示す。X2101 試験の結果は，2.7.4-4.1 項に示す。

A2301 試験

治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化したバイタルサインの注目すべき異常のうち，ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現割合が 5%以上高かった項目は，「100 bpm 以上かつベースラインから 25%超の脈拍数増加」（ABL001 群 7.1%，ボスチニブ群 1.3%，以下同順）であった。

高血圧の有害事象発現率は，ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった（11.5%，3.9%）（5.2.1 項）。一方，「180 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上の収縮期血圧上昇」（3.2%，1.3%），「105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上の拡張期血圧上昇」（4.5%，5.3%）に該当した被験者の割合は，両群間で同程度であった（2.7.4-4.1 項）。

5.5 特別な患者集団での安全性

5.5.1 部分集団での検討

部分集団での検討では，A2301 試験及び併合データを対象に，曝露期間及び有害事象の概要等を年齢，性別，人種，ベースラインの腎機能障害度の重症度の因子別（2.7.4-1.1.4.5 項）に評価した。

その結果，主要解析での各部分集団の曝露期間の中央値は，性別（男性）を除き，A2301 試験の全体集団の各投与群で観察された曝露期間と同程度であった。一部の部分集団で被験者数が少なく結果の解釈が困難であったものの，A2301 試験の主要解析の有害事象の概要は，いずれの内因性要因も各部分集団と全体集団で概ね同様であった（2.7.4-5.1 項）。

本項では，主要解析での年齢，性別，人種別の有害事象の概要の部分集団解析の結果の要約，加えて年齢では PT 別の有害事象発現状況の結果の要約を示す。ベースラインの腎機能障害度の重症度別での結果は，5.5.2.1 項に示す。

年齢

ABL001 群では治療を要した有害事象発現率が 18 歳以上 65 歳未満（63.0%）に比べて 65 歳以上（79.3%）で高く，副作用発現率が 65 歳以上（48.3%）に比べて 18 歳以上 65 歳未満（66.9%）で高かった。その他の有害事象の発現状況は，部分集団間で同程度であった（2.7.4-5.1.1.1 項）。

Grade 3 以上の有害事象発現率は，ABL001 群で部分集団間に 10%以上の違いがみられた事象はなく，いずれも部分集団間で同程度であった（2.7.4-5.1.1.1 項）。

併合データでは，併合 A で重篤な有害事象発現率が 18 歳以上 65 歳未満（14.5%）に比べて 65 歳以上（28.6%）で 10%以上高く，併合 B で重篤な有害事象発現率，Grade 3 以上の有害事象発現率及び副作用発現率が，いずれも 18 歳以上 65 歳未満（それぞれ 25.4%，56.6%，34.9%）に比べて 65 歳以上（それぞれ 36.9%，71.4%，47.6%）で高かった。上記以外は，いずれも部分集団間で同程度であった（2.7.4-5.1.1.2 項）。

性別

ABL001 群では副作用発現率，治療を要した有害事象発現率が，いずれも男性（それぞれ 53.1%，58.0%）に比べて女性（各 74.7%）で高く，Grade 3 以上の有害事象発現率が女性（45.3%）に比べて男性（55.6%）で高かった。その他の有害事象発現状況は，ABL001 群の部分集団間で同程度であった（2.7.4-5.1.2.1 項）。

併合データの有害事象発現状況は，全体的に A2301 試験の ABL001 群の結果と同様であった（2.7.4-5.1.2.2 項）。

人種

両群ともに，アジア人及びその他の部分集団の被験者数が少なく，データの解釈には注意を要するものの，人種別の有害事象の概要に ABL001 群の部分集団間で臨床的に意味のある明らかな違いはなかった（2.7.4-5.1.3 項）。

5.5.2 特別な患者集団での検討

5.5.2.1 腎機能障害患者

重度腎機能障害患者を対象とした A2105 試験では，予測できない安全性所見は認められず，腎機能が正常な被験者及び重度腎機能障害患者において ABL001 40 mg の忍容性は良好であることが示された（2.7.4-5.2.1 項）。

本項では，主要解析での A2301 試験及び併合データを対象に，ベースラインの腎機能障害度の重症度別に有害事象の概要，PT 別の有害事象，及び AESI の発現状況を評価した部分集団解析の結果の要約を示す。

ベースラインの腎機能障害度の重症度

A2301 試験：

ベースラインの腎機能障害の重症度別の被験者数は，ABL001 群では正常 82 名，軽度 60 名，中等度 10 名，ボスチニブ群ではそれぞれ 41 名，31 名，4 名であり，両群ともに，中等度の被験者数が少なかった（2.7.4-5.1.4.1 項）。

ABL001 群では，有害事象の概要で部分集団間に 10%以上の違いがみられたカテゴリーはなく，いずれの発現率も同程度であった。PT 別では，Grade 3 以上の有害事象では，両群ともに，部分集団間で発現率に 10%以上の違いがみられた事象はなかった（2.7.4-5.1.4.1 項）。

AESI では，ABL001 群の部分集団間で発現率 10%以上の違いがみられた事象はなく，いずれの発現率も同程度であった（2.7.4-5.1.4.1 項）。

併合データ：

併合 A 及び併合 B でのベースライン腎機能障害別の被験者数は，併合 A では正常 96 名，軽度 73 名，中等度 13 名，併合 B ではそれぞれ 179 名，142 名，30 名であった。いずれも中等度の被験者が少なかった（2.7.4-5.1.4.2 項）。

併合 A 及び併合 B ともに，有害事象の概要，PT 別の有害事象，及び AESI の発現状況に部分集団間で違いがみられたものはなかった。これらは，A2301 試験の ABL001 群での結果と同様であった（2.7.4-5.1.4.2 項）。

5.5.2.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした A2103 試験では，予測できない安全性所見は認められなかった。本試験の結果から，健康被験者及び Child-Pugh 分類に基づく軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者において，ABL001 40 mg の忍容性は良好であることが示された（2.7.4-5.2.2 項）。

5.6 日本人部分集団

本項では，主要解析での A2301 試験の日本人被験者 16 名での安全性成績を示す。A2301 試験の主解析の結果，全体集団と日本人集団の安全性の結果に大きな違いはなかった。また，X2101 試験で ABL001 単剤療法が投与された日本人 CML 患者は 9 名［Arm 1：8 名（CML-CP 6 名，CML-AP 2 名），Arm 5：1 名（CML-BP）］であり，主要解析時点までに得られた安全性を検討した結果，開始用法・用量（コホート）にかかわらず懸念される安全性上の問題は認められていない。X2101 試験の日本人部分集団は限定的であるため，被験者ごとの一覧に基づく安全性成績の詳細を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

5.6.1 総合的な曝露の程度

被験者の内訳は 4.3.1.1 項，人口統計学的特性及びその他の特性は 4.3.1.2 項に示す。

日本人被験者 16 名での曝露期間の中央値（範囲）は ABL001 群で 44.86（20.1～101.6）週，ボスチニブ群で 3.14（1.3～29.0）週であり，治療期間はボスチニブ群に比べて ABL001 群で長かった。用量強度の中央値（範囲）は ABL001 群で 79.8（33～80）mg/day，ボスチニブ群で 500.0（493～500）mg/day であった。相対用量強度は，90%超 110%以下が ABL001 群で 10 名，ボスチニブ群で 3 名であった（2.7.4-5.9.1.2 項）。

