2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

目次 2
表一覧 2
図一覧 3
略号一覧 4
1 背景及び概観 5
1.1 製剤開発の経緯 5
1.2 生物薬剤学試験の概観 5
1.2.1 *In vitro* 試験 5
1.2.2 *In vivo* 試験 5
1.3 分析方法 6
1.3.1 分析法 A，B，及び C の概要 7
1.3.2 アシミニブの安定性 8
2 個々の試験結果の要約 8
2.1 *In vitro* 溶出試験 9
2.2 健康被験者における試験 9
2.2.1 CSF カプセル（[redacted]）と FCT（塩酸塩及び[redacted]）の相対的 BA 並びにアシミニブの食事の影響（A2101 試験） 9
2.2.2 CSF カプセルに対する FMI FCT の相対的 BA（A2104 試験） 10
2.2.3 FMI FCT での食事の影響（E2101 試験） 11
3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
3.1 バイオアベイラビリティ 12
3.1.1 絶対的 BA 12
3.1.2 FCT と CSF カプセルの相対的 BA 12
3.2 個体間及び個体内変動 13
3.3 *In vitro*／*in vivo* の相関 14
3.4 食事の影響 14
4 付　録 16

表一覧

Table 1-1 臨床試験において使用した製剤一覧 5
Table 1-2 臨床試験において使用した分析法一覧 7
Table 2-1 生物薬剤学に関する試験一覧 8
Table 3-1 A2101 試験及び A2104 試験の主要 PK パラメータの統計解析（空腹時投与） 13
Table 3-2 アシミニブの主要 PK パラメータにおける個体間及び個体内変動 13

Table 3-3 E2101 試験及び A2101 試験での食事の影響評価におけるアシミニブの PK パラメータ統計解析 15
Table 4-1 A2101 試験での主な PK パラメータ 17
Table 4-2 A2104 試験での主な PK パラメータ 19
Table 4-3 E2101 試験での主な PK パラメータ 20

図一覧

Figure 2-1 血漿中アシミニブ濃度-時間推移［幾何平均値及び算術平均値（SD）］［FMI FCT（塩酸塩）対 CSF カプセル（[redacted]），A2104 試験］ 10
Figure 2-2 血漿中アシミニブ濃度-時間推移［幾何平均値及び算術平均値（SD）］（E2101 試験） 11

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）
ABL	Abelson proto-oncogene	-
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the drug concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
AUCinf	area under the drug concentration-time curve (time 0 to infinity)	0 時間から無限大時間までの AUC
AUClast	area under the drug concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	0 時間から最終定量可能時点までの AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCR	breakpoint cluster region gene	-
BCR-ABL	BCR-ABL fusion gene	-
BCS	biopharmaceutics classification system	生物薬剤学分類システム
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug concentration	最高薬物濃度
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
CSF	clinical service form	開発初期の臨床試験製剤
CV	coefficient of variation	変動係数
FCT	film-coated tablet	フィルムコーティング製剤
FMI	final market image	市販予定製剤
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ISR	incurred sample reproducibility	-
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
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
Ph+ALL	Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia	フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QC	quality control	-
SD	standard deviation	標準偏差
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
Tmax	time to reach the maximum drug concentration following drug administration	最高薬物濃度到達時間

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

アシミニブは，新規作用機序を有する強力かつ経口投与可能な BCR-ABL 阻害薬で，CML 及び Ph+ALL の治療薬として開発を進めている。

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，アシミニブ[redacted]又は塩酸塩を用いた 2 種のフィルムコーティング製剤（FCT）に続き，さらに改良した 20 mg 及び 40 mg の FCT 市販予定製剤［FMI FCT（塩酸塩）］を開発し，A2301 試験で使用し，アシミニブの有効性及び良好な安全性プロファイルが示された。

各臨床試験で使用した製剤を Table 1-1 に示す。最初の相対的 BA 試験（A2101 試験）で CSF カプセル（[redacted]），FCT（[redacted]及び塩酸塩）を使用し，次の相対的 BA 試験（A2104 試験）では，CSF カプセル（[redacted]）及び FMI FCT を使用した。

Table 1-1 臨床試験において使用した製剤一覧

製剤	試験番号
CSF カプセル（[redacted]）	A2101，A2104，X2101
FCT（[redacted]）	A2101
FCT（塩酸塩）	A2101，X2101
FMI FCT（塩酸塩）	X2101，E2101，A2103，A2104，A2105，A2106，A2107，A2301，A1101
粉末（塩酸塩）	A2102

A2101 試験は，CSF カプセル（[redacted]）と FCT（塩酸塩）及び FCT（[redacted]）の比較をする相対的 BA 試験であり，A2104 試験は CSF カプセル（[redacted]）と FMI FCT（塩酸塩）を比較する相対的 BA 試験であった。

1.2 生物薬剤学試験の概観

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 BCS クラス II の化合物に分類される。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。以下にアシミニブの生物薬剤学的特性を示す。

1.2.1 *In vitro* 試験

In vitro 試験については，「2.3.P　製剤」に記載した。

1.2.2 *In vivo* 試験

健康被験者を対象とした生物薬剤学試験として，A2101 試験，A2104 試験，及び E2101 試験を実施し，製剤の相対的 BA 及び食事の影響を評価した。

開発で使用したすべての製剤で，空腹時投与の Tmax の中央値は 2～3 時間であった。FCT（塩酸塩及び[redacted]）及び FMI FCT（塩酸塩）を低脂肪食摂取後に投与した場合，Tmax の中央値は 2～3 時間であり，高脂肪食摂取後投与では，Tmax の中央値は 4～5 時間であった（A2101 試験及び E2101 試験）。

CSF カプセル（[redacted]）と FCT（塩酸塩）では，アシミニブの AUC 及び Cmax は同程度であったが，FCT（[redacted]）では，AUC 及び Cmax とも CSF カプセル（[redacted]）と比較して約 20%高かった（A2101 試験）。CSF カプセル（[redacted]）と FMI FCT（塩酸塩）では，アシミニブ曝露量は同程度であったことから，CSF カプセル（[redacted]）から FMI FCT（塩酸塩）への製剤変更に用量調節は不要であることが示された（A2104 試験）。

低脂肪食及び高脂肪食の摂取後のアシミニブ投与において，空腹時投与に比べ曝露量の減少が認められ，低脂肪食及び高脂肪食摂取後のアシミニブの AUC はそれぞれ約 30%及び約 62%，Cmax はそれぞれ約 35%及び約 68%減少した（E2101 試験）。

また，A1101 試験では，健康被験者を対象として，アシミニブ単回投与時の PK に対する制酸剤の影響を評価した。FMI FCT（塩酸塩）を投与したときのアシミニブの曝露量は，胃内 pH が上昇しても影響を受けないことが示された。

健康被験者を対象としたこれらの生物薬剤学試験では，アシミニブの PK パラメータの個体間変動及び個体内変動は低度から中程度であった。

1.3 分析方法

ヒト血漿中のアシミニブの定量は，バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて行った。臨床試験において使用した分析法一覧を Table 1-2 に示す。初期法（A 法：5.3.1.4-1 DMPK R1300134d-02）はノバルティスにおいて開発され，A2102 試験及び X2101 試験の第 1 パートでの定量分析に用いた。この分析法は外部委託業者（[redacted]）に移管され（B 法：5.3.1.4-2 DMPK R1500058-02），A1101 試験，A2101 試験，A2103 試験，及び A2104 試験の定量分析に用いた。その後，分析法は別の外部委託業者（[redacted]）に移管され（C 法：5.3.1.4-3 DMPK R1701209-02），A2105 試験，A2106 試験，A2107 試験，A2301 試験，E2101 試験，及び X2101 試験の第 2 パートでの定量分析に用いた。

LLOQ は 1.00 ng/mL であり，ヒト血漿中では，室温で少なくとも 24 時間，−15°C 以下及び −60°C 以下での凍結融解 5 回，−15°C 以下での保存 188 日間，及び−60°C 以下での保存 1191 日間における安定性が確認された。各分析法の簡潔な要約を以下に示す。なお，ISR の評価は，A1101 試験，A2101 試験，A2102 試験，A2103 試験，A2104 試験，A2105 試験，A2106 試験，A2107 試験，A2301 試験，X2101 試験，及び E2101 試験の 20 検体以上，又はそれぞれの試験の約 10%の検体を用いて実施し，これらの試験で許容基準を満たした。

1.3.1 分析法 A，B，及び C の概要

ヒト血漿 25 µL 又は 50 µL を用いて，LLOQ 1.00 ng/mL（遊離塩基で表示）及び定量範囲 1.00～5000 ng/mL のバリデートされた LC-MS/MS 法により，ヒト血漿中アシミニブ濃度を測定した。

除蛋白法を用いてヒト血漿試料から測定対象（アシミニブ）を抽出した。抽出後，上清を直接注入，あるいは蒸発乾固し，0.1%ギ酸含有 20.0%アセトニトリルで再溶解した後，逆相 HPLC により MAC-MOD ACE C8 カラム（粒子径 5 µm，50×2.1 mm）で 0.1%ギ酸含有水（移動相 A）及び 0.1%ギ酸含有アセトニトリル（移動相 B）を用いて勾配溶出し分析した。

- A 法（ノバルティスで使用）

この分析法の日間の真度及び精度は，バリデーション中の 3 日間に得られた QC 試料の平均真度及び精度で評価した。LLOQ の真度は 5.0%であり，精度は 8.0%であった。LLOQ を上回る濃度での真度は−2.0%～5.3%であり，精度は 2.8%～6.2%であった。分析者及び機器のクロスバリデーションを含む種々のクロスバリデーションを 20[redacted] 年 [redacted] 月以前に実施し，いずれも判定基準を満たした。アシミニブの分析法バリデーション及びクロスバリデーションの結果のすべての詳細は，分析法バリデーション報告書（5.3.1.4-1 DMPK R1300134d-02）に要約する。

- B 法（[redacted]で使用）

この分析法の日間の真度及び精度は，バリデーション中の 3 日間に得られた QC 試料の平均真度及び精度で評価した。LLOQ の真度は−1.9%であり，精度は 6.4%であった。LLOQ を上回る濃度での真度は 1.3%～2.0%であり，精度は 2.4%～6.1%であった。ノバルティスと [redacted] の 2 つの施設間のクロスチェックは分析済みの 26 検体を用いて行い，結果は判定基準を満たした。アシミニブの分析法バリデーション及びクロスチェックの結果のすべての詳細は，分析法バリデーション報告書（5.3.1.4-2 DMPK R1500058-02）に要約する。

- C 法 [redacted]で使用）

この分析法の日間の真度及び精度は，バリデーション中の 3 日間に得られた QC 試料の平均真度及び精度で評価した。LLOQ の真度は 8.0%であり，精度は 14.9%であった。LLOQ を上回る濃度での真度は−5.0%～1.0%であり，精度は 2.5%～10.4%であった。ノバルティスと [redacted] の 2 つの施設間のクロスチェックは分析済みの 30 検体を用いて行い，結果は判定基準を満たした。アシミニブの分析法バリデーション及びクロスチェックの結果のすべての詳細は，分析法バリデーション報告書（5.3.1.4-3 DMPK R1701209-02）に要約する。

Table 1-2 臨床試験において使用した分析法一覧

測定対象物質	マトリックス	分析法 ID	添付資料番号	試験番号	DMPK 報告書番号
アシミニブ	血漿	A	5.3.1.4-1 DMPK R1300134d-02	A2102，X2101 の第 1 パート	DMPK RCABL001A2102-01 DMPK RCABL001X2101-02
アシミニブ	血漿	B	5.3.1.4-2	A1101，A2101，	DMPK RCABL001A1101-01

測定対象物質	マトリックス	分析法 ID	添付資料番号	試験番号	DMPK 報告書番号
			DMPK R1500058-02	A2103，A2104	DMPK RCABL001A2101 DMPK RCABL001A2103 DMPK RCABL001A2104
アシミニブ	血漿	C	5.3.1.4-3 DMPK R1701209-02	A2105，A2106，A2107，A2301，E2101，X2101 の第 2 パート	DMPK RCABL001A2105 DMPK RCABL001A2106-01 DMPK RCABL001A2107a DMPK RCABL001A2301-int-02 DMPK RCABL001E2101-01 DMPK RCABL001X2101a-int-01

1.3.2 アシミニブの安定性

ヒト血漿中アシミニブは，室温で少なくとも 24 時間，−15°C 以下及び−60°C 以下での凍結融解 5 回，−15°C 以下での保存 188 日間，及び−60°C 以下での保存 1191 日間における安定性が確認されている。96 ウェルアッセイプレート中のヒト血漿試料抽出液中アシミニブは，設定温度 4°C のオートサンプラーでは少なくとも 156 時間，設定温度 10°C のオートサンプラーでは少なくとも 7 日間安定であった。オートサンプラーバイアル中でのヒト血漿試料抽出液中アシミニブは，5 ± 3°C 設定のオートサンプラー中では少なくとも 109 時間，室温では少なくとも 3 時間安定であった。アシミニブはヒト全血中において，室温で少なくとも 2 時間安定であることが示された。

2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学に関する試験一覧表を Table 2-1 に示す。

Table 2-1 生物薬剤学に関する試験一覧

試験番号	試験の目的	試験の内容	対象被験者	添付資料番号
A2101	相対的 BA（CSF カプセルと 2 種の FCT の比較）及び食事の影響	単施設，2 群，ランダム化，非盲検，クロスオーバー試験 アシミニブ：40 mg を単回投与	外国人 健康被験者（45 名）	5.3.1.2-1
A2104	相対的 BA（CSF カプセルと FMI FCT の比較）	単施設，ランダム化，非盲検，クロスオーバー試験 アシミニブ：40 mg を単回投与	外国人 健康被験者（20 名）	5.3.1.2-2
E2101	イマチニブとの DDI 及び FMI FCT におけ	単施設，2 群，非盲検試験 [1 群]	外国人 健康被験者	5.3.1.1-1

試験番号	試験の目的	試験の内容	対象被験者	添付資料番号
	る食事の影響	アシミニブ：40 mg を単回投与（Day 1 及び Day 9），イマチニブ：400 mg を QD 反復投与 [2 群] アシミニブ：40 mg を異なる食事条件で単回投与（Day 1，Day 8，及び Day 15），クロスオーバー	（23 名及び 24 名）	

2.1 *In vitro* 溶出試験

FMI FCT 20 mg 錠及び 40 mg 錠の間の処方変更水準は，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日，薬生薬審発 0319 第 1 号）に従うと [redacted] 水準であり，同ガイドラインに従って両剤の溶出挙動の同等性を判定した。その結果，両剤の溶出挙動は試験したすべての条件で判定基準に適合したことから，両剤は生物学的に同等であると判断した （2.3.P.2　製剤開発の経緯）。

2.2 健康被験者における試験

BA 及び食事の影響に関する各試験の結果の要約を以下に示す。

2.2.1 CSF カプセル（[redacted]）と FCT（塩酸塩及び[redacted]）の相対的 BA 並びにアシミニブの食事の影響（A2101 試験）

健康被験者を対象として，CSF カプセル及び 2 種類の FCT（塩酸塩及び[redacted]）の相対的 BA 並びに食事の影響を評価した。主な PK パラメータの要約を Table 4-1 に示した。空腹時投与ではいずれの製剤も Tmax の中央値は 2～3 時間であった。

空腹時投与における FCT（塩酸塩）と CSF カプセルの比較

FCT（塩酸塩）の曝露量は CSF カプセルと比較して 11%～12%高かった。AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比は，それぞれ 1.12，1.12，及び 1.11 であった（Table 3-1）。

空腹時投与における FCT（[redacted]）と CSF カプセルとの比較

FCT（[redacted]）の曝露量は CSF カプセルと比較して 18%～22%高かった。AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比は，それぞれ 1.18，1.18，及び 1.22 であった（Table 3-1）。

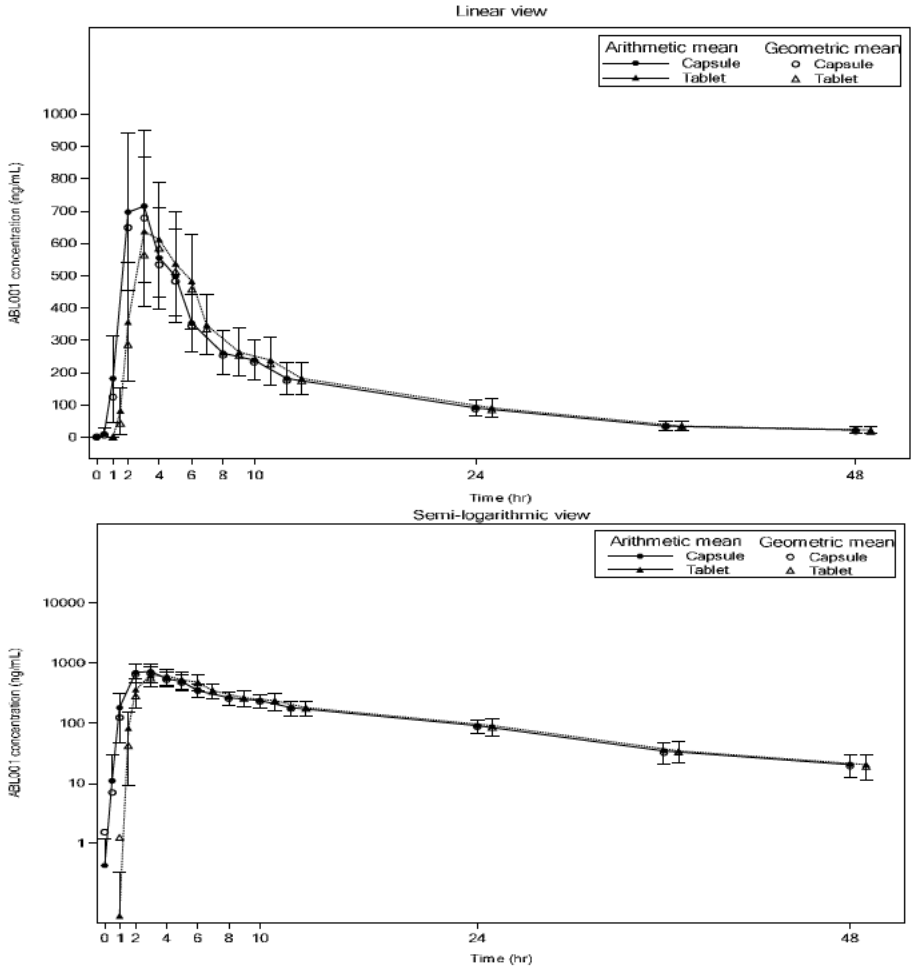
食事による曝露量の減少は，FCT（塩酸塩）及び FCT（[redacted]）のいずれにおいても認められた。AUC 及び Cmax は，いずれの製剤においても低脂肪食摂取で 29%～36%，高脂肪食摂取で 63%～71%減少した（Table 3-3）。

2.2.2 CSF カプセルに対する FMI FCT の相対的 BA（A2104 試験）

健康被験者を対象として，空腹時に経口投与した CSF カプセルと FMI FCT の相対的 BA を評価した。主な PK パラメータの要約を Table 4-2 に示した。

空腹時に FMI FCT 又は CSF カプセルのいずれかを投与したときの血漿中濃度-時間推移から，アシミニブの吸収の速度及び程度は両製剤で同程度と考えられた（Figure 2-1）。Tmax の中央値は，FMI FCT で 2 時間，CSF カプセルで 3 時間であった（A2104 試験-Table 11-5）。FMI FCT の BA は CSF カプセルと同程度であり，CSF カプセルに対する FMI FCT の幾何平均値の比は AUClast が 1.00，AUCinf が 1.01，及び Cmax が 0.909 であった。したがって，CSF カプセル（[redacted]）から FMI FCT（塩酸塩）への製剤変更に用量調節は不要であることが示された。

Figure 2-1 血漿中アシミニブ濃度-時間推移［幾何平均値及び算術平均値（SD）］［FMI FCT（塩酸塩）対 CSF カプセル（[redacted]），A2104 試験］



Source: 5.3.1.2-2-A2104 試験-Figure 11-1
個別値 0 は幾何平均値の計算から除外した。

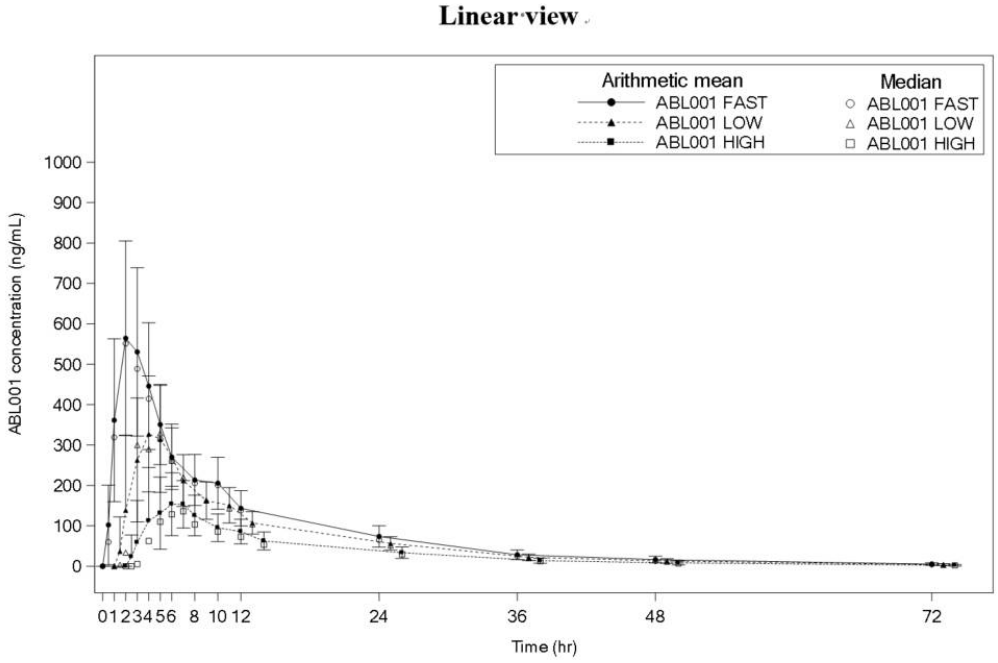
2.2.3 FMI FCT での食事の影響（E2101 試験）

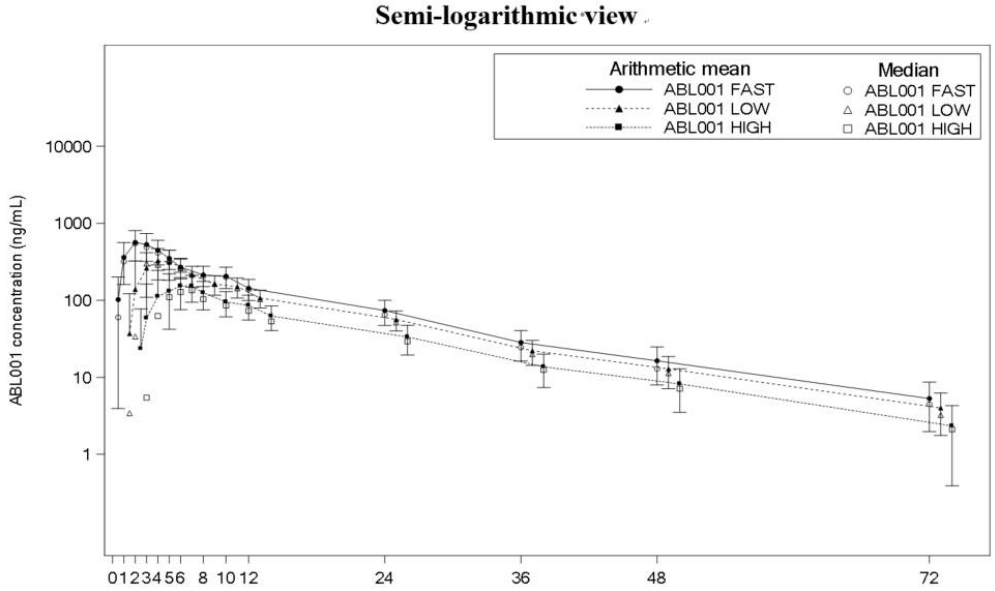
健康被験者を対象として，FMI FCT 単回経口投与時の BA に対する食事の影響を評価した。主な PK パラメータの要約を Table 4-3 に示した。

血漿中アシミニブ濃度-時間推移から，食事の影響として脂肪含量の増加に伴うアシミニブの曝露量の減少が認められ，Tmax の中央値は空腹時投与では 2 時間であったのに対し，低脂肪食摂取後投与では 3 時間及び高脂肪食摂取後投与では 4 時間となった（Figure 2-2）。

- 幾何平均値の比（低脂肪食摂取後投与／空腹時投与）は，AUCinf が 0.700，AUClast が 0.700，及び Cmax が 0.652 であった（Table 3-3）。
- 幾何平均値の比（高脂肪食摂取後投与／空腹時投与）は，AUCinf が 0.377，AUClast が 0.372，及び Cmax が 0.318 であった（Table 3-3）。

Figure 2-2 血漿中アシミニブ濃度-時間推移［幾何平均値及び算術平均値（SD）］（E2101 試験）





Source: 5.3.1.1-1-E2101 試験-Figure 11-5
FAST: 空腹時，LOW: 低脂肪食，HIGH: 高脂肪食

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 バイオアベイラビリティ

3.1.1 絶対的 BA

アシミニブの絶対的 BA は臨床試験で評価していない。アシミニブを経口投与したときの吸収を予測した結果は「2.7.2　臨床薬理試験」に記載した。

3.1.2 FCT と CSF カプセルの相対的 BA

A2101 試験では，健康被験者を対象として，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，FCT（塩酸塩）と CSF カプセルで同程度であった。CSF カプセルと比較して，FCT（[redacted]）の AUC 及び Cmax は約 20%高かった。A2104 試験は，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試験であり，FMI FCT 及び CSF カプセルの曝露量は同程度であった（Table 3-1）。これにより，以降の臨床試験では用量を調節することなく CSF カプセルから FMI FCT に切り替えた。第 III 相試験（A2301 試験）及び第 I 相試験（X2101 試験）では，40 mg BID の用量で FMI FCT を使用した。

Table 3-1 A2101 試験及び A2104 試験の主要 PK パラメータの統計解析（空腹時投与）

試験番号	PK パラメータ（単位）	n	比較製剤	幾何平均値の比	90%CI	
					Lower	Upper
A2101*	AUCinf (ng·h/mL)	19	FCT（塩酸塩）/ CSF カプセル	1.12	0.998	1.25
	AUClast (ng·h/mL)	19	FCT（塩酸塩）/ CSF カプセル	1.12	1.00	1.26
	Cmax (ng/mL)	19	FCT（塩酸塩）/ CSF カプセル	1.11	0.949	1.29
	AUCinf (ng·h/mL)	20	FCT（[redacted]）/ CSF カプセル	1.18	1.05	1.33
	AUClast (ng·h/mL)	20	FCT（[redacted]）/ CSF カプセル	1.18	1.05	1.33
	Cmax (ng/mL)	20	FCT（[redacted]）/ CSF カプセル	1.22	1.05	1.42
A2104	AUCinf (ng·h/mL)	19（CSF カプセル） 20（FMI FCT）	FMI FCT / CSF カプセル	1.00	0.909	1.10
	AUClast (ng·h/mL)	19（CSF カプセル） 18（FMI FCT）	FMI FCT / CSF カプセル	1.01	0.911	1.11
	Cmax (ng/mL)	19（CSF カプセル） 20（FMI FCT）	FMI FCT / CSF カプセル	0.909	0.805	1.03

Source: 5.3.1.2-1-A2101 試験-Table 11-5, Table 11-8，5.3.1.2-2-A2104 試験-Table 11-3

n: 解析に用いた被験者数

*19 名の被験者が FCT（塩酸塩）及び CSF カプセルを投与された

*20 名の被験者が FCT（[redacted]）及び CSF カプセルを投与された

3.2 個体間及び個体内変動

Cmax，AUClast，及び AUCinf の個体間及び個体内変動を Table 3-2 に示す。

A2101 試験の主要 PK パラメータの個体間変動は 24.6%～28.0%，個体内変動は 20.8%～28.9%であった。また，A2104 試験の主要 PK パラメータの個体間変動は 18.0%～21.7%，個体内変動は 17.1%～21.8%であった。FMI FCT を用いた E2101 試験では，食事の影響の評価における主要 PK パラメータの個体間及び個体内変動は，それぞれ 31.9%～39.6%及び 21.2%～25.7%であった。

Table 3-2 アシミニブの主要 PK パラメータにおける個体間及び個体内変動

試験番号	製剤/群	PK パラメータ（単位）	n	個体間変動（CV%）	個体内変動（CV%）
A2101*	FCT（塩酸塩）	AUCinf (ng·h/mL)	21	25.2	20.8
		AUClast (ng·h/mL)	21	24.6	21.2
		Cmax (ng/mL)	22	27.5	28.9
	FCT（[redacted]）	AUCinf (ng·h/mL)	22	28.0	22.5
		AUClast (ng·h/mL)	22	27.4	22.7
		Cmax (ng/mL)	22	24.8	28.6

試験番号	製剤/群	PK パラメータ（単位）	n	個体間変動（CV%）	個体内変動（CV%）
A2104	FMI FCT	AUCinf (ng·h/mL)	20	21.7	17.1
		AUClast (ng·h/mL)	19	20.6	17.4
		Cmax (ng/mL)	20	18.0	21.8
E2101*	FMI FCT/食事の影響評価群	AUCinf (ng·h/mL)	24	32.2	21.2
		AUClast (ng·h/mL)	24	31.9	21.5
		Cmax (ng/mL)	24	39.6	25.7

Source: 5.3.1.2-1-A2101 試験-Table 14.2-2.1.1, Table 14.2-2.1.2，5.3.1.2-2-A2104 試験-Table 14.2-1.2，5.3.1.1-1-E2101 試験-Table 14.2-4.2

n:解析に用いた被験者数

CV% = sqrt (exp (estimate)-1) × 100，個体間変動及び個体内変動はモデルから推定した

* 空腹時投与群及び摂食後投与群の統合解析を行った

3.3 *In vitro*／*in vivo* の相関

アシミニブの *in vitro*／*in vivo* の相関については評価を行っていない。

3.4 食事の影響

食事の脂肪含量の増加に伴い，アシミニブの曝露量は E2101 試験及び A2101 試験のいずれにおいても減少したが，その程度はアシミニブ製剤間で同程度であった。

FMI FCT を用いて食事の影響を検討した E2101 試験では，Tmax の中央値は，空腹時投与に比べ，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（E2101 試験 Table 11-8）。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。アシミニブの 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（Table 3-3）。

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]）を高脂肪食摂取後に投与した場合，空腹時投与と比べて Tmax の中央値は 3 時間遅延したが，低脂肪食摂取後投与では影響は認められなかった（A2101 試験 Table 11-7 及び Table 11-10）。

いずれの FCT（塩酸塩及び[redacted]）でも，食事の摂取によってアシミニブの AUC 及び Cmax は FMI FCT と同程度に減少した。食後に FCT（塩酸塩）を投与したとき，アシミニブの曝露量（AUCinf 及び AUClast）は低脂肪食で約 30%及び高脂肪食で約 64%減少し，Cmax はそれぞれ 29%及び 71%減少した（Table 3-3）。また，食後に FCT（[redacted]）を投与したとき，アシミニブの曝露量（AUCinf 及び AUClast）は低脂肪食で約 31%，高脂肪食で約 63%減少し，Cmax はそれぞれ 36%及び 71%減少した（Table 3-3）。

Table 3-3 E2101 試験及び A2101 試験での食事の影響評価におけるアシミニブの PK パラメータ統計解析

PK パラメータ（単位）	幾何平均値の比及び 90% CI（食後/空腹時）		
	E2101 FMI FCT	A2101 FCT（塩酸塩）	A2101 FCT（[redacted]）
低脂肪食摂取後/空腹時	n=23[1]	n=20[2]	n=21[3]
AUCinf (ng·h/mL)	0.700 (0.631, 0.776)	0.708 (0.634, 0.791)	0.690 (0.613, 0.776)
AUClast (ng·h/mL)	0.700 (0.630, 0.777)	0.704 (0.629, 0.789)	0.688 (0.611, 0.775)
Cmax (ng/mL)	0.652 (0.576, 0.739)	0.714 (0.613, 0.832)	0.639 (0.551, 0.742)
高脂肪食摂取後/空腹時	n=24	n=20[*, 2]	n=22[3]
AUCinf (ng·h/mL)	0.377 (0.341, 0.417)	0.364 (0.325, 0.407)	0.373 (0.332, 0.419)
AUClast (ng·h/mL)	0.372 (0.336, 0.413)	0.355 (0.317, 0.398)	0.367 (0.326, 0.413)
Cmax (ng/mL)	0.318 (0.282, 0.360)	0.290 (0.249, 0.337)	0.287 (0.247, 0.332)

Source: 5.3.1.2-1-A2101 試験-Table 11-5, Table 11-8, 5.3.1.1-1-E2101 試験-Table 11-6

*Cmax の被験者数は 22 名であった

[1]FMI FCT を空腹時投与された被験者数は 24 名であった

[2]FCT（塩酸塩）を空腹時投与された被験者数は 19 名であった

[3]FCT（[redacted]）を空腹時投与された被験者数は 20 名であった

4 付 録

Table 4-1 A2101 試験での主な PK パラメータ

Arm 1: FCT（塩酸塩） / CSF カプセル

PK パラメータ（単位）	要約統計量	CSF カプセル 空腹時	FCT（塩酸塩） 空腹時	FCT（塩酸塩） 低脂肪食	FCT（塩酸塩） 高脂肪食
Tmax (h)	n	19	19	20	22
	Median	2.03	1.95	2.02	5.00
	[Min; Max]	[1.93; 5.02]	[1.93; 5.02]	[1.93; 3.00]	[1.93; 7.98]
AUCinf (ng·h/mL)	n	19	19	20	20
	Geo-mean	5270	5910	4150	2130
	Geo-CV%	44.1	32.1	36.6	36.1
AUlast (ng·h/mL)	n	19	19	20	20
	Geo-mean	5040	5680	3970	1990
	Geo-CV%	43.6	31.9	35.8	36.0
Cmax (ng/mL)	n	19	19	20	22
	Geo-mean	542	600	427	175
	Geo-CV%	46.9	43.4	34.7	38.8

Arm 2: FCT（[redacted]） / CSF カプセル					
PK パラメータ（単位）	要約統計量	CSF カプセル 空腹時	FCT（[redacted]） 空腹時	FCT（[redacted]） 低脂肪食	FCT（[redacted]） 高脂肪食
Tmax (h)	n	20	20	21	22
	Median	2.93	1.98	2.02	4.98
	[Min; Max]	[1.93; 4.98]	[0.950; 3.98]	[1.00; 5.00]	[1.00; 7.95]
AUCinf (ng·h/mL)	n	20	20	21	22
	Geo-mean	5710	6770	4590	2460
	Geo-CV%	33.6	32.4	32.1	47.4
AUClast (ng·h/mL)	n	20	20	21	22
	Geo-mean	5450	6480	4390	2310
	Geo-CV%	33.8	32.0	31.4	47.3
Cmax (ng/mL)	n	20	20	21	22
	Geo-mean	582	722	454	201
	Geo-CV%	37.1	30.7	35.7	48.9

Source: 5.3.1.2-1-A2101 試験-Table 11-6, Table 11-7, Table 11-9, Table 11-10

n: PK パラメータが評価可能な被験者数

Table 4-2 A2104 試験での主な PK パラメータ

PK パラメータ（単位）	要約統計量	CSF カプセル	FMI FCT
Tmax (h)	n	19	20
	Median	2.98	2.04
	Min-Max	2.00-5.00	1.01-4.99
AUCinf (ng·h/mL)	n	19	20
	Geo-mean	7110	7020
	Geo-CV%	25.8	28.0
AUClast (ng·h/mL)	n	19	18
	Geo-mean	6800	6800
	Geo-CV%	25.7	27.5
Cmax (ng/mL)	n	19	20
	Geo-mean	751	672
	Geo-CV%	31.3	26.0

Source: 5.3.1.2-2-A2104 試験-Table 11-4, Table 11-5

n: PK パラメータが評価可能な被験者数

Table 4-3 E2101 試験での主な PK パラメータ

PK パラメータ（単位）	要約統計量	FMI FCT 空腹時	FMI FCT 低脂肪食	FMI FCT 高脂肪食
Tmax (h)	n	24	23	24
	Median	2.01	3.00	4.01
	Min-Max	1.00-5.00	0.997-5.00	1.00-8.00
AUCinf (ng·h/mL)	n	24	23	24
	Geo-mean	5830	4130	2200
	Geo-CV%	35.5	29.1	43.9
AUClast (ng·h/mL)	n	24	23	24
	Geo-mean	5730	4060	2130
	Geo-CV%	35.2	29.0	43.8
Cmax (ng/mL)	n	24	23	24
	Geo-mean	550	363	175
	Geo-CV%	39.7	39.8	51.3

Source: 5.3.1.1-1-E2101 試験-Table 11-7, Table 11-8

n: PK パラメータが評価可能な被験者数

2.7.2 臨床薬理試験

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 5
略号一覧 7
用語の定義一覧 9
1 背景及び概観 10
1.1 概　観 10
1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 10
1.1.2 臨床薬理試験の概観 11
1.1.3 患者を対象とした臨床試験の概観 12
2 個々の試験結果の要約 13
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 13
2.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行性 13
2.1.2 代謝 13
2.1.3 DDI 14
2.2 モデリング 14
2.2.1 PBPK によるモデリング 14
2.2.2 PopPK によるモデリング 16
2.2.3 曝露量-反応モデル 16
2.3 健康被験者における試験 17
2.3.1 A2101 試験：臨床試験製剤（カプセル）とフィルムコーティング製剤（錠剤）の相対的 BA 及び食事の影響の初期評価 17
2.3.2 A2104 試験：CSF カプセルに対する市販予定製剤の相対的 BA の評価 17
2.3.3 A1101 試験：制酸剤との DDI の評価 17
2.3.4 A2102 試験：ヒト ADME の評価 19
2.3.5 A2103 試験：肝機能障害による影響の評価 20
2.3.6 A2105 試験：腎機能障害による影響の評価 21
2.3.7 A2106 試験：影響を受けやすい CYP3A，CYP2C9，及び CYP2C8 の基質との DDI の評価 22
2.3.8 A2107 試験：強い CYP3A 阻害剤及び誘導剤，並びに P-gp 阻害剤との DDI の評価 26
2.3.9 E2101 試験：イマチニブとの DDI 及び FMI FCT の食事の影響の評価 32
2.4 患者における試験 34
2.4.1 X2101 試験：第 I 相臨床試験（first-in-human 試験） 35
2.4.2 A2301 試験：第 III 相臨床試験 37
3 全試験を通しての結果の比較と解析 38

3.1 PK 38
3.1.1 吸収及び絶対的 BA 39
3.1.2 食事の影響....40
3.1.3 吸収に対する制酸剤の影響....41
3.1.4 用量比例性....41
3.1.5 個体間及び個体内変動....42
3.1.6 分布及び蛋白結合....44
3.1.7 代謝....44
3.1.8 排泄....46
3.2 部分集団における薬物動態 47
3.2.1 健康被験者と患者の比較....47
3.2.2 性別....47
3.2.3 体重....47
3.2.4 人種及び民族....47
3.2.5 年齢....48
3.2.6 腎機能障害....48
3.2.7 肝機能障害....48
3.2.8 重度の喫煙....49
3.2.9 UGT2B7 及び UGT2B17 の遺伝子多型 49
3.3 日本人と非日本人の比較 50
3.4 薬物相互作用 52
3.4.1 被相互作用薬としてのアシミニブ....52
3.4.2 相互作用薬としてのアシミニブ....58
3.5 曝露-反応関係の検討....62
3.5.1 曝露-反応関係の解析結果 63
4 付 録....68

表一覧

Table 1-1 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* 試験の一覧....10
Table 1-2 臨床薬理試験の一覧....11
Table 1-3 患者を対象とした試験の一覧....13
Table 2-1 アシミニブ 40 mg を単剤又はラベプラゾールとの併用で単回経口投与したときの PK パラメータ（A1101 試験） 18
Table 2-2 アシミニブ 40 mg を軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者，並びに正常被験者に単回投与したときの PK パラメータ（A2103 試験） 20

Table 2-3 アシミニブ 40 mg を重度の腎機能障害患者及び正常被験者に単回投与したときの PK パラメータ（A2105 試験）.....22
Table 2-4 ミダゾラム 4 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときの PK パラメータ（A2106 試験）.....23
Table 2-5 ワルファリン 5 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときの S-ワルファリンの PK パラメータ（A2106 試験）.....24
Table 2-6 ワルファリン 5 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときの R-ワルファリンの PK パラメータ（A2106 試験）.....25
Table 2-7 レパグリニド 0.5 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときのレパグリニドの PK パラメータ（A2106 試験）.....26
Table 2-8 アシミニブ 40 mg を単剤又はクラリスロマイシンとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ（A2107 試験）.....27
Table 2-9 アシミニブ 40 mg を単剤又はイトラコナゾール（内用液）との併用で単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ（A2107 試験）.....28
Table 2-10 アシミニブ 40 mg を単剤又はイトラコナゾール（カプセル剤）との併用で単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ（A2107 試験）.....30
Table 2-11 アシミニブ 40 mg を単剤又はキニジンとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ（A2107 試験）.....31
Table 2-12 アシミニブ 40 mg を単剤又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ（A2107 試験）.....32
Table 2-13 アシミニブ 40 mg を単剤又はイマチニブとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ（E2101 試験）.....33
Table 2-14 アシミニブを患者に単剤投与したときの PK パラメータ（X2101 試験）.....35
Table 2-15 CML-CP 患者にアシミニブ 40 mg BID を単剤投与したとき（Week 2 の Day 1）の PK パラメータ（A2301 試験）.....38
Table 3-1 アシミニブを異なる食事条件で単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータの比較（E2101 試験及び A2101 試験）.....41
Table 3-2 CML 患者にアシミニブを BID 又は QD で単回及び反復投与したときの用量比例性の検討（X2101 試験）.....42
Table 3-3 ヒトにおけるアシミニブの PK パラメータの個体間変動及び個体内変動.....42
Table 3-4 UGT2B7 表現型のアシミニブの Ctrough の要約統計量（A2301 試験）.....50
Table 3-5 アシミニブを 40 mg BID 投与したとき（Week 2 の Day 1）の日本人と非日本人の PK パラメータの比較（A2301 試験）.....52
Table 3-6 被相互作用薬としてのアシミニブの DDI の可能性.....52
Table 3-7 PBPK モデルによるアシミニブ（40 mg BID）と CYP3A 阻害剤又は誘導剤を併用したときの DDI 予測.....54

Table 3-8 PBPK モデルによるアシミニブ（40 mg）とイマチニブの DDI における各経路の寄与の検討.....56
Table 3-9 静的薬物速度論モデルによる代謝酵素及びトランスポーターの相互作用薬としてのアシミニブの DDI 評価.....58
Table 3-10 PBPK モデルによるアシミニブ（40 mg BID）と代謝酵素及びトランスポーターの基質薬との DDI の可能性の検討.....60
Table 4-1 静的薬物速度論モデルによる 40 mg BID の反復投与後の DDI リスク評価に用いたコンパートメント内のアシミニブ濃度.....68

図一覧

Figure 2-1 アシミニブ 40 mg を単剤又はラベプラゾールとの併用で単回経口投与したときの血漿中濃度推移（A1101 試験）.....18
Figure 2-2 アシミニブ 40 mg を軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者，並びに正常被験者に単回投与したときの血漿中濃度推移（A2103 試験）.....20
Figure 2-3 アシミニブ 40 mg を重度の腎機能障害患者及び正常被験者に単回投与したときの血漿中濃度推移（A2105 試験）.....22
Figure 2-4 ミダゾラム 4 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中濃度推移（A2106 試験）.....23
Figure 2-5 ワルファリン 5 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときの S-ワルファリンの血漿中濃度推移（A2106 試験）.....24
Figure 2-6 ワルファリン 5 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときの R-ワルファリンの血漿中濃度推移（A2106 試験）.....25
Figure 2-7 レパグリニド 0.5 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときのレパグリニドの血漿中濃度推移（A2106 試験）.....26
Figure 2-8 アシミニブ 40 mg を単剤又はクラリスロマイシンとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移（A2107 試験）.....27
Figure 2-9 アシミニブ 40 mg を単剤又はイトラコナゾール（内用液）との併用で単回経口投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移（A2107 試験）.....28
Figure 2-10 アシミニブ 40 mg を単剤又はイトラコナゾール（カプセル剤）との併用で単回経口投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移（A2107 試験）.....29
Figure 2-11 アシミニブ 40 mg を単剤又はキニジンとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移（A2107 試験）.....30
Figure 2-12 アシミニブ 40 mg を単剤又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移（A2107 試験）.....31
Figure 2-13 アシミニブ 40 mg を単剤又はイマチニブとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移（E2101 試験）.....33
Figure 2-14 イマチニブ 400 mg を単剤又はアシミニブとの併用で反復経口投与したときのイマチニブの血漿中濃度推移（E2101 試験）.....34

Figure 2-15 CML-CP 患者にアシミニブ 40 mg BID を単剤投与したとき（Week 2 の Day 1）の血漿中濃度推移（A2301 試験） 38
Figure 3-1 アシミニブの PK に及ぼす内因性及び外因性因子の影響....39
Figure 3-2 ヒトにおけるアシミニブの消失経路の概略....44
Figure 3-3 ヒトにおけるアシミニブの推定代謝経路....46
Figure 3-4 UGT2B7 表現型とアシミニブの Ctrough との相関（A2301 試験） 50
Figure 3-5 日本人 CML 患者にアシミニブ 40 mg BID を反復経口投与したとき（Week 2 の Day 1）の血漿中濃度推移（A2301 試験） 51
Figure 3-6 試験及びアシミニブの投与レジメンで層別した対数変換した%BCR-ABL の経時推移....64

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）
ACAT	advanced compartmental absorption and transit	-
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
aGFR	absolute glomerular filtration rate	絶対糸球体濾過量
AP	accelerated phase	移行期
AUC	area under the drug concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-12h	area under the drug concentration-time curve (time 0 to 12h)	0 時間から 12 時間までの AUC
AUC0-24h	area under the drug concentration-time curve (time 0 to 24h)	0 時間から 24 時間までの AUC
AUCinf	area under the drug concentration-time curve (time 0 to infinity)	0 時間から無限大時間までの AUC
AUClast	area under the drug concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	0 時間から最終定量可能時点までの AUC
AUCR	ratio of area under the drug concentration-time curve	AUC 比
AUCtau	area under the drug concentration-time curve (time 0 to the end of dosing interval)	0 時間から投与間隔終了時点までの AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCR-ABL1	BCR-ABL fusion gene	-
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BID	bis in die	1 日 2 回
BP	blast phase	急性転化期
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CAR	constitutive androstane receptor	-
CI	confidence interval	信頼区間
CSF	clinical service form	開発初期の臨床試験製剤
Ctrough	trough drug concentration	トラフ時の薬物濃度
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximal drug concentration	最高薬物濃度
Cmin	minimum drug concentration	最低薬物濃度
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
CP	chronic phase	慢性期
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
EC50	half maximal effective concentration	50%有効濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
EM	extensive metabolizer	通常代謝型
Emax	maximum effect	最大効果

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
Fa	fraction absorbed	経口吸収率
FCT	film-coated tablet	フィルムコーティング製剤
fm	fraction metabolized	当該酵素で代謝される割合
FMI	final market image	市販予定製剤
fu	fraction unbound	非結合形画分
hERG	human ether-a-go-go related gene	-
HFHC	high-fat high calorie	高脂肪食摂取
IC50	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
Ki	inhibition constant	阻害定数
Km	Michaelis constant	ミカエリス定数
LFHC	low-fat high calorie	低脂肪食摂取
MATE	multidrug and toxin extrusion	-
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MDR	multidrug resistance	多剤耐性蛋白質
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
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
Ph+ALL	Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia	フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PXR	pregnane X receptor	-
PopPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia’s formula	-
T1/2	elimination half life	消失半減期
TID	ter in die	1 日 3 回
TEAE	treatment emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
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	UDP-グルクロン酸転移酵素
UM	ultrarapid metabolizer	高代謝型
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

用語の定義一覧

用語	定義
試験の表記	本書では，治験実施計画書番号は以下のとおり省略記載とした。 例）CABL001A2301 試験→A2301 試験
薬剤名の表記方法	本書では，ABL001 の遊離塩基をアシミニブと表記した。その他の薬剤名は一般名（JAN）をカタカナで記載した。

1 背景及び概観

1.1 概　観

アシミニブは，新規作用機序を有する強力かつ経口投与可能な BCR-ABL1 阻害剤で，CML 及び Ph+ALL の治療薬として開発されている。アシミニブの PK はヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験，並びに PK 及び PD を検討した臨床試験において評価した。

1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

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* 試験の一覧を Table 1-1 に示す。血漿蛋白結合率，代謝に寄与する酵素の同定，酵素活性に対する阻害及び誘導作用，膜透過性，並びに PBPK モデルを用いた DDI 及び特別な集団での PK を検討した。

Table 1-1 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* 試験の一覧

試験報告書番号	目的	添付資料番号
DMPK R1200921	[^{14}C]アシミニブを用いたヒト肝ミクロソームにおける代謝プロファイル，CYP 及び UGT の寄与，及び DDI の可能性の検討	5.3.2.2-1
DMPK R1300242	アシミニブの *in vitro* CYP 阻害の評価	5.3.2.2-2
DMPK R2000001	アシミニブの *in vitro* 時間依存的 CYP 阻害の評価	5.3.2.2-3
DMPK R1300249	[^{14}C]アシミニブを用いた Caco-2 及び LLC-PK1/MDR1 細胞に対する膜透過性並びに薬物トランスポーターとの相互作用の評価	5.3.2.2-4
DMPK R1300252	[^{14}C]アシミニブを用いた初代培養ヒト肝細胞への取り込みの評価	5.3.2.2-5
DMPK R2000050	BCRP，MDR1，MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，及び OCT2 に対するアシミニブの阻害作用の検討	5.3.2.2-6
DMPK R1300355	[^{14}C]アシミニブを用いた OCT1 及び OCT2 に対する基質認識性の評価	5.3.2.2-7
DMPK R1400124	BSEP に対するアシミニブの阻害作用の評価	5.3.2.2-8
DMPK R1400553	ヒト肝ミクロソームにおけるアシミニブの代謝に対する CYP 及び UGT の相対的寄与率の評価	5.3.2.2-9
DMPK R1600019	[^{14}C]アシミニブを用いた人工腸液存在下又は非存在下における Caco-2 膜透過性の評価	5.3.2.2-10
DMPK R1600146	UGT1A1 及び UGT2B7 に対するアシミニブの阻害作用の評価	5.3.2.2-11
DMPK R1600486-01	ニロチニブ，ダサチニブ，及びイマチニブを用いた UGT1A3，UGT1A4，UGT2B7，及び UGT2B17 に対する阻害作用の評価	5.3.2.2-12
DMPK R1600720	[^{14}C]アシミニブを用いた MATE1 に対する基質認識性の評価	5.3.2.2-13
DMPK R1700800	[^{14}C]アシミニブを経口投与したときのヒト血漿中におけるアシミニブのキラル分析	5.3.2.2-14
DMPK R1701235	ヒト肝細胞における CYP 及び UGT1A1 に対するアシミニブの誘導作用の評価	5.3.2.2-15
DMPK R1809192	ヒト肝細胞における CYP1A2 及び CYP3A4 に対するアシミニブの誘導リスクの評価	5.3.2.2-16
DMPK R1709012	ヒトにおけるアシミニブのクリアランス経路及び代謝酵素の寄与の検討	5.3.2.2-17

試験報告書番号	目的	添付資料番号
RD-2020-00101	MDCK-KO 細胞に対するアシミニブの透過性の評価	5.3.2.2-18
General Report-ARD000059	GustroPlus を用いたアシミニブの PBPK モデルの確立	5.3.1.3-1
DMPK R2000208	Simcyp を用いたアシミニブの PBPK 最終モデルの確立と検証	5.3.1.3-2
DMPK R2001088	Simcyp を用いた PBPK モデルによるアシミニブ（40 mg BID）の DDI 及び臓器障害患者における PK の予測	5.3.1.3-3

1.1.2 臨床薬理試験の概観

アシミニブの PK を検討した臨床薬理試験の一覧を Table 1-2 に示す。臨床薬理試験は主に外国人健康被験者を対象とし，生物薬剤学試験，ヒト ADME 試験，特別な集団を対象とした試験，及び DDI 試験の計 9 試験を実施した。このうち，DDI 試験の 1 試験（5.3.3.4-1-A1101 試験）は日本人健康被験者を対象とした。生物薬剤学試験の詳細については「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に記載した。

Table 1-2 臨床薬理試験の一覧

試験番号	試験の目的	試験の内容	対象被験者	添付資料番号
A2101	相対的 BA（カプセルと錠剤 2 種の比較）及び食事の影響	単施設，2 群，ランダム化，非盲検，クロスオーバー試験 アシミニブ：40 mg を単回投与	外国人 健康被験者（45 名）	5.3.1.2-1
A2104	相対的 BA（カプセルと市販予定製剤の比較）	単施設，ランダム化，非盲検，クロスオーバー試験 アシミニブ：40 mg を単回投与	外国人 健康被験者（20 名）	5.3.1.2-2
A2102	ヒト ADME	単施設，非盲検試験 [^{14}C]アシミニブ：80 mg を単回投与	外国人 健康被験者（4 名）	5.3.3.1-1
A2103	肝機能障害の影響	多施設，非盲検試験 アシミニブ：40 mg を単回投与	外国人 肝機能が正常な被験者（8 名）及び肝機能障害患者（24 名）	5.3.3.3-1
A2105	腎機能障害の影響	多施設，非盲検試験 アシミニブ：40 mg を単回投与	外国人 腎機能が正常な被験者（6 名）及び腎機能障害患者（8 名）	5.3.3.3-2
A1101	制酸剤の影響	単施設，非盲検試験 アシミニブ：40 mg を単回投与	日本人 健康被験者（23 名）	5.3.3.4-1
A2106	相互作用薬としての DDI	単施設，2 群，非盲検試験 [1 群] アシミニブ：40 mg を BID 5 日間，ワル	外国人 健康被験者（47 名）	5.3.3.4-2

試験番号	試験の目的	試験の内容	対象被験者	添付資料番号
		ファリン：5 mg 及びミダゾラム：4 mg を単回カクテル投与（Day 1 及び Day 11） [2 群] アシミニブ：40 mg を BID 3 日間，レパグリニド：0.5 mg を単回投与（Day 1 及び Day 5）		
A2107	被相互作用薬としての DDI	単施設，6 群，2 期，クロスオーバー，非盲検試験 [1 群及び 6 群] アシミニブ：40 mg を単回投与（Day 1 及び Day 9），イトラコナゾール：200 mg を QD 反復投与 [2 群] アシミニブ：40 mg を単回投与（Day 1 及び Day 7），キニジン：300 mg を TID 反復投与 [3 群及び 4 群] アシミニブ：40 mg 又は 200 mg を単回投与（Day 1 及び Day 9），リファンピシン：600 mg を QD 反復投与 [5 群] アシミニブ：40 mg を単回投与（Day 1 及び Day 9），クラリスロマイシン：500 mg を BID 反復投与	外国人 健康被験者（79 名）	5.3.3.4-3
E2101	イマチニブとの DDI 及び食事の影響	単施設，2 群，非盲検試験 [1 群] アシミニブ：40 mg を単回投与（Day 1 及び Day 9），イマチニブ：400 mg を QD 反復投与 [2 群] アシミニブ：40 mg を異なる食事条件で単回投与（Day 1，Day 8，及び Day 15），クロスオーバー	外国人 健康被験者（23 名及び 24 名）	5.3.1.1-1

1.1.3 患者を対象とした臨床試験の概観

患者を対象とした臨床試験は，CML 患者及び Ph+ALL 患者を対象とした X2101 試験，並びに CML-CP 患者を対象とした A2301 試験の 2 試験を実施した（Table 1-3）。なお，患者を対象としたこれらの臨床試験結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

Table 1-3 患者を対象とした試験の一覧

試験番号	試験の目的	試験の内容	対象被験者	添付資料番号
X2101	第 I 相試験	多施設，非盲検試験 アシミニブ：10～280 mg BID，又は 40～200 mg QD，単剤投与又はニロチニブ，イマチニブ，及びダサチニブとの併用投与	CML 又は Ph+ALL 患者（317 名） 試験実施中（データカットオフ日：2020 年 4 月 2 日）	5.3.5.2-1
A2301	第 III 相試験	多施設，ランダム化，非盲検試験 アシミニブ：40 mg BID ボスチニブ：500 mg QD	CML-CP 患者（233 名，アシミニブ投与群：157 名，ボスチニブ投与群：76 名） 試験実施中（データカットオフ日：2020 年 5 月 25 日）	5.3.5.1-1

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた一部の *in vitro* 試験については，「2.6.4 薬物動態試験の概要文」及び「2.6.5 薬物動態試験概要表」に詳細を記載した。

2.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行性

[^{14}C]アシミニブの血漿蛋白結合率及び血球移行性をヒト及び動物で検討した（4.2.2.3-2-DMPK R1300135）。ヒト血漿中の fu は 0.027 であった。アシミニブは血液中では主に血漿分画に分布し，血液／血漿中濃度比は 0.80 であった。

2.1.2 代謝

ヒト肝ミクロソームによるアシミニブの代謝クリアランスは低かった（5.3.2.2-1-DMPK R1200921）。ラット，サル，及びヒトでは，アシミニブは代謝及び未変化体の排泄によって消失した（4.2.2.2-5-DMPK R1300136-02，4.2.2.2-8-DMPK R1500815，及び 5.3.3.1-1-A2102 試験）。ADME 試験で認められた主な代謝経路は，ピロリジノール環の酸化，直接グルクロン酸抱合，及び O-脱アルキル化であった。ヒトで認められたすべての代謝経路はラット及び／又はサルでも認められた。

2.1.3 DDI

2.1.3.1 被相互作用薬としてのアシミニブ

代謝酵素

ヒトにおけるアシミニブの全身クリアランスに対して，CYP3A4，UGT2B7，及び UGT2B17 がそれぞれ 36.0%，13.3%，及び 7.8%寄与すると推定された（5.3.1.3-2-DMPK R2000208）。

トランスポーター

アシミニブは BCRP 及び P-gp の基質であった（5.3.2.2-4-DMPK R1300249）。ヒトにおける BCRP を介したアシミニブの胆汁分泌の寄与は，全身クリアランスの 31.1%と考えられた。BCRP に対する見かけの Km 値は 1.83 µmol/L であり，アシミニブ 40 mg を 250 mL の水で経口投与することを仮定したとき，消化管内薬物濃度は 356 µmol/L と推定されたことから，アシミニブの吸収過程において，消化管の BCRP は飽和すると考えられた（5.3.1.3-2-DMPK R2000208）。

2.1.3.2 相互作用薬としてのアシミニブ

代謝酵素

アシミニブは，*in vitro* で CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP3A4/5，及び UGT1A1 に対する可逆的な阻害作用を示し，CYP1A2，CYP2A6，CYP2D6，CYP2E1，及び UGT2B7 に対しては弱い阻害，又は阻害作用がないことが示された（5.3.2.2-2-DMPK R1300242，5.3.2.2-3-DMPK R2000001，及び 5.3.2.2-11-DMPK R1600146）。また，*in vitro* 誘導試験の結果から，アシミニブは CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導する可能性が示された（5.3.2.2-15-DMPK R1701235，5.3.2.2-16-DMPK R1809192）。

トランスポーター

アシミニブは，*in vitro* で BCRP，P-gp，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1，及び MATE2-K を阻害すること，及び BSEP を阻害しないことが示された（5.3.2.2-6-DMPK R2000050，5.3.2.2-8-DMPK R1400124）。

2.2 モデリング

2.2.1 PBPK によるモデリング

Simcyp™を用いた DDI，食事の影響，及び特別な集団における PK の予測，並びに GastroPlus™を用いた吸収における予測の概要を示す。

2.2.1.1 DDI，食事の影響，及び肝機能／腎機能障害患者集団のモデリング

DDI

Simcyp（Version 19.1）によるアシミニブの PBPK モデルを構築し，健康被験者及び CML 患者にアシミニブを BID 及び QD で単回又は反復投与したときの PK プロファイルを予測した（5.3.1.3-2-DMPK R2000208）。このモデルにはアシミニブの消失経路（CYP3A4，UGT2B7，UGT2B17，BCRP，及び腎排泄等）を組み込み（Figure 3-2），また，実測の Km 値に基づく飽和過程，並びにアシミニブの CYP，UGT，及びトランスポーターに対する相互作用も考慮した。このモデルにより，健康被験者及び CML 患者にアシミニブを 40 mg 単回投与したときの曝露量パラメータ（AUC 及び Cmax）の実測値を再現することができた。また，X2101 試験で実施されたほとんどの投与レジメンにおける PK を良好に再現できた。このモデルは，被相互作用薬であるアシミニブ 40 mg を，CYP3A の阻害剤であるイトラコナゾール及びクラリスロマイシンと併用投与したときの DDI（AUC 及び Cmax の比）を良好に予測することができたことから，アシミニブのクリアランスに対する CYP3A4 の寄与が適切に組み込まれていることが確認できた。また，CYP3A の誘導剤であるリファンピシンとの DDI も予測可能であった。さらに，相互作用薬としてアシミニブを 40 mg BID したとき，CYP 基質薬であるミダゾラム（CYP3A），ワルファリン（CYP2C9），及びレパグリニド（CYP2C8）との DDI も予測可能であった。これらの妥当性を確認したモデルを使って，臨床試験を行っていない幾つかの CYP，UGT，及びトランスポーターの DDI 等の予測を行った（3.4 項）。

食事の影響

アシミニブの PK に及ぼす食事の影響（低脂肪食及び高脂肪食）を予測するため，E2101 試験の結果（5.3.1.1-1-E2101 試験）及び人工腸液下における Caco-2 細胞を用いた膜透過性の結果（5.3.2.2-10-DMPK R1600019）に基づく PBPK モデルを構築した（5.3.1.3-2-DMPK R2000208）。このモデルにより，PK プロファイルの実測値を再現することができた。

肝機能／腎機能障害

肝機能障害及び腎機能障害患者におけるアシミニブの PK を PBPK モデルで評価した（5.3.1.3-2-DMPK R2000208）。肝機能障害（Simcyp に組み込まれている Child-Pugh 分類 A，B，及び C モデルを使用）については，fu 及び組織移行性等のパラメータを Top-Down 調整することにより，実測値を良好に再現できた。同様に，重度の腎機能障害（Simcyp 組み込まれているモデルを使用）においても，fu の Top-Down 調整により，アシミニブの PK の実測値を良好に再現することができた。

2.2.1.2 吸収のモデリング

アシミニブを健康被験者に経口投与したときの吸収を予測するため，GastroPlus™ の ACAT モデルを用いた PBPK モデルを構築した（5.3.1.3-1-General Report-ARD000059）。経口吸収の過程は 9-コンパートメント ACAT 消化管モデルを用いた。PK プロファイルは，A2104 試験，A1101 試験，及び E2101 試験におけるアシミニブ 40 mg を健康被験者に空腹時単回経口投与したときの実測値を適切に表現できた 2-コンパートメントモデルを適用した。このモデルは健康被験者におけるアシミニブの PK プロファイルを予測することが可能であり，薬物の吸収はほぼ 100%であると推定された。また，このモデルはアシミニブの吸収過程を制御するパラメータを特定し，ラベプラゾール（胃内 pH を上昇させるプロトンポンプ阻害剤）を併用投与したときの健康成人におけるアシミニブの曝露量を再現可能であり，シミュレーションにより胃内 pH を 3.5（ラベプラゾールとの併用）に変化させても，A1101 試験結果と同様にアシミニブの曝露量に影響しないことが示された。

2.2.2 PopPK によるモデリング

X2101 試験及び A2301 試験に参加した CML 患者（353 名から得られた 6603 点の血漿中濃度データ）を対象として，アシミニブの PopPK モデルを構築した（5.3.3.5-1-Population PK Report）。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，わずかな用量比を超え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。ベースラインの体重及び aGFR 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（影響の程度が 20%を超えるか否か）を及ぼさないと考えられた。また，年齢，性別，人種，民族，CML の病期，重度の喫煙の有無，肝機能障害，及び T315I 変異の有無等は，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いと考えられた。PopPK モデルは，Goodness-of-fit プロット及び Visual Predictive Check によって実測値に適合していることを確認し，最終モデルの頑健性はブートストラップ法によって評価した。このモデルは，X2101 試験及び A2301 試験における CML 患者の PK を良好に再現でき，BID 及び QD 投与の広範囲にわたる PK プロファイルを適切に予測することができた。

2.2.3 曝露量-反応モデル

曝露量-有効性解析は，X2101 試験のアシミニブ単剤投与群に参加した CML-CP 患者及び A2301 試験に参加したアシミニブ投与群の患者を用いて，BCR-ABL1 融合遺伝子の転写レベル（%BCR-ABL）の経時推移を有効性の指標としたモデルを構築した（5.3.5.3-2-Exposure-response report）。解析結果の詳細は後述する（3.5.1.1 項）。また，曝露量-安全性解析は，X2101 試験のアシミニブ単剤投与群に参加した CML-CP/AP 患者及び A2301 試験に参加したアシミニブ投与群の患者を用いて，アシミニブの曝露量と安全性評価項目（臨床検査値，バイタルサイン，有害事

象等）との関連性を評価した（5.3.5.3-2-Exposure-response report）。解析結果の詳細は後述する（3.5.1.2 項）。

2.3 健康被験者における試験

2.3.1 A2101 試験：臨床試験製剤（カプセル）とフィルムコーティング製剤（錠剤）の相対的 BA 及び食事の影響の初期評価

健康被験者を対象として，アシミニブの 2 種類（塩酸塩及び[redacted]）のフィルムコーティング製剤（FCT）と X2101 試験で使用した開発初期の臨床試験製剤（CSF）カプセルの相対的 BA を評価した。また，FCT（塩酸塩及び[redacted]）を用いて食事の影響を評価した（5.3.1.2-1-A2101 試験）。

いずれの製剤においても，空腹時に投与したときのアシミニブの Tmax（中央値）は約 2～3 時間であり，FCT（塩酸塩及び[redacted]）と CSF カプセルで同程度と考えられた。

FCT（塩酸塩）及び CSF カプセルを空腹時に投与したとき，CSF カプセルに対する FCT（塩酸塩）の AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比，並びに 90% CI は，それぞれ 1.12（0.998 – 1.25），1.12（1.00 – 1.26），及び 1.11（0.949 – 1.29）であった（5.3.1.2-1-A2101 試験-Table 14.2-1.1.1）。同様に，CSF カプセルに対する FCT（[redacted]）の AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1.18（1.05 – 1.33），1.18（1.05 – 1.33），及び 1.22（1.05 – 1.42）であった（5.3.1.2-1-A2101 試験-Table 14.2-1.1.2）。また，いずれの FCT においても，食事によりアシミニブの曝露量は減少した。本試験の詳細は「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に記載した。

2.3.2 A2104 試験：CSF カプセルに対する市販予定製剤の相対的 BA の評価

健康被験者を対象として，アシミニブの CSF カプセル及び市販予定製剤（FMI FCT，塩酸塩の FCT）を空腹時に経口投与したときの相対的 BA を評価した（5.3.1.2-2-A2104 試験）。

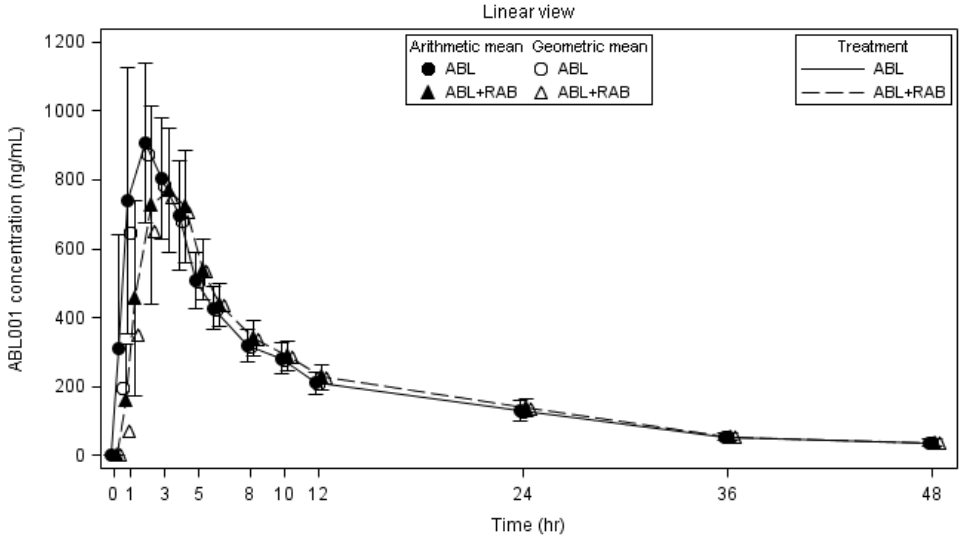
アシミニブの Tmax（中央値）は，CSF カプセルで 2.98 時間，FMI FCT で 2.04 時間と同程度であった（5.3.1.2-2-A2104 試験-Table 14.2-2.2）。また，CSF カプセルに対する FMI FCT の AUCinf, AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1.00（0.909 – 1.10），1.01（0.911 – 1.11），及び 0.909（0.805 – 1.03）であり，いずれも生物学的同等性の評価基準である 0.80～1.25 の範囲内であった（5.3.1.2-2-A2104 試験-Table 14.2-1.1）。本試験の詳細は「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に記載した。

2.3.3 A1101 試験：制酸剤との DDI の評価

日本人健康男性被験者（23 名）を対象として，アシミニブ 40 mg を単回投与したときの PK に及ぼす制酸剤の影響を評価した。アシミニブの血漿中濃度推移を Figure 2-1 に，PK パラメータの要約を Table 2-1 に示す（5.3.3.4-1-A1101 試験）。

アシミニブを単剤で投与したときと，プロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールを反復投与後の定常状態で併用投与したときにおいて，アシミニブの曝露量は同程度であり，単剤投与時に対する併用投与時のアシミニブの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 0.986（0.959 – 1.01），0.985（0.957 – 1.01），及び 0.908（0.849 – 0.972）であった。また，アシミニブの Tmax（中央値）は，ラベプラゾールの併用投与により，単剤投与時と比較して 1 時間遅延した。以上から，アシミニブの曝露量の変化は生物学的同等性の評価基準である 0.80～1.25 の範囲内であり，ラベプラゾールとの併用投与はアシミニブの曝露量に影響しないことが示された。

Figure 2-1　アシミニブ 40 mg を単剤又はラベプラゾールとの併用で単回経口投与したときの血漿中濃度推移（A1101 試験）



Source: 5.3.3.4-1-A1101 試験-Figure 14.2-1
ABL：アシミニブ，RAB：ラベプラゾール

Table 2-1　アシミニブ 40 mg を単剤又はラベプラゾールとの併用で単回経口投与したときの PK パラメータ（A1101 試験）

PK パラメータ	投与	n [1)]	調整済み幾何平均値	単剤投与に対する幾何平均値の比（90% CI）
AUCinf (ng·h/mL)	単剤投与	23	9850	
	併用投与	23	9710	0.986（0.959 – 1.01）
AUClast (ng·h/mL)	単剤投与	23	9200	
	併用投与	23	9060	0.985（0.957 – 1.01）
Cmax (ng/mL)	単剤投与	23	943	
	併用投与	23	856	0.908（0.849 – 0.972）
Tmax (h) [2)]	単剤投与	23	2.00	
	併用投与	23	2.00	1.00（−1.00 – 3.00）

Source: 5.3.3.4-1-A1101 試験-Table 14.2-1
対数変換した PK パラメータの線形混合効果モデルを使用し，投与を固定効果，被験者を変量効果に含めた
1) 解析に用いた被験者数
2) Tmax は中央値と中央値の差，及び最小値と最大値を示した

2.3.4 A2102 試験：ヒト ADME の評価

外国人健康男性被験者（4 名）を対象として，[^{14}C]アシミニブを 80 mg 単回経口投与し，血漿，尿，及び糞を投与後少なくとも 168 時間，あるいは長期入院が必要な被験者では投与後 216 時間まで採取して，ヒトにおける ADME を評価した（5.3.3.1-1-A2102 試験）。

[^{14}C]アシミニブは速やかに吸収され，血液中における総放射能の Tmax（中央値）は 2 時間であり，Cmax の幾何平均値（幾何 CV%）は 950 ngEq/mL（13.5%）であった（5.3.3.1-1-A2102 試験-Table 11-4）。血漿中の総放射能の Tmax（中央値）は 2.5 時間，Cmax の幾何平均値（幾何 CV%）は 1720 ngEq/mL（12.9%）であった（5.3.3.1-1-A2102 試験-Table 11-5）。投与後の各時点（0.5～48 時間）における総放射能の血液／血漿中濃度比（平均値）は 0.581 であり，[^{14}C]アシミニブ関連の放射能は主に血漿中に分布することが示唆された（5.3.3.1-1-A2102 試験-Table 11-6）。また，血漿中の総放射能及びアシミニブの T1/2 は同程度であった（それぞれ 11.6 時間及び 14.2 時間）。アシミニブの CL/F は 4.34 L/h であり，腎クリアランスは 0.108 L/h と CL/F の 2.5%と推定されたことから，アシミニブの尿中排泄の寄与はわずかなことが示された。Vz/F は 89.0 L であった（5.3.3.1-1-A2102 試験-Table 11-3）。