5.6.2 有害事象

有害事象発現率は，ABL001 群で 76.9%（10/13 名），ボスチニブ群で 100%（3/3 名）であり，Grade 3 以上の有害事象発現率は，それぞれ 30.8%（4 名），66.7%（2 名）であった。副作用発現率は ABL001 群で 46.2%（6/13 名），ボスチニブ群で 100%（3/3 名）であり，Grade 3 以上の副作用発現率は，それぞれ 23.1%（3/13 名），66.7%（2/3 名）であった（2.7.4-5.9.1.4 項）。

ABL001 群で多くみられた（2 名以上に発現）有害事象は，上咽頭炎（ABL001 群 4 名，ボスチニブ群 0 名，以下同順），好中球数減少（3 名，1 名），血小板数減少（3 名，0 名），好中球減少症（2 名，1 名）であった。ABL001 群で Grade 3 以上の事象は，好中球数減少（3 名，0 名），血小板数減少（2 名，0 名），好中球減少症（1 名，1 名）であった（2.7.4-5.9.1.4 項）。

治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内に死亡の報告はなく，重篤な有害事象は ABL001 群に発現はなかった（2.7.4-5.9.1.4 項）。投与中止に至った有害事象は ABL001 群で 1 名，ボスチニブ群で 2 名に発現した。ABL001 群の事象は好中球数減少，血小板数減少（各 1 名，Grade 3，同一被験者）であり，いずれの事象も非重篤で，治験担当医師により治験薬との関連ありと判定さ

れた。好中球数減少は，無処置にて最終報告時点で持続，血小板減少は無処置にて軽快した（2.7.4-5.9.1.4 項）。

注目すべき有害事象（AESI）のうち，ABL001 群で多くみられた（2 名以上に発現）事象は，「骨髄抑制」［38.5%（5 名），100%（3 名）］であった。AESI のうち重篤な有害事象（PT）は，ABL001 群では発現がなく， 投与中止に至った AESI は，両群ともに 1～2 名と少なかった。その内訳は「骨髄抑制」（各群 1 名）及び「過敏症」（ボスチニブ群 1 名）であり，ABL001 群の「骨髄抑制」の 1 名は，好中球数減少及び血小板数減少を発現した（2.7.4-5.9.1.4 項）。

5.6.3 臨床検査値

治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した Grade 3 以上の異常が認められた項目及び該当被験者数は，ABL001 群では好中球数減少 4 名（Grade 3：3 名，Grade 4：1 名），血小板数減少 2 名（Grade 3：1 名，Grade 4：1 名），白血球減少 1 名（Grade 3）であった（2.7.4-5.9.1.5 項）。

5.6.4 心電図

治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した QTcF の注目すべき異常は，ABL001 群でのみ認められた。その内訳は，治験薬投与開始後に新たに「500 ms 超の QTcF」又は「ベースラインから 60 ms 超の延長」に該当した被験者が ABL001 群の各 1 名に認められた。いずれの項目も同一被験者で Week 1 Day 1 のみの発現であり，Day 2 以降，治験薬投与期間中に QTcF 500 ms 超の延長は認められず，480 ms 未満で推移した（2.7.4-5.9.1.6 項）。本被験者の詳細を 2.7.4-2.1.5.8.1 項に示す。

5.7 Day 30 解析での安全性

本項では，全体集団（A2301 試験及び併合データ），日本人部分集団（A2301 試験）の順に Day 30 解析での有害事象の要約を示す。Day 30 解析では，主要解析のデータカットオフ日から曝露期間の中央値で約 6 ヵ月延長された時点までの安全性情報が得られた。A2301 試験及び併合データの Day 30 解析（データカットオフ日 2021 年 1 月 6 日）データを検討した結果，主要解析で得られた ABL001 の安全性プロファイルから大きな違いはなく，新たな安全性上の懸念は確認されなかった。

5.7.1 全体集団

A2301 試験

被験者の内訳を 4.2.1.1.1 項に示す。SAF での曝露期間の中央値（範囲）は ABL001 群で 67.14（0.1～162.1）週であり，主要解析時点から 23.8 週延長した。ボスチニブ群では 29.71（1.0～149.3）週であり，主要解析時点と同様であった（5.1.3 項，2.7.4-5.11.1.1.2 項）。ABL001 群で曝露期間が 48 週間以上であった被験者の割合は 67.3%であった（5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Table 1.2-1）。総曝露は ABL001 群で 204.3 人年，ボスチニブ群で 61.2 人年であった。減量を要した被

験者の割合（ABL001 群 39.1%，ボスチニブ群 46.1%，以下同順），休薬を要した被験者の割合（53.2%，73.7%）は，いずれも ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった（2.7.4-5.11.1.1.2 項）。

ABL001 群の全有害事象，副作用，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，休薬又は用量調節を要した有害事象，及び治療を要した有害事象の発現率は，主要解析と Day 30 解析で大幅な増加は認めておらず，増加率はいずれも 5%未満であった。両群ともに，主要解析以降，新たな死亡の報告はなく，ABL001 群の重篤な有害事象は，いずれも 1～2 名の発現であった。ABL001 群の投与中止に至った有害事象は，主要解析以降，2 名に発現した。当該 2 名での投与中止に至った有害事象はリパーゼ増加，大脳障害（各 1 名）であった。このうち，リパーゼ増加（Grade 4）は治験薬との関連ありと判断され，投与中止により消失した。また，発現時期別（投与開始から 8～24 週ごと）に有害事象発現率を集計した結果，ABL001 群の有害事象発現率はいずれの事象も投与期間の延長に伴い低くなる又はいずれの時期でも同程度であった。ABL001 群の全有害事象の EAIR（名/100 人年）は Day 30 解析（411.9）で主要解析（445.6）に比べて低く，投与期間の延長に伴い EAIR は低下した。ABL001 群の各 AESI の発現率は，主要解析と Day 30 解析で同程度であった（2.7.4-5.11.1.2 項）。

ABL001 群の臨床検査値及びバイタルサインで，治験薬投与開始後に新たに異常基準に該当又は悪化した被験者の割合に，主要解析以降，臨床的に意味のある変化や明らかな変化はみられず，心電図でも主要解析以降，新たに QTcF の注目すべき異常に該当した被験者はいなかった（2.7.4-5.11.1.3 項，5.11.1.4 項，5.11.1.5 項）。

併合データ

SAF での曝露期間の中央値（範囲）は併合 A が 70.29（0.1～335.1）週，併合 B が 89.29（0.1～342.0）週であり，総曝露は併合 A が 317.9 人年，併合 B が 797.1 人年であった（2.7.4-5.11.1.1.2 項）。

両併合ともに，全有害事象，副作用，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象の発現率は，主要解析と Day 30 解析で同程度であり，増加率はいずれも 5%未満であった。併合 A では，主要解析以降，新たな死亡の報告はなく，A2301 試験の ABL001 群で発現した事象の他に，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象を発現した新たな被験者はいなかった。併合 B では，主要解析以降，COVID-19 肺炎による死亡が 2 名（200 mg BID）に報告された。うち 1 名は最終投与後 30 日以内，他 1 名は最終投与後 40 日の死亡であり，いずれも治験薬との関連なしと判断された。併合 B での PT 別の重篤な有害事象発現率は，主要解析の結果と同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，主要解析以降，5 名（A2301 試験 2 名，X2101 試験 3 名）に発現した。5 名のうち X2101 試験の 3 名に発現した事象は，リパーゼ増加（1 名），COVID-19 肺炎（2 名）であり，リパーゼ増加（Grade 3）は治験薬との関連ありと判断された。また，発現時期別（投与開始から 8～24 週ごと）に有害事象発現率を集計した結果，両併合ともに，いずれの事

象も投与期間の延長に伴い発現率は低くなる又はいずれの時期でも同程度であった。全有害事象の EAIR（名/100 人年）は，両併合ともに Day 30 解析（併合 A：481.9，併合 B：700.9，以下同順）で主要解析（520.6，743.7）に比べて低かった。各 AESI の発現率は，両併合ともに，主要解析と Day 30 解析で同程度であった（2.7.4-5.11.1.2 項）。

両併合ともに，治験薬投与開始後に新たに臨床検査値の異常基準に該当又は悪化した被験者の割合は，主要解析以降，わずかに増加したものの，臨床的に意味のある変化はみられなかった（2.7.4-5.11.1.3 項）

5.7.2 日本人部分集団（A2301 試験）

ランダム化された日本人被験者 16 名（ABL001 群 13 名，ボスチニブ群 3 名，以下同順）のうち，Day 30 解析のデータカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた被験者は 10 名（10 名，0 名）であった。投与中止理由は，有害事象が 4 名（2 名，2 名），有効性の欠如が 2 名（1 名，1 名）であった。主要解析以降，投与を中止した被験者は 1 名（ABL001 群）であり，有害事象による中止であった（2.7.4-5.11.2 項）。

Day 30 解析時点で，ABL001 群 13 名の曝露期間の中央値（範囲）は 77.14（20.1～133.9）週，用量強度の中央値（範囲）は 79.9（33～80）mg/day，相対用量強度 90%超 110%以下は 10 名であった（2.7.4-5.11.2 項）。

全有害事象の発現率は ABL001 群で 84.6%（11/13 名），ボスチニブ群で 100%（3/3 名）であった。Grade 3 以上の有害事象発現率は，それぞれ 46.2%（6 名），66.7%（2 名）であった。主要解析以降，ABL001 群で有害事象が発現した日本人被験者は 4 名であった。PT 別では，鼻炎，血尿（各 1 名），AST 増加，心筋梗塞（各 1 名，同一被験者），脳梗塞，心停止，上部消化管出血，大脳障害（各 1 名，同一被験者）であった。AST 増加，脳梗塞を除き，いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。1 名に発現した脳梗塞，心停止，上部消化管出血，大脳障害は，いずれも重篤な有害事象として報告され，本被験者は脳梗塞により休薬後，大脳障害により投与を中止した。心筋梗塞，脳梗塞は Day 30 解析データカットオフ時点で持続していたが，その他の事象は投与中止，休薬，加療，又は処置なく消失した（2.7.4-5.11.2 項）。

ABL001 群での AESI のうち，2 名以上に発現した事象は「骨髄抑制」（5 名），「出血」（3 名），「虚血性心疾患及び虚血性中枢神経系障害」，「QT 延長」（各 2 名）であった。また，重篤な AESI（PT）は，1 名に 3 件発現した（脳梗塞，心停止，上部消化管出血）。本被験者の詳細を 2.7.4-5.11.1.2 項に示す。主要解析以降，ABL001 群で投与中止に至った AESI はなかった（2.7.4-5.11.2 項）。

臨床検査値は，治験薬投与開始後に認められた異常値の多くが Grade 2 以下であり，主要解析以降，ABL001 群で新たに発現又は悪化した Grade 3 以上の異常が認められた項目及び被験者数は，AST 増加 1 名（Grade 3）のみであった。心電図で主要解析以降，新たに QTcF の注目すべき異常に該当した被験者はいなかった（2.7.4-5.11.2 項）。

5.8 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

ABL001 はいずれの国でも未承認であり，市販後の使用経験はない。

5.9 安全性に関するその他の事項

5.9.1 過量投与

臨床試験での過量投与の情報は限られるものの，臨床試験で広い用量範囲（ABL001 10 mg BID～280 mg BID）を投与した結果，毒性の増強は認められていない。

過量投与が疑われる場合には，徴候又は症状を注意深く観察し，対症療法を行う必要がある。

5.9.2 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する臨床試験は実施していない。臨床試験で離脱症状及び反跳現象は報告されていない。

5.9.3 妊娠，出産，及び授乳

妊婦

非臨床試験の結果から，妊娠中の ABL001 投与により胎児に影響を及ぼす可能性がある（2.4-5.5.2 項）。よって，添付文書案では，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，妊娠可能な女性には投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう注意喚起する。

妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。A2301 試験で ABL001 が投与された女性被験者 2 名に妊娠が報告された。うち 1 名は自然流産，他 1 名は選択的中絶を行った（2.7.4-5.4 項）。

授乳婦

ヒトにおいて ABL001 が授乳婦の乳汁中に分泌されるかは不明である。哺乳した新生児又は母乳産生に対する ABL001 の影響を検討したデータはない。そのため，添付文書案で，ABL001 投与後は授乳を避けるよう注意喚起する。

5.9.4 B 型肝炎ウイルス再活性化

非臨床及び臨床データから，ABL001 と B 型肝炎ウイルス再活性化の関連を示唆する知見は得られていないものの，他の TKI で報告され，クラスリスクとされていることも考慮し，「B 型肝炎ウイルス再活性化」を AESI の一つとして評価した（2.7.4-2.1.5.5 項）。しかしながら，B 型肝炎ウイルスキャリア又は感染の既往を有する患者は，ABL001 試験の対象から除外しているため，現在までに，B 型肝炎ウイルス感染の既往を有する患者への影響は確認されていない。

以上より，添付文書案で，B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に対しては，ABL001 投与開始後は，B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意するよう徹底する。

5.9.5 高血圧

高血圧（PT 高血圧及び PT 血圧上昇を含む）は，ABL001 による有害事象（以下，ADR）として特定され（2.7.4-5.11.1.6），Day 30 解析の併合 B に組み入れた 356 名中 64 名（18%）に発現した。64 名のうち Grade 3 が 29 名（8.1%），Grade 4 が 1 名（0.3%）に発現し（5.3.5.3-7-SCS-Appendix-4-Table 4-7a），高血圧（Grade 3 以上）を発現した 30 名での初回発現時期の中央値（範囲）は 14.14（0.14～156.1）週であった（5.3.5.3-7-SCS-Appendix-4-Table 4-11a）。また，ABL001 の休薬を要した高血圧（ADR）は 64 名中 3 名（0.8%）に発現し，投与中止に至った高血圧（ADR）の発現はなかった（5.3.5.3-7-SCS-Appendix-4-Table 4-7a）。