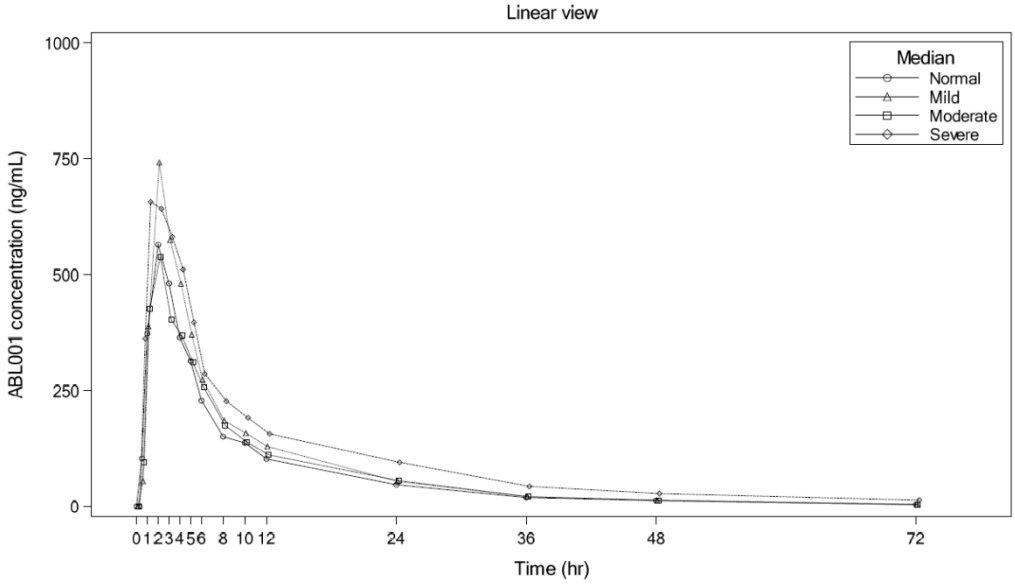
いずれの被験者においても，分析したすべての時点で血漿中の主な成分は未変化体であり，総放射能の AUC0-24h の 92.7%であった（5.3.3.1-1-A2102 試験-Table 11-9）。また，糞中及び尿中から回収された総放射能量は，投与された放射能量のそれぞれ 80.0%及び 11.0%であった。投与後 216 時間までに糞中及び尿中から投与放射能量の 91.0%（平均値）が回収されたことから，ほぼ完全なマスバランスが確認された（5.3.3.1-1-A2102 試験-Table 11-14）。尿中から回収された総放射能量（11.0%）及び糞中から代謝物として回収された総放射能量（21.8%）から，[^{14}C]アシミニブを経口投与したときの吸収率は最低でも約 33%と推定された。しかしながら，1）後期に採取された糞中には未吸収分のアシミニブは含まれない，2）糞中に排泄された未変化体と代謝物の比は一定である，と仮定し，後期の糞中に回収された代謝物に対するアシミニブの比（1.1）を，代謝物として回収された総放射能量（21.8%）に乗じて算出した 24%を糞中に排泄された割合と考えた場合，吸収率は約 57%と推定された（5.3.3.1-1-A2102 試験-13 項）。

ヒト血漿中に検出されたアシミニブの代謝物は M30.5（アシミニブの直接 O-グルクロン酸抱合体，4.93%），M44（ピロリジノール環アルコールのケトン体，1.88%）及び 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，0.39%）であった（5.3.3.1-1-A2102 試験-Table 11-9）。排泄物中からは 10 種類の代謝物が検出された。アシミニブの主な代謝経路は，ピロリジノール環の酸化及び直接グルクロン酸抱合であった。また，ケトン体への酸化，O-脱アリル化，及びアミド加水分解，及びこれらの代謝反応のさまざまな組み合わせも認められた。

2.3.5 A2103 試験：肝機能障害による影響の評価

肝機能障害患者を対象として，アシミニブ 40 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす肝機能障害の影響を，正常被験者との比較で評価した（5.3.3.3-1-A2103 試験）。本試験では，Child-Pugh 分類の重症度別（軽度：Child-Pugh 分類 A，中等度：Child-Pugh 分類 B，及び重度：Child-Pugh 分類 C）で肝機能障害患者及び正常被験者 32 名（各群 8 名）を組み入れた。アシミニブの血漿中濃度推移を Figure 2-2 に，PK パラメータの概要を Table 2-2 に示す。

Figure 2-2 アシミニブ 40 mg を軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者，並びに正常被験者に単回投与したときの血漿中濃度推移（A2103 試験）



Source: 5.3.3.3-1-A2103 試験-Figure 14.2-3

Table 2-2 アシミニブ 40 mg を軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者，並びに正常被験者に単回投与したときの PK パラメータ（A2103 試験）

PK パラメータ	被験者群	n [1)]	調整済み幾何平均値	正常被験者に対する幾何平均値の比（90% CI）
AUCinf (ng·h/mL)	正常	8	4910	
	軽度	8	5980	1.22（0.964 – 1.54）
	中等度	8	5050	1.03（0.813 – 1.30）
	重度	7	8160	1.66（1.30 – 2.12）
AUClast (ng·h/mL)	正常	8	4840	
	軽度	8	5860	1.21（0.960 – 1.53）
	中等度	8	4960	1.03（0.812 – 1.30）
	重度	8	7470	1.55（1.22 – 1.95）
Cmax (ng/mL)	正常	8	578	
	軽度	8	731	1.26（1.05 – 1.52）
	中等度	8	568	0.983（0.819 – 1.18）
	重度	8	746	1.29（1.08 – 1.55）

Source: 5.3.3.3-1-A2103 試験-Table 14.2-1
対数変換した PK パラメータの線形モデルを使用し，投与を固定効果に含めた
1) 解析に用いた被験者数

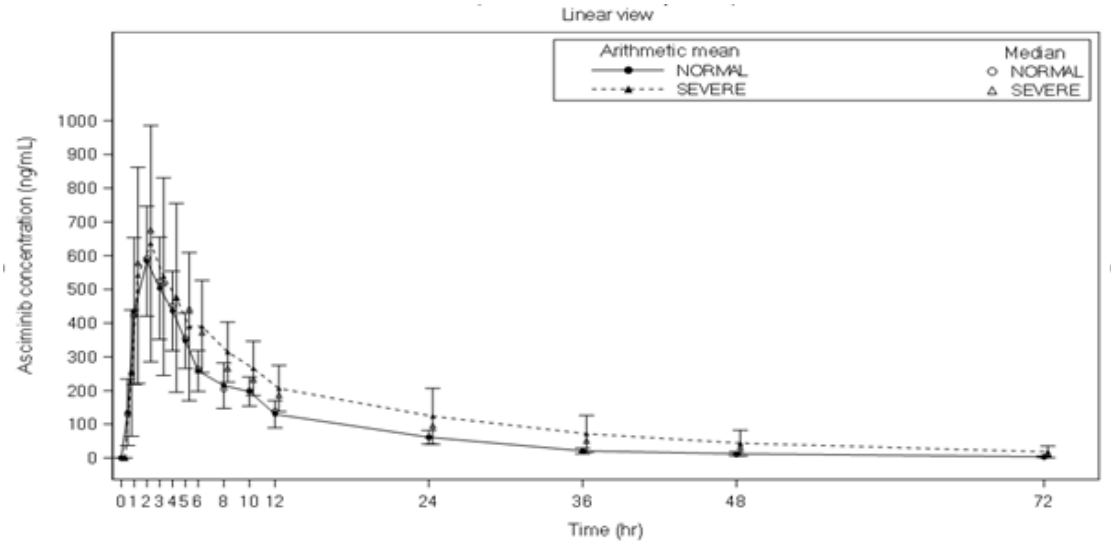
正常被験者に対する軽度の肝機能障害患者の AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，1.22（0.964 – 1.54）及び 1.26（1.05 – 1.52）であった。同様に，中等度の肝機能障害患者の AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，1.03（0.813 – 1.30）及び 0.983（0.819 – 1.18）であった。また，重度の肝機能障害患者の AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，1.66（1.30 – 2.12）及び 1.29（1.08 – 1.55）であった。

正常被験者と比較して，軽度の肝機能障害患者では，やや曝露量が高い傾向であったが，これは主に 1 名の被験者の曝露量が高値であったことによる影響であり，全体的には両者の PK プロファイルは類似していた（5.3.3.3-1-A2103 試験-Listing 16.2.6-1）。また，中等度の肝機能障害患者の PK プロファイルは正常被験者と同様であった。重度の肝機能障害患者では，正常被験者と比較して曝露量が高かった。アシミニブの CL/F（幾何平均値）は正常被験者及び軽度から中等度の肝機能障害患者では同程度（6.69～8.15 L/h）であったが，重度の肝機能障害患者では 4.90 L/h であった。T1/2（幾何平均値）は，重度の肝機能障害患者では 17.5 時間であり，正常被験者及び軽度から中等度の肝機能障害患者（13.0～15.6 時間）と比較し長かった（5.3.3.3-1-A2103 試験-Table 14.2-11）。

2.3.6 A2105 試験：腎機能障害による影響の評価

腎機能障害患者を対象として，アシミニブ 40 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす腎機能障害の影響を，正常被験者との比較で評価した（5.3.3.3-2-A2105 試験）。本試験には 14 名［正常被験者（aGFR ≥ 90 mL/min）6 名，重度の腎機能障害患者（aGFR < 30 mL/min で透析を必要としない）8 名］を組み入れた。アシミニブの血漿中濃度推移を Figure 2-3 に，PK パラメータの概要を Table 2-3 に示す。

Figure 2-3　アシミニブ 40 mg を重度の腎機能障害患者及び正常被験者に単回投与したときの血漿中濃度推移（A2105 試験）



Source: 5.3.3.3-2-A2105 試験-Figure 14.2-2.1

Table 2-3　アシミニブ 40 mg を重度の腎機能障害患者及び正常被験者に単回投与したときの PK パラメータ（A2105 試験）

PK パラメータ	被験者群	n [1)]	調整済み幾何平均値	正常被験者に対する幾何平均値の比（90% CI）
AUCinf (ng·h/mL)	正常	6	5550	
	重度	8	8630	1.56（1.05 – 2.30）
AUClast (ng·h/mL)	正常	6	5480	
	重度	8	8180	1.49（1.01 – 2.20）
Cmax (ng/mL)	正常	6	564	
	重度	8	607	1.08（0.719 – 1.61）

Source: 5.3.3.3-2-A2105 試験-Table 14.2-1.1
対数変換した PK パラメータの線形モデルを使用し，コホートを固定効果に含めた
1) 解析に用いた被験者数

正常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。また，Tmax（中央値）は正常被験者では 2.03 時間，重度の腎機能障害患者では 2.00 時間であった（5.3.3.3-2-A2105 試験-Table 14.2-3.1）。

2.3.7　A2106 試験：影響を受けやすい CYP3A，CYP2C9，及び CYP2C8 の基質との DDI の評価

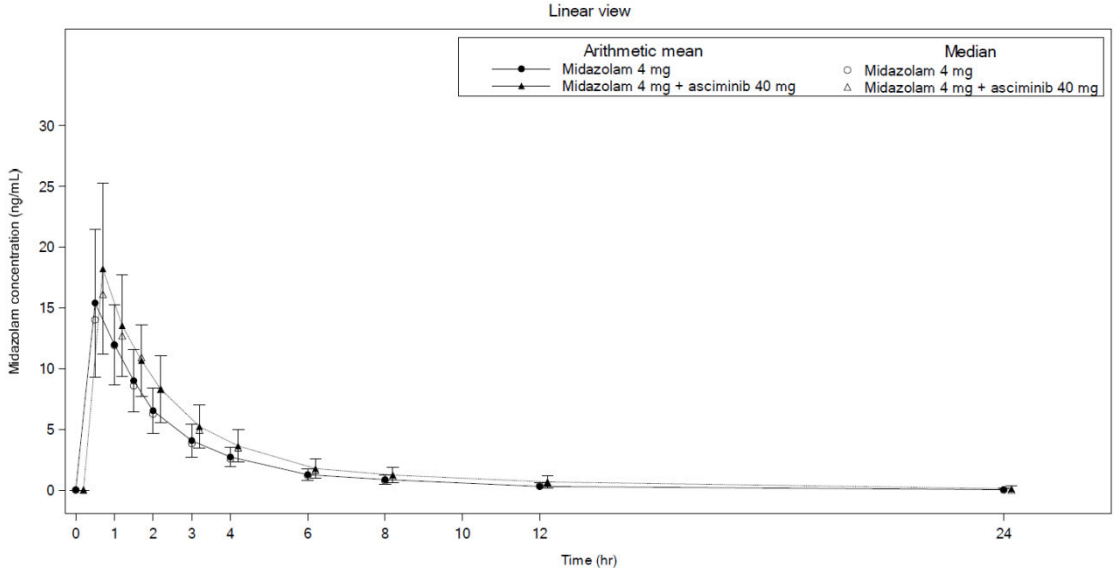
健康被験者を対象として，ミダゾラム（DDI を受けやすい CYP3A の基質），ワルファリン（DDI を受けやすい CYP2C9 の基質），及びレパグリニド（DDI を受けやすい CYP2C8 の基質）の PK に対するアシミニブを 40 mg BID で反復投与したときの影響を評価した（5.3.3.4-2-A2106

試験）。第 1 群では，アシミニブを 40 mg BID で 5 日間投与したときのミダゾラム（4 mg）及びワルファリン（5 mg）の PK に及ぼす影響を，第 2 群では，アシミニブを 40 mg BID で 3 日間投与したときのレパグリニド（0.5 mg）に及ぼす影響を検討した。

ミダゾラム（DDI を受けやすい CYP3A の基質）の PK に及ぼす影響

ミダゾラムの血漿中濃度推移を Figure 2-4 に，PK パラメータの概要を Table 2-4 に示す。ミダゾラムを単剤投与したときに対する，アシミニブ（40 mg BID，5 日間）と併用投与したときのミダゾラムの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1.28（1.15 – 1.43），1.27（1.14 – 1.41），及び 1.11（0.957 – 1.28）であった。

Figure 2-4　ミダゾラム 4 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中濃度推移（A2106 試験）



Source: 5.3.3.4-2-A2106 試験-Figure 14.2-2.1

Table 2-4　ミダゾラム 4 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときの PK パラメータ（A2106 試験）

PK パラメータ	投与	n [1)]	調整済み幾何平均値	単剤投与に対する幾何平均値の比（90% CI）
AUCinf (ng·h/mL)	単剤投与	22	37.4	
	併用投与	21	48.0	1.28（1.15 – 1.43）
AUClast (ng·h/mL)	単剤投与	22	35.4	
	併用投与	21	44.8	1.27（1.14 – 1.41）
Cmax (ng/mL)	単剤投与	22	15.9	
	併用投与	21	37.4	1.11（0.957 – 1.28）

Source: 5.3.3.4-2-A2106 試験-Table 14.2-1.1

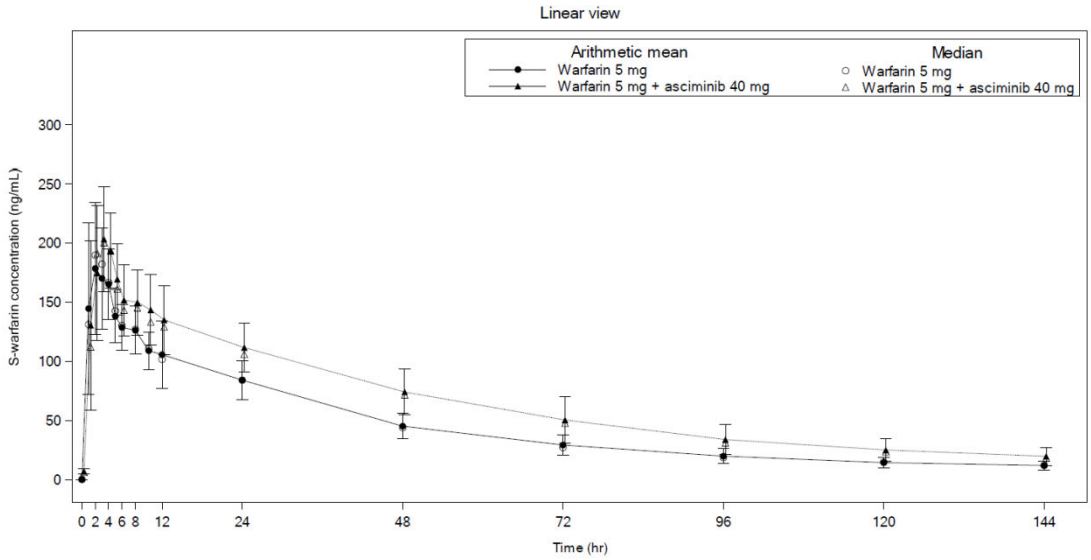
対数変換した PK パラメータの線形混合効果モデルを使用し，投与を固定効果，被験者を変量効果に含めた

1) 解析に用いた被験者数

ワルファリン（DDI を受けやすい CYP2C9 の基質）の PK に及ぼす影響

S-ワルファリン及び R-ワルファリンの血漿中濃度推移を Figure 2-5 及び Figure 2-6 に，PK パラメータの概要を Table 2-5 及び Table 2-6 に示す。ワルファリンを単剤投与したときに対する，アシミニブ（40 mg BID，5 日間）と併用投与したときの S-ワルファリンの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1.41（1.37 – 1.45），1.39（1.36 – 1.42），及び 1.08（1.04 – 1.13）であった。同様に，R-ワルファリンの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1.25（1.21 – 1.29），1.24（1.21 – 1.26），及び 1.10（1.04 – 1.15）であった。このとき，ワルファリンの抗凝固作用は，アシミニブとの併用投与による影響を受けなかった（5.3.3.4-2-A2106 試験-Table 14-2-1.4）。

Figure 2-5　ワルファリン 5 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときの S-ワルファリンの血漿中濃度推移（A2106 試験）



Source: 5.3.3.4-2-A2106 試験-Figure 14.2-2.2

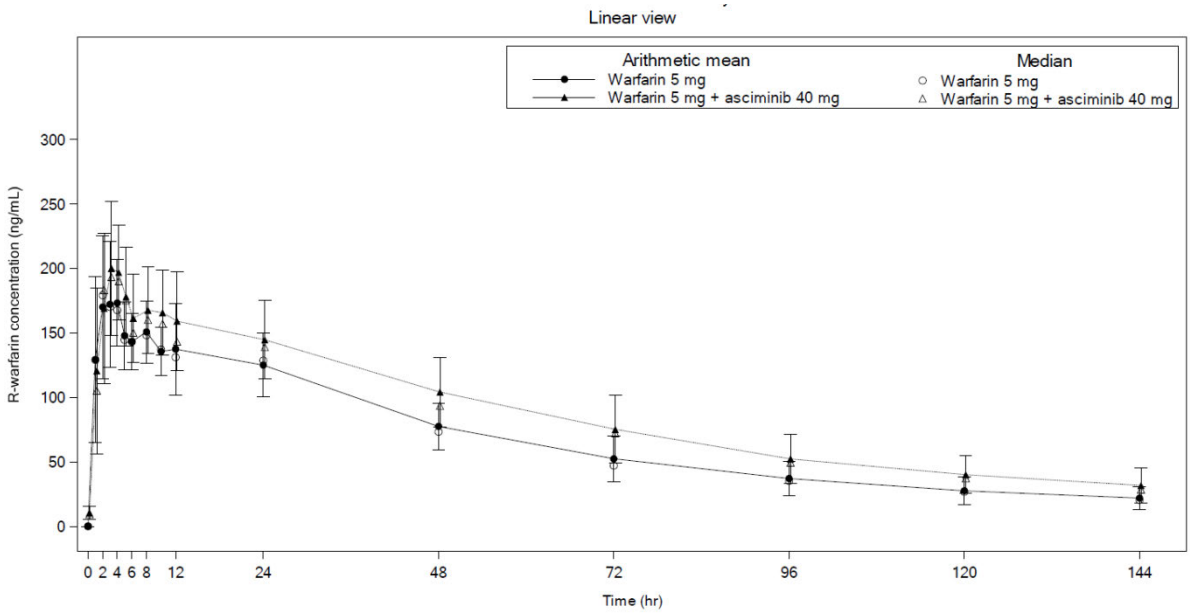
Table 2-5　ワルファリン 5 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときの S-ワルファリンの PK パラメータ（A2106 試験）

PK パラメータ	投与	n [1)]	調整済み幾何平均値	単剤投与に対する幾何平均値の比（90% CI）
AUCinf (ng·h/mL)	単剤投与	21	7350	
	併用投与	20	10300	1.41（1.37 – 1.45）
AUClast (ng·h/mL)	単剤投与	21	6480	
	併用投与	21	9010	1.39（1.36 – 1.42）
Cmax (ng/mL)	単剤投与	22	209	
	併用投与	21	227	1.08（1.04 – 1.13）

Source: 5.3.3.4-2-A2106 試験-Table 14.2-1.2

対数変換した PK パラメータの線形混合効果モデルを使用し，投与を固定効果，被験者を変量効果に含めた
1) 解析に用いた被験者数

Figure 2-6　ワルファリン 5 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときの R-ワルファリンの血漿中濃度推移（A2106 試験）



Source: 5.3.3.4-2-A2106 試験-Figure 14.2-2.3

Table 2-6　ワルファリン 5 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときの R-ワルファリンの PK パラメータ（A2106 試験）

PK パラメータ	投与	n [1)]	調整済み幾何平均値	単剤投与に対する幾何平均値の比（90% CI）
AUCinf (ng·h/mL)	単剤投与	18	10800	
	併用投与	15	13500	1.25（1.21 – 1.29）
AUClast (ng·h/mL)	単剤投与	21	9700	
	併用投与	21	12000	1.24（1.21 – 1.26）
Cmax (ng/mL)	単剤投与	22	196	
	併用投与	21	215	1.10（1.04 – 1.15）

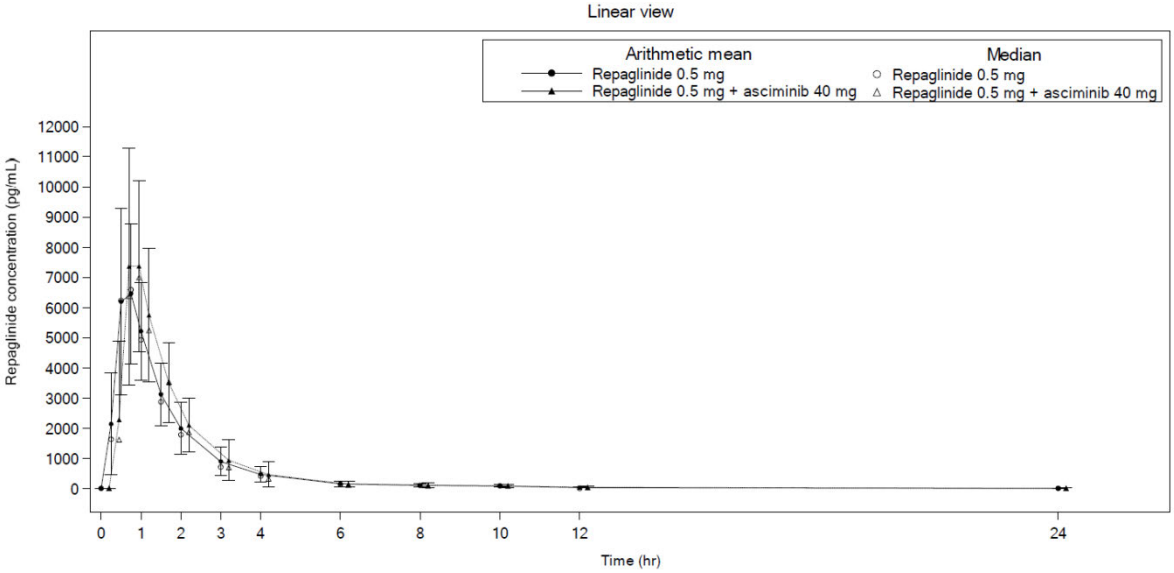
Source: 5.3.3.4-2-A2106 試験-Table 14.2-1.3
対数変換した PK パラメータの線形混合効果モデルを使用し，投与を固定効果，被験者を変量効果に含めた
1) 解析に用いた被験者数

レパグリニド（DDI を受けやすい CYP2C8 の基質）の PK に及ぼす影響

レパグリニドの血漿中濃度推移を Figure 2-7 に，PK パラメータの概要を Table 2-7 に示す。レパグリニドを単剤投与したときに対する，アシミニブ（40 mg BID，3 日間）と併用投与したときのレパグリニドの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1.08（1.02 – 1.14），1.09（1.03 – 1.15），及び 1.14（1.01 – 1.28）であった。このとき，レパグリニド

のグルコース低下作用は，アシミニブとの併用投与による影響を受けなかった（5.3.3.4-2-A2106 試験-Figure 14-2-2.8）。

Figure 2-7　レパグリニド 0.5 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときのレパグリニドの血漿中濃度推移（A2106 試験）



Source: 5.3.3.4-2-A2106 試験-Figure 14.2-2.6

Table 2-7　レパグリニド 0.5 mg を単剤又はアシミニブとの併用で単回経口投与したときのレパグリニドの PK パラメータ（A2106 試験）

PK パラメータ	投与	n [1)]	調整済み幾何平均値	単剤投与に対する幾何平均値の比（90% CI）
AUCinf (pg·h/mL)	単剤投与	23	10600	
	併用投与	24	11400	1.08（1.02 – 1.14）
AUClast (pg·h/mL)	単剤投与	25	10300	
	併用投与	24	11200	1.09（1.03 – 1.15）
Cmax (pg/mL)	単剤投与	25	6710	
	併用投与	24	7640	1.14（1.01 – 1.28）

Source: 5.3.3.4-2-A2106 試験-Table 14.2-1.5
対数変換した PK パラメータの線形混合効果モデルを使用し，投与を固定効果，被験者を変量効果に含めた
1) 解析に用いた被験者数

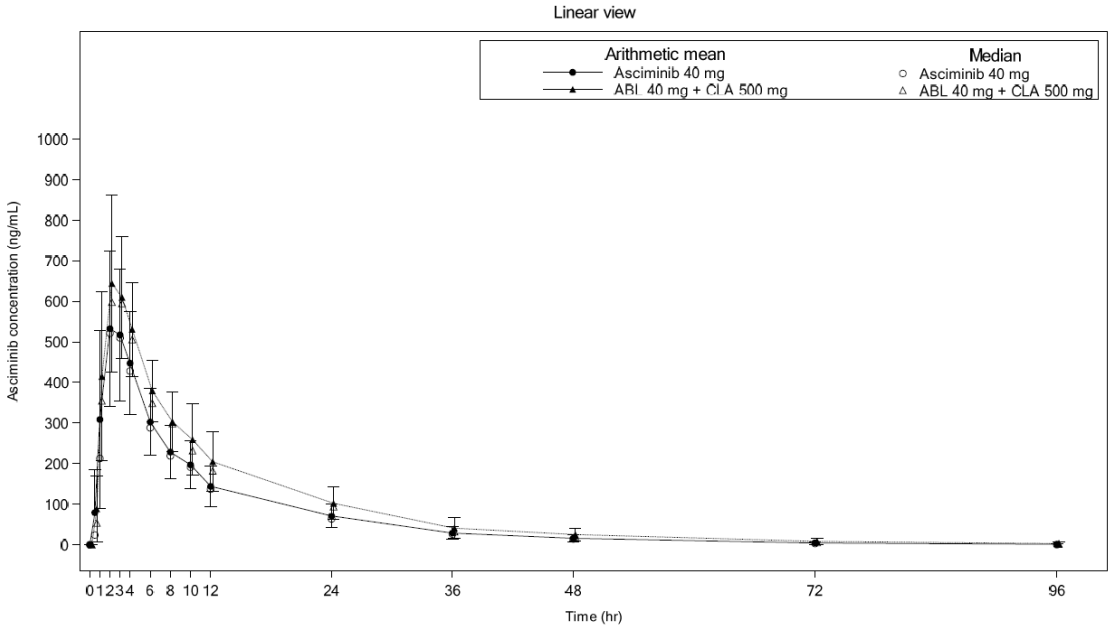
2.3.8　A2107 試験：強い CYP3A 阻害剤及び誘導剤，並びに P-gp 阻害剤との DDI の評価

健康被験者を対象として，クラリスロマイシン及びイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤），リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤），並びにキニジン（強い P-gp 阻害剤）が，アシミニブを 40 mg 単回投与したときの PK に及ぼす影響を評価した（5.3.3.4-3-A2107 試験）。

クラリスロマイシン（強い CYP3A 阻害剤）がアシミニブの PK に及ぼす影響

単剤又はクラリスロマイシンと併用投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移を Figure 2-8 に，PK パラメータの概要を Table 2-8 に示す。アシミニブを単剤投与したときに対する，クラリスロマイシン（500 mg BID）と併用投与したときのアシミニブの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1.36（1.27 – 1.46），1.37（1.27 – 1.47），及び 1.19（1.10 – 1.30）であった。アシミニブの Tmax（中央値）は，単剤投与したときとクラリスロマイシンと併用投与したときのいずれも 2.02 時間であった。アシミニブの T1/2（幾何平均値）は，単剤投与したときは 12.5 時間，クラリスロマイシンと併用投与したときは 14.5 時間であった（5.3.3.4-3-A2107 試験 Table 14.2-3.5）。

Figure 2-8　アシミニブ 40 mg を単剤又はクラリスロマイシンとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移（A2107 試験）



Source: 5.3.3.4-3-A2107 試験-Figure 14.2-2.5
ABL：アシミニブ，CLA：クラリスロマイシン

Table 2-8　アシミニブ 40 mg を単剤又はクラリスロマイシンとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ（A2107 試験）

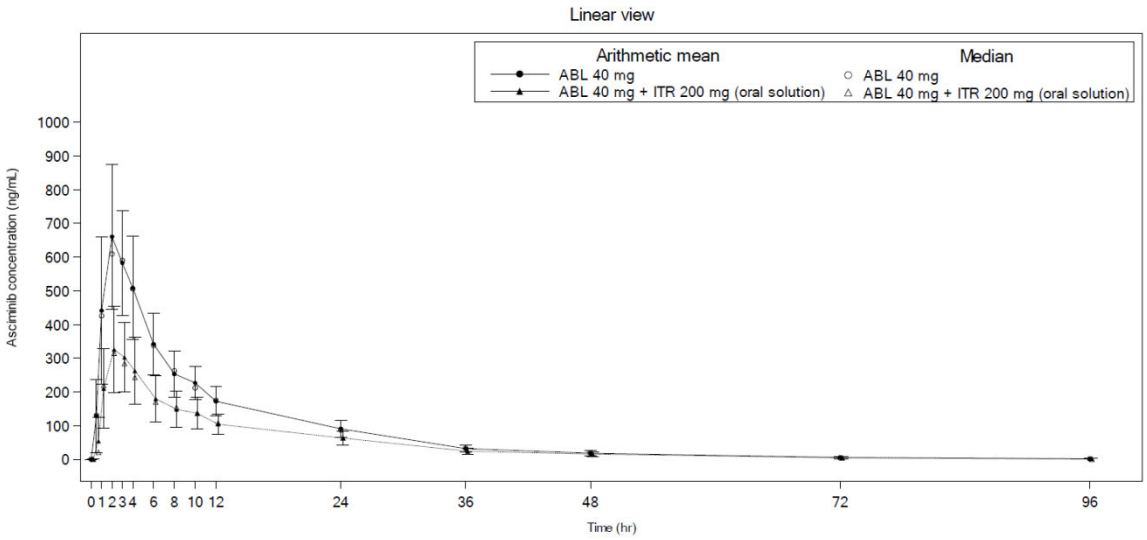
PK パラメータ	投与	n [1)]	調整済み幾何平均値	単剤投与に対する幾何平均値の比（90% CI）
AUCinf (ng·h/mL)	単剤投与	14	5740	
	併用投与	14	7820	1.36（1.27 – 1.46）
AUClast (ng·h/mL)	単剤投与	14	5670	
	併用投与	14	7750	1.37（1.27 – 1.47）
Cmax (ng/mL)	単剤投与	14	537	
	併用投与	14	642	1.19（1.10 – 1.30）

Source: 5.3.3.4-3-A2107 試験-Table 14.2-1.4
対数変換した PK パラメータの線形混合効果モデルを使用し，投与を固定効果，被験者を変量効果に含めた
1) 解析に用いた被験者数

イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）がアシミニブの PK に及ぼす影響

単剤又はイトラコナゾール（内用液剤）と併用投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移を Figure 2-9 に，PK パラメータの概要を Table 2-9 に示す。アシミニブを単剤投与したときに対する，イトラコナゾール（200 mg QD）と併用投与したときのアシミニブの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 0.598（0.509 – 0.703），0.588（0.499 – 0.692），及び 0.499（0.419 – 0.594）であった。アシミニブの Tmax（中央値）は，単剤投与したときとイトラコナゾールと併用投与したときのいずれも 2.00 時間であった（5.3.3.4-3-A2107 試験 Table 14.2-3.1）。

Figure 2-9　アシミニブ 40 mg を単剤又はイトラコナゾール（内用液）との併用で単回経口投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移（A2107 試験）



Source: 5.3.3.4-3-A2107 試験-Figure 14.2-2.1
ABL：アシミニブ，ITR：イトラコナゾール

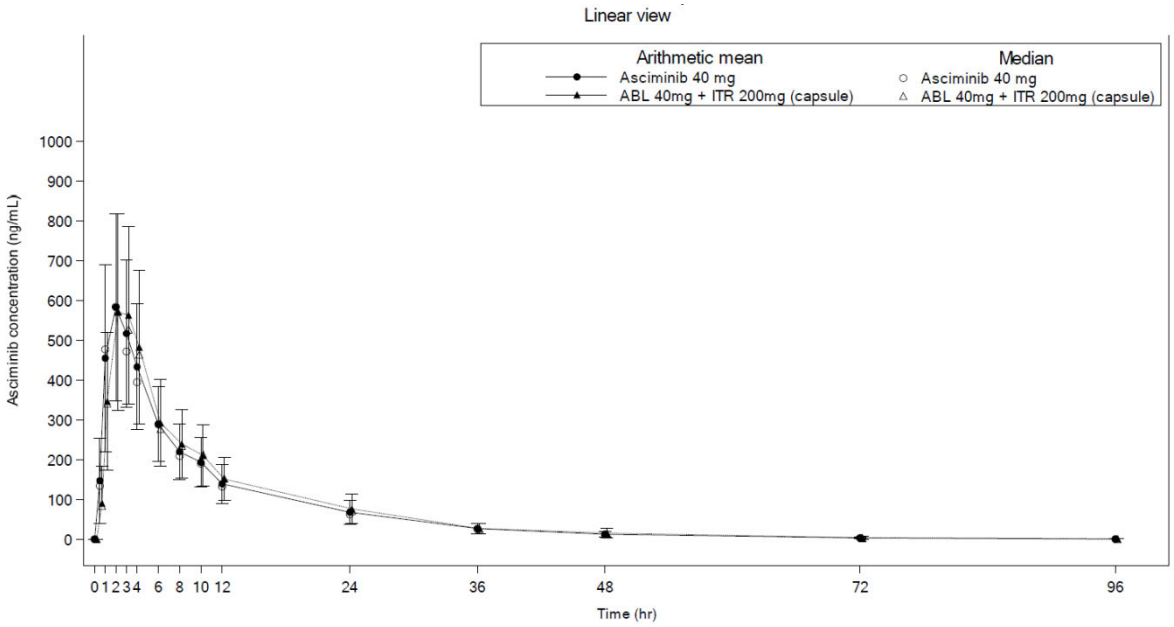
Table 2-9　アシミニブ 40 mg を単剤又はイトラコナゾール（内用液）との併用で単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ（A2107 試験）

PK パラメータ	投与	n [1)]	調整済み幾何平均値	単剤投与に対する幾何平均値の比（90% CI）
AUCinf (ng·h/mL)	単剤投与	18	7000	
	併用投与	17	4190	0.598（0.509 – 0.703）
AUClast (ng·h/mL)	単剤投与	18	6950	
	併用投与	17	4090	0.588（0.499 – 0.692）
Cmax (ng/mL)	単剤投与	18	679	
	併用投与	17	338	0.499（0.419 – 0.594）

Source: 5.3.3.4-3-A2107 試験-Table 14.2-1.1
対数変換した PK パラメータの線形混合効果モデルを使用し，投与を固定効果，被験者を変量効果に含めた
1) 解析に用いた被験者数

アシミニブの曝露量が減少した原因は，イトラコナゾールの内用液の賦形剤として含まれていたシクロデキストリンの影響であったと仮定し，シクロデキストリンを含まないカプセル剤を用いた少数例の探索的コホートを設定して，イトラコナゾールがアシミニブの PK に及ぼす影響を追加検討した。アシミニブの血漿中濃度推移を Figure 2-10 に示す。このコホートでは，アシミニブを単剤投与したときの AUCinf，AUClast，及び Cmax（幾何平均値）は 5630 ng·h/mL，5590 ng·h/mL，及び 554 ng/mL であったのに対し，イトラコナゾールのカプセル剤（200 mg）と併用投与したときはそれぞれ 5830 ng·h/mL，5780 ng·h/mL，及び 578 ng/mL であり，併用によってわずかな曝露量の増加が認められた（Table 2-10）。以上から，イトラコナゾール内用液剤に含まれたシクロデキストリンがアシミニブを消化管内で包接することで，アシミニブの曝露量が減少したという仮説が裏付けられた。

Figure 2-10　アシミニブ 40 mg を単剤又はイトラコナゾール（カプセル剤）との併用で単回経口投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移（A2107 試験）



Source: 5.3.3.4-3-A2107 試験-Figure 14.2-2.6
ABL：アシミニブ，ITR：イトラコナゾール

Table 2-10　アシミニブ 40 mg を単剤又はイトラコナゾール（カプセル剤）との併用で単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ（A2107 試験）

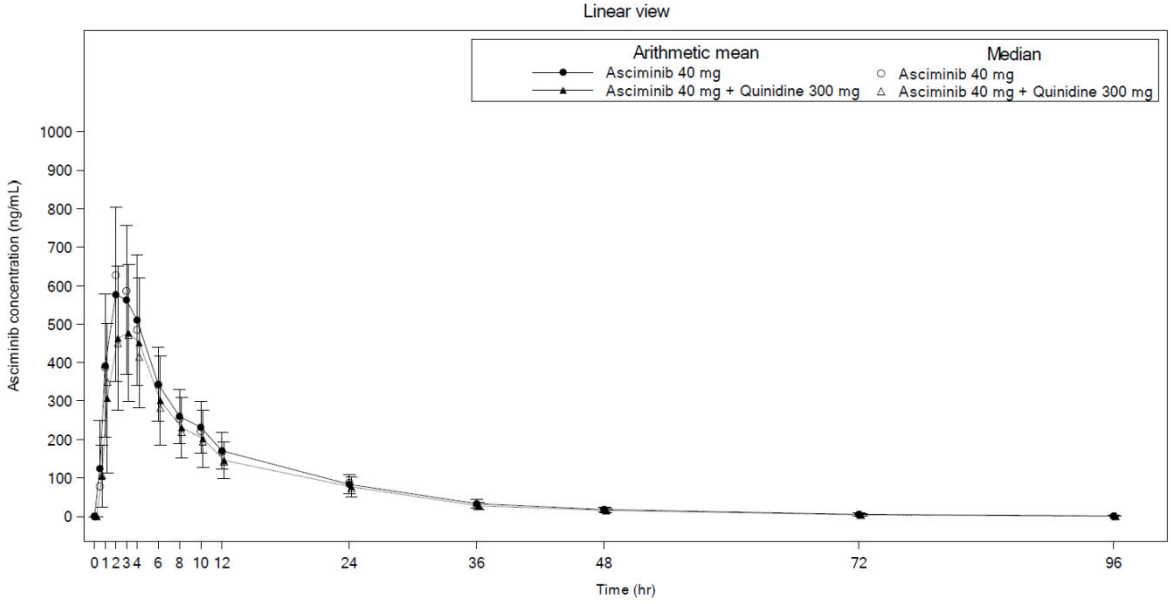
PK パラメータ	単剤投与			併用投与		
	n	幾何平均値（幾何 CV%）	最小値 – 最大値	n	幾何平均値（幾何 CV%）	最小値 – 最大値
AUCinf（ng·h/mL）	10	5630（39.8%）	3090 – 9180	10	5830（45.4%）	2430 – 11500
AUClast（ng·h/mL）	10	5590（40.2%）	3050 – 9160	10	5780（46.0%）	2370 – 11500
Cmax（ng/mL）	10	554（42.1%）	295 – 915	10	578（40.4%）	278 – 961

Source: 5.3.3.4-3-A2107 試験-Table 14.2-2.6

キニジン（強い P-gp 阻害剤）がアシミニブの PK に及ぼす影響

単剤又はキニジンと併用投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移を Figure 2-11 に，PK パラメータの概要を Table 2-11 に示す。アシミニブを単剤投与したときに対する，キニジン（300 mg TID）と併用投与したときのアシミニブの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 0.871（0.786 – 0.966），0.840（0.758 – 0.931），及び 0.887（0.778 – 1.01）であった。アシミニブの Tmax（中央値）は，単剤投与したときとキニジンと併用投与したときのいずれも 2.00 時間であった（5.3.3.4-3-A2107 試験 Table 14.2-3.2）。

Figure 2-11　アシミニブ 40 mg を単剤又はキニジンとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移（A2107 試験）



Source: 5.3.3.4-3-A2107 試験-Figure 14.2-2.2

Table 2-11 アシミニブ 40 mg を単剤又はキニジンとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ（A2107 試験）

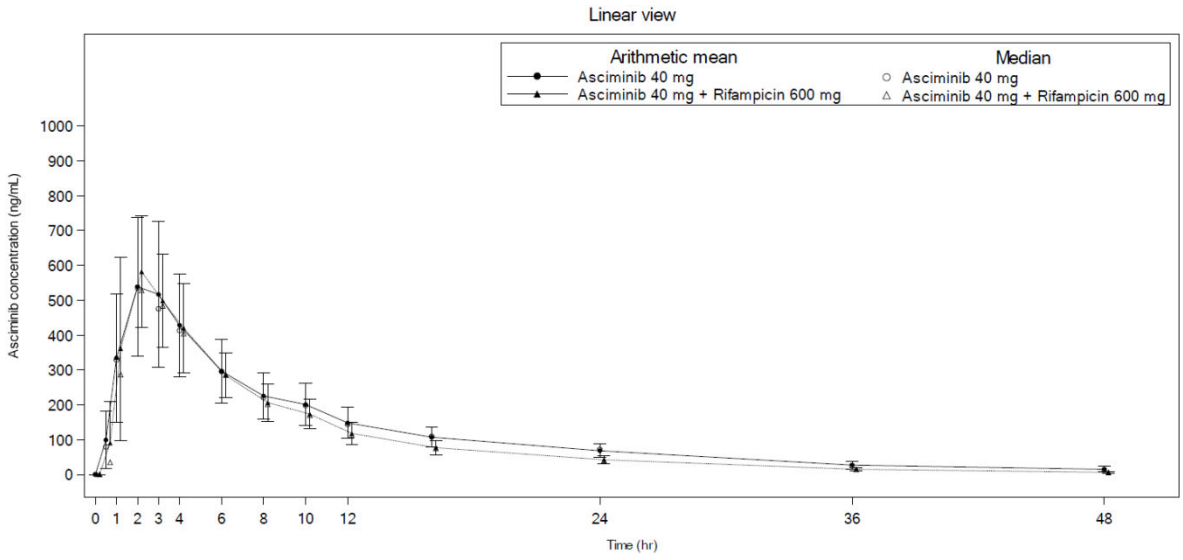
PK パラメータ	投与	n [1)]	調整済み幾何平均値	単剤投与に対する幾何平均値の比（90% CI）
AUCinf (ng·h/mL)	単剤投与	19	6750	
	併用投与	18	5880	0.871（0.786 – 0.966）
AUClast (ng·h/mL)	単剤投与	19	6700	
	併用投与	18	5630	0.840（0.758 – 0.931）
Cmax (ng/mL)	単剤投与	19	618	
	併用投与	18	548	0.887（0.778 – 1.01）

Source: 5.3.3.4-3-A2107 試験-Table 14.2-1.2
対数変換した PK パラメータの線形混合効果モデルを使用し，投与を固定効果，被験者を変量効果に含めた
1) 解析に用いた被験者数

リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）がアシミニブの PK に及ぼす影響

単剤又はリファンピシンと併用投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移を Figure 2-12 に，PK パラメータの概要を Table 2-12 に示す。アシミニブを単剤投与したときに対する，リファンピシン（600 mg QD）と併用投与したときのアシミニブの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 0.851（0.804 – 0.902），0.873（0.827 – 0.922），及び 1.09（0.996 – 1.20）であった。アシミニブの Tmax（中央値）は，単剤投与したときとリファンピシンと併用投与したときのいずれも 2.00 時間であった（5.3.3.4-3-A2107 試験 Table 14.2-3.3）。

Figure 2-12 アシミニブ 40 mg を単剤又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移（A2107 試験）



Source: 5.3.3.4-3-A2107 試験-Figure 14.2-2.3

Table 2-12 アシミニブ 40 mg を単剤又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ（A2107 試験）

PK パラメータ	投与	n [1)]	調整済み幾何平均値	単剤投与に対する幾何平均値の比（90% CI）
AUCinf (ng·h/mL)	単剤投与	18	5630	
	併用投与	17	4790	0.851（0.804 – 0.902）
AUClast (ng·h/mL)	単剤投与	18	5400	
	併用投与	17	4720	0.873（0.827 – 0.922）
Cmax (ng/mL)	単剤投与	18	559	
	併用投与	17	611	1.09（0.996 – 1.20）

Source: 5.3.3.4-3-A2107 試験-Table 14.2-1.3
対数変換した PK パラメータの線形混合効果モデルを使用し，投与を固定効果，被験者を変量効果に含めた
1) 解析に用いた被験者数

2.3.9 E2101 試験：イマチニブとの DDI 及び FMI FCT の食事の影響の評価

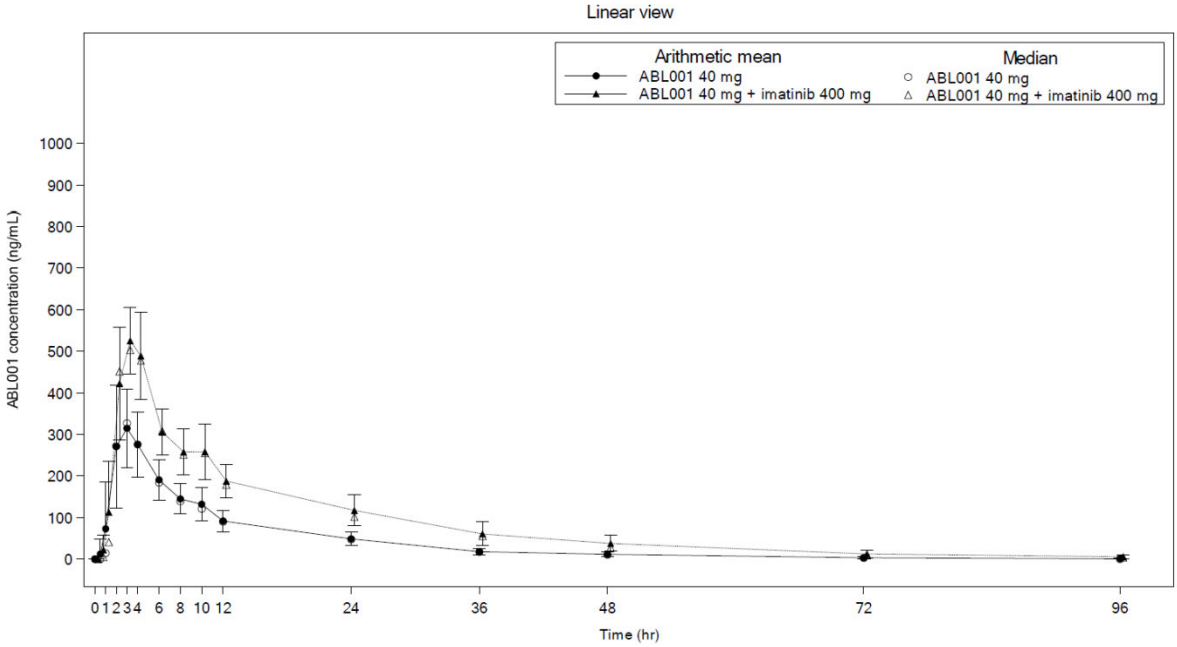
健康被験者を対象として，定常状態下のイマチニブが，低脂肪食摂取時にアシミニブ 40 mg（FMI FCT）を単回投与したときのアシミニブの PK に及ぼす影響を評価した。また，FMI FCT を用いた低脂肪食及び高脂肪食摂取がアシミニブの PK に及ぼす影響も評価した（5.3.1.1-1-E2101 試験）。

イマチニブがアシミニブの PK に及ぼす影響

単剤又はイマチニブと併用投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移を Figure 2-13 に，PK パラメータの概要を Table 2-13 に示す。

アシミニブを単剤投与したときに対する，イマチニブ（400 mg QD）と併用投与したときのアシミニブの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 2.08（1.93 – 2.24），2.07（1.92 – 2.23），及び 1.59（1.45 – 1.75）であった。

Figure 2-13　アシミニブ 40 mg を単剤又はイマチニブとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移（E2101 試験）



Source: 5.3.1.1-1-E2101 試験-Figure 14.2-2.1.1

Table 2-13　アシミニブ 40 mg を単剤又はイマチニブとの併用で単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ（E2101 試験）

PK パラメータ	投与	n [1)]	調整済み幾何平均値	単剤投与に対する幾何平均値の比（90% CI）
AUCinf (ng·h/mL)	単剤投与	23	3600	
	併用投与	22	7490	2.08（1.93 – 2.24）
AUClast (ng·h/mL)	単剤投与	23	3560	
	併用投与	22	7370	2.07（1.92 – 2.23）
Cmax (ng/mL)	単剤投与	23	329	
	併用投与	22	525	1.59（1.45 – 1.75）

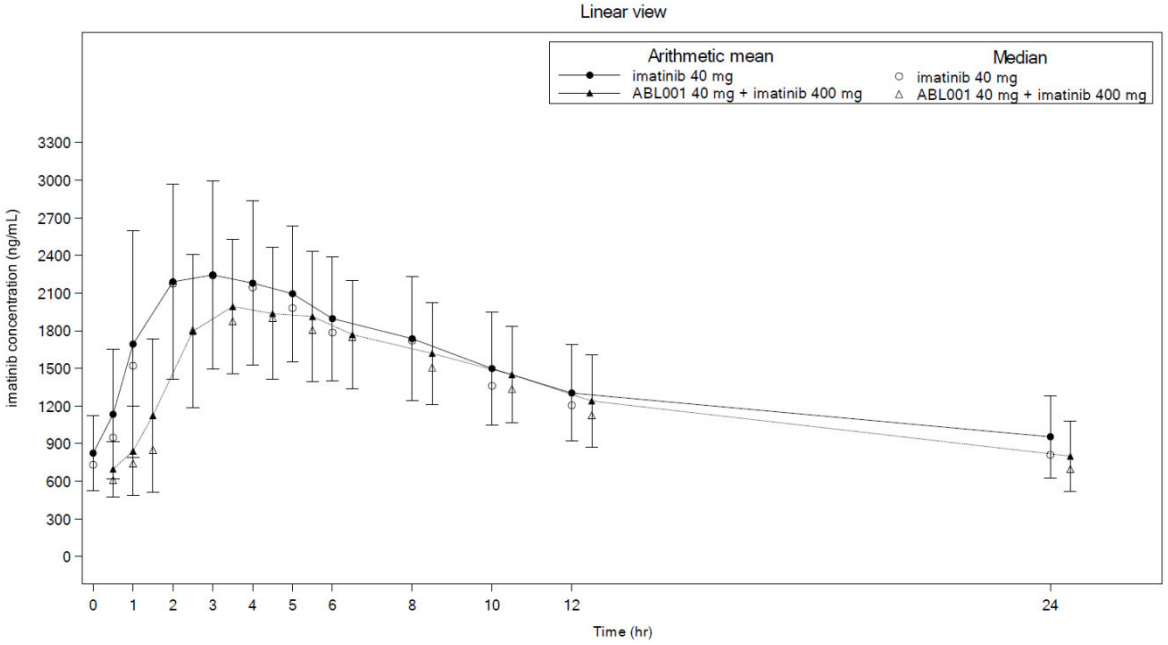
Source: 5.3.1.1-1-E2101 試験-Table 14.2-3.1
対数変換した PK パラメータの線形混合効果モデルを使用し，投与を固定効果，被験者を変量効果に含めた
1) 解析に用いた被験者数

アシミニブがイマチニブの PK に及ぼす影響

単剤又はアシミニブと併用投与したときのイマチニブの血漿中濃度推移を Figure 2-14 に示す。

イマチニブ 400 mg を単剤投与したときの AUC0-24h 及び Cmax の幾何平均値は 33600 ng·h/mL 及び 2340 ng/mL であり，アシミニブ（40 mg）と併用投与したときはそれぞれ 30100 ng·h/mL 及び 2020 ng/mL であった（5.3.1.1-1-E2101 試験-Table 14.2-6.1.2）。

Figure 2-14　イマチニブ 400 mg を単剤又はアシミニブとの併用で反復経口投与したときのイマチニブの血漿中濃度推移（E2101 試験）



Source: 5.3.1.1-1-E2101 試験-Figure 14.2-2.1.2

食事の影響

アシミニブ（FMI FCT）を単回経口投与したときアシミニブの曝露量に対する食事の影響を評価した。

空腹時に投与したときのアシミニブの Tmax（中央値）は 2.01 時間であったのに対し，低脂肪食摂取時では 3.00 時間，高脂肪食摂取時では 4.01 時間であった（5.3.1.1-1-E2101 試験-Table 14.2-6.2）。また，空腹時に対する低脂肪食摂取時のアシミニブの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 0.700（0.631 – 0.776），0.700（0.630 – 0.777），及び 0.652（0.576 – 0.739）であった。同様に，高脂肪食摂取時の AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 0.377（0.341 – 0.417），0.372（0.336 – 0.413），及び 0.318（0.282 – 0.360）であった（5.3.1.1-1-E2101 試験-Table 14.2-3.2）。詳細は「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に記載した。

2.4　患者における試験

患者を対象としたアシミニブの臨床試験が 2 試験進行中である（X2101 試験及び A2301 試験）。X2101 試験は CML 又は Ph+ALL と診断された成人患者を対象とした first-in-human 試験であり，A2301 試験は，2 種類以上の TKI 治療歴を有し，前治療に抵抗性又は不耐容な CML-CP 患者を対象としたアシミニブとボスチニブの有効性を比較した試験である。

2.4.1 X2101 試験：第 I 相臨床試験（first-in-human 試験）

CML 又は Ph+ALL 患者を対象とした進行中の用量漸増第 I 相臨床試験であり，アシミニブの安全性，忍容性，PK，及び予備的な有効性を評価した（5.3.5.2-1-X2101 試験）。本試験では CML-CP/AP 患者を対象としたアシミニブの単剤投与群（Arm 1）及びニロチニブ，イマチニブ，又はダサチニブとの併用投与群（Arm 2～4），並びに CML-BP 患者及び Ph+ALL 患者を対象としたアシミニブの単剤投与群（Arm 5）を設定した。詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

X2101 試験で得られた CML 患者におけるアシミニブを単剤投与したときの PK パラメータの概要を Table 2-14 に示す。なお，ここには CML-CP/AP 患者に 40 mg BID 又は 80 mg QD（同じ 1 日投与量），及び 200 mg BID（T315I 変異を有する CML-CP/AP 患者に対する投与量）投与したときのアシミニブの PK パラメータを記載した。

Table 2-14 アシミニブを患者に単剤投与したときの PK パラメータ（X2101 試験）

用法用量	Cmax (ng/mL)	AUCinf or tau (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Tmax [1)] (h)	累積比
CML-CP/AP					
Cycle1 の Day1					
40 mg BID	n = 30 536.85 （74.29%）	NA	n = 30 2246.76 （69.25%）	n = 30 2.10 （1.95 – 5.62）	NA
200 mg BID	n = 61 3464.70 （33.60%）	n = 2 18159.5 （27.82%）	n = 61 14869.9 （33.42%）	n = 61 2.03 （0.95 – 7.28）	NA
80 mg QD	n = 18 1157.54 （46.46% ）	n = 14 12886.7 （42.46%）	n = 18 10752.4 （42.90%）	n = 18 2.06 （1.13 – 6.00）	NA
Cycle2 の Day1					
40 mg BID	n = 30 793.26 （48.92%）	n = 23 5262.32 （48.49%）	n = 30 3967.03 （49.64%）	n = 30 2.01 （1.00 – 6.00）	n = 15 1.65 （56.82%）
200 mg BID	n = 54 5641.84 （39.86%）	n = 34 37547.0 （41.00%）	n = 54 29924.6 （41.27%）	n = 54 2.00 （0.90 – 7.03）	n = 28 1.92 （19.48%）
80 mg QD	n = 17 1780.98 （23.34%）	n = 17 15112.4 （27.85%）	n = 17 15001.3 （28.27%）	n = 17 2.00 （0.95 – 4.10）	n = 16 1.30 （20.29%）
CML-CP（T315I 変異を有する）					
Cycle1 の Day1					
40 mg BID	n = 1 728.00	NA	n = 1 2973.18	n = 1 3.00	NA
200 mg BID	n = 48 3450.79 （34.27%）	n = 2 18159.5 （27.82%）	n = 48 14835.9 （34.96%）	n = 48 2.05 （0.95 – 7.28）	NA

用法用量	Cmax (ng/mL)	AUCinf or tau (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Tmax [1)] (h)	累積比
80 mg QD	n = 1 445.00	NA	n = 1 5443.57	n = 1 6.00	NA
Cycle2 の Day1					
40 mg BID	n = 1 865.00	NA	n = 1 5179.93	n = 1 5.98	NA
200 mg BID	n = 43 5479.64 （41.83%）	n = 28 37733.6 （45.12%）	n = 43 29753.9 （43.65%）	n = 43 2.00 （0.90 – 7.03）	n = 23 1.90 （18.89%）
80 mg QD	n = 1 1300.00	n = 1 14439.8	n = 1 14354.8	n = 1 3.00	NA

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-11.1.1，Table 14.2-11.1.2

NA：算出せず，PK パラメータは幾何平均値（幾何 CV%），n は解析に用いた例数を示す

1) Tmax は中央値（最小値 – 最大値）

CML 患者にアシミニブを単剤投与したときの PK

CML 患者にアシミニブを 40 mg 又は 200 mg で BID，あるいは 80 mg で QD 投与したとき，アシミニブの Tmax（中央値）は用量に依存せず，概ね 2～3 時間であった。単回及び反復経口投与後のアシミニブの曝露量（AUC 及び Cmax）は，BID では用量比をわずかに上回って増加したが，QD では用量に比例した増加が認められた（3.1.4 項）。

アシミニブの曝露量は Cycle 1 の Day 15 までに定常状態に達し，Cycle 1 の Day 15 と Cycle 2 の Day 1 で同程度であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-11.1.1）。CML-CP/AP 患者に 40 mg BID 投与したときの Cycle 2 の Day 1 における AUClast 及び Cmax の個体間変動（幾何 CV%）はそれぞれ 49.64%及び 48.92%であった。なお，A2301 試験において，CML-CP 患者にアシミニブを 40 mg BID 投与したときの Week 2 の Day 1 における AUClast 及び Cmax の個体間変動（幾何 CV%）はそれぞれ 47.8%及び 46.7%と同程度であった（Table 2-15）。また，アシミニブを 40 mg BID で反復投与したとき，血漿中のアシミニブの曝露量の累積比（幾何平均値）は 1.65 であった。

CML 患者にニロチニブ（300 mg BID）とアシミニブを併用投与したときの PK

ニロチニブと併用投与したとき，アシミニブの Tmax（中央値）はいずれの投与量においても約 2～3 時間であった。ニロチニブとアシミニブを 40 mg BID で併用投与したときの定常状態（Cycle 2 の Day 1）におけるアシミニブの曝露量の累積比（幾何平均値）は 2.28 であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-11.2.1）。また，アシミニブと併用投与したとき，ニロチニブの Tmax（中央値）は，約 1～3 時間であった。アシミニブ 40 mg BID と併用投与したときの定常状態（Cycle 2 の Day 1）におけるニロチニブの曝露量の累積比（幾何平均値）は 2.48 であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-11.2.2）。

CML 患者にイマチニブ（400 mg QD）とアシミニブを併用投与したときの PK

イマチニブと併用投与したとき，アシミニブの Tmax（中央値）はいずれの投与量においても約 1～4 時間であった。イマチニブとアシミニブを 40 mg BID で併用投与したときの定常状態（Cycle 2 の Day 1）におけるアシミニブの曝露量の累積比（幾何平均値）は 2.54 であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-11.3.1）。また，アシミニブと併用投与したとき，イマチニブの Tmax（中央値）は，約 2～4 時間であった。

CML 患者にダサチニブ（100 mg QD）とアシミニブを併用投与したときの PK

ダサチニブと併用投与したとき，アシミニブの Tmax（中央値）はいずれの投与量においても約 2 時間であった。ダサチニブとアシミニブを 40 mg BID で併用投与したときの定常状態（Cycle 2 の Day 1）におけるアシミニブの曝露量の累積比（幾何平均値）は 2.04 であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-11.4.1）。また，アシミニブと併用投与したとき，ダサチニブの Tmax（中央値）は，約 0.5～1.5 時間であった。アシミニブ 40 mg BID と併用投与したときの定常状態（Cycle 2 の Day 1）におけるダサチニブの曝露量の累積比（幾何平均値）は 1.21 であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-11.4.2）。

CML-BP 又は Ph+ALL 患者にアシミニブを単剤投与したときの PK

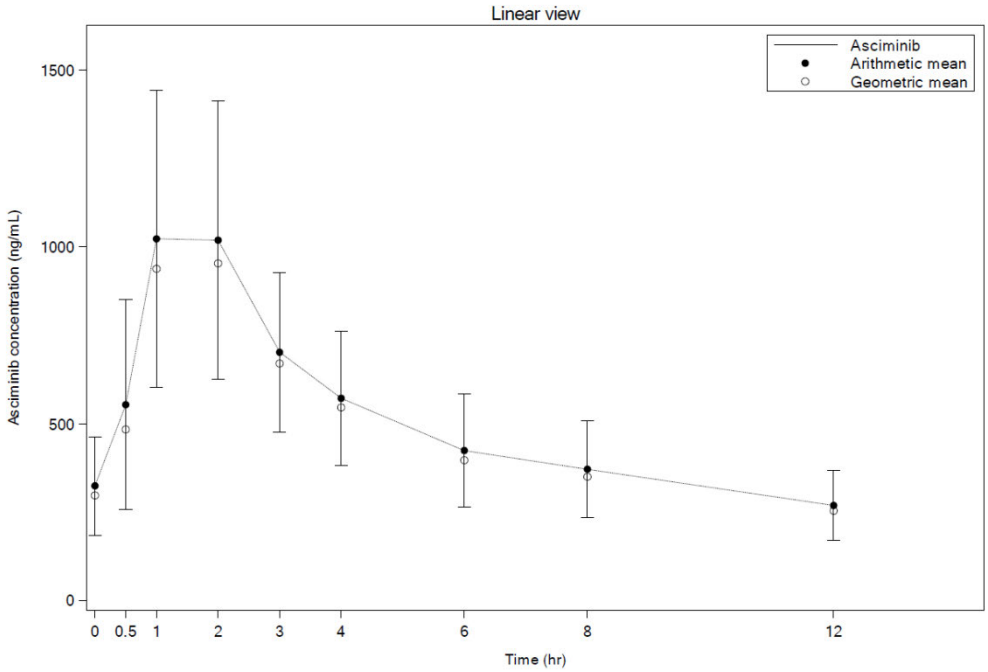
アシミニブを 160 mg BID で投与したとき，アシミニブの Tmax（中央値）は約 2 時間であった。また，定常状態（Cycle 2 の Day 1）におけるアシミニブの曝露量の累積比（幾何平均値）は 1.64 であった。なお，他の用量ではデータが得られた例数が限られていたため，本項には記載しなかった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-11.5）。

2.4.2 A2301 試験：第 III 相臨床試験

2 種類以上の TKI の治療歴を有し，前治療に抵抗性又は不耐容な CML-CP 患者を対象に，アシミニブ（40 mg BID）とボスチニブ（500 mg QD）の有効性及び安全性を比較した。試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

アシミニブを絶食下（投与の 2 時間前及び 1 時間後まで）で 40 mg BID 投与したときの，定常状態（Week 2 の Day 1）におけるアシミニブの血漿中濃度推移を Figure 2-15 に，PK パラメータの概要を Table 2-15 に示す。アシミニブは速やかに吸収され，Tmax（中央値）は 1.97 時間，AUC0-12h 及び Cmax の幾何平均値は 5760 ng·h/mL 及び 931 ng/mL，曝露量の個体間変動（幾何 CV%）は 50%以下であった。また，アシミニブの Ctrough は，Week 2 から Week 24 まで同程度（約 250 ng/mL）であった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Figure 14.2-5.1）。

Figure 2-15 CML-CP 患者にアシミニブ 40 mg BID を単剤投与したとき（Week 2 の Day 1）の血漿中濃度推移（A2301 試験）



Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Figure 14.2-4.1

Table 2-15 CML-CP 患者にアシミニブ 40 mg BID を単剤投与したとき（Week 2 の Day 1）の PK パラメータ（A2301 試験）

用法用量	Cmax (ng/mL)	AUC0-12h (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Tmax [1)] (h)
40 mg BID （Week 2 の Day 1）	n = 14 931（46.7%）	n = 13 5760（34.0%）	n = 14 5120（47.8%）	n = 14 1.97（0.983 – 3.33）

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.2-4.2

PK パラメータは幾何平均値（幾何 CV%），n は解析に用いた例数を示す

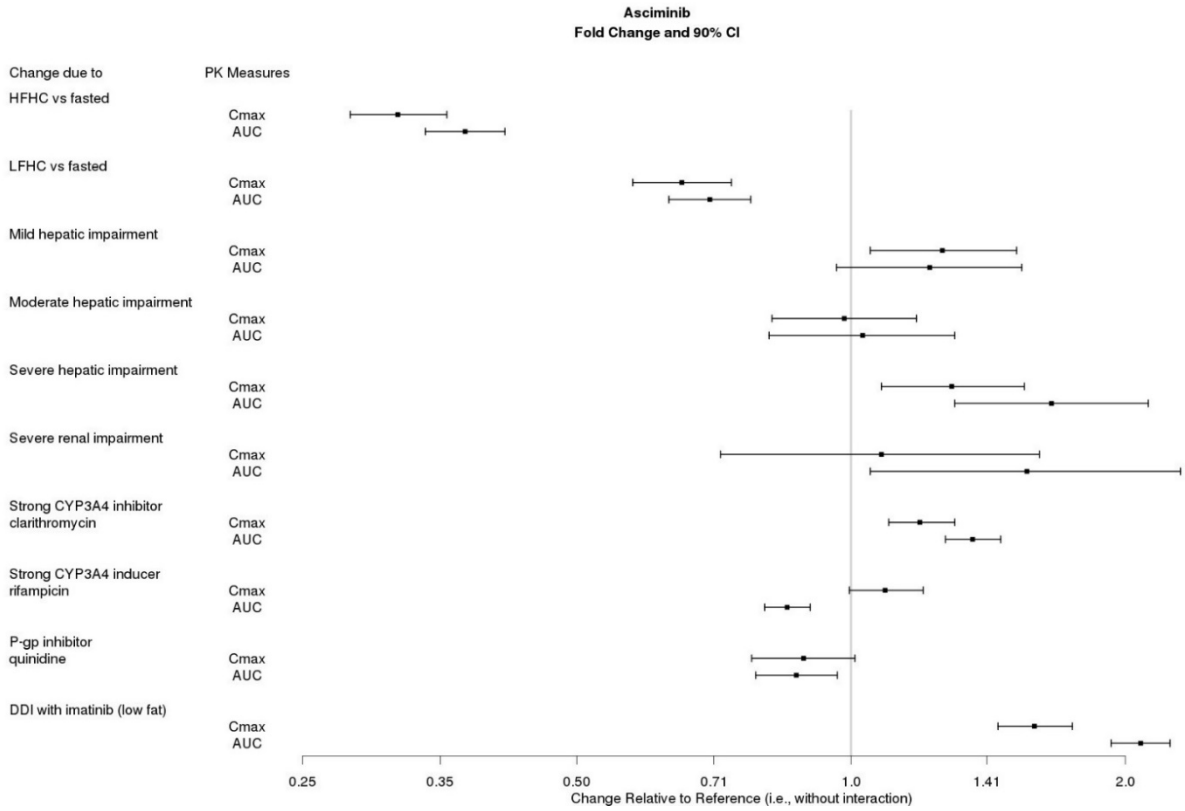
1) Tmax は中央値（最小値 – 最大値）

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 PK

健康被験者及び CML 患者にアシミニブを BID 又は QD で投与したときの，単回及び反復投与後の PK プロファイルを検討した。臨床試験結果から得られたアシミニブの PK に及ぼす内因性及び外因性因子の影響（AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比，並びに 90% CI）を Figure 3-1 に示す。

Figure 3-1　　アシミニブの PK に及ぼす内因性及び外因性因子の影響



Source: 5.3.5.3-8-Summary of Clinical Pharmacology-Figure 3-1
臨床試験結果から得られたアシミニブを 40 mg 単回経口投与したときの結果に基づく
LFHC：低脂肪食摂取，HFHC：高脂肪食摂取

アシミニブは経口投与後，速やかに吸収され，Tmax（中央値）は投与後 2～3 時間であった。血漿中濃度の T1/2 は 14.2 時間であった（2.3.4 項）。BID 投与したときのアシミニブの曝露量（AUC 及び Cmax）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（5.3.3.4-2-A2106 試験-Table 14.2-5.5）。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，X2101 試験で 40 mg BID 投与したときの累積比は 1.65 であった（2.4.1 項）。PopPK 解析の結果，1 日あたりの投与量，体重，腎機能（aGFR），及び剤型（カプセル／錠剤）がクリアランス又は ka に対する統計学的に有意な共変量と考えられたが，いずれも臨床的に意味のある影響は及ぼさず，用量調節は不要と考えられた。その他の要因（人種，民族，年齢，性別，喫煙，及び肝機能等）の影響は認められなかった（5.3.3.5-1-Population PK Report）。

3.1.1　　吸収及び絶対的 BA

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，Biopharmaceutics Classification System のクラス 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 Fa はほぼ 100%と推定された（5.3.1.3-1-General Report-ARD000059-Table 4-1）。また，ヒトにおけるアシミニブの絶対的 BA の評価は実施していないが，PBPK モ

デルにて推定された絶対的 BA は約 73%であり，初回通過効果の影響は小さいと考えられた（5.3.1.3-2-DMPK R2000208-3.2.1.2.1 項）。

[^{14}C]アシミニブを用いたヒト ADME 試験において，尿中に回収された総放射能量と糞便中に回収された代謝物の放射能量に基づくと，アシミニブの吸収率は最低でも 33%と推定された（2.3.4 項）。また，胆汁中に分泌された未変化体及び直接グルクロン酸抱合体を考慮した吸収率の推定を試みた。胆汁中に分泌された未変化体の直接グルクロン酸抱合体は腸内細菌によりアシミニブに脱抱合されるため，糞便試料中の代謝物に対するアシミニブの比を用いた補正を行った[Tran et al. 2020]。このとき，[^{14}C]アシミニブ 80 mg を単回経口投与したときの吸収率は 57%と推定された（2.3.4 項）。

アシミニブの見かけの膜透過係数は 22.1×10^{-6} cm/s であった（5.3.2.2-18-RD-2020-00101）。アシミニブは BCRP 及び P-gp の基質であるが，P-gp 阻害剤であるキニジンと併用投与したときのアシミニブの曝露量の減少はわずかであったことから，P-gp がアシミニブの吸収を制限する可能性は低いと考えられた（2.3.8 項）。また，BCRP に対するアシミニブの見かけの Km 値（1.83 µmol/L）は，アシミニブを 40 mg 経口投与後の消化管内薬物濃度（356 µmol/L）よりも低いことから，消化管における BCRP の影響はないものと考えられた（2.1.3.1 項）。

3.1.2 食事の影響

食事はアシミニブの PK に影響を及ぼし，空腹時と比較したとき，食後投与では曝露量が低下することが示された。

最初に，A2101 試験において，40 mg のアシミニブの FCT（塩酸塩及び[redacted]）をそれぞれ異なる食事条件下（空腹時，低脂肪食摂取後，及び高脂肪食摂取後）で単回投与したときの，アシミニブの PK パラメータへの影響を評価した（2.3.1 項）。両製剤とも食事によってアシミニブの曝露量は減少し，空腹時に対する低脂肪食摂取後の AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比は 0.708 及び 0.714（塩酸塩），並びに 0.690 及び 0.639（[redacted]），高脂肪食摂取後の AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比は 0.364 及び 0.290（塩酸塩），並びに 0.373 及び 0.287（[redacted]）であった（Table 3-1）。続いて，E2101 試験において，FMI FCT をそれぞれ異なる食事条件下（空腹時，低脂肪食摂取後，及び高脂肪食摂取後）で単回投与したときの，アシミニブの PK パラメータへの影響を評価した（2.3.9 項）。空腹時に対する低脂肪食摂取後の AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比は 0.700 及び 0.652，高脂肪食摂取後の AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比は 0.377 及び 0.318 であり，A2101 試験と同様に食事による曝露量の低下が認められた（Table 3-1）。この食事の影響の原因として，食物摂取後に消化管内に存在する胆汁酸の影響が考えられた（5.3.2.2-10-DMPK R1600019）。また，両試験において Tmax は食事により遅延した。高脂肪食摂取後に投与した場合，低脂肪食摂取後に投与したときよりも Tmax の遅延は顕著であったことから，食事の脂肪含量の増加に起因すると考えられた。PBPK モデルに基づくと，アシミニブの

PK に及ぼす食事の影響は用量に依存しないと推定された（5.3.1.3-3-DMPK R2001088-4.2 項）。以上から，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。

Table 3-1　アシミニブを異なる食事条件で単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータの比較（E2101 試験及び A2101 試験）

	幾何平均値の比（90% CI）		
	E2101 試験	A2101 試験	
	FMI FCT	FCT（塩酸塩）	FCT（[redacted]）
低脂肪食摂取後/空腹時			
AUCinf（ng·h/mL）	0.700（0.631 – 0.776）	0.708（0.634 – 0.791）	0.690（0.613 – 0.776）
AUClast（ng·h/mL）	0.700（0.630 – 0.777）	0.704（0.629 – 0.789）	0.688（0.611 – 0.775）
Cmax（ng/mL）	0.652（0.576 – 0.739）	0.714（0.613 – 0.832）	0.639（0.551 – 0.742）
Tmax[1)]（h）	3.00（0.997 – 5.00）	2.02（1.93 – 3.00）	2.02（1.00 – 5.00）
高脂肪食摂取後/空腹時			
AUCinf（ng·h/mL）	0.377（0.341 – 0.417）	0.364（0.325 – 0.407）	0.373（0.332 – 0.419）
AUClast（ng·h/mL）	0.372（0.336 – 0.413）	0.355（0.317 – 0.398）	0.367（0.326 – 0.413）
Cmax（ng/mL）	0.318（0.282 – 0.360）	0.290（0.249 – 0.337）	0.287（0.247 – 0.332）
Tmax[1)]（h）	4.01（1.00 – 8.00）	5.00（1.93 – 7.98）	4.98（1.00 – 7.95）

Source: 5.3.1.1-1-E2101 試験-Table 11-6, Table 11-8，5.3.1.2-1-A2101 試験-Table 11-5, Table 11-7, Table 11-8, Table 11-10

FMI：市販予定製剤，FCT：フィルムコーティング製剤

1) Tmax は食事摂取時における中央値及び範囲（最小値 – 最大値）を示した

3.1.3　吸収に対する制酸剤の影響

日本人健康被験者を対象に，アシミニブ 40 mg をプロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールと単回併用投与したとき，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（2.3.3 項）。

3.1.4　用量比例性

CML 患者を対象とした X2101 試験の BID 又は QD でアシミニブを単回及び反復投与したときの AUC 及び Cmax の用量比例性をパワーモデルを用いて検討した（2.4.1 項）。アシミニブの PK パラメータの β の推定値はいずれも 1 に近く，用量の増加に伴って曝露量が増加した（Table 3-2）。Cycle 1 の Day 1 及び Cycle 2 の Day 1 のアシミニブの曝露量は，BID では用量比をわずかに上回って増加したが，QD では用量に比例して増加した。BID における用量比を超えるわずかな曝露量の増加は，アシミニブの治療域が広いことを考慮すると，臨床的な影響はないと考えられた。

Table 3-2 CML 患者にアシミニブを BID 又は QD で単回及び反復投与したときの用量比例性の検討（X2101 試験）

PK パラメータ	用量範囲（mg）	β の推定値	90% CI	
			下限	上限
BID				
Cycle 1 の Day 1				
AUClast	10 – 200	1.16	1.09	1.23
Cmax	10 – 200	1.15	1.08	1.23
Cycle 2 の Day 1				
AUClast	10 – 200	1.21	1.13	1.29
AUCtau	10 – 200	1.19	1.10	1.28
Cmax	10 – 200	1.18	1.10	1.25
QD				
Cycle 1 の Day 1				
AUClast	80 – 200	1.11	0.87	1.36
Cmax	80 – 200	1.29	1.05	1.54
Cycle 2 の Day 1				
AUClast	80 – 200	0.95	0.72	1.18
AUCtau	80 – 200	0.95	0.71	1.18
Cmax	80 – 200	0.92	0.70	1.14

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-12.1.1
用量比例性の評価における β の推定値の基準：0.93 – 1.07（BID）及び 0.76 – 1.24（QD）

3.1.5 個体間及び個体内変動

ヒト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（Table 3-3）。なお，X2101 試験（Cycle 2 の Day1）の 40 mg BID と，A2301 試験の 40 mg BID における AUClast 及び Cmax の個体間変動は，いずれも同程度（約 46%～50%）であった。

Table 3-3 ヒトにおけるアシミニブの PK パラメータの個体間変動及び個体内変動

試験番号	製剤/群	PK パラメータ	n	個体間変動（CV%）	個体内変動（CV%）
A1101 試験	アシミニブ/40 mg	AUCinf	23	17.6	5.4
		AUClast	23	17.3	5.6
		Cmax	23	20.6	13.3
A2101 試験	アシミニブ/40 mg 塩酸塩	AUCinf	21	25.2	20.8
		AUClast	21	24.6	21.2
		Cmax	22	27.5	28.9
	アシミニブ/40 mg [redacted]	AUCinf	22	28.0	22.5
		AUClast	22	27.4	22.7
		Cmax	22	24.8	28.6
A2103 試験 [1)]	アシミニブ/40 mg	AUCinf	8	21.1	-
		AUClast	8	21.0	-

試験番号	製剤/群	PK パラメータ	n	個体間変動（CV%）	個体内変動（CV%）
	正常被験者	Cmax	8	15.1	-
	アシミニブ/40 mg	AUCinf	8	34.2	-
	軽度の肝機能障害	AUClast	8	33.3	-
		Cmax	8	19.0	-
	アシミニブ/40 mg	AUCinf	8	23.8	-
	中等度の肝機能障害	AUClast	8	23.3	-
		Cmax	8	14.0	-
	アシミニブ/40 mg	AUCinf	7	32.0	-
	重度の肝機能障害	AUClast	8	32.4	-
		Cmax	8	33.2	-
A2104 試験	アシミニブ/40 mg	AUCinf	20	21.7	17.1
		AUClast	19	20.6	17.4
		Cmax	20	18.0	21.8
A2105 試験 [1)]	アシミニブ/40 mg	AUCinf	6	28.7	-
	正常被験者	AUClast	6	28.5	-
		Cmax	6	30.0	-
	アシミニブ/40 mg	AUCinf	8	50.7	-
	重度の腎機能障害	AUClast	8	50.0	-
		Cmax	8	52.1	-
E2101 試験	アシミニブ/40 mg	AUCinf	23	27.6	14.5
	DDI 試験	AUClast	23	27.3	14.4
		Cmax	23	20.1	18.1
	アシミニブ/40 mg	AUCinf	24	32.2	21.2
	食事の影響	AUClast	24	31.9	21.5
		Cmax	24	39.6	25.7
A2301 試験 [1)]	アシミニブ/40 mg	AUC0-12 h	13	34.0	-
	BID	AUClast	14	47.8	-
		Cmax	14	46.7	-
X2101 試験 [1)] CML-CP/AP Cycle 1 の Day 1	アシミニブ/40 mg	AUClast	30	69.25	-
	BID	Cmax	30	74.29	-
	アシミニブ/80 mg	AUClast	18	42.90	-
	QD	Cmax	18	46.46	-
	アシミニブ/200 mg	AUClast	61	33.42	-
	BID	Cmax	61	33.60	-
Cycle 2 の Day 1	アシミニブ/40 mg	AUClast	30	49.64	-
	BID	Cmax	30	48.92	-
	アシミニブ/80 mg	AUClast	17	28.27	-
	QD	Cmax	17	23.34	-
	アシミニブ/200 mg	AUClast	54	41.27	-
	BID	Cmax	54	39.86	-

Source: 5.3.3.4-1-A1101 試験-Table 14.2-4，5.3.1.2-1-A2101 試験-Table 14.2-2.1.1, Table 14.2-2.1.2，5.3.3.3-1-A2103 試験-Table 14.2-8，5.3.1.2-2-A2104 試験-Table 14.2-1.2，5.3.3.3-2-A2105-Table 14.2-2.1，5.3.1.1-1-E2101 試験-Table 14.2-4.1, Table 14.2-4.2，5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.2-4.2，5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-11.1.1

1) 幾何 CV%を示す

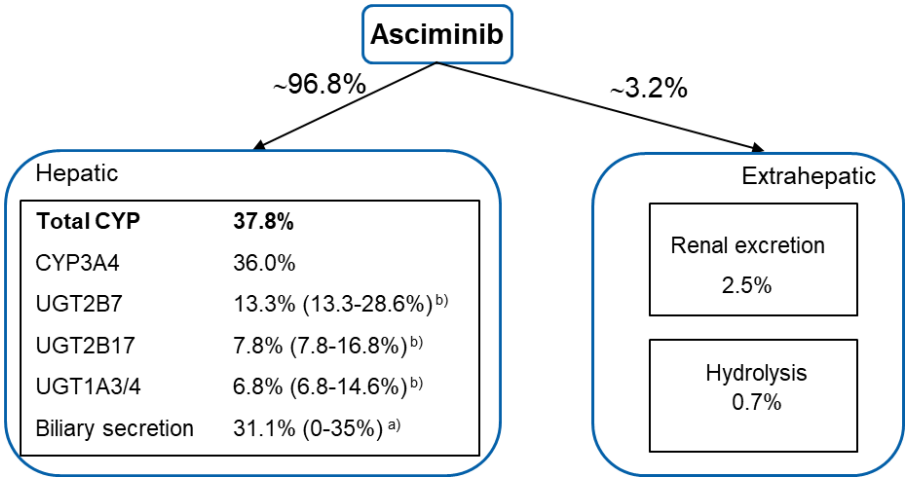
3.1.6 分布及び蛋白結合

アシミニブの *in vitro* ヒト血漿中 fu は 0.027 であり，20～50000 ng/mL の範囲で濃度に依存しなかった（2.1.1 項）。ヒトにおいてアシミニブの総放射能の血液／血漿中濃度比の平均値は 0.581 であった（2.3.4 項）。また，*in vitro* における血液／血漿中濃度比は 0.80 であり（2.1.1 項），血液中と比較して血漿中濃度が高いことから，アシミニブは血球中に分布しないことが示唆された。[^{14}C]アシミニブを用いたヒト ADME 試験の結果，アシミニブの Vz/F の幾何平均値は 89.0 L であった（2.3.4 項）。また，PopPK モデルにより，典型的な体重 70 kg の男性被験者における中央コンパートメントと末梢コンパートメントを合わせた分布容積は，約 111 L と推定され（5.3.3.5-1-Population PK Report-7.5.1 項），アシミニブは組織に広く分布することが示唆された。また，ラットではアシミニブの脳内曝露はほとんど認められなかったこと（2.6.4-4.3 項），及びアシミニブが P-gp の基質であること（2.1.3.1 項）を考慮すると，ヒトにおいてもアシミニブは中枢系へほとんど移行しないものと考えられた。

3.1.7 代謝

アシミニブのヒトにおける消失経路の概略を Figure 3-2 に示す。ヒト ADME 試験（2.3.4 項），並びにヒト肝細胞及び発現系細胞を用いた *in vitro* 試験（5.3.2.2-17-DMPK R1709012）から，アシミニブは主に CYP3A4，UGT2B7，UGT2B17，及び UGT1A3/4 により代謝されると考えられた。PBPK モデルに基づくと，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，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（2.1.3.1 項）。

Figure 3-2 ヒトにおけるアシミニブの消失経路の概略



Source: 5.3.1.3-2-DMPK R2000208-Figure 7-1

CYP 代謝には，CYP3A4 の他に CYP2D6，CYP2C8，及び CYP2J2 がわずかに寄与すると推定された

a) 小腸分泌と胆汁分泌の推定合計値（範囲）

b) 推定値（範囲）

3.1.7.1 肝ミクロソーム及び肝細胞における *in vitro* 代謝

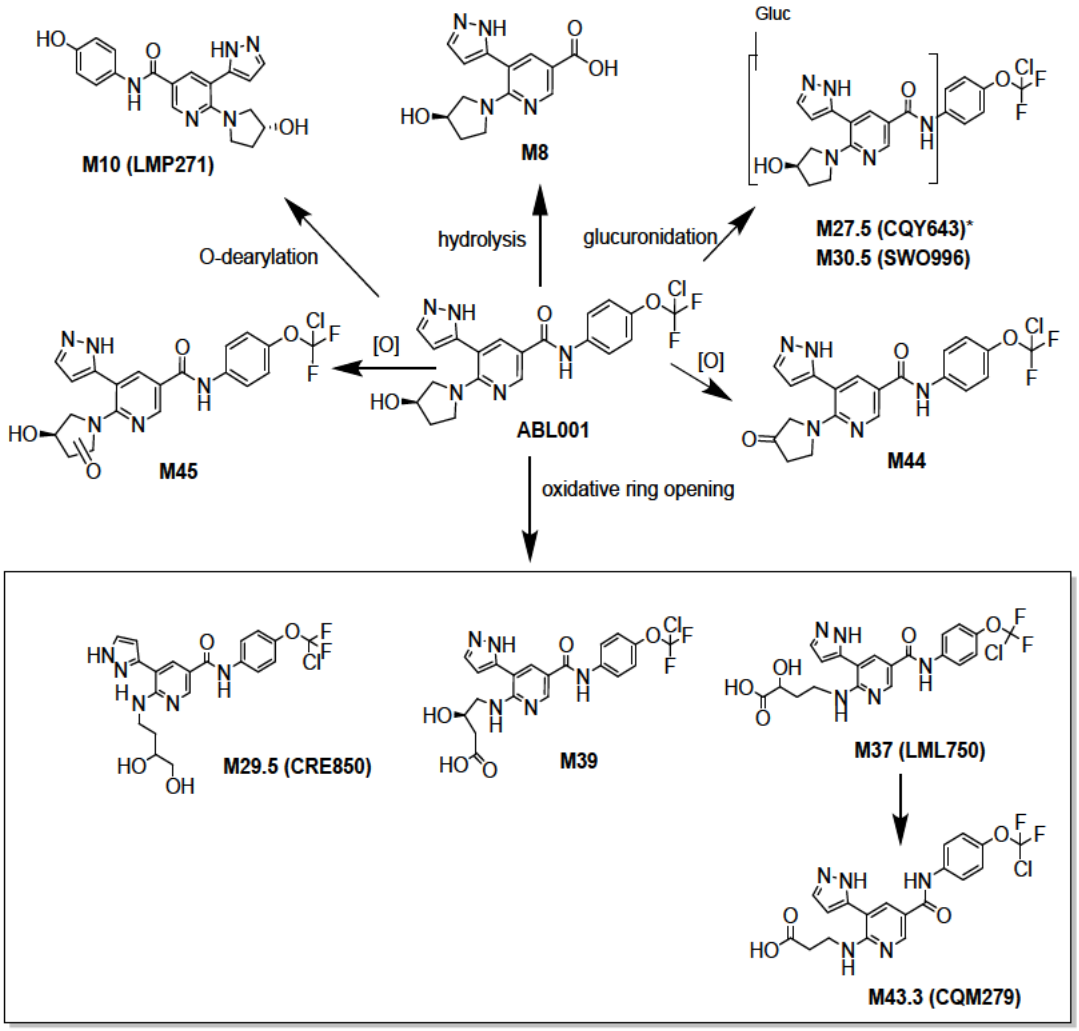
[^{14}C]アシミニブを用いて，肝細胞におけるアシミニブの *in vitro* 代謝プロファイルを検討した（4.2.2.4-1-DMPK R1300172-01）。アシミニブの代謝には主に，直接グルクロン酸抱合，ピロリジノール環の酸化（ケトンの生成，水酸化，及び酸化的開環），アミド加水分解，及び O-脱アリル化が関与していた。代謝物として，M27.5（ピラゾール環のグルクロン酸抱合体），M29.5（ピロリジノール環の酸化的開環により生成するアルコール体），M30.5（ピロリジノール環のグルクロン酸抱合体），M36（グルクロン酸抱合），M37 及び M39（ピロリジノール環の酸化的開環により生成するカルボン酸代謝物），並びに M44（ピロリジノール環アルコールのケトン体）が認められた。肝細胞においては，ヒト特異的な代謝物は確認されなかった（2.6.4-5.1 項）。

3.1.7.2 ヒトにおける *in vivo* 代謝

[^{14}C]アシミニブ 80 mg をヒトに経口投与した後の *in vivo* 代謝物プロファイルを検討した（2.3.4 項）。血漿中には主に未変化体として存在し，その割合は総放射能の 92.7%であった。また，排泄物中には未変化体及び代謝物が検出された。

ヒトの血漿中及び排泄物中で検出された代謝物に基づき推定された，ヒトにおける *in vivo* 代謝物プロファイルを Figure 3-3 に示す。ヒト血漿中に検出された代謝物は，グルクロン酸抱合体及びピロリジノール環の酸化体（ケトン体及び酸化的開環体）であった。循環血中に検出された M30.5（アシミニブの直接 O-グルクロン酸抱合体）は，血漿中の総 AUC の 4.93%であった。微量な代謝物として M44（ピロリジノール環アルコールのケトン体）及び 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）が，それぞれ血漿中の総 AUC の 1.88%及び 0.39%として検出された。ヒト血漿中においてキラル変換は確認されなかった（5.3.2.2-14-DMPK R1700800）。また，ヒトにアシミニブを 80 mg 経口投与したときの第 I 相代謝物の血漿中総曝露量は，サルの無毒性用量（30 mg/kg）における曝露量を下回っていた（2.6.4-5.2 項）。

Figure 3-3　　ヒトにおけるアシミニブの推定代謝経路



Source: 5.3.3.1-1-A2102 試験-Figure 11-16
図中の ABL001 はアシミニブを示す

3.1.8　　排泄

ヒトに[^{14}C]アシミニブ 80 mg を単回経口投与したとき，投与された放射能の 80%が糞中に，11%が尿中に回収された（2.3.4 項）。

投与された放射能の 80%超は投与後 96 時間以内に排泄された。糞中では未変化体が主であり，投与放射能量の 56.7%であった。また，糞中では M39 及び M43.3 が主要な代謝物であり，それぞれ投与量の約 6.5%～8.8%及び約 3.6%～5.7%であった。排泄物中には *in vitro* 試験で検出されたその他の代謝物はほとんど認められなかった。また，投与された放射能の 2.5%が未変化体として尿中に排泄されたことから，尿中排泄の寄与は小さいことが確認された。

胆管カニュレーションを施したラットの試験結果及び *in vitro* トランスポーター試験の結果から，ヒト糞中の未変化体は，BCRP を介した胆汁排泄及びグルクロン酸抱合体に由来すると考え

られる（2.6.4-6.2 項，2.1.3.1 項）。また，ヒト糞中でのグルクロン酸抱合体の安定性試験において，ほぼ完全な未変化体への変換が認められたことから，糞中に排泄されたグルクロン酸抱合体は，腸内細菌により未変化体に脱抱合されると考えられる（4.2.2.4-3-DMPK R2000268）。

以上から，アシミニブはヒトにおいて主に CYP3A4，UGT2B7，及び UGT2B17 により代謝され，肝代謝及び胆汁排泄を介した糞中への排泄が主であり，尿中排泄の寄与は小さいと考えられた。

3.2 部分集団における薬物動態

部分集団における薬物動態解析の結果，いずれの内因性又は外因性の要因もアシミニブの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられ，用量調節の必要がないことが示された。

3.2.1 健康被験者と患者の比較

健康被験者と患者において，アシミニブの PK に大きな差は認められなかった。複数の試験結果を統合した，絶食下で健康被験者（227 名）にアシミニブを 40 mg 単回投与したときの Cmax の幾何平均値は 601 ng/mL であったのに対し（5.3.5.3-8-Summary of Clinical Pharmacology-Appendix 5.2 Table 2），X2101 試験の CML-CP/AP 患者（30 名）においては 537 ng/mL（Cycle 1 の Day 1）であった（Table 2-14）。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（5.3.1.3-2-DMPK R2000208-4.2.1 項）。

3.2.2 性別

PopPK 解析の結果，性別はアシミニブのクリアランスや分布容積等に対して，統計学的に有意な共変量ではなかった（5.3.3.5-1-Population PK Report）。

3.2.3 体重

アシミニブの PK に及ぼす体重の影響を PopPK 解析にて検討した結果，その影響はわずかであるため，体重に基づく用量調節は必要ないと考えられた。PopPK モデルに基づくシミュレーションの結果，体重を典型値である 70 kg から 67 kg（解析に使用した試験における 25th パーセンタイル）又は 88 kg（75th パーセンタイル）に変化させたとき，アシミニブを 40 mg BID で投与したときの定常状態における AUC0-24h の中央値の変動は，それぞれ約 3%の増加及び約 16%の減少と推定されたが，この影響はアシミニブの PK 固有の個体間変動（V2：157%，ka：79%，CL 及び V1：42%）に比べてわずかであった（5.3.3.5-1-Population PK Report-Table 7-5）。

3.2.4 人種及び民族

人種及び民族がアシミニブの PK に及ぼす影響を PopPK 解析により検討した。人種をアジア人と非アジア人に，民族を日本人と非日本人に分類した結果，人種及び民族はいずれもアシミニブのクリアランスや分布容積等に対する統計学的に有意な共変量ではないと考えられ，PK に基づ

く人種及び民族に対するアシミニブの用量調節は必要ないと考えられた（5.3.3.5-1-Population PK Report）。

3.2.5 年齢

年齢がアシミニブの PK に及ぼす影響を PopPK 解析により検討した結果，年齢はクリアランスに対する統計的に有意な共変量ではなかったため，高齢者に対する用量調節の必要はないと考えられた（5.3.3.5-1-Population PK Report）。アシミニブは主に肝臓で代謝される低クリアランスの薬物であるため，高齢者での血流量の減少を考慮しても全身クリアランスへ及ぼす影響はないと考えられる。なお，小児を対象としたアシミニブの臨床試験は実施していない。

3.2.6 腎機能障害

アシミニブ 40 mg を単回経口投与したときの，重度の腎機能障害患者における PK を腎機能が正常な被験者と比較した（2.3.6 項）。正常被験者に対する重度の腎機能障害患者の Cmax は同程度であったが，AUCinf の幾何平均値の比（90% CI）は 1.56（1.05 – 2.30），CL/F の幾何平均値の比（90% CI）は 0.643（0.434 – 0.952）であった。腎機能障害が主に腎以外の機序により消失する薬物の PK に影響を及ぼす事例は報告されており，腎機能障害によって蓄積した尿毒素が CYP3A4 遺伝子の発現をダウンレギュレーションすることで薬物の曝露量を増加させると考えられる[Nolin et al. 2008]。

ベースラインの aGFR を共変量とし，アシミニブの PK における腎機能の影響を PopPK 解析にて検討したところ，腎機能はクリアランスに対する統計的に有意な共変量であった。PopPK モデルに基づくシミュレーションによると，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，定常状態における AUC0-24h の中央値が 11.5%増加することが示され，クリアランスがわずかに低下すると推定された（5.3.3.5-1-Population PK Report-Figure 7-13）。しかしながら，X2101 試験において，200 mg BID の用量までにアシミニブの最大耐量は特定されておらず，アシミニブが有する広い治療域を考慮すると，申請用法・用量である 40 mg BID において，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いと考えられた。

以上から，腎機能障害患者を対象とした臨床試験（A2105 試験）及び PopPK モデルを用いた解析に基づくと，軽度，中等度，及び重度の腎機能障害患者に対して，アシミニブの用量調節は必要ないと考えられた。

3.2.7 肝機能障害

アシミニブ 40 mg を単回経口投与したときの，軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者（Child-Pugh に基づく分類）における PK を肝機能が正常な被験者と比較した（2.3.5 項）。正常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）であり，曝露量がやや高くなる傾向が認められたが，中等度の肝機能障害患者の曝露量は正常被験者と同程度であった。また，重度の肝機能障害患者で

は AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 1.66（1.30 – 2.12）及び 1.29（1.08 – 1.55）であったが，X2101 試験において，200 mg BID の用量までにアシミニブの最大耐量は特定されておらず，アシミニブが有する広い治療域を考慮すると，申請用法・用量である 40 mg BID において，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いと考えられた。また，X2101 試験及び A2301 試験に参加した肝機能が正常な被験者（308 名）及び軽度の肝機能障害患者（45 名）を含めた PopPK 解析の結果，軽度の肝機能障害はアシミニブの PK に統計的に有意な影響を及ぼさなかった（5.3.3.5-1-Population PK Report）。

以上から，肝機能障害患者を対象とした臨床試験（A2103 試験）及び PopPK モデルを用いた解析に基づくと，軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者に対して，アシミニブの用量調節は必要ないと考えられた。

3.2.8 重度の喫煙

喫煙は UGT を誘導することが知られているため，重度の喫煙がアシミニブの PK に及ぼす影響について検討した。重度の喫煙者（15 名）とそれ以外（139 名）を含む PopPK 解析の結果，アシミニブの PK プロファイルは両者で類似しており，両者のクリアランスに統計学的な有意差はないことが示された。以上から，重度の喫煙はアシミニブの PK に影響を及ぼさないと考えられた（5.3.3.5-1-Population PK Report）。

3.2.9 UGT2B7 及び UGT2B17 の遺伝子多型

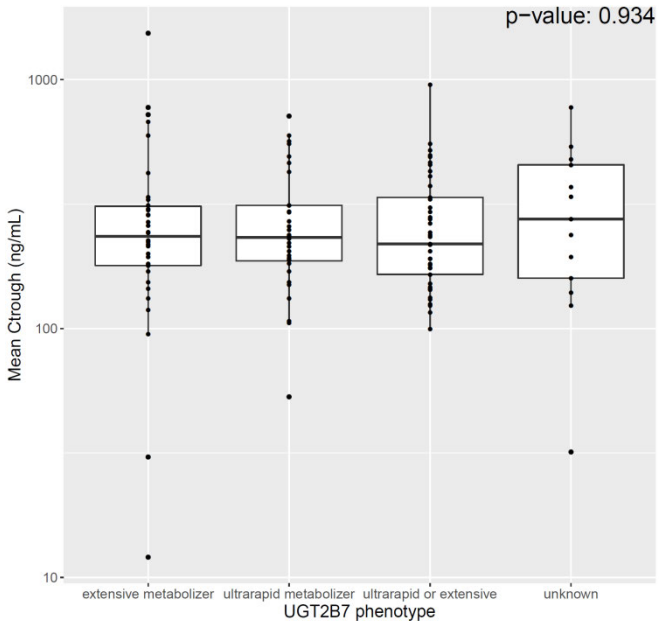
A2301 試験において，UGT2B7 及び UGT2B17 の遺伝子多型が，アシミニブの Ctrough に及ぼす影響を検討した（5.3.5.1-3-Exploratory UGT genotype PK analyses Report）。

A2301 試験では，156 名が少なくとも 1 回アシミニブの投与を受け，そのうち 123 名から UGT の遺伝子多型に関するデータが得られた。被験者の UGT2B7 表現型は以下の 4 群に分類された。すなわち，通常代謝型［Extensive metabolizer（EM）：34 名/123 名，27.6%］，高代謝型［Ultrarapid metabolizer（UM）：32 名/123 名，26.0%］，通常又は高代謝型（EM/UM：44 名/123 名，35.8%）及び表現型不明（Unknown：13 名/123 名，10.6%）であった。代謝欠損型（Poor metabolizer）の存在は確認されなかった。UGT2B17 においては 29 名の被験者で遺伝子型が確認できたが（すべて*2/*2），他の被験者の正確な遺伝子型が確認できなかったため，UGT2B17 の遺伝子型解析は実施しなかった。UGT2B7 の表現型データを有する 123 名のうち，120 名から少なくとも 1 時点の Ctrough が得られ，UGT2B7 の各表現型における Ctrough の分布を Figure 3-4 に示す。アシミニブの Ctrough について，異なる表現型の間に統計学的な有意差は認められなかった（クラスカル・ウォリス検定：p = 0.93）。また，UGT2B7 表現型における Ctrough の要約統計量を Table 3-4 に示す。

以上から，UGT2B7 の遺伝子多型はアシミニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさず，アシミニブの全身クリアランスに対する UGT2B7 の寄与率（13.3%）が低いことと一致した（3.1.7

項）。また，UGT2B17 の寄与率も低いことから（7.8%），UGT2B17 の遺伝子多型による影響もないと考えられた。

Figure 3-4 UGT2B7 表現型とアシミニブの Ctrough との相関（A2301 試験）



Source: 5.3.5.1-3-Exploratory UGT genotype PK analyses Report-Figure 3-2

Table 3-4 UGT2B7 表現型のアシミニブの Ctrough の要約統計量（A2301 試験）

UGT2B7 表現型	EM	UM	EM/UM	Unknown
例数	34	32	41	13
平均値（標準偏差）	310.96（280.63）	280.12（159.54）	277.66（166.96）	316.55（205.01）
中央値（最小 – 最大）	234.5（12.08 – 1538）	232.5（53.28 – 714.75）	219（99.6 – 954.75）	275.5（31.97 – 774）
幾何平均値（95% CI）	229.1（171.5 – 306.04）	241.52（198.79 – 293.44）	241.18（205.72 – 282.76）	246.84（157.33 – 387.27）

Source: 5.3.5.1-3-Exploratory UGT genotype PK analyses Report-Table 3-2

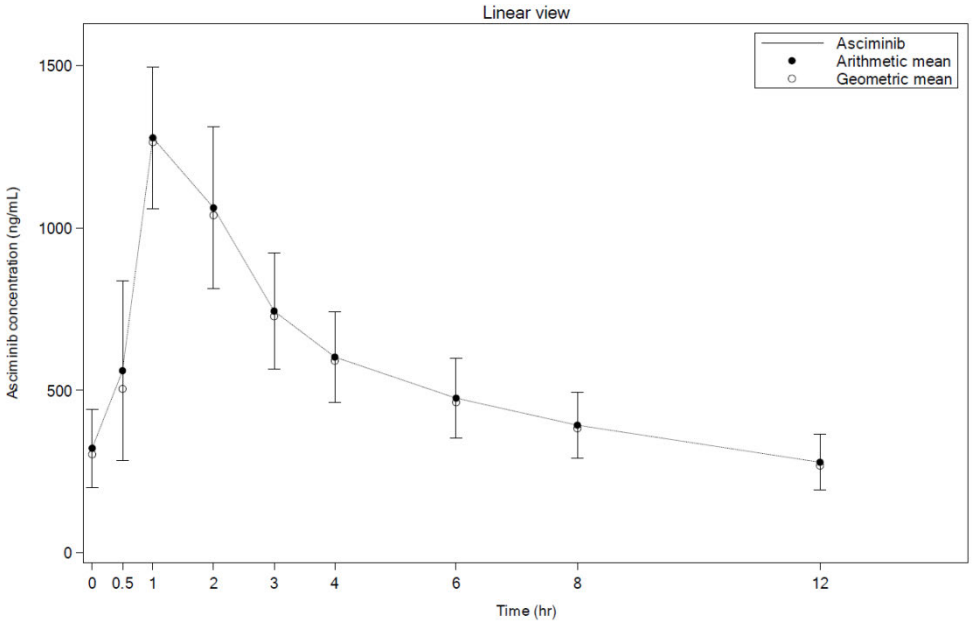
3.3 日本人と非日本人の比較

PopPK 解析の結果から，人種及び民族はアシミニブの PK に対する共変量ではなかったこと（3.2.4 項），並びにアシミニブの代謝には主に CYP3A4，UGT2B7，及び UGT2B17 が関与し，全身クリアランスに複数の経路が寄与していることから，アシミニブの PK に明らかな民族差は生じないと考えられた。ICH E5 ガイドライン（医薬審第 672 号，平成 10 年 8 月 11 日，外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について）の観点からも，①PK が線形であること，②複数の代謝酵素で代謝されること，③広い治療域を有することから，民族的要因の影響を受けにくいと考えられた。

日本人における PK

A1101 試験において，日本人健康成人男性（23 名）にアシミニブ 40 mg を単回経口投与したとき，血漿中濃度は投与後 2 時間で Cmax に達し，AUCinf 及び Cmax（幾何平均値）はそれぞれ 9850 ng·h/mL 及び 943 ng/mL であった（2.3.3 項）。また，A2301 試験において，日本人の CML 患者（5 名）にアシミニブ 40 mg を BID 投与したときの定常状態（Week 2 の Day 1）における血漿中濃度推移を Figure 3-5 に示す。

Figure 3-5　日本人 CML 患者にアシミニブ 40 mg BID を反復経口投与したとき（Week 2 の Day 1）の血漿中濃度推移（A2301 試験）



Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験 Japanese subpopulation outputs-Figure 14.2-4.1j

日本人と非日本人の PK の比較

A2301 試験で得られたアシミニブの PK の結果を比較し，日本人と非日本人の民族差を検討した。

A2301 試験において，ノンコンパートメント法で算出したアシミニブの反復投与後（Week 2 の Day 1）の PK パラメータを日本人と非日本人で比較した（Table 3-5）。日本人の AUC0-12h 及び Cmax の幾何平均値（幾何 CV%）は，それぞれ 6450 ng·h/mL（22.8%）及び 1210 ng/mL（18.8%），非日本人ではそれぞれ 5370 ng·h/mL（39.4%）及び 804 ng/mL（51.6%）であり，日本人ではやや高い傾向であるが，いずれの PK パラメータも個別値は非日本人の変動の範囲内であることから，日本人と非日本人の PK に明らかな違いはないと考えられた。

Table 3-5 アシミニブを 40 mg BID 投与したとき（Week 2 の Day 1）の日本人と非日本人の PK パラメータの比較（A2301 試験）

PK パラメータ	日本人			非日本人		
	n	幾何平均値（幾何 CV%）	最小値 – 最大値	n	幾何平均値（幾何 CV%）	最小値 – 最大値
AUC0-12h（ng·h/mL）	5	6450（22.8%）	5020 – 8700	8	5370（39.4%）	3480 – 10700
Cmax（ng/mL）	5	1210（18.8%）	983 – 1570	9	804（51.6%）	389 – 1850
Ctrough（ng/mL）	5	303（41.1%）	182 – 479	5	290（58.5%）	145 – 551
Tmax[1)]（h）	5	1.12	0.983 – 2.07	9	2.02	1.00 – 3.33

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験 Japanese subpopulation outputs-Table 14.2-4.2j

1) Tmax は中央値を示す

3.4 薬物相互作用

3.4.1 被相互作用薬としてのアシミニブ

アシミニブは CYP3A4，UGT2B7，UGT2B17，UGT1A3/4，及び BCRP の基質であり，全身クリアランスに対する寄与率は，それぞれ 36.0%，13.3%，7.8%，6.8%，及び 31.1%である（3.1.7 項）。また，アシミニブは P-gp の基質であるが，その他の肝及び腎の取り込みトランスポーターの基質ではない。吸収，代謝，肝取り込み，及び腎排泄等に関して，被相互作用薬としてのアシミニブの DDI の可能性について検討した結果を Table 3-6 に要約する。

Table 3-6 被相互作用薬としてのアシミニブの DDI の可能性

影響を受ける過程	対象となる分子種	DDI の評価及び臨床的意義の可能性
消化管吸収	P-gp，BCRP	アシミニブは膜透過性が高く，P-gp 及び BCRP の基質と考えられた。しかしながら，BCRP に対する Km 値（1.83 µmol/L）及び 40 mg における消化管内薬物濃度（356 µmol/L）を考慮すると，BCRP は臨床用量において飽和すると考えられた。また，P-gp に対する影響については，キニジンとの臨床 DDI 試験結果から，アシミニブの吸収にほとんど影響しないと考えられた。
消化管における初回通過効果	CYP3A，UGT	アシミニブのヒトにおける CL/F が低いこと（4.34 L/h）を考慮すると，消化管で主要な代謝酵素の初回通過効果を受ける可能性は低く，消化管における DDI リスクは生じないと考えられた。
肝取り込み	該当せず	ヒト肝細胞において，アシミニブはいずれの肝取り込みトランスポーターの基質でなかったことから，肝取り込み過程における DDI のリスクは生じないと考えられた。
胆汁分泌	BCRP，P-gp	アシミニブの全身クリアランスに対する胆汁排泄の寄与は約 31.1%と推定された。この分泌は主に BCRP によるものであり，P-gp の寄与はわずかと考えられた。アシミニブの親和性が低いことを考慮すると，臨床的に意味のある排泄トランスポーターを介した DDI のリスクは生じないと考えられた。

影響を受ける過程	対象となる分子種	DDI の評価及び臨床的意義の可能性
肝代謝	CYP3A，UGT	アシミニブは主に CYP3A4 及び UGT2B7 による代謝により消失し，わずかに UGT2B17 も寄与する。アシミニブには複数の消失過程が存在することを考慮すると，単一経路の阻害剤では臨床的に意味のある DDI のリスクは生じないと考えられた。
糸球体濾過	該当せず	アシミニブの全身クリアランスに対する腎排泄の寄与はわずかであり（投与量の 2.5%が尿中に未変化体として排泄），また OCT2 及び MATE1 の基質ではないことから，腎排泄に関する DDI のリスクは生じないと考えられた。
尿細管分泌	該当せず	

検討したが *in vitro* で主な基質と確認されなかった代謝酵素及びトランスポーター：CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C18，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP2J2，CYP3A5，CYP4A11，CYP4F2，CYP4F3A，CYP4F3B，CYP4F12，UGT1A1，UGT1A6，UGT1A7，UGT1A8，UGT1A9，UGT1A10，UGT2B4，UGT2B10，UGT2B15（5.3.2.2-1-DMPK R1200921），OATP1B1，OATP1B3（5.3.2.2-5-DMPK R1300252），OCT1，OCT2（5.3.2.2-7-DMPK R1300355），MATE1（5.3.2.2-13-DMPK R1600720）

3.4.1.1 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との DDI

ヒト ADME 試験（2.3.4 項），*in vitro* 分子種推定試験（5.3.2.2-1-DMPK R1200921，5.3.2.2-9-DMPK R1400553，及び 5.3.2.2-17-DMPK R1709012），及び PBPK モデル解析（5.3.1.3-2-DMPK R2000208）の結果から，アシミニブは主に CYP3A4 を介した代謝により消失し，寄与率は 36.0%と推定された。

健康被験者を対象として，アシミニブを単回投与したときの PK に対するクラリスロマイシン及びイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤），並びにリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）の影響を検討した（2.3.8 項）。クラリスロマイシンを併用投与したとき，アシミニブを単剤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）であったことから，アシミニブは DDI を受けやすい CYP3A4 の基質ではないと考えられた。また，イトラコナゾールのカプセル剤（シクロデキストリンを含まない）を併用投与したとき，アシミニブの AUCinf 及び Cmax は，単剤投与したときと比較しわずかに増加した。一方，リファンピシンを併用投与したとき，アシミニブを単剤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（2.3.8 項）。以上から，強い CYP3A 阻害剤及び誘導剤がアシミニブの PK に及ぼす影響はわずかと考えられた。

3.4.1.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との DDI の予測

Simcyp を用いた PBPK モデリングによる，アシミニブと強い又は中程度の CYP3A 阻害剤及び誘導剤との DDI の可能性を評価した結果を Table 3-7 に示す。

Table 3-7 PBPK モデルによるアシミニブ（40 mg BID）と CYP3A 阻害剤又は誘導剤を併用したときの DDI 予測

評価した併用薬（想定した相互作用）	併用薬の投与レジメン	幾何平均値の比（90% CI）	
		AUCtau	Cmax
クラリスロマイシン（CYP3A 阻害）	500 mg BID	1.57（1.53 – 1.61）	1.34（1.31 – 1.37）
フルコナゾール（CYP3A 阻害のみ）	200 mg QD	1.34（1.32 – 1.36）	1.21（1.19 – 1.22）
（CYP3A 及び UGT2B7 阻害）		1.40（1.38 – 1.42）	1.24（1.23 – 1.26）
リファンピシン（CYP3A 誘導）	600 mg QD	0.413（0.396 – 0.431）	0.575（0.556 – 0.594）
エファビレンツ（CYP3A 誘導）	600 mg QD	0.674（0.655 – 0.693）	0.821（0.807 – 0.835）

Source: 5.3.1.3-3-DMPK R2001088-Table 6-3, Table 6-4

強い CYP3A 誘導剤との DDI の予測

リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）600 mg QD を反復投与したときの，アシミニブ 40 mg BID における定常状態の PK に及ぼす影響を予測した結果，アシミニブの AUCtau 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 0.413（0.396 – 0.431）及び 0.575（0.556 – 0.594）と推定された。

中程度の CYP3A 誘導剤との DDI の予測

エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）600 mg QD を反復投与したときの，アシミニブ 40 mg BID における定常状態の PK に及ぼす影響を予測した結果，アシミニブの AUCtau 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 0.674（0.655 – 0.693）及び 0.821（0.807 – 0.835）と推定された。

強い CYP3A 阻害剤のとの DDI 予測

クラリスロマイシン（強い CYP3A 阻害剤）500 mg BID を反復投与したときの，アシミニブ 40 mg BID における定常状態の PK に及ぼす影響を予測した結果，アシミニブの AUCtau 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1.57（1.53 – 1.61）及び 1.34（1.31 – 1.37）と推定された。

中程度の CYP3A 阻害剤との DDI の予測

フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）200 mg QD を反復投与したときの，アシミニブ 40 mg BID における定常状態の PK に及ぼす影響を予測した結果，アシミニブの AUCtau 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は 1.34（1.32 – 1.36）及び 1.21（1.19 – 1.22）と推定された。

また，フルコナゾールの UGT2B7 に対する阻害作用も考慮したとき，アシミニブの AUCtau 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は 1.40（1.38 – 1.42）及び 1.24（1.23 – 1.26）と推定された。

PBPK モデルに基づく予測及び臨床 DDI 試験の結果から，CYP3A の誘導剤又は阻害剤はアシミニブを 40 mg BID で投与したときの PK に大きく影響しないと推定されたため，これらの薬剤との併用においてアシミニブの用量調節は不要と考えられた。

3.4.1.3 BCRP 阻害剤との DDI

In vitro 試験の結果から，アシミニブは BCRP の基質であり，見かけの Km 値は 1.83 µmol/L であった（2.1.3.1 項）。しかしながら，アシミニブを 40 mg で経口投与したときの消化管内薬物濃度は 356 µmol/L と推定されたことから，消化管の BCRP はほぼ完全に飽和しており，BCRP 阻害剤の併用投与がアシミニブの吸収に影響する可能性は低いと考えられた（5.3.1.3-3-DMPK R2001088）。

アシミニブを 40 mg 単剤投与したときと比較し，BCRP，CYP3A4，UGT2B17，及び UGT1A3/4 の阻害剤であるイマチニブ（400 mg QD）を併用投与したときのアシミニブの AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 2.08（1.93 – 2.24）及び 1.59（1.45 – 1.75）であった（2.3.9 項）。しかしながら，後述（3.4.1.5 項）のように臨床試験で認められたアシミニブの曝露量の増加は，イマチニブが複数のクリアランス経路を阻害するためと考えられたことを考慮すると，BCRP に特異的な阻害剤との併用においてアシミニブの用量調節は不要と考えられた。

3.4.1.4 P-gp 阻害剤との DDI

アシミニブ（40 mg）を単剤投与したときと比較し，P-gp 阻害剤であるキニジン 300 mg を併用投与したときのアシミニブの AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 0.871（0.786 – 0.966）及び 0.887（0.778 – 1.01）であったことから，アシミニブの吸収及び排泄に対する P-gp の影響はないことが示された（2.3.8 項）。したがって，P-gp 阻害剤との併用において，アシミニブの用量調節は不要と考えられた。

3.4.1.5 イマチニブとニロチニブがアシミニブの PK に及ぼす影響

健康被験者にアシミニブ（40 mg 単回）をイマチニブと併用したとき，単剤投与したときと比較してアシミニブの曝露量（AUC 及び Cmax）は増加した（2.3.9 項）。

CML 患者においても同様の結果が得られており，X2101 試験において，アシミニブ（40 mg BID）とイマチニブ（400 mg QD）を併用投与したときの定常状態（Cycle 2 の Day 1）におけるアシミニブの AUCtau 及び Cmax の幾何平均値は，それぞれ 9840.61 ng·h/mL 及び 980.71 ng/mL であったのに対し，アシミニブ（40 mg BID）を単剤投与したときの AUCtau 及び Cmax の幾何平均値は，それぞれ 5262.32 ng·h/mL 及び 793.26 ng/mL であり，それぞれ 1.9 倍及び 1.2 倍に増加した（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-11.1.1，Table 14.2-11.3.1）。同様に，CML 患者にアシミニブ（40 mg BID）とニロチニブ（300 mg BID）を併用投与したときの定常状態（Cycle 2 の Day 1）

におけるアシミニブの AUCtau 及び Cmax の幾何平均値は 7908.45 ng·h/mL 及び 1112.89 ng/mL であり，それぞれ 1.5 倍及び 1.4 倍に増加した（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-11.2.1）。

ニロチニブ及びイマチニブはいずれも CYP3A4，UGT，及び BCRP の阻害剤であり，さらにイマチニブは P-gp 阻害作用を有することが知られている。これらの阻害特性をイマチニブの PBPK モデルに反映させたところ，臨床試験で得られた結果がほぼ再現されたことから（Table 3-8），イマチニブ又はニロチニブと併用投与したときのアシミニブの曝露量の増加は，これらが BCRP，CYP3A4，及び UGT を複合的に阻害することによると考えられた。なお，キニジンを用いた DDI 試験の結果から，イマチニブの P-gp に対する阻害作用はアシミニブの PK に影響を及ぼさないと考えられた（2.3.8 項，5.3.2.2-12-DMPK R1600486-01，及び 5.3.1.3-3-DMPK R2001088）。

アシミニブの各クリアランス経路（UGT，BCRP，又は CYP3A4）に対するイマチニブの阻害作用の影響を，PBPK モデルを用いて個別にシミュレーションすることにより，臨床試験で得られたアシミニブの DDI に対する各経路阻害の相対的な寄与を検討した（Table 3-8）。結論として，臨床 DDI 試験において認められたイマチニブと併用投与したときの約 2 倍のアシミニブの曝露量の増加は，PBPK モデルによるシミュレーションとほぼ一致した。これは，アシミニブのほぼすべての主要なクリアランス経路がイマチニブ又はニロチニブにより阻害されることによるアシミニブの曝露量の増加を示していると考えられた。

以上から，アシミニブの複数のクリアランス経路（BCRP，CYP3A4，UGT2B7，及び UGT2B17）を阻害又は誘導する薬剤は，アシミニブの曝露量を増加させる可能性があると考えられた。

Table 3-8　PBPK モデルによるアシミニブ（40 mg）とイマチニブの DDI における各経路の寄与の検討

イマチニブの阻害作用 [1)]	アシミニブの投与レジメン	幾何平均値の比（90% CI）			
		AUC		Cmax	
		実測値	予測値	実測値	予測値
CYP3A4，UGT，BCRP 阻害 [2)]	40 mg 単回投与	2.08（1.93 – 2.24）	1.99（1.92 – 2.07）	1.59（1.45 – 1.75）	1.15（1.13 – 1.17）
	40 mg BID 反復投与（14 日）	NA	2.09（2.01 – 2.17）	NA	1.72（1.66 – 1.78）
BCRP 阻害のみ [2)]	40 mg 単回投与	NA	1.20（1.18 – 1.21）	NA	1.01（1.01 – 1.01）
	40 mg BID 反復投与（14 日）	NA	1.12（1.11 – 1.14）	NA	1.08（1.07 – 1.09）
CYP3A4 阻害のみ	40 mg 単回投与	NA	1.26（1.24 – 1.27）	NA	1.04（1.03 – 1.04）
	40 mg BID 反復投与（14 日）	NA	1.44（1.40 – 1.48）	NA	1.28（1.25 – 1.30）
UGT（2B17 及び 1A3/4）阻	40 mg 単回投与	NA	1.14（1.12 – 1.16）	NA	1.09（1.08 – 1.11）

イマチニブの阻害作用 1)	アシミニブの投与レジメン	幾何平均値の比（90% CI）			
		AUC		Cmax	
		実測値	予測値	実測値	予測値
害のみ	40 mg BID 反復投与（14 日）	NA	1.14（1.12 – 1.16）	NA	1.11（1.09 – 1.13）

Source: 5.3.1.3-3-DMPK R2001088-Table 6-5

1) イマチニブの阻害パラメータは，報告値[Filppula et al. 2013] 及び自社データを使用した（5.3.1.3-3-DMPK R2001088）

2) Sensitivity analysis に基づき，BCRP に対する *in vitro* IC50 の報告値（0.94 µmol/L）を調整して使用した[D´Cunha R et al. 2016]

3.4.1.6 UGT 阻害剤及び誘導剤との DDI

UGT 阻害剤

イマチニブ及びニロチニブは，いずれも中程度の CYP3A4，UGT（UGT2B17 及び UGT1A3/4），並びに BCRP の阻害剤である。さらに，イマチニブは強い P-gp 阻害剤であることが示されている。健康被験者を対象とした DDI 試験及び CML 患者を対象とした臨床試験において，イマチニブ又はニロチニブとアシミニブを併用投与したとき，アシミニブの曝露量は全体として約 2 倍に増加した（3.4.1.5 項）。

イマチニブを BCRP，CYP3A4，及び UGT の阻害剤とみなして，アシミニブと併用投与したときのアシミニブの PK への影響を，PBPK モデルに基づくシミュレーションで予測した（Table 3-8）。シミュレーションの結果，アシミニブ（40 mg BID）をイマチニブと併用投与したときの定常状態におけるアシミニブの AUC の増加は 1.99 倍と予測され，臨床試験で認められた実際の AUC の増加（2.08 倍）と類似していた。また上述のとおり（3.4.1.5 項），イマチニブが UGT（UGT1A3/4 及び UGT2B17）のみを阻害すると想定したとき，定常状態におけるアシミニブ（40 mg BID）の AUC の増加は 1.14 倍と推定されたことから，強い UGT 阻害剤との併用投与により，臨床的に意味のあるアシミニブの曝露量の変化は生じないと考えられた。

UGT 誘導剤

HepG2 細胞を種々の誘導剤とインキュベートしたときに UGT2B7 の mRNA 量が増加することが報告されていることから，UGT2B7 は誘導酵素と考えられる[Hu et al. 2015]。また，PXR 及び CAR の誘導剤であるリファンピシンを用いたいくつかの臨床試験において，UGT の基質であるジドブジン（UGT2B7），カナグリフロジン（UGT1A9 及び 2B4），及びモルヒネ（UGT2B7）に対する軽度から中程度の誘導作用が報告されている[Fromm et al. 1997，Gallicano et al. 1999，Stingl et al. 2014，Devineni et al. 2015]。

A2107 試験において，アシミニブ（40 mg）とリファンピシン（600 mg QD）を単回併用投与したとき，アシミニブの AUCinf は約 15%減少した（2.3.8 項）。このとき，CYP3A4 以外にも部分的に UGT が誘導されていたと考えると，リファンピシンによるわずかなアシミニブの曝露量の

減少は，UGT の誘導がアシミニブの PK に影響しないことを示唆すると考えられた。また，PopPK 解析により，UGT を誘導することが知られている喫煙がアシミニブの PK に対する有意な共変量ではなかったこと（3.2.8 項），UGT2B7 の遺伝子多型がアシミニブの PK に明らかな影響を及ぼさなかったこと（3.2.9 項），及び全体的に良好なアシミニブの安全性プロファイルと広い治療域を考慮すると，アシミニブと UGT の阻害剤又は誘導剤を併用したときに，臨床的に意味のある DDI が生じる可能性は低いと考えられた。

3.4.2 相互作用薬としてのアシミニブ

X2101 試験において得られたアシミニブを 40 mg BID したときの曝露量，並びにヒト代謝酵素及びトランスポーターに対するアシミニブの *in vitro* 阻害及び誘導データから，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（薬生薬審発 0723 第 6 号，平成 30 年 7 月 23 日）を参照し，静的薬物速度論モデルに基づいたアシミニブの相互作用薬としての DDI リスク評価結果を Table 3-9 に要約した。

Table 3-9 静的薬物速度論モデルによる代謝酵素及びトランスポーターの相互作用薬としてのアシミニブの DDI 評価

代謝酵素及びトランスポーター	阻害定数/誘導定数（μmol/L）			R 値（阻害）	R 値（誘導）	AUCR [3)-5)]
	パラメータ [1)]	総濃度	非結合型濃度			
CYP1A2	IC50/2	> 50	10.4	1.00	0.39	0.73
	EC50	0.59	0.59			
	Emax [2)]	3.5	-			
CYP2A6	IC50/2	> 50	43.6	1.00	NA	1.00
CYP2B6	Ki	3.49	2.62	1.02	NA	1.02
CYP2C8	Ki	0.535	0.466	1.10	NA	1.13
CYP2C9	Ki	0.466	0.407	1.12	NA	1.20
CYP2C19	IC50/2	7.50	1.50	1.03	NA	1.05
CYP2D6	IC50/2	11.5	8.50	1.01	NA	1.01
CYP2E1	IC50/2	> 50	37.5	1.00	NA	1.00
CYP3A4/5	Ki	0.400	0.348	1.14	0.60	1.78 [8)]
	EC50	2.70	2.70			
	Emax [2)]	4.40	-			
UGT1A1	Ki [7)]	0.627	0.351	1.14	NA	1.26
UGT2B7	Ki [7)]	35.0	7.28	1.01	NA	1.01
OCT1	Ki [7)]		3 41	1.03	-	-
OATP1B1	Ki [7)]	-	2.46	1.04	-	-
OATP1B3	Ki [7)]	-	1.92	1.05	-	-
P-gp （肝）	Ki	-	21.7	1.00 [6)]	-	-
（消化管）	Ki	-	21.7	16.4	-	-
BCRP （肝）	Ki [7)]	-	24.3	1.00 [6)]	-	-

代謝酵素及びトランスポーター	阻害定数/誘導定数（μmol/L）			R 値（阻害）	R 値（誘導）	AUCR [3)-5)]
	パラメータ [1)]	総濃度	非結合型濃度			
（消化管）	Ki [7)]	-	24.3	14.7	-	-
OAT1	Ki [7)]	-	6.90	1.01	-	-
OAT3	Ki [7)]	-	1.01	1.05	-	-
OCT2	Ki [7)]	-	8.63	1.01	-	-
MATE1	Ki [7)]	-	6.22	1.01	-	-
MATE2-K	Ki [7)]	-	2.36	1.02	-	-

NA：該当なし（相互作用の可能性が認められないため）

1) 検討したが *in vitro* で作用が確認されなかった分子種：

時間依存的阻害（検討濃度：50 μmol/L まで）：CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4/5（5.3.2.2-2-DMPK R1300242，5.3.2.2-3-DMPK R2000001），酵素誘導（検討濃度：10 μmol/L まで）：CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，UGT1A1（5.3.2.2-15-DMPK R1701235），トランスポーター阻害（検討濃度：25 μmol/L まで）：BSEP（5.3.2.2-8-DMPK R1400124）

2) ベースラインからの mRNA の増加

3) 非結合形薬物濃度（Table 4-1）及び非結合形阻害／誘導定数に基づいて算出

4) 肝臓における予測において，各基質薬の fm は 0.9（ミダゾラム，CYP3A），0.8（テオフィリン，CYP1A2），0.64（エファビレンツ，CYP2B6），0.71（レパグリニド，CYP2C8），0.91（ワルファリン，CYP2C9），0.87（オメプラゾール，CYP2C19），0.9（デシプラミン，CYP2D6）又は 1（その他の CYP，ワーストケースを仮定）を使用。算出に使用した各コンパートメント内濃度は Table 4-1 に示した

5) 消化管における予測において，ミダゾラムの Fg（CYP3A）は 0.51 を使用

6) 可逆的な阻害における R 値を 1+非結合型 Cmax/Ki として算出

7) Ki = IC50/(1+[S]/Km)の式から IC50 を Ki に変換。OATP1B1: [S]=1 μmol/L, Km=9.24 μmol/L，OATP1B3: [S]=1 μmol/L, Km=29.3 μmol/L，OAT1: [S]=5 μmol/L, Km=98.0 μmol/L，OAT3: [S]=1 μmol/L, Km=37.6 μmol/L，OCT1:[S]=10 μmol/L, Km=1730 μmol/L，OCT2:[S]=10 μmol/L, Km=1502 μmol/L，MATE1: [S]=10 μmol/L, Km=163 μmol/L，MATE2-K: [S]=10 μmol/L, Km=1379 μmol/L，BCRP: [S]=1 μmol/L, Km=21.0 μmol/L（5.3.2.2-6-DMPK R2000050），UGT1A1: [S]=10 μmol/L, Km=16.8 μmol/L，UGT2B7: Ki=IC50（5.3.2.2-11-DMPK R1600146）

8) 肝臓と消化管における薬物相互作用の複合的な影響を評価

3.4.2.1 DDI を受けやすい CYP3A の基質に対する作用

In vitro 試験の結果，アシミニブは CYP3A に対して，ヒト肝ミクロソームにおける可逆的な阻害作用（非結合型 Ki = 0.348 μmol/L）（5.3.2.2-2-DMPK R1300242）及びヒト肝細胞における弱い誘導作用（EC50 = 2.70 μmol/L，Emax = 4.40）（5.3.2.2-16-DMPK R1809192）を示した。アシミニブを 40 mg BID したとき，ミダゾラムの R 値は，CYP3A 阻害作用を考慮した場合は 1.14，誘導作用を考慮した場合は 0.60，静的薬物速度論モデルに基づいた AUCR は 1.78 と予測された（Table 3-9）。健康被験者を対象とした DDI 試験（A2106 試験）において，アシミニブを 40 mg BID で反復投与したとき，ミダゾラムの AUCinf 及び Cmax はそれぞれ 28%及び 11%増加したことから（2.3.7 項），この用量では CYP3A の基質薬と臨床的に意味のある DDI が生じる可能性は低いと考えられた。また，PBPK モデルを用いたシミュレーションでは，アシミニブを 40 mg BID で投与したとき，ミダゾラムの AUCtau 及び Cmax はそれぞれ 1.23 倍及び 1.17 倍増加すると予測された（Table 3-10）。

Table 3-10 PBPK モデルによるアシミニブ（40 mg BID）と代謝酵素及びトランスポーターの基質薬との DDI の可能性の検討

基質薬（分子種）	アシミニブの作用	幾何平均値の比（90% CI）	
		AUCtau	Cmax
カフェイン（CYP1A2）	CYP1A2 の阻害及び誘導	0.901（0.891 – 0.910）	0.964（0.961 – 0.968）
S-ワルファリン（CYP2C9）	CYP2C9 の阻害	1.57（1.53 – 1.60）	1.39（1.36 – 1.43）
オメプラゾール（CYP2C19）	CYP2C19 の阻害	1.07（1.07 – 1.08）	1.04（1.04 – 1.05）
ミダゾラム（CYP3A4）	CYP3A4 の阻害	1.23（1.21 – 1.25）	1.17（1.16 – 1.19）
レパグリニド（CYP2C8，CYP3A4，及び OATP）	CYP2C8，CYP3A4，及び OATP の阻害	1.10（1.09 – 1.10）	1.07（1.07 – 1.08）
ロスバスタチン（BCRP 及び OATP）	BCRP 及び OATP の阻害	1.01（1.01 – 1.01）	1.02（1.01 – 1.02）
ラルテグラビル（UGT1A1）	UGT1A1 の阻害	1.16（1.15 – 1.17）	1.16（1.15 – 1.17）
ジゴキシン（P-gp）	P-gp の阻害	1.00（1.00 – 1.00）	1.01（1.00 – 1.01）

Source: 5.3.1.3-3-DMPK R2001088-Table 6-1, Table 6-2

3.4.2.2 DDI を受けやすい CYP2C8 の基質に対する作用

In vitro 試験の結果，アシミニブは CYP2C8 に対して，ヒト肝ミクロソームにおける可逆的な阻害作用（非結合型 Ki = 0.466 µmol/L）を示した（5.3.2.2-2-DMPK R1300242）。また，アシミニブを 40 mg BID したとき，静的薬物速度論モデルに基づいたレパグリニドの AUCR は 1.13 と予測された（Table 3-9）。健康被験者を対象とした DDI 試験（A2106 試験）において，アシミニブを 40 mg BID で反復投与したとき，レパグリニドの AUCinf 及び Cmax はそれぞれ 8%及び 14%増加した（2.3.7 項）。また，PBPK モデルを用いたシミュレーションでは，アシミニブを 40 mg BID で投与したとき，レパグリニドの AUCtau 及び Cmax はそれぞれ 1.10 倍及び 1.07 倍増加すると予測された（Table 3-10）。以上から，アシミニブと CYP2C8 の基質薬との間に臨床的に意味のある DDI が生じる可能性は低いと考えられた。

3.4.2.3 DDI を受けやすい CYP2C9 の基質に対する作用

In vitro 試験の結果，アシミニブは CYP2C9 に対して，ヒト肝ミクロソームにおける可逆的な阻害作用（非結合型 Ki = 0.407 µmol/L）を示した（5.3.2.2-2-DMPK R1300242）。また，アシミニブを 40 mg BID したとき，静的薬物速度論モデルに基づいた S-ワルファリンの AUCR は 1.20 と予測された（Table 3-9）。健康被験者を対象とした DDI 試験（A2106 試験）において，アシミニブ

を 40 mg BID で反復投与したとき，S-ワルファリンの AUCinf 及び Cmax はそれぞれ 41%及び 8%，R-ワルファリンの AUCinf 及び Cmax はそれぞれ 25%及び 10%増加した（2.3.7 項）。また，PBPK モデルを用いたシミュレーションでは，アシミニブを 40 mg BID で投与したとき，S-ワルファリンの AUCtau 及び Cmax はそれぞれ 1.57 倍及び 1.39 倍増加すると予測された（Table 3-10）。以上から，40 mg BID の用量ではアシミニブと CYP2C9 の基質薬を併用する場合には注意が必要であるが，アシミニブの用量調節は不要と考えられた。

3.4.2.4 DDI を受けやすい CYP1A2 の基質に対する作用

In vitro 試験の結果，アシミニブは CYP1A2 に対して，ヒト肝ミクロソームにおける可逆的な弱い阻害作用（非結合型 IC50/2 = 10.4 µmol/L）（5.3.2.2-2-DMPK R1300242）及びヒト肝細胞における弱い誘導作用（EC50 = 0.59 µmol/L，Emax = 3.5）（5.3.2.2-16-DMPK R1809192）を示した。アシミニブを 40 mg BID したとき，CYP1A2 阻害作用を考慮したテオフィリンの R 値は 1.00，誘導作用を考慮した R 値は 0.39，静的薬物速度論モデルに基づいた AUCR は 0.73 と予測された（Table 3-9）。しかしながら，PBPK モデルを用いたシミュレーションでは，アシミニブを 40 mg BID で投与したとき，カフェインの AUCtau 及び Cmax はほとんど影響を受けないと予測された（Table 3-10）。以上から，アシミニブと CYP1A2 の基質薬との間に臨床的に意味のある DDI が生じる可能性は低いと考えられた。

3.4.2.5 他の CYP 基質に対する作用

上述した CYP 分子種のほか，アシミニブは *in vitro* 試験において CYP2A6，CYP2B6，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP2E1 に対する可逆的な阻害作用を示したが（5.3.2.2-2-DMPK R1300242），静的薬物速度論モデルに基づくと，アシミニブを 40 mg BID したときの定常状態において，臨床的に意味のあるこれらの基質薬の曝露量の増加はないものと予測された（Table 3-9）。また，PBPK モデルを用いたシミュレーションにより，アシミニブ（40 mg BID）と CYP2C19 の基質であるオメプラゾールを併用投与したとき，オメプラゾールの AUCtau 及び Cmax はそれぞれ 1.07 倍及び 1.04 倍に増加すると予測された（Table 3-10）。以上から，アシミニブと CYP2A6，CYP2B6，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP2E1 の基質薬との間に臨床的に意味のある DDI が生じる可能性は低いと考えられた。

3.4.2.6 UGT 基質に対する作用

In vitro 試験の結果，アシミニブは UGT1A1 及び UGT2B7 に対する阻害作用を有し，非結合型の IC50 はそれぞれ 0.56 µmol/L 及び 7.28 µmol/L であった（5.3.2.2-11-DMPK R1600146）。静的薬物速度論モデルに基づき，アシミニブを 40 mg BID で投与したときの UGT1A1 基質薬の AUCR は 1.26，UGT2B7 基質薬の AUCR は 1.01 と予測された（Table 3-9）。

A2301 試験及び X2101 試験において，アシミニブを 40 mg BID で投与したとき，UGT1A1 の内因性基質であるビリルビンの血中濃度に明らかな上昇は認められなかったことから，アシミニブ

の投与に関連する UGT1A1 の阻害作用は生じないと考えられた（5.3.5.1-1-A2301 試験，5.3.5.2-1-X2101 試験）。また，PBPK モデルを用いたシミュレーションでは，アシミニブを 40 mg BID で投与したとき，UGT1A1 の基質であるラルテグラビルの AUCtau 及び Cmax はいずれも 1.16 倍増加すると予測された（Table 3-10）。以上から，アシミニブを 40 mg BID で投与したとき，UGT1A1 及び UGT2B7 の基質薬との間に臨床的に意味のある DDI が生じる可能性は低いと考えられた。

3.4.2.7 トランスポーターの基質に対する作用

In vitro 試験の結果，アシミニブは P-gp，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1，及び MATE2-K に対する可逆的な阻害作用を示した（2.1.3.2 項）。静的薬物速度論モデルに基づくと，アシミニブを 40 mg BID で投与したときの各トランスポーターの基質薬の R 値から，消化管における DDI を受けやすい P-gp 及び BCRP の基質薬に対して，臨床的に意味のある DDI の可能性を否定することはできないと考えられた（Table 3-9）。しかしながら，PBPK モデルを用いたシミュレーションに基づくと，アシミニブを 40 mg BID で投与したとき，P-gp の基質であるジゴキシン，並びに BCRP 及び OATP1B1/1B3 の基質であるロスバスタチンの曝露量（AUCtau 及び Cmax）は増加しないと予測された。また，CYP2C8，CYP3A4，及び OATP1B1 の基質であるレパグリニドとアシミニブを 40 mg BID で併用投与したとき，レパグリニドの AUCtau 及び Cmax はそれぞれ 1.10 倍及び 1.07 倍に増加すると予測された（Table 3-10）。

アシミニブを 40 mg BID で投与したときの，肝取り込みトランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3，並びに腎トランスポーターOAT3 及び MATE2-K に対する R 値はそれぞれ，1.04，1.05，1.05，及び 1.02 と算出されたことから，アシミニブがこれらのトランスポーターに対する DDI を生じる可能性はないと考えられた（Table 3-9）。また，A2106 試験において，レパグリニドを単剤投与したときと比較し，アシミニブを併用投与したときのレパグリニドの AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比は 1.08 及び 1.14 と低く，アシミニブはこれらのトランスポーターに対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.3.7 項）。さらに，アシミニブの OAT1，OCT2，及び MATE1 に対する R 値は低いことから，これらのトランスポーターに対する DDI の可能性はないものと考えられた（Table 3-9）。

以上から，静的薬物速度論モデルに基づくと，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K の基質をアシミニブ（40 mg BID）と併用投与したとき，臨床的に意味のある DDI は生じないと考えられた。また，PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果，アシミニブを 40 mg BID で投与したとき，BCRP，P-gp，OATP1B1，及び OATP1B3 の基質との間に臨床的に意味のある DDI は生じないと考えられた。

3.5 曝露-反応関係の検討

アシミニブの曝露量と有効性の関係を検討するため，BCR-ABL1 融合遺伝子の転写レベル（%BCR-ABL）の経時推移を指標とした曝露-反応解析モデルを確立した。%BCR-ABL の経時変

化は，患者におけるアシミニブの有効性評価に重要であり，以下に示すセミメカニスティックモデルを用いた解析により，耐性による%BCR-ABL の異なるパターン，TKI による前治療数，ベースラインの%BCR-ABL の違い，及び休薬期間等，薬剤反応に関わる因子の影響を評価することが可能であった。セミメカニスティックモデルを適用した曝露量と有効性の評価において，市販の TKI の減量が長期投与時の有効性に及ぼす影響を評価できることが報告されている[Fassoni et al.2018]。本解析のセミメカニスティックモデルは Fassoni らの報告を基にして構築したものであり，薬剤耐性機序のコンパートメントを組み込むことにより，患者におけるアシミニブに対する反応を適切に表現できた。最近，休止期の白血病幹細胞が長期の TKI 投与期間中に持続できることが報告されたことから[Mead 2018]，休止期の白血病幹細胞から生じた TKI 耐性を有する細胞集団を新たなコンパートメントとしてモデルに組み込んだ。すなわち，休止期の白血病幹細胞（Q），増殖中の白血病骨髄細胞（P），及び増殖中の耐性細胞（R）の 3 つのコンパートメントを設定し，P への殺細胞効果については PK パラメータ（1 日あたりの AUC，Cmax，及び Cmin）をアシミニブの曝露量の指標とした Emax モデル又はパワーモデルを用いて解析した（5.3.5.3-2-Exposure-response report）。

アシミニブの曝露量と有効性及び安全性の包括的な解析は，X2101 試験及び A2301 試験のデータを用いて実施した。有効性については CML-CP 患者，安全性については CML-CP/AP 患者（T315I 変異の有無を問わず）を対象とし，アシミニブを単剤投与（10～200 mg BID 及び 80～200 mg QD）したうち PK データが得られた患者（有効性評価：303 名，安全性評価：353 名）のデータを用いた。

3.5.1 曝露-反応関係の解析結果

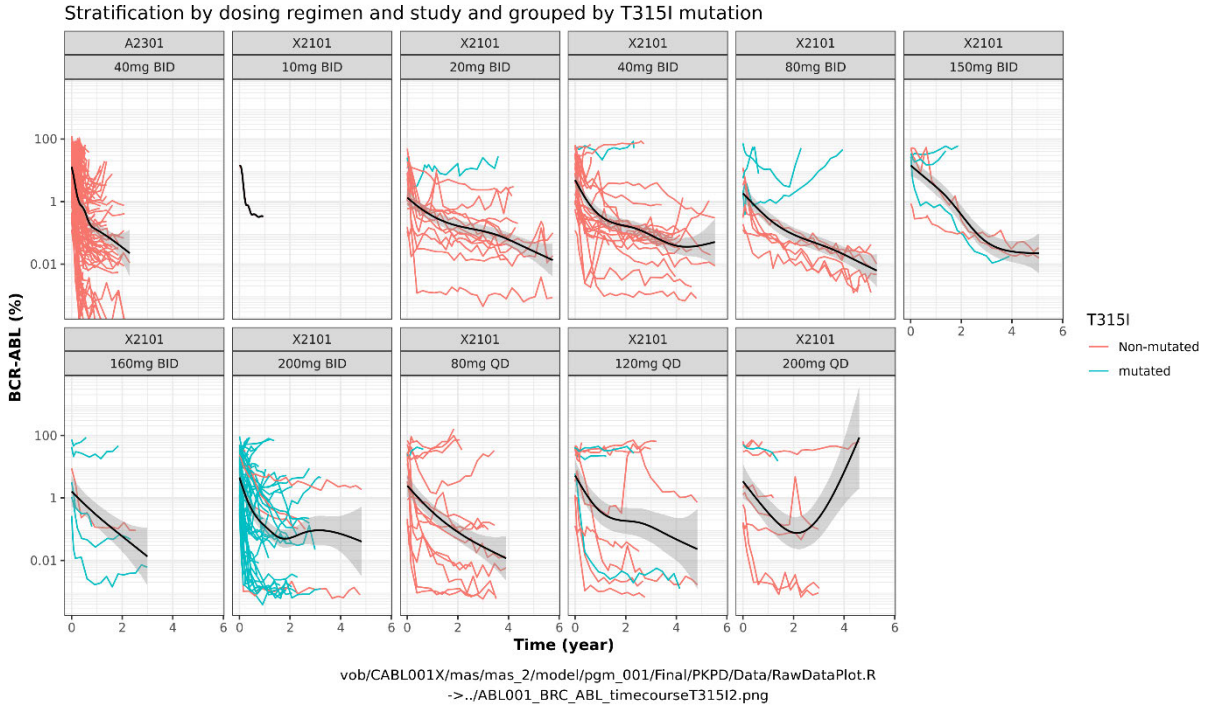
%BCR-ABL の経時的変化を指標に用いたアシミニブの曝露-有効性解析の結果，いずれの PK パラメータ（1 日あたりの AUC，Cmax，及び Cmin）においても，わずかな正の相関が認められたが，検討した広範な用量範囲で曝露-反応関係はプラトーであった（3.5.1.1 項）。また，曝露-安全性解析の結果，検討したすべての安全性評価項目（臨床検査値の異常，バイタルサインの異常，及び有害事象等）の発現率とアシミニブの PK パラメータの間に関連がないことが示された（3.5.1.2 項）。曝露-反応解析により，すべての投与レジメンにおいて類似した有効性及び安全性プロファイルが認められたことから，アシミニブは広範な治療域を有すると考えられた。

3.5.1.1 曝露-有効性の関係

アシミニブの曝露-有効性解析は，A2301 試験及び X2101 試験に参加した計 303 名の CML-CP 患者（データカットオフ日はそれぞれ 2020 年 5 月 25 日及び 2020 年 4 月 2 日）のデータを用いて実施した。267 名の患者は BID，36 名の患者は QD の投与を受けた。大部分の患者ではベースラインの%BCR-ABL は 10%超であった。67 名の患者は T315I 変異を有していた。BID 及び QD のいずれにおいても，20 ～400 mg の 1 日投与量の範囲において，A2301 試験では 2 年以上，X2101

試験では 5 年以上，対数変換した%BCR-ABL の低下が確認された（Figure 3-6）。明らかな用量依存性は認められず，アシミニブが広範な治療域を有することが示唆された。

Figure 3-6　試験及びアシミニブの投与レジメンで層別した対数変換した%BCR-ABL の経時推移



Source: 5.3.5.3-2-Exposure-response report-Figure 4-1
緑線及び赤線は，それぞれ T315I 変異及び非変異の患者における%BCR-ABL の個別の経時推移を示す
黒線及び灰色部分は，それぞれスムージング及び CI を示す

PK パラメータ（1 日あたりの AUC，Cmax，及び Cmin）と%BCR-ABL の関係を検討するため，セミメカニスティックモデルを確立し，曝露-有効性の解析を行った（5.3.5.3-2-Exposure-response report-3.5.2 項）。解析は，第 1 群（303 名，すべての CML-CP 患者集団），第 2 群（194 名，40 mg BID 又は 80 mg QD を開始用量とした T315I 変異を有しない患者集団）のデータセットで実施した。

第 1 群では，すべての用量において有意かつ類似した%BCR-ABL の低下がみられ，検討したいずれの PK パラメータにも依存しなかった。共変量解析の結果，ベースラインの%BCR-ABL が低い患者は治療成功の可能性が高く，初回の CML 診断からの期間が長いほど，治療反応性の増殖性白血病細胞に比べ耐性細胞集団の割合が高くなった。また，増殖骨髄細胞に対する殺細胞効果は，TKI による前治療を多く受けている患者で低下した（5.3.5.3-2-Exposure-response report-4.2.1 項）。第 2 群にも同じモデルを適用し，40 mg BID 及び 80 mg QD のレジメンを比較した結果，予測された%BCR-ABL の経時推移は同様であった（5.3.5.3-2-Exposure-response report-4.2.2 項）。

3.5.1.2 曝露-安全性の関係

X2101 試験（CML-CP/AP 患者を含む）及び A2301 試験（CML-CP 患者）から得られたデータを用いて，アシミニブの曝露-安全性の関係を検討するための曝露-反応解析モデルを確立した。なお，CML 患者において，200 mg BID までの用量範囲でアシミニブの最大耐量は特定されていない。

アシミニブの曝露-安全性の関係は，臨床検査値の異常，バイタルサインの異常，有害事象，TEAE，及び QTcF の変化量等の安全性評価項目を用いて検討した。曝露量の指標は，PopPK モデルによる AUC，Cmax，及び Cmin の予測値を用いた（5.3.5.3-2-Exposure-response report-4.3 項）。曝露-QTcF の検討では血漿中濃度の実測値を用いた（5.3.5.3-1-QT/QTc and ECG assessment report）。検討した用量範囲内では，すべての安全性評価項目の発現率について，曝露量との間に臨床的に意味のある関連は認められなかった。

3.5.1.2.1 曝露量と臨床検査値異常の関係

A2301 試験及び X2101 試験から得られたデータに基づき，アシミニブの曝露量と臨床検査値異常の関連性を検討した（5.3.5.3-2-Exposure-response report-4.3.1 項）。