5.10 曝露-安全性の解析

ABL001 の曝露量と安全性の関係を検討するため，A2301 試験及び X2101 試験 Arm 1 の安全性データ（N =353）を用いた曝露-安全性解析を実施した。曝露-安全性解析では，ロジスティック回帰モデルを用いて臨床検査値異常，バイタルサイン異常，Grade 3 以上の有害事象の発現率に対する ABL001 の曝露量増加の影響を評価した。また，曝露量と減量又は休薬を要した有害事象発現率との関係を time-to-event 解析で，血清クレアチニンのベースラインからの変化量との関係を線形混合効果モデルを用いてそれぞれ検討した。その結果，上記のいずれも曝露量との間に関連性は認められなかった（3.2.1 項）。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

CML は，Ph 染色体の存在を特徴とする多能性造血幹細胞のクローン性骨髄増殖性腫瘍で，10 万人年あたりの罹患率が 1～2 人程度の希少がんであるものの，TKI 療法により生命予後が大幅に改善されたことに伴い，有病率は増加し続けている。CML は CP，AP，BP の 3 つの病期を経て進行する。TKI 療法により多くの CML-CP 患者では平均余命が期待できるようになったものの，AP 又は BP に進行すると OS は短く，極めて生命予後不良である。したがって，CML 治療では病勢をコントロールし，AP 又は BP への病期進行を防ぐことが重要である（1.1.1 項）。

6.1.2 現行の治療

CML 治療の主体は TKI 療法であり，現在 5 剤の TKI が承認されている。しかしながら，二次治療以降では年齢，合併症，各 TKI の安全性プロファイル等に加えて，前治療 TKI で発現した有害事象や BCR-ABL1 融合遺伝子の点突然変異クローンの薬剤感受性も踏まえた TKI の選択が必要であり，治療ラインが進むにつれて選択肢は限られていく。また，二次治療として第二世代の TKI を投与したとき，4～6 年追跡完了時点で有効性欠如又は不耐容等の理由により治療を中止する被験者の割合は 60%～72%と高く，治療ラインが進むにつれて病期進行リスクも含めた治療不

成功率が高くなる傾向も認められている。第二世代の TKI に抵抗性となった場合は，有効性の観点で第三世代の TKI であるポナチニブが推奨されるものの，心血管リスク因子を有する患者への使用は推奨されていない。よって，二次治療以降での既存の TKI の有効性及び安全性は十分ではない。加えて，第二及び第三世代の TKI を比較する臨床試験は未実施で，TKI の選択や使用順は結論づけられておらず，標準的な三次治療も確立していない（1.1.2 項）。以上より，前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者では，強力な抗腫瘍効果により病勢をコントロールでき，かつ忍容性に優れた，投与継続可能な薬剤が求められている。

6.2 ベネフィット

ABL001 は新規作用機序を有する強力かつ経口投与可能な BCR-ABL ミリストイル結合ポケット標的阻害剤である。既存の TKI とは異なり，ABL001 は ATP 結合部位に作用しないことから既存の TKI に抵抗性の患者に対しても有効性が期待され，かつ ABL001 は ABL キナーゼファミリーを選択的に阻害することから既存の TKI に比べて高い安全性及び忍容性が期待される（1.1.3 項）。

A2301 試験は，前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象に TKI と直接比較した初のランダム化第 III 相試験であり，Week 24 の MMR 率を指標としてボスチニブを対照に ABL001 の有効性を検証した。A2301 試験の主要解析結果から，当該患者集団での ABL001 の有効性を支持するエビデンスが得られ，Day 30 解析結果から ABL001 の有効性の持続が示された。また，X2101 試験の主要解析の結果からも，ABL001 の有効性の補助的エビデンスが得られた。以下に，ABL001 のベネフィットを要約する。

6.2.1 主要なベネフィット

前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者での ABL001 のベネフィット評価では，以下の 3 つを主要なベネフィットとして，主に A2301 試験の主要解析結果を用いて評価した。

- Week 24 の MMR（Week 24 の MMR 率，MMR = BCR-ABL1 比率 0.1% IS 以下）
- BCR-ABL1 ≤ 1% IS［Week 24 の BCR-ABL1 比率が 1%以下（MR2）の被験者の割合］
- 投与継続中の被験者（データカットオフ日時点の投与継続中の被験者の割合）

6.2.2 主要なベネフィットの妥当性

A2301 試験は 2 剤以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象としたが，被験者の 48.1%は 3rd ラインの TKI として，51.9%は 4th ライン以上の TKI として ABL001 又はボスチニブが投与された（2.7.3-Table 3-11）。TKI 治療の later line では，達成され得る奏効レベルと TKI ライン数の間に相関が認められていることから（Figure 4-1，Cortes et al. 2013），異なるレベルの奏効達成を評価することで，さまざまな TKI ライン（3rd～≥ 6th）を含む患者集団から得られたデータを適切に評価できると考えた。

奏効レベルの 1 つとして，MMR を設定した。既存の TKI の 2nd ライン以降での有効性評価試験では，主要評価項目として MCyR が用いられてきたが，近年の試験では有効性の評価項目として MMR が用いられている。これは，MMR は OS や PFS 等の優れた長期転帰との関連が示されており，治療成功を示唆するより適切な代替評価項目として考えられているためである（Shah et al. 2016）。加えて，MMR 達成後の病勢進行は稀である（Hehlmann et al. 2017，Hochhaus et al. 2020）。

もう 1 つの奏効レベルとして，BCR-ABL1 比率 1% IS 以下（MR2）を設定した。BCR-ABL1 比率 1% IS 超又は CCyR 未満の CyR は至適生存には不十分とされている（Hochhaus et al. 2020）が，BCR-ABL1 比率 1% IS 以下（MR2）は CCyR に相当するとされており，MMR と同様に良好な長期転帰との関連が示されている（NCCN 2020）。

また，A2301 試験では，ELN ガイドライン 2013 に基づく治療不成功の定義（2.7.3-Table 1-7）に合致した被験者は治験薬の投与を中止することとしたことから，投与継続中の被験者の割合は薬剤への忍容性だけでなく，薬剤の有効性も反映する。加えて，投与を継続すれば，後により深いレベルの奏効を達成できる可能性もある。

6.2.3 主要なベネフィット（A2301 試験の主要解析）

6.2.3.1 Week 24 の MMR

主要評価項目である Week 24 の MMR 率の主解析の結果，ボスチニブに対する ABL001 の優越性が検証された。Week 24 の MMR 率は ABL001 群で 25.48%，ボスチニブ群で 13.16%，ランダム化層別因子により調整した共通リスク差（95% CI）は 12.24%（2.19%，22.30%）であり，群間で有意な差が認められた（p = 0.029，ランダム化層別因子を用いた層別 CMH カイ二乗検定）。本試験のボスチニブ群の MMR 率はこれまでに報告されている値と同程度であり，多くの前治療を受けている本試験の患者集団で，ボスチニブ群に比べて ABL001 群で約 2 倍高い MMR 率を得られることの臨床的意義は高いと考える（4.2.1.2.1 項）。

また，主要評価項目の補足的解析及び感度分析の結果，ABL001 の治療効果の一貫性及び頑健性が示された。ベースラインの背景因子別の部分集団解析では，ベースラインの CyR 状態，ランダム化された治験薬の TKI ライン（3rd，4th，5th 以上），TKI への治療抵抗性の原因の 1 つである BCR-ABL1 遺伝子変異の有無，及び直近の TKI の投与中止理由も含め，検討したほとんどの部分集団で ABL001 の有効性が認められた。なお，主要評価項目の多変量解析の結果，群間不均衡が認められたベースラインの背景因子の主解析結果への影響は認められなかった（4.2.1.2.2 項～4.2.1.2.5 項）。

主要解析時点で，ABL001 群で MMR は早期に達成され，かつ維持されていた。MMR までの期間の中央値は ABL001 群で 12.7 週間，ボスチニブ群で 14.3 週間であった。MMR を達成した ABL001 群の被験者の多くはデータカットオフ日以前の最終 MR 評価時点で MMR が持続しており，Kaplan-Meier 法で推定した 24 週時点の MMR 持続率（95% CI）は ABL001 群で 95.4%

（82.8%，98.8%），ボスチニブ群で 100%（NE，NE）であった（5.3.5.1-1-A2301 試験-11.3.1.2 項，11.3.1.3 項）。

Week 24 に深い奏効（MR4 以上）を達成した被験者の割合は，ABL001 群（10.8%）でボスチニブ群（5.3%）に比べて高かった。ABL001 群ではこれらのほとんど（8.9%）が MR4.5 であったのに対し，ボスチニブ群では MR4.5 であった被験者は少なかった（1.3%）（4.2.1.3.4 項）。

主要解析で，各評価時点までの MMR 率は ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった。Week 24 までの MMR 率は ABL001 群で 27.39%，ボスチニブ群で 14.47%であった。MMR 達成前の理由を問わない投与中止を競合リスクとした場合の MMR までの期間を，CIF を用いて解析した結果，Week 24 までの累積 MMR 率（95% CI）は，ABL001 群で 25.0%（18.5%，32.1%），ボスチニブ群で 12.0%（5.8%，20.5%）であった（4.2.1.3.1 項，5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.2-12.1 項）。

6.2.3.2 BCR-ABL1 ≤ 1% IS

ベースラインの BCR-ABL1 比率が 1% IS 超であった被験者のうち，Week 24 の BCR-ABL1 比率が 1% IS 以下であった被験者の割合は ABL001 群で 44.37%，ボスチニブ群で 20.83%であった（4.2.1.3.4 項）。BCR-ABL1 比率 1% IS 超又は CCyR 未満の CyR は至適生存には不十分とされており，かつ選択可能な TKI は限られており，同種造血幹細胞移植は死亡リスクを伴うことを踏まえると，被験者の約半数が 4th ライン以上であった本試験で，ボスチニブ群に比べて ABL001 群で BCR-ABL1 比率 1% IS 以下の達成割合が 2 倍高いことの臨床的意義は高いと考える。

6.2.3.3 投与継続中の被験者

主要解析時点で，投与継続中の被験者の割合は ABL001 群（61.8%）でボスチニブ群（28.9%）に比べて約 2 倍高かった（4.2.1.1.1 項）。これはボスチニブに比べて ABL001 の有効性が高く，かつ忍容性も良好であることを示し，さらに，後に MMR を達成する可能性もあることを示唆する。

また，主要解析時点で，治療不成功となるリスクは ABL001 群でボスチニブ群に比べて 50%低く［ボスチニブ群に対する ABL001 群の TTF のハザード比（95% CI）は 0.5（0.3，0.7），p<0.0001］，Kaplan-Meier 法で推定した TTF の中央値は，ABL001 群で 16.6 ヵ月，ボスチニブ群で 5.6 ヵ月であった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Figure 14.2-3.1）。

6.2.4 有効性の持続（A2301 試験の Day 30 解析）

A2301 試験の Day 30 解析の結果，主要解析で認められた ABL001 の有効性の持続が示された。Week 24 の MMR 率と同様に，Week 48 の MMR 率は ABL001 群（29.30%）でボスチニブ群（13.16%）に比べて約 2 倍高く，検討したベースラインの背景因子によらず ABL001 の有効性が示された（4.2.1.3.1 項）。また，ABL001 群の Kaplan-Meier 法で推定した 48 週時点の MMR 持続率（95% CI）は 96.1%（85.4%，99.0%）と高かった（4.2.1.3.3 項）。ベースラインの BCR-ABL1 比率が 1% IS 超であった被験者のうち，Week 48 の BCR-ABL1 比率が 1% IS 以下であった被験者

の割合も，Week 24 と同様に ABL001 群（42.25%）でボスチニブ群（19.44%）に比べて約 2 倍高かった（4.2.1.3.4 項）。さらに，Day 30 解析時点で，投与継続中の被験者の割合は ABL001 群（56.7%）でボスチニブ群（22.4%）に比べて高く，ABL001 の有効性と忍容性の持続が示された（4.2.1.1.1 項）。

6.2.5 有効性の補助的エビデンス（X2101 試験）

X2101 試験の主要解析での追跡期間は長く，前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者での ABL001 の有効性のエビデンスが得られた。主要解析までに 86 名中 50 名（58.1%）が MMR を達成し，1 日投与量が 40 mg 以上のコホート及び TKI ラインによらず臨床的に意味のある MMR 率が認められ，その持続も示された。Week 24 の MMR 率及び Week 24 までの MMR 率はいずれも 23.3%であり，A2301 試験の結果と同様であった（4.2.2.2 項）。

6.2.6 日本人での有効性

A2301 試験の主要解析及び Day 30 解析，並びに X2101 試験の主要解析で，日本人部分集団でも全体集団と同様に ABL001 の有効性が示された。A2301 試験の日本人部分集団で，ABL001 群の Week 24 の MMR 率は 30.77%であり，全体集団（25.48%）の結果と類似した結果が得られた。また，ABL001 群の Week48 の MMR 率は 38.46%であり，MMR を達成した被験者はいずれも Day 30 解析のデータカットオフ日以前の最終 MR 評価時点で MMR が持続していた（4.3.1.3 項，4.3.1.4.1 項，4.3.1.4.3 項）。X2101 試験でも，スクリーニングで非 MMR かつ評価可能な RQ-PCR データを有した 5 名全員が MMR を達成し，主要解析のデータカットオフ日以前の最終 MR 評価時点で MMR が持続していた（2.7.3-3.3.1.2.4 項）。