ロジスティック回帰モデルの結果，評価した大部分の臨床検査値［アミラーゼ増加（全グレード及びグレード 3 以上），血小板減少（グレード 3 以上），好中球減少（グレード 3 以上），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 2 以上），及びトリグリセリド増加（全グレード）］の曝露量に対する回帰係数が負の値と推定された。したがって，アシミニブの曝露量の増加はこれらの臨床検査値異常のリスク増加とは関連しないと考えられた。一部の臨床検査値異常［リパーゼ増加（全グレード及びグレード 3 以上），ヘモグロビン減少（グレード 3 以上），及びビリルビン増加（グレード 2 以上）］については曝露量との回帰係数は正の値が推定されたが，統計学的に有意ではなく，また臨床的に意味のある関係ではないと考えられた。

3.5.1.2.2 曝露量と有害事象及びバイタルサイン異常の関係

ロジスティック回帰モデルを用いて，アシミニブの曝露量と高血圧及び疲労／無力症の発現率との関係を検討した。解析の結果，曝露量と有害事象の回帰係数は負の値が推定されたことから，アシミニブの曝露量は，これらの有害事象のリスクと関連しないと考えられた（5.3.5.3-2-Exposure-response report-4.3.2 項）。

3.5.1.2.3 曝露量と TEAE の関係

アシミニブの曝露量とグレード 3 以上の TEAE の発現率との関係を，ロジスティック回帰モデルを用いて検討した（5.3.5.3-2-Exposure-response report-4.3.3 項）。解析の結果，すべての曝露量の指標において負の回帰係数が推定されたことから，アシミニブの曝露量の増加は，グレード 3 以上の TEAE のリスク増加と関連しないと考えられた。また，アシミニブの曝露量（AUC，Cmax，及び Cmin）と減量又は休薬に至った TEAE の発現率との関係を time-to-event 解析で検討

した（5.3.5.3-2-Exposure-response report-4.3.4 項）。拡張 Cox モデルの結果，各曝露量の指標との間に正の相関が推定されたが（AUC：0.032，Cmax：0.074，Cmin：0.016），いずれも統計学的に有意ではなかったことから，減量又は休薬に至った TEAE が発現するリスクは曝露量の増加と関連しないと考えられた。

3.5.1.2.4 曝露量と血清クレアチニンの関係

腎トランスポーターに対するアシミニブの阻害の影響を評価するため，アシミニブの曝露量（個々の AUC，Cmax，及び Cmin の推定値）と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検討した（5.3.5.3-2-Exposure-response report-4.3.5 項）。対数変換した曝露量との相関係数の推定値は AUC では−0.01，Cmax では−0.01，Cmin では 0.05 であり，いずれも統計的に有意ではなかったことから，クレアチニンのベースラインからの変化量の増加は，アシミニブの曝露量の増加と関連しないことが示唆された。したがって，アシミニブは腎トランスポーターに関連した影響を及ぼさないと考えられた。

3.5.1.3 曝露量と QTcF の関係

アシミニブの非臨床試験結果から，hERG パッチクランプアッセイにおけるアシミニブの IC50 は 11.4 μmol/L であり，40 mg BID したときの患者における Cmax（非結合型濃度）と比較すると，安全域は 200 倍超と考えられた（5.3.5.3-1-QT/QTc and ECG assessment report-3 項）。

X2101 試験の Arm 1（200 名，スクリーニング時に T315I 変異を有する CML-CP/AP 患者 79 名を含む）及び Arm 5（43 名，アシミニブを単剤投与した CML-BP 及び Ph+ALL 患者）から得られたデータを用いて，アシミニブの曝露量と QTcF 及び他の ECG パラメータの変化との関係を検討した。CML 患者（CP，AP，及び BP）及び Ph+ALL 患者において，アシミニブを 10～280 mg BID 又は 80～200 mg QD で単剤及び他の TKI と併用投与したときの，Cycle 1 の Day 1 並びに定常状態（Cycle 1 の Day 15 及び Cycle 2 の Day 5）における，時間を一致させた PK と ECG のデータを広範に取得した。

X2101 試験の Arm 1 及び Arm 5 から得られた CML 患者（CP，AP，及び BP）及び Ph+ALL 患者（計 243 名）のデータを用いて，アシミニブを単剤投与したときの ECG パラメータに及ぼす影響を評価した。243 名中 39 名が 40 mg BID，18 名が 80 mg QD，68 名（いずれも CML-CP/AP 患者，52 名は T315I 変異を有する）が 200 mg BID の投与を受けた（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.1-3.2.1.1，Table 14.1-3.2.5）。X2101 試験において，10～280 mg BID 又は 80～200 mg QD の用量範囲で空腹時にアシミニブを単剤投与した CML 患者又は Ph+ALL 患者 239 名のデータを解析に使用した。ECG 又は PK のデータが得られなかった 4 名は解析対象から除外した（5.3.5.3-1-QT/QTc and ECG assessment report-5.3.2.3 項）。

QTcF のベースライン値を共変量，患者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて，QTcF のベースラインからの変化量と，時間を一致させた血漿中アシミニブ濃度との関係を検討した。このモデルを用いて，アシミニブの 40 mg BID 及び E2101 試験結果に基づくイマチニブとアシミ

ニブを 200 mg BID で併用投与したときの Cmax の予測値の 2 倍を含む範囲における，ECG パラメータの変化量を予測した。

全体として，曝露量と QTcF の関係を解析した結果，アシミニブを 40 mg BID で単剤で投与したとき，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 したときの Cycle 1 の Day 15 における Cmax の幾何平均値（832 ng/mL）における∆QTcF の平均値は 3.35 msec（両側 90% CI の上限：4.43 msec）と推定された。また，アシミニブを 200 mg BID したときの Cmax の幾何平均値（5589 ng/mL）における∆QTcF の平均値は 5.37 msec（両側 90% CI の上限：6.77 msec），さらにイマチニブと併用投与したときの予測値（8886 ng/mL）においては 6.77 msec（両側 90% CI の上限：8.87 msec）と推定され，ICH E14 ガイドライン（非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について，薬食審査発 1023 第 1 号，平成 21 年 10 月 23 日）で陰性の基準とされる 10 msec を十分下回るものであった（5.3.5.3-1-QT/QTc and ECG assessment report-5.3.2.3 項）。

アシミニブを 200 mg BID したときにおいても，∆QTcF の推定値の両側 90% CI の上限は規制上の閾値である 10 msec を下回ったことから，アシミニブの申請用法・用量である 40 mg BID においては心再分極に対する影響を及ぼすリスクはないものと考えられた。しかしながら，QT 間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤とアシミニブを 40 mg BID で併用投与する場合は注意が必要と考えられた。

4 付 録

Table 4-1 静的薬物速度論モデルによる 40 mg BID の反復投与後の DDI リスク評価に用いたコンパートメント内のアシミニブ濃度

パラメータ	説明	算出方法	値	単位
Cmax,ss,tot	定常状態における最高薬物濃度（総濃度）	X2101 試験における実測値	1.76	µmol/L
Cmax,ss,u	定常状態における非結合型の最高薬物濃度	fu×Cmax,ss,tot	0.0475	µmol/L
Ch,in,tot	肝臓入り口の最高薬物濃度（総濃度）	Cmax,ss,tot+ (Fa×Fg×ka×D/MW×10^3/Qh/Rb)	3.42	µmol/L
Ch,in,u	肝臓入り口の非結合型の最高薬物濃度	fu×Ch,in,tot	0.0923	µmol/L
Cgut	消化管内の最高薬物濃度	D/MW/250 mL×10^6	356	µmol/L
Cgut,ent	消化管細胞内の最高薬物濃度	Fa×ka×D/MW/Qent×10^3	6.43	µmol/L

fu：非結合形画分，ka：吸収速度定数，MW：分子量，Qent：消化管細胞血流量，Qh：肝血流量，Rb：血液／血漿中濃度比，D：投与量

使用した数値：fu = 0.027，Rb = 0.8，Fa = 1，Fg = 1，ka = 0.0217/min（5.3.1.3-2-DMPK R2000208），D = 40 mg，MW = 449.85，Qh = 1.45 L/min [Davies & Morris 1993]，Qent = 0.3 L/min [Yang et al. 2007]

2.7.3 臨床的有効性

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 4
略号一覧 6
1 背景及び概観 10
1.1 有効性評価の計画 10
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 10
1.2 有効性の評価方法 16
1.2.1 測定項目 16
1.2.2 評価項目 18
1.2.3 解析対象 20
1.2.4 統計方法 21
1.2.5 部分集団の検討 27
2 個々の試験結果の要約 27
3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
3.1 試験対象集団 27
3.1.1 選択・除外基準の比較 27
3.1.2 被験者の内訳 28
3.1.3 治験実施計画書からの逸脱 31
3.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性 34
3.1.5 曝露の程度 40
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 44
3.2.1 A2301 試験 44
3.2.2 X2101 試験（CML-CP） 61
3.3 部分集団における結果の比較 65
3.3.1 日本人部分集団での有効性 65
3.3.2 CML-AP（X2101 試験） 72
3.3.3 CML-BP（X2101 試験） 73
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 75
4.1 用法・用量の検討 75
4.1.1 非臨床試験結果による検討 75
4.1.2 臨床試験結果による検討 75
4.2 用量に関するまとめ 76
5 効果の持続，耐薬性 76
5.1 効果の持続 76

5.1.1 A2301 試験 76
5.1.2 X2101 試験の CML-CP 76
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 77
6 付録 78

表一覧

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の概略 10
Table 1-2 ABL001 及びボスチニブの用法・用量 13
Table 1-3 A2301 試験及び X2101 試験での MMR 及び MMR 喪失の定義 16
Table 1-4 A2301 試験及び X2101 試験での CyR 及び CCyR 喪失の定義 17
Table 1-5 A2301 試験及び X2101 試験での CHR 及び CHR 喪失の定義 18
Table 1-6 本書に示した A2301 試験及び X2101 試験の CML-CP での有効性評価項目及びその定義 18
Table 1-7 A2301 試験での治療不成功の定義 19
Table 1-8 A2301 試験及び X2101 試験での AP 又は BP への進行の定義 20
Table 1-9 A2301 試験の解析対象集団の定義 20
Table 1-10 X2101 試験の解析対象集団の定義 21
Table 1-11 本書に示した X2101 試験の病期別の部分集団の定義 21
Table 3-1 被験者の内訳 – 主要解析（A2301 試験，FAS） 29
Table 3-2 被験者の内訳 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS） 30
Table 3-3 治験実施計画書からの逸脱 - 主要解析（A2301 試験，FAS） 32
Table 3-4 COVID-19 に関連する治験実施計画書からの逸脱 - 主要解析（A2301 試験，FAS） 33
Table 3-5 治験実施計画書からの逸脱 - Day 30 解析（A2301 試験，FAS） 33
Table 3-6 COVID-19 に関連する治験実施計画書からの逸脱 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS） 34
Table 3-7 人口統計学的特性 - 主要解析（A2301 試験，FAS） 35
Table 3-8 疾患特性 - 主要解析（A2301 試験，FAS） 36
Table 3-9 ベースラインの骨髄穿刺検査結果 - 主要解析（A2301 試験，FAS） 37
Table 3-10 Week 1 Day 1 の検査（中央検査機関）で検出された BCR-ABL1 遺伝子変異 - 主要解析（A2301 試験，FAS） 38
Table 3-11 前治療歴 - 主要解析（A2301 試験，FAS） 39
Table 3-12 曝露期間 – 主要解析（A2301 試験，SAF） 41
Table 3-13 曝露期間 – Day 30 解析（A2301 試験，SAF） 41
Table 3-14 曝露期間（X2101 試験，CML-CP SAF） 42
Table 3-15 Week 24 の MMR 率（A2301 試験，FAS） 44

Table 3-16 層別因子及びその他の重要な背景因子で調整した Week 24 の MMR 率のオッズ比（A2301 試験，FAS） 47
Table 3-17 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集団を対象とした場合の Week 24 の MMR 率（A2301 試験，FAS） 48
Table 3-18 Week 24 の MMR 率の感度分析（A2301 試験，FAS） 49
Table 3-19 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） 50
Table 3-20 Week 1 Day 1 の BCR-ABL1 遺伝子変異の有無別の Week 24 及び Week 48 の MMR 率 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS） 52
Table 3-21 直近の TKI の投与中止理由別の Week 24 及び Week 48 の MMR 率 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS） 53
Table 3-22 各評価時点の BCR-ABL1 比率カテゴリー（% IS）別の被験者の割合 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS） 55
Table 3-23 MMR までの期間 – Day 30 解析（A2301 試験，MMR Responder Set） 56
Table 3-24 各評価時点の CCyR 率及び各評価時点までの CCyR 率 – Day 30 解析（A2301 試験，CCyR Analysis Set） 58
Table 3-25 CCyR までの期間 – Day 30 解析（A2301 試験，CCyR Responder Set） 59
Table 3-26 Kaplan-Meier 法で推定した TTF – Day 30 解析（A2301 試験，FAS） 59
Table 3-27 各評価時点までの MMR 率（X2101 試験，CML-CP Analysis Set） 61
Table 3-28 各評価時点の MMR 率（X2101 試験，CML-CP Analysis Set） 62
Table 3-29 MMR までの期間（X2101 試験，CML-CP Analysis Set） 64
Table 3-30 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，日本人） 67
Table 3-31 人口統計学的特性及びその他の特性（X2101 試験，CML-CP FAS，日本人） 70
Table 3-32 曝露状況（X2101 試験，CML-CP SAF，日本人） 71
Table 3-33 各被験者の MR（X2101 試験，CML-CP FAS，日本人） 71
Table 6-1 人口統計学的特性及びその他の特性（X2101 試験，CML-AP FAS） 78
Table 6-2 人口統計学的特性及びその他の特性（X2101 試験，CML-BP FAS） 78
Table 6-3 曝露状況（X2101 試験，CML-AP SAF） 79
Table 6-4 曝露状況（X2101 試験，CML-BP SAF） 79
Table 6-5 有効性の結果（X2101 試験，CML-AP FAS） 80
Table 6-6 有効性の結果（X2101 試験，CML-BP FAS） 81

図一覧

Figure 1-1 試験デザイン 12
Figure 1-2 試験デザイン 15

Figure 3-1 ABL001 の平均 1 日投与量（mg）の推移 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS） 42
Figure 3-2 ABL001 の TKI ライン別の ABL001 と直近の TKI の曝露期間の比較（X2101 試験，CML-CP FAS） 43
Figure 3-3 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） 46
Figure 3-4 ランダム化された治験薬の TKI ライン別の Week 24（主要解析）及び Week 48（Day 30 解析）の MMR 率（A2301 試験，FAS） 53
Figure 3-5 累積 MMR 率 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS） 57
Figure 3-6 TTF の Kaplan-Meier 曲線 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS） 60
Figure 3-7 ABL001 の TKI ライン別の各評価時点の MMR 率（X2101 試験，CML-CP Analysis Set） 63
Figure 3-8 ABL001 の TKI ライン別の累積 MMR 率（X2101 試験，CML-CP Analysis Set） 64

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

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効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慢性骨髄性白血病（CML）患者に対するアシミニブ塩酸塩（以下，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。本承認申請時点で，両試験は進行中である。

臨床的有効性（以下，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。

有効性評価に使用した臨床試験の概略を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の概略

資料区分	試験番号/添付資料番号	開発の相/デザイン	対象	治験薬/投与量/投与経路	投与期間	主要評価項目	主要評価項目の解析対象 [a]
評価	A2301 (国際共同)	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 ボスチニブ/ 500 mg QD/経口	固定せず [b]	Week 24 の MMR 率	ABL001 157 名 [13 名] ボスチニブ 76 名 [3 名]
評価	X2101 (国際共同)	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 ABL001/ CML-CP/AP [e]は 40 mg BID*, T315I+CML-CP/AP は 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]	Week 24 までの MMR 率 [d]	Arm 1： • CML-CP/AP 164 名 [6 名] • CML-CP [e] 86 名 [5 名] • T315I+ CML-CP [f] 45 名 [0 名] • CML-AP 14 名 [1 名] Arm 5： • CML-BP/ Ph+ALL 18 名 [2 名] • CML-BP 14 名 [1 名]

*開始用法・用量，ABL001 = アシミニブ塩酸塩，ALL = 急性リンパ性白血病，AP = 移行期，BID = 1 日 2 回，BP = 急性転化期，CML = 慢性骨髄性白血病，CP = 慢性期，MMR = 分子遺伝学的大奏効，Ph+ = フィラデルフィア染色体陽性，QD = 1 日 1 回，T315I+ = T315I 変異を有する，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（有効性解析対象は Arm 1 及び Arm 5 のみ），Day 30 解析 = 2021 年 1 月 6 日（有効性解析対象は Arm 1 の ABL001 200 mg BID コホートの T315I 変異を有する CML-CP のみ）

a) A2301 試験では FAS を，X2101 試験では FAS のうちスクリーニング時に非 MMR，かつ評価可能な RQ-PCR データを有する被験者数を示した。[ ] 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 週間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) X2101 試験は有効性の主要な評価項目を示した。

e) スクリーニング時に T315I 変異が検出された被験者を除く。

f) ABL001 200 mg BID コホートに割り付けられた T315I 変異を有する CML-CP。

1.1.1.1 A2301 試験

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，Week 24 の分子遺伝学的大奏効（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（Figure 1-1）。

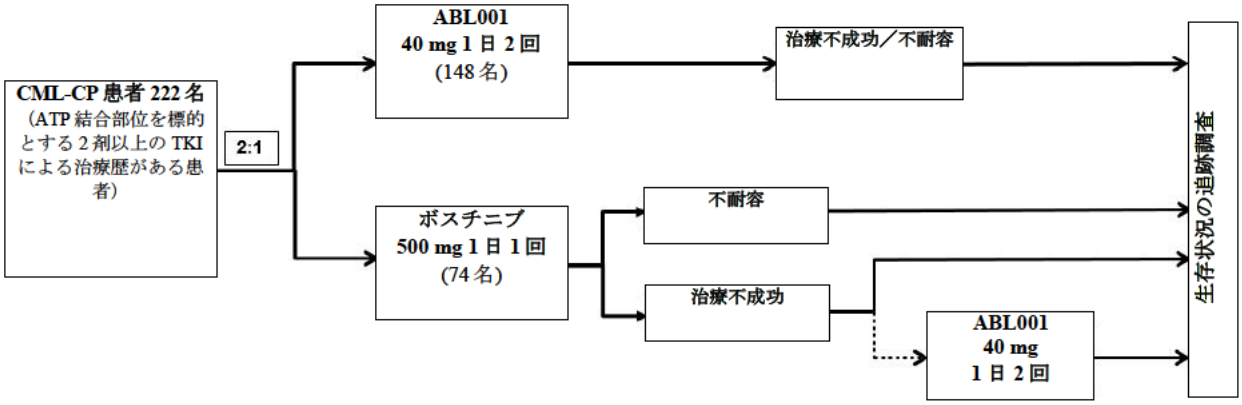
スクリーニングで適格と判断された被験者（目標 222 名）を，ABL001 40 mg BID 又はボスチニブ 500 mg QD に 2:1 の比でランダム化した。ランダム化の層別因子は，Interactive Response Technology Database（IRT DB）上の細胞遺伝学的奏効（CyR）状態［細胞遺伝学的大奏効（MCyR），非 MCyR］（Table 1-4）とした。被験者は治療不成功（ELN ガイドライン 2013 [Baccarani et al. 2013]，Table 1-7），許容できない有害事象の発現，病勢進行，あるいは治験担当医師又は被験者の判断により，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（データカットオフ日：2020 年 5 月 25 日）で実施した。また，米国の Day 30 update report 用に Day 30 解析（データカットオフ日：2021 年 1 月 6 日）を実施し，有効性の副次評価項目及び安全性を評価した。このほか，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 解析は，ランダム化した全被験者が 96 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，

投与期間終了時解析は本試験の投与期間最終日から 30 日後時点で，OS 及び PFS の追加解析は最後にランダム化された被験者の初回投与から 5 年後時点でそれぞれ実施予定である。本書では，主要評価項目である Week 24 の MMR 率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。

Figure 1-1　　試験デザイン



Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Figure 9-1

治験実施計画書の主な変更

治験実施計画書改訂 3（2018 年 12 月，[redacted] 名がランダム化された時点）で，直近の TKI に不耐容の患者の組入れ基準であるスクリーニング時の BCR-ABL1 比率を，1% IS 以上から 0.1% IS 超に変更した。これは，実臨床で不耐容の患者は BCR-ABL1 増加の確認を待たずに治療を切り替えるためであり，CML 治療ガイドライン（ELN ガイドライン 2013，[NCCN2018]，ESMO ガイドライン 2017 [Hochhaus et al. 2017]）でも，不耐容の患者での治療切替え基準に BCR-ABL1 比率の閾値は含まれていない。ただし， TKI による 3 次治療の患者集団が適切に評価されるよう，直近の TKI に不耐容で BCR-ABL1 比率が 1% IS 未満の患者の組入れは 66 名（全被験者の約 30%）以下に限定した。また，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，後治療の選択肢が限定されることから，ABL001 40 mg BID へ切替え可能とした（1.1.1.1.4 項）。

1.1.1.1.1 対照薬の設定根拠

ボスチニブは，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]，日本を含め各国で当該患者集団に対する適応を取得しており，用法・用量も同一であることから，本試験の対照薬として選択した。なお，ポナチニブも前治療に抵抗性又は不耐容の CML 患者に対して各国で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）の実施が求められ，本試験の開始時点で実施中であった。したがって，ポナチニブを本試験の対照薬として選択しなかった。

1.1.1.1.2 被験者数の設定根拠

両群の Week 24 の MMR 率が等しいという帰無仮説を，両側有意水準 5%，検出力 90%で検証するには，計 222 名（2:1 のランダム化比で，ABL001 群 148 名，ボスチニブ群 74 名）が必要となる。これは，ABL001 群の Week 24 の MMR 率が 35%であり，ボスチニブ群に比べて 20%改善するという仮定に基づく（オッズ比 3.05 に相当）。ボスチニブ群の Week 24 の MMR 率の仮定（15%）は，ボスチニブの過去の試験に基づき設定した（[Khoury et al. 2012]，[Gambacorti-Passerini et al. 2014]，[García-Gutiérrez et al. 2015]）。

1.1.1.1.3 非盲検の妥当性

ABL001 とボスチニブの用法・用量は大きく異なる（Table 1-2）ことから，ダブルダミーによる盲検化は複雑であり，実施した場合の投与エラーや服薬遵守低下のリスクが高くなると考えた。また，ボスチニブは胃腸障害に関連する有害事象（下痢，嘔吐）の発現率が高く，ダブルダミーによる効果的な盲検化も期待できないと考えた。本試験ではランダム化を実施していること，また，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，中央検査機関で測定された BCR-ABL1 比率（% IS）に基づく客観的な指標であることから，本試験を非盲検試験として実施することによるバイアス混入のリスクは小さいと判断した。

Table 1-2 ABL001 及びボスチニブの用法・用量

	ABL001	ボスチニブ
用法	空腹時，1 日 2 回投与	食後，1 日 1 回投与
開始用量 a)	40 mg（40 mg 錠 × 1）	500 mg（500 mg 錠 × 1）
減量 1	20 mg（20 mg 錠 × 1）	400 mg（100 mg 錠 × 4）
減量 2	−	300 mg（100 mg 錠 × 3）
増量	−	600 mg（500 mg 錠 × 1 + 100 mg 錠 × 1） b)

a) 1 回用量

b) 500 mg QD を投与中で Grade 3 以上の有害事象の発現がなく，かつ Week 8 までに血液学的完全奏効が未達，又は Week 12 までに細胞遺伝学的完全奏効が未達の被験者に対して，増量を検討した。

ABL001 及びボスチニブの減量，休薬及び再開の基準は 2.7.4-Table 7-1 に示した。

1.1.1.1.4 ボスチニブから ABL001 への切替えの妥当性

ボスチニブに治療不成功となった被験者は少なくとも TKI 3 剤による治療を受けており，残された治療選択肢は限られていることから，本試験では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。治療不成功は，規定評価時点で ELN ガイドライン 2013 の基準に従い判定することとし（Table 1-7），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，かつ割り付けられた治験薬の投

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。したがって，ABL001 への切替えは，主要評価項目及び主要な副次評価項目の評価に影響を及ぼさないと判断した。なお，ABL001 へ切り替えた被験者での ABL001 投与時の有効性評価は探索的目的であり，Week 96 解析で評価予定である。

1.1.1.1.5 用法・用量の設定根拠

A2301 試験の用法・用量の設定根拠は 4.1.2.1 項に示した。

1.1.1.2 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最大耐量（MTD）及び拡大パートの推奨用量（RDE）を決定するとともに，安全性，忍容性，薬物動態（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（Figure 1-2）。

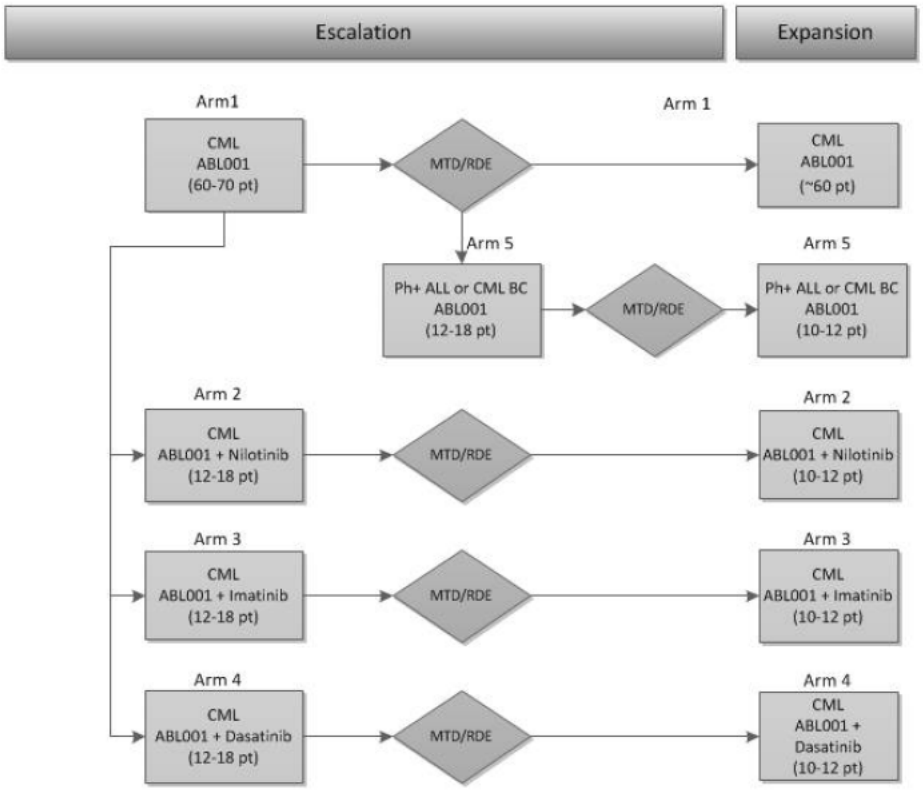
いずれの Arm も，用量漸増パート及び拡大パートで構成された。用量漸増パートでは，過量投与制御を伴う用量漸増原則（EWOC）に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデル（BLRM）で推定した Cycle 1（28 日間）の用量制限毒性（DLT）発現率（主要評価項目）の確率分布に加えて，安全性，PK，PD データ等を総合的に評価の上漸増し，MTD 及び RDE を決定した。拡大パートでは，用量漸増パートで決定した RDE の有効性及び安全性を検討した。

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。CML 被験者は Cycle 2，Ph+ALL 被験者は Cycle 1 の完了後，割り付けられた用量からの増量を可能としたが，増量前に治験薬と関連ありと判断された CTCAE grade 2 以上の非血液学的毒性の発現がないこと，及び増量後の用量は用量漸増会議での評価が完了し，かつ BLRM で推定した MTD を超えないことを条件とした。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（データカットオフ日：2020 年 4 月 2 日），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（データカットオフ日：2021 年 1 月 6 日）を実施した。本書では主要解析の結果を，Arm 1 の CML-CP（T315I 変異を有

する CML-CP を除く），Arm 1 の CML-AP，及び Arm 5 の CML-BP の 3 つの部分集団別に示す。Arm 1 全体（CML-CP/AP）での結果は 2.7.6 個々の試験のまとめ及び試験総括報告書に示した。

Figure 1-2　　試験デザイン



Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Figure 9-1

Escalation = 用量漸増パート，Expansion = 拡大パート

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，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 患者を対象とした。

治験実施計画書の主な変更

治験実施計画書改訂 4（2015 年 1 月）で，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 患者を試験対象に追加した。治験実施計画書改訂 6（2015 年 10 月）で，CML-BP 患者を試験対象に追加した。治験実施計画書改訂 9（2018 年 8 月）で，Arm 1 の T315I 変異を有する CML-CP/AP 患者での ABL001 200 mg BID の有効性及び安全性を詳細に評価するため，当該コホートの評価可能な被験者を約 50 名確保することとし，登録被験者数を約 65 名に拡大した。本改訂時の当該コホートの登録被験者数は [redacted] 名であった。治験実施計画書改訂 10（2019 年 10 月）で，有効性解析（副次目的の 1 つ）の主要な評価項目として Week 24 までの MMR 率を設定し，主要解析の実施時点を「全被験者が 6 Cycle 以上の投与を完了するか，それ以

前に治験薬の投与を中止した時点」から，「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」に変更した。

1.1.1.3 併合解析に使用した試験の要約

有効性の併合解析は実施しなかった。

1.2 有効性の評価方法

本項では，A2301 試験及び X2101 試験の有効性評価方法を示す。

1.2.1 測定項目

1.2.1.1 分子遺伝学的検査

1.2.1.1.1 分子遺伝学的奏効

A2301 試験では，分子遺伝学的奏効（MR）はスクリーニング時，Week 4，8，12，16，24，以降，治験薬の投与終了時まで 12 週ごと，及び投与終了時に評価した。これらの時点で採取した末梢血検体中の BCR-ABL1 転写量は，中央検査機関でリアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応（RQ-PCR）法により測定した。

X2101 試験では，MR はスクリーニング時，Cycle 2～13（用量漸増パートでは Cycle 2，3，6，9，13，拡大パートでは Cycle 2，3，4，7，10，13）の Day 1，以降 3 Cycle ごと，及び投与終了時に評価した。これらの時点で採取した末梢血検体中の BCR-ABL1 転写量は，治験依頼者が指定した検査機関で，4.5 log 以上の感度を有するバリデート済みの RQ-PCR 法により測定した。

いずれの試験でも，BCR-ABL1 転写量は標準化されたベースライン値からの log 減少量，又は国際指標に換算した対照遺伝子（ABL）転写量に対する比率（% IS） [Branford and Hughes 2006] として算出した。

A2301 試験及び X2101 試験での MMR 及び MMR 喪失の定義を Table 1-3 に示す。

Table 1-3 A2301 試験及び X2101 試験での MMR 及び MMR 喪失の定義

項目	定義
MMR	BCR-ABL1 転写量の標準化されたベースライン値*からの 3.0 log 以上の減少（BCR-ABL1 比率 ≤ 0.1% IS に相当）と定義し，A2301 試験では同一検体の二重解析により確定した。
MMR 喪失	BCR-ABL1 比率が 0.1% IS 超，かつ治験薬投与中の最低値の 5 倍以上に増加した場合と定義し（A2301 試験では同一検体の二重解析により確認），次の検体測定（A2301 試験では 4～6 週間以内）で再度定義に合致した場合に確定した。ただし，A2301 試験では AP 又は BP への進行（Table 1-8），あるいは CML に関連する死亡も MMR 喪失が確定したとみなした。X2101 試験では医師判断，CML に関連する死亡，あるいは AP 又は BP への進行により治験薬の投与を中止した場合も MMR 喪失が確定したとみなした。

AP = 移行期，BP = 急性転化期，CML = 慢性骨髄性白血病，MMR = 分子遺伝学的大奏効

*A2301 試験はランダム化日又はそれ以前の規定外を含む評価で得られた治験薬投与開始前の最新データ，X2101 試験は治験薬の初回投与から 28 日前以内に得られた有効な最終値をベースライン値と定義した。

1.2.1.1.2 BCR-ABL1 遺伝子変異

A2301 試験では，BCR-ABL1 遺伝子変異はスクリーニング時には評価しておらず，Week 1 Day 1，確定した MMR の喪失時，及び投与終了時に評価した。Week 1 Day 1 に遺伝子変異が検出された被験者では，Week 12，以降，治験薬の投与終了時まで 12 週ごとに遺伝子変異を評価した。これらの時点で採取した末梢血検体を，中央検査機関でサンガー法により分析した。

X2101 試験では，BCR-ABL1 遺伝子変異はスクリーニング時，奏効喪失時（unconfirmed を含む），又は必要に応じて評価した。遺伝子変異が検出された場合は，遺伝子変異が検出されなくなるまで 3 Cycle ごと，又は治験担当医師の判断に応じて評価した。これらの時点で採取した末梢血検体を，治験依頼者が指定した検査機関でサンガー法により分析した。加えて，一部の被験者では研究目的で，スクリーニング時に採取した末梢血検体を Next Generation Sequencing（NGS）で分析した。

1.2.1.2 細胞遺伝学的検査

A2301 試験では，CyR はスクリーニング時，Week 24，48，72，96（MMR 達成後は不要），及び投与終了時に評価した。また，ボスチニブ群の被験者は，Week 12 に増量検討のための規定外評価を実施できることとした。

X2101 試験では，CyR はスクリーニング時，Cycle 2～13（用量漸増パートでは Cycle 3，6，9，13，拡大パートでは Cycle 4，7，10，13）の Day 1，以降 3 Cycle ごとに評価した。ただし，細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）の達成（スクリーニング時を含む）後は，BCR-ABL1 比率の 1% IS 超への増加（CCyR 喪失に相当）又は CHR 喪失（Table 1-5）までは CyR の評価は不要とし，Cycle 13 終了後は臨床的に必要な場合に評価することとした。

いずれの試験でも，規定評価時点で骨髄穿刺を実施した。各実施医療機関で骨髄検体中の分裂中期細胞を 20 個以上評価し，分裂中期細胞の Ph 陽性率を算出した。なお，蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーションによる解析は不可とした。

A2301 試験及び X2101 試験での CyR 及び CCyR 喪失の定義を Table 1-4 に示す。

Table 1-4 A2301 試験及び X2101 試験での CyR 及び CCyR 喪失の定義

項目	定義
CyR	骨髄中の分裂中期細胞の Ph 陽性率に基づき，以下のとおり分類した： • 大奏効（MCyR）：0%以上，35%以下 　• 完全奏効（CCyR）：0% 　• 部分奏効（PCyR）：0%超，35%以下 • 小奏効（mCyR）：35%超，65%以下 • 最小奏効：65%超，95%以下 • 非奏効：95%超
CCyR 喪失	骨髄中の分裂中期細胞の Ph 陽性率の 0%超への増加と定義した。ただし，A2301 試験では有効性欠如による治験薬の投与中止を伴う場合とし，治験薬投与中の CML に関連する死亡あるいは AP 又は BP への進行（Table 1-8）も CCyR 喪失とみなした。

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，CyR = 細胞遺伝学的奏効，Ph = フィラデルフィア染色体

1.2.1.3 血液学的検査

いずれの試験でも，規定来院時に血液学的検査用の検体を採取し，中央検査機関で分析した。

A2301 試験及び X2101 試験での CHR 及び CHR 喪失の定義を Table 1-5 に示す。

Table 1-5 A2301 試験及び X2101 試験での CHR 及び CHR 喪失の定義

CHR	CHR 喪失
CHR は以下のすべての基準を満たす場合と定義し，最低 4 週間後に実施した後続の評価で再度定義に合致した場合に確定した。 • 白血球数< 10×10^9/L • 血小板数< 450×10^9/L • 好塩基球< 5%* • 末梢血中に芽球及び前骨髄球が存在しない • 末梢血中の骨髄球+後骨髄球の割合< 5% • 脾臓及び肝臓を含めて髄外病変が認められない（X2101 試験ではリンパ節も含めた）	CHR 喪失は，以下の基準のいずれかを満たす場合と定義し，治験薬投与中の CML に関連する死亡あるいは AP 又は BP への進行（Table 1-8）も CHR 喪失とみなした。 • 白血球数> 20×10^9/L • 血小板数≥ 600×10^9/L • 末梢血中に芽球及び前骨髄球が存在する • 末梢血中の骨髄球+後骨髄球の割合≥ 5% • 治療難治性の進行性脾腫大（X2101 試験では進行性肝脾腫大）が認められる（左肋間縁下で≥5 cm）

AP = 移行期，BP = 急性転化期，CHR = 血液学的完全奏効，CML = 慢性骨髄性白血病

髄外病変は，A2301 試験では Week2 Day 1 を除く規定来院時（Week 6，10，14 は必要時のみ），X2101 試験ではスクリーニング時，Cycle 12 Day 1，投与終了時，及び臨床的に必要と判断されたときに実施した。

* A2301 試験のみ

1.2.2 評価項目

本書に示した A2301 試験の全体集団及び日本人集団，並びに X2101 試験の部分集団である CML-CP（T315I 変異を有する CML-CP を除く）全体での有効性評価項目及びその定義を Table 1-6 に，A2301 試験での治療不成功の定義を Table 1-7 に，A2301 試験及び X2101 試験での AP 又は BP への進行の定義を Table 1-8 に示す。

X2101 試験の部分集団である CML-CP の日本人被験者での有効性は，個々の被験者の MR の結果に基づき評価した。X2101 試験の部分集団である CML-AP 及び CML-BP は病期が進行していることから，個々の被験者の MR の結果に加えて CyR 及び HR の結果に基づき有効性を評価した。

Table 1-6 本書に示した A2301 試験及び X2101 試験の CML-CP での有効性評価項目及びその定義

評価項目	定義	A2301 試験	X2101 試験
MR に関する評価項目			
Week 24 の MMR 率	A2301 試験：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（Table 1-7）と判定されていない被験者の割合	◎*	NE
各評価時点の MMR 率	A2301 試験：「Week 24 の MMR 率」の定義の時点を「各評価時点」（1.2.1.1.1 項，Week 24 及び 96 を除く）で読み替えて定義した X2101 試験：各評価時点（1.2.1.1.1 項）で MMR が確認された被験者の割合	○*	○
各評価時点までの MMR 率	A2301 試験，X2101 試験：各評価時点又はそれ以前に MMR を達成した被験者の割合	○*	○**
各評価時点の BCR-ABL1 比率	A2301 試験：各評価時点で以下の BCR-ABL1 比率カテゴリーに該当し	○*	NE

評価項目	定義	A2301 試験	X2101 試験
カテゴリー別の被験者割合	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		
MMR までの期間	A2301 試験，X2101 試験：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	A2301 試験，X2101 試験：最初に MMR を達成した日から，確定した MMR 喪失日（Table 1-3）までの期間	○*	○
CyR に関する評価項目			
各評価時点の CCyR 率	A2301 試験：各評価時点（1.2.1.2 項）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	○*	NE
各評価時点までの CCyR 率	A2301 試験：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	○*	NE
CCyR までの期間	A2301 試験：ランダム化日から最初に CCyR を達成した日までの期間	○*	NE
CCyR の持続期間	A2301 試験：最初に CCyR を達成した日から，CCyR 喪失日（Table 1-4）までの期間	○*	NE
TTF	A2301 試験：ランダム化日から治療不成功（Table 1-7）までの期間	○*	NE
PFS	A2301 試験：ランダム化日から AP 又は BP への進行（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	○*	NE
OS	A2301 試験：ランダム化日から死因を問わない死亡日までの期間	○*	NE

◎ = 主要評価項目，○ = 副次評価項目，NE = Not evaluated in this summary of clinical efficacy

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，CyR = 細胞遺伝学的奏効，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

A2301 試験は，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 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。主要な副次評価項目である Week 96 の MMR 率は Week 96 解析にて解析予定であり（1.1.1.1 項），本書で結果の提示はない。

X2101 試験は主要解析（Week 24，データカットオフ日：2020 年 4 月 2 日）の結果を示す。

* 日本人集団の結果も提示した。

** X2101 試験では Week 24 までの MMR 率を有効性の主要な評価項目とした。

Table 1-7 A2301 試験での治療不成功の定義

治療不成功の定義
以下のいずれかの基準に該当した場合に治療不成功と判定した：
• 治療開始後 3 ヵ月時点又はそれ以降の時点：CHR が達成されていない，又は分裂中期細胞の Ph 陽性率が 95%超
• 治療開始後 6 ヵ月時点又はそれ以降の時点：BCR-ABL1 の比率が 10% IS 超，又は分裂中期細胞の Ph 陽性率が 65%超
• 治療開始後 12 ヵ月時点又はそれ以降の時点：BCR-ABL1 の比率が 10% IS 超，又は分裂中期細胞の Ph 陽性率が 35%超
• 治療開始後の任意の時点：CHR，CCyR 又は PCyR の喪失（Table 1-4，Table 1-5）
• 治療開始後の任意の時点：治験薬[a]（ABL001 又はボスチニブ）に対する耐性を引き起こす可能性のある新たな BCR-ABL1 遺伝子変異の検出
• 治療開始後の任意の時点：連続する 2 回の検査で確定した MMR の喪失[b]（Table 1-3）
• 治療開始後の任意の時点：Ph 陽性細胞における新たなクローン性染色体異常（CCA/Ph+）

CCyR = 細胞遺伝学的完全奏効，CHR = 血液学的完全奏効，MMR = 分子遺伝学的大奏効，PCyR = 細胞遺伝学的部分奏効，Ph+ = フィラデルフィア染色体陽性

ELN ガイドライン 2013 の二次治療不成功の定義に基づき設定した。
a) 組入れ基準では，直近の TKI で読み替えた。
b) 組入れ基準では，2 回の検査のうち 1 回は BCR-ABL1 比率が 1% IS 以上とした。

Table 1-8 A2301 試験及び X2101 試験での AP 又は BP への進行の定義

AP/BP	定義
AP への進行	以下のいずれかに該当する場合と定義した： • 末梢血中又は骨髄穿刺液中の芽球が 15%以上で，末梢血中及び骨髄穿刺液中の芽球がともに 30%未満 • 末梢血中又は骨髄穿刺液中の芽球+前骨髄球が 30%以上 • 末梢血中の好塩基球が 20%以上 • 治療と関係のない血小板減少症（100×10^9/L 未満）
BP への進行	以下のいずれかに該当する場合と定義した： • 末梢血中又は骨髄穿刺液中の芽球が 30%以上 • 生検で確認された肝脾腫大以外の髄外病変の出現（緑色腫）

AP = 移行期，BP = 急性転化期

A2301 試験の主要評価項目の設定根拠

ELN ガイドライン 2013 で，各評価時点の至適奏効は BCR-ABL1 比率（% IS）に基づき設定されており，2 次治療での 12 ヵ月超時点の至適奏効は 0.1% IS（MMR）であるが，より早期（3 ヵ月又は 6 ヵ月時点）の MMR 達成は予後改善又は慢性期の維持に寄与すると期待されている。治療ラインが進むにつれて選択可能な TKI が少なくなり，治療不成功率や病期進行リスクが高まるため，2 剤以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者で，治療開始から 6 ヵ月時点で MMR を達成することの臨床的意義は大きいと考え，A2301 試験の主要評価項目は Week 24 の MMR 率とした。なお，造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版[日本血液学会 2020]は ELN ガイドライン 2013 を参照しており，国内外で治療効果の評価基準に違いはない。また，[redacted]は，[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，受付番号：[redacted]），[redacted]で合意を得ている。

1.2.3 解析対象

A2301 試験及び X2101 試験の解析対象集団の定義をそれぞれ Table 1-9 及び Table 1-10 に，本書に示した X2101 試験の病期別の部分集団の定義を Table 1-11 に示す。

Table 1-9 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

Table 1-10　X2101 試験の解析対象集団の定義

解析対象集団	定義
FAS	ABL001 が 1 回以上投与されたすべての被験者。割り付けられた用法・用量に基づき解析した。
SAF	ABL001 が 1 回以上投与されたすべての被験者。初回投与された用法・用量に基づき解析した。

FAS = 最大の解析対象集団，SAF = 安全性解析対象集団

Table 1-11　本書に示した X2101 試験の病期別の部分集団の定義

部分集団	定義
CML-CP	
CML-CP FAS	FAS のうち，ABL001 単剤療法が投与された CML-CP 被験者。ただし，スクリーニング時にサンガー法で T315I 変異が検出された被験者は除外した。
CML-CP Analysis Set	CML-CP FAS のうち，スクリーニング時に非 MMR かつ評価可能な RQ-PCR データを有する CML-CP 被験者。
CML-CP SAF	SAF のうち，ABL001 単剤療法が投与された CML-CP 被験者。ただし，スクリーニング時にサンガー法で T315I 変異が検出された被験者は除外した。
CML-AP 及び BP	
CML-AP FAS, CML-BP FAS	FAS のうち，ABL001 単剤療法が投与された CML-AP 被験者，又は CML-BP 被験者。
CML-AP SAF, CML-BP SAF	SAF のうち，ABL001 単剤療法が投与された CML-AP 被験者，又は CML-BP 被験者。

AP = 移行期，BP = 急性転化期，CML = 慢性骨髄性白血病，CP = 慢性期，FAS = 最大の解析対象集団，MMR = 分子遺伝学的大奏効，RQ-PCR = リアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応，SAF = 安全性解析対象集団

1.2.4　統計方法

1.2.4.1　A2301 試験

1.2.4.1.1 データの取扱い

ベースラインは，ランダム化日又はそれ以前の規定外を含む評価で得られた治験薬投与開始前の最新データと定義した。ただし，BCR-ABL1 遺伝子変異のベースラインは，Week 1 Day 1 の評価と定義した。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 又は非 MCyR）が欠測又は評価不能の場合，BCR-ABL1 比率 10% IS 以下を MCyR として取り扱った [Ross et al. 2006]。

FAS を対象とした有効性の解析は，OS 及び PFS を除き，ベースラインからランダム化治療の投与終了時来院又はそれ以前の最終評価，あるいは治療不成功と判定された時又はそれ以前の最終評価のいずれか早い時点までのデータを対象とした。CyR に関する評価項目の解析では，骨髄検体中の分裂中期細胞が 20 個以上評価された場合に，その評価を解析対象に含めた。

1.2.4.1.2 主要評価項目

主要 Estimand

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（Table 1-7）

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。主要 Estimand は以下の要素で構成した：

- 対象集団：2 剤以上の TKI による治療を受けた CML-CP 患者（3.1.1.1 項）
- 評価項目：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 に確認された MMR
- 中間事象：
  - 理由を問わない Week 24 以前の治療中止（すなわち，投与終了時来院の実施）：非 MMR（複合ストラテジー）
  - Week 24 以前に治療不成功と判定された場合：非 MMR（複合ストラテジー）
  - 用量調節，休薬，又は併用薬逸脱の有無：不問（治療方針ストラテジー）
- 関心のある治療：用量調節，休薬，又は併用薬逸脱の有無にかかわらず，24 週間以上投与されたランダム化された治療（ABL001 又はボスチニブ）
- その他の中間事象の取扱い：その他の中間事象なし
- 評価項目の要約：Week 24 の MMR 率の群間差及びその 95% CI

主要評価項目の主解析

主要評価項目の主解析は FAS を対象とした。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（IRT DB 上の CyR 状態：MCyR，非 MCyR）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。

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。

なお，Week 24 の PCR 検査の欠測（中間事象に関連しない欠測）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。

主要評価項目の補足的解析

- 部分集団解析（探索的解析）：主要評価項目の主解析で群間に有意差が認められた場合に，FAS を対象として，以下のベースラインの背景因子別に主要評価項目である Week 24 の MMR 率を解析し，ABL001 の治療効果の均質性を検討することとした。いずれの部分集団でも，Week 24 の MMR 率とその Clopper-Pearson 95% CI を群別に算出した。また，Week 24 の MMR 率の非層別群間差とその Wald 型の 95% CI を算出し，フォレストプロットを作成した。

- ランダム化層別因子（IRT DB 上の CyR 状態）：MCyR，非 MCyR（本部分集団解析に限り，CyR 状態が評価不能であった被験者は，BCR-ABL1 比率が 10% IS 以下の場合は MCyR，10% IS 超の場合は非 MCyR として取り扱った[Ross et al. 2006]）
- 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
- 性別：女性，男性
- 人種：アジア人，白人，その他
- 年齢：18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上，75 歳以上
- 直近の TKI の投与中止理由：治療不成功（効果なし等），不耐容（有害事象，忍容性なし等）
- TKI による前治療薬数（他剤へ切り替えた後に再投与された TKI は計 1 剤とカウント）：2，3，4 以上
- ランダム化された治験薬の TKI ライン（他剤へ切り替えた後に再投与された TKI はそれぞれ 1 ラインとカウント）：3rd，4th，5th 以上
- Week 1 Day 1 の BCR-ABL1 遺伝子変異（T315I 及び V299L 以外）の有無：野生型，変異型
- ベースラインの BCR-ABL1 比率：1% IS 以上，1% IS 未満

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（Week 24 の MMR 率の群間差）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，以下を含む部分集団別，群別の予後因子の分布を評価した：

- 性別：直近の TKI の投与中止理由（治療不成功，不耐容）の分布
- 直近の TKI の投与中止理由別：IRT DB 上の CyR 状態（MCyR，非 MCyR）の分布
- 直近の TKI の投与中止理由別：Week 1 Day 1 の BCR-ABL1 遺伝子変異状態（変異型，野生型，不明）の分布

当該事後解析の結果は 5.3.5.1-1-A2301 試験-11.1.1.1.1 項に示した。

さらに，FAS を対象に，Week 1 Day 1 の検査で検出された BCR-ABL1 遺伝子変異別に，Week 24 に MMR が認められたかどうか，及び主要解析のデータカットオフ日時点で治験薬の投与を中止しているかどうかを集計した。

- 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。

- 主要 Estimand を構成する要素の 1 つである対象集団を「2 剤以上の TKI による治療を受け，Week 1 Day 1 来院で T315I 又は V299L 変異が検出されていない CML-CP 患者」と定義し，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，主要評価項目の主解析を実施した。

主要評価項目の感度分析

- 主要評価項目の主解析での CMH カイ二乗検定を，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）を用いて層別して実施した。
- Week 24 の PCR 検査の欠測に対する補完ルールを適用せずに，主要評価項目の主解析を実施した。
- PCR 検査の欠測を含む COVID-19 パンデミックの主要評価項目への影響を評価するため，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。国及び地域ごとの COVID-19 パンデミックの開始日は，the WHO situation reports 及び the Johns Hopkins database に基づき，確定した COVID-19 感染者数が顕著に増加し始めた（確定した感染者数約 100 名），又は政府が感染防止対策を開始したと考えられるいずれか早い時点と定義した（中国は 2020 年 1 月 1 日，韓国は 2 月 20 日，日本は 2 月 21 日，イタリアは 2 月 23 日，その他の国及び地域は 3 月 1 日）。

1.2.4.1.3 主要な副次評価項目

主要な副次評価項目である Week 96 の MMR 率は，主要評価項目である Week 24 の MMR 率の定義（Table 1-6）の時点を Week 96 で読み替えて定義した。当該評価項目は Week 96 解析（1.1.1.1 項）にて評価予定である。

1.2.4.1.4 その他の副次評価項目

いずれの副次評価項目も仮説検定は実施しなかったが，探索目的で名目上の p 値を算出した。本項では，本書に示した副次評価項目の解析方法を示す。

各評価時点の MMR 率，CCyR 率，及び各評価時点までの MMR 率，CCyR 率

MMR に関する評価項目は FAS を，CCyR に関する評価項目は CCyR Analysis Set を対象に解析した。いずれの評価項目も，各群の点推定値及びその Clopper-Pearson 95% CI，並びに非層別群間差及びその Wald 型の 95% CI を時点別に算出した。各時点の共通リスク差及びその 95% CI を Mantel-Haenszel 法で推定した。

各評価時点の MMR 率の部分集団解析として，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（3rd，4th，5th 以上）別に評価した。

各評価時点の BCR-ABL1 比率カテゴリー別の被験者割合

FAS を対象に，各 BCR-ABL1 比率カテゴリー（Table 1-6）に該当した被験者数及びその割合を群別，時点別に算出した。

MMR，CCyR までの期間

MMR までの期間は MMR Responder Set，CCyR までの期間は CCyR Responder Set を対象に，記述統計量（平均，標準偏差，中央値，四分位点，最小値，最大値）を群別に算出した。また，FAS を対象に Kaplan-Meier 法を用いて MMR 及び CCyR までの期間の分布を図示し，各群の MMR 又は CCyR までの期間の中央値及びその 95% CI を推定した。なお，MMR 又は CCyR を達成していない被験者は，以下の規定に従い打ち切りとした：

- データカットオフ日前に MMR 又は CCyR を達成していない被験者，及び病勢進行又は死亡以外の理由により MMR 又は CCyR の達成前に治験薬の投与を中止した被験者は，データカットオフ日又は投与終了時来院日のいずれか早い日より前の治験薬投与中の最終 MR 評価日又は CyR 評価日で打ち切りとする
- 病勢進行又は死亡により MMR 又は CCyR の達成前に治験薬の投与を中止した被験者は，ランダム化された群での最長追跡日で打ち切りとする
- MR 評価又は CyR 評価が一度も実施されなかった被験者は Day 1 で打ち切りとする

事後解析として，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 Cumulative Incidence Function（CIF）を用いて解析し[Pfirrmann et al. 2011]，累積 MMR 率の推移を図示し，Week 12，24，48，72 及び 96 の累積 MMR 率及びその 95% CI を群別に推定した。本解析では，データカットオフ日又は投与終了時来院日，あるいはそれら以前に MMR を達成していない被験者及び競合リスクが発現していない被験者を，データカットオフ日又はそれ以前の治験薬投与中の最終 MR 評価日で打ち切りとした。

MMR，CCyR の持続期間

MMR の持続期間は MMR Responder Set，CCyR の持続期間は CCyR Responder Set を対象に解析した。Kaplan-Meier 法を用いて MMR 及び CCyR の持続期間の分布を図示し，各群の MMR 及び CCyR の持続時間の中央値及びその 95% CI，並びに 24，48，72，96 週時点の MMR 又は CCyR の持続率及びその 95% CI を推定した。なお，MMR を喪失していない被験者は治験薬投与中の最終 MR 評価日で打ち切りとし，CCyR を喪失していない被験者は治験薬投与中の最終 CyR 評価日又は治験薬投与中の MR 評価で最後に MMR が認められた日のいずれか遅い日で打ち切りとした。

TTF，PFS，OS

いずれの評価項目も FAS を対象に解析した。Kaplan-Meier 法を用いて図示し，各群の中央値及びその 95% CI，並びに 1，3，5 年時点のイベント未発生率及びその 95% CI を推定した。ランダム化層別因子による層別 log-rank 検定で得られた p 値も示した。また，ランダム化層別因子による層別 Cox モデルを用いて，ボスチニブ群に対する ABL001 群のハザード比及びその Wald 型の 95% CI を算出し，p 値も示した。

TTF の解析では，治療不成功に至っていない被験者は，データカットオフ日前の MR，CyR，HR，又は髄外病変の最終評価日で打ち切りとした。PFS の解析では，PFS イベントが発生していない被験者は，ランダム化後の治験薬服薬の有無によらず，データカットオフ日前の MR，CyR，HR，又は髄外病変の最終評価日で打ち切りとした。OS の解析では，生存している被験者はランダム化後の治験薬服薬の有無によらず，データカットオフ日前の最終連絡日で打ち切りとした。

1.2.4.2 X2101 試験

X2101 試験の統計方法の詳細は試験総括報告書に示した。

本項では，本書に示した有効性評価項目の解析方法を示す。

1.2.4.2.1 データの取扱い

ベースラインは，治験薬の初回投与から 28 日前以内に得られた有効な最終評価又は最終値と定義した。

CyR に関する評価項目の解析では，骨髄検体中の分裂中期細胞が 20 個以上評価された場合に，その評価を解析対象に含めた。

1.2.4.2.2 MR に関する評価項目

各評価時点までの MMR 率及び各評価時点の MMR 率

CML-CP Analysis Set のうち，規定期間内に PCR 検査を実施したか当該期間前に治験薬の投与を中止した被験者を対象に，各評価項目の点推定値を All patients，コホート別に算出した。ABL001 の TKI ライン（TKI による前治療ライン数＋1）別の各評価時点の MMR 率をヒストグラムで図示した。

MMR までの期間

CML-CP Analysis Set の MMR を達成した被験者を対象に， MMR までの期間の記述統計量（平均，標準偏差，中央値，四分位点，最小値，最大値）を All patients，コホート別に算出した。また， CML-CP Analysis Set 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，累積 MMR 率の推移を図示した。

MMR の持続期間

CML-CP Analysis Set の MMR を達成した被験者を対象に，Kaplan-Meier 法を用いて MMR の持続時間の中央値及びその 95% CI，並びに 24，48，72，96 週時点の MMR 持続率及びその 95% CI を All patients，コホート別に推定した。なお，持続期間のイベントが発生していない被験者は，最後の PCR 検査日で打ち切りとした。

1.2.5 部分集団の検討

1.2.5.1 A2301 試験

A2301 試験では，主要評価項目である Week 24 の MMR 率の主解析で群間に有意差が認められた場合に，ベースラインの背景因子別に主要評価項目の部分集団解析を実施することとした（1.2.4.1.2 項）。また，Day 30 解析では各評価時点の MMR 率の部分集団解析も実施した（1.2.4.1.4 項）。

1.2.5.2 X2101 試験

X2101 試験では ABL001 の TKI ライン別に，各評価時点の MMR 率をヒストグラムで図示し，CIF を用いて解析した累積 MMR 率の推移を図示した（1.2.4.2.2 項）。

2 個々の試験結果の要約

個々の試験結果の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 項及び 3.2 項ではそれぞれ， A2301 試験の全体集団での結果及び X2101 試験の CML-CP（T315I 変異を有する CML-CP を除く）全体での結果を示す。これらの日本人集団での結果は，それぞれ 3.3.1.1 項及び 3.3.1.2 項に示す。X2101 試験の CML-AP 及び CML-BP での結果は，それぞれ 3.3.2 項及び 3.3.3 項に示す。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

本項では， A2301 試験及び X2101 試験の主な選択・除外基準を示す。

3.1.1.1 A2301 試験

A2301 試験では，2 剤以上の ATP 結合部位を標的とする TKI（イマチニブ，ニロチニブ，ダサチニブ，radotinib，ポナチニブ）による治療を受け，直近の TKI に治療不成功又は不耐容の 18 歳以上の CML-CP 患者を対象とした。CML-CP 及び直近の TKI での治療不成功（Table 1-7）は，ELN ガイドライン 2013 に従い判定した。直近の TKI に不耐容の定義は，非血液学的不耐容は Grade 3 又は 4 の毒性，あるいは用量調節を含む最適な管理に反応しない持続性の Grade 2 の毒性

の発現，血液学的不耐容は各 TKI の最低用量に減量後の Grade 3 又は 4 の毒性の再発とした。また，直近の TKI に不耐容の患者は，スクリーニング時の BCR-ABL1 比率が 0.1% IS 超であることとした。スクリーニング時の ECOG PS は 0～2 とした。T315I 又は V299L 変異の既往（カルテ等の医療記録で確認），CML-AP 又は BP への進行歴，造血幹細胞の移植歴又は計画，心臓の異常又は心臓の再分極異常，膵炎の既往，肝疾患の既往を有する患者は組入れ除外とした。なお，Week 1 Day 1 及びその後の 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することとした。

3.1.1.2 X2101 試験

X2101 試験の Arm 1～4 では，2 剤以上の TKI による前治療で再発，難治性，又は不耐容と治験担当医師が判定した CML-CP/AP 患者，あるいは他に有効な治療法が存在せず，1 剤以上の TKI による前治療で T315I 変異に関連する再発が認められた CML-CP/AP 患者を対象とした。Arm 5 では，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 患者を対象とした。CML-BP の定義は，末梢血又は骨髄穿刺液中の芽球 30%以上，又は生検で確認された肝脾腫以外の髄外病変の出現（緑色腫）とした。いずれの患者も年齢は 18 歳以上，スクリーニング時の ECOG PS は 0～2 であることとし，骨髄移植を受けた患者も組入れ可能とした。一定期間内に放射線療法を受けた患者，コントロール不良の心血管疾患，急性，慢性膵炎の既往，持続性の膵疾患，急性又は慢性の肝疾患を有する患者は組入れ除外とした。

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 A2301 試験

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。ABL001 群の 1 名はランダム化後に血球減少症が発現し，医師判断により治験薬が投与されなかった（Table 3-1，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.1-1.1，Listing 16.2.3-1）。

主要解析

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 倍高かった。投与中止理由は，いずれの群でも有効性の欠如（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。試験全体での期間別の投与中止理由は，Week 24 未満は有害事象が，Week 24 以降は有効性の欠如が最も多かった。ボスチニブで治療不成功となった後に ABL001 に切り替えた被験者は 22 名（28.9%）であった（Table 3-1）。

Table 3-1 被験者の内訳 – 主要解析（A2301 試験，FAS）

	ABL001 N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All patients N=233 n (%)
Patients randomized			
Treated	156 (99.4)	76 (100.0)	232 (99.6)
Not treated	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Reason for not being treated			
Physician decision	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Treatment ongoing [a)]	97 (61.8)	22 (28.9)	119 (51.1)
Discontinued from treatment	59 (37.6)	54 (71.1)	113 (48.5)
< Week 24	26 (16.6)	25 (32.9)	51 (21.9)
≥ Week 24 and < Week 48	22 (14.0)	28 (36.8)	50 (21.5)
≥ Week 48 and < Week 96	11 (7.0)	1 (1.3)	12 (5.2)
Reason for discontinuation			
Lack of efficacy	33 (21.0)	24 (31.6)	57 (24.5)
Adverse event	8 (5.1)	16 (21.1)	24 (10.3)
Physician decision	10 (6.4)	6 (7.9)	16 (6.9)
Patient/guardian decision	4 (2.5)	3 (3.9)	7 (3.0)
Progressive disease	1 (0.6)	3 (3.9)	4 (1.7)
Lost to follow-up	1 (0.6)	2 (2.6)	3 (1.3)
Death	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Protocol deviation	1 (0.6)	0	1 (0.4)
< Week 24			
Adverse event	7 (4.5)	11 (14.5)	18 (7.7)
Lack of efficacy	7 (4.5)	5 (6.6)	12 (5.2)
Physician decision	7 (4.5)	4 (5.3)	11 (4.7)
Patient/guardian decision	2 (1.3)	2 (2.6)	4 (1.7)
Progressive disease	1 (0.6)	3 (3.9)	4 (1.7)
Death	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Protocol deviation	1 (0.6)	0	1 (0.4)
≥ Week 24 and < Week 48			
Lack of efficacy	19 (12.1)	18 (23.7)	37 (15.9)
Adverse event	1 (0.6)	5 (6.6)	6 (2.6)
Patient/guardian decision	2 (1.3)	1 (1.3)	3 (1.3)
Physician decision	0	2 (2.6)	2 (0.9)
Lost to follow-up	0	2 (2.6)	2 (0.9)
≥ Week 48 and < Week 96			
Lack of efficacy	7 (4.5)	1 (1.3)	8 (3.4)
Physician decision	3 (1.9)	0	3 (1.3)
Lost to follow-up	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Switched to receive ABL001	NA	22 (28.9)	22 (9.4)

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-1.1

a) Ongoing at the time of the primary analysis data cut-off date.

Day 30 解析

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。

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%（89/157 名）でボスチニブ群 22.4%（17/76 名）に比べて高かった。投与中止理由は，いずれの群でも有効性の欠如（ABL001 群 23.6%，ボスチニブ群 35.5%，以下同順）が最も多く，次いで有害事象（5.7%，23.7%）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。ボスチニブで治療不成功となった後に ABL001 に切り替えた被験者は 24 名（31.6%）であった（Table 3-2）。

Table 3-2　被験者の内訳 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS）

	ABL001 N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All patients N=233 n (%)
Patients randomized			
Treated	156 (99.4)	76 (100.0)	232 (99.6)
Not treated	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Reason for not being treated			
Physician decision	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Treatment ongoing [a)]	89 (56.7)	17 (22.4)	106 (45.5)
Discontinued from treatment	67 (42.7)	59 (77.6)	126 (54.1)
< Week 24	26 (16.6)	25 (32.9)	51 (21.9)
≥ Week 24 and < Week 48	25 (15.9)	29 (38.2)	54 (23.2)
≥ Week 48 and < Week 96	15 (9.6)	3 (3.9)	18 (7.7)
≥ Week 96	1 (0.6)	2 (2.6)	3 (1.3)
Reason for discontinuation			
Lack of efficacy	37 (23.6)	27 (35.5)	64 (27.5)
Adverse event	9 (5.7)	18 (23.7)	27 (11.6)
Physician decision	13 (8.3)	6 (7.9)	19 (8.2)
Patient/guardian decision	4 (2.5)	3 (3.9)	7 (3.0)
Progressive disease	1 (0.6)	3 (3.9)	4 (1.7)
Lost to follow-up	1 (0.6)	2 (2.6)	3 (1.3)
Death	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Protocol deviation	1 (0.6)	0	1 (0.4)
< Week 24			
Adverse event	7 (4.5)	11 (14.5)	18 (7.7)
Lack of efficacy	7 (4.5)	5 (6.6)	12 (5.2)
Physician decision	7 (4.5)	4 (5.3)	11 (4.7)
Patient/guardian decision	2 (1.3)	2 (2.6)	4 (1.7)
Progressive disease	1 (0.6)	3 (3.9)	4 (1.7)
Death	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Protocol deviation	1 (0.6)	0	1 (0.4)
≥ Week 24 and < Week 48			
Lack of efficacy	21 (13.4)	19 (25.0)	40 (17.2)
Adverse event	2 (1.3)	5 (6.6)	7 (3.0)
Patient/guardian decision	2 (1.3)	1 (1.3)	3 (1.3)
Lost to follow-up	0	2 (2.6)	2 (0.9)
Physician decision	0	2 (2.6)	2 (0.9)
≥ Week 48 and < Week 96			
Lack of efficacy	8 (5.1)	3 (3.9)	11 (4.7)
Physician decision	6 (3.8)	0	6 (2.6)

	ABL001 N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All patients N=233 n (%)
Lost to follow-up	1 (0.6)	0	1 (0.4)
≥ Week 96			
Adverse event	0	2 (2.6)	2 (0.9)
Lack of efficacy	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Switched to receive ABL001	NA	24 (31.6)	24 (10.3)

Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.1-1.1

a) Ongoing at the time of Day 30 analysis data cut-off date.

ランダム化された 233 名全員（ABL001 群 157 名，ボスチニブ群 76 名）が FAS の対象となった。このうち，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（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-3.1）。

3.1.2.2 X2101 試験（CML-CP）

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（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.1-1.1.1.2）。

主要解析時点で，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%），病勢進行（5 名，4.3%），被験者／後見人の判断（4 名，3.5%），死亡（2 名，1.7%）の順であった。死亡 2 名の主たる死因は，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（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.1-1.1.1.2，Table 14.3.1-14.1.2，Listing 14.3.2-1，Listing 16.2.7-1）。

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（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.1-2.1.1.2）。

3.1.3 治験実施計画書からの逸脱

3.1.3.1 A2301 試験

主要解析

FAS 全体で，治験実施計画書からの逸脱が報告された被験者の割合は 66.1%であり，ABL001 群（70.7%）でボスチニブ群（56.6%）に比べて高かった。この群間の不均衡は主に，「その他の逸脱」の被験者の割合が ABL001 群（57.3%）でボスチニブ群（38.2%）に比べて高かったことによるものである。「その他の逸脱」に加えて，いずれかの群で 20%以上の被験者に報告された逸脱は「治験薬に関する逸脱」（ABL001 群 30.6%，ボスチニブ群 32.9%）であった（Table 3-3）。

いずれかの群で 10%以上の被験者に報告された「その他の逸脱」は以下であった（5.3.5.1-1-A2301 試験-10.2 項，Table 14.1-2.1.1）：

- COVID-19 による実施医療機関以外での来院実施（ABL001 群 20.4%，ボスチニブ群 14.5%，以下同順）
- 間違った層へのランダム化（15.3%，13.2%）［主要評価項目の感度分析の結果，当該逸脱の主解析への影響はなかった（3.2.1.1.5 項）］
- 試験手順の不遵守（15.3%，9.2%）；データ確認の結果，主な逸脱は以下であった：
  - MMR 達成後も骨髄穿刺が実施された（MMR 達成後の骨髄穿刺実施は必須ではなかった）
  - 組入れ時の適格性評価で，中央検査機関ではなくローカル検査機関で得られた結果に基づき主要項目が評価された
  - 規定の妊娠検査が実施されなかった
- 許容期間外の来院実施（10.2%，9.2%）

治験実施計画書からの逸脱が報告された被験者の割合の群間不均衡は，ランダム化された治験薬の曝露期間の中央値が ABL001 群（43.36 週間）でボスチニブ群（29.21 週間）に比べて長かった（Table 3-12）ことが影響した可能性があると考えられた。

Table 3-3 治験実施計画書からの逸脱 - 主要解析（A2301 試験，FAS）

Category	ABL001 N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All patients N=233 n (%)
Any protocol deviation	111 (70.7)	43 (56.6)	154 (66.1)
Other deviation	90 (57.3)	29 (38.2)	119 (51.1)
Treatment deviation	48 (30.6)	25 (32.9)	73 (31.3)
Prohibited concomitant medication	22 (14.0)	8 (10.5)	30 (12.9)
Exclusion criteria not met	13 (8.3)	2 (2.6)	15 (6.4)
Inclusion criteria not met	12 (7.6)	2 (2.6)	14 (6.0)
Patient not withdrawn as per protocol	7 (4.5)	3 (3.9)	10 (4.3)

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-2.1.1

FAS 全体で，COVID-19 パンデミックに関連する治験実施計画書からの逸脱が報告された被験者の割合は 26.2%であり，群間に大きな違いはなかった（Table 3-4）。これらの逸脱の多くは，実施医療機関以外での来院実施（ABL001 群 20.4%，ボスチニブ群 14.5%，以下同順），治験薬提供方法の変更（19.7%，15.8%），及び評価又は手順の変更（9.6%，6.6%）であった。COVID-19 パンデミックにより FAS 全体の 2 名で Week 24 の PCR 検査が欠測であった（主要評価項目の主解析で非 MMR 扱い）。COVID-19 パンデミックにより治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-2.1.2，Listing 16.2.2-1）。なお，主要評価項目の感度分析の結果，COVID-19 パンデミックの主解析への影響はなかった（3.2.1.1.5 項）。

Table 3-4 COVID-19 に関連する治験実施計画書からの逸脱 - 主要解析（A2301 試験，FAS）

Category	ABL001 N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All patients N=233 n (%)
Any protocol deviation	45 (28.7)	16 (21.1)	61 (26.2)
Other deviation	44 (28.0)	15 (19.7)	59 (25.3)
COVID-19. Visit done outside of study site due to COVID-19	32 (20.4)	11 (14.5)	43 (18.5)
COVID-19. Assessment/ procedure changed due to COVID-19	15 (9.6)	5 (6.6)	20 (8.6)
COVID-19. Missed visit due to COVID-19	2 (1.3)	1 (1.3)	3 (1.3)
Treatment deviation	33 (21.0)	12 (15.8)	45 (19.3)
COVID-19. Drug supply method changed due to COVID-19	31 (19.7)	12 (15.8)	43 (18.5)
COVID-19. Treatment not given due to COVID-19	2 (1.3)	0	2 (0.9)

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-2.1.2

Start date of COVID-19 pandemic: China: 01-Jan-2020; South Korea: 20-Feb-2020; Japan: 21-Feb-2020; Italy: 23-Feb-2020; and Rest of World: 01-Mar-2020

Day 30 解析

FAS 全体で，治験実施計画書からの逸脱が報告された被験者の割合は 69.1%（ABL001 群 74.5%，ボスチニブ群 57.9%，以下同順）であり，いずれかの群で 20%以上の被験者に報告された逸脱は「その他の逸脱」（59.2%，38.2%）及び「治験薬に関する逸脱」（33.1%，32.9%）であった。主要解析と Day 30 解析で，治験実施計画書からの逸脱に大きな違いはなかった（Table 3-5）。

いずれかの群で 10%以上の被験者に報告された「その他の逸脱」は以下であった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.1-2.1.1）：

- COVID-19 による実施医療機関以外での来院実施（21.7%，14.5%）
- 試験手順の不遵守（19.1%，9.2%）
- COVID-19 による評価又は手順の変更（16.6%，9.2%）
- 間違った層へのランダム化（15.3%，13.2%）
- 許容期間外の来院実施（14.0%，11.8%）

Table 3-5 治験実施計画書からの逸脱 - Day 30 解析（A2301 試験，FAS）

Category	ABL001 N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All patients N=233 n (%)
Any protocol deviation	117 (74.5)	44 (57.9)	161 (69.1)
Other deviation	93 (59.2)	29 (38.2)	122 (52.4)
Treatment deviation	52 (33.1)	25 (32.9)	77 (33.0)
Prohibited concomitant medication	25 (15.9)	11 (14.5)	36 (15.5)
Exclusion criteria not met	13 (8.3)	2 (2.6)	15 (6.4)
Inclusion criteria not met	13 (8.3)	2 (2.6)	15 (6.4)
Patient not withdrawn as per protocol	13 (8.3)	4 (5.3)	17 (7.3)

Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.1-2.1.1

FAS 全体で， COVID-19 パンデミックに関連する治験実施計画書からの逸脱が報告された被験者の割合は 30.9%であった（Table 3-6）。これらの逸脱の多くは，実施医療機関以外での来院実施（ABL001 群 21.7%，ボスチニブ群 14.5%，以下同順），治験薬提供方法の変更（21.7%，15.8%），及び評価又は手順の変更（16.6%，9.2%）であった。COVID-19 パンデミックにより治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.1-2.1.2）。

Table 3-6 COVID-19 に関連する治験実施計画書からの逸脱 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS）

Category	ABL001 N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All patients N=233 n (%)
Any protocol deviation	55 (35.0)	17 (22.4)	72 (30.9)
Other deviation	54 (34.4)	16 (21.1)	70 (30.0)
COVID-19. Visit done outside of study site due to COVID-19	34 (21.7)	11 (14.5)	45 (19.3)
COVID-19. Assessment/ procedure changed due to COVID-19	26 (16.6)	7 (9.2)	33 (14.2)
COVID-19. Missed visit due to COVID-19	5 (3.2)	1 (1.3)	6 (2.6)
Study procedure noncompliance	4 (2.5)	1 (1.3)	5 (2.1)
Treatment deviation	36 (22.9)	12 (15.8)	48 (20.6)
COVID-19. Drug supply method changed due to COVID-19	34 (21.7)	12 (15.8)	46 (19.7)
COVID-19. Treatment not given due to COVID-19	2 (1.3)	0	2 (0.9)

Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.1-2.1.2

Start date of COVID-19 pandemic: China: 01-Jan-2020; South Korea: 20-Feb-2020; Japan: 21-Feb-2020; Italy: 23-Feb-2020; and Rest of World: 01-Mar-2020

3.1.3.2 X2101 試験（CML-CP）

CML-CP FAS 全体で，治験実施計画書の逸脱が報告された被験者の割合は 39.1%（45 名）であった。治験実施計画書の逸脱は，「選択・除外基準の抵触」（17.4%，20 名）が最も多く，次いで「その他の逸脱」（13.9%，16 名），「治験薬に関する逸脱」（13.0%，15 名）の順であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.1-1.2.1.2）。

「その他の逸脱」のうち，COVID-19 パンデミックに関連する治験実施計画書の逸脱は 11 名に報告され，実施医療機関以外での来院実施が 11 名，評価又は手順の変更が 1 名，治験薬提供方法の変更が 1 名であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.2-1，Listing 16.2.4-2）。

3.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.4.1 A2301 試験

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

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%であり，投与群別では ABL001 群（52.2%）でボスチニブ群（40.8%）に比べて高かった。人種は白人が 74.7%，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。民族は非ヒスパニック又はラテン系が 62.2%，ヒスパニック又はラテン系が 13.7%であり，投与群別ではヒスパニック又はラテン系は ABL001 群（9.6%）でボスチニブ群（22.4%）に比べて低かった。ECOG PS はほとんどの被験者（98.7%）で 0 又は 1 であった（Table 3-7）。

Table 3-7　人口統計学的特性 - 主要解析（A2301 試験，FAS）

Demographic variable	ABL001 N=157	Bosutinib N=76	All patients N=233
Age (years)			
n	157	76	233
Mean (SD)	51.0 (13.49)	51.0 (13.95)	51.0 (13.61)
Median	52.0	52.0	52.0
Min-Max	24-83	19-77	19-83
Age category - n (%)			
18 - < 65 years	128 (81.5)	61 (80.3)	189 (81.1)
65 - < 75 years	25 (15.9)	13 (17.1)	38 (16.3)
≥ 75 years	4 (2.5)	2 (2.6)	6 (2.6)
< 65 years	128 (81.5)	61 (80.3)	189 (81.1)
≥ 65 years	29 (18.5)	15 (19.7)	44 (18.9)
Sex - n (%)			
Female	75 (47.8)	45 (59.2)	120 (51.5)
Male	82 (52.2)	31 (40.8)	113 (48.5)
Race - n (%)			
White	118 (75.2)	56 (73.7)	174 (74.7)
Asian	22 (14.0)	11 (14.5)	33 (14.2)
Black or African American	8 (5.1)	2 (2.6)	10 (4.3)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Other	5 (3.2)	7 (9.2)	12 (5.2)
Unknown	3 (1.9)	0	3 (1.3)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	15 (9.6)	17 (22.4)	32 (13.7)
Not Hispanic or Latino	102 (65.0)	43 (56.6)	145 (62.2)
Not Reported	23 (14.6)	11 (14.5)	34 (14.6)
Unknown	17 (10.8)	5 (6.6)	22 (9.4)
Body mass index (kg/m^2)			
n	152	76	228
Mean (SD)	27.9 (6.52)	27.4 (7.16)	27.7 (6.73)
Median	26.7	25.8	26.3
Min-Max	18-74	18-68	18-74
ECOG performance status - n (%)			
0	126 (80.3)	62 (81.6)	188 (80.7)
1	28 (17.8)	14 (18.4)	42 (18.0)
2	2 (1.3)	0	2 (0.9)
Missing	1 (0.6)	0	1 (0.4)

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-4.1

疾患特性

CML の初回診断からの期間の中央値は ABL001 群で 3.8 年，ボスチニブ群で 5.1 年であった。髄外病変の有無は群間で同程度であった（Table 3-8）。

Table 3-8 疾患特性 - 主要解析（A2301 試験，FAS）

Disease history	ABL001 N=157	Bosutinib N=76	All patients N=233
Time since initial diagnosis of CML (years)			
n	157	76	233
Mean (SD)	6.2 (5.75)	7.0 (5.63)	6.5 (5.71)
Median	3.8	5.1	4.2
Q1-Q3	1.9-8.9	2.4-11.7	2.0-10.3
Min-Max	1-28	1-21	1-28
Any extramedullary involvement - n (%)			
No	149 (94.9)	72 (94.7)	221 (94.8)
Yes	8 (5.1)	4 (5.3)	12 (5.2)
Location of extramedullary involvement - n (%)			
Spleen	8 (5.1)	4 (5.3)	12 (5.2)
Liver	1 (0.6)	1 (1.3)	2 (0.9)

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-4.5

ベースラインの骨髄穿刺検査結果

FAS での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（Table 3-9）。

ベースラインの MyCR 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（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-1.4）。

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（3.2.1.1.5 項）。

Table 3-9 ベースラインの骨髄穿刺検査結果 - 主要解析（A2301 試験，FAS）

Bone marrow (BM) evaluation	ABL001 N=157	Bosutinib N=76
Blasts (%) in BM		
n	139	69
Mean (SD)	1.42 (1.698)	1.76 (2.192)
Median	1.00	1.00
Q1-Q3	0.2-2.0	0.5-2.0
Min-Max	0.0-11.0	0.0-14.8
Blasts (%) in BM category -n (%)		
0%	34 (21.7)	9 (11.8)
> 0% - < 5%	97 (61.8)	56 (73.7)
≥ 5% - <15%	8 (5.1)	4 (5.3)
≥ 15%	0	0
Missing	18 (11.5)	7 (9.2)
Promyelocytes (%) in BM		
n	134	68
Mean (SD)	3.55 (4.175)	2.81 (2.989)
Median	2.00	2.00
Q1-Q3	0.6-5.1	0.3-4.0
Min-Max	0.0-26.0	0.0-11.0
Blasts + promyelocytes (%) in BM (derived)		
n	140	71
Mean (SD)	4.81 (4.556)	4.40 (3.932)
Median	4.00	3.00
Q1-Q3	1.4-7.2	1.0-6.0
Min-Max	0.0-29.0	0.0-16.8
Any other chromosomal abnormalities in Ph+ metaphases? - n (%)		
Yes	16 (10.2)	16 (21.1)
No	129 (82.2)	58 (76.3)
Missing	12 (7.6)	2 (2.6)
Any other chromosomal abnormalities in Ph- metaphases? - n (%)		
Yes	11 (7.0)	9 (11.8)
No	134 (85.4)	65 (85.5)
Missing	12 (7.6)	2 (2.6)
Ph+ metaphases (%) in BM		
n	122	67
Mean (SD)	61.63 (39.481)	64.37 (38.754)
Median	75.00	85.00
Q1-Q3	25.0-100.0	16.7-100.0
Min-Max	0.0-100.0	0.0-100.0
Percentage Ph+ metaphases category - n (%)		
> 95%	41 (26.1)	25 (32.9)
> 65% - 95%	26 (16.6)	13 (17.1)
> 35% - 65%	11 (7.0)	8 (10.5)
> 0% - 35%	25 (15.9)	16 (21.1)
0%	19 (12.1)	5 (6.6)
Missing	35 (22.3)	9 (11.8)
Major cytogenetic response - n (%)		
Yes	44 (28.0)	21 (27.6)

Bone marrow (BM) evaluation	ABL001 N=157	Bosutinib N=76
No	78 (49.7)	46 (60.5)
Missing [a)]	35 (22.3)	9 (11.8)

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.2-2.1

a) Includes bone marrow aspirate (BMA) missing, BMA with insufficient quality and BMA with less than 20 metaphases examined.

Week 1 Day 1 の BCR-ABL1 遺伝子変異

FAS で，Week 1 Day 1 に実施した BCR-ABL1 遺伝子検査で変異が 1 つ以上検出された被験者の割合は，ABL001 群で 12.7%，ボスチニブ群で 13.2%であった。T315I 変異は ABL001 群の 3 名（1.9%），ボスチニブ群の 1 名（1.3%）に，V299L 変異はボスチニブ群の 1 名（1.3%）に検出された（Table 3-10）。これらの被験者は，治験実施計画書の規定に従い治験薬の投与を中止し，有効性の解析では非奏効として取り扱われた。

Table 3-10 Week 1 Day 1 の検査（中央検査機関）で検出された BCR-ABL1 遺伝子変異 - 主要解析（A2301 試験，FAS）

Mutation	ABL001 N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All patients N=233 n (%)
Patients with any mutation	20 (12.7)	10 (13.2)	30 (12.9)
Patients with multiple mutations	3 (1.9)	0	3 (1.3)
F317L	3 (1.9)	2 (2.6)	5 (2.1)
T315I	3 (1.9)	1 (1.3)	4 (1.7)
Y253H	3 (1.9)	0	3 (1.3)
F359V	3 (1.9)	0	3 (1.3)
G250E	2 (1.3)	0	2 (0.9)
E255K	2 (1.3)	0	2 (0.9)
E255V	1 (0.6)	1 (1.3)	2 (0.9)
M244V	0	2 (2.6)	2 (0.9)
E459K	1 (0.6)	0	1 (0.4)
E462K	1 (0.6)	0	1 (0.4)
F359C	1 (0.6)	0	1 (0.4)
F359I	0	1 (1.3)	1 (0.4)
F486S	1 (0.6)	0	1 (0.4)
L248V	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Q252H	0	1 (1.3)	1 (0.4)
R473Q	0	1 (1.3)	1 (0.4)
V299L	0	1 (1.3)	1 (0.4)
W478R	1 (0.6)	0	1 (0.4)

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.2-5.1

前治療歴

FAS 全体の約半数でランダム化された治験薬が 3rd ラインの TKI（TKI による前治療ライン数 + 1）として投与され，本試験の被験者は多くの前治療を受けていた。ランダム化された治験薬の TKI ラインに群間で不均衡が認められ，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。

FAS 全体で，直近の TKI の投与中止理由は治療不成功が多く（63.9%），その割合は ABL001 群（60.5%）でボスチニブ群（71.1%）に比べて低かった。

FAS 全体で，前治療での各 TKI の投与割合はダサチニブ（84.1%），イマチニブ（82.8%），ニロチニブ（68.7%）の順に高かった。投与群別では，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%）の投与割合が ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった（Table 3-11）。

主要評価項目の多変量解析の結果，ランダム化された治験薬の TKI ライン及び直近の TKI の投与中止理由の群間不均衡は，主要評価項目の主解析の結果に影響を及ぼさなかった（3.2.1.1.3 項）。

TKI による前治療ライン順序は 5.3.5.1-1-A2301 試験-Figure 14.3-1.1 に示した。

Table 3-11　　前治療歴 - 主要解析（A2301 試験，FAS）

Characteristic	ABL001 N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All patients N=233 n (%)
Prior TKIs - n (%)			
Dasatinib	131 (83.4)	65 (85.5)	196 (84.1)
Imatinib	130 (82.8)	63 (82.9)	193 (82.8)
Nilotinib	104 (66.2)	56 (73.7)	160 (68.7)
Ponatinib	23 (14.6)	18 (23.7)	41 (17.6)
Other	5 (3.2)	4 (5.3)	9 (3.9)
Radotinib	4 (2.5)	2 (2.6)	6 (2.6)
Number of prior TKIs - n (%)			
2	89 (56.7)	33 (43.4)	122 (52.4)
3	53 (33.8)	33 (43.4)	86 (36.9)
4	14 (8.9)	7 (9.2)	21 (9.0)
≥ 5	1 (0.6)	3 (3.9)	4 (1.7)
Number of lines of prior TKI therapy - n (%)			
2	82 (52.2)	30 (39.5)	112 (48.1)
3	44 (28.0)	29 (38.2)	73 (31.3)
4	24 (15.3)	10 (13.2)	34 (14.6)
≥ 5	7 (4.5)	7 (9.2)	14 (6.0)
Reason to discontinue last TKI - n (%)			
Lack of efficacy	95 (60.5)	54 (71.1)	149 (63.9)
Lack of tolerability	59 (37.6)	22 (28.9)	81 (34.8)
Other	3 (1.9)	0	3 (1.3)
Prior non-TKI therapies			
No	101 (64.3)	51 (67.1)	152 (65.2)
Yes	56 (35.7)	25 (32.9)	81 (34.8)

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-2.1

Prior TKIs starting and completing prior to start of the study treatment are summarized.

Last TKI is based on start date of first dose.

Number of prior TKIs: multiple administrations of the same TKI was counted as one prior TKI.

Line of therapy of randomized treatment: multiple separate administrations of the same TKI were counted as different lines of therapy.

3.1.4.2 X2101 試験（CML-CP）

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。人種は白人が 77.4%，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）（Table 1-11）。スクリーニング時の CyR は，MCyR が 50.4%（58 名）であり，欠測は 12.2%（14 名）であった。サンガー法又は NGS によるスクリーニング時の BCR-ABL1 遺伝子変異は，1 変異が 14.8%（17 名），2 変異以上が 5.2%（6 名），増幅なしが 15.7%（18 名），評価不能が 7.0%（8 名）であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-1.2，Table 14.2-7.2，Table 14.1-3.3.1.2）。

TKI による前治療薬数は 2 剤が 26.1%（30 名），3 剤が 35.7%（41 名），4 剤が 27.8%（32 名），5 剤以上が 7.8%（9 名）であった。前治療での各 TKI の投与割合はダサチニブ（85.2%），ニロチニブ（77.4%），イマチニブ（73.9%）の順に高かった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.1-4.1.1.2）。TKI による前治療ライン順序は 5.3.5.2-1-X2101 試験-Figure 14.1-1.2 に示した。

3.1.5 曝露の程度

3.1.5.1 A2301 試験

主要解析

SAF での曝露期間の中央値（範囲）は ABL001 群で 43.36（0.1～129.9）週間，ボスチニブ群で 29.21（1.0～117.0）週間であり，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（Table 3-12）。

減量を要した被験者の割合は ABL001 群で 35.9%，ボスチニブ群で 43.4%，休薬を要した被験者の割合は ABL001 群で 51.9%，ボスチニブ群で 69.7%であった。また，本試験ではボスチニブの増量基準（Table 1-2）に合致した場合は 500 mg QD から 600 mg QD に増量できることとしており，5 名が増量した。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。（5.3.5.1-1-A2301 試験- Table 14.3-1.2，Table 14.3-1.3）。

Table 3-12 曝露期間 – 主要解析（A2301 試験，SAF）

	ABL001 N=156	Bosutinib N=76
Duration of exposure (weeks)		
Mean (SD)	49.38 (31.486)	33.66 (26.414)
Median	43.36	29.21
Q1-Q3	27.29-69.21	17.14-38.79
Min-Max	0.1-129.9	1.0-117.0
Duration of exposure categories - n (%)		
Less than 24 weeks	28 (17.9)	27 (35.5)
At least 24 weeks	128 (82.1)	49 (64.5)
At least 48 weeks	71 (45.5)	13 (17.1)
At least 96 weeks	16 (10.3)	5 (6.6)
Patient treatment time (year)	147.6	49.0

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-1.1

Patient treatment time is the sum of each patient's treatment exposure in year.

Day 30 解析

SAF での曝露期間の中央値（範囲）は ABL001 群で 67.14（0.1～162.1）週間，ボスチニブ群で 29.71（1.0～149.3）週間であった（Table 3-13）。

減量を要した被験者の割合は ABL001 群で 39.1%，ボスチニブ群で 46.1%，休薬を要した被験者の割合は ABL001 群で 53.2%，ボスチニブ群で 73.7%であった。ボスチニブ群で，増量基準（Table 1-2）に合致し 600 mg QD に増量した被験者は 5 名であった。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 463.8（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 70.5%，ボスチニブ群で 53.9%であった（5.3.5.1-2-A2301 試験- Table 14.3-1.2，Table 14.3-1.3）。

ABL001 の平均 1 日投与量の推移図を Figure 3-1 に示した。

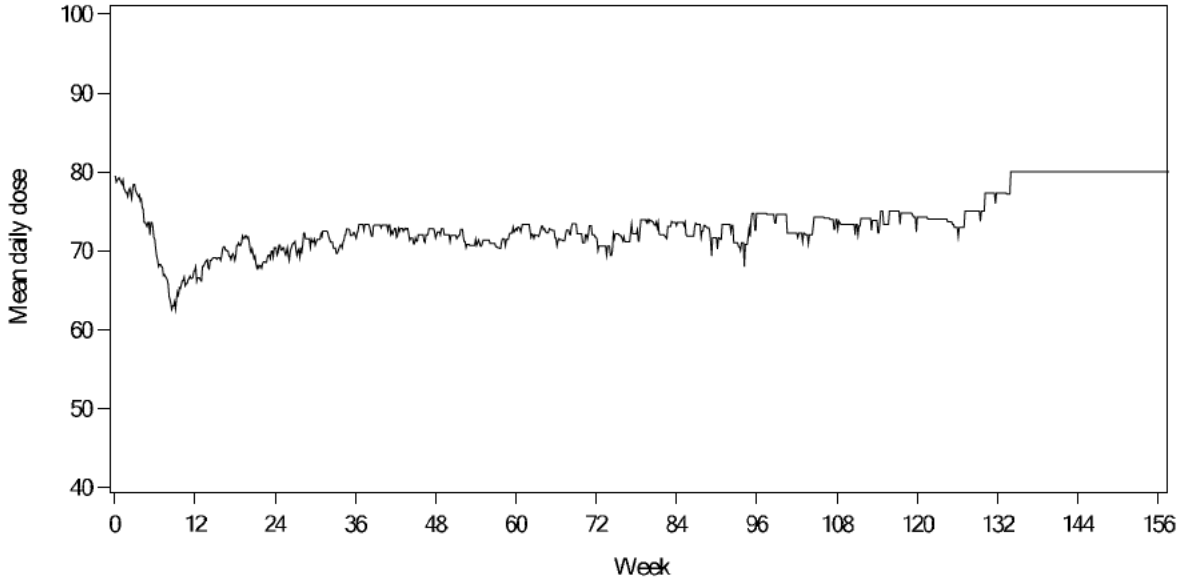
Table 3-13 曝露期間 – Day 30 解析（A2301 試験，SAF）

	ABL001 N=156	Bosutinib N=76
Duration of exposure (weeks)		
Mean (SD)	68.33 (42.494)	42.02 (36.524)
Median	67.14	29.71
Q1-Q3	27.36-94.64	17.14-64.79
Min-Max	0.1-162.1	1.0-149.3
Duration of exposure categories - n (%)		
Less than 24 weeks	27 (17.3)	27 (35.5)
At least 24 weeks	129 (82.7)	49 (64.5)
At least 48 weeks	105 (67.3)	22 (28.9)
At least 96 weeks	38 (24.4)	8 (10.5)
Patient treatment time (year)	204.3	61.2

Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.3-1.1

Patient treatment time is the sum of each patient's treatment exposure in year.

Figure 3-1　ABL001 の平均 1 日投与量（mg）の推移 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS）



Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験-Figure 14.3-2

3.1.5.2　X2101 試験（CML-CP）

主要解析時点で，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（Table 3-14）。

用量強度の中央値（範囲）は 100.5（16～400）mg/day であり，検討した 1 日用量の範囲（20～400 mg/day）が広かったことから，用量強度の範囲も広かった。相対用量強度は 90%超 110%以下が 44.3%（51 名），110%超が 22.6%（26 名）であり，多くの被験者で 90%超であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.3-2.1.2）。

CML-CP FAS で，ABL001 の TKI ライン別に ABL001 と直近の TKI の曝露期間を比較した。その結果，ABL001 の TKI ラインにかかわらず，主要解析時点で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 に比べて顕著に長かった（Figure 3-2）。

Table 3-14　曝露期間（X2101 試験，CML-CP SAF）

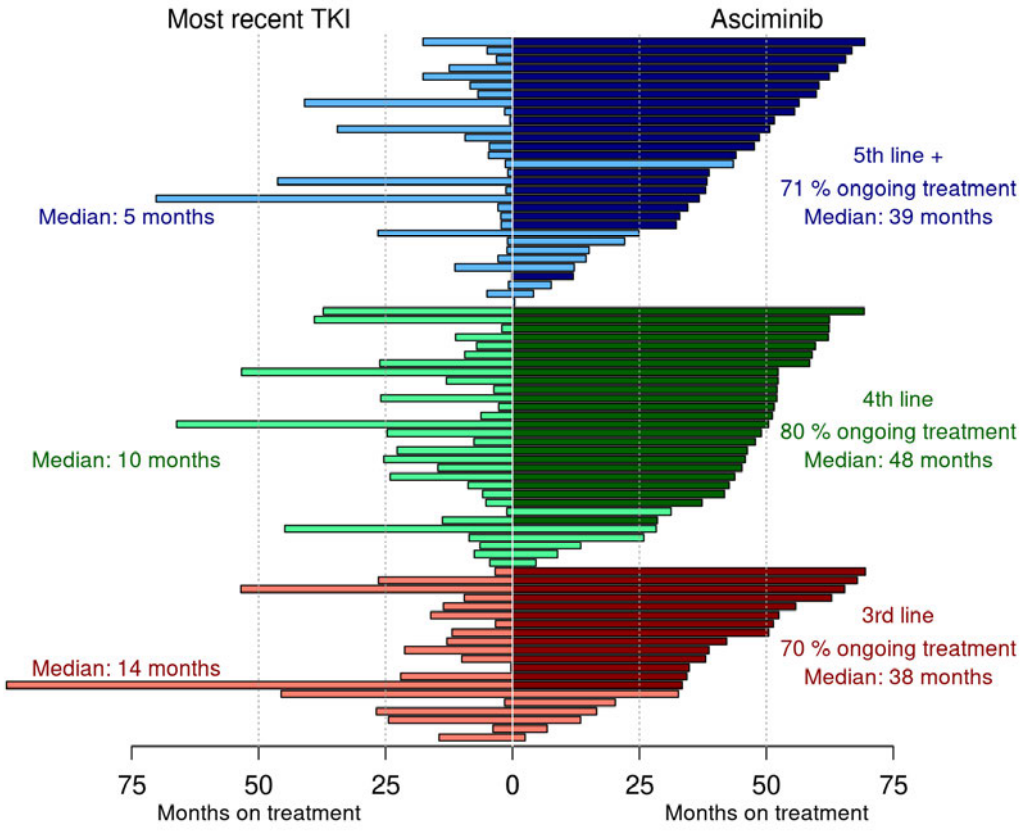
	ABL001 40 mg BID N=30	All patients[a)] N=115
Duration of exposure (weeks)		
Mean (SD)	169.6 (97.06)	169.2 (89.15)
Median	208.6	183.4
Q1-Q3	65.7-227.4	108.4-242.6
Min-Max	2-295	2-302
Duration of exposure categories-n (%)		

	ABL001 40 mg BID N=30	All patients[a)] N=115
Less than 4 weeks	1 (3.3)	2 (1.7)
At least 4 weeks	29 (96.7)	113 (98.3)
At least 8 weeks	28 (93.3)	111 (96.5)
At least 12 weeks	28 (93.3)	110 (95.7)
At least 24 weeks	26 (86.7)	103 (89.6)
At least 48 weeks	24 (80.0)	97 (84.3)
At least 96 weeks	21 (70.0)	88 (76.5)
At least 144 weeks	20 (66.7)	77 (67.0)

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.3-1.1.2

a) All patients includes all CML-CP patients not harboring T315I mutation at screening enrolled across various dose groups.

Figure 3-2 ABL001 の TKI ライン別の ABL001 と直近の TKI の曝露期間の比較（X2101 試験，CML-CP FAS）



Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Figure 14.3-4.2

Asciminib = ABL001

Each bar corresponds to the duration of TKI therapy for each patient, before and after starting treatment with ABL001. Darker colored bars indicate patients who are still ongoing treatment at the time of data cut-off. Bars for 2nd line were omitted.

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 A2301 試験

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。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。

3.2.1.1 Week 24 の MMR 率（主要評価項目）

3.2.1.1.1 主解析

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（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），ABL001 のボスチニブに対する優越性が検証された（Table 3-15）。

Table 3-15 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: 0 patients in the ABL001 arm and 0 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).

なお，主要評価項目の主解析で ABL001 群の 36 名（22.9%），ボスチニブ群の 29 名（38.2%）は Week 24 の MR 評価が欠測として取り扱われた。このうち， Week 24 以前に治験薬の投与を中止した被験者（ABL001 群 23 名，ボスチニブ群 22 名，以下同順）及び Week 24 以前に治療不成功と判定されたものの，治験薬の投与を継続中であった被験者［9 名，3 名（治験実施計画書の逸脱）］は，主要評価項目の定義（Table 1-6）に従い非 MMR として取り扱われた。また，

Week 24 以前に治療不成功と判定されることなく治験薬の投与を継続中であった被験者（4 名，4 名）のうち，ABL001 群 1 名，ボスチニブ群 2 名は Week 24 の MR 評価のデータ採用期間開始時点では治療不成功と判定されず治験薬の投与を継続中であったものの，その後 MR 評価前に Week 24 の MR 評価のデータ採用期間内で治療不成功と判定されたために MR 評価が実施されなかった。その他の被験者［3 名，2 名（うち COVID-19 パンデミックによる欠測は試験全体で 2 名）］は，Week 24 の PCR 検査が欠測であった。Week 24 の PCR 検査欠測に対する補完ルールに基づき，Week 24 の MMR が補完された被験者はいなかった（Table 3-22，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 14.2-1.1］。

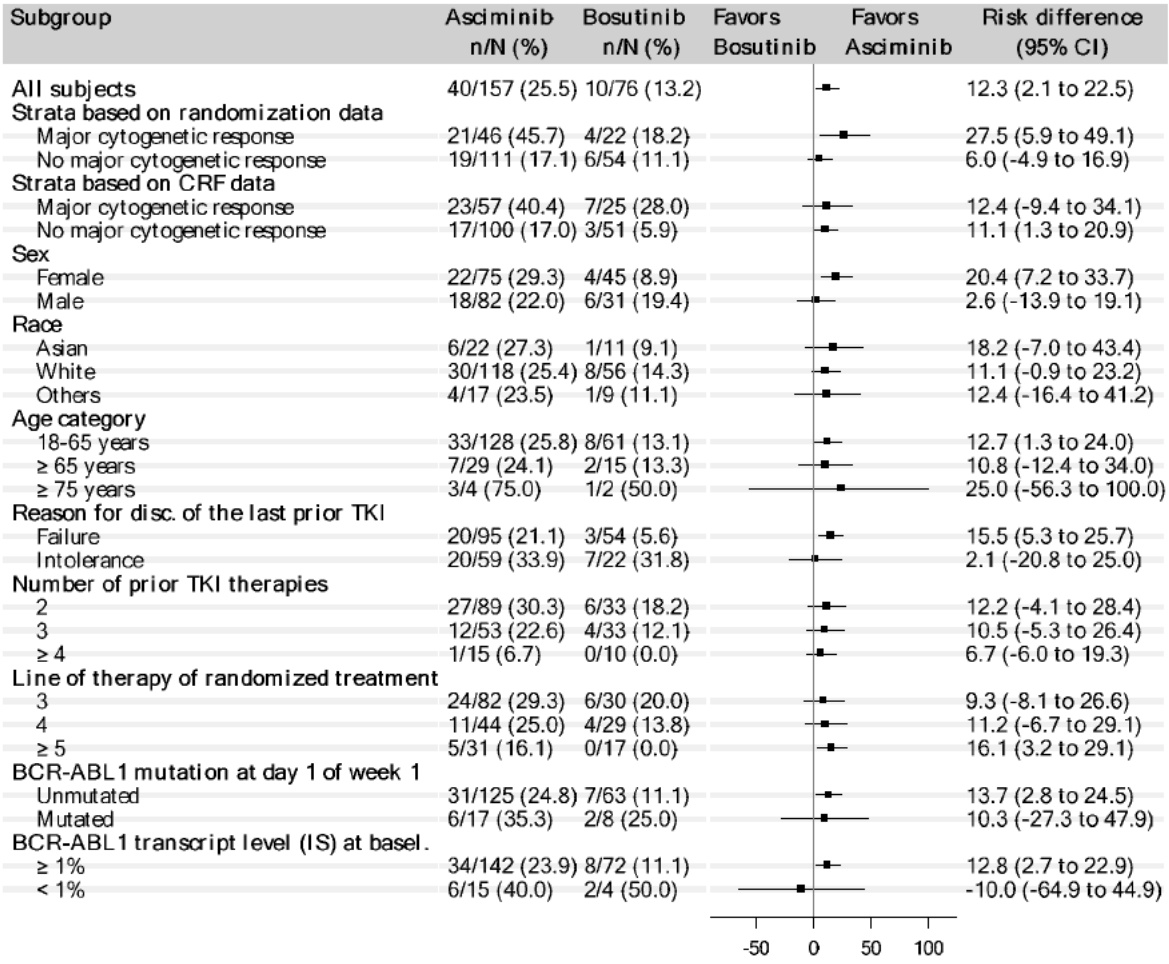
3.2.1.1.2 部分集団解析

主要評価項目である Week 24 の MMR 率をベースラインの背景因子別に評価した結果，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）及び TKI への治療抵抗性の原因の 1 つである BCR-ABL1 遺伝子変異の有無も含め，ほとんどの部分集団で ABL001 の一貫した治療効果（Week 24 の MMR 率の群間差）が認められた。

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。

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 3-3）。

Figure 3-3　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.

Week 1 Day 1 の BCR-ABL1 遺伝子変異別の Week 24 の MMR 率

Week 1 Day 1 の BCR-ABL1 遺伝子変異検査で，ABL001 群の 17 名，ボスチニブ群の 8 名に変異が検出された。ABL001 群では，15 名は ATP 結合部位（L248V，G250E，Y253H（うち 1 名は F486S 変異も検出），E255K/V，F317L，F359C/V）に，1 名はミリストイルポケット（E459K）

に，2 名は C 末端領域又はコア領域［W478R，F486S（ATP 結合部位の Y253H 変異も検出）］に変異が検出された。ボスチニブ群では，7 名は ATP 結合部位（M244V，Q252H，E255V，F317L，F359I）に，1 名は C 末端領域（R473Q）に変異が検出された。

ABL001 群の ATP 結合部位に変異が検出された 15 名のうち，Week 24 に MMR が確認された被験者は 5 名であった。Week 24 に非 MMR であった 10 名のうち 9 名は，主要解析時点で有効性の欠如により治験薬の投与を中止していた。

ABL001 群では，ニロチニブ耐性変異（G250E，Y253H，E255K/V，F359C/V）が検出された 12 名中 5 名，ダサチニブ耐性変異（F317L）が検出された 3 名中 0 名で，Week 24 に MMR が確認された。

ABL001 群で最も高頻度に検出された変異は，4 名に検出された 359 番アミノ酸の変異（F359C/V）であった。当該変異が検出された 4 名はいずれも Week 24 で非 MMR であり，4 名は有効性の欠如により治験薬の投与を中止した。ミリストイルポケットの変異（E459K）が検出された 1 名は，Week 24 で非 MMR であり，有効性の欠如により治験薬の投与を中止した（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.2-14.1，Listing 14.2-1.1，Listing 16.2.1-1.1）。

3.2.1.1.3 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）］（Table 3-16）。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。

Table 3-16　層別因子及びその他の重要な背景因子で調整した Week 24 の MMR 率のオッズ比（A2301 試験，FAS）

	Based on randomization data Odds ratio (95% CI)	Based on CRF data Odds ratio (95% CI)
Adjusted for stratification factor (MCyR)[a)]		
Treatment		
ABL001 vs. bosutinib	2.35 (1.08, 5.12)	2.27 (1.04, 4.96)
Adjusted for stratification factor (MCyR) and other important variables[b)]		
Treatment		
ABL001 vs. bosutinib	2.38 (1.06, 5.35)	2.37 (1.04, 5.37)
Strata		
MCyR vs. No MCyR	3.07 (1.53, 6.16)	3.81 (1.90, 7.66)
Sex		
Female vs. Male	1.54 (0.77, 3.10)	1.69 (0.83, 3.45)
Line of therapy of randomized treatment		
4 vs. 3	0.75 (0.35, 1.60)	0.69 (0.32, 1.49)

	Based on randomization data Odds ratio (95% CI)	Based on CRF data Odds ratio (95% CI)
≥ 5 vs. 3	0.27 (0.09, 0.80)	0.26 (0.09, 0.78)
Reason for discontinuation of last prior TKI		
Intolerance vs. failure	2.48 (1.23, 5.01)	2.69 (1.33, 5.44)

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.2-1.7.1, Table 14.2-1.7.2, Table 14.2-1.9.1, Table 14.2-1.9.2

a) The adjusted odds ratio was obtained by a logistic regression including treatment and the stratification factor (based on randomized data and CRF data) as main effects.

b) The odds ratio was obtained by a logistic regression including treatment, baseline major cytogenetic response status (based on randomized data and CRF data) and important variables identified for subgroup analyses (line of therapy of randomized treatment, reason for discontinuation of last prior TKI, sex) as main effects

3.2.1.1.4 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）（Table 3-10）は，主要評価項目の主解析では非 MMR として取り扱われた。

Week 1 Day 1 の検査で T315I 又は V299L 変異が検出された 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（Table 3-17），主要評価項目の主解析の結果（Table 3-15）と同様であった。

Table 3-17　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集団を対象とした場合の Week 24 の MMR 率（A2301 試験，FAS）

Supplementary Analysis		ABL001 N=157	Bosutinib N=76
Excluding patients with T315I or V299L mutation at Week 1 Day 1	Number of patients included in the analysis	154	74
	Response - n (%)	40 (25.97)	10 (13.51)
	95% CI for response [a)]	(19.25, 33.65)	(6.68, 23.45)
	Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	12.46	
	95% CI for difference in response rate [b)]	(2.04, 22.88)	
	Common risk difference (%) [c)]	12.43	
	95% CI for difference	(2.15, 22.71)	
	CMH test p-value [d)]	0.030	

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.2-1.13

a) Clopper-Pearson 95% 2-sided CI for response rate

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).

3.2.1.1.5 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。

CRF データに基づく層を用いて層別した解析

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（Table 3-18），ランダム化層別因子を用いた主解析の結果（Table 3-15）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（3.1.4.1 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 検査の欠測に対する補完ルールを適用しない場合の解析

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（Table 3-18）は主要評価項目の主解析の結果（Table 3-15）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を除いた解析

ABL001 群の 157 名中 128 名，ボスチニブ群の 76 名中 63 名は，COVID-19 パンデミックの開始日（Table 3-18 脚注参照）より前に Week 24 来院が計画されており，本試験の主要解析への COVID-19 パンデミックの影響は最小限であった。なお，COVID-19 パンデミックによる Week 24 の PCR 検査の欠測は試験全体で 2 名であり，これらの被験者は主要評価項目の主解析では非 MMR として取り扱われた。

COVID-19 パンデミックの影響を評価するため，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（Table 3-18），主要評価項目の主解析の結果（Table 3-15）と同様であった。

Table 3-18　　Week 24 の MMR 率の感度分析（A2301 試験，FAS）

Sensitivity Analysis		ABL001 N=157	Bosutinib N=76
By stratum recorded in the CRF	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)]	11.54	
	95% CI for difference	(1.73, 21.34)	
	CMH test p-value [d)]	0.037	
Missing PCR evaluations - without the imputation rule [g)]	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 (%) [e)]	12.24	
	95% CI for difference	(2.19, 22.30)	
	CMH test p-value [f)]	0.029	
Excluding patients with planned 24-week visit after	Number of patients included in the analysis	128	63
	Response - n (%)	37 (28.91)	8 (12.70)

Sensitivity Analysis		ABL001 N=157	Bosutinib N=76
the start date of COVID-19 pandemic[h)]	95% CI for response[a)]	(21.24, 37.58)	(5.65, 23.50)
	Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	16.21	
	95% CI for difference in response rate[b)]	(4.84, 27.58)	
	Common risk difference (%)[e)]	16.13	
	95% CI for difference	(4.91, 27.36)	
	CMH test p-value[f)]	0.011	

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.2-1.11, Table 14.2-1.12, Table 14.2-1.14

a) Clopper-Pearson 95% 2-sided CI for response rate

b) Wald 95% 2-sided CI.

c) The common risk difference after adjusting for stratum: baseline major cytogenetic response status (based on CRF 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 CRF data).

e) 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.

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

g) There were no patients for whom MMR at Week 24 was imputed.

h) Start date of COVID-19 pandemic: China: 01-Jan-2020; South Korea: 20-Feb-2020; Japan: 21-Feb-2020; Italy: 23-Feb-2020; and Rest of World: 01-Mar-2020.

3.2.1.2 MR に関する評価項目（その他の副次評価項目）

3.2.1.2.1 各評価時点の MMR 率

FAS での各評価時点の MMR 率は，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 （ABL001 群 17.83%，ボスチニブ群 9.21%）から群間差が認められた（Table 3-19）。

Week 48 の MMR 率は ABL001 群で 29.30%，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 倍高く，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 16.09%（5.69%，26.49%）であった（Table 3-19）。ABL001 群では Week 48 で MMR であった被験者数（46 名）は，Week 24（40 名）から 6 名増加した。これは， Week 24 で MMR であった 40 名のうち 5 名が Week 48 で非 MMR となり（1 名は BCR-ABL1 比率が 0.1% IS 超，4 名は MR 評価欠測），Week 48 で新たに 11 名が MMR となったためである。ボスチニブ群では，MMR であった被験者数は Week 24 及び Week 48 のいずれも 10 名であった。これは，Week 24 で MMR であった 10 名のうち 4 名は Week 48 で非 MMR となり（いずれも Week 48 までに治療不成功となり投与中止），Week 48 で新たに 4 名が MMR となったためである。（5.3.5.1-2-A2301 試験-Listing 14.2-1.1）。

Table 3-19 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 4				
Response - n (%)	3 (1.91)	0	3 (1.91)	0

	At time points		By time points	
	ABL001 N=157	Bosutinib N=76	ABL001 N=157	Bosutinib N=76
95% CI for response[a)]	(0.40, 5.48)	(0.00, 4.74)	(0.40, 5.48)	(0.00, 4.74)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	1.91		1.91	
95% CI for difference in response rate[b)]	(-0.23, 4.05)		(-0.23, 4.05)	
Common risk difference (%)[c)]	1.90		1.90	
95% CI for difference	(-0.24, 4.03)		(-0.24, 4.03)	
Week 8				
Response - n (%)	12 (7.64)	4 (5.26)	12 (7.64)	4 (5.26)
95% CI for response[a)]	(4.01, 12.97)	(1.45, 12.93)	(4.01, 12.97)	(1.45, 12.93)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	2.38		2.38	
95% CI for difference in response rate[b)]	(-4.14, 8.90)		(-4.14, 8.90)	
Common risk difference (%)[c)]	2.34		2.34	
95% CI for difference	(-4.08, 8.77)		(-4.08, 8.77)	
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 16				
Response - n (%)	36 (22.93)	8 (10.53)	39 (24.84)	8 (10.53)
95% CI for response[a)]	(16.61, 30.30)	(4.66, 19.69)	(18.30, 32.36)	(4.66, 19.69)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	12.40		14.31	
95% CI for difference in response rate[b)]	(2.87, 21.93)		(4.66, 23.97)	
Common risk difference (%)[c)]	12.33		14.25	
95% CI for difference	(2.90, 21.75)		(4.68, 23.81)	
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 36				
Response - n (%)	41 (26.11)	9 (11.84)	51 (32.48)	13 (17.11)
95% CI for response[a)]	(19.44, 33.72)	(5.56, 21.29)	(25.24, 40.41)	(9.43, 27.47)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	14.27		15.38	
95% CI for difference in response rate[b)]	(4.27, 24.27)		(4.18, 26.57)	
Common risk difference (%)[c)]	14.23		15.33	
95% CI for difference	(4.33, 24.12)		(4.23, 26.42)	
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				

	At time points		By time points	
	ABL001 N=157	Bosutinib N=76	ABL001 N=157	Bosutinib N=76
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: 0 patients in the ABL001 arm and 0 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.[1]

部分集団解析

各評価時点の 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。その結果，部分集団によらずいずれの時点でも ABL001 の治療効果が認められた（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-6.3a，Table 14.2-11.1a，Figure 14.2-1.1.3.1，Figure 14.2-1.1.3.2，Figure 14.2-1.1.3.3，5.3.5.1-1-A2301 試験-Figure 14.2-1.1.3）。これらの部分集団別の Week 24 及び Week 48 の MMR 率を Table 3-20，Table 3-21，Figure 3-4 に示す。

Table 3-20 Week 1 Day 1 の BCR-ABL1 遺伝子変異の有無別の Week 24 及び Week 48 の MMR 率 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS）

	ABL001 N=157		Bosutinib N=76		All patients N=233		ABL001 vs bosutinib	
	n/m (%)	95% CI	n/m (%)	95% CI	n/m (%)	95% CI	Odds ratio	95% CI
At Week 24								
Week 1 Day 1 mutation status								
With mutation	6/17 (35.3)	(14.2, 61.7)	2/8 (25.0)	(3.2, 65.1)	8/25 (32.0)	(14.9, 53.5)	1.64	(0.25, 10.77)
Without mutation	31/125 (24.8)	(17.5, 33.3)	7/63 (11.1)	(4.6, 21.6)	38/188 (20.2)	(14.7, 26.7)	2.64	(1.09, 6.39)
All	37/142 (26.1)	(19.1, 34.1)	9/71 (12.7)	(6.0, 22.7)	46/213 (21.6)	(16.3, 27.7)	2.43	(1.10, 5.39)
At Week 48								
Week 1 Day 1 mutation status								
With mutation	6/17 (35.3)	(14.2, 61.7)	2/8 (25.0)	(3.2, 65.1)	8/25 (32.0)	(14.9, 53.5)	1.64	(0.25, 10.77)
Without mutation	36/125 (28.8)	(21.1, 37.6)	8/63 (12.7)	(5.6, 23.5)	44/188 (23.4)	(17.6, 30.1)	2.78	(1.20, 6.42)
All	42/142 (29.6)	(22.2, 37.8)	10/71 (14.1)	(7.0, 24.4)	52/213 (24.4)	(18.8, 30.8)	2.56	(1.20, 5.48)

Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-6.3a

Logistic regression includes treatment group, baseline mutation status and their interaction as covariates.

p-value for interaction: 0.653 for Week 24, 0.614 for Week 48

95% Clopper-Pearson CI for response rates. 95% Wald CI for ORs.

n: Number of patients with MMR at corresponding scheduled time-points.

m: Total number of patients included in the analysis in the subgroup and treatment group with Week 1 Day 1 mutation status defined and different from T315I or V299L

Table 3-21 直近の TKI の投与中止理由別の Week 24 及び Week 48 の MMR 率 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS）

	ABL001 N=157		Bosutinib N=76		ABL001 vs bosutinib	
	n/m (%)	95% CI	n/m (%)	95% CI	Odds ratio	95% CI
At Week 24						
Reason of discontinuation of last prior TKI						
Intolerance	20/59 (33.9)	(22.1,47.4)	7/22 (31.8)	(13.9,54.9)	1.10	(0.39, 3.13)
Failure	20/95 (21.1)	(13.4,30.6)	3/54 (5.6)	(1.2,15.4)	4.53	(1.28, 16.05)
At Week 48						
Reason of discontinuation of last prior TKI						
Intolerance	23/59 (39.0)	(26.5,52.6)	7/22 (31.8)	(13.9,54.9)	1.37	(0.48, 3.87)
Failure	23/95 (24.2)	(16.0,34.1)	3/54 (5.6)	(1.2,15.4)	5.43	(1.55, 19.06)

Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-11.1a

Logistic regression includes treatment group, baseline mutation status and their interaction as covariates.

p-value for interaction: 0.091 for Week 24, 0.097 for Week 48

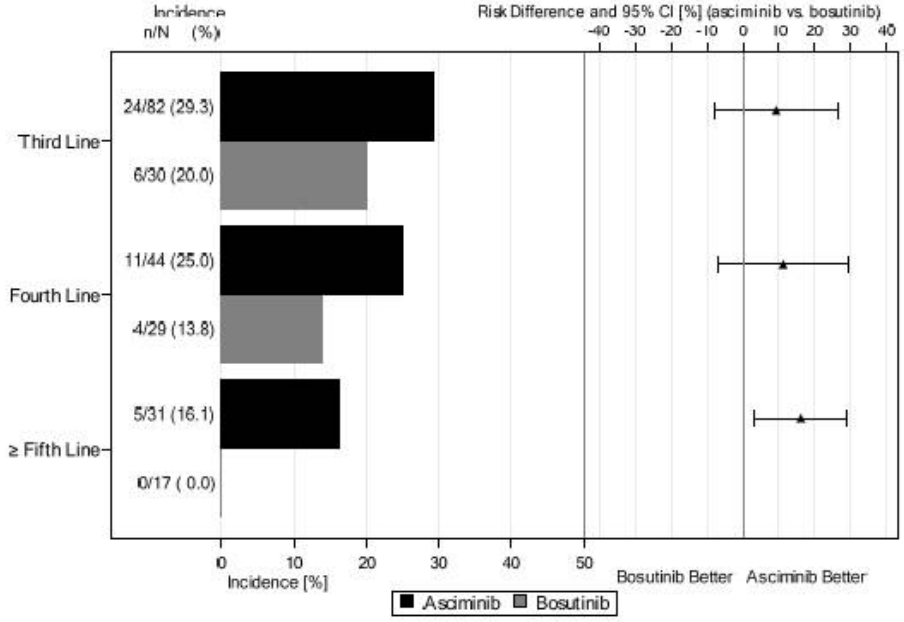
95% Clopper-Pearson CI for response rates. 95% Wald CI for ORs.

n: Number of patients with MMR at corresponding scheduled time-points.

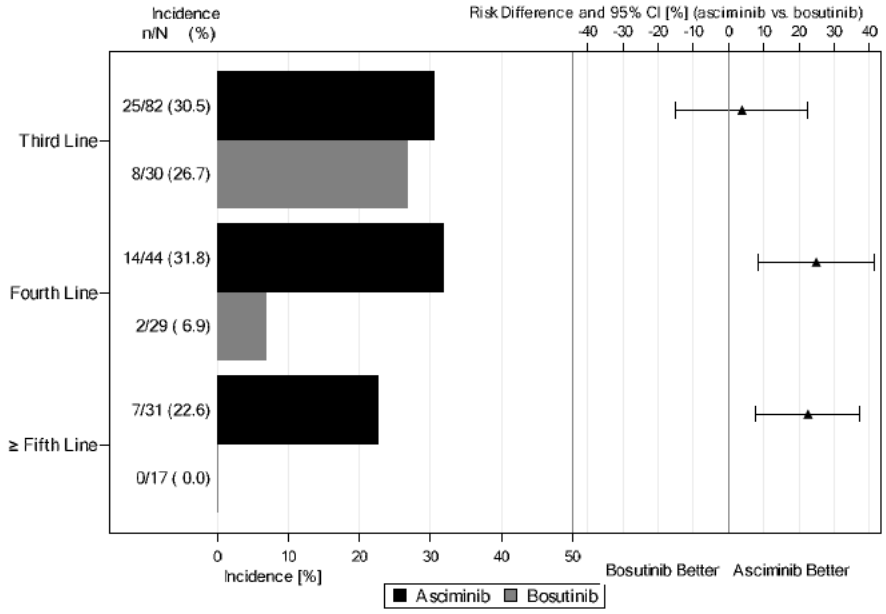
m: Total number of patients included in the analysis.

Figure 3-4 ランダム化された治験薬の TKI ライン別の Week 24（主要解析）及び Week 48（Day 30 解析）の MMR 率（A2301 試験，FAS）

Week 24



Week 48



Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Figure 14.2-1.1.3, 5.3.5.1-2-A2301 試験- Figure 14.2-1.1.3.2
Asciminib = ABL001

3.2.1.2.2 各評価時点までの MMR 率

FAS での各評価時点までの MMR 率は，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［Week 12 までは ABL001 群で 19.11%，ボスチニブ群で 9.21%（以下同順）；Week 24 までは 27.39%， 14.47%；Week 48 までは 35.03%， 19.74%］（Table 3-19）。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（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-1.2）。

3.2.1.2.3 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 10.8%（17 名），ボスチニブ群で 5.3%（4 名）であった。このうち，ABL001 群ではほとんどの被験者［8.9%（14 名）］で Week 24 の BCR-ABL1 比率が 0.0032% IS 以下（MR4.5）であったが，ボスチニブ群［1.3%（1 名）］では少なかった。同様に，Week 48 の BCR-ABL1 比率が 0.01% IS 以下であった被験者の割合は，ABL001 群で 10.8%（17 名），ボスチニブ群で 3.9%（3 名）であり，0.0032% IS 以下であった被験者の割合は，ABL001 群で 7.6%（12 名），ボスチニブ群で 1.3%（1 名）であった（Table 3-22，5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-1.5）。

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 以下であった被験者（レスポンダー）の割合は，Week 24［ABL001 群 49.0%（77 名），ボスチニブ群 23.7%

（18 名），以下同順）及び Week 48［46.5%（73 名），21.1%（16 名）］のいずれの時点も，ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった（Table 3-22，5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-1.5）。ABL001 群では，Week 24 でレスポンダーであった 77 名のうち 8 名が Week 48 で非レスポンダー（6 名は MR 評価欠測，2 名は Week 48 の BCR-ABL1 比率が 1% IS 超）となり，Week 48 で新たに 4 名がレスポンダーとなった。ボスチニブ群では，Week 24 でレスポンダーであった 18 名のうち 5 名が Week 48 で非レスポンダー（1 名は MR 評価欠測，4 名は治療不成功）となり，Week 48 で新たに 3 名がレスポンダーとなった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Listing 14.2-1.1）。

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， BCR-ABL1 比率が 1% IS 以下であった被験者の割合は，Week 24 は ABL001 群で 44.37%（63/142 名），ボスチニブ群で 20.83%（15/72 名）であり，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 23.92%（11.36%，36.49%）であった。同様に，Week 48 は ABL001 群で 42.25%（60/142 名），ボスチニブ群で 19.44%（14/72 名）であり，共通リスク差は 23.11%（10.65%，35.56%）であった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-15.2）。

Table 3-22 各評価時点の BCR-ABL1 比率カテゴリー（% IS）別の被験者の割合 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS）

Category	ABL001 N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)
At Week 24		
≤0.0032%	14 (8.9)	1 (1.3)
>0.0032% - ≤ 0.01%	3 (1.9)	3 (3.9)
>0.01% - ≤ 0.1%	23 (14.6)	6 (7.9)
>0.1% - ≤ 1%	37 (23.6)	8 (10.5)
>1% - ≤ 10%	21 (13.4)	12 (15.8)
>10%	23 (14.6)	17 (22.4)
Missing	36 (22.9)	29 (38.2)
Ongoing without treatment failure	4 (2.5)	4 (5.3)
Ongoing with treatment failure	9 (5.7)	3 (3.9)
Discontinued due to lack of efficacy/PD/death	7 (4.5)	7 (9.2)
Discontinued due to other reasons	16 (10.2)	15 (19.7)
At Week 48		
≤0.0032%	12 (7.6)	1 (1.3)
>0.0032% - ≤ 0.01%	5 (3.2)	2 (2.6)
>0.01% - ≤ 0.1%	29 (18.5)	7 (9.2)
>0.1% - ≤ 1%	27 (17.2)	6 (7.9)
>1% - ≤ 10%	13 (8.3)	4 (5.3)
>10%	0	1 (1.3)
Missing	71 (45.2)	55 (72.4)
Ongoing without treatment failure	8 (5.1)	1 (1.3)
Ongoing with treatment failure	13 (8.3)	2 (2.6)
Discontinued due to lack of efficacy/PD/death	29 (18.5)	27 (35.5)
Discontinued due to other reasons	21 (13.4)	25 (32.9)
At Week 60		

Category	ABL001 N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)
≤0.0032%	14 (8.9)	2 (2.6)
>0.0032% - ≤ 0.01%	5 (3.2)	2 (2.6)
>0.01% - ≤ 0.1%	32 (20.4)	7 (9.2)
>0.1% - ≤ 1%	25 (15.9)	4 (5.3)
>1% - ≤ 10%	4 (2.5)	3 (3.9)
>10%	3 (1.9)	0
Missing	74 (47.1)	58 (76.3)
Ongoing without treatment failure	7 (4.5)	1 (1.3)
Ongoing with treatment failure	14 (8.9)	3 (3.9)
Discontinued due to lack of efficacy/PD/death	30 (19.1)	27 (35.5)
Discontinued due to other reasons	23 (14.6)	27 (35.5)

Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-1.5

PD = progressive disease

Week 24 に非 MMR（BCR-ABL1 比率が 0.1% IS 超）であった被験者は，いずれの群でも Week 24 より後の BCR-ABL1 比率は概ね一定で推移したが，一部の被験者は後に MMR を達成した。BCR-ABL1 比率の推移図は 5.3.5.1-2-A2301 試験-Figure 14.2-1.5 に示した。

3.2.1.2.4 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（Table 3-23）。

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。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（Figure 3-5，5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-12.1）。

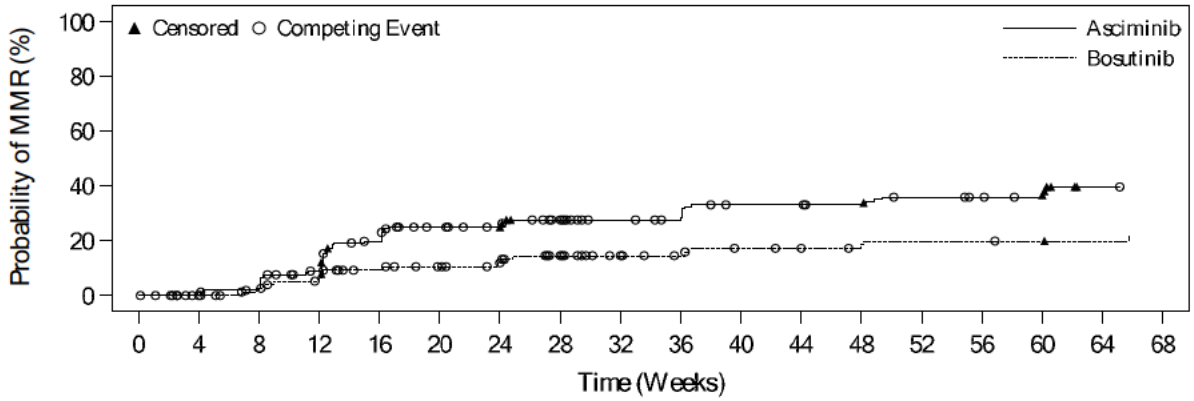
Table 3-23 MMR までの期間 – Day 30 解析（A2301 試験，MMR Responder Set）

Time to MMR (weeks)	ABL001 N=62	Bosutinib N=18
Mean (SD)	24.7 (21.71)	31.1 (25.81)
Median	15.6	24.0
Q1-Q3	12.1-36.1	12.0-48.0
Min-Max	4-121	7-96

Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-1.3

MMR Responder Set was a subset of FAS and included patients who achieved MMR at any time on study treatment. This analysis set was used for duration of MMR and time to MMR.

Figure 3-5　　累積 MMR 率 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS）



Number of patients still at risk

Asciminib	157	152	145	129	107	93	88	72	63	59	50	50	48	42	40	35	24	23
Bosutinib	76	72	66	60	52	47	41	33	22	19	15	13	11	10	10	9	7	6

Cumulative number of competing events

Asciminib	0	5	8	14	17	23	27	35	44	47	49	49	51	52	54	56	56	57
Bosutinib	0	4	8	11	16	20	25	31	42	45	47	49	50	50	50	51	51	51

Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験-Figure 14.2-1.1.4

Asciminib = ABL001

Discontinuation from treatment due to any reason, without prior achievement of MMR, is considered as a competing event.

3.2.1.2.5 MMR 持続期間

いずれの群でも MMR を達成した被験者（MMR 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 MR 評価時点で MMR が持続しており，MMR 喪失（Table 1-3）が認められた被験者の割合は，ABL001 群で 3.2%（2/62 名），ボスチニブ群で 5.6%（1/18 名）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 96.1%（85.4%，99.0%），ボスチニブ群 90.0%（47.3%，98.5%）であった。いずれの群でも，Kaplan-Meier 法で MMR の持続期間の中央値を推定できなかった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-1.4）。

3.2.1.3　CyR に関する評価項目（その他の副次評価項目）

3.2.1.3.1 各評価時点の CCyR 率

CCyR Analysis Set（ABL001 群 103 名，ボスチニブ群 62 名）での Week 24 の CCyR 率は，ABL001 群で 40.78%（42 名），ボスチニブ群で 24.19%（15 名）であり，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 17.30%（3.62%，30.99%）であった。Week 48 の CCyR 率は ABL001 群で 39.81%（41 名），ボスチニブ群で 20.97%（13 名）であり，共通リスク差は 19.05%（4.87%，33.24%）であった（Table 3-24）。ABL001 群では，Week 24 で CCyR であった 42 名のうち 1 名は Week 48 で非 CCyR，5 名は Week 48 の CyR 評価が欠測であり，Week 48 で新たに 5 名が CCyR であった。ボスチニブ群では，Week 24 で CCyR であった 15 名のうち 6 名は

Week 48 より前に治療不成功となり，3 名は Week 48 の CyR 評価が欠測であり，Week 48 で新たに 7 名が CCyR であった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Listing 14.2-2.1）。

3.2.1.3.2 各評価時点までの CCyR 率

CCyR Analysis Set での各評価時点までの CCyR 率は，Week 24 までは ABL001 群で 40.78%，ボスチニブ群で 24.19%であり，Week 48 までは ABL001 群で 45.63%，ボスチニブ群で 35.48%であった。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（Table 3-24，5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-2.4）。

Table 3-24 各評価時点の CCyR 率及び各評価時点までの CCyR 率 – Day 30 解析（A2301 試験，CCyR Analysis Set）

	At time points		By time points	
	ABL001 N=103	Bosutinib N=62	ABL001 N=103	Bosutinib N=62
Week 24				
Response - n (%)	42 (40.78)	15 (24.19)	42 (40.78)	15 (24.19)
95% CI for response[a)]	(31.20, 50.90)	(14.22, 36.74)	(31.20, 50.90)	(14.22, 36.74)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	16.58		16.58	
95% CI for difference in response rate[b)]	(2.31, 30.86)		(2.31, 30.86)	
Common risk difference (%)[c)]	17.30		17.30	
95% CI for difference	(3.62, 30.99)		(3.62, 30.99)	
Week 48				
Response - n (%)	41 (39.81)	13 (20.97)	47 (45.63)	22 (35.48)
95% CI for response[a)]	(30.29, 49.92)	(11.66, 33.18)	(35.78, 55.74)	(23.74, 48.66)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	18.84		10.15	
95% CI for difference in response rate[b)]	(4.98, 32.70)		(-5.16, 25.46)	
Common risk difference (%)[c)]	19.05		10.66	
95% CI for difference	(4.87, 33.24)		(-4.47, 25.80)	

Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-2.3, Table 14.2-2.4

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.

Patients with MMR or better were counted as CCyR if no valid cytogenetic assessment was available at that specific time-point.

3.2.1.3.3 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（範囲）は，ABL001 群で 24.3（23.1～92.7）週間，ボスチニブ群で 24.2（12.1～53.3）週間であった（Table 3-25）。なお，治験薬の投与開始後の細胞遺伝学的検査は Week 24，以降 24 週ごとに Week 96 まで実施する計画であり（1.2.1.2 項），原則，Week 24 より前に CCyR が確認されることはない。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。

Table 3-25 CCyR までの期間 – Day 30 解析（A2301 試験，CCyR Responder Set）

Time to CCyR (weeks)	ABL001 N=49	Bosutinib N=22
Mean (SD)	29.1 (13.47)	31.6 (12.60)
Median	24.3	24.2
Q1-Q3	24.1-24.6	24.1-48.1
Min-Max	23.1-92.7	12.1-53.3

Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-2.5

CCyR Responder Set was a subset of FAS and included patients who had not had CCyR at baseline and achieved CCyR at any time on study treatment. This analysis set was used for duration of CCyR and time to CCyR.

3.2.1.3.4 CCyR 持続期間

いずれの群でも，CCyR を達成した被験者（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， CCyR 喪失（Table 1-4）が認められた被験者の割合は，ABL001 群で 2.0%（1/49 名），ボスチニブ群で 4.5%（1/22 名）であった。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。いずれの群でも，Kaplan-Meier 法で CCyR の持続期間の中央値を推定できなかった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-2.6）。

3.2.1.4 TTF（その他の副次評価項目）

FAS での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（0.5，0.6）年であった。Kaplan-Meier 法で推定した 1 年治療成功率（95% CI）は ABL001 群で 57.7%（49.5%，65.0%），ボスチニブ群で 25.0%（15.9%，35.1%）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（Table 3-26，Figure 3-6）。

Table 3-26 Kaplan-Meier 法で推定した TTF – Day 30 解析（A2301 試験，FAS）

	ABL001 N=157	Bosutinib N=76
Number of patients with event (n)	76	61
Percentage of patients with events (n/N) (%)	48.4	80.3
Maximum follow-up (years)	3.0	2.8
Median follow-up (years)	1.2	0.5
Time to event (year)		
Kaplan-Meier percentiles (95% CI)		
25th	0.5 (0.3, 0.5)	0.3 (0.2, 0.4)
50th	NE (1.0, NE)	0.5 (0.5, 0.6)
75th	NE (NE, NE)	1.2 (0.6, 2.6)
Kaplan-Meier % event-free (95% CI)		

	ABL001 N=157	Bosutinib N=76
1 year	57.7 (49.5, 65.0)	25.0 (15.9, 35.1)
2 year	50.3 (42.0, 58.0)	19.2 (10.0, 30.7)

Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-3.1

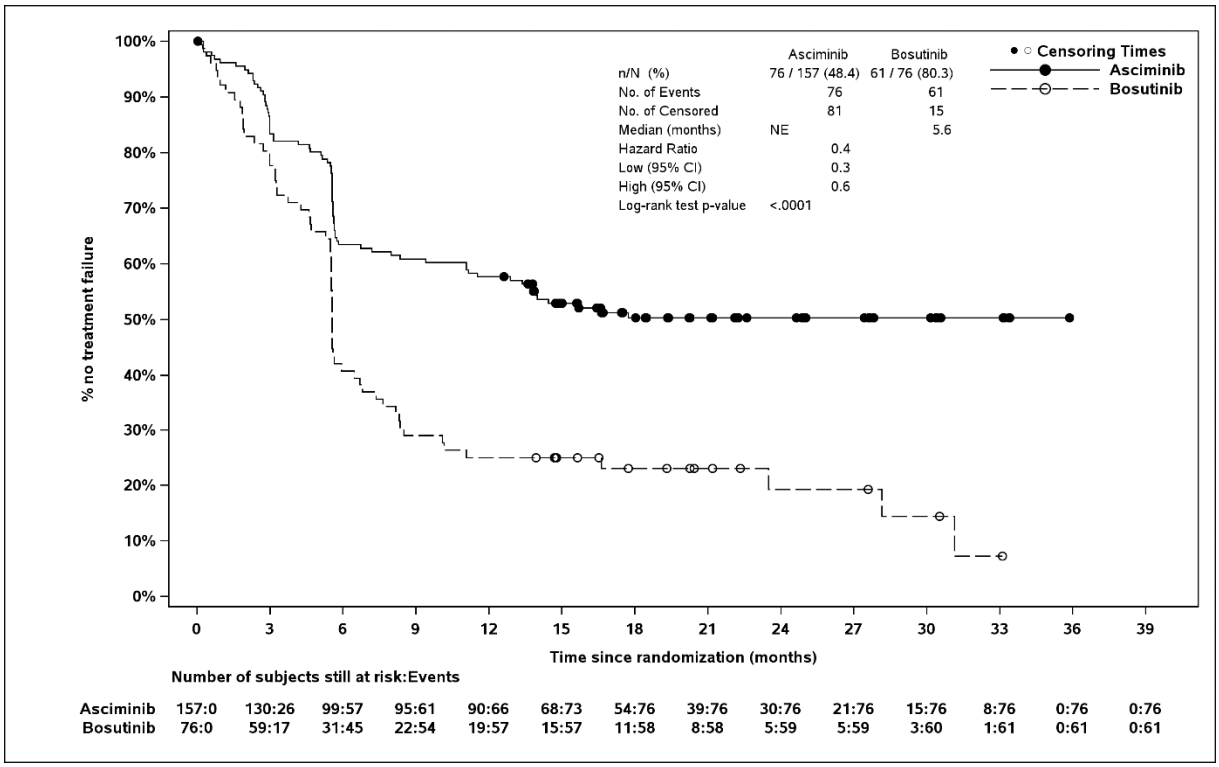
% Event free probability estimate is the estimated probability that a patient will not have an event prior to the specified time point.

% Event free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates for all treatment arms; CIs for Kaplan-Meier percentiles are based on Brookmeyer and Crowley (1982).

CIs for Kaplan-Meier estimates of % event free are based on Greenwood formula.

NE: Not estimable.

Figure 3-6 TTF の Kaplan-Meier 曲線 – Day 30 解析（A2301 試験，FAS）



Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験- Figure 14.2-3.1

Hazard ratio and 95% CI are derived from a Cox model stratified by baseline major cytogenetic response status (based on randomization data).

Log-rank test is also stratified by baseline major cytogenetic response status (based on randomization data).

95% CI for the Kaplan-Meier estimates uses the standard error calculated with Greenwood's formula.

NE: Not estimable

Asciminib = ABL001

3.2.1.5 PFS（その他の副次評価項目）

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 イベントが少なく［ABL001 群 7 名（4.5%），ボスチニブ群 5 名（6.6%）］，Kaplan-Meier 法で PFS の中央値を推定できなかった。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（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-3.3）。

3.2.1.6 OS（その他の副次評価項目）

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 年であった。いずれの群でも死亡が少なく［ABL001 群 4 名（2.5%），ボスチニブ群 1 名（1.3%）］，Kaplan-Meier 法で OS の中央値を推定できなかった。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（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-3.5）。死亡の詳細は 2.7.4-2.1.2.1 項に示した。

3.2.2 X2101 試験（CML-CP）

3.2.2.1 MR に関する評価項目

本項では，CML-CP FAS 115 名のうち，スクリーニングで非 MMR であり，評価可能な RQ-PCR データを有する 86 名を含めた CML-CP Analysis Set での MR に関する評価項目の主要解析結果を示す。

各評価時点までの MMR 率

CML-CP Analysis Set 全体での各評価時点までの MMR 率は経時的に増加し，データカットオフ日までの MMR 率は 58.1%（50/86 名）であった（Table 3-27）。また，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（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-4.2）。

Table 3-27 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)
MMR rate by Week 48	6/25 (24.0)	28/86 (32.6)
MMR rate by Week 72	8/25 (32.0)	31/86 (36.0)
MMR rate by Week 96	11/25 (44.0)	37/86 (43.0)

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

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

n* is the number of patients 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.

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).

各評価時点の MMR 率

CML-CP Analysis Set 全体での各評価時点の MMR 率は経時的に増加した（Table 3-28）。

ABL001 の TKI ラインによらず，各評価時点の MMR 率に経時的な増加傾向が認められた。ABL001 の TKI ライン別の Week 96 の MMR 率は，3rd ラインが 38%，4th ラインが 38%，5th ライン以上が 41%であった（Figure 3-7）。

Table 3-28 各評価時点の 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* (%)
MMR rate at week 24	4/25 (16.0)	20/86 (23.3)
MMR rate at week 48	4/25 (16.0)	24/86 (27.9)
MMR rate at week 72	7/24 (29.2)	30/84 (35.7)
MMR rate at week 96	8/25 (32.0)	33/85 (38.8)

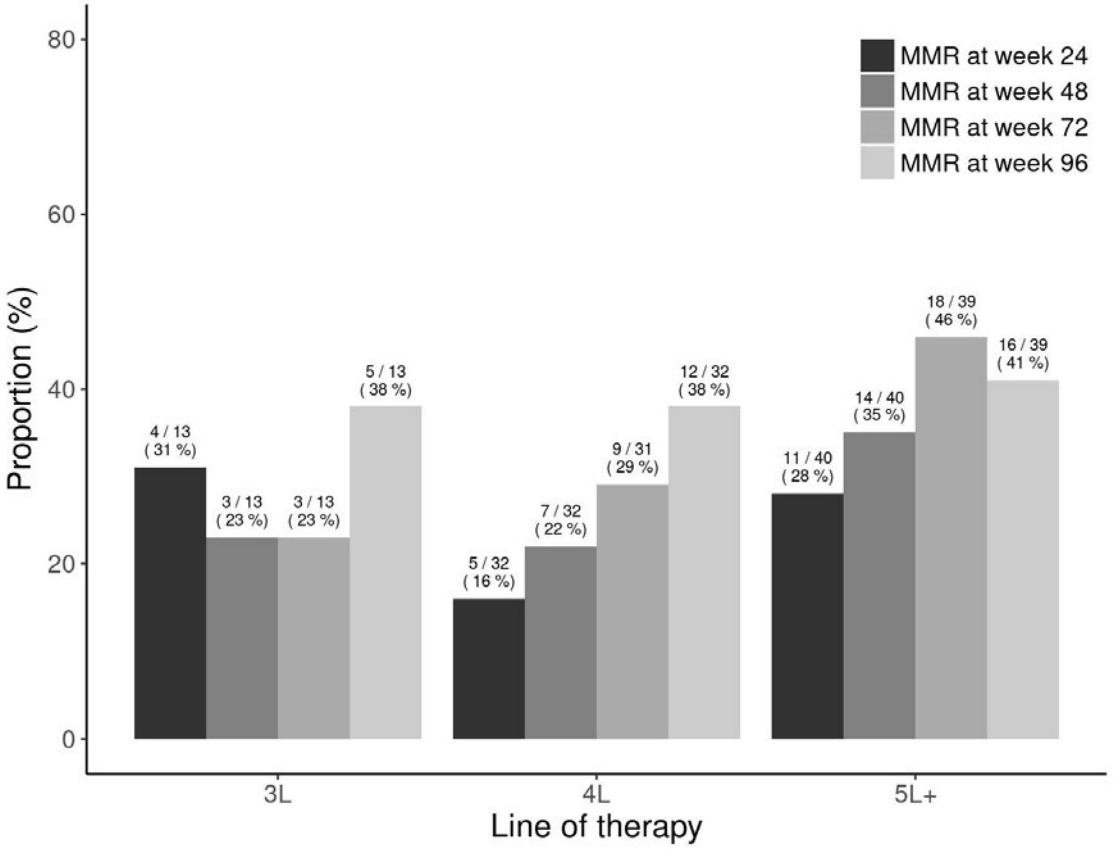
Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-2.2

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

Responders with missing intermediate visits (other than Week 24 and 48) were considered as not having maintained their response for that visit (non-responders).

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).

Figure 3-7 ABL001 の TKI ライン別の各評価時点の MMR 率（X2101 試験，CML-CP Analysis Set）



Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Figure 11-2.2

The denominator to calculate the MMR rate for post-baseline visits includes patients who had an evaluation within the specified time window, or discontinued treatment earlier. Patients ongoing treatment who did not reach their 48/72/96 week assessment due to inadequate follow-up were not included in the calculation of MMR rate at the respective timepoints

Bars for 2L were omitted (only 1 patient)

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（Table 3-29）。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（5.3.5.2-1-X2101 試験- Table 14.2-6.2）。

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，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（Figure 3-8）。

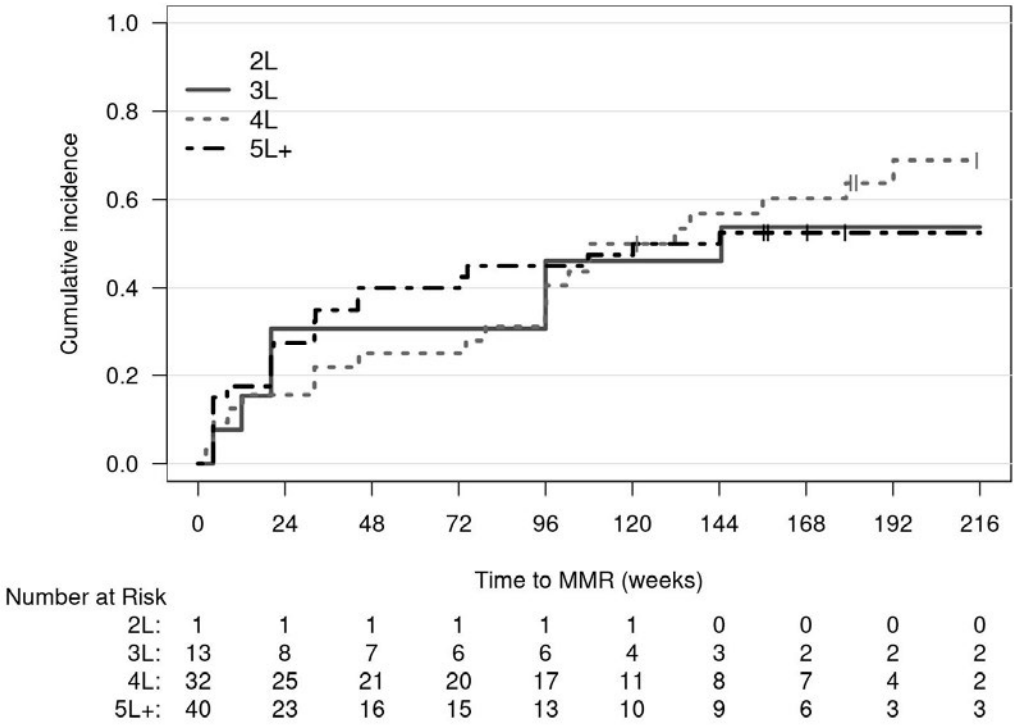
Table 3-29　　MMR までの期間（X2101 試験，CML-CP Analysis Set）

Time to MMR (weeks)	ABL001 40 mg BID N=25	All patients[a)] N=86
Number of patients with response	15	50
Mean (SD)	73.3 (51.02)	60.5 (54.36)
Median	74.4	38.3
Q1-Q3	20.1-102.4	12.0-102.4
Min-Max	4-179	2-192

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験- Table 14.2-6.2

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).

Figure 3-8　　ABL001 の TKI ライン別の累積 MMR 率（X2101 試験，CML-CP Analysis Set）



Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Figure 11-1.2

L: Line of ABL001 treatment (e.g. 3L: patients treated with ABL001 as 3rd line treatment).

Treatment discontinuations or deaths are treated as competing events.

Curve for 2L was omitted from the graph (only 1 patient).