6.2.7 未評価のベネフィット

A2301 試験の Day 30 解析時点で，ランダム化からデータカットオフ日までの期間の中央値は 22.3 ヵ月であった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-10.1）。Day 30 解析では，MMR データは Week 48 までを主に評価しており，PFS 及び OS のデータは mature でなかった。Week 48 より後の MMR データ，PFS，及び OS は，今後予定されている解析にて評価予定である。なお，X2101 試験の主要解析で，1 日投与量 40 mg 以上の ABL001 投与により MMR 率の持続が示されている（4.2.2.2.4 項）。

6.3 リスク

前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者に対する ABL001 の安全性は，A2301 試験で治験薬が投与された 232 名（ABL001 群 156 名，ボスチニブ群 76 名）の主要解析で得られたデータを中心に評価した。さらに，ABL001 の申請用法・用量及び ABL001 単剤療法時の安全性データを包括的に評価する目的で併合した A2301 試験と X2101 試験 Arm 1 との併合データで，ABL001 の安全性評価を補完した。

A2301 試験で，前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者に対して ABL001 は管理可能かつ許容可能な安全性プロファイルを示した。治験薬の曝露期間の中央値は，ABL001 群（43.4 週）でボスチニブ群（29.2 週）に比べて長かった。ABL001 を申請用法・用量の 40 mg BID で投与した結果，死亡に至った重篤な有害事象は，ABL001 群で 2 名，ボスチニブ群で 1 名に発現し，ABL001 群の死亡はいずれも治験薬との関連なしと判断された。また，有害事象，副作用，重篤な有害事象，休薬又は減量を要した有害事象の発現率（全 Grade，Grade 3 以上）は，いずれも ABL001 群でボスチニブ群に比べて低く，投与中止に至った有害事象の発現率は，ABL001 群（5.8%）でボスチニブ群（21.1%）の約 1/4 であった。このことから，ABL001 の忍容性及び安全性プロファイルはボスチニブに比べて良好であることが示された。また，併合データの結果からも A2301 試験で確認された安全性プロファイルに影響を及ぼすような新たな懸念はみられていない。A2301 試験の日本人被験者（16 名）で，全体集団と比較して特有の傾向はみられず，日本人でも同様に ABL001 の安全性が示された。また，X2101 試験で ABL001 単剤療法が投与された日本人被験者［9 名，Arm 1：8 名（CML-CP 6 名，CML-AP 2 名），Arm 5：1 名（CML-BP）］でも，開始用法・用量にかかわらず懸念される安全上の問題は認められていない。

米国の Day 30 update report 用に実施した Day 30 解析の結果，主要解析と比較して ABL001 の安全プロファイルを変更するような新たな安全性所見は認められず，リスクが高まる傾向も認められていない（5.7 項）。

ABL001 の非臨床所見及び臨床的重要性から以下のリスクを特定した。臨床的重要性は，重篤度，A2301 試験でボスチニブと比較した発現頻度，並びに臨床開発中に確認された各リスクの可逆性及び忍容性から判断した。以下で特定したリスクのうち，ABL001 の EU-RMP version 1.0 では，骨髄抑制，膵毒性，QT 延長が「重要な特定されたリスク」として，肝毒性が「重要な潜在的リスク」として規定されている。

骨髄抑制：

TKI 投与中の骨髄抑制に関連する事象の発現は非常に一般的であり，これらの事象は白血病クローンの抑制と非白血病性の造血の阻害との複合によるものと考えられる。「骨髄抑制」は，他の TKI 投与で予測されるように ABL001 投与でも高頻度に認められ，全 Grade で 37.2%，Grade 3 以上で 26.3%の被験者に発現した。その発現率はボスチニブ群と同程度であった（Figure 6-1）。Grade 4 の事象の発現率は ABL001 群で高く（ABL001 群 15.4%，ボスチニブ群 5.3%，以下同順），主に血小板減少症（10.3%，2.6%），好中球減少症（7.1%，1.3%）によるものであった。ABL001 群の重篤な有害事象の発現率は低く（1.3%，1.3%），死亡に至った事象はなく，投与中止に至った事象の発現率も低かった（3.8%，5.3%）。ABL001 群の「骨髄抑制」はほとんどが消失又は軽快しており，治験薬の休薬及び加療により管理可能であった（5.3.1 項）。

添付文書案では，骨髄抑制の徴候及び症状について患者の状態を十分に観察するため，投与開始 3 ヵ月間は 2 週間に 1 回，その後は月 1 回又は患者の状態に応じて血液検査を行うよう注意喚起する。

膵毒性：

ABL001 の膵毒性発現メカニズムは十分に解明されていない。ABL001 群の「膵毒性」はアミラーゼ増加及びリパーゼ増加であり，臨床イベントの発現はなかった。「膵毒性」は全 Grade で 8.3%，Grade 3 以上で 3.8%の被験者に発現し，その発現率はボスチニブ群と同程度であった（Figure 6-1）。また，重篤な有害事象の発現はなく，投与中止に至った事象はアミラーゼ増加の 1 名（0.6%）であった。ABL001 群の「膵毒性」はほとんどが消失又は軽快しており，治験薬の休薬により加療を要することなく管理可能であった（5.3.2 項）。

添付文書案では，膵毒性の徴候及び症状について患者の状態を十分に観察するため，投与開始前及び投与中は月 1 回，また，患者の状態に応じて血清リパーゼ及び血清アミラーゼを測定するよう注意喚起する。

QT 延長：

「QT 延長」は 4 名（2.6%）に発現し，その発現率は低く，ボスチニブ群と同程度であった（Figure 6-1）。「QT 延長」として，心電図 QT 延長（2 名），失神，心室性頻脈（各 1 名）の事象がみられ，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現はなかった。2 名に発現した心電図 QT 延長は，いずれも Week 1 Day 1 の治験薬初回投与 2 時間後に発現しており，治験薬との関連ありと判断された。うち 1 名（Grade 3）は，ベースラインから 60 ms 超かつ 500 ms 超の QTcF の延長が認められた。本被験者は Day 2 に治験薬を休薬し，Day 4 に回復した後，20 mg BID へ減量して投与再開した。Day 2 以降，治験薬投与期間中に QTcF 500 ms 超の延長は認められず，480 ms 未満で推移している。心電図 QT 延長が発現した 2 名に，関連する臨床症状は認められていない（5.3.3 項）。また，曝露-QTcF 解析の結果から申請用法・用量である 40 mg BID は QTc 延長に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示されている（2.7.2-3.5.1.3 項）。

添付文書案では，患者の状態を十分に観察するため，投与開始前及び投与中は，必要に応じて心電図検査をすること，また，必要に応じて電解質を補正するよう注意喚起する。加えて，QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤を併用する際には，患者の状態を慎重に観察するよう注意喚起する。

肝毒性：

「肝毒性」は全 Grade で 8.3%，Grade 3 以上で 0.6%の被験者に発現し，その発現率はボスチニブ群に比べて低かった（Figure 6-1）。ABL001 群の「肝毒性」は，ほとんどの事象が Grade 1 又は Grade 2 であり，いずれも消失又は軽快しており，重篤な事象又は投与中止に至った事象の発