MMR 持続期間

CML-CP Analysis Set の MMR を達成した 50 名のうち，MMR 喪失が確定した被験者は 4 名であり，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（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.2-5.2）。

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 項では，A2301 試験，X2101 試験の CML-CP の順に，日本人部分集団での有効性の結果を示す。3.3.2 項及び 3.3.3 項ではそれぞれ，X2101 試験の CML-AP 及び CML-BP での有効性の結果を示す。

A2301 試験での部分集団解析結果は 3.2.1.1.2 項及び 3.2.1.2.1 項に，X2101 試験の CML-CP での部分集団解析結果は 3.2.2.1 項に示した。

3.3.1 日本人部分集団での有効性

3.3.1.1 A2301 試験

3.3.1.1.1 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。ボスチニブで治療不成功となった後に ABL001 に切り替えた被験者は 1 名であった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-1.1j）。

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（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.1-1.1j）。

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）（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-3.1j）。

3.3.1.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性

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（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-4.1j）。

疾患特性

FAS 日本人での CML の初回診断からの期間の中央値（範囲）は，ABL001 群で 3.2（1～17）年，ボスチニブ群で 2.1（1～3）年であった。髄外病変はいずれの被験者にも認められなかった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-4.5j）。

ベースラインの骨髄穿刺検査結果

FAS 日本人で，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は ABL001 群で 2 名，ボスチニブ群で 1 名であった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.2-2.1j）。

Week 1 Day 1 の BCR-ABL1 遺伝子変異

FAS 日本人で，Week 1 Day 1 に実施した BCR-ABL1 遺伝子検査で変異が検出された被験者はいなかった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 14.2-1.1）。

前治療歴

FAS 日本人で，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がそれぞれ ABL001 群で 11 名，ボスチニブ群で 3 名，イマチニブが ABL001 群で 7 名，ボスチニブ群で 0 名，ポナチニブが ABL001 群で 3 名，ボスチニブ群で 1 名であった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-2.1j）。

3.3.1.1.3 曝露の程度

主要解析時点で，SAF 日本人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（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-1.1j，Table 14.3-1.2j）。

主要解析時点でボスチニブ群の日本人 3 名全員がボスチニブの投与を中止していたことから，Day 30 解析の曝露期間の結果は ABL001 群のみを示す。Day 30 解析時点で，SAF 日本人の ABL001 群で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（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.3-1.1j，Table 14.3-1.2j）。

3.3.1.1.4 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（Table 3-30）。

3.3.1.1.5 MR に関する評価項目（その他の副次評価項目）

副次評価項目はいずれも Day 30 解析の結果を示す。

各評価時点の MMR 率

FAS 日本人で，ABL001 群の各評価時点の MMR 率は，治験薬の投与開始後の初回 MR 評価時点である Week 4 で 15.38%（2/13 名），Week 24 で 30.77%（4/13 名），Week 48 で 38.46%（5/13 名）であった。ボスチニブ群では，いずれの評価時点でも MMR は認められなかった（Table 3-30）。

各評価時点までの MMR 率

FAS 日本人で，ABL001 群の各評価時点までの MMR 率は Week 36 まで経時的に上昇し，Week 36 まで及び Week 48 までの MMR 率は 46.15%（6/13 名）であった。ABL001 群のデータカットオフ日までの MMR 率は，Week 48 までの MMR 率と同一であった。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（Table 3-30，5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.2-1.2j）。

Table 3-30 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，日本人）

	At time points		By time-points	
	ABL001 N=13	Bosutinib N=3	ABL001 N=13	Bosutinib N=3
Week 4				
Response - n (%)	2 (15.38)	0	2 (15.38)	0
95% CI for response[a)]	(1.92, 45.45)	(0.00, 70.76)	(1.92, 45.45)	(0.00, 70.76)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	15.38		15.38	
95% CI for difference in response rate[b)]	(-4.23, 35.00)		(-4.23, 35.00)	
Week 8				
Response - n (%)	3 (23.08)	0	3 (23.08)	0
95% CI for response[a)]	(5.04, 53.81)	(0.00, 70.76)	(5.04, 53.81)	(0.00, 70.76)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	23.08		23.08	
95% CI for difference in response rate[b)]	(0.17, 45.98)		(0.17, 45.98)	
Week 12				
Response - n (%)	2 (15.38)	0	3 (23.08)	0
95% CI for response[a)]	(1.92, 45.45)	(0.00, 70.76)	(5.04, 53.81)	(0.00, 70.76)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	15.38		23.08	
95% CI for difference in response rate[b)]	(-4.23, 35.00)		(0.17, 45.98)	
Week 16				
Response - n (%)	4 (30.77)	0	4 (30.77)	0
95% CI for response[a)]	(9.09, 61.43)	(0.00, 70.76)	(9.09, 61.43)	(0.00, 70.76)

	At time points		By time-points	
	ABL001 N=13	Bosutinib N=3	ABL001 N=13	Bosutinib N=3
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	30.77		30.77	
95% CI for difference in response rate[b)]	(5.68, 55.86)		(5.68, 55.86)	
Week 24				
Response - n (%)	4 (30.77)	0	4 (30.77)	0
95% CI for response[a)]	(9.09, 61.43)	(0.00, 70.76)	(9.09, 61.43)	(0.00, 70.76)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	30.77		30.77	
95% CI for difference in response rate[b)]	(5.68, 55.86)		(5.68, 55.86)	
Week 36				
Response - n (%)	6 (46.15)	0	6 (46.15)	0
95% CI for response[a)]	(19.22, 74.87)	(0.00, 70.76)	(19.22, 74.87)	(0.00, 70.76)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	46.15		46.15	
95% CI for difference in response rate[b)]	(19.05, 73.25)		(19.05, 73.25)	
Week 48				
Response - n (%)	5 (38.46)	0	6 (46.15)	0
95% CI for response[a)]	(13.86, 68.42)	(0.00, 70.76)	(19.22, 74.87)	(0.00, 70.76)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	38.46		46.15	
95% CI for difference in response rate[b)]	(12.02, 64.91)		(19.05, 73.25)	
Week 60				
Response - n (%)	6 (46.15)	0	6 (46.15)	0
95% CI for response[a)]	(19.22, 74.87)	(0.00, 70.76)	(19.22, 74.87)	(0.00, 70.76)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	46.15		46.15	
95% CI for difference in response rate[b)]	(19.05, 73.25)		(19.05, 73.25)	

Source: 5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-1.1j, Table 14.2-1.2j, 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: 0 patients in the ABL001 arm and 0 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.

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（5.3.5.1-2-A2301 試験-Listing 14.2-1.1）。

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（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-1.3j）。

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いなかった。データカットオフ日時点の MMR 持続期間の範囲は ABL001 群で 44.1～96.1 週間であった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Listing 14.2-1.1）。

3.3.1.1.6 CyR に関する評価項目（その他の副次評価項目）

各評価時点の 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。ボスチニブ群では，いずれの評価時点でも CCyR は認められなかった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-2.3j）。

各評価時点までの CCyR 率

CCyR Analysis Set 日本人で，ABL001 群の各評価時点までの CCyR 率は，Week 24 まで，Week 48 まで，及び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（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-2.4j）。

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（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-2.5j）。

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いなかった。データカットオフ日時点の CCyR 持続期間の範囲は ABL001 群で 0.1～108.1 週間であった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Listing 14.2-2.1，Listing 14.2-1.1）。

3.3.1.1.7 TTF（その他の副次評価項目）

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（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-3.1j）。

3.3.1.1.8 PFS（その他の副次評価項目）

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。データカットオフ日時点で，いずれの群でも PFS イベントは認められなかった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-3.3j）。

3.3.1.1.9 OS（その他の副次評価項目）

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。データカットオフ日時点で，いずれの群でも死亡は認められなかった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.2-3.5j）。

3.3.1.2 X2101 試験（CML-CP）

本項では，X2101 試験の主要解析での日本人 CML-CP の結果を示す。日本人 CML-AP 2 名及び日本人 CML-BP 1 名の結果は，それぞれ CML-AP 全体及び CML-BP 全体での結果と併せてそれぞれ 3.3.2 項，3.3.3 項に示した。

3.3.1.2.1 被験者の内訳

ABL001 単剤療法が投与された日本人 CML-CP は 6 名であり，コホート別では，20 mg BID，40 mg BID，80 mg BID，150 mg BID，120 mg QD，200 mg QD が各 1 名であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.1-1，Listing 16.2.4-2）。

データカットオフ日時点で，5 名が治験薬の投与を継続中であった。200 mg QD コホート 1 名は有害事象により投与を中止した。

日本人 CML-CP 6 名全員が CML-CP FAS 及び CML-CP SAF の対象となった（以下，CML-CP FAS 日本人及び CML-CP SAF 日本人）（Table 3-32）。

3.3.1.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

CML-CP FAS 日本人 6 名の年齢は 30～74 歳であり，性別は男性が 3 名であった。ECOG PS は，いずれの被験者も 0 又は 1 であった（Table 3-31）。

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は 1 名であった。スクリーニング時の CyR は，いずれの被験者も CCyR であった。スクリーニング時に，サンガー法又は NGS で BCR-ABL1 遺伝子変異が検出された被験者はいなかった（Table 3-31，5.3.5.2-1-X2101 試験- Listing 16.2.6-2，Listing 16.2.4-2）。

TKI による前治療薬数は 2～4 剤であった（Table 3-31）。

Table 3-31 人口統計学的特性及びその他の特性（X2101 試験，CML-CP FAS，日本人）

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Patient ID	Age/ Sex	ECOG PS	BCR-ABL1 ratio (% IS) at screening	# prior TKI therapies	Last TKI therapy and reason for its discontinuation
20 BID	JPN/6001001	[redacted]/F	1	11.3361	3	Dasatinib, Disease progression
40 BID	JPN/6001009	[redacted]/M	0	0.453884	2	Dasatinib, Other (lack of efficacy)
80 BID	JPN/6001003	[redacted]/F	0	0.128383	2	Nilotinib, Other (insufficient efficacy)
150 BID	JPN/6001002	[redacted]/M	0	0.876784	2	Dasatinib, Disease progression
120 QD	JPN/6001017	[redacted]/F	0	0.006992	4	Dasatinib, Adverse event
200 QD	JPN/6001005	[redacted]/M	1	0.165223	2	Nilotinib, Disease progression

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-1, Listing 16.2.4-2, Listing 16.2.4-4, Listing 16.2.6-1

BID = 1 日 2 回，QD = 1 日 1 回

Prior TKI therapies: 他剤に切り替えた後に再度投与した薬剤は計 1 剤とカウントした。

3.3.1.2.3 曝露期間

データカットオフ日時点で，CML-CP SAF 日本人 6 名の曝露期間の範囲は 862～2108 日であった。1 日用量の範囲は，増量，減量も含めて 10～400 mg/day であった（Table 3-32）。

Table 3-32 曝露状況（X2101 試験，CML-CP SAF，日本人）

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Patient ID	Age/ Sex	Changes in ABL001 dosage regimen (mg)[a]	Dosing status/ Last day of dosing (Study day)[b]	Reason for discontinuation
20 BID	JPN/6001001	7[redacted]/F	20 BID →20 QD→10 QD →10 BID →10 QD →5 BID	Continuing/ 2108	–
40 BID	JPN/6001009	3[redacted]/M	40 BID	Continuing/ 1536	–
80 BID	JPN/6001003	3[redacted]/F	80 BID	Continuing/ 1991	–
150 BID	JPN/6001002	4[redacted]/M	150 BID →200 BID	Continuing/ 1913	–
120 QD	JPN/6001017	4[redacted]/F	120 QD	Continuing/ 1051	–
200 QD	JPN/6001005	4[redacted]/M	200 QD →120 QD →80 QD →40 QD →20 QD	Discontinued/ 862	Adverse event

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16 2.5-1, Listing 16.2.1-1, Listing 16.2.4-2

BID = 1 日 2 回，QD = 1 日 1 回

a) 休薬及び投与エラーは提示対象外とした。

b) 主要解析時点での投与状況及び最終投与日を示した。

3.3.1.2.4 MR 評価

CML-CP FAS 日本人 6 名のうち，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 名で，Week 24 までに 1 名，Week 48 までに 2 名，Week 96 までに 5 名全員が MMR を達成し，データカットオフ日以前の最終 MR 評価時点で 5 名全員が MMR 持続中であった。スクリーニング時に MMR であった 1 名（120 mg QD コホート）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（Table 3-33）。

Table 3-33 各被験者の MR（X2101 試験，CML-CP FAS，日本人）

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Patient ID	Age/ Sex	BCR-ABL1 ratio (% IS) at Scr.	MMR at each time point				First MMR achieved (study day)	Loss of MMR (study day)	Duration of MMR (Weeks)
				Week 24	Week 48	Week 72	Week 96			
20 BID	JPN/6001001	7[redacted]/F	11.3361	No	No	No	Yes	671	Continuing	204.57+
40 BID	JPN/6001009	3[redacted]/M	0.453884	No	No	No	Yes	672	Continuing	120.71+
80 BID	JPN/6001003	3[redacted]/F	0.128383	Yes	Yes	Yes	Yes	29	Continuing	272.00+
150 BID	JPN/6001002	4[redacted]/M	0.876784	No	No	No	Yes	672	Continuing	168.57+
120 QD	JPN/6001017	4[redacted]/F	0.006992	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	Continuing	NA+
200 QD	JPN/6001005	4[redacted]/M	0.165223	No	No*	Yes	Yes	225	Continuing	97.143

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16 2.6-1, Listing 16.2.4-2, Listing 16.2.5-1

+ = 主要解析時点で投与継続中

M = Male, F = Female, NA = not applicable, Scr. = Screening

BID = 1 日 2 回，QD = 1 日 1 回

First MMR achieved = 最初に MMR（BCR-ABL1 比率 ≤0.1% IS）を達成した日

Loss of MMR = MMR 達成以降に，BCR-ABL1 比率が 0.1% IS 超，かつ治験薬投与中の最低値の 5 倍以上に増加した日（MMR 喪失日）。次の検体測定で再度定義に合致した場合に確定した。ただし，医師判断，CML に関連する死亡，あるいは AP 又は BP への進行により治験薬の投与を中止した場合も MMR 喪失が確定したとみなした。

Continuing = 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 持続中

Duration of MMR = 最初に MMR を達成した日から，確定した MMR 喪失日までの期間。持続期間のイベントが発生していない被験者は，最後の PCR 検査日で打ち切りとした。スクリーニングで非 MMR の被験者を対象に算出した。

* BCR-ABL1 比率は Day 225（Week 32）が 0.091246% IS，Day 336（Week 48）が 0.110411% IS，Day 422（Week 60）が 0.082917% IS であった。Week 32 に MMR を達成し，Week 48 は非 MMR であったものの，Week 48 の BCR-ABL1 比率はそれ以前の最低値の 5 倍未満であり，MMR 喪失の定義に合致していない。

3.3.2 CML-AP（X2101 試験）

3.3.2.1 被験者の内訳

ABL001 単剤療法が投与された CML-AP は 15 名であり，コホート別では 40 mg BID 4 名，150 mg BID 3 名，160 mg BID 2 名，200 mg BID 4 名，120 mg QD 2 名であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.1-1，Listing 16.2.4-2）。

データカットオフ日時点で，2 名（いずれも 200 mg BID）が治験薬の投与を継続中であった。投与中止理由は，医師判断及び病勢進行が各 4 名，有効性の欠如が 3 名，有害事象及び被験者／後見人の判断が各 1 名であった（Table 6-3）。

ABL001 単剤療法が 1 回以上投与された CML-AP 15 名全員が FAS 及び SAF の対象となった（以下，CML-AP FAS 及び CML-AP SAF）（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.3-1）。

3.3.2.2 治験実施計画書からの逸脱

CML-AP FAS 15 名で，治験実施計画書の逸脱は 7 名に報告され，「併用禁止薬の使用」及び「その他の逸脱」が各 3 名，「選択・除外基準の抵触」が 1 名であった。

「その他の逸脱」のうち，COVID-19 パンデミックに関連する治験実施計画書の逸脱は 1 名（来院未実施及び実施医療機関以外での来院実施）に報告された（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.2-1）。

3.3.2.3 人口統計学的特性及びその他の特性

CML-AP FAS 15 名の年齢は 27～78 歳であり，65 歳以上は 4 名であった。性別は男性が 8 名であった。人種は白人が 10 名，アジア人が 4 名であった。ECOG PS は 2 が 1 名であり，その他の被験者は 0 又は 1 であった。

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はいなかった。スクリーニング時の CyR は，完全奏効（CCyR）が 1 名，部分奏効が 1 名，欠測が 1 名であった。スクリーニング時に，サンガー法又は NGS で BCR-ABL1 遺伝子変異が検出された被験者は，1 変異が 10 名，2 変異が 1 名であり，サンガー法で T315I 変異が検出された被験者は 9 名であった。

TKI による前治療薬数は 1 剤が 1 名，2 剤が 2 名，3 剤が 6 名，4 剤が 3 名，5 剤が 3 名であった（Table 6-1，Table 6-5，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2）。

3.3.2.4 曝露の程度

データカットオフ日時点で，CML-AP SAF 15 名での曝露期間の範囲は 1～1010 日であった。1 日用量の範囲は，増量，減量も含めて 80～400 mg/day であった（Table 6-3）。

3.3.2.5 MR 評価

CML-AP FAS 15 名のうち，スクリーニングで非 MMR かつ評価可能な RQ-PCR データを有した被験者は 14 名であり，このうちデータカットオフ日までに 200 mg BID コホートの 1 名（USA/5006005）が MMR を達成した。本被験者は Day 85 に MMR を達成し，データカットオフ

日前の最終 MR 評価時点（Day 1023）で MMR が持続中で，治験薬の投与も継続中であった（Table 6-5，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.6-1）。

3.3.2.6 CyR 評価

CML-AP FAS 15 名でのスクリーニング時の CyR は， CCyR が 1 名，部分奏効が 1 名，小奏効が 2 名，最小奏効が 3 名，非奏効が 7 名，欠測が 1 名であった。スクリーニング後の CyR の改善は 2 名に認められた。1 名（USA/5004015）は 200 mg BID コホートの被験者で，CyR はスクリーニングで小奏効，最終 CyR 評価時（Day 141）で部分奏効であった。1 名（USA/5006005）は主要解析までに MMR を達成した被験者で，CyR はスクリーニングで最小奏効であり，Day 141 に CCyR を達成した（Table 6-5）。

3.3.2.7 HR 評価

CML-AP FAS 15 名で，スクリーニング時は CHR が 3 名，非 CHR が 4 名であり，CHR 欠測 が 8 名であった。スクリーニング時に非 CHR であった 4 名中 3 名はいずれも Day 42 又は Day 43 に CHR を達成した。1 名（ITA/7001006）は 40 mg BID コホートの被験者で，Day 336 まで CHR であった。1 名（ITA/7001012）は 160 mg BID コホートの被験者で，Day 113 まで CHR であった。1 名（JPN/6001004）は 120 mg QD コホートの被験者で，Day 840 まで CHR であった（Table 6-5）。

3.3.3 CML-BP（X2101 試験）

3.3.3.1 被験者の内訳

ABL001 単剤療法が投与された CML-BP は 15 名であり，コホート別では 80 mg BID 5 名，160 mg BID 5 名，200 mg BID 2 名，280 mg BID 3 名であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.1-1，Listing 16.2.4-2）。

データカットオフ日時点で，いずれの被験者も治験薬の投与を中止していた。投与中止理由は病勢進行が 9 名，医師判断が 4 名，有害事象及び被験者／後見人の判断が各 1 名であった（Table 6-4）。

ABL001 単剤療法が 1 回以上投与された CML-BP 15 名全員が FAS 及び SAF の対象となった（以下，CML-BP FAS 及び CML-BP SAF）（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.3-1）。

3.3.3.2 治験実施計画書からの逸脱

CML-BP FAS 15 名で，治験実施計画書の逸脱は 3 名に報告され，「選択・除外基準の抵触」が 2 名，「治験薬に関する逸脱」，「その他の逸脱」が各 1 名であった。

「その他の逸脱」のうち，COVID-19 パンデミックに関連する治験実施計画書の逸脱はなかった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.2-1）。

3.3.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性

CML-BP FAS 15 名の年齢は 20～77 歳であり，65 歳以上は 3 名であった。性別は男性が 7 名であった。人種は白人が 9 名，アジア人が 3 名であった。ECOG PS は 2 が 3 名，不明が 1 名であり，その他の被験者は 0 又は 1 であった。

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はいなかった。スクリーニング時の CyR は，CCyR が 2 名，部分奏効が 2 名，欠測が 2 名であった。スクリーニング時に，サンガー法又は NGS で BCR-ABL1 遺伝子変異が検出された被験者は，1 変異が 7 名，2 変異が 2 名，4 変異が 1 名であり，サンガー法で T315I 変異が検出された被験者は 4 名であった。

TKI による前治療薬数は 2 剤が 2 名，3 剤が 5 名，4 剤が 7 名，5 剤が 1 名であった（Table 6-2, Table 6-6，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2）。

3.3.3.4 曝露の程度

データカットオフ日時点で，CML-BP SAF 15 名での曝露期間の範囲は 10～929 日であった。1 日用量の範囲は，増量，減量も含めて 40～560 mg/day であった（Table 6-4）。

3.3.3.5 MR 評価

CML-BP FAS 15 名のうち，スクリーニングで非 MMR かつ評価可能な RQ-PCR データを有した被験者は 14 名であり，このうちデータカットオフ日までに 280 mg BID コホートの 1 名（USA/5004019）が MMR を達成した。本被験者は Day 29 に MMR を達成し，Day 929 に MMR を喪失した（Table 6-6，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.6-1）。

3.3.3.6 CyR 評価

CML-BP FAS 15 名でのスクリーニング時の CyR は， CCyR が 2 名，部分奏効が 2 名，最小奏効が 3 名，非奏効 6 名，及び欠測が 2 名であった。いずれの被験者でもスクリーニング後に CyR の改善は認められなかった（Table 6-6）。

3.3.3.7 HR 評価

CML-BP FAS 15 名で，スクリーニング時は非 CHR が 13 名であり，CHR 欠測が 2 名であった。スクリーニング時に非 CHR であった 13 名中 3 名はいずれも Day 42 に CHR を達成した。1 名（USA/5001007）は 80 mg BID コホートの被験者で，Day 112 まで CHR であった。1 名（DEU/8001027）は 160 mg BID コホートの被験者であり，Day 42 の直後の検査日である Day 71 以降は非 CHR であった。1 名（JPN/6001011）は 160 mg BID コホートの被験者であり，Day 363 まで CHR であり，Day 454 で非 CHR，Day 513 及び Day 615 で再度 CHR となり，Day 703 以降は非 CHR であった（Table 6-6，5.3.5.2-1-Listing 16.2.6-3）。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用法・用量（案）

通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40 mg 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。

4.1 用法・用量の検討

4.1.1 非臨床試験結果による検討

野生型 BCR-ABL1 を発現させたヒト由来白血病細胞において，アシミニブは BCR-ABL1 依存的な細胞増殖を阻害し，IC50 は 1～30 nmol/L であった（4.2.1.1-3-RD-2019-00440）。野生型 BCR-ABL1 KCL-22 細胞を用いたマウス異種移植モデルにおいて，アシミニブを 7.5 mg/kg BID で 7 日間経口投与したとき，56%の腫瘍退縮が認められた。同じマウス異種移植モデルにアシミニブを 7.5 mg/kg で BID 投与したとき，80%超の pSTAT-5 阻害が認められ，平均血漿中濃度（非結合型）は 7.3 nmol/L であった。これを基に，ヒトにおける目標濃度（総濃度）は 121 ng/mL と推定された（4.2.1.1.7-RD-2013-50145）。この目標濃度は，野生型 KCL-22 細胞で認められた *in vitro* の有効性（IC50：約 3 nmol/L）と一致するものであった（4.2.1.1-3-RD-2019-00440）。PopPK モデルによる予測に基づくと，40 mg BID の用量では，ほぼすべての患者（88%）においてこの目標濃度を常に維持できると予測された（定常状態における Cmin の推定値：302 ng/mL，非結合型濃度として 18.1 nmol/L）（5.3.3.5-1-Population PK Report）。

4.1.2 臨床試験結果による検討

4.1.2.1 検討した用量の根拠

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。

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）。

4.1.2.2 推奨用量の根拠

A2301 試験で，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 40 mg BID を投与した際，主要評価項目である Week 24 の MMR 率は ABL001 群（25.48%）でボスチニブ群（13.16%）に比べて約 2 倍高かった（3.2.1.1.1 項）。主要解析時点で，割り付けられた治験薬の投与を中止した被験者の割合は ABL001 群で 37.6%，ボスチニブ群で 71.1%，曝露期間の中央値は ABL001 群で 43.36 週間，ボスチニブ群で 29.21 週間であった

（3.1.2.1 項，3.1.5.1 項）。A2301 試験で ABL001 40 mg BID の有効性及び安全性が示され，ABL001 群でボスチニブ群に比べて長く投与継続された。

4.2 用量に関するまとめ

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。X2101 試験の ABL001 単剤療法が投与された CML-CP 患者での有効性，安全性，及び PK データに基づき，A2301 試験の用量として 40 mg BID を選択した。A2301 試験の結果，2 剤以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者で ABL001 の強力な抗腫瘍効果と高い忍容性が認められ，ABL001 のベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。したがって，前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者での推奨用量は 40 mg BID とした。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

A2301 試験及び X2101 試験の CML-CP の MMR 持続期間から，ABL001 の効果の持続が示された。

5.1.1 A2301 試験

Day 30 解析で，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，ABL001 の効果の持続が示された。Kaplan-Meier 法で推定した MMR 持続率（95% CI）は，24 週時点で ABL001 群が 98.1%（87.6%，99.7%），ボスチニブ群が 100.0%（NE，NE）であり，48 週時点で ABL001 群が 96.1%（85.4%，99.0%），ボスチニブ群が 90.0%（47.3%，98.5%）であった（3.2.1.2.5 項）。曝露期間の中央値（範囲）は，ABL001 群［67.1（0.1～162.1）週間］でボスチニブ群［29.71（1.0～149.3）週間］に比べて長かった（3.1.5.1 項）。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 年であり，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［ハザード比（95% CI）0.4（0.3，0.6），$p < 0.0001$］（3.2.1.4 項）。

5.1.2 X2101 試験の CML-CP

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 MMR 持続率（95% CI）は，48 週時点が 96%（89.5%，100.0%），96 週時点が 93%（85.7%，100.0%）であった（3.2.2.1 項）。曝露期間の中央値（範囲）は 183.4（2～302）週間であった。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，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

（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。

5.2 有効性に関する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。

6 付録

Table 6-1 人口統計学的特性及びその他の特性（X2101 試験，CML-AP FAS）

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Patient ID	Age/ Sex/ Race	ECOG PS	BCR-ABL1 ratio (% IS) at screening	# prior TKI therapies	Last TKI therapy and reason for its discontinuation
40 BID	ITA/7001006	75/M/CA	0	58.8079	2	Dasatinib, Other (refractory and intolerant)
40 BID	SGP/9001008	40/F/AS	0	54.0772	3	Dasatinib, Disease progression
40 BID	USA/5002004	40/F/CA	2	65.6509	5	Bosutinib, Disease progression
40 BID	USA/5002006	62/F/CA	0	60.2161	4	Nilotinib, Disease progression
150 BID	DEU/8003003*	77/M/CA	1	61.0888	4	Ponatinib, Disease progression[a)]
150 BID	JPN/6001012**	6[redacted]/F/AS	1	–[d)]	5	Dasatinib, Other (insufficient effect) [b)]
150 BID	SGP/9001010*	54/M/AS	0	59.4566	3	Dasatinib, Other (lack of drug efficacy)
160 BID	ITA/7001012*	47/F/CA	0	50.914	3	Ponatinib, Other (refractory)
160 BID	USA/5003013*	27/M/CA	0	58.4621	4	Ponatinib, Disease progression
200 BID	FRA/2001030*+	28/M/OTH	0	4.14699	1	Nilotinib, Other (T315I mutation)
200 BID	FRA/2002005*	45/F/CA	0	62.8154	5	Ponatinib, Toxicity[c)]
200 BID	USA/5004015*	78/F/CA	1	37.7386	2	Ponatinib, Disease progression
200 BID	USA/5006005*+	43/M/CA	0	9.58077	3	Dasatinib, Disease progression
120 QD	JPN/6001004*	5[redacted]/M/AS	0	49.2281	3	Dasatinib, Other (insufficient efficacy)
120 QD	USA/5003010	56/M/CA	0	25.8229	3	Nilotinib, Other (inadequate response)

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-1, Listing 16.2.4-2, Listing 16.2.4-4, Listing 16.2.6-1, Listing 16.2.6-4

T315I mutation status at screening by Sanger sequencing assay: * = Yes, ** = Missing

+ = 主要解析のデータカットオフ日時点で投与継続中

M = Male, F = Female, AS = Asian, CA = Caucasian, OTH = Other

Prior TKI therapies: 他剤に切り替えた後に再度投与した薬剤は計 1 剤とカウントした。

a) 組入れ直前の治療はメルファランであった。

b) 組入れ直前の治療はシタラビンであった。

c) 組入れ直前の治療はヒドロキシウレアであった。

d) BCR-ABL1 比率のスクリーニング値はなく，初回測定値は Day 29 の 64.7156 であった。

Table 6-2 人口統計学的特性及びその他の特性（X2101 試験，CML-BP FAS）

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Patient ID	Age/ Sex/ Race	ECOG PS	BCR-ABL1 ratio (% IS) at screening	# prior TKI therapies	Last TKI therapy and reason for its discontinuation
80 BID	DEU/8001015	46/F/CA	1	46.0094	4	Ponatinib, Other (unsatisfactory therapeutic effect)
80 BID	ITA/7001009	37/F/OTH	0	51.4675	3	Nilotinib, Other (failure)
80 BID	KOR/3001023	20/M/AS	2	89.9162	4	Ponatinib, Toxicity [a)]
80 BID	USA/5001007	59/F/CA	0	59.7379	4	Bosutinib, Other (better suited for ABL001 trial)
80 BID	USA/5005011*	62/M/CA	2	72.2343	5	Ponatinib, Disease progression
160 BID	DEU/8001018*	23/M/CA	0	0.675103	3	Ponatinib, Disease progression
160 BID	DEU/8001027*	62/F/CA	1	46.6262	3	Ponatinib, Completed prescribed regimen [b)]
160 BID	DEU/8003002	75/M/CA	1	53.0188	4	Ponatinib, Other (start with ABL001 therapy)
160 BID	JPN/6001011	4[redacted]/M/AS	1	43.4172	4	Bosutinib, Other (insufficient effect)[a)]
160 BID	USA/5003015*	75/F/CA	0	54.9077	2	Ponatinib, Disease progression
200 BID	FRA/2001023	50/M/CA	2	52.8523	2	Dasatinib, Toxicity
200 BID	KOR/3001028	52/F/AS	0	52.7219	3	Dasatinib, Other (for systemic chemotherapy) [a)]
280 BID	DEU/8003008**	77/M/CA	–	68.4269[d)]	4	Ponatinib, Disease progression [c)]

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Patient ID	Age/ Sex/ Race	ECOG PS	BCR-ABL1 ratio (% IS) at screening	# prior TKI therapies	Last TKI therapy and reason for its discontinuation
280 BID	USA/5004019	52/F/BL	1	2.36447	3	Ponatinib, Toxicity
280 BID	USA/5005014	56/F/UK	1	53.5102	4	Dasatinib, Other (ABL001 study)

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-1, Listing 16.2.4-2, Listing 16.2.4-4, Listing 16.2.6-1, Listing 16.2.6-4

T315I mutation status at screening by Sanger sequencing assay: * = Yes, ** = Missing

M = Male, F = Female, AS = Asian, BL = Black, CA = Caucasian, OTH = Other, UK = Unknown

Prior TKI therapies: 他剤に切り替えた後に再度投与した薬剤は計 1 剤とカウントした。

a) 組入れ直前の治療はヒドロキシカルバミドであった。

b) 組入れ直前の治療はデキサメタゾンであった。

c) 組入れ直前の治療は ABL001 であった。

d) スクリーニングでの検査結果はないため，Day 8 の検査結果を示した。

Table 6-3 曝露状況（X2101 試験，CML-AP SAF）

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Patient ID	Age/ Sex/ Race	Changes in ABL001 dosage regimen prescribed (mg)[a)]	Dosing status/ Last day of dosing (Study day)[b)]	Reason for discontinuation
40 BID	ITA/7001006	75/M/CA	40 BID→80 BID	Discontinued/ 596	Lack of efficacy
40 BID	SGP/9001008	40/F/AS	40 BID→80 BID→150 BID→80 BID	Discontinued/ 589	Subject/guardian decision
40 BID	USA/5002004	40/F/CA	40 BID	Discontinued/ 1	Adverse event
40 BID	USA/5002006	62/F/CA	40 BID→80 BID	Discontinued/ 308	Lack of efficacy
150 BID	DEU/8003003*	77/M/CA	150 BID→160 BID→200 BID	Discontinued/ 119	Disease progression
150 BID	JPN/6001012**	6[redacted]/F/AS	150 BID	Discontinued/ 237	Physician decision
150 BID	SGP/9001010*	54/M/AS	150 BID→200 BID	Discontinued/ 114	Lack of efficacy
160 BID	ITA/7001012*	47/F/CA	160 BID→80 BID	Discontinued/ 662	Physician decision
160 BID	USA/5003013*	27/M/CA	160 BID	Discontinued/ 42	Disease progression
200 BID	FRA/2001030*+	28/M/OTH	200 BID	Continuing / 241	–
200 BID	FRA/2002005*	45/F/CA	200 BID	Discontinued/ 23	Physician decision
200 BID	USA/5004015*	78/F/CA	200 BID	Discontinued/ 158	Disease progression
200 BID	USA/5006005*+	43/M/CA	200 BID	Continuing / 1010	–
120 QD	JPN/6001004*	5[redacted]/M/AS	120 QD→200 QD→200 BID	Discontinued/ 840	Physician decision
120 QD	USA/5003010	56/M/CA	120 QD	Discontinued/ 104	Disease progression

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.5-1, Listing 16.2.1-1, Listing 16.2.4-2

T315I mutation status at screening by Sanger sequencing assay: * = Yes, ** = Missing

+ = 主要解析のデータカットオフ日時点で投与継続中

M = Male, F = Female, AS = Asian, CA = Caucasian, OTH = Other

a) 休薬及び投与エラーは提示対象外とした。

b) 主要解析のデータカットオフ日時点での投与状況及び最終投与日を示した。

Table 6-4 曝露状況（X2101 試験，CML-BP SAF）

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Patient ID	Age/ Sex/ Race	Changes in ABL001 dosage regimen prescribed (mg)[a)]	Dosing status/ Last day of dosing (Study day)[b)]	Reason for discontinuation
80 BID	DEU/8001015	46/F/CA	80 BID	Discontinued/ 78	Disease progression
80 BID	ITA/7001009	37/F/OTH	80 BID	Discontinued/ 62	Disease progression
80 BID	KOR/3001023	20/M/AS	80 BID→80 QD→80 BID→160 BID→200 BID	Discontinued/ 86	Disease progression
80 BID	USA/5001007	59/F/CA	80 BID→160 BID	Discontinued/ 122	Subject/guardian decision

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Patient ID	Age/ Sex/ Race	Changes in ABL001 dosage regimen prescribed (mg)[a)]	Dosing status/ Last day of dosing (Study day)[b)]	Reason for discontinuation
80 BID	USA/5005011*	62/M/CA	80 BID[c)]	Discontinued/ 18	Physician decision
160 BID	DEU/8001018*	23/M/CA	160 BID	Discontinued/ 10	Disease progression
160 BID	DEU/8001027*	62/F/CA	160 BID→160 QD	Discontinued/ 86	Disease progression
160 BID	DEU/8003002	75/M/CA	160 BID[d)]	Discontinued/ 78	Adverse event
160 BID	JPN/6001011	4[redacted]/M/AS	160 BID→160 QD→80 QD→80 BID→80 QD→ 80 BID→80 QD→40 BID →80 BID	Discontinued/ 929	Physician decision
160 BID	USA/5003015*	75/F/CA	160 BID→160 QD	Discontinued/ 36	Disease progression
200 BID	FRA/2001023	50/M/CA	200 BID→200 QD→200 BID	Discontinued/ 79	Physician decision
200 BID	KOR/3001028	52/F/AS	200 BID→200 QD	Discontinued/ 57	Disease progression
280 BID	DEU/8003008**	77/M/CA	280 BID	Discontinued/ 56	Disease progression
280 BID	USA/5004019	52/F/BL	280 BID→280 QD→280 BID→280 QD→280 BID	Discontinued/ 919	Disease progression
280 BID	USA/5005014	56/F/UK	280 BID	Discontinued/ 39	Physician decision

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.5-1, Listing 16.2.1-1, Listing 16.2.4-2

T315I mutation status at screening by Sanger sequencing assay: * = Yes, ** = Missing

M = Male, F = Female, AS = Asian, BL = Black, CA = Caucasian, OTH = Other, UK = Unknown

a) 休薬及び投与エラーは提示対象外とした。

b) 主要解析のデータカットオフ日時点での投与状況及び最終投与日を示した。

c) Subject/guardian decision により，Day 1-2 の Total daily dose は 80 mg であった。

d) Day 1-5 は投与エラーにより 150 mg BID が投与され，Day 6-22 は有害事象により休薬し，Day 23-24 は 150 mg BID が投与された。

Table 6-5 有効性の結果（X2101 試験，CML-AP FAS）

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Patient ID	Age/ Sex/ Race	BCR-ABL1 ratio (% IS)			CyR			CHR		
			Scr.	Post- Scr. Lowest (study day)	Last measure (study day)	Scr.	Post- Scr. Best (study day)	Last measure (study day)	Scr. CHR: Yes/No/ Missing	1st CHR achieved: study day	Last CHR before CHR No: study day
40 BID	ITA/7001006	75/M/CA	58.8079	1.55941 (169)	96.4405 (597)	Minimal	–	–	No	42	336
40 BID	SGP/9001008	40/F/AS	54.0772	36.193 (337)	51.5447 (504)	None	None (–)[c)]	None (170)	Missing	–[e)]	–[e)]
40 BID	USA/5002004	40/F/CA	65.6509	–	–	None	–	–	Missing	–[e)]	–[e)]
40 BID	USA/5002006	62/F/CA	60.2161	2.68565 (141)	22.1429 (309)	Minimal	–	–	Missing	–[e)]	–[e)]
150 BID	DEU/8003003*	77/M/CA	61.0888	54.6412 (29)	56.4493 (85)	None	–[b)]	None (64)	Missing	–	NA
150 BID	JPN/6001012**	6[redacted]/F/AS	–[g)]	35.8589 (142)	35.8589 (142)	Partial	–	Missing (209)	Yes	69[a)]	125
150 BID	SGP/9001010*	54/M/AS	59.4566	46.8336 (57)	58.1605 (115)	None	–[b)]	None (57)	Missing	–[e)]	–[e)]
160 BID	ITA/7001012*	47/F/CA	50.914	28.0159 (29)	42.2953 (673)	None	–	–	No	42	113
160 BID	USA/5003013*	27/M/CA	58.4621	53.822 (29)	53.822 (29)	None	–	–	No	–	NA
200 BID	FRA/2001030*+	28/M/ OTH	4.14699	0.243087 (228)	0.243087 (228)	Minor	–	–	Yes	NA	–[f)]
200 BID	FRA/2002005*	45/F/CA	62.8154	–	–	None	–	Missing (31)	Missing	42	–
200 BID	USA/5004015*	78/F/CA	37.7386	3.16308	27.3005	Minor	–[b)]	Partial	Missing	–[e)]	–[e)]

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Patient ID	Age/ Sex/ Race	BCR-ABL1 ratio (% IS)			CyR			CHR		
			Scr.	Post- Scr. Lowest (study day)	Last measure (study day)	Scr.	Post- Scr. Best (study day)	Last measure (study day)	Scr. CHR: Yes/No/ Missing	1st CHR achieved: study day	Last CHR before CHR No: study day
				(57)	(141)			(141)			
200 BID	USA/5006005*+	43/M/CA	9.58077	0.000558 (673)[d]	0.0007327 (1023)	Minimal	–[b]	Complete (141)	Missing	–[e]	–[e]
120 QD	JPN/6001004*	5[redacted]/M/AS	49.2281	2.01646 (142)	12.6082 (841)	Complete	–[b]	Minor (841)	No	43	840
120 QD	USA/5003010	56/M/CA	25.8229	21.7254 (57)	22.6249 (120)	Missing	–[b]	None (113)	Yes	NA	71

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.6-1, Listing 16.2.6-2, Listing 16.2.6-3, Listing 16.2.6-4, Listing 16.2-4-2

T315I mutation status at screening by Sanger sequencing assay: * = Yes, ** = Missing

+ = 主要解析のデータカットオフ日時点で投与継続中

M = Male, F = Female, AS = Asian, CA = Caucasian, OTH = Other

CHR = 血液学的完全奏効, CyR = 細胞遺伝学的奏効, NA = not applicable, Scr. = Screening

CyR はスクリーニング，Cycle 3～13（用量漸増パートでは Cycle 3，6，9，13，投与拡大パートでは Cycle 4，7，10，13）の Day 1，以降 3 Cycle ごとに評価した。ただし，細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）の達成以降，BCR-ABL1 比率の 1% IS 超への増加（CCyR 喪失に相当）又は CHR 喪失までは CyR の評価は不要とし，Cycle 13 終了後は臨床的に必要な場合に評価した。

a) スクリーニングで CHR であったが，Day 40 で非 CHR となり，Day 69 で CHR となった。

b) スクリーニング後に得られた CyR 評価は最終評価時点のみであった（Missing を除く）。

c) スクリーニング後に実施した CyR 評価はいずれも None であった。

d) Day 85 に MMR を達成した。

e) いずれの時点でも CHR は Missing であった。

f) スクリーニングから Day 203 まで CHR であり，最終評価時点（Day 287）で CHR は Missing であった。

g) BCR-ABL1 比率のスクリーニング値はなく，初回測定値は Day 29 の 64.7156 であった。

Table 6-6 有効性の結果（X2101 試験，CML-BP FAS）

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Patient ID	Age/ Sex/ Race	BCR-ABL1 ratio (% IS)			CyR			CHR		
			Scr.	Post- Scr. Lowest (study day)	Last measure (study day)	Scr.	Post- Scr. Best (study day)	Last measure (study day)	Scr. CHR: Yes/No/ Missing	1st CHR achieved: study day	Last CHR before CHR No: study day
80 BID	DEU/8001015	46/F/CA	46.0094	32.1035 (30)	57.9422 (65)	Minimal	–[b]	Minimal (65)	No	–	NA
80 BID	ITA/7001009	37/F/ OTH	51.4675	55.725 (29)	68.1244 (63)	None	–	–	No	–	NA
80 BID	KOR/3001023	20/M/AS	89.9162	58.1254 (87)	58.1254 (87)	None	–	–	No	–	NA
80 BID	USA/5001007	59/F/CA	59.7379	21.4135 (29)	34.724 (57)	Missing	–	–	No	42	112
80 BID	USA/5005011*	62/M/CA	72.2343	84.571 (30)	84.571 (30)	None	–	–	No	–	NA
160 BID	DEU/8001018*	23/M/CA	0.675103	–	–	Complete	–	–	No	–	NA
160 BID	DEU/8001027*	62/F/CA	46.6262	0.757131 (57)	48.4844 (88)	Partial	–[b]	Partial (88)	No	42	42
160 BID	DEU/8003002	75/M/CA	53.0188	44.9836 (64)	44.9836 (64)	None	–[b]	Missing (64)	No	–	NA
160 BID	JPN/6001011	4[redacted]/M/AS	43.4172	15.5855 (29)	76.3556 (930)	Complete	–	–	No	42	615[c]
160 BID	USA/5003015*	75/F/CA	54.9077	54.2341 (29)	65.18 (36)	Minimal	–[b]	Minimal (36)	No	–	NA
200 BID	FRA/2001023	50/M/CA	52.8523	–	–	None	–	–	No	–	NA

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Patient ID	Age/ Sex/ Race	BCR-ABL1 ratio (% IS)			CyR			CHR		
			Scr.	Post- Scr. Lowest (study day)	Last measure (study day)	Scr.	Post- Scr. Best (study day)	Last measure (study day)	Scr. CHR: Yes/No/ Missing	1st CHR achieved: study day	Last CHR before CHR No: study day
200 BID	KOR/3001028	52/F/AS	52.7219	54.7315 (29)	59.0834 (57)	Minimal	–	–	No	–	NA
280 BID	DEU/8003008**	77/M/CA	68.4269[a)]	–	–	Missing	–	–	Missing	–	NA
280 BID	USA/5004019	52/F/BL	2.36447	0.000707 (141)	0.152688 (929)	Partial	–	–	Missing	–[d)]	–[d)]
280 BID	USA/5005014	56/F/UK	53.5102	45.4589 (29)	53.2484 (42)	None	–[b)]	None (28)	No	–	NA

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.6-1, Listing 16.2.6-2, Listing 16.2.6-3, Listing 16.2.6-4, Listing 16.2-4-2

T315I mutation status at screening by Sanger sequencing assay: * = Yes, ** = Missing

M = Male, F = Female, AS = Asian, BL = Black, CA = Caucasian, OTH = Other, UK = Unknown

CHR = 血液学的完全奏効, CyR = 細胞遺伝学的奏効, NA = not applicable, Scr. = Screening

CyR はスクリーニング，Cycle 3～13（用量漸増パートでは Cycle 3，6，9，13，投与拡大パートでは Cycle 4，7，10，13）の Day 1，以降 3 Cycle ごとに評価した。ただし，細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）の達成以降，BCR-ABL1 比率の 1% IS 超への増加（CCyR 喪失に相当）又は CHR 喪失までは CyR の評価は不要とし，Cycle 13 終了後は臨床的に必要な場合に評価した。

a) スクリーニングでの検査結果はないため，Day 8 の検査結果を示した。

b) スクリーニング後に得られた CyR 評価は最終評価時点のみであった。

c) CHR は Day 42 以降 Day 363 まで Yes，Day 454 で No，Day 531 及び Day 615 で再度 Yes，Day 703 以降 No であった。

d) いずれの時点でも CHR は Missing であった。

2.7.4 臨床的安全性

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 6
略号一覧 7
1 医薬品への曝露 11
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 11
1.1.2 安全性の評価方法 17
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 19
1.1.4 安全性の解析方法 20
1.1.5 安全性データの提示 25
1.2 全般的な曝露状況 26
1.2.1 被験者の内訳 26
1.2.2 総合的な曝露の程度 28
1.2.3 用量調節及び休薬 31
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 32
1.3.1 人口統計学的特性 32
1.3.2 前治療 34
2 有害事象 35
2.1 有害事象の解析 35
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 36
2.1.2 死亡 50
2.1.3 重篤な有害事象 53
2.1.4 その他の重要な有害事象 55
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 59
2.2 個別有害事象の文章による説明 104
3 臨床検査値の評価 104
3.1 血液学的検査 105
3.2 血液生化学的検査 106
3.2.1 肝機能検査値異常 108
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 111
4.1 バイタルサイン 111
4.2 心電図 112
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 115
5.1 内因性要因 115

5.1.1 年齢 115
5.1.2 性別 121
5.1.3 人種 122
5.1.4 ベースラインの腎機能障害の重症度 124
5.2 特別な患者集団 129
5.2.1 腎機能障害患者 129
5.2.2 肝機能障害患者 129
5.3 薬物相互作用 129
5.4 妊娠及び授乳時の使用 130
5.5 過量投与 131
5.6 薬物乱用 131
5.7 離脱症状及び反跳現象 131
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 131
5.9 日本人部分集団 131
5.9.1 日本人部分集団：A2301 試験 132
5.10 CML-AP/BP 患者 137
5.10.1 CML-AP 137
5.10.2 CML-BP 139
5.11 Day 30 解析での安全性 140
5.11.1 全体集団 141
5.11.2 日本人部分集団：A2301 試験 148
6 市販後データ 148
7 付録 149

表一覧

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧 11
Table 1-2 評価資料とした臨床試験（臨床薬試験以外）の概略 12
Table 1-3 ABL001 及びボスチニブの用法・用量 14
Table 1-4 安全性に関するその他の情報源の要約 17
Table 1-5 臨床検査項目一覧 19
Table 1-6 安全性データを併合した試験 20
Table 1-7 集計対象とした投与群又はコホート（併合データ，SAF） 20
Table 1-8 注目すべき有害事象の定義 22
Table 1-9 注目すべき肝機能検査値異常の基準 23
Table 1-10 注目すべきバイタルサイン異常の基準 24
Table 1-11 注目すべき心電図異常の基準 24

Table 1-12 本書に提示した安全性データの一覧.....25
Table 1-13 被験者の内訳（A2301 試験，FAS）.....27
Table 1-14 被験者の内訳（X2101 試験 Arm 1，CML CP/AP，FAS）.....28
Table 1-15 曝露期間（A2301 試験，併合データ，SAF）.....29
Table 1-16 用量強度（A2301 試験，SAF）.....30
Table 1-17 用量強度（X2101 試験 Arm 1，CML-CP/AP，SAF）.....31
Table 1-18 人口統計学的特性（A2301 試験，併合データ，SAF）.....33
Table 2-1 有害事象の概要（A2301 試験，併合データ，SAF）.....35
Table 2-2 有害事象の概要：EAIR（A2301 試験，併合データ，SAF）.....36
Table 2-3 SOC 別の有害事象発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）.....37
Table 2-4 PT 別の有害事象発現率：A2301 試験のいずれかの群又は併合のいずれかの All grades で 5.0%以上（A2301 試験，併合データ，SAF）.....40
Table 2-5 PT 別の曝露期間で調整した有害事象発現率：併合 B の All grades で EAIR 4.0 以上（A2301 試験，併合データ，SAF）.....42
Table 2-6 PT 別の副作用発現率：A2301 試験のいずれかの群又は併合のいずれかの All grades で 5.0%以上（A2301 試験，併合データ，SAF）.....45
Table 2-7 治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡（A2301 試験，併合データ，SAF）.....51
Table 2-8 治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内の主要死因が病勢進行以外の死亡の叙述（A2301 試験，併合データ，SAF）.....51
Table 2-9 重篤な有害事象発現率：A2301 試験のいずれかの群の All grades で 0.5%以上又は併合のいずれかの All grades で 1.0%以上（A2301 試験，併合データ，SAF）.....54
Table 2-10 治験薬の投与中止に至った有害事象発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）.....57
Table 2-11 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象発現率：いずれかの群の All grades で 2 名以上に発現（A2301 試験，SAF）.....58
Table 2-12 注目すべき有害事象の要約（A2301 試験，併合データ，SAF）.....61
Table 2-13 骨髄抑制に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）.....63
Table 2-14 膵毒性に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）.....70
Table 2-15 過敏症に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）.....74
Table 2-16 肝毒性に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）.....79
Table 2-17 B 型肝炎ウイルス再活性化に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）.....82
Table 2-18 生殖毒性に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）.....83
Table 2-19 消化管毒性に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）.....85
Table 2-20 QT 延長に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）.....89
Table 2-21 光毒性に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）.....91

Table 2-22 心不全（臨床イベント）に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF） 94
Table 2-23 浮腫及び滞留貯留に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF） 96
Table 2-24 虚血性心疾患及び虚血性中枢神経系障害に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF） 99
Table 2-25 出血に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF） 102
Table 3-1 新たに発現又は悪化した血液学的検査値異常を発現した被験者の割合（A2301 試験，併合データ，SAF） 105
Table 3-2 新たに発現又は悪化した血液生化学的検査値異常を発現した被験者の割合（A2301 試験，併合データ，SAF） 107
Table 3-3 注目すべき肝機能検査値異常に該当した被験者の割合（A2301 試験，SAF） 109
Table 3-4 注目すべき肝機能検査値異常に該当した被験者の割合（X2101 試験 Arm 1，CML-CP/AP，SAF） 110
Table 4-1 注目すべきバイタルサインの異常に該当した被験者の割合（A2301 試験，SAF） 111
Table 4-2 注目すべきバイタルサインの異常に該当した被験者の割合（X2101 試験 Arm 1，CML-CP/AP，SAF） 112
Table 4-3 注目すべき心電図異常に該当した被験者の割合（A2301 試験，SAF） ...112
Table 4-4 注目すべき心電図異常に該当した被験者の割合（X2101 試験 Arm 1，CML-CP/AP，SAF） 113
Table 5-1 有害事象の概要：年齢別（A2301 試験，併合データ，SAF） 118
Table 5-2 年齢別の PT 別有害事象発現率：いずれかの群又は併合の 18 歳以上 65 歳未満又は 65 歳以上の部分集団で 10.0%以上（A2301 試験，併合データ，SAF） 119
Table 5-3 有害事象の概要：性別（A2301 試験，併合データ，SAF） 121
Table 5-4 有害事象の概要：人種別（A2301 試験，併合データ，SAF） 123
Table 5-5 有害事象の概要：ベースラインの腎機能障害の重症度別（A2301 試験，併合データ，SAF） 126
Table 5-6 ベースラインの腎機能障害の重症度別の PT 別有害事象発現率：いずれかの群又は併合の正常又は軽度腎機能障害の部分集団で 10.0%以上（A2301 試験，併合データ，SAF） 127
Table 5-7 PT 別の有害事象発現率：いずれかの群の All grades で 2 名以上（A2301 試験，SAF，日本人） 133
Table 5-8 注目すべき有害事象の要約（A2301 試験，SAF，日本人） 135
Table 5-9 注目すべき心電図異常に該当した被験者の割合（A2301 試験，SAF，日本人） 136
Table 5-10 曝露状況（X2101 試験 Arm 1，CML-AP，SAF） 137
Table 5-11 曝露状況（X2101 試験 Arm 1，CML-BP，SAF） 139

Table 5-12 主要死因が病勢進行以外の死亡の叙述（併合データ，Day 30 解析，SAF） 145
Table 7-1 ABL001 及びボスチニブの減量，休薬及び再開の基準（A2301 試験） ...149
Table 7-2 ABL001 の用量調節の基準（X2101 試験） 154
Table 7-3 有害事象の概要：主要解析と Day 30 解析の比較（A2301 試験，SAF） 155
Table 7-4 有害事象の概要：主要解析と Day 30 解析の比較（併合データ，SAF） 155
Table 7-5 注目すべき有害事象の要約：Day 30 解析（A2301 試験，併合データ，SAF） 155

図一覧

Figure 1-1 試験デザイン....14
Figure 1-2 試験デザイン....16
Figure 2-1 発現時期別の有害事象発現率（A2301 試験，SAF） 47
Figure 2-2 発現時期別の有害事象発現率（併合 B，SAF） 49
Figure 2-3 骨髄抑制に関連する事象の Cum IP（A2301 試験，SAF） 65
Figure 2-4 過敏症に関連する事象の Cum IP（A2301 試験，SAF） 77
Figure 2-5 肝毒性に関連する事象の Cum IP（A2301 試験，SAF） 81
Figure 2-6 消化管毒性に関連する事象の Cum IP（A2301 試験，SAF） 88

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

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
CHR	complete hematological response	血液学的完全奏効
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

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
HR	hematological response	血液学的奏効
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

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
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

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病（CML）患者に対するアシミニブ塩酸塩（以下，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。本承認申請時点で，A2301 試験及び X2101 試験は進行中である。上記 2 試験以外に，健康被験者又は特別な患者集団を対象とした臨床薬理試験 5 試験（A1101 試験，A2103 試験，A2105 試験，A2106 試験，A2107 試験）の結果も評価した。

臨床的安全性（本書）では，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（1.1.3.2 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）の主要解析のデータカットオフ日までに得られたデータに基づく結果を主に示す。加えて，米国の Day 30 update report 用に実施した評価資料（A2301 試験，X2101 試験）の Day 30 解析のデータカットオフ日までに得られたデータに基づく結果を 5.11 項に示す。また，A2301 試験の日本人部分集団の結果を 5.9 項，X2101 試験の CML-CP 以外の病期（CML-AP/BP）別の結果を 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。

安全性評価に使用した臨床試験一覧を Table 1-1 に示す。安全性評価に使用した 7 試験の試験別の結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部に添付した総括報告書に示す。

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧

	資料区分	国内/外国，相	対象	試験番号
臨床試験	評価資料	国際共同第 III 相	CML-CP	A2301
		国際共同第 I 相	CML-CP，CML-AP，CML-BP，Ph+ ALL	X2101 [1)]
臨床薬理試験	評価資料	国内第 I 相	健康被験者	A1101
		外国第 I 相	健康被験者	A2106，A2107
		外国第 I 相	特別な患者集団	A2103（肝機能障害患者），A2105（腎機能障害患者）

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，Ph+ ALL = フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
1) 対象患者と治療法により定義した 5 Arms で構成された。対象は Arm 1～4 が CML-CP/AP 患者，Arm 5 が CML-BP 又は Ph＋ ALL 患者とし，治療法は Arm 1 及び 5 では単剤療法，Arm 2～4 では併用療法を検討した（1.1.1.1.2 項）。

1.1.1.1 評価資料の概略

安全性の評価資料とした臨床薬理試験以外の臨床試験の概略を Table 1-2 に示し，A2301 試験，X2101 試験の順に試験デザインの概略を示す。臨床薬理試験 5 試験は，健康被験者を対象に薬物相互作用を検討した 3 試験（A1101 試験，A2106 試験，A2107 試験），特別な患者集団を対象とした A2103 試験（肝機能障害患者）及び A2105 試験（腎機能障害患者）であり，本書では安全性データを一部要約した。これら 5 試験の詳細は，「2.7.2 臨床薬理試験」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

Table 1-2 評価資料とした臨床試験（臨床薬試験以外）の概略

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	安全性解析対象(名)[a]
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 ボスチニブ/500 mg QD/経口	固定せず[b]	ABL001 156 名 [13 名] ボスチニブ 76 名 [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： ・CML-CP 185 名[6 名] ・CML-AP 15 名[2 名] Arm 5： ・CML-BP/ Ph+ ALL 43 名 [5 名] ・CML-BP 15 名 [1 名]

*開始用法・用量，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。

1.1.1.1.1 国際共同第 III 相試験：A2301 試験

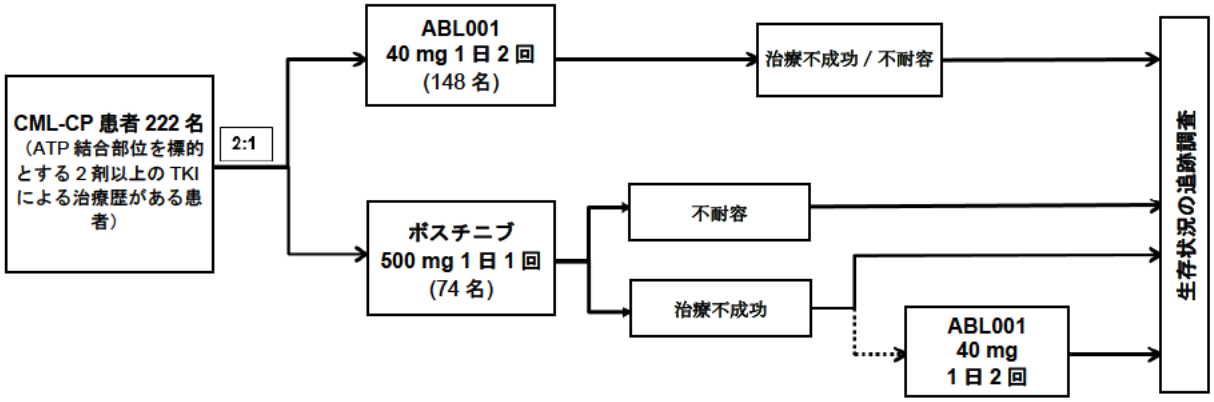
A2301 試験は，2 剤以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象に，Week 24 の分子遺伝学的大奏効（MMR）率を指標として ABL001 の有効性をボスチニブと比較することを目的とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，国際共同第 III 相試験である（Figure 1-1）。

スクリーニングで適格と判断された被験者（目標 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 上の細胞遺伝学的奏効状態［細胞遺伝学的大奏効，非細胞遺伝学的大奏効］とした。被験者は規定（Table 1-3）に従い用量調節が可能であり，治療不成功（ELN ガイドライン 2013，2.7.3-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（データカットオフ日：2020 年 5 月 25 日）で実施した。また，米国の Day 30 update report 用に Day 30 解析（データカットオフ日：2021 年 1 月 6 日）を実施した。このほか，Week 96 解析をランダム化した全被験者が 96 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，投与期間終了時解析は本試験の投与期間最終日から 30 日後時点で，OS 及び PFS の追加解析は最後にランダム化された被験者の初回投与から 5 年後時点でそれぞれ実施予定である。治験実施計画書の主な変更を 2.7.3-1.1.1.1 項に示す。

Figure 1-1　試験デザイン



Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Figure 9-1

Table 1-3　ABL001 及びボスチニブの用法・用量

	ABL001	ボスチニブ
用法	空腹時，1 日 2 回投与	食後，1 日 1 回投与
開始用量 a)	40 mg（40 mg 錠 × 1）	500 mg（500 mg 錠 × 1）
減量 1	20 mg（20 mg 錠 × 1）	400 mg（100 mg 錠 × 4）
減量 2	–	300 mg（100 mg 錠 × 3）
増量	–	600 mg（500 mg 錠 × 1 + 100 mg 錠 × 1） b)

a) 1 回用量

b) 500 mg QD を投与中で Grade 3 以上の有害事象の発現がなく，かつ Week 8 までに血液学的完全奏効が未達，又は Week 12 までに細胞遺伝学的完全奏効が未達の被験者に対して，増量を検討した。

ABL001 及びボスチニブの減量，休薬及び再開の基準は Table 7-1 に示した。

1.1.1.1.2 国際共同第 I 相試験：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最大耐量（MTD）及び拡大パートの推奨用量（RDE）を決定するとともに，安全性，忍容性，薬物動態（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（Figure 1-2）。

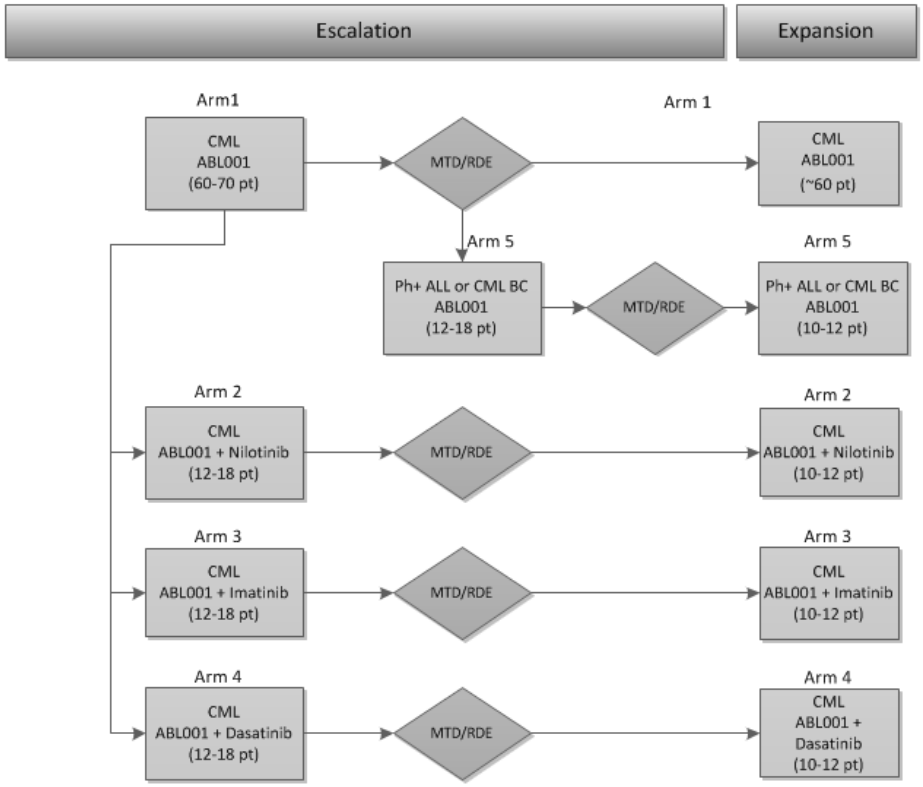
いずれの Arm も，用量漸増パート及び拡大パートで構成された。用量漸増パートでは，過量投与制御を伴う用量漸増原則（EWOC）に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデル（BLRM）

で推定した Cycle 1（28 日間）の用量制限毒性（DLT）発現率（主要評価項目）の確率分布に加えて，安全性，PK，PD データ等を総合的に評価の上漸増し，MTD 及び RDE を決定した。なお，CML 患者での最初の用量漸増パートの第 1 コホートでは，開始用量 10 mg BID を投与した。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。CML 患者は Cycle 2，Ph＋ALL 患者は Cycle 1 の完了後，割り付けられた用量からの増量を可能としたが，増量前に治験薬と関連ありと判断された CTCAE grade 2 以上の非血液学的毒性の発現がないこと，及び増量後の用量は用量漸増会議での評価が完了し，かつ BLRM で推定した MTD を超えないことを条件とした。また，治験実施計画書で規定した毒性が認められた被験者に対し，ABL001 の用量調節を可能とした（ABL001 の用量調節基準を Table 7-2 に示す）。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（データカットオフ日：2020 年 4 月 2 日），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（データカットオフ日：2021 年 1 月 6 日）を実施した。治験実施計画書の主な変更を 2.7.3-1.1.1.2 項に示す。

Figure 1-2 試験デザイン



Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Figure 9-1

Escalation = 用量漸増パート，Expansion = 拡大パート

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，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 患者を対象とした。

1.1.1.1.3 COVID-19 の影響

世界保健機関（WHO）は，COVID-19 の大流行をパンデミックとして 2020 年 3 月 11 日に発表した。評価資料 2 試験（A2301 試験，X2101 試験）では，被験者の安全性及び健康を確保し，データの完全性及び治験実施計画書の遵守を確保するため，治験実施手順を変更した（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。変更には以下が含まれる。各試験の COVID-19 パンデミックに関連する治験実施計画書からの逸脱の内容を 2.7.3-3.1.3 項に，詳細を第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示す。

- 実施医療機関以外での来院実施（例：実施医療機関の治験スタッフとの電話又はビデオによる相談），実施医療機関の治験スタッフによる被験者の自宅訪問（可能な場合），又は地域の施設で評価の一部を実施（例：臨床検査，ECG 等の安全性評価），自宅への治験薬配送を可能にする。
- COVID-19 パンデミックが実施医療機関及び関連地域に及ぼす影響を考慮し，必要に応じて，実施医療機関でのモニタリングに代わりリモートモニタリングを実施する。重要な評価時点及び手順のモニタリングは，モニタリング計画に従い，また COVID-19 パンデミック状

況下での原資料の検証（方法，場所，時期）について国別の対応を追加で示した治験依頼者の社内ガイダンスに基づき実施する。

1.1.1.2 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を Table 1-4 に示す。

Table 1-4 安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	添付資料番号
EU RMP version 1.0	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1.11.2
QT/QTc and ECG assessment report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5.3.5.3-1

1.1.2 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を示す。

1.1.2.1 安全性の評価項目

本書で評価した安全性評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図とした。

1.1.2.1.1 有害事象

有害事象の定義

有害事象は，「治験参加に関する同意取得後に被験者に生じたあらゆる望ましくない徴候，症状，又は医療上の状態の発現又は悪化」と定義し，治験薬の使用と事象との時間的関係又は因果関係の有無を問わない。また，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を伴った場合，臨床的に重要と考えられる場合，治療を必要とした場合，又は治験薬投与の変更を要した場合にのみ有害事象とした。ただし，原疾患の進行又は悪化（死亡を含む）は，有害事象として取り扱わないこととした。

有害事象の収集方法

治験担当医師は，同意説明文書への署名後のスクリーニング期間中及び試験期間中の各来院時に，被験者に対する誘導的でない質問，被験者の自発的な報告，診察，及び各種検査（臨床検査，バイタルサイン，心電図等）により有害事象の有無を調査した。

有害事象の判定基準

1）重症度

有害事象の重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版に基づき評価した。該当する有害事象が NCI-CTCAE に掲載されていない場合，A2301 試験では「Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす，及び Grade 5：死亡」の 5 段階で評価した。X2101 試験では上記 Grade 1～4 を使用し，「Grade 5：死亡」は使用せず，死亡情報は有害事象とは別に収集した。

2）治験薬との関連

有害事象が治験薬に関連しているという合理的な可能性の「有」，「無」の 2 段階で判定し，「有」と判定された有害事象を副作用とした。

3）重篤性

以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

1. 死亡又は生命を脅かすもの
2. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
3. 先天異常・先天的欠損症を来すもの
4. 医学的に重要なもの，すなわち被験者を危険にさらすか，又は上記 1～3 のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの
5. 入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし次の場合を除く：
   - 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって，状態の悪化を伴わない場合
   - 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画された治療のための入院であって，同意取得以降に悪化していない場合
   - 社会的事由及び介護者の一時休息のための入院であって，全身状態の悪化を伴わない場合

上記の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する緊急外来での治療で，入院に至らない場合は，重篤な有害事象とはみなさなかった。

使用した有害事象の辞書

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（1.1.3.2 項）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 で再コーティングした。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。

重要な有害事象

「治験薬の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」（A2301 試験のみ），及び「治療を要した有害事象」（A2301 試験のみ）をその他の重要な有害事象として定義した。

1.1.2.1.2 臨床検査値

本書で評価した臨床検査項目を Table 1-5 に示す。いずれの項目も原則，A2301 試験は中央検査機関で，X2101 試験は実施医療機関で分析した。臨床検査値は，NCI-CTCAE 第 4.03 版の重症度分類に基づき分類した。Grade 1 未満の場合はすべて Grade 0 と判定し，Grade 5 は使用しなかった。NCI-CTCAE 第 4.03 版にない検査項目は，基準範囲に基づき低値，正常値，高値に分類した。

Table 1-5 臨床検査項目一覧

検査区分	検査項目
血液学的検査	ヘモグロビン，血小板数，白血球数，白血球分画
血液生化学的検査	アルブミン，ALP，ALT，AST，カルシウム，カリウム，ナトリウム，マグネシウム，リン（無機リン），クレアチニン，ビリルビン，コレステロール，トリグリセリド，BUN 又は尿素，尿酸，アミラーゼ，リパーゼ，グルコース [a]，HbA1c [a]
凝固検査	プロトロンビン時間-国際標準化比

a) A2301 試験のみ

1.1.2.1.3 バイタルサイン

体重，体温，脈拍，血圧を評価した。

1.1.2.1.4 心電図

12 誘導心電図を評価した。試験依頼者から独立した中央測定機関で心電図の異常所見の有無を評価した。

1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

1.1.3.1 安全性解析対象集団

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。

1.1.3.2 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 Arm 1 の安全性データを併合した。A2301 試験［主要解析：ABL001 群 156 名，曝露期間（中央値）43.36 週］に X2101 試験 Arm 1 の安全性データ［主要解析：SAF 200 名，曝露期間（中央値）124.6 週］を併合することで，より長い曝露期間での安全性評価が可能となる。

本書では，2 種類（併合 A，併合 B）の併合解析を実施した（Table 1-6，Table 1-7）。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（1.1.1.1.2 項，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2）。

Table 1-6　　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

Table 1-7　　集計対象とした投与群又はコホート（併合データ，SAF）

	試験	対象	N	ABL001 単剤療法									
				10 mg BID	20 mg BID	40 mg BID	80 mg BID	150 mg BID	160 mg BID	200 mg BID	80 mg QD	120 mg QD	200 mg QD
併合 A	A2301 ABL 群 ＋ X2101 Arm 1	ABL 40 mg BID 単剤療法が投与された CML-CP	187[14]	—	—	187[14]	—	—	—	—	—	—	—
併合 B		用法・用量を問わず ABL 単剤療法が投与された CML-CP/AP	356[21]	1	14[1]	191[14]	12[1]	13[2]	11	62	18	22[2]	12[1]
併合データの内訳：													
A2301	ABL	CML-CP	156[13]	—	—	156[13]	—	—	—	—	—	—	—
X2101	Arm 1	CML-CP	185[6]	1	14[1]	31[1]	12[1]	10[1]	9	58	18	20[1]	12[1]
	Arm 1	CML-AP	15[2]	0	0	4	0	3[1]	2	4	0	2[1]	0

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 10-4，Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.1j，5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.1-1.1.1.1，Listing 16.2.4-2

ABL＝ABL001，—＝該当なし

[　] 内は日本人の被験者数。

1.1.4　　安全性の解析方法

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を示す。X2101 試験の解析方法は第 5 部に添付した総括報告書に示す。

A2301 試験では，ボスチニブで治療不成功と判定された被験者に対し，ABL001 投与への切替えを可能とした（1.1.1.1.1 項）。本書では，ABL001 の安全性をボスチニブと比較するために，

ボスチニブから ABL001 投与へ切り替えた被験者では，ランダム化後のボスチニブの初回投与日から，最終投与後 30 日又は切り替えた ABL001 の初回投与日の前日のいずれか早い方までに得られたデータを解析に用いた。ABL001 投与に切替え後の安全性データは，第 5 部に添付した総括報告書に示す。

被験者の内訳（1.2.1 項，5.11.1.1.1 項）は，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，併合解析は行わなかった。また，第 I 相用量漸増試験である 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（1.1.1.1 項，1.1.1.2 項）。試験間で用量調節の方法が異なるため，用量強度（1.2.2.2 項，5.11.1.1.2 項），用量調節（1.2.3 項，5.11.1.1.2 項），治験薬の休薬又は減量を要した有害事象（2.1.4.2 項，5.11.1.2 項），及び治療を要した有害事象（2.1.4.3 項，5.11.1.2 項）では，併合解析は行わなかった。

1.1.4.1 有害事象

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 で 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。有害事象の重症度は，X2101 試験では「Grade 5：死亡」を用いていないが（1.1.2.1 項），併合解析に際しては「転帰：死亡」の有害事象の重症度は Grade 5 に読替えて集計した。発現時期別の集計では，各評価期間で新たに事象（PT）を発現した被験者の割合を算出し，評価対象被験者数は各評価期間の開始時に治験薬を投与していた被験者数とした。一つの評価期間で同一の有害事象（PT）を複数回発現した被験者は当該評価期間で 1 名とカウントした。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。なお，ABL001 による有害事象（以下，ADR）の候補を特定し，特定した ADR を Day 30 解析データに基づき集計した。その詳細を 5.11.1.6 項に示す。

器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別又は症候群別有害事象の解析（2.1.5 項）では，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有害事象を，注目すべき有害事象（AESI）として，MedDRA 標準検索式（SMQ）等を用いて関連する用語を定義した（Table 1-8）。