現もなく，臨床的に重要ではないと判断された。一方，ボスチニブ群では Grade 3 の事象が 17.1%の被験者に，投与中止に至った事象は 5.3%の被験者に発現し，未回復が 14.5%の被験者に認められた（5.3.4 項）。ABL001 群の「肝毒性」は治験薬の休薬及び加療により管理可能であった。

過敏症：

「過敏症」は全 Grade で 17.9%，Grade 3 以上で 0.6%の被験者に発現し，その発現率はボスチニブ群に比べて低かった（Figure 6-1）。ABL001 群の「過敏症」は，ほとんどの事象が Grade 1 又は Grade 2 であり，消失しており，重篤な事象又は投与中止に至った事象の発現はなかった。「過敏症」は治験薬の休薬をほとんど要することなく，適宜加療することで管理可能であり，通常の診療ガイドラインに従った管理が有効であることが示された（5.3.5 項）。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

ABL001 の効能又は効果（案），用法及び用量（案）は，以下のとおり設定した。これらの設定根拠は[1.8.2]に示した。

添付文書（案）

効能又は効果	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病
用法及び用量	通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40mg を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

総合的なベネフィットとリスク

CML 治療の主体は TKI 療法であり，現在 5 剤の TKI が承認されているものの，前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者では選択可能な TKI は限られており，有効性及び安全性が十分ではなく，三次治療は標準治療も確立していない。したがって，これらの患者集団では，強力な抗腫瘍効果により病勢をコントロールでき，かつ忍容性に優れた，投与継続可能な薬剤が求められている。ABL001 は新規作用機序を有する強力かつ経口投与可能な BCR-ABL ミリストイル結合ポケット標的阻害剤であり，既存の TKI とは異なり ATP 結合部位に作用しないことから既存の TKI に抵抗性の患者に対しても有効性が期待され，かつ ABL キナーゼファミリーを選択的に阻害することから既存の TKI に比べて高い安全性及び忍容性が期待される。

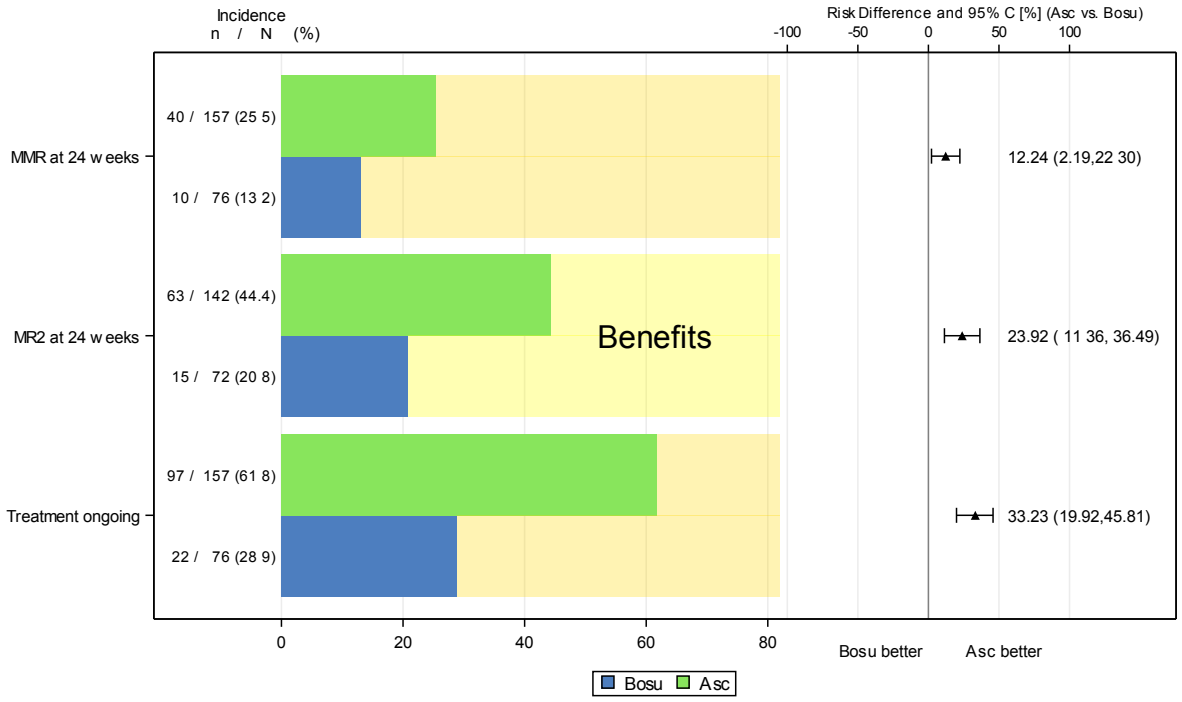
A2301 試験の主要解析の結果，多くの前治療を受けている本試験の患者集団で，主要なベネフィットである Week 24 の MMR 率，Week 24 の BCR-ABL1 比率が 1%以下の被験者の割合，及び投与継続中の被験者の割合がいずれもボスチニブ投与に比べて ABL001 投与で約 2 倍高いこと（Figure 6-1），ベースラインの CyR 状態及び治験薬の TKI ライン等の強い奏効予測因子も含めて，検討したほとんどの部分集団で ABL001 の有効性が認められたことの臨床的意義は高いと考

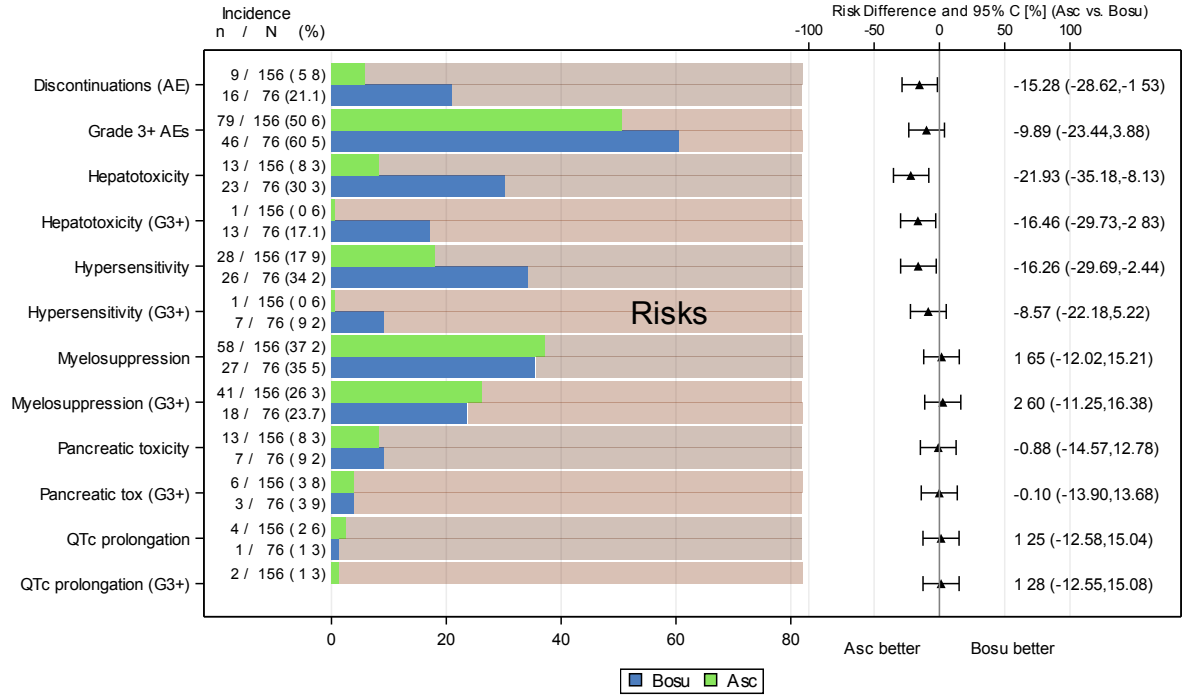
える。また，A2301 試験の Day 30 解析の結果から ABL001 の有効性の持続が示され，X2101 試験の主要解析結果からも ABL001 の有効性が示された。

A2301 試験での全有害事象，Grade 3 以上の有害事象，投与中止に至った有害事象，治験薬の休薬又は減量を要した有害事象の発現率は ABL001 でボスチニブに比べて低く，ABL001 の安全性プロファイルはボスチニブに比べて良好であった。ほとんどの有害事象は忍容可能で，事前に治験実施計画書で規定した用量調節の基準に従い管理可能であった。安全性併合データからも長期投与時にも忍容可能な ABL001 の安全性プロファイルが示され，Day 30 解析の結果から主要解析と比較して ABL001 の安全プロファイルを変更するような新たな所見は認められず，リスクが高まる傾向は認められていない。

日本人でも全体集団と同様に ABL001 の有効性が示され，日本人特有の安全性の懸念は認められていない。

Figure 6-1　2 剤以上の TKI による前治療を受けた CML-CP でのベネフィット・リスクプロット（ABL001 群 vs. ボスチニブ群）





Source: 5.3.5.3-3-SCS Appendix 1-Figure 1.4-1
MR2 = BCR-ABL1 ≤ 1% IS

以上より，前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者で，ABL001 の期待されるベネフィットはリスクを上回ると考えられた。

7 参考文献

[Apperley JF (2015)] Chronic myeloid leukaemia. Lancet; 385(9976):1447-59.

[Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. (2013)] European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood; 122(6):872-84.

[Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. (2016)] Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. J Clin Oncol; 34(24):2851-7.

[Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. (2012)] Decreasing trend in mortality of chronic myelogenous leukemia patients after introduction of imatinib in Japan and the U.S. Oncologist; 17(12):1547-50.

[Chopade P and Akard LP (2018)] Improving Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia Over Time in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors. Clin Lymphoma Myeloma Leuk; 18(11):710-23.

[Cortes J and Kantarjian H (2016)] Chronic myeloid leukemia: sequencing of TKI therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program; 2016(1):164-9.

[Cortes JE, Lomaia E, Turkina A, et al. (2020)] Interim analysis (IA) of OPTIC: A dose-ranging study of three ponatinib (PON) starting doses. J Clin Oncol; 38(15_suppl):7502.

[Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. (2013)] A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med; 369(19):1783-96.

[Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. (2016)] Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol; 34(20):2333-40.

[Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. (2018)] Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood; 132(4):393-404.

[Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. (2006)] Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med; 355(23):2408-17.

[redacted]

[FDA 相談議事録 (2016)] Memorandum of meeting minutes (meeting type: B, end of Phase 2/Pre-Phase3), October 20, 2016, IND 119257, ABL001.

[Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, et al. (2018)] Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase I/II study. Haematologica; 103(8):1298-307.

[Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. (2013)] Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. Leukemia; 27(1):107-12.

[Hehlmann R, Lauseker M, Saußele S, et al. (2017)] Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. Leukemia; 31(11):2398-406.

[Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. (2016)] Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia; 30(5):1044-54.

[Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. (2017)] Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol; 28(suppl_4):iv41-51.

[Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. (2020)] European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia; 34(4):966-84.

[Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (2020)] SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020. (Internet) Available from: <https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/> (Accessed 7 July 2021).

[Iclusing (2020)] Iclusig (ponatinib) US Prescribing Information. Revised 12/2020.

[Jabbour E and Kantarjian H (2018)] Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol; 93(3):442-59.

[Jabbour EJ, Cortes JE, Kantarjian HM (2013)] Resistance to tyrosine kinase inhibition therapy for chronic myelogenous leukemia: a clinical perspective and emerging treatment options. Clin Lymphoma Myeloma Leuk; 13(5):515-29.

[Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, et al. (2017)] Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. Cancer; 123(22):4391-402.

[Kantar Health (2020)] Treatment Architecture: Japan-Leukemia, Chronic Myelogenous. CancerMPact® Japan, 2020, October 2020.

[Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. (2012)] Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. Blood; 119(15):3403-12.

[Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW (2020)] The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. Leuk Res; 98:106458.

[Mauro MJ, Talpaz M, Radich JP (2013)] Sequential therapy in chronic myelogenous leukemia: where do emerging therapies fit within current treatment regimens? Clin Adv Hematol Oncol; 11(11 Suppl 17):1-15.

[NCCN (2020)] NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Chronic myeloid leukemia. Version 2.2021 - August 28, 2020.

[Pfirrmann M, Hochhaus A, Lauseker M, et al. (2011)] Recommendations to meet statistical challenges arising from endpoints beyond overall survival in clinical trials on chronic myeloid leukemia. Leukemia; 25(9):1433-8.

[Ross DM, Branford S, Moore S, et al. (2006)] Limited clinical value of regular bone marrow cytogenetic analysis in imatinib-treated chronic phase CML patients monitored by RQ-PCR for BCR-ABL. Leukemia; 20(4):664-70.

[Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, et al. (2014)] Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. Blood; 123(15):2317-24.

[Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, et al. (2016)] Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. Am J Hematol; 91(9):869-74.

[Soverini S, Branford S, Nicolini FE, et al. (2014)] Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. Leuk Res; 38(1):10-20.

[Soverini S, De Benedittis C, Mancini M, et al. (2016)] Best Practices in Chronic Myeloid Leukemia Monitoring and Management. Oncologist; 21(5):626-33.

[Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, et al. (2017)] The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. Nature; 543(7647):733-7.

厚生労働省 (2019) 平成 29 年患者調査; 閲覧第 95 表 総患者数，疾病基本分類別. (Internet) Available from: <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003315902> (Accessed 7 July 2021) (available upon request)

国立がん研究センターがん対策情報センター (2021) 慢性骨髄性白血病. (Internet) Available from: <https://ganjoho.jp/public/cancer/CML/index.html> (Accessed 7 July 2021) (available upon request)

日本血液学会 (2020) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補訂版，第 2 版補訂版; 東京:金原出版. (available upon request)