Table 1-8 注目すべき有害事象の定義

注目すべき有害事象	特定／潜在的 a)	定義
消化管毒性	—	消化管の非特異的症状および処置 (SMQ) (narrow)
骨髄抑制	特定	骨髄抑制は，a.～d.の合計
a. 骨髄抑制 (血小板減少症)		a. 造血障害による血小板減少症 (SMQ) (narrow)
b. 骨髄抑制 (白血球減少症)		b. 造血障害による白血球減少症 (SMQ) (narrow)
c. 骨髄抑制 (赤血球減少症)		c. 造血障害による赤血球減少症 (SMQ) (broad)
d. 骨髄抑制 (2 系統以上の血球減少症)		d. 造血障害による 2 種以上の血球減少症 (SMQ) (narrow)
膵毒性	特定	膵炎 (臨床検査用語を含む) (CMQ) (broad)
膵毒性 (臨床イベント)	—	急性膵炎 (SMQ) (narrow)
過敏症	—	過敏症 (SMQ) (narrow)
B 型肝炎ウイルス再活性化	潜在的	B 型肝炎ウイルス再活性化 (CMQ)
生殖毒性	潜在的	妊娠 (NMQ)
肝毒性	潜在的	肝臓関連臨床検査，徴候および症状 (SMQ) (broad) 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (SMQ) (broad) 非感染性肝炎 (SMQ) (broad) 肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害 (SMQ) (broad)
肝毒性 (臨床イベント)	—	非感染性肝炎 (SMQ) (broad) 肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害 (SMQ) (broad)
光毒性	—	光線過敏反応 (NMQ)
QT 延長	特定	トルサード ド ポアント／QT 延長 (SMQ) (broad)
心不全 (臨床イベント)	—	心不全 (SMQ) (narrow)
浮腫及び体液貯留	—	血行動態的浮腫，蓄水および体液過負荷 (SMQ)
虚血性心疾患及び虚血性中枢神経系障害	—	虚血性心疾患 (SMQ) (broad) 虚血性中枢神経系血管障害 (SMQ)
出血	—	出血 (SMQ) (narrow)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Listing-1，5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Listing-1，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-3

CMQ = customised MedDRA queries，NMQ = Novartis MedDRA queries，SMQ = standardised MedDRA queries

a) EU RMP version 1.0（Table 1-4）で特定されている重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを示す。

AESI 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。また，A2301 試験のいずれかの群で，Cum IP が 15%以上の AESI に対しては，累積発現割合の推移図を作成した。

1.1.4.2 臨床検査値

臨床検査は，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 CTCAE 第 4.03 版の Grade 判定基準に基づき，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常を示した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（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では併合解析を行わず，試験ごと（A2301 試験，X2101 試験）に評価した。

Table 1-9 注目すべき肝機能検査値異常の基準

項目	Worst post-baseline values irrespective of baseline status
ALT or AST	> 3 × ULN，> 5 × ULN，> 8 × ULN，> 10 × ULN，> 20 × ULN
Total bilirubin (TBL)	> 2 × ULN，> 3 × ULN
ALT or AST and TBL	• ALT or AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN • Elevated ALT or AST [a] and TBL (> 2 × BSL and 2 × ULN) [b]
ALT or AST and TBL and ALP	• ALT or AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN and ALP ≥ 2 × ULN • ALT or AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN and ALP < 2 × ULN • Elevated ALT or AST [a] and TBL (> 2 × BSL and 2 × ULN) and ALP ≥ 2 × ULN [b] • Elevated ALT or AST [a] and TBL (> 2 × BSL and 2 × ULN) and ALP < 2 × ULN [b]

ULN = 基準値上限，BSL = ベースライン値
a) Elevated AST or ALT defined as: > 3 x ULN if ≤ ULN at baseline, or (> 3 x BSL or 8 x ULN) if > ULN at baseline
b) X2101 試験のみ

1.1.4.3 バイタルサイン

バイタルサインは，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，注目すべき異常の基準（Table 1-10）に基づき，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常値の発現割合を投与群別に集計した。なお，バイタルサインでは併合解析を行わず，試験ごと（A2301 試験，X2101 試験）に評価した。

Table 1-10　注目すべきバイタルサイン異常の基準

項目（単位）	注目すべきバイタルサイン異常 High	注目すべきバイタルサイン異常 Low
収縮期血圧（mmHg）	≥ 180 mmHg and increase ≥ 20 mmHg from baseline	≤ 90 mmHg and decrease ≥ 20 mmHg from baseline
拡張期血圧（mmHg）	≥ 105 mmHg and increase ≥ 15 mmHg from baseline	≤ 50 mmHg and decrease ≥ 15 mmHg from baseline
脈拍（/min）	≥ 100 bpm and increase > 25% from baseline	≤ 50 bpm and decrease > 25% from baseline
体重（kg）	increase ≥ 10% from baseline	decrease ≥ 10% from baseline
体温（°C）	≥ 39.1°C	—

1.1.4.4　心電図

12 誘導心電図は，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，注目すべき異常の基準（Table 1-11）に基づき，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常値の発現割合を投与群別に集計した。なお，心電図では併合解析を行わず，試験ごと（A2301 試験，X2101 試験）に評価した。

Table 1-11　注目すべき心電図異常の基準

項目	注目すべき心電図異常
QTcF，QTcB	New value of > 450 msec and ≤ 480 msec New value of > 480 msec and ≤ 500 msec New value of > 500 msec Increase from Baseline of > 30 msec to ≤ 60 msec Increase from Baseline of > 60 msec
心拍数	Increase from baseline > 25% and to a value > 100 bpm Decrease from baseline > 25% and to a value < 50 bpm
脈拍数	Increase from baseline > 25% and to a value > 200 msec New value of > 200 msec
QRS	Increase from baseline > 25% and to a value > 120 msec New value of > 120 msec

1.1.4.5　部分集団解析

（1）患者背景因子

A2301 試験及び併合データを対象に，以下の内因性要因別に，曝露期間及び有害事象の概要（関連有無別，重症度別，重篤度別，処置別）を評価した。主要解析の結果を 5.1 項，Day 30 解析の結果を 5.11 項に示す。

内因性要因

- 年齢*：18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上，75 歳以上
- 性別：男性，女性
- 人種：アジア人，白人，その他
- ベースラインの腎機能障害の重症度*（主要解析のみ）：正常（aGFR ≥ 90 mL/min），軽度（aGFR 60～89.9 mL/min），中等度（aGFR 30～59.9 mL/min）

*：有害事象（PT 別）及び AESI の発現状況も評価した。

（2）日本人部分集団

日本で登録された被験者を日本人とし，A2301 試験の日本人部分集団の主要解析の結果を 5.9 項，Day 30 解析の結果を 5.11 項に示す。X2101 試験 Arm 1 の日本人部分集団（8 名）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。

1.1.5 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-12 に示す。本書では，A2301 試験の ABL001 群と併合データとの安全性プロファイルの類似性評価を可能にするため，併合データは A2301 試験との横並びで同一表に提示した。

Table 1-12 本書に提示した安全性データの一覧

	A2301 試験		X2101 試験 [b]	併合
	全体	日本人 [a]	全体	(A2301 + X2101 Arm 1)
曝露情報				
被験者の内訳	○	○	○	—
曝露期間	○	○	○[c]	○
用量強度	○	○	○[c]	—
用量調節及び休薬	○	—	○[c]	—
人口統計学的データ [c]				
人口統計学的データ	○	○	○	○
前治療	○	○	○	—
有害事象				
有害事象 [d]	○	○	—	○
副作用	○	○	—	○
発現時期別	○	—	—	○
死亡	○	○	—	○
重篤な有害事象	○	○	—	○
重要な有害事象				
投与中止に至った有害事象	○	○	—	○
休薬又は減量を要した有害事象	○	○	—	—
治療を要した有害事象	○	○	—	—
器官別又は症候群別有害事象	○	○	—	○
臨床検査 [e]	○	○	○[c]	○

	A2301 試験		X2101 試験 [b)]	併合
	全体	日本人 [a)]	全体	(A2301 + X2101 Arm 1)
バイタルサイン	○	—	○	—
心電図	○	○	○	—
部分集団解析				
年齢	○	—	—	○[c)]
性別	○	—	—	○[c)]
人種	○	—	—	○[c)]
ベースラインの腎機能	○[c)]	—	—	○[c)]
CML-AP/BP 患者 [f)]	—	—	○[c)]	—

—：本書の提示なし

a) 5.9 項日本人部分集団に示す。

b) X2101 試験 Arm 1 で安全性解析対象となった CML-CP/AP の安全性成績を示す。日本人部分集団の安全性成績は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

c) 主要解析の結果のみ（Day 30 解析は含まれない）。

d) ABL001 による有害事象（ADR）を A2301 試験の全体集団，併合データに基づき集計し 5.11.1.6 項に示す（Day 30 解析のみ）。

e) 血液学的検査及び血液生化学的検査は A2301 試験の全体集団及び日本人部分集団，並びに併合データの結果を示す。肝機能検査値異常は併合解析を実施せず，試験ごと（A2301 試験，X2101 試験）に全体集団の主要解析の結果を示す。

f) 5.10 項 CML-AP/BP 患者に示す。

1.2 全般的な曝露状況

本項では，A2301 試験，X2101 試験の順に被験者の内訳（1.2.1 項），用量強度（1.2.2.2 項），用量調節及び休薬（1.2.3 項）の主要解析の結果を示し，A2301 試験，X2101 試験，併合データの順に曝露期間（1.2.2.1 項）の主要解析の結果を示す。

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 A2301 試験

A2301 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。ABL001 群の 1 名はランダム化後に血球減少症が発現し，医師判断により治験薬が投与されなかった（Table 1-13，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.1-1.1，Listing 16.2.3-2）。

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 名）でボスチニブ群 28.9%（22 名）に比べて約 2 倍高かった。投与中止理由は，いずれの群でも有効性の欠如（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。試験全体での期間別の投与中止理由は，Week 24 未満は有害事象が，Week 24 以降は有効性の欠如が最も多かった。ボスチニブで治療不成功となった後に ABL001 に切り替えた被験者は 22 名（28.9%）であった。

ランダム化された 233 名全員（ABL001 群 157 名，ボスチニブ群 76 名）が最大の解析対象集団（FAS）の対象となった。このうち，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（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-3.1）。

Table 1-13　　被験者の内訳（A2301 試験，FAS）

	ABL001 40 mg BID N=157 n (%)	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%)	All Patients N=233 n (%)
Patients randomized			
Treated	156 (99.4)	76 (100.0)	232 (99.6)
Not treated	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Reason for not being treated			
Physician decision	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Treatment ongoing [a)]	97 (61.8)	22 (28.9)	119 (51.1)
Discontinued from treatment	59 (37.6)	54 (71.1)	113 (48.5)
< Week 24	26 (16.6)	25 (32.9)	51 (21.9)
≥ Week 24 and < Week 48	22 (14.0)	28 (36.8)	50 (21.5)
≥ Week 48 and < Week 96	11 (7.0)	1 (1.3)	12 (5.2)
Reason for discontinuation			
Lack of efficacy	33 (21.0)	24 (31.6)	57 (24.5)
Adverse event	8 (5.1)	16 (21.1)	24 (10.3)
Physician decision	10 (6.4)	6 (7.9)	16 (6.9)
Patient/guardian decision	4 (2.5)	3 (3.9)	7 (3.0)
Progressive disease	1 (0.6)	3 (3.9)	4 (1.7)
Lost to follow-up	1 (0.6)	2 (2.6)	3 (1.3)
Death	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Protocol deviation	1 (0.6)	0	1 (0.4)
< Week 24			
Adverse event	7 (4.5)	11 (14.5)	18 (7.7)
Lack of efficacy	7 (4.5)	5 (6.6)	12 (5.2)
Physician decision	7 (4.5)	4 (5.3)	11 (4.7)
Patient/guardian decision	2 (1.3)	2 (2.6)	4 (1.7)
Progressive disease	1 (0.6)	3 (3.9)	4 (1.7)
Death	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Protocol deviation	1 (0.6)	0	1 (0.4)
≥ Week 24 and < Week 48			
Lack of efficacy	19 (12.1)	18 (23.7)	37 (15.9)
Adverse event	1 (0.6)	5 (6.6)	6 (2.6)
Patient/guardian decision	2 (1.3)	1 (1.3)	3 (1.3)
Physician decision	0	2 (2.6)	2 (0.9)
Lost to follow-up	0	2 (2.6)	2 (0.9)
≥ Week 48 and < Week 96			
Lack of efficacy	7 (4.5)	1 (1.3)	8 (3.4)
Physician decision	3 (1.9)	0	3 (1.3)
Lost to follow-up	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Switched to receive ABL001	NA	22 (28.9)	22 (9.4)

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-1.1, Listing 16.2.1-1

a) Ongoing at the time of the 25-May-2020 data cut-off date.

1.2.1.2 X2101 試験

ABL001 単剤療法が投与された CML-CP 及び CML-AP は 200 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 14 名，40 mg BID 35 名，80 mg BID 12 名，150 mg BID 13 名，160 mg BID 11 名，200 mg BID 62 名，80 mg QD 18 名，120 mg QD 22 名，200 mg QD 12 名であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.1-1.1.1.1）。

主要解析時点で，200 名中 123 名（61.5%）が治験薬の投与を継続中であった。投与中止理由は，医師判断（32 名，16.0%）が最も多く，次いで有害事象（19 名，9.5%）が多かった（Table 1-14）。医師判断により中止した 32 名のうち，29 名は有効性の欠如，1 名は有効性の欠如及び不耐容，残り 2 名はその他の理由によるものであった（5.3.5.2-1-X2101 試験-10.1.1 項，Listing 16.2.1-1）。

ABL001 単剤療法が 1 回以上投与された CML-CP 及び CML-AP 200 名全員が FAS 及び SAF の対象となった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.1-2.1.1.1）。

Table 1-14 被験者の内訳（X2101 試験 Arm 1，CML CP/AP，FAS）

	ABL001 40 mg BID N=35 n (%)	All patients N=200 n (%)
Patients treated		
Treatment ongoing [a)]	19 (54.3)	123 (61.5)
End of treatment	16 (45.7)	77 (38.5)
Primary reason for end of treatment		
Physician decision	4 (11.4)	32 (16.0)
Adverse event	5 (14.3)	19 (9.5)
Progressive disease	3 (8.6)	13 (6.5)
Patient/Guardian decision	4 (11.4)	10 (5.0)
Death	0	3 (1.5)

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.1-1.1.1.1

All patients = Arm 1 の全被験者

a) Patients ongoing at the time of the cut-off 02-Apr-2020

1.2.2 総合的な曝露の程度

1.2.2.1 曝露期間

1.2.2.1.1 A2301 試験

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（Table 1-15）。

1.2.2.1.2 X2101 試験

ABL001 単剤療法が投与された CML-CP 及び CML-AP 200 名での曝露期間の中央値（範囲）は 124.6（0～302）週であり，40 mg BID コホート 35 名では 196.6（0～295）週であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.3-1.1.1）。

1.2.2.1.3 併合データ

併合 A：ABL001 40 mg BID 単剤療法（CML-CP）

SAF での曝露期間の中央値（範囲）は 49.14（0.1～295.3）週であった。総曝露は 247.5 人年であった（Table 1-15）。

併合 B：すべての ABL001 単剤療法（CML-CP/AP）

SAF での曝露期間の中央値（範囲）は 65.07（0.1～302.1）週であった。総曝露は 649.1 人年であった（Table 1-15）。

Table 1-15 曝露期間（A2301 試験，併合データ，SAF）

	A2301		Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76	ABL001 40 mg BID N=156	ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187	ABL001 All patients：併合 B N=356
Duration of exposure (weeks)				
n	76	156	187	356
Mean (SD)	33.66 (26.414)	49.38 (31.486)	69.06 (65.506)	95.14 (81.017)
Median	29.21	43.36	49.14	65.07
Q1-Q3	17.14-38.79	27.29-69.21	28.14-84.00	31.07-144.86
Min-Max	1.0-117.0	0.1-129.9	0.1-295.3	0.1-302.1
Duration of exposure categories -n (%)				
<8 weeks	10 (13.2)	12 (7.7)	14 (7.5)	24 (6.7)
8 to < 16 weeks	6 (7.9)	5 (3.2)	5 (2.7)	11 (3.1)
16 to < 24 weeks	11 (14.5)	11 (7.1)	13 (7.0)	23 (6.5)
24 to < 48 weeks	36 (47.4)	57 (36.5)	59 (31.6)	77 (21.6)
48 to < 96 weeks	8 (10.5)	55 (35.3)	58 (31.0)	85 (23.9)
96 to < 144 weeks	5 (6.6)	16 (10.3)	18 (9.6)	46 (12.9)
144 to < 192 weeks	0	0	2 (1.1)	33 (9.3)
≥ 192 weeks	0	0	18 (9.6)	57 (16.0)
Patient-Treatment-Years	49.0	147.6	247.5	649.1

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

Patient-Treatment-Years (PTY) is the sum of each patient's treatment exposure in years.

1.2.2.2 用量強度

1.2.2.2.1 A2301 試験

SAF での用量強度の中央値（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（Table 1-16）。なお，本試験ではボスチニブの増量基準（Table 1-3）に合致した場合は 500 mg QD から 600 mg QD に増量できることとしており，5 名が増量した（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-1.3）。

Table 1-16 用量強度（A2301 試験，SAF）

	ABL001 40 mg BID N=156	Bosutinib 500 mg QD N=76
Average daily dose (mg)		
Mean (standard deviation)	74.2 (11.87)	466.5 (58.44)
Median	80.0	500.0
Q1-Q3	78.2-80.0	426.4-500.0
Min-Max	39-80	312-568
Dose intensity (mg/day)		
Mean (standard deviation)	71.3 (14.54)	432.4 (90.50)
Median	79.8	478.6
Q1-Q3	69.6-80.0	368.7-500.0
Min-Max	33-80	181-566
Relative dose intensity (%)		
Mean (standard deviation)	89.1 (18.17)	85.9 (17.61)
Median	99.7	95.4
Q1-Q3	86.9-100.0	73.7-100.0
Min-Max	41-100	36-100
Relative dose intensity categories - n (%)		
≤ 75%	30 (19.2)	20 (26.3)
> 75-90%	15 (9.6)	11 (14.5)
> 90-110%	111 (71.2)	45 (59.2)

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-1.2

1.2.2.2.2 X2101 試験

ABL001 単剤療法が投与された CML-CP 及び CML-AP 200 名での用量強度の中央値（範囲）は 192.2（16～400）mg/day であり，検討した 1 日用量の範囲（20～400 mg/day）が広かったことから，用量強度の範囲も広かった。相対用量強度は 90%超 110%以下が 52.5%（105 名），110%超が 22.0%（44 名）であり，多くの被験者で 90%超であった（Table 1-17）。

Table 1-17 用量強度（X2101 試験 Arm 1，CML-CP/AP，SAF）

	ABL001 40 mg BID N=35	All Patients N=200
Total number of patients receiving study drug-n (%)	35 (100)	200 (100)
Cumulative dose (mg)		
Mean (SD)	125096.0 (133492.18)	166645.2 (146141.31)
Median	81920.0	120600.0
Q1-Q3	28280.0-146360.0	56720.0-265120.0
Min-Max	80-554480	80-727300
Dose intensity (mg/day)		
Mean (SD)	106.0 (68.87)	217.5 (134.91)
Median	80.0	192.2
Q1-Q3	76.2-115.3	80.4-353.8
Min-Max	39-297	16-400
Relative dose intensity		
Mean (SD)	1.3 (0.86)	1.1 (0.85)
Median	1.0	1.0
Q1-Q3	1.0-1.4	0.9-1.0
Min-Max	0-4	0-8
Relative dose intensity categories-n (%)		
≤ 75%	7 (20.0)	35 (17.5)
> 75-90%	0	16 (8.0)
> 90-110%	14 (40.0)	105 (52.5)
> 110%	14 (40.0)	44 (22.0)

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.3-2.1.1

1.2.3 用量調節及び休薬

1.2.3.1 A2301 試験

SAF で，治験薬の減量を要した被験者の割合は，ABL001 群で 35.9%（56/156 名），ボスチニブ群で 43.4%（33/76 名）であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。減量理由は，両群ともに有害事象（ABL001 群 21.2%，ボスチニブ群 42.1%，以下同順）が最も多く，次いで ABL001 群では投与過誤（14.7%，1.3%）が多かった。

治験薬の休薬を要した被験者の割合は，ABL001 群で 51.9%（81 名），ボスチニブ群で 69.7%（53 名）であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。休薬理由は，両群ともに有害事象（38.5%，56.6%）が最も多く，次いで ABL001 群では投与過誤（11.5%，15.8%）が多かった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-1.3）。

1.2.3.2 X2101 試験

ABL001 単剤療法が投与された CML-CP 及び CML-AP 200 名で，治験薬の減量を要した被験者の割合は 48.0%（96/200 名）であり，減量理由は有害事象（30.5%）が最も多く，次いで投与過誤（17.0%）が多かった。

治験薬を増量した被験者の割合は 26.5%（53 名）であり，増量理由は有効性の欠如（20.0%，40 名）が最も多く，次いで治験実施計画書の規定（10.5%，21 名）が多かった。

治験薬の休薬を要した被験者の割合は 57.5%（115 名）であり，休薬理由は有害事象（45.0%，90 名）が最も多く，次いで投与過誤（15.0%，30 名）が多かった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.3-3.1.1）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本項では，A2301 試験，X2101 試験，併合データの順に人口統計学的特性（1.3.1 項）を示し，A2301 試験，X2101 試験の順に前治療（1.3.2 項）の結果を示す。

1.3.1 人口統計学的特性

1.3.1.1 A2301 試験

人口統計学的特性は，性別及び民族を除き，群間で均衡していた。

SAF での年齢の中央値は，両群ともに，52.0 歳（範囲：ABL001 群 24～83 歳，ボスチニブ群 19～77 歳）で，多くの被験者（ABL001 群 81.4%，ボスチニブ群 80.3%，以下同順）が 18 歳以上 65 歳未満であった。性別は男性の割合が ABL001 群（51.9%）でボスチニブ群（40.8%）に比べて高かった。人種は，両群ともに，白人が最も多く（75.0%，73.7%），次いでアジア人（14.1%，14.5%）が多かった。民族は，非ヒスパニック又はラテン系（64.7%，56.6%）が最も多く，ヒスパニック又はラテン系は ABL001 群（9.6%）でボスチニブ群（22.4%）に比べて少なかった。ECOG PS は ABL001 群の 2 名（1.3%）が 2 であった以外は，いずれの被験者も 0 又は 1 であった（Table 1-18）。

1.3.1.2 X2101 試験

ABL001 単剤療法が投与された CML-CP 及び CML-AP 200 名の年齢の中央値は 55.5 歳（範囲：22～88 歳）であり，18 歳以上 65 歳未満が 72.5%であった。性別は男性が 60.0%であった。人種は白人が最も多く（67.5%），次いでアジア人（23.5%）が多かった。ECOG PS は 40 mg BID コホートの 3 名が 2 であった以外は，いずれの被験者も 0 又は 1 であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.1-3.1.1.1）。CML-CP 及び CML-AP 200 名のうち，CML-CP は 185 名（92.5%），CML-AP は 15 名（7.5%）であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.1-3.2.1.1）。

1.3.1.3 併合データ

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（Table 1-18）。

Table 1-18 人口統計学的特性（A2301 試験，併合データ，SAF）

	A2301		Safety Pool	
Demographic variable	Bosutinib 500 mg QD N=76	ABL001 40 mg BID N=156	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187	ABL001 All Patients：併合 B N=356
Age (years)				
n	76	156	187	356
Mean (SD)	51.0 (13.95)	51.0 (13.52)	51.1 (13.58)	53.0 (14.32)
Median	52.0	52.0	52.0	54.0
Q1-Q3	40.0-63.0	42.0-61.0	42.0-61.0	43.0-63.0
Min-Max	19-77	24-83	24-83	22-88
Age category -n (%)				
18 to < 65 Years	61 (80.3)	127 (81.4)	152 (81.3)	272 (76.4)
≥ 65 Years	15 (19.7)	29 (18.6)	35 (18.7)	84 (23.6)
Age category -n (%)				
18 to < 75 Years	74 (97.4)	152 (97.4)	182 (97.3)	335 (94.1)
≥ 75 Years	2 (2.6)	4 (2.6)	5 (2.7)	21 (5.9)
Sex -n (%)				
Male	31 (40.8)	81 (51.9)	99 (52.9)	201 (56.5)
Female	45 (59.2)	75 (48.1)	88 (47.1)	155 (43.5)
Race -n (%)				
White	56 (73.7)	117 (75.0)	140 (74.9)	252 (70.8)
Asian	11 (14.5)	22 (14.1)	28 (15.0)	69 (19.4)
Black or African American	2 (2.6)	8 (5.1)	10 (5.3)	14 (3.9)
Unknown	0	3 (1.9)	3 (1.6)	11 (3.1)
Other	7 (9.2)	5 (3.2)	5 (2.7)	9 (2.5)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.3)
Ethnicity -n (%)				
Not Hispanic or Latino	43 (56.6)	101 (64.7)	125 (66.8)	228 (64.0)
Not reported	11 (14.5)	23 (14.7)	27 (14.4)	65 (18.3)
Unknown	5 (6.6)	17 (10.9)	20 (10.7)	38 (10.7)
Hispanic or Latino	17 (22.4)	15 (9.6)	15 (8.0)	25 (7.0)
ECOG performance status -n (%)				
0	62 (81.6)	125 (80.1)	146 (78.1)	278 (78.1)
1	14 (18.4)	28 (17.9)	36 (19.3)	72 (20.2)
2	0	2 (1.3)	4 (2.1)	5 (1.4)
Missing	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.3)
Body mass index (kg/m^2)				
n	76	152	182	351
Mean (SD)	27.4 (7.16)	27.9 (6.52)	28.0 (6.49)	27.4 (5.98)
Median	25.8	26.7	26.8	26.4

Demographic variable	A2301 Bosutinib 500 mg QD N=76	A2301 ABL001 40 mg BID N=156	Safety Pool ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187	Safety Pool ABL001 All Patients：併合 B N=356
Q1-Q3	23.7-29.6	24.1-30.6	24.0-31.2	23.6-30.4
Min-Max	18-68	18-74	18-74	16-74

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 1.3-1

1.3.2 前治療

1.3.2.1 A2301 試験

FAS 全体の約半数で治験薬が 3 ライン目の TKI（TKI による前治療ライン数 + 1）として投与され，本試験の被験者は多くの前治療を受けていた。治験薬のラインに群間で不均衡が認められ，ABL001 群では 3 ライン目が 52.2%，4 ライン目以上が 47.8%であり，ボスチニブ群では 3 ライン目が 39.5%，4 ライン目以上が 60.5%であった。

直近の TKI の投与中止理由は有効性の欠如が多く（63.9%），その割合は ABL001 群（60.5%）でボスチニブ群（71.1%）に比べて低かった。

FAS 全体で，前治療での各 TKI の投与割合はダサチニブ（84.1%），イマチニブ（82.8%），ニロチニブ（68.7%）の順に高かった。投与群別では，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%）の投与割合が ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-2.1）。

1.3.2.2 X2101 試験

ABL001 単剤療法が投与された CML-CP 及び CML-AP 200 名のうち，TKI による前治療数が 2 剤以上の被験者の割合は 92.5%であり，3 剤以上は 65.0%であった。前治療での各 TKI の投与割合はダサチニブ（79.0%），イマチニブ（70.0%），ニロチニブ（69.0%）の順に高かった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.1-4.1.1.1）。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析方法は，1.1.2 項及び 1.1.4 項に示した。本項では，A2301 試験，併合データの順に主要解析の結果を示す。X2101 試験の結果の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部に添付した総括報告書に示す。

有害事象の概要：

A2301 試験

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の発現率（All grades，Grade 3 以上）はいずれも，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。死亡に至った重篤な有害事象は，両群で同じ発現率（1.3%）であった（Table 2-1）。曝露期間で調整した有害事象発現率である EAIR を検討した結果，Table 2-2 に示すカテゴリーに該当する EAIR（名/100 人年）は，有害事象，副作用，投与中止に至った有害事象（All grades，Grade 3 以上）では，ABL001 群でボスチニブ群に比べて明らかに低かった。

併合データ

併合 A と A2301 試験の ABL001 群の間で，Table 2-1 に示すカテゴリーに該当する有害事象の発現率に大きな違いはなかった。併合 B では，副作用，重篤な有害事象の発現率が A2301 試験の ABL001 群に比べて 10%以上高かった以外は，いずれの発現率も A2301 試験の ABL001 群と大きな違いはなかった。EAIR を検討した結果，Table 2-2 に示すカテゴリーに該当する EAIR（名/100 人年）は併合 A 及び併合 B の間で同程度で，両併合と A2301 試験の ABL001 群の間でも概ね同程度の結果であった。

Table 2-1 有害事象の概要（A2301 試験，併合データ，SAF）

	Study A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		Asciminib 40 mg BID		Asciminib 40 mg BID (CP)：併合 A		Asciminib All Patients：併合 B	
	N=76		N=156		N=187		N=356	
Category	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Adverse events	73 (96.1)	46 (60.5)	140 (89.7)	79 (50.6)	171 (91.4)	103 (55.1)	340 (95.5)	214 (60.1)
Treatment-related	67 (88.2)	38 (50.0)	99 (63.5)	46 (29.5)	127 (67.9)	62 (33.2)	275 (77.2)	135 (37.9)
SAEs	14 (18.4)	12 (15.8)	21 (13.5)	16 (10.3)	32 (17.1)	24 (12.8)	100 (28.1)	75 (21.1)
Treatment-related	7 (9.2)	5 (6.6)	4 (2.6)	3 (1.9)	5 (2.7)	3 (1.6)	22 (6.2)	16 (4.5)
Fatal SAEs	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	6 (1.7)	6 (1.7)
Treatment-related	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0

	Study A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		Asciminib 40 mg BID		Asciminib 40 mg BID (CP)：併合 A		Asciminib All Patients：併合 B	
	N=76		N=156		N=187		N=356	
Category	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
AEs leading to discontinuation	16 (21.1)	12 (15.8)	9 (5.8)	8 (5.1)	12 (6.4)	10 (5.3)	29 (8.1)	23 (6.5)
Treatment-related	14 (18.4)	10 (13.2)	7 (4.5)	6 (3.8)	10 (5.3)	8 (4.3)	19 (5.3)	15 (4.2)

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-23

Table 2-2　有害事象の概要：EAIR（A2301 試験，併合データ，SAF）

	Study A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg q.d.		Asciminib 40 mg b.i.d.		Asciminib 40 mg b.i.d. (CP)：併合 A		Asciminib All Patients：併合 B	
	N=76		N=156		N=187		N=356	
Category	All grades n (IR per 100 PTY)	Grade ≥ 3 n (IR per 100 PTY)	All grades n (IR per 100 PTY)	Grade ≥ 3 n (IR per 100 PTY)	All grades n (IR per 100 PTY)	Grade ≥ 3 n (IR per 100 PTY)	All grades n (IR per 100 PTY)	Grade ≥ 3 n (IR per 100 PTY)
Adverse events	73 (1425.1)	46 (135.5)	140 (445.6)	79 (81.4)	171 (520.6)	103 (79.7)	340 (743.7)	214 (61.8)
Treatment-related	67 (642.1)	38 (97.5)	99 (146.6)	46 (37.7)	127 (146.9)	62 (32.8)	275 (174.9)	135 (29.1)
SAEs	14 (29.1)	12 (24.7)	21 (15.2)	16 (11.2)	32 (15.4)	24 (10.8)	100 (19.2)	75 (13.4)
Treatment-related	7 (13.8)	5 (9.8)	4 (2.7)	3 (2.0)	5 (2.0)	3 (1.2)	22 (3.5)	16 (2.5)
AEs leading to discontinuation	16 (31.6)	12 (23.6)	9 (5.9)	8 (5.3)	12 (4.8)	10 (4.0)	29 (4.4)	23 (3.5)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-9，Table 2.1-10，Table 2.1-11，Table 2.1-12，Table 2.1-13

IR = EAIR = 初回の有害事象発現までの曝露期間で調整した有害事象発現率。該当有害事象が発現しなかった被験者での曝露期間は，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。

2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1　有害事象

2.1.1.1.1 SOC 別

A2301 試験

有害事象発現率は，ABL001 群で 89.7%，ボスチニブ群で 96.1%であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった（Table 2-3）。SOC 別で，ABL001 群で発現率が最も高かった有害事象は「胃腸障害」（ABL001 群 39.7%，ボスチニブ群 80.3%，以下同順），「感染症および寄生虫症」（39.7%，23.7%）であり，次いで「血液およびリンパ系障害」（32.7%，28.9%）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。

Grade 3 以上の有害事象発現率は ABL001 群で 50.6%，ボスチニブ群で 60.5%であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。SOC 別で，ABL001 群で発現率が最も高かった Grade 3 以上の有害事象は「血液およびリンパ系障害」（22.4%，18.4%）であり，次いで「臨床検査」（15.4%，30.3%），血管障害（7.7%，3.9%）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 Grade 3 以上の事象はなく，5%以上低かった Grade 3 以上の事象は臨床検査（15.4%，30.3%），「胃腸障害」（2.6%，14.5%），「皮膚および皮下組織障害」（0.6%，10.5%）であった。

併合データ

併合 A：ABL001 40 mg BID 単剤療法（CML-CP）

併合 A での有害事象発現率は 91.4%，Grade 3 以上の有害事象発現率は 55.1%であり，いずれも A2301 試験の ABL001 群（それぞれ 89.7%，50.6%）と同程度であった（Table 2-3）。SOC 別で，併合 A の有害事象発現率は，いずれも A2301 試験の ABL001 群と同程度であった。

併合 B：すべての ABL001 単剤療法（CML-CP/AP）

併合 B での有害事象発現率は 95.5%，Grade 3 以上の有害事象発現率は 60.1%であり，いずれも A2301 試験の ABL001 群（それぞれ 89.7%，50.6%）と同程度であった（Table 2-3）。併合 B で A2301 試験の ABL001 群に比べて発現率が比較的高かった（15%以上）有害事象は，「筋骨格系および結合組織障害」（併合 B 48.6%，A2301 試験 28.8%，以下同順），「臨床検査」（46.3%，30.8%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（34.3%，17.9%）であった。これらの違いは，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。

Table 2-3　SOC 別の有害事象発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）

	A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		ABL001 40 mg BID		ABL001 40 mg BID (CP) ： 併合 A		ABL001 All Patients ：併合 B	
	N=76		N=156		N=187		N=356	
SOC	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	73 (96.1)	46 (60.5)	140 (89.7)	79 (50.6)	171 (91.4)	103 (55.1)	340 (95.5)	214 (60.1)
胃腸障害	61 (80.3)	11 (14.5)	62 (39.7)	4 (2.6)	84 (44.9)	7 (3.7)	189 (53.1)	24 (6.7)
感染症および寄生虫症	18 (23.7)	2 (2.6)	62 (39.7)	3 (1.9)	84 (44.9)	9 (4.8)	183 (51.4)	30 (8.4)
筋骨格系および結合組織障害	14 (18.4)	1 (1.3)	45 (28.8)	3 (1.9)	70 (37.4)	3 (1.6)	173 (48.6)	18 (5.1)
臨床検査	37 (48.7)	23 (30.3)	48 (30.8)	24 (15.4)	71 (38.0)	37 (19.8)	165 (46.3)	80 (22.5)
神経系障害	15 (19.7)	1 (1.3)	47 (30.1)	5 (3.2)	68 (36.4)	7 (3.7)	152 (42.7)	18 (5.1)

	A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		ABL001 40 mg BID		ABL001 40 mg BID (CP) ： 併合 A		ABL001 All Patients ：併合 B	
	N=76		N=156		N=187		N=356	
SOC	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
皮膚および皮下組織障害	33 (43.4)	8 (10.5)	48 (30.8)	1 (0.6)	63 (33.7)	1 (0.5)	149 (41.9)	3 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (28.9)	1 (1.3)	41 (26.3)	3 (1.9)	61 (32.6)	4 (2.1)	144 (40.4)	14 (3.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	11 (14.5)	2 (2.6)	28 (17.9)	0	44 (23.5)	2 (1.1)	122 (34.3)	12 (3.4)
血液およびリンパ系障害	22 (28.9)	14 (18.4)	51 (32.7)	35 (22.4)	61 (32.6)	40 (21.4)	120 (33.7)	75 (21.1)
代謝および栄養障害	14 (18.4)	3 (3.9)	29 (18.6)	10 (6.4)	39 (20.9)	14 (7.5)	108 (30.3)	32 (9.0)
血管障害	5 (6.6)	3 (3.9)	25 (16.0)	12 (7.7)	38 (20.3)	16 (8.6)	87 (24.4)	43 (12.1)
眼障害	4 (5.3)	0	14 (9.0)	0	27 (14.4)	2 (1.1)	78 (21.9)	7 (2.0)
精神障害	4 (5.3)	0	18 (11.5)	2 (1.3)	26 (13.9)	2 (1.1)	68 (19.1)	7 (2.0)
傷害，中毒および処置合併症	4 (5.3)	0	17 (10.9)	1 (0.6)	28 (15.0)	2 (1.1)	63 (17.7)	6 (1.7)
心臓障害	5 (6.6)	3 (3.9)	12 (7.7)	1 (0.6)	19 (10.2)	3 (1.6)	60 (16.9)	15 (4.2)
腎および尿路障害	4 (5.3)	1 (1.3)	7 (4.5)	0	11 (5.9)	1 (0.5)	32 (9.0)	5 (1.4)
生殖系および乳房障害	4 (5.3)	0	12 (7.7)	0	16 (8.6)	0	32 (9.0)	0
耳および迷路障害	1 (1.3)	0	4 (2.6)	0	10 (5.3)	0	24 (6.7)	1 (0.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (3.9)	2 (2.6)	3 (1.9)	0	5 (2.7)	1 (0.5)	19 (5.3)	4 (1.1)
肝胆道系障害	0	0	0	0	2 (1.1)	0	9 (2.5)	4 (1.1)
免疫系障害	2 (2.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	7 (2.0)	0
内分泌障害	1 (1.3)	0	2 (1.3)	0	3 (1.6)	0	6 (1.7)	0
製品の問題	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (1.3)	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
妊娠，産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2-2，Table 2.1-2

SOC は ABL001 All Patients（併合 B）の All grades での発現率降順

2.1.1.1.2 PT 別

A2301 試験

PT 別で，ABL001 群で発現率が最も高かった有害事象は血小板減少症（ABL001 群 22.4%，ボスチニブ群 13.2%，以下同順）であり，次いで好中球減少症（17.9%，17.1%），頭痛（16.0%，13.2%）であった（Table 2-4）。ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現率が 5%以上高かった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。特に下痢及び悪心は，ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現率がそれぞれ 50%及び 30%以上低かった。

Grade 3 以上の PT 別で，ABL001 群で発現率が最も高かった有害事象は血小板減少症（17.3%，6.6%）であり，次いで好中球減少症（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 5%以上高かった Grade 3 以上の事象は血小板減少症（17.3%，6.6%）のみであった。また，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 ALT 増加（0.6%，14.5%），AST 増加（0.6%，6.6%），下痢（0%，10.5%）であった。

EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 445.6，ボスチニブ群で 1425.1 であり，Grade 3 以上の EAIR は，それぞれ 81.4，135.5 であった（Table 2-5）。

PT 別で，ABL001 群で EAIR が高かった有害事象（上位 3 つ）は，発現率（名/100 人年）が高かった事象と同一であり，血小板減少症（26.5，21.0），好中球減少症（21.0，28.6），頭痛（19.5，23.0）であった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて EAIR が 10 以上高かった事象はなく，5 以上高かった事象は血小板減少症（26.5，21.0），高血圧（12.5，5.8），関節痛（11.8，4.0），上咽頭炎（10.6，3.9），背部痛（7.0，1.9）であった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて EAIR が 10 以上低かった事象は下痢（12.9，348.7），悪心（12.9，114.4），発疹（7.8，44.5），嘔吐（7.5，49.7），腹痛（4.7，24.3），ALT 増加（4.1，48.8），AST 増加（4.1，33.5）であった。

Grade 3 以上の PT 別で，ABL001 群で EAIR が高かった有害事象（上位 3 つ）は，発現率（%）が高かった事象と同一であり，血小板減少症（19.6，9.9），好中球減少症（16.8，18.4），高血圧（6.0，5.8）であった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて EAIR が 10 以上高かった事象はなく，5 以上高かった事象は血小板減少症（19.6，9.9）のみであった。また，ABL001 群でボスチニブ群に比べて EAIR が 10 以上低かった事象は ALT 増加（0.7，22.9），下痢（0，16.5）であった。

併合データ

併合 A：ABL001 40 mg BID 単剤療法（CML-CP）

併合 A での PT 別で，発現率が最も高かった有害事象は血小板減少症（21.9%）であり，次いで頭痛（17.6%），好中球減少症（17.1%）であった（Table 2-4）。併合 A で A2301 試験の ABL001 群に比べて発現率が 10%以上高かった事象はなかった。PT 別の事象の内容及び発現率はいずれも，併合 A と A2301 試験の ABL001 群で同様であった。

Grade 3 以上の PT 別で，発現率が最も高かった有害事象は血小板減少症（15.5%）であり，次いで好中球減少症（13.9%），リパーゼ増加，高血圧（各 7.0%）であった。Grade 3 以上の PT 別の事象の内容及び発現率はいずれも，併合 A と A2301 試験の ABL001 群で同様であった。

EAIR（名/100 人年）は，併合 A で 520.6，A2301 試験の ABL001 群で 445.6 であり，Grade 3 以上の EAIR は，それぞれ 79.7，81.4 であった（Table 2-5）。

併合 B：すべての ABL001 単剤療法（CML-CP/AP）

併合 B での PT 別で，発現率が最も高かった有害事象は血小板減少症（21.9%）であり，次いで頭痛（21.6%），疲労（20.8%）であった（Table 2-4）。併合 B で A2301 試験の ABL001 群に比べて発現率が 10%以上高かった事象は，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。PT 別の事象の内容及び発現率は，併合 B と A2301 試験の ABL001 群で概ね同様であった。

Grade 3 以上の PT 別で，併合 B で発現率が最も高かった有害事象は血小板減少症（14.3%）であり，次いで好中球減少症（11.2%），リパーゼ増加（9.8%）であった。併合 B で A2301 試験の ABL001 群に比べて発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の事象はなかった。

EAIR（名/100 人年）は，併合 B で 743.7，A2301 試験の ABL001 群で 445.6 であり， Grade 3 以上の EAIR は，それぞれ 61.8，81.4 であった（Table 2-5）。

Table 2-4　PT 別の有害事象発現率：A2301 試験のいずれかの群又は併合のいずれかの All grades で 5.0%以上（A2301 試験，併合データ，SAF）

	A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		ABL001 40 mg BID		ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A		ABL001 All Patients：併合 B	
	N=76		N=156		N=187		N=356	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	73 (96.1)	46 (60.5)	140 (89.7)	79 (50.6)	171 (91.4)	103 (55.1)	340 (95.5)	214 (60.1)
血小板減少症	10 (13.2)	5 (6.6)	35 (22.4)	27 (17.3)	41 (21.9)	29 (15.5)	78 (21.9)	51 (14.3)
頭痛	10 (13.2)	0	25 (16.0)	3 (1.9)	33 (17.6)	4 (2.1)	77 (21.6)	7 (2.0)
疲労	7 (9.2)	1 (1.3)	16 (10.3)	0	29 (15.5)	0	74 (20.8)	3 (0.8)
悪心	35 (46.1)	0	18 (11.5)	1 (0.6)	24 (12.8)	1 (0.5)	70 (19.7)	3 (0.8)
下痢	54 (71.1)	8 (10.5)	18 (11.5)	0	27 (14.4)	0	69 (19.4)	2 (0.6)
関節痛	2 (2.6)	0	16 (10.3)	0	24 (12.8)	0	66 (18.5)	3 (0.8)
高血圧	3 (3.9)	3 (3.9)	18 (11.5)	9 (5.8)	27 (14.4)	13 (7.0)	61 (17.1)	31 (8.7)
リパーゼ増加	5 (6.6)	3 (3.9)	8 (5.1)	6 (3.8)	22 (11.8)	13 (7.0)	60 (16.9)	35 (9.8)
嘔吐	20 (26.3)	0	11 (7.1)	2 (1.3)	18 (9.6)	3 (1.6)	53 (14.9)	8 (2.2)
好中球減少症	13 (17.1)	9 (11.8)	28 (17.9)	23 (14.7)	32 (17.1)	26 (13.9)	52 (14.6)	40 (11.2)
発疹	18 (23.7)	3 (3.9)	11 (7.1)	0	20 (10.7)	0	52 (14.6)	0
腹痛	11 (14.5)	1 (1.3)	7 (4.5)	0	17 (9.1)	0	44 (12.4)	4 (1.1)
四肢痛	5 (6.6)	0	10 (6.4)	1 (0.6)	16 (8.6)	1 (0.5)	44 (12.4)	2 (0.6)
そう痒症	5 (6.6)	1 (1.3)	8 (5.1)	0	12 (6.4)	0	43 (12.1)	1 (0.3)
上気道感染	4 (5.3)	0	11 (7.1)	1 (0.6)	17 (9.1)	1 (0.5)	42 (11.8)	1 (0.3)
貧血	6 (7.9)	3 (3.9)	15 (9.6)	2 (1.3)	21 (11.2)	6 (3.2)	41 (11.5)	17 (4.8)
背部痛	1 (1.3)	1 (1.3)	10 (6.4)	1 (0.6)	15 (8.0)	1 (0.5)	40 (11.2)	4 (1.1)
咳嗽	4 (5.3)	0	10 (6.4)	0	17 (9.1)	0	39 (11.0)	0
上咽頭炎	2 (2.6)	0	15 (9.6)	0	19 (10.2)	0	39 (11.0)	0
便秘	4 (5.3)	0	8 (5.1)	0	13 (7.0)	0	38 (10.7)	0
浮動性めまい	2 (2.6)	0	10 (6.4)	0	15 (8.0)	0	38 (10.7)	1 (0.3)
アミラーゼ増加	4 (5.3)	0	9 (5.8)	1 (0.6)	16 (8.6)	4 (2.1)	36 (10.1)	8 (2.2)

	A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		ABL001 40 mg BID		ABL001 40 mg BID (CP) ： 併合 A		ABL001 All Patients ： 併合 B	
	N=76		N=156		N=187		N=356	
PT	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
筋肉痛	2 (2.6)	0	7 (4.5)	0	11 (5.9)	0	33 (9.3)	2 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (27.6)	11 (14.5)	6 (3.8)	1 (0.6)	7 (3.7)	1 (0.5)	31 (8.7)	9 (2.5)
末梢性浮腫	2 (2.6)	0	9 (5.8)	0	15 (8.0)	0	30 (8.4)	2 (0.6)
発熱	6 (7.9)	0	5 (3.2)	2 (1.3)	9 (4.8)	3 (1.6)	29 (8.1)	3 (0.8)
上腹部痛	5 (6.6)	1 (1.3)	7 (4.5)	0	10 (5.3)	0	27 (7.6)	0
呼吸困難	2 (2.6)	0	5 (3.2)	0	10 (5.3)	0	27 (7.6)	2 (0.6)
不眠症	1 (1.3)	0	8 (5.1)	0	12 (6.4)	0	27 (7.6)	2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (21.1)	5 (6.6)	6 (3.8)	1 (0.6)	7 (3.7)	2 (1.1)	26 (7.3)	5 (1.4)
高尿酸血症	2 (2.6)	0	5 (3.2)	2 (1.3)	6 (3.2)	3 (1.6)	24 (6.7)	6 (1.7)
食欲減退	6 (7.9)	0	6 (3.8)	0	7 (3.7)	0	23 (6.5)	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	1 (1.3)	0	3 (1.9)	2 (1.3)	7 (3.7)	2 (1.1)	23 (6.5)	7 (2.0)
消化不良	3 (3.9)	0	8 (5.1)	0	8 (4.3)	0	22 (6.2)	0
筋痙縮	0	0	7 (4.5)	1 (0.6)	12 (6.4)	1 (0.5)	22 (6.2)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	1 (1.3)	0	6 (3.8)	1 (0.6)	9 (4.8)	1 (0.5)	22 (6.2)	3 (0.8)
不安	1 (1.3)	0	5 (3.2)	1 (0.6)	7 (3.7)	1 (0.5)	21 (5.9)	3 (0.8)
骨痛	1 (1.3)	0	2 (1.3)	0	7 (3.7)	0	20 (5.6)	1 (0.3)
高血糖	0	0	5 (3.2)	3 (1.9)	8 (4.3)	3 (1.6)	20 (5.6)	6 (1.7)
口腔咽頭痛	1 (1.3)	0	5 (3.2)	0	7 (3.7)	0	20 (5.6)	0
血中クレアチニン増加	3 (3.9)	0	5 (3.2)	0	7 (3.7)	0	19 (5.3)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.6)	2 (1.1)	19 (5.3)	7 (2.0)
血小板数減少	4 (5.3)	2 (2.6)	10 (6.4)	7 (4.5)	13 (7.0)	10 (5.3)	19 (5.3)	14 (3.9)
ドライアイ	1 (1.3)	0	3 (1.9)	0	6 (3.2)	0	18 (5.1)	0
皮膚乾燥	6 (7.9)	0	3 (1.9)	0	4 (2.1)	0	18 (5.1)	0
多汗症	0	0	2 (1.3)	0	3 (1.6)	0	18 (5.1)	0
低リン酸血症	4 (5.3)	3 (3.9)	2 (1.3)	1 (0.6)	4 (2.1)	2 (1.1)	18 (5.1)	5 (1.4)
好中球数減少	4 (5.3)	3 (3.9)	7 (4.5)	6 (3.8)	9 (4.8)	8 (4.3)	17 (4.8)	15 (4.2)
無力症	1 (1.3)	0	9 (5.8)	0	10 (5.3)	0	16 (4.5)	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2-3，Table 2.1-2

PT は ABL001 All Patients（併合 B）の All grades での発現率降順

Table 2-5 PT 別の曝露期間で調整した有害事象発現率：併合 B の All grades で EAIR 4.0 以上（A2301 試験，併合データ，SAF）

	A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		ABL001 40 mg BID		ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A		ABL001 All Patients：併合 B	
	N=76		N=156		N=187		N=356	
PT	All grades n (IR per 100 PTY)	Grade ≥ 3 n (IR per 100 PTY)	All grades n (IR per 100 PTY)	Grade ≥ 3 n (IR per 100 PTY)	All grades n (IR per 100 PTY)	Grade ≥ 3 n (IR per 100 PTY)	All grades n (IR per 100 PTY)	Grade ≥ 3 n (IR per 100 PTY)
合計	73 (1425.1)	46 (135.5)	140 (445.6)	79 (81.4)	171 (520.6)	103 (79.7)	340 (743.7)	214 (61.8)
血小板減少症	10 (21.0)	5 (9.9)	35 (26.5)	27 (19.6)	41 (18.8)	29 (12.6)	78 (14.0)	51 (8.4)
頭痛	10 (23.0)	0	25 (19.5)	3 (2.0)	33 (15.9)	4 (1.6)	77 (15.1)	7 (1.1)
疲労	7 (14.7)	1 (1.9)	16 (11.6)	0	29 (13.9)	0	74 (14.1)	3 (0.5)
悪心	35 (114.4)	0	18 (12.9)	1 (0.7)	24 (10.7)	1 (0.4)	70 (12.8)	3 (0.5)
下痢	54 (348.7)	8 (16.5)	18 (12.9)	0	27 (12.5)	0	69 (12.8)	2 (0.3)
関節痛	2 (4.0)	0	16 (11.8)	0	24 (11.0)	0	66 (12.6)	3 (0.5)
高血圧	3 (5.8)	3 (5.8)	18 (12.5)	9 (6.0)	27 (11.9)	13 (5.4)	61 (10.8)	31 (5.1)
リパーゼ増加	5 (9.9)	3 (5.8)	8 (5.5)	6 (4.0)	22 (10.3)	13 (5.6)	60 (11.6)	35 (5.8)
嘔吐	20 (49.7)	0	11 (7.5)	2 (1.3)	18 (8.1)	3 (1.2)	53 (9.5)	8 (1.2)
好中球減少症	13 (28.6)	9 (18.4)	28 (21.0)	23 (16.8)	32 (14.4)	26 (11.5)	52 (8.8)	40 (6.6)
発疹	18 (44.5)	3 (5.9)	11 (7.8)	0	20 (9.5)	0	52 (9.8)	0
腹痛	11 (24.3)	1 (1.9)	7 (4.7)	0	17 (7.8)	0	44 (7.6)	4 (0.6)
四肢痛	5 (10.1)	0	10 (6.9)	1 (0.7)	16 (6.9)	1 (0.4)	44 (7.5)	2 (0.3)
そう痒症	5 (10.0)	1 (1.9)	8 (5.6)	0	12 (5.2)	0	43 (7.5)	1 (0.2)
上気道感染	4 (8.1)	0	11 (7.6)	1 (0.7)	17 (7.3)	1 (0.4)	42 (7.4)	1 (0.2)
貧血	6 (12.3)	3 (5.9)	15 (10.5)	2 (1.3)	21 (9.1)	6 (2.4)	41 (6.8)	17 (2.7)
背部痛	1 (1.9)	1 (1.9)	10 (7.0)	1 (0.7)	15 (6.5)	1 (0.4)	40 (6.8)	4 (0.6)
咳嗽	4 (7.9)	0	10 (6.8)	0	17 (7.5)	0	39 (6.6)	0
上咽頭炎	2 (3.9)	0	15 (10.6)	0	19 (8.3)	0	39 (6.6)	0
便秘	4 (7.9)	0	8 (5.4)	0	13 (5.5)	0	38 (6.5)	0
浮動性めまい	2 (3.9)	0	10 (7.0)	0	15 (6.4)	0	38 (6.4)	1 (0.2)
アミラーゼ増加	4 (8.1)	0	9 (6.2)	1 (0.7)	16 (7.1)	4 (1.6)	36 (6.1)	8 (1.2)
筋肉痛	2 (3.9)	0	7 (4.9)	0	11 (4.7)	0	33 (5.7)	2 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (48.8)	11 (22.9)	6 (4.1)	1 (0.7)	7 (2.8)	1 (0.4)	31 (5.0)	9 (1.4)
末梢性浮腫	2 (4.0)	0	9 (6.2)	0	15 (6.5)	0	30 (4.9)	2 (0.3)
発熱	6 (12.1)	0	5 (3.3)	2 (1.3)	9 (3.8)	3 (1.2)	29 (4.7)	3 (0.5)
上腹部通	5 (10.0)	1 (1.9)	7 (4.7)	0	10 (4.2)	0	27 (4.4)	0
呼吸困難	2 (3.9)	0	5 (3.3)	0	10 (4.3)	0	27 (4.3)	2 (0.3)
不眠症	1 (1.9)	0	8 (5.5)	0	12 (5.0)	0	27 (4.3)	2 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (33.5)	5 (9.8)	6 (4.1)	1 (0.7)	7 (2.9)	2 (0.8)	26 (4.2)	5 (0.8)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-9

IR = EAIR = 初回の有害事象発現までの曝露期間で調整した有害事象発現率。該当有害事象が発現しなかった被験者での曝露期間は，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。

2.1.1.2 治験薬との関連ありと判断された有害事象（副作用）

2.1.1.2.1 A2301 試験

副作用発現率は，ABL001 群で 63.5%，ボスチニブ群で 88.2%であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった（Table 2-6）。PT 別で，ABL001 群で発現率が最も高かった副作用は血小板減少症（ABL001 群 19.9%，ボスチニブ群 13.2%，以下同順）であり，次いで好中球減少症（14.7%，14.5%），頭痛（9.0%，6.6%）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。特に下痢及び悪心は，ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現率がそれぞれ 60%及び 30%以上低かった。

Grade 3 以上の副作用発現率は ABL001 群で 29.5%，ボスチニブ群で 50.0%であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。Grade 3 以上の PT 別で，ABL001 群で発現率が最も高かった副作用は血小板減少症（15.4%，6.6%）であり，次いで好中球減少症（12.8%，10.5%），リパーゼ増加（2.6%，1.3%）であった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の事象は，血小板減少症（15.4%，6.6%）のみであった。また，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 ALT 増加（0%，14.5%），下痢（0%，10.5%），AST 増加（0%，6.6%）であり，いずれも ABL001 群では発現がなかった。

EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 146.6，ボスチニブ群で 642.1 であり，Grade 3 以上の EAIR は，それぞれ 37.7，97.5 であった（Table 2-2）。PT 別で，ABL001 群で EAIR が高かった副作用（上位 3 つ）は，発現率（%）が高かった事象と同一であり，血小板減少症（23.1，21.0），好中球減少症（16.8，23.4），頭痛（10.2，10.4）であった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて EAIR が 10 以上高かった事象はなく，5 以上高かった事象もなかった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて EAIR が 10 以上低かった事象は悪心（6.9，86.5），下痢（4.7，326.9），嘔吐（3.4，44.0），発疹（2.7，36.6），ALT 増加（0.7，48.8），AST 増加（0.7，29.0），腹痛（0.7，14.6）であった。

Grade 3 以上の PT 別で，ABL001 群で EAIR が高かった副作用（上位 3 つ）は，血小板減少症（17.2，9.9），好中球減少症（14.4，16.0），血小板数減少（4.1，1.9）であった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて EAIR が 10 以上高かった事象はなく，5 以上高かった事象は血小板減少症（17.2，9.9）であった。また，ABL001 群でボスチニブ群に比べて EAIR が 10 以上低かった事象は下痢（0，16.5），ALT 増加（0，22.9）であり，いずれも ABL001 群では発現がなかった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-10）。

2.1.1.2.2 併合データ

併合 A：ABL001 40 mg BID 単剤療法（CML-CP）

併合 A での副作用発現率は 67.9%，Grade 3 以上の副作用発現率は 33.2%であり，いずれも A2301 試験の ABL001 群（それぞれ 63.5%，29.5%）と同程度であった（Table 2-6）。PT 別で，発現率が最も高かった副作用は血小板減少症（19.3%）であり，次いで好中球減少症（14.4%），頭痛（9.6%）であった。併合 A で A2301 試験の ABL001 群に比べて発現率が 10%以上高かった事象はなかった。PT 別の副作用の内容及び発現率はいずれも，併合 A と A2301 試験の ABL001 群で同様であった。

Grade 3 以上の PT 別で，発現率が最も高かった副作用は血小板減少症（13.9%）であり，次いで好中球減少症（12.3%），リパーゼ増加（5.3%）であった。Grade 3 以上の PT 別の副作用の内容及び発現率はいずれも，併合 A と A2301 試験の ABL001 群で同様であった。

EAIR（名/100 人年）は，併合 A で 146.9，A2301 試験の ABL001 群で 146.6 であり， Grade 3 以上の EAIR は，それぞれ 32.8，37.7 であった。PT 別の副作用の EAIR はいずれも，併合 A と A2301 試験の ABL001 群間で明らかな違いはなかった（Table 2-2，5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-10）。

併合 B：すべての ABL001 単剤療法（CML-CP/AP）

併合 B での副作用発現率は 77.2%，Grade 3 以上の副作用発現率は 37.9%であり，いずれも A2301 試験の ABL001 群（それぞれ 63.5%，29.5%）に比べて高かった（Table 2-6）。PT 別で，発現率が最も高かった副作用は血小板減少症（18.0%）であり，次いで好中球減少症（12.9%），リパーゼ増加（12.4%）であった。併合 B で A2301 試験の ABL001 群に比べて発現率が 10%以上高かった事象はなかった。PT 別の副作用の内容及び発現率は，併合 B と A2301 試験の ABL001 群で同様であった。

Grade 3 以上の PT 別で，発現率が最も高かった副作用は血小板減少症（12.1%）であり，次いで好中球減少症（10.1%），リパーゼ増加（7.3%）であった。Grade 3 以上の PT 別の副作用の内容及び発現率はいずれも，併合 B と A2301 試験の ABL001 群で同様であった。

EAIR（名/100 人年）は，併合 B で 174.9，A2301 試験の ABL001 群で 146.6 であり，Grade 3 以上の EAIR は，それぞれ 29.1，37.7 であった。PT 別の副作用の EAIR はいずれも，併合 B と A2301 試験の ABL001 群間で明らかな違いはなかった（Table 2-2，5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-10）。

Table 2-6 PT 別の副作用発現率：A2301 試験のいずれかの群又は併合のいずれかの All grades で 5.0%以上（A2301 試験，併合データ，SAF）

	A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		ABL001 40 mg BID		ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A		ABL001 All Patients：併合 B	
	N=76		N=156		N=187		N=356	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	67 (88.2)	38 (50.0)	99 (63.5)	46 (29.5)	127 (67.9)	62 (33.2)	275 (77.2)	135 (37.9)
血小板減少症	10 (13.2)	5 (6.6)	31 (19.9)	24 (15.4)	36 (19.3)	26 (13.9)	64 (18.0)	43 (12.1)
好中球減少症	11 (14.5)	8 (10.5)	23 (14.7)	20 (12.8)	27 (14.4)	23 (12.3)	46 (12.9)	36 (10.1)
リパーゼ増加	2 (2.6)	1 (1.3)	5 (3.2)	4 (2.6)	16 (8.6)	10 (5.3)	44 (12.4)	26 (7.3)
疲労	3 (3.9)	1 (1.3)	7 (4.5)	0	15 (8.0)	0	42 (11.8)	3 (0.8)
頭痛	5 (6.6)	0	14 (9.0)	1 (0.6)	18 (9.6)	1 (0.5)	41 (11.5)	2 (0.6)
悪心	29 (38.2)	0	10 (6.4)	0	14 (7.5)	0	41 (11.5)	0
発疹	15 (19.7)	3 (3.9)	4 (2.6)	0	11 (5.9)	0	34 (9.6)	0
アミラーゼ増加	1 (1.3)	0	7 (4.5)	1 (0.6)	13 (7.0)	2 (1.1)	29 (8.1)	4 (1.1)
そう痒症	3 (3.9)	1 (1.3)	6 (3.8)	0	7 (3.7)	0	29 (8.1)	1 (0.3)
関節痛	1 (1.3)	0	5 (3.2)	0	10 (5.3)	0	28 (7.9)	2 (0.6)
下痢	53 (69.7)	8 (10.5)	7 (4.5)	0	11 (5.9)	0	28 (7.9)	0
貧血	3 (3.9)	3 (3.9)	8 (5.1)	1 (0.6)	11 (5.9)	3 (1.6)	24 (6.7)	9 (2.5)
筋肉痛	2 (2.6)	0	3 (1.9)	0	6 (3.2)	0	23 (6.5)	2 (0.6)
嘔吐	18 (23.7)	0	5 (3.2)	1 (0.6)	8 (4.3)	1 (0.5)	22 (6.2)	1 (0.3)
高血圧	1 (1.3)	1 (1.3)	5 (3.2)	3 (1.9)	7 (3.7)	3 (1.6)	21 (5.9)	11 (3.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (27.6)	11 (14.5)	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	14 (3.9)	1 (0.3)
腹痛	7 (9.2)	0	1 (0.6)	0	4 (2.1)	0	13 (3.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (18.4)	5 (6.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	9 (2.5)	0
食欲減退	5 (6.6)	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	7 (2.0)	0
発熱	4 (5.3)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2-4，Table 2.1-4

PT は ABL001 All Patients（併合 B）の All grades での発現率降順

2.1.1.3 用量，投与期間，又はその他の因子との関係

2.1.1.3.1 発現時期別の有害事象

本項では，主に発現時期別（投与開始から 8～24 週ごと）の有害事象発現率を評価した。

A2301 試験

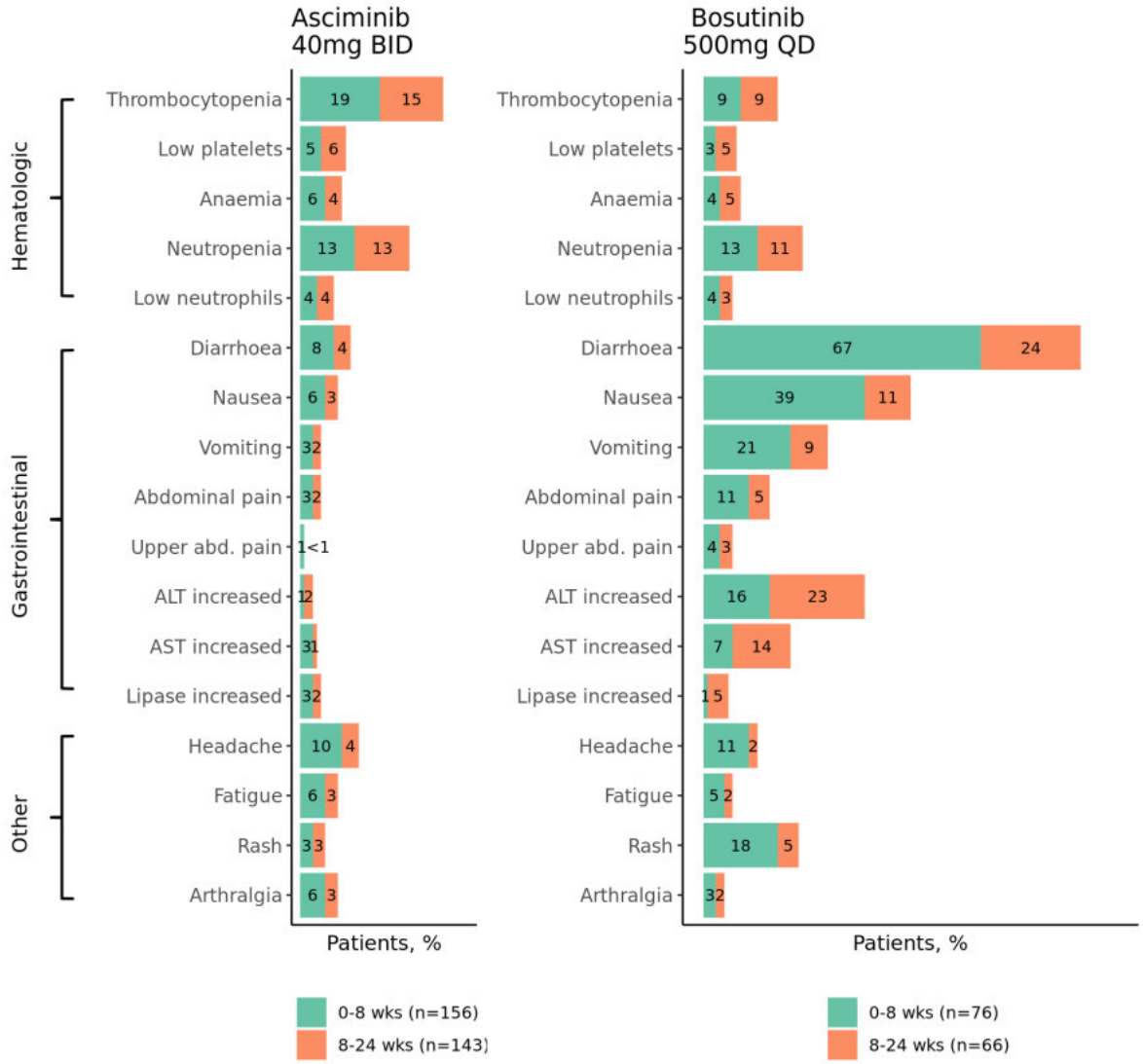
有害事象発現率は ABL001 群が 89.7%（140/156 名），ボスチニブ群が 96.1%（73/76 名）であり，有害事象の初回発現時期は，両群ともにほとんどの被験者が投与開始後 2 ヵ月以内［ABL001 群 76.9%（120 名），ボスチニブ群 85.5%（65 名）］であった（Table 2-1，5.3.5.1-1-A2301 試験-Table14.3.1-21）。

発現時期別の有害事象発現率は「Week 8 以下」が ABL001 群 75.0%（117/156 名），ボスチニブ群 85.5%（65/76 名）で両群ともに最も高く，「Week 8 超 Week 24 以下」がそれぞれ 71.3%（102/143 名），84.8%（56/66 名），「Week 24 超 Week 48 以下」がそれぞれ 56.3%（72/128 名），75.5%（37/49 名）であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-22）。ボスチニブ群は投与中止の被験者が多く，両群間の曝露期間の中央値（ABL001 群 43.36 週，ボスチニブ群 29.21 週）に明らかな違いがあるため（Table 1-15），本項では，ボスチニブ群は Week 24 までを評価した。

発現時期別に発現率の高かった事象は，ABL001 群の「Week 8 以下」では血小板減少症（18.6%），好中球減少症（13.5%），頭痛（10.3%），「Week 8 超 Week 24 以下」では血小板減少症（14.7%），好中球減少症（12.6%）であった。ABL001 群では血小板減少症，好中球減少症が，両評価時期で同程度に高頻度（10%以上）であった以外は，いずれの事象も「Week 8 以下」に比べて「Week 8 超 Week 24 以下」で発現率は低い又は同程度であった。また，ボスチニブ群で発現率の高かった事象は「Week 8 以下」では下痢（67.1%），悪心（39.5%），嘔吐（21.1%），発疹（18.4%），ALT 増加（15.8%），好中球減少症（13.2%），腹痛，頭痛（各 10.5%），「Week 8 超 Week 24 以下」では下痢（24.2%），ALT 増加（22.7%），AST 増加（13.6%），悪心，好中球減少症（各 10.6%）であった。ボスチニブ群では ALT 増加，AST 増加が「Week 8 超 Week 24 以下」で「Week 8 以下」に比べ発現率が高く，好中球減少症が両評価時期で同程度に高頻度（10%以上）であった以外は，いずれの事象も「Week 8 以下」に比べて「Week 8 超 Week 24 以下」で発現率は低い又は同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-22，Figure 2-1）。

ABL001 群で Week 8 以降 Week 48 までに散発的に発現した事象は，上咽頭炎（Week 8 以下：1.9%，Week8 超 Week 24 以下：6.3%，Week 24 超 Week48 以下：3.1%，以下同順），末梢性浮腫（1.9%，3.5%，1.6%），無力症（1.9%，2.8%，2.3%），高血糖（0.6%，1.4%，3.1%），高血圧（3.2%，4.9%，4.7%）であったものの，いずれの事象も各評価期間での発現率が低く，特定の傾向はみられなかった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-22）。

Figure 2-1　　発現時期別の有害事象発現率（A2301 試験，SAF）



Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Figure 2.1-2

各評価期間で新たに有害事象（PT）を発現した被験者の割合を示す。評価対象被験者数は各評価期間の開始時に治験薬を投与していた被験者数とした。一つの評価期間で同一の有害事象（PT）を複数回発現した被験者は当該評価期間で 1 名とカウントした。

併合データ

併合 A：ABL001 40 mg BID 単剤療法（CML-CP）

発現時期別の有害事象発現率は「Week 8 以下」が 77.5%（145/187 名）で最も高く，「Week 8 超 Week 24 以下」が 75.6%（130/172 名），「Week 24 超 Week 48 以下」が 61.9%（96/155 名），「Week 48 超」が 66.3%（63/95 名）であった。

発現時期別に発現率の高かった事象は，「Week 8 以下」では血小板減少症（18.2%），好中球減少症（12.8%），頭痛（10.7%），「Week 8 超 Week 24 以下」では血小板減少症（14.0%），好

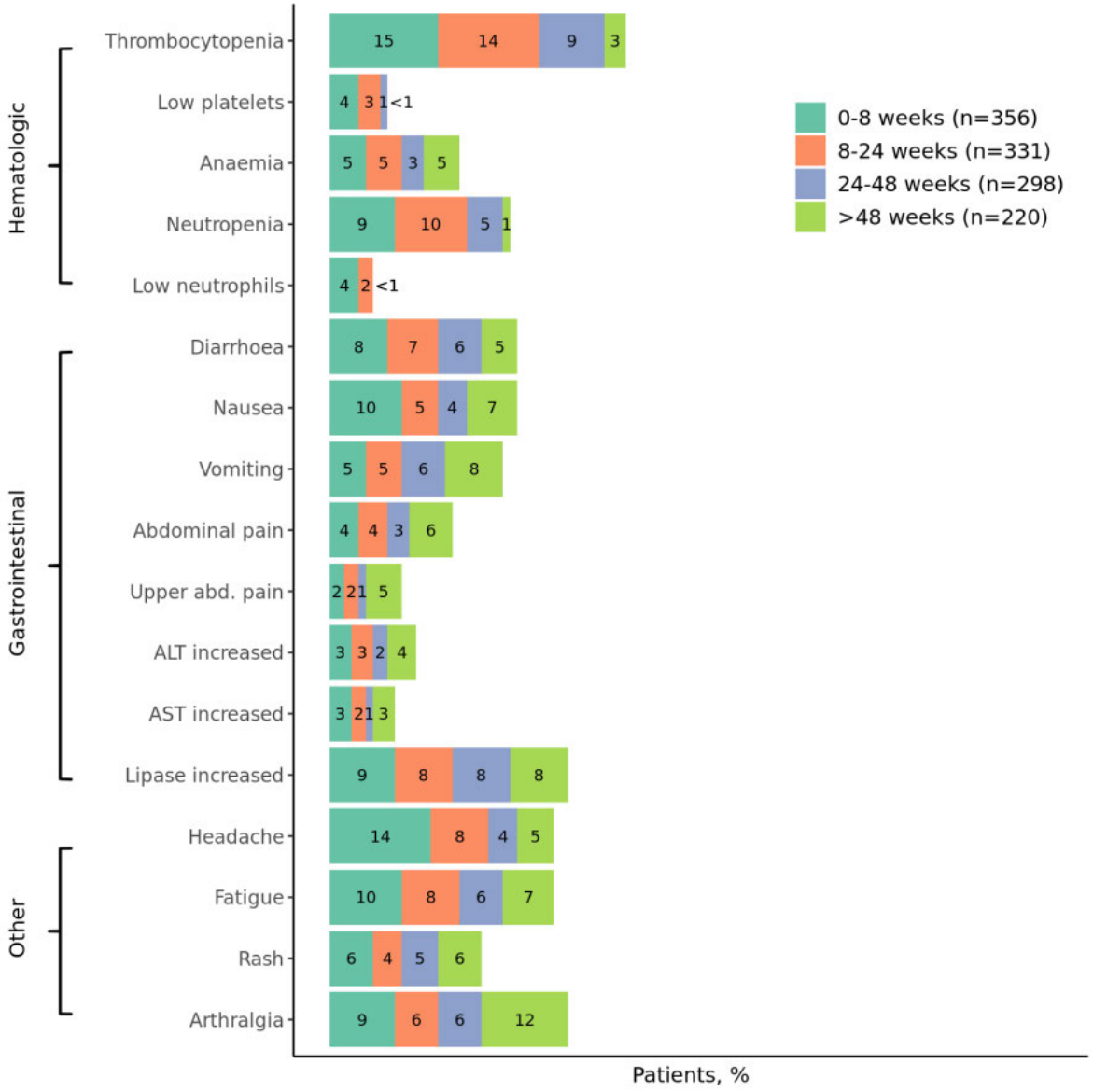
中球減少症（12.8%）であった。「Week 24 超 Week 48 以下」及び「Week 48 超」では，いずれの事象も発現率は 10%未満であった。全体的に，ほとんどの事象の発現率は，各評価時期で同程度又は経時的に低下し，A2301 試験の ABL001 群と同様の傾向であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-22）。

併合 B：すべての ABL001 単剤療法（CML-CP/AP）

発現時期別の有害事象発現率は「Week 8 以下」が 82.9%（295/356 名）で最も高く，「Week 8 超 Week 24 以下」が 78.5%（260/331 名），「Week 24 超 Week 48 以下」が 71.1%（212 名/298 名），「Week 48 超」が 73.2%（161/220 名）であった。

発現時期別に発現率の高かった事象は，「Week 8 以下」では血小板減少症（14.9%），頭痛（14.0%），疲労（10.4%），悪心（10.1%），「Week 8 超 Week 24 以下」では血小板減少症（13.6%），好中球減少症（10.3%），「Week 48 超」では関節痛（11.8%）であった。「Week 24 超 Week 48 以下」では，いずれの事象も発現率は 10%未満であった。全体的に，ほとんどの事象の発現率は，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（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-22）。また，関節痛，嘔吐，腹痛，上腹部痛では，「Week 8 以下」に比べ以降の評価時期で発現率の増加がみられたものの，いずれも 3%以下の増加であった（Figure 2-2，5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-22）。

Figure 2-2　　発現時期別の有害事象発現率（併合 B，SAF）



Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Figure 2.1-2

各評価期間で新たに有害事象（PT）を発現した被験者の割合を示す。評価対象被験者数は各評価期間の開始時に治験薬を投与していた被験者数とした。一つの評価期間で同一の有害事象（PT）を複数回発現した被験者は当該評価期間で 1 名とカウントした。

2.1.1.3.2 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（2.7.2-3.5.1.2 項）。

2.1.2 死亡

2.1.2.1 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（Table 2-7）。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。主要死因が病勢進行以外の死亡の叙述を Table 2-8 に示す。

また，治験薬投与期間外（最終投与後 31 日以降）に ABL001 群で 2 名の死亡（それぞれ最終投与後 79 日，340 日）が報告された。この 2 名の主要死因は，いずれも病勢進行であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-20，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 14.3.2-1）。

2.1.2.2 併合データ

併合 A：ABL001 40 mg BID 単剤療法（CML-CP）

併合 A での死亡は，A2301 試験の ABL001 群と同一被験者のみであった（Table 2-7）。

併合 B：すべての ABL001 単剤療法（CML-CP/AP）

治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡は 8 名（2.2%）であった（Table 2-7）。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。主要死因が病勢進行の 3 名（150 mg BID コホート 2 名，160 mg BID コホート 1 名）のうち，1 名（CML-AP，150 mg BID コホート）は重篤な有害事象として循環虚脱（転帰：死亡）が報告され，循環虚脱は治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 14.3.2-1，Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。X2101 試験の病勢進行以外の 3 名も，いずれも治験薬との関連なしと判断された。主要死因が病勢進行以外の死亡の叙述を Table 2-8 に示す。

また，治験薬投与期間外（最終投与後 31 日以降）に 4 名の死亡が報告された。4 名のうち，A2301 試験の 2 名を除く 2 名（X2101 試験）の主要死因は，1 名（CML-CP，200 mg QD コホート）が病勢進行による死亡（最終投与後 72 日）であった。残り 1 名（CML-CP，20 mg BID コホート）は，治験薬の休薬を要する重篤な末梢動脈閉塞性疾患（Grade 3，治験薬との関連なし）が発現し，投与再開前に誤嚥性肺炎（Grade 4，治験薬との関連なし）により死亡した（治験薬最終投与後 65 日）（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 14.3.2-1，Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1，14.3.3 項）。

Table 2-7 治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡（A2301 試験，併合データ，SAF）

Category PT	A2301 Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%)	A2301 ABL001 40 mg BID N=156 n (%)	Safety Pool ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187 n (%)	Safety Pool ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%)
On-treatment deaths	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	8 (2.2)
Primary reason: Study indication	0	0	0	3 (0.8)
Primary reason: Other	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	5 (1.4)
動脈塞栓症	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.3)
虚血性脳卒中	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.3)
心停止	0	0	0	1 (0.3)
自殺既遂	0	0	0	1 (0.3)
全身健康状態異常	0	0	0	1 (0.3)
敗血症性ショック	1 (1.3)	0	0	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2-9，Table 2.1-20

Table 2-8 治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内の主要死因が病勢進行以外の死亡の叙述（A2301 試験，併合データ，SAF）

投与群 被験者番号 背景情報	主要死因（PT） ／関連性	経過
A2301 試験：ABL001 40 mg BID		
BRA/1403002 CML-CP 65 歳，男性，黒人 最終投与日：Day 60 死亡日：Day 60	虚血性脳卒中／なし	既往歴として肺結核があり，合併症は高血圧があった。イマチニブ，ニロチニブ，ダサチニブの前治療歴があった。 Day 56 に Grade 4 の虚血性脳卒中を起こして入院した。片麻痺であったが，血行動態は安定していたため，治験薬投与は継続した。翌朝，頻脈性呼吸困難及び心肺停止となり，薬物治療が行われた。Day 60 に虚血性脳卒中により死亡した。
USA/4702001 CML-CP 62 歳，女性，白人 最終投与日：Day 245 死亡日：Day 262	動脈塞栓症／なし	既往歴として胃バイパス，末梢性浮腫，甲状腺部分摘除があった。合併症は，不安，うつ病，頭痛，胃食道逆流性疾患，腹痛，筋膜疼痛症候群，慢性閉塞性肺疾患，末梢性ニューロパチー，呼吸困難，食欲減退，悪心，味覚不全，便秘，栄養障害，疲労，不眠症，霧視，関節痛，高血圧があった。イマチニブ，ダサチニブ，ニロチニブの前治療歴があった。 Day 245 に有効性の欠如のため，治験薬投与を中止し，Day 253 にポナチニブ投与を開始した。Day 260 に Grade 4 の腸間膜動脈塞栓が発現し，高度の腹痛，下痢，悪心，嘔吐，低血圧，乳酸アシドーシス，急性腎障害，低カリウム血症，杆状核球増加症を伴う白血球数増加により入院し，薬物治療を行った。腹部及び骨盤の CT では，遠位小腸及び右大腸に虚血が認められ，肝臓内に空気及び門脈循環が認められた。被験者は外科的処置を拒否し，Day 262 に動脈塞栓症（主要死因）により死亡した。

投与群 被験者番号 背景情報	主要死因（PT） ／関連性	経過
A2301 試験：Bosutinib 500 mg QD		
BRA/1401004 CML-CP 42 歳，男性，白人 最終投与日：Day 86 死亡日：Day 112	敗血症性ショック ／あり	既往歴として単径ヘルニアがあり，合併症は胃炎があった。イマチニブ，ニロチニブの前治療歴があった。 Day 86 に治験薬の最終投与後，Day 95 に病勢進行が認められたため，治験薬投与を中止した。Day 106 に Grade 3 の気道感染が発現した。Day 108 に Grade 3 の腹痛及び Grade 3 の気道感染のため入院した。Day 110 に Grade 4 の急性腎障害，Day 111 に Grade 4 の呼吸不全及び Grade 4 の敗血症性ショックを発現した。いずれの事象に対しても薬物治療又は非薬物治療が行われたが，Day 112 に敗血症性ショックにより死亡した。
併合-X2101 試験：ABL001 80 mg BID		
FRA/2001001 CML-CP 61 歳，男性，白人 最終投与日：Day 409 死亡日：Day 411	全身健康状態異常 ／なし	既往歴として膀胱癌，ウロストミーがあった。合併症は，尿路感染，高尿酸血症，そう痒症，皮膚乾燥，裂孔ヘルニア，硝子体浮遊物，γ-GTP 増加，リンパ球減少症，貧血，動脈硬化症，高血圧，血小板減少症，血中アルカリホスファターゼ増加があった。ヒドロキシカルバミド，イマチニブ，ニロチニブの前治療歴があった。 Day 298 に Grade 3 の全身健康状態異常を認めて入院し，Day 311 に回復して退院した。本事象発現時，ABL001 40 mg BID で投与されていた。Day 408 に Grade 4 の全身健康状態異常を再度，認めたため入院し，Day 410 に ABL001 投与を中止した。Day 411 に全身健康状態異常のため，死亡した。
FRA/2001002 CML-CP* 56 歳，女性，白人 最終投与日：Day 1441 死亡日：Day 1444	自殺既遂／なし	関連する既往歴はなく，合併症は便秘，皮膚乾燥，睡眠障害，血小板減少症，うつ病があった。イマチニブ，シタラビン，インターフェロン，ヒドロキシカルバミド，ダサチニブ，ニロチニブ，ポナチニブの前治療歴があった。 Day 1424 に合併症のうつ病（Grade 2）が悪化（Grade 4）した。当該時点，ABL001 160 mg BID で投与されていた。Day 1442 にうつ症状の悪化（夜眠れない，かみそりによる自傷）が報告され，被験者及び後見人の判断により治験薬を休薬した。Day 1443 に精神科医の診察を受け，薬物治療が増量されたが，Day 1444 に自殺した。
併合-X2101 試験：ABL001 80 mg QD		
FRA/2001008 CML-CP 65 歳，女性，白人 最終投与日：Day 1324 死亡日：Day 1325	心停止／なし	既往歴として，頚動脈内膜剥離術があった。合併症として，脱毛症，高コレステロール血症，低リン酸血症，頚動脈狭窄，抑うつ気分を伴う適応障害があった。イマニチブ，ダサチニブ，シタラビン，インターフェロン，ニロチニブ，モノクローナル抗体（治験薬），ボスチニブの前治療歴があった。 Day 1324 にステロイド性抗炎症薬に起因する Grade 3 の急性腎障害が発現し，入院して薬物治療を受けた。当該時点，ABL001 200 mg QD で投与されていた。Day 1325 に心停止が発現し，心停止及び急性腎障害のため治験薬投与を中止した。同日，心停止により死亡した。

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-14.3.3 項，Listing 14.3.2-1，Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.5-2，Listing 16.2.7-1，5.3.5.2-1-X2101 試験-14.3.3 項，Listing 14.3.2-1，Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.4-3，Listing 16.2.4-4，Listing 16.2.7-1
T315I mutation status at screening: * = Yes

2.1.3 重篤な有害事象

2.1.3.1 A2301 試験

重篤な有害事象の発現率は，ABL001 群で 13.5%，ボスチニブ群で 18.4%であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった（Table 2-9）。重篤な有害事象の EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 15.2，ボスチニブ群で 29.1 であった（Table 2-2）。

PT 別の重篤な有害事象は，両群ともに，いずれも 1～2 名での発現であった。2 名に発現した重篤な有害事象は，ABL001 群では発熱（ABL001 群 1.3%，ボスチニブ群 0%，以下同順），ボスチニブ群では発疹（0%，2.6%）であった（Table 2-9）。重篤な有害事象のうち転帰が死亡の被験者は，ABL001 群で 2 名，ボスチニブ群で 1 名に報告された（2.1.2.1 項）。なお，このうち ABL001 群の 1 名（主要死因：動脈塞栓症）は，重篤な有害事象として報告された腸間膜動脈血栓症の転帰が死亡となったものであった。

重篤な副作用の発現率は，ABL001 群で 2.6%（4/156 名），ボスチニブ群で 9.2%（7/76 名）であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べ低かった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-6）。

2 名に発現した重篤な副作用は，ABL001 群では認められず，ボスチニブ群では発疹（0%，2.6%）であった。ABL001 群で 4 名に発現した重篤な副作用のうち，Grade 3 の事象は発熱性好中球減少症，血小板数減少，駆出率減少（各 1 名），Grade 4 は血小板減少症（1 名）であった。最終報告時点で持続中であった駆出率減少を除き，いずれも治験薬の休薬や加療により，消失又は軽快した（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-6，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

2.1.3.2 併合データ

併合 A：ABL001 40 mg BID 単剤療法（CML-CP）

併合 A では，重篤な有害事象の発現率は 17.1%，EAIR（名/100 人年）は 15.4 であり，いずれも A2301 試験の ABL001 群の結果（それぞれ 13.5%，15.2）と同程度であった（Table 2-2，Table 2-9）。

2 名以上に発現した PT 別の重篤な有害事象は，発熱（1.6%，3 名），肺炎，非心臓性胸痛（各 1.1%，2 名）であった（Table 2-9）。

重篤な副作用の発現率は 2.7%（5/187 名）で，A2301 試験の ABL001 群の結果（2.6%）と同程度であり，2 名以上に発現した PT 別の重篤な副作用はなかった。発現した重篤な副作用は，A2301 試験の ABL001 群の事象に加え，急性膵炎 1 名（Grade 2，X2101 試験）であった。急性膵炎（1 名）は，治験薬の投与中止及び加療により，消失した（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-6，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.7-1）。

併合 B：すべての ABL001 単剤療法（CML-CP/AP）

併合 B での重篤な有害事象発現率は 28.1%，EAIR（名/100 人年）は 19.2 であり，A2301 試験の ABL001 群（それぞれ 13.5%，15.2）と比べて発現率は高く，EAIR は同程度であった（Table 2-2，Table 2-9）。

PT 別で発現率 2%以上の重篤な有害事象は，胸水（2.2%，8 名），肺炎（2.0%，7 名）であった（Table 2-9）。

重篤な副作用の発現率は 6.2%（22/356 名）で，A2301 試験の ABL001 群の結果（2.6%）と同程度であり，PT 別の重篤な副作用は，血小板減少症（0.8%，3 名）を除き，いずれも 1～2 名の発現であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-6）。

Table 2-9　重篤な有害事象発現率：A2301 試験のいずれかの群の All grades で 0.5%以上又は併合のいずれかの All grades で 1.0%以上（A2301 試験，併合データ，SAF）

	A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		ABL001 40 mg BID		ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A		ABL001 All Patients：併合 B	
	N=76		N=156		N=187		N=356	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	14 (18.4)	12 (15.8)	21 (13.5)	16 (10.3)	32 (17.1)	24 (12.8)	100 (28.1)	75 (21.1)
胸水	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	8 (2.2)	4 (1.1)
肺炎	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	7 (2.0)	7 (2.0)
発熱	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (1.6)	3 (1.6)	5 (1.4)	3 (0.8)
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	4 (1.1)	3 (0.8)
嘔吐	1 (1.3)	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	4 (1.1)	3 (0.8)
心房細動	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.8)
うっ血性心不全	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.8)
血小板減少症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.8)
急性腎障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
心不全	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.6)
うつ病	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.6)
頭痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.6)
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.6)
心筋虚血	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
血小板数減少	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.6)
術後創感染	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
尿路感染	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.6)
急性冠動脈症候群	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
血管障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
不安	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
大動脈閉塞	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
COVID-19	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
脱水	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)

	A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		ABL001 40 mg BID		ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A		ABL001 All Patients ：併合 B	
	N=76		N=156		N=187		N=356	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
医療機器機能不良	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
駆出率減少	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
側腹部痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
血腫	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
不全片麻痺	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
高体温症	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
大うつ病	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
腸間膜動脈塞栓	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
腸間膜動脈血栓症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
筋痙縮	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
悪心	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
呼吸不全	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
敗血症性ショック	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
亜イレウス	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
中毒性視神経症	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
上気道感染	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
食欲減退	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
薬疹	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
発疹	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	0	0	0	0
気道感染	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
口内炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2-5，Table 2.1-5
PT は ABL001 All Patients（併合 B）の All grades での発現率降順

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

2.1.4.1.1 A2301 試験

治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は ABL001 群で 5.8%，ボスチニブ群で 21.1%，Grade 3 以上の治験薬投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 5.1%，15.8%であり，いずれの発現率も ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった（Table 2-10）。

治験薬投与中止に至った有害事象の EAIR（名/100 人年）は ABL001 群で 5.9，ボスチニブ群で 31.6，Grade 3 以上の治験薬投与中止に至った有害事象の EAIR はそれぞれ 5.3，23.6 であった（Table 2-2，5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-13）。

PT 別では，ABL001 群の血小板減少症（ABL001 群 3 名，ボスチニブ群 1 名，以下同順），ボスチニブ群の ALT 増加（0 名，4 名），好中球減少症（2 名，3 名）を除き，両群ともに，いずれの事象も 1～2 名での発現であった。ABL001 群での重症度は，アミラーゼ増加 1 名（Grade 1）を除き，いずれも Grad 3 以上であった（Table 2-10，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

2.1.4.1.2 併合データ

併合 A：ABL001 40 mg BID 単剤療法（CML-CP）

併合 A では，治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 6.4%，Grade 3 以上の治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 5.3%であった。これらの発現率は，いずれも A2301 試験の ABL001 群（それぞれ 5.8%，5.1%）と同程度であった（Table 2-10）。治験薬投与中止に至った有害事象の EAIR（名/100 人年）は 4.8，Grade 3 以上の治験薬投与中止に至った有害事象の EAIR は 4.0 であった（Table 2-2，5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-13）。

PT 別では，血小板減少症（1.6%，3 名）を除き，いずれの事象も 1～2 名の発現であった。また，投与中止に至った Grade 3 以上の有害事象でも，血小板減少症（1.6%，3 名）を除き，いずれの事象も 1～2 名での発現であった（Table 2-10）。

併合 B：すべての ABL001 単剤療法（CML-CP/AP）

併合 B では，治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 8.1%，Grade 3 以上の治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 6.5%であった。これらの発現率は，いずれも A2301 試験の ABL001 群の結果（それぞれ 5.8%，5.1%）と同程度であった（Table 2-10）。治験薬投与中止に至った有害事象の EAIR（名/100 人年）は 4.4，Grade 3 以上の治験薬投与中止に至った有害事象の EAIR は 3.5 であった（Table 2-2，5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-13）。

PT 別では，発現率 2%以上の事象はなく，リパーゼ増加，血小板減少症が各 4 名（1.1%），アミラーゼ増加，血小板数減少が各 3 名（0.8%）に発現し，その他の事象は，いずれも 1～2 名での発現であった。Grade 3 以上の投与中止に至った有害事象では，リパーゼ増加，血小板減少症が各 4 名（1.1%），血小板減少症 3 名（0.8%）を除き，いずれの事象も 1～2 名での発現であった（Table 2-10）。

Table 2-10 治験薬の投与中止に至った有害事象発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）

	A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		ABL001 40 mg BID		ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A		ABL001 All Patients ：併合 B	
	N=76		N=156		N=187		N=356	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	16 (21.1)	12 (15.8)	9 (5.8)	8 (5.1)	12 (6.4)	10 (5.3)	29 (8.1)	23 (6.5)
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.1)	4 (1.1)
血小板減少症	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (1.9)	3 (1.9)	3 (1.6)	3 (1.6)	4 (1.1)	4 (1.1)
アミラーゼ増加	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	3 (0.8)	1 (0.3)
血小板数減少	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	3 (0.8)	3 (0.8)
好中球減少症	3 (3.9)	3 (3.9)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.6)	2 (0.6)
好中球数減少	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.6)	2 (0.6)
血小板増加症	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
骨髄性白血病の芽球発症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心停止	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
急性胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
自殺既遂	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
チアノーゼ	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
駆出率減少	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
全身健康状態異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
膵炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
急性膵炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
汎血球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
発疹	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.3)	3 (3.9)	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
薬疹	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
胸水症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0

	A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		ABL001 40 mg BID		ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A		ABL001 All Patients ：併合 B	
	N=76		N=156		N=187		N=356	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
扁平上皮癌	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2-7，Table 2.1-7
PT は ABL001 All Patients（併合 B）の All grades での発現率降順

2.1.4.2 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象

治験薬の休薬又は減量を要した有害事象では併合解析を実施していない（1.1.4 項）。本項では，A2301 試験の安全性成績のみを示す。

2.1.4.2.1 A2301 試験

治験薬の休薬又は減量を要した有害事象の発現率は ABL001 群で 37.8%，ボスチニブ群で 60.5%，Grade 3 以上の治験薬の休薬又は減量を要した有害事象の発現率はそれぞれ 34.0%，48.7%であった（Table 2-11）。いずれの発現率も ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。

PT 別では，ABL001 群で発現率が最も高かった治験薬の休薬又は減量を要した有害事象は，好中球減少症（ABL001 群 14.7%，ボスチニブ群 10.5%，以下同順），血小板減少症（14.7%，7.9%）であり，次いで血小板数減少症（4.5%，1.3%）であった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現率が 5%以上高かった事象は，血小板減少症であった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現率が 5%以上低かった事象は，悪心（1.9%，10.5%），下痢（1.3%，18.4%），ALT 増加（0.6%，13.2%），AST 増加（0.6%，10.5%），発疹（0%，5.3%）であった。

Table 2-11 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象発現率：いずれかの群の All grades で 2 名以上に発現（A2301 試験，SAF）

	ABL001 40 mg BID		Bosutinib 500 mg QD	
	N=156		N=76	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	59 (37.8)	53 (34.0)	46 (60.5)	37 (48.7)
好中球減少症	23 (14.7)	22 (14.1)	8 (10.5)	7 (9.2)
血小板減少症	23 (14.7)	23 (14.7)	6 (7.9)	5 (6.6)
血小板数減少	7 (4.5)	7 (4.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
リパーゼ増加	6 (3.8)	6 (3.8)	2 (2.6)	2 (2.6)
好中球数減少	6 (3.8)	6 (3.8)	2 (2.6)	2 (2.6)
血中ビリルビン増加	3 (1.9)	0	1 (1.3)	0
高血圧	3 (1.9)	3 (1.9)	0	0
悪心	3 (1.9)	1 (0.6)	8 (10.5)	0
嘔吐	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (5.3)	0
アミラーゼ増加	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0

PT	ABL001 40 mg BID N=156 All grades n (%)	ABL001 40 mg BID N=156 Grade ≥ 3 n (%)	Bosutinib 500 mg QD N=76 All grades n (%)	Bosutinib 500 mg QD N=76 Grade ≥ 3 n (%)
下痢	2 (1.3)	0	14 (18.4)	7 (9.2)
月経過多	2 (1.3)	0	0	0
白血球数減少	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	10 (13.2)	10 (13.2)
貧血	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (3.9)	3 (3.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	8 (10.5)	5 (6.6)
便秘	0	0	2 (2.6)	0
食欲減退	0	0	2 (2.6)	0
疲労	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)
低リン酸血症	0	0	2 (2.6)	2 (2.6)
そう痒症	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)
発熱	0	0	2 (2.6)	0
発疹	0	0	4 (5.3)	2 (2.6)

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3.1-11
PT は ABL001 の All grades での発現率降順
MedDRA version 23.0

2.1.4.3 治療を要した有害事象

治療を要した有害事象では併合解析を実施していない（1.1.4 項）。本項では，A2301 試験の安全性成績を示す。

2.1.4.3.1 A2301 試験

治療を要した有害事象の発現率は ABL001 群で 66.0%，ボスチニブ群で 88.2%，Grade 3 以上の有害事象の発現率はそれぞれ 28.2%，40.8%であり，いずれの発現率も ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3.1-12）。

PT 別では，ABL001 群で発現率が最も高かった治療を要した有害事象は，悪心（ABL001 群 7.7%，ボスチニブ群 17.1%，以下同順），高血圧（7.7%，2.6%）であり，次いで頭痛（7.1%，2.6%），好中球減少症（6.4%，2.6%）であった。ABL001 群でボスチニブ群に比べて発現率が 5%以上高かった事象は，高血圧（7.7%，2.6%）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，悪心（7.7%，17.1%），下痢（3.2%，48.7%），発疹（3.2%，18.4%），腹痛（1.9%，7.9%），発熱（1.3%，6.6%）であった。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項で評価対象とした ABL001 の注目すべき有害事象（AESI）は，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 Table 1-8 に示す事象とした。主要解析での A2301 試験及び併合データの AESI の要約を Table 2-12 に，各 AESI の詳細を次項以降に示す。

A2301 試験では，主要解析のデータカットオフ時点で，ボスチニブ群の大部分（69.7%）の被験者が治験薬投与を中止している（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-1.3）。そのため，治験薬投与期間の中央値に群間で不均衡が生じており（Table 1-15），Week 24 以降の有害事象発現率の群間比較には注意が必要であることから，A2301 試験での Cum IP（1.1.4.1 項）は，Week 24 までを評価した。

A2301 試験

ABL001 群で発現率が最も高かった AESI は，「骨髄抑制」（ABL001 群 37.2%，ボスチニブ群 35.5%，以下同順）であり，次いで「消化管毒性」（31.4%，78.9%），「過敏症」（17.9%，34.2%）であった。両群ともに，「B 型肝炎ウイルス再活性化」，「肝毒性（臨床イベント）」，「膵毒性（臨床イベント）」，「光毒性」の発現はなかった。ABL001 群の発現率がボスチニブ群に比べて 15%以上低かった AESI は，「消化管毒性」（31.4%，78.9%），「過敏症」（17.9%，34.2%），「肝毒性」（8.3%，30.3%）であった。その他の AESI の発現率は，いずれも群間で同程度であった。ABL001 群の発現率がボスチニブ群に比べて高かった（5%以上）AESI はなかったものの，「骨髄抑制」の構成因子の一つである「骨髄抑制（血小板減少症）」（28.8%，18.4%）のみ，ABL001 群の発現率がボスチニブ群に比べて 10%以上高かった。

Grade 3 以上の AESI でも同様に，「消化管毒性」（1.9%，11.8%），「肝毒性」（0.6%，17.1%）の発現率は ABL001 群でボスチニブ群に比べて 10%超低かった。また，「過敏症」（0.6%，9.2%）の発現率は，ABL001 群でボスチニブ群に比べて 5%超低かった。

併合データ

併合 A：ABL001 40 mg BID 単剤療法（CML-CP）

併合 A で発現率が高かった AESI（上位 3 つ）は，A2301 試験の ABL001 群と同じであった。併合 A の AESI の発現率はいずれも，A2301 試験の ABL001 群と概ね同程度であった。

併合 B：すべての ABL001 単剤療法（CML-CP/AP）

併合 B で発現率が高かった AESI（上位 3 つ）の内容は，A2301 試験の ABL001 群と同じであった。AESI の発現率が，併合 B で A2301 試験の ABL001 群に比べて 10%以上高かった事象は，「消化管毒性」（併合 B 47.8%，A2301 試験 31.4%，以下同順），「過敏症」（29.5%，17.9%），「膵毒性」（21.3%，8.3%）であった。その他の AESI はいずれも，A2301 試験の ABL001 群と同程度であった。

Table 2-12 注目すべき有害事象の要約（A2301 試験，併合データ，SAF）

	A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		ABL001 40 mg BID		ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A		ABL001 All Patients ：併合 B	
	N=76		N=156		N=187		N=356	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
Safety topic	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
消化管毒性	60 (78.9)	9 (11.8)	49 (31.4)	3 (1.9)	70 (37.4)	4 (2.1)	170 (47.8)	15 (4.2)
骨髄抑制 a)	27 (35.5)	18 (23.7)	58 (37.2)	41 (26.3)	70 (37.4)	48 (25.7)	126 (35.4)	85 (23.9)
骨髄抑制 (赤血球減少症)	7 (9.2)	3 (3.9)	15 (9.6)	2 (1.3)	21 (11.2)	6 (3.2)	43 (12.1)	17 (4.8)
骨髄抑制 (白血球減少症)	17 (22.4)	11 (14.5)	34 (21.8)	28 (17.9)	39 (20.9)	33 (17.6)	69 (19.4)	56 (15.7)
骨髄抑制 (血小板減少症)	14 (18.4)	7 (9.2)	45 (28.8)	34 (21.8)	54 (28.9)	39 (20.9)	97 (27.2)	65 (18.3)
骨髄抑制 (2 系統以上の血球減少症)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
過敏症	26 (34.2)	7 (9.2)	28 (17.9)	1 (0.6)	40 (21.4)	2 (1.1)	105 (29.5)	6 (1.7)
膵毒性	7 (9.2)	3 (3.9)	13 (8.3)	6 (3.8)	29 (15.5)	16 (8.6)	76 (21.3)	44 (12.4)
膵毒性 (臨床イベント)	0	0	0	0	3 (1.6)	1 (0.5)	9 (2.5)	4 (1.1)
肝毒性	23 (30.3)	13 (17.1)	13 (8.3)	1 (0.6)	19 (10.2)	2 (1.1)	62 (17.4)	14 (3.9)
肝毒性 (臨床イベント)	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)
浮腫及び体液貯留	6 (7.9)	1 (1.3)	13 (8.3)	0	20 (10.7)	1 (0.5)	54 (15.2)	7 (2.0)
出血	7 (9.2)	1 (1.3)	16 (10.3)	2 (1.3)	23 (12.3)	3 (1.6)	54 (15.2)	8 (2.2)
虚血性心疾患及び虚血性中枢神経系障害	4 (5.3)	2 (2.6)	6 (3.8)	3 (1.9)	6 (3.2)	3 (1.6)	30 (8.4)	12 (3.4)
虚血性心疾患	4 (5.3)	2 (2.6)	5 (3.2)	2 (1.3)	5 (2.7)	2 (1.1)	23 (6.5)	9 (2.5)
虚血性中枢神経系障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	8 (2.2)	3 (0.8)
光毒性	0	0	0	0	2 (1.1)	0	11 (3.1)	0
QT 延長	1 (1.3)	0	4 (2.6)	2 (1.3)	5 (2.7)	2 (1.1)	11 (3.1)	6 (1.7)
心不全 (臨床イベント)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.1)	3 (1.6)	9 (2.5)	7 (2.0)
生殖毒性	1 (1.3)	0	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)
B 型肝炎ウイルス再活性化	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2-8，Table 2.1-8

a) 骨髄抑制には，血小板減少症，白血球減少症，赤血球減少症，2 系統以上の血球減少症が含まれる。

AESI は併合 B の All grades での発現率降順

2.1.5.1 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。

本項では，骨髄抑制に関連する事象，並びにその構成因子である「骨髄抑制（白血球減少症）」，「骨髄抑制（白血球減少症）」，「骨髄抑制（血小板減少症）」を定義（Table 1-8）し，評価した。加えて，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 を評価した。

A2301 試験

「骨髄抑制」の発現率は，ABL001 群で 37.2%，ボスチニブ群で 35.5%であり，両群で同程度であった。Cum IP は Week 8 では ABL001 群（31.41%）でボスチニブ群（26.32%）に比べて高かったものの，Week 24 では ABL001 群（36.54%）とボスチニブ群（34.21%）で同程度であった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 52.6，ボスチニブ群で 70.1 であった（Table 2-13，Figure 2-3）。

PT 別で発現率の高かった（いずれかの群で 10%以上）事象は，両群ともに血小板減少症（ABL001 群 22.4%，ボスチニブ群 13.2%，以下同順），好中球減少症（17.9%，17.1%）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。治験薬との関連ありと判断された有害事象発現率は，ABL001 群で 30.1%，ボスチニブ群で 26.3%であった。

Grade 3 以上の事象の発現率は，両群で同程度（26.3%，23.7%）であったものの，Grade 4 の事象の発現率は ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった（15.4%，5.3%）。重篤な有害事象の発現率は，両群ともに低く，ABL001 群で 1.3%（2 名），ボスチニブ群で 1.3%（1 名）であり，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。投与中止に至った有害事象の発現率は低く，ABL001 群で 3.8%（6 名），ボスチニブ群で 5.3%（4 名）であった（Table 2-12，Table 2-13，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

併合データ

「骨髄抑制」の発現率は併合 A で 37.4%，併合 B で 35.4%であり，いずれも A2301 試験の ABL001 群（37.2%）と同程度であった。Cum IP は，Week 8（併合 A 31.02%，併合 B 26.12%，以下同順）では併合 B が A2301 試験の ABL001 群に比べて低かったものの，Week 24（36.4%，32.0%），Week 48（36.4%，33.7%）では，両併合ともに A2301 試験の ABL001 群と同程度であった。EAIR（名/100 人年）は，A2301 試験の ABL001 群 52.6 に対し，併合 A で 37.7，併合 B で 25.4 であった（Table 2-13）。

PT 別の有害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。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は，併合 A では，A2301 試験の ABL001 群で発現した事象のみであった。併合 B では，重篤な有害事象の発現率は 1.4%（5 名：A2301 試験 2 名，X2101 試験 3 名）であり，いずれの事象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。投与中止に至った有害事象の発現率は 2.5%（9 名：A2301 試験 6 名，X2101 試験 3 名）と低かった（Table 2-13，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

Table 2-13 骨髄抑制に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）

Myelosuppression [a)]

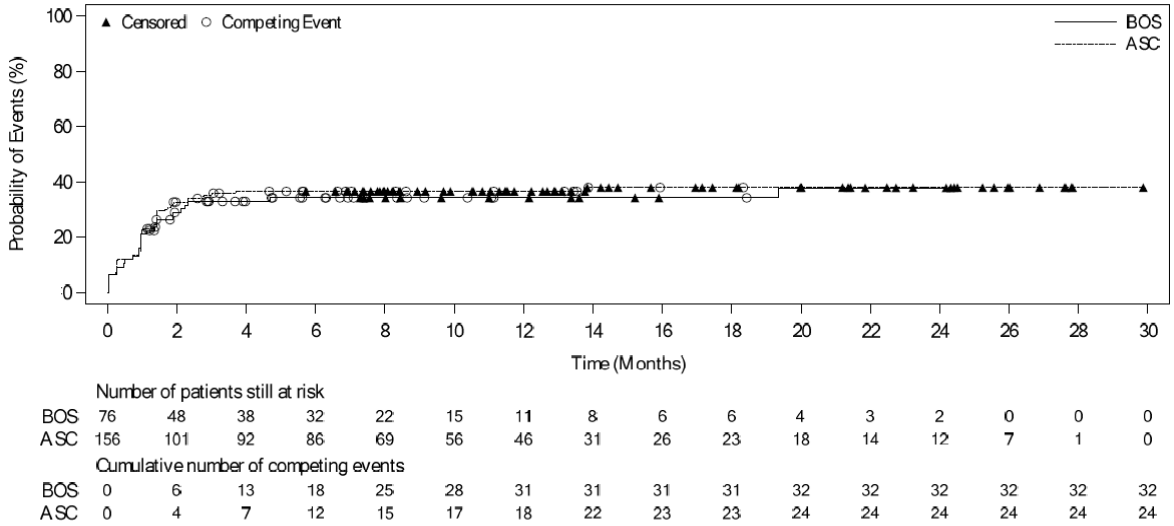
	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) N=187：併合 A n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Number of patients with at least one event	27 (35.5) (24.8, 47.4)	58 (37.2) (29.6, 45.2)	1.65 (-12.02,15.21)	70 (37.4) (30.4, 44.8)	126 (35.4) (30.4, 40.6)
Exposure-adjusted overall incidence, n (EAIR per 100 PTY)	27 (70.1)	58 (52.6)	—	70 (37.7)	126 (25.4)
Cumulative incidence proportion at n (%) cum IP					
Week 8 (Day 56)	20 (26.3) 26.32	49 (31.4) 31.41	5.09 (-8.76,18.81)	58 (31.0) 31.02	93 (26.1) 26.12
Week 24 (Day 168)	26 (34.2) 34.21	57 (36.5) 36.54	2.33 (-11.38,15.91)	68 (36.4) 36.36	114 (32.0) 32.02
Week 48 (Day 336)	26 (34.2) 34.21	57 (36.5) 36.54	2.33 (-11.38,15.91)	68 (36.4) 36.36	120 (33.7) 33.85
Number of patients with at least one event by Preferred Term					
血小板減少症	10 (13.2)	35 (22.4)	—	41 (21.9)	78 (21.9)
好中球減少症	13 (17.1)	28 (17.9)	—	32 (17.1)	52 (14.6)
貧血	6 (7.9)	15 (9.6)	—	21 (11.2)	41 (11.5)
血小板数減少	4 (5.3)	10 (6.4)	—	13 (7.0)	19 (5.3)
好中球数減少	4 (5.3)	7 (4.5)	—	9 (4.8)	17 (4.8)
白血球数減少	2 (2.6)	3 (1.9)	—	5 (2.7)	10 (2.8)
白血球減少症	2 (2.6)	2 (1.3)	—	3 (1.6)	7 (2.0)
リンパ球減少症	0	0	—	1 (0.5)	4 (1.1)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	3 (0.8)
ヘモグロビン減少	0	0	—	0	2 (0.6)
大球性貧血	0	0	—	0	1 (0.3)
リンパ球数減少	1 (1.3)	0	—	0	1 (0.3)
単球数減少	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
骨髄抑制	0	0	—	0	1 (0.3)
汎血球減少症	1 (1.3)	0	—	0	1 (0.3)
正球性貧血	1 (1.3)	0	—	0	0
Maximum grade					
Grade 3 AEs	14 (18.4)	17 (10.9)	—	19 (10.2)	32 (9.0)
好中球減少症	5 (6.6)	8 (5.1)	—	9 (4.8)	13 (3.7)
血小板減少症	3 (3.9)	9 (5.8)	—	9 (4.8)	13 (3.7)
貧血	2 (2.6)	0	—	2 (1.1)	8 (2.2)
好中球数減少	3 (3.9)	3 (1.9)	—	3 (1.6)	4 (1.1)
血小板数減少	2 (2.6)	3 (1.9)	—	3 (1.6)	4 (1.1)
白血球減少症	0	0	—	1 (0.5)	2 (0.6)
発熱性好中球減少症	0	0	—	0	1 (0.3)
リンパ球減少症	0	0	—	0	1 (0.3)
骨髄抑制	0	0	—	0	1 (0.3)
リンパ球数減少	1 (1.3)	0	—	0	0
白血球数減少	1 (1.3)	0	—	0	0
Grade 4 AEs	4 (5.3)	24 (15.4)	—	29 (15.5)	53 (14.9)

Myelosuppression [a)]	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) N=187：併合 A n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
血小板減少症	2 (2.6)	16 (10.3)	—	17 (9.1)	33 (9.3)
好中球減少症	1 (1.3)	11 (7.1)	—	13 (7.0)	20 (5.6)
血小板数減少	0	2 (1.3)	—	5 (2.7)	8 (2.2)
好中球数減少	0	2 (1.3)	—	3 (1.6)	7 (2.0)
白血球減少症	0	0	—	0	1 (0.3)
汎血球減少症	1 (1.3)	0	—	0	1 (0.3)
Grade 5 AEs	0	0	—	0	0
Treatment-related AEs	20 (26.3)	47 (30.1)	—	56 (29.9)	97 (27.2)
血小板減少症	10 (13.2)	31 (19.9)	—	36 (19.3)	64 (18.0)
好中球減少症	11 (14.5)	23 (14.7)	—	27 (14.4)	46 (12.9)
貧血	3 (3.9)	8 (5.1)	—	11 (5.9)	24 (6.7)
好中球数減少	2 (2.6)	5 (3.2)	—	7 (3.7)	13 (3.7)
血小板数減少	3 (3.9)	7 (4.5)	—	9 (4.8)	12 (3.4)
白血球数減少	1 (1.3)	3 (1.9)	—	5 (2.7)	10 (2.8)
白血球減少症	2 (2.6)	2 (1.3)	—	3 (1.6)	7 (2.0)
リンパ球減少症	0	0	—	1 (0.5)	4 (1.1)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
大球性貧血	0	0	—	0	1 (0.3)
骨髄抑制	0	0	—	0	1 (0.3)
汎血球減少症	1 (1.3)	0	—	0	1 (0.3)
正球性貧血	1 (1.3)	0	—	0	0
SAEs	1 (1.3)	2 (1.3)	—	2 (1.1)	5 (1.4)
血小板減少症	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	3 (0.8)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
血小板数減少	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
汎血球減少症	1 (1.3)	0	—	0	0
Action taken					
Drug withdrawn	4 (5.3)	6 (3.8)	—	6 (3.2)	9 (2.5)
Dose adjusted	3 (3.9)	8 (5.1)	—	10 (5.3)	23 (6.5)
Drug interrupted	13 (17.1)	36 (23.1)	—	37 (19.8)	52 (14.6)
Dose not changed/NA/Unknown	24 (31.6)	48 (30.8)	—	60 (32.1)	114 (32.0)
Medication or therapy taken	10 (13.2)	20 (12.8)	—	27 (14.4)	49 (13.8)
AE outcome					
Recovered/resolved	22 (28.9)	51 (32.7)	—	61 (32.6)	106 (29.8)
Recovering/resolving	16 (21.1)	32 (20.5)	—	38 (20.3)	63 (17.7)
Not recovered/not resolved	14 (18.4)	35 (22.4)	—	42 (22.5)	81 (22.8)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	—	0	0
Fatal	0	0	—	0	0
Unknown	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1

EAIR = 初回の有害事象発現までの曝露期間で調整した有害事象発現率。該当有害事象が発現しなかった被験者での曝露期間は，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。
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した有害事象の初回発現までの時期別の累積発現割合（%）。
Risk Diff = ABL001 – ボスチニブ
a) 骨髄抑制には，血小板減少症，白血球減少症，赤血球減少症，2 系統以上の血球減少症が含まれる。

Figure 2-3　　骨髄抑制に関連する事象の Cum IP（A2301 試験，SAF）



Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Figure 2.1-1a
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した Day X までの累積発現割合（%）。

血小板減少症：

A2301 試験

「骨髄抑制（血小板減少症）」の発現率は，ABL001 群で 28.8%，ボスチニブ群で 18.4%であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった。Cum IP はいずれの時期も ABL001 群でボスチニブ群に比べて高く，Week 8 では ABL001 群が 23.72%，ボスチニブ群が 11.84%，Week 24 ではそれぞれ 28.21%，18.42%であった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 37.1，ボスチニブ群で 31.5 であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1）。

PT 別では，血小板減少症（ABL001 群 22.4%，ボスチニブ群 13.2%，以下同順），血小板数減少（6.4%，5.3%）であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1）。血小板減少症の発現率は，ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かったものの，血小板減少により懸念される「出血」（AESI）の発現率は両群で同程度であった（10.3%，9.2%）（Table 2-12）。治験薬との関連ありと判断された「骨髄抑制（血小板減少症）」の有害事象発現率は，ABL001 群で 24.4%，ボスチニブ群で 17.1%であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1）。

Grade 3 以上の事象の発現率は，それぞれ 21.8%，9.2%であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった。重篤な有害事象の発現率は，ABL001 群で 1.3%（2 名）と低く，ボスチニブ群での発現はなかった。重篤な有害事象の血小板減少症，血小板数減少（各 1 名）は，いずれも治験

薬の休薬及び加療により軽快し，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の発現率は低く，ABL001 群で 3.2%（5 名），ボスチニブ群で 1.3%（1 名）であった（Table 2-12, 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1）。

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は ABL001 群で 10.9%（17/156 名），ボスチニブ群で 6.6%（5/76 名）であり，ABL001 群のほとんどの被験者（17 名中 14 名）は，ベースライン時に Grade 0 又は 1 であった。また，Grade 4 に該当した被験者の割合は ABL001 群で 11.5%（18/156 名），ボスチニブ群で 5.3%（4/76 名）であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて高く，ABL001 群のほとんどの被験者（18 名中 17 名）は，ベースライン時に Grade 0 又は 1 であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 3.3-1）。

併合データ

「骨髄抑制（血小板減少症）」の発現率は，併合 A で 28.9%，併合 B で 27.2%であり，A2301 試験の ABL001 群（28.8%）と同程度であった。EAIR（名/100 人年）は，A2301 試験の ABL001 群 37.1 に対し，併合 A で 26.2，併合 B で 17.9 であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1）。

PT 別の有害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。

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は，併合 A では，いずれも A2301 試験の ABL001 群で発現した事象のみであった。併合 B では，重篤な有害事象の発現率は 1.4%（5 名：A2301 試験 2 名，X2101 試験 3 名）であり，いずれの事象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。投与中止に至った有害事象の発現率は 2.0%（7 名：A2301 試験 5 名，X2101 試験 2 名）と低かった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

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は併合 A で 9.6%（18/187 名），併合 B で 7.6%（27/356 名）であり，Grade 4 では併合 A で 11.8%（22 名），併合 B で 11.2%（40 名）であった。Grade 3 又は Grade 4 の発現割合は，両併合ともに，A2301 試験の ABL001 群と同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 3.3-1）。

白血球減少症：

A2301 試験

「骨髄抑制（白血球減少症）」の発現率は，ABL001 群で 21.8%，ボスチニブ群で 22.4%であり，両群で同程度であった。Cum IP はいずれの時期も両群で同程度であり，Week 8 では ABL001 群が 17.31%，ボスチニブ群が 18.42%，Week 24 ではそれぞれ 21.15%，22.37%であった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 26.7，ボスチニブ群で 38.7 であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1）。

PT 別で発現率の高かった（いずれかの群で 5%以上）事象は，両群ともに好中球減少症（ABL001 群 17.9%，ボスチニブ群 17.1%，以下同順），好中球数減少（4.5%，5.3%）であった。発熱性好中球減少症は 1 名（ABL001 群）のみに発現した。治験薬との関連ありと判断された有害事象発現率は，ABL001 群で 17.9%，ボスチニブ群で 17.1%であった。

Grade 3 以上の事象の発現率は，両群で同程度であったものの（17.9%，14.5%），Grade 4 の事象の発現率は ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった（8.3%，1.3%）。重篤な有害事象は，ABL001 群の 1 名のみに発熱性好中球減少症（Grade 3）が発現した。本事象は，治験薬の休薬及び加療により消失し，治験薬との関連ありと判断された。投与中止に至った有害事象の発現率は，ABL001 群で 2.6%（4 名），ボスチニブ群で 3.9%（3 名）であった。ABL001 群で投与中止に至った有害事象は，好中球数減少（1 名）を除き，いずれも治験薬の投与中止により消失又は軽快した（Table 2-12，5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1，5.3.5.1-1-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好中球数減少の Grade 3 に該当した被験者の割合は ABL001 群で 11.5%（18/156 名），ボスチニブ群で 14.5%（11/76 名）であり，ABL001 群の半数以上の被験者（18 名中 12 名）は，ベースライン時に Grade 0 又は 1 であった。また，Grade 4 の発現割合は，それぞれ 7.7%（12/156 名），1.3%（1/76 名）であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて高く，ABL001 群の被験者の半数（12 名中 6 名）は，ベースライン時に Grade 0 又は 1 であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 3.3-1）。

併合データ

「骨髄抑制（白血球減少症）」の発現率は併合 A で 20.9%，併合 B で 19.4%であり，いずれも A2301 試験の ABL001 群（21.8%）と同程度であった。EAIR（名/100 人年）は，A2301 試験の ABL001 群 26.7 に対し，併合 A で 18.1，併合 B で 12.1 であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1）。

PT 別，Grade 別の有害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。

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は，併合 A では，いずれも A2301 試験の ABL001 群で発現した事象のみであった。併合 B では，重篤な有害事象の発現率は 0.6%（2 名：A2301 試験 1 名，X2101 試験 1 名）であり，いずれの事象（発熱性好中球減少症）も治験薬の休薬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 A2301 試験の ABL001 群で発現した事象のみであった。なお，発熱性好中球減少症は，A2301 試験の ABL001 群の 1 名に加え，2 名（X2101 試験）に発現した。X2101 試験の発熱性好中球減少症（2 名）はいずれも Grade 3 であり，うち 1 名（CML-CP，200 mg BID コホート）は重篤な有害事象と判断され，休薬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。X2101 試験の残り 1 名（CML-CP，200 mg QD コホート）は，加療するも最終報告時点で持続しており，治験薬と

の関連なしと判断された（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，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好中球数減少の Grade 3 に該当した被験者割合は併合 A で 11.2%（21/187 名），併合 B で 9.8%（35/356 名）であり，Grade 4 では併合 A で 8.6%（16/187 名），併合 B で 8.4%（30/356 名）であった。Grade 3 又は Grade 4 の発現割合は，両併合ともに，A2301 試験の ABL001 群と同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 3.3-1）。

貧血：

A2301 試験

「骨髄抑制（赤血球減少症）」の発現率は，ABL001 群で 9.6%，ボスチニブ群で 9.2%であり，両群で同程度であった。Cum IP はいずれの時期も両群で同程度であり，Week 8 では ABL001 群が 5.77%，ボスチニブ群が 5.26%，Week 24 ではそれぞれ 9.62%，7.89%であった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 10.5，ボスチニブ群で 14.5 であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1）。

PT 別では，ABL001 群の有害事象は，貧血（ABL001 群 9.6%，ボスチニブ群 7.9%，以下同順）のみであり，その発現率は，群間で同程度であった。治験薬との関連ありと判断された有害事象発現率は，ABL001 群で 5.1%，ボスチニブ群で 5.3%であった。

Grade 3 以上の事象の発現率は，両群で同程度であり（1.3%，3.9%），いずれも Grade 3 の事象であった。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なかった（Table 2-12，5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1）。

併合データ

「骨髄抑制（赤血球減少症）」の発現率は併合 A で 11.2%，併合 B で 12.1%であり，いずれも A2301 試験の ABL001 群（9.6%）と同程度であった。EAIR（名/100 人年）は，A2301 試験の ABL001 群 10.5 に対し，併合 A で 9.1，併合 B で 7.2 であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1）。

PT 別の有害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。いずれの併合でも，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なかった。

2.1.5.2 膵毒性

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 mgBID 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。これらの変化は，一部で完全な回復はみられなかったものの，回復性が示された。なお，ラット及びサルでは膵臓への影響は認められなかった（2.4-5.2 項）。本

項では膵毒性に関連する事象を定義（Table 1-8）し，評価した。加えて，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，ABL001 群で 8.3%，ボスチニブ群で 9.2%であり，両群で同程度であった。Cum IP はいずれの時期も両群で同程度であり，Week 8 では ABL001 群が 4.49%，ボスチニブ群が 1.32%，Week 24 ではそれぞれ 6.41%，5.26%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（Table 2-14）。

臨床イベントに関連した「膵毒性」の発現はなく（2.1.5.2.1 項），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。PT 別では，アミラーゼ増加（ABL001 群 5.8%，ボスチニブ群 5.3%，以下同順），リパーゼ増加（5.1%，6.6%）であり，いずれの事象も発現率は群間で同程度であった。治験薬との関連ありと判断された「膵毒性」の発現率は，ABL001 群で 5.1%，ボスチニブ群で 3.9%であった。

Grade 3 以上の事象の発現率は，両群で同程度であり（3.8%，3.9%），Grade 4 の事象は ABL001 群の 1 名（0.6%）に発現したリパーゼ増加であった。両群ともに，重篤な有害事象の発現はなかった。投与中止に至った有害事象は，ABL001 群の 1 名のみにアミラーゼ増加（Grade 1）が発現した。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（Table 2-12, Table 2-14，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

臨床検査値の評価では，治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化したリパーゼ増加の発現割合は，両群で同程度であり，ABL001 群で 13.5%（21/155 名），ボスチニブ群で 17.1%（13/76 名）であった。このうち Grade 3 の発現割合はそれぞれ 3.2%（5 名），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 に該当した被験者は，ABL001 群の 1 名（0.6%）であり，当該被験者もベースライン時は Grade 0 であった（Table 3-2, 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 3.4-1）。

併合データ

「膵毒性」の発現率は併合 A で 15.5%，併合 B で 21.3%であり，A2301 試験の ABL001 群（8.3%）に比べて，両併合ともに 5.0%超高かった。EAIR（名/100 人年）は，A2301 試験の ABL001 群 9.0 に対し，併合 A で 14.3，併合 B で 15.5 であった（Table 2-14）。

PT 別で発現率の高かった事象は，両併合ともに，リパーゼ増加（併合 A 11.8%，併合 B 16.9%，以下同順），アミラーゼ増加（8.6%，10.1%）であった。その他の事象は，膵炎（2 名，7 名），高リパーゼ血症（2 名，4 名），急性膵炎（1 名，2 名）であり，いずれも 2%以下の発現であった。

重篤な有害事象の発現率は併合 A が 1.1%（2 名，X2101 試験），併合 B が 1.4%（5 名，X2101 試験）であった。重篤な有害事象のうち投与中止に至った有害事象は，両併合ともに，急性膵炎 1 名（CML-CP，40 mg BID コホート）であった。重篤な有害事象は，両併合ともに，加療，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。重篤な有害事象を含め，投与中止に至った有害事象の発現率は，併合 A が 2.1%（4 名：A2301 試験 1 名，X2101 試験 3 名），併合 B は 2.0%（7 名：A2301 試験 1 名，X2101 試験 6 名）と低く，いずれの事象も治験薬との関連ありと判断された（Table 2-14，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

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の発現割合は併合 A で 22.0%（41/186 名），併合 B で 32.5%（115/354 名）であり，両併合ともに A2301 試験の ABL001 群に比べて 5%超高かった（Table 3-2）。

Table 2-14　膵毒性に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）

Pancreatic toxicity		A2301		Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Number of patients with at least one event	7 (9.2) (3.8, 18.0)	13 (8.3) (4.6, 13.8)	-0.88 (-14.57,12.78)	29 (15.5) (10.6, 21.6)	76 (21.3) (17.2, 26.0)
Exposure-adjusted overall incidence, n (EAIR per 100 PTY)	7 (14.4)	13 (9.0)	—	29 (14.3)	76 (15.5)
Cumulative incidence proportion at n (%) cum IP					
Week 8 (Day 56)	1 (1.3) 1.32	7 (4.5) 4.49	3.17 (-10.67,16.93)	17 (9.1) 9.09	39 (11.0) 10.96
Week 24 (Day 168)	4 (5.3) 5.26	10 (6.4) 6.41	1.15 (-12.64,14.88)	24 (12.8) 12.83	58 (16.3) 16.29
Week 48 (Day 336)	6 (7.9) 7.89	12 (7.7) 7.99	-0.20 (-13.93,13.49)	27 (14.4) 14.70	70 (19.7) 20.07
Number of patients with at least one event by Preferred Term					
リパーゼ増加	5 (6.6)	8 (5.1)	—	22 (11.8)	60 (16.9)
アミラーゼ増加	4 (5.3)	9 (5.8)	—	16 (8.6)	36 (10.1)
膵炎	0	0	—	2 (1.1)	7 (2.0)
高リパーゼ血症	0	0	—	2 (1.1)	4 (1.1)
急性膵炎	0	0	—	1 (0.5)	2 (0.6)
Maximum grade					
Grade 3 AEs	3 (3.9)	5 (3.2)	—	13 (7.0)	38 (10.7)
リパーゼ増加	3 (3.9)	5 (3.2)	—	10 (5.3)	29 (8.1)
アミラーゼ増加	0	1 (0.6)	—	3 (1.6)	7 (2.0)
高リパーゼ血症	0	0	—	2 (1.1)	4 (1.1)
膵炎	0	0	—	1 (0.5)	3 (0.8)
急性膵炎	0	0	—	0	1 (0.3)
Grade 4 AEs	0	1 (0.6)	—	3 (1.6)	6 (1.7)
リパーゼ増加	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	5 (1.4)
アミラーゼ増加	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Grade 5 AEs	0	0	—	0	0
Treatment-related AEs	3 (3.9)	8 (5.1)	—	22 (11.8)	57 (16.0)
リパーゼ増加	2 (2.6)	5 (3.2)	—	16 (8.6)	44 (12.4)
アミラーゼ増加	1 (1.3)	7 (4.5)	—	13 (7.0)	29 (8.1)
膵炎	0	0	—	2 (1.1)	7 (2.0)

Pancreatic toxicity		A2301		Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL 1 4 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
高リパーゼ血症	0	0	—	2 (1.1)	4 (1.1)
急性膵炎	0	0	—	1 (0.5)	2 (0.6)
SAEs	0	0	—	2 (1.1)	5 (1.4)
膵炎	0	0	—	0	2 (0.6)
急性膵炎	0	0	—	1 (0.5)	2 (0.6)
アミラーゼ増加	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Action taken					
Drug withdrawn	0	1 (0.6)	—	4 (2.1)	7 (2.0)
Dose adjusted	0	0	—	3 (1.6)	18 (5.1)
Drug interrupted	2 (2.6)	6 (3.8)	—	11 (5.9)	27 (7.6)
Dose not changed/NA/Unknown	6 (7.9)	12 (7.7)	—	25 (13.4)	66 (18.5)
Medication or therapy taken	0	0	—	2 (1.1)	6 (1.7)
AE outcome					
Recovered/resolved	7 (9.2)	13 (8.3)	—	29 (15.5)	75 (21.1)
Recovering/resolving	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	14 (3.9)
Not recovered/not resolved	0	2 (1.3)	—	4 (2.1)	15 (4.2)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	—	0	0
Fatal	0	0	—	0	0
Unknown	0	0	—	0	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1

EAIR = 初回の有害事象発現までの曝露期間で調整した有害事象発現率。該当有害事象が発現しなかった被験者での曝露期間は，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。
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した有害事象の初回発現までの時期別の累積発現割合（%）。
Risk Diff = ABL001 – ボスチニブ

2.1.5.2.1 膵毒性（臨床イベント）

A2301 試験

両群ともに，「膵毒性（臨床イベント）」の発現はなかった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1）。

併合データ

「膵毒性（臨床イベント）」の発現率は併合 A で 1.6%（3 名），併合 B で 2.5%（9 名）であった。EAIR（名/100 人年）は，併合 A で 1.2，併合 B で 1.4 であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1）。

PT 別の有害事象は，両併合ともに，膵炎（併合 A 2 名，併合 B 7 名，以下同順），急性膵炎（1 名，2 名）であり，いずれも治験薬との関連ありと判断された。

併合 A では，重篤な有害事象は急性膵炎（1 名）であり，本事象は投与中止及び加療により消失した。投与中止に至った有害事象は，2 名に発現し，重篤な急性膵炎（1 名）以外は，膵炎（1 名）であり，本事象は加療により軽快した。

併合 B では，重篤な有害事象は，併合 A の 1 名の他 3 名（X2101 試験）に発現した膵炎（2 名），急性膵炎（1 名）であった。重篤な有害事象のうち，投与中止に至った事象は，併合 A の 1 名に発現した急性膵炎のみであった。その他の重篤な有害事象は加療，治験薬の休薬又は用量調節により，いずれも消失した。投与中止に至った有害事象は，併合 A の 2 名に発現した事象のみであった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

2.1.5.3 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 で報告されているため評価した。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。

2.1.5.3.1 A2301 試験

「過敏症」の発現率は，ABL001 群で 17.9%，ボスチニブ群で 34.2%であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。Cum IP はいずれの時期も ABL001 群でボスチニブ群に比べて低く，Week 8 では ABL001 群が 7.69%，ボスチニブ群が 26.32%，Week 24 ではそれぞれ 14.74%，31.58%であった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 21.4，ボスチニブ群で 68.4 であった（Table 2-15，Figure 2-4）。

PT 別で，最も発現率が高かった有害事象は，両群ともに発疹（ABL001 群 7.1%，ボスチニブ群 23.7%，以下同順）であり，その他の事象はいずれも 5%未満の発現であった。治験薬との関連ありと判断された有害事象発現率は，ABL001 群で 10.3%，ボスチニブ群で 27.6%であった。

Grade 3 以上の事象の発現率は，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった（0.6%，9.2%）。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。ボスチニブ群では Grade 3 が 6 名（7.9%），Grade 4 が発疹 1 名（1.3%）に発現した。両群ともに，重篤な有害事象は，ABL001 群に発現はなく，ボスチニブ群で 4 名（5.3%）に発現した。投与中止に至った有害事象は，ABL001 群に発現はなく，ボスチニブ群で 2 名（2.6%）に発現した（Table 2-12，Table 2-15）。

2.1.5.3.2 併合データ

「過敏症」の発現率は，併合 A で 21.4%，併合 B で 29.5%であり，A2301 試験の ABL001 群（17.9%）に比べて併合 A は同程度，併合 B は 10%以上高かった。EAIR（名/100 人年）は，A2301 試験の ABL001 群 21.4 に対し，併合 A で 21.2，併合 B で 23.4 であった（Table 2-15）。

PT 別では，両併合ともに，発現率が最も高かった有害事象は発疹（併合 A 10.7%，併合 B 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。

重篤な有害事象の発現率は，併合 A が 0.5%（1 名），併合 B が 1.1%（4 名）と低かった。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 A で投与中止に至った有害事象の発現はなかった。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（CML-AP，150 mg BID コホート）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（2.1.2.2 項）。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），気管支痙攣（1 名）であり，いずれも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。重篤な有害事象以外に，投与中止に至った事象は，1 名に発現した発疹であった。本事象は，前述の重篤な気管支痙攣と同日の発現（同一被験者），消失であり，治験薬との関連ありと判断された（Table 2-15，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

併合 B で死亡に至った過敏症に関連する事象を発現した 1 名の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 X2101-SGP/9001010（54 歳，男性，アジア人）：循環虚脱
  本被験者（CML-AP 150 mg BID コホート）は Day 115 に有効性の欠如のため治験薬投与を中止した。その後，Day 124 に呼吸困難（Grade 4）を訴え，腫瘍崩壊症候群（Grade 4）と診断された。上部消化管出血（Grade 3）もきたし，過敏症反応とは関連しない循環虚脱を 3 回呈した。同日（Day 124），病勢進行（主要死因）により死亡した。循環虚脱，呼吸困難，腫瘍崩壊症候群，上部消化管出血は，いずれも治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.2-1-X2101 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.5-1，Listing 16.2.7-1）。

併合 B で投与中止に至った過敏症に関連する事象を発現した 2 名の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 X2101-FRA/2001003（38 歳，男性，白人）：気管支痙攣
  本被験者（CML-CP 200 mg BID コホート）には喘息及び過敏症の合併症があった。ABL001 初回投与 4 時間後に，そう痒症及び発疹（いずれも Grade 2）が発現し，治験薬を休薬した。Day 8 に ABL001 40 mg BID に減量して投与再開し，抗アレルギー剤（デスロラタジン）投与を開始した。Day 14 に顔面浮腫，発疹，そう痒症（いずれも Grade 1），及び重篤なチアノーゼ（Grade 3）を発現し，同日入院した。被験者は，入院中に気管支痙攣（Grade 3）と診断され，Day 15 に治験薬投与を中止し，ヒドロキシカルバミドの投与を受けた。気管支痙攣，チアノーゼ，顔面浮腫，発疹，及びそう痒症は，いずれも治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.2-1-X2101 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.4-3，Listing 16.2.7-1）。
- 被験者番号 X2101-USA/5002004（40 歳，女性，白人）：過敏症，蕁麻疹
  本被験者（CML-AP 40 mg BID コホート）には過敏症及び気管支痙攣の合併症があった。ABL001 初回投与約 1 時間後に，非心臓性胸痛（Grade 3，疼痛スコア 8/10）及び呼吸困難

（Grade 4）が発現した。被験者は酸素投与，ジフェンヒドラミン合剤，ヒドロコルチゾン静注，ファモチジン，セフトリアキソン，タムスロシン，オキシブチニン，フェンタニル，オキシコドン，及びヒドロモルフォンによる治療を受けた。ABL001 初回投与約 2 時間 15 分後，過敏症（Grade 2）に起因する蕁麻疹（Grade 2）で救急科を受診した。胸部 X 線の結果，無気肺はほぼ否定され，フェンタニルが投与された。同日（Day 1），治験薬投与は中止され，非心臓性胸痛，呼吸困難，蕁麻疹，及び過敏症は，いずれも治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.2-1-X2101 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.4-3，Listing 16.2.5-2）。

Table 2-15　過敏症に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）

Hypersensitivity

	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Number of patients with at least one event	26 (34.2) (23.8, 46.0)	28 (17.9) (12.2, 24.8)	-16.26 (-29.69,-2.44)	40 (21.4) (15.8, 28.0)	105 (29.5) (24.8, 34.6)
Exposure-adjusted overall incidence, n (EAIR per 100 PTY)	26 (68.4)	28 (21.4)	—	40 (21.2)	105 (23.4)
Cumulative incidence proportion at n (%) cum IP					
Week 8 (Day 56)	20 (26.3) 26.32	12 (7.7) 7.69	-18.62 (-31.96,-4.81)	18 (9.6) 9.63	45 (12.6) 12.64
Week 24 (Day 168)	24 (31.6) 31.58	23 (14.7) 14.74	-16.84 (-30.27,-2.98)	34 (18.2) 18.18	78 (21.9) 21.91
Week 48 (Day 336)	26 (34.2) 34.21	27 (17.3) 17.72	-16.90 (-30.32,-3.08)	38 (20.3) 20.61	89 (25.0) 25.26
Number of patients with at least one event by Preferred Term					
発疹	18 (23.7)	11 (7.1)	—	20 (10.7)	52 (14.6)
斑状丘疹状皮疹	2 (2.6)	7 (4.5)	—	9 (4.8)	17 (4.8)
蕁麻疹	2 (2.6)	2 (1.3)	—	3 (1.6)	12 (3.4)
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (1.3)	—	2 (1.1)	9 (2.5)
湿疹	3 (3.9)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	6 (1.7)
皮膚炎	0	1 (0.6)	—	3 (1.6)	4 (1.1)
膿疱性皮疹	0	2 (1.3)	—	3 (1.6)	4 (1.1)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	4 (1.1)
眼窩周囲浮腫	0	2 (1.3)	—	2 (1.1)	3 (0.8)
そう痒性皮疹	0	0	—	1 (0.5)	3 (0.8)
気管支痙攣	0	0	—	1 (0.5)	2 (0.6)
循環虚脱	0	0	—	0	2 (0.6)
アレルギー性結膜炎	0	0	—	0	2 (0.6)
接触皮膚炎	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
顔面浮腫	2 (2.6)	0	—	0	2 (0.6)
口唇腫脹	0	0	—	1 (0.5)	2 (0.6)
毛孔性皮疹	0	0	—	0	2 (0.6)
顔面腫脹	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
アレルギー性輸血反応	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)

	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL 1 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Hypersensitivity					
水疱性皮膚炎	0	0	—	0	1 (0.3)
全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
薬物過敏症	0	0	—	0	1 (0.3)
過敏症	1 (1.3)	0	—	0	1 (0.3)
麻疹様発疹	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
舌腫脹	0	0	—	0	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.3)	0	—	0	0
薬疹	1 (1.3)	0	—	0	0
多形紅斑	1 (1.3)	0	—	0	0
眼瞼浮腫	1 (1.3)	0	—	0	0
紅斑性皮疹	1 (1.3)	0	—	0	0
Maximum grade					
Grade 3 AEs	6 (7.9)	1 (0.6)	—	2 (1.1)	5 (1.4)
気管支痙攣	0	0	—	1 (0.5)	2 (0.6)
循環虚脱	0	0	—	0	1 (0.3)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
水疱性皮膚炎	0	0	—	0	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.3)	0	—	0	0
薬疹	1 (1.3)	0	—	0	0
多形紅斑	1 (1.3)	0	—	0	0
発疹	2 (2.6)	0	—	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.3)	0	—	0	0
Grade 4 AEs	1 (1.3)	0	—	0	0
発疹	1 (1.3)	0	—	0	0
Grade 5 AEs	0	0	—	0	1 (0.3)
循環虚脱	0	0	—	0	1 (0.3)
Treatment-related AEs	21 (27.6)	16 (10.3)	—	25 (13.4)	62 (17.4)
発疹	15 (19.7)	4 (2.6)	—	11 (5.9)	34 (9.6)
斑状丘疹状皮疹	2 (2.6)	4 (2.6)	—	5 (2.7)	11 (3.1)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	5 (1.4)
蕁麻疹	2 (2.6)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	4 (1.1)
眼窩周囲浮腫	0	2 (1.3)	—	2 (1.1)	3 (0.8)
湿疹	2 (2.6)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
膿疱性皮疹	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	2 (0.6)
気管支痙攣	0	0	—	0	1 (0.3)
皮膚炎	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
水疱性皮膚炎	0	0	—	0	1 (0.3)
全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
顔面浮腫	0	0	—	0	1 (0.3)
過敏症	1 (1.3)	0	—	0	1 (0.3)
毛孔性皮疹	0	0	—	0	1 (0.3)

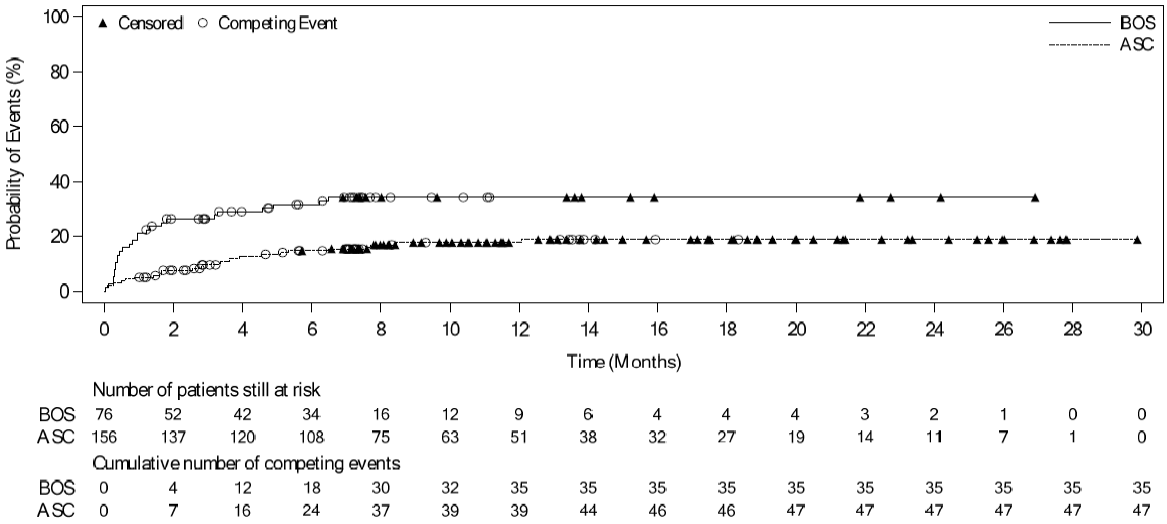
Hypersensitivity	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL 1 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
麻疹様発疹	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
そう痒性皮疹	0	0	—	0	1 (0.3)
顔面腫脹	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
薬疹	1 (1.3)	0	—	0	0
多形紅斑	1 (1.3)	0	—	0	0
SAEs	4 (5.3)	0	—	1 (0.5)	4 (1.1)
気管支痙攣	0	0	—	1 (0.5)	2 (0.6)
循環虚脱	0	0	—	0	1 (0.3)
過敏症	0	0	—	0	1 (0.3)
蕁麻疹	0	0	—	0	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.3)	0	—	0	0
薬疹	1 (1.3)	0	—	0	0
発疹	2 (2.6)	0	—	0	0
Action taken					
Drug withdrawn	2 (2.6)	0	—	0	2 (0.6)
Dose adjusted	3 (3.9)	0	—	0	0
Drug interrupted	6 (7.9)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	4 (1.1)
Dose not changed/NA/Unknown	20 (26.3)	27 (17.3)	—	39 (20.9)	102 (28.7)
Medication or therapy taken	22 (28.9)	14 (9.0)	—	18 (9.6)	53 (14.9)
AE outcome					
Recovered/resolved	23 (30.3)	21 (13.5)	—	30 (16.0)	80 (22.5)
Recovering/resolving	6 (7.9)	0	—	0	6 (1.7)
Not recovered/not resolved	8 (10.5)	9 (5.8)	—	11 (5.9)	26 (7.3)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	—	0	1 (0.3)
Fatal	0	0	—	0	1 (0.3)
Unknown	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1

EAIR = 初回の有害事象発現までの曝露期間で調整した有害事象発現率。該当有害事象が発現しなかった被験者での曝露期間は，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。
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した有害事象の初回発現までの時期別の累積発現割合（%）。

Risk Diff = ABL001 – ボスチニブ

Figure 2-4　　過敏症に関連する事象の Cum IP（A2301 試験，SAF）



Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Figure 2.1-1a
Cum IP＝競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した Day X までの累積発現割合（%）。

2.1.5.4　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を定義（Table 1-8）し，評価した。加えて，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，並びに事前に定義した肝機能検査値異常（Table 1-9）を評価した。

2.1.5.4.1 A2301 試験

「肝毒性」の発現率は，ABL001 群で 8.3%，ボスチニブ群で 30.3%であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。Cum IP はいずれの時期も ABL001 群でボスチニブ群に比べて低く，Week 8 では ABL001 群が 4.49%，ボスチニブ群が 17.11%，Week 24 ではそれぞれ 5.77%，27.63%であった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 9.2，ボスチニブ群で 53.5 であった（Table 2-16, Figure 2-5）。

発現した事象は，両群ともに，いずれも臨床検査値異常であった。主な事象は，ALT 増加（ABL001 群 3.8%，ボスチニブ群 27.6%，以下同順），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。治験薬との関連ありと判断された有害事象発現率は，ABL001 群で 3.2%，ボスチニブ群で 30.3%であった。ボスチニブ群では「肝毒性」を発現した全被験者に治験薬との関連ありと判断された「肝毒性」が認められた。

Grade 3 以上の事象の発現率は ABL001 群（0.6%，1 名）でボスチニブ群（17.1%，13 名）に比べて低く，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かった。投与中止に至った有害事象は，ABL001 群に発現はなく，ボスチニブ群で 4 名（5.3%）に発現した（Table 2-12，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トランスアミナ―ゼ異常の発現割合は，ALT 増加［18.7%（29/155 名），50.0%（38/76 名）］，AST 増加［15.5%（24/155 名），46.1%（35/76 名）］ともに，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。Grade 3 の発現割合でも，ALT 増加［0.6%（1 名），15.8%（12 名）］，AST 増加［0.6%（1 名），6.6%（5 名）］ともに，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低く，Grade 4 は両群ともにいなかった。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の発現割合は，ABL001 群［11.0%（16/145 名）］でボスチニブ群［4.2%（3/71 名）］に比べて高かったものの，該当被験者の治験薬投与開始後の重症度は，いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった（Table 3-2）。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（Table 3-3）。

2.1.5.4.2 併合データ

「肝毒性」の発現率は，併合 A で 10.2%，併合 B で 17.4%であり，両併合ともに，A2301 試験の ABL001 群（8.3%）と同程度であった。EAIR（名/100 人年）は，A2301 試験の ABL001 群 9.2 に対し，併合 A で 8.4，併合 B で 11.1 であった（Table 2-16）。

併合 A では，PT 別の有害事象の内容及び発現率は，A2301 試験の ABL001 群での結果と同様であり，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なかった。

併合 B では，PT 別での主な有害事象は，ALT 増加（8.7%），AST 増加（7.3%），γ-GTP 増加（5.3%）であり，その他の事象の発現率は，いずれも 3%未満であった。重篤な有害事象は，1 名（0.3%）に発現した肝障害（X2101 試験）であった。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。投与中止に至った有害事象の発現はなかった（Table 2-16，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

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（併合 A 0.5%，併合 B 2.3%，以下同順），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（Table 3-2）。また，ベースライン時の ALT 又は AST が基準範囲外高値であった 1 名（X2101 試験，160 mg BID コホート）が，治験薬投与後に Hy’s law の基準に該当したものの，ABL001 との関連なしと判断された（Table 3-4）。本被験者の詳細を 3.2.1 項に示す。

Table 2-16 肝毒性に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）

Hepatotoxicity (including laboratory terms)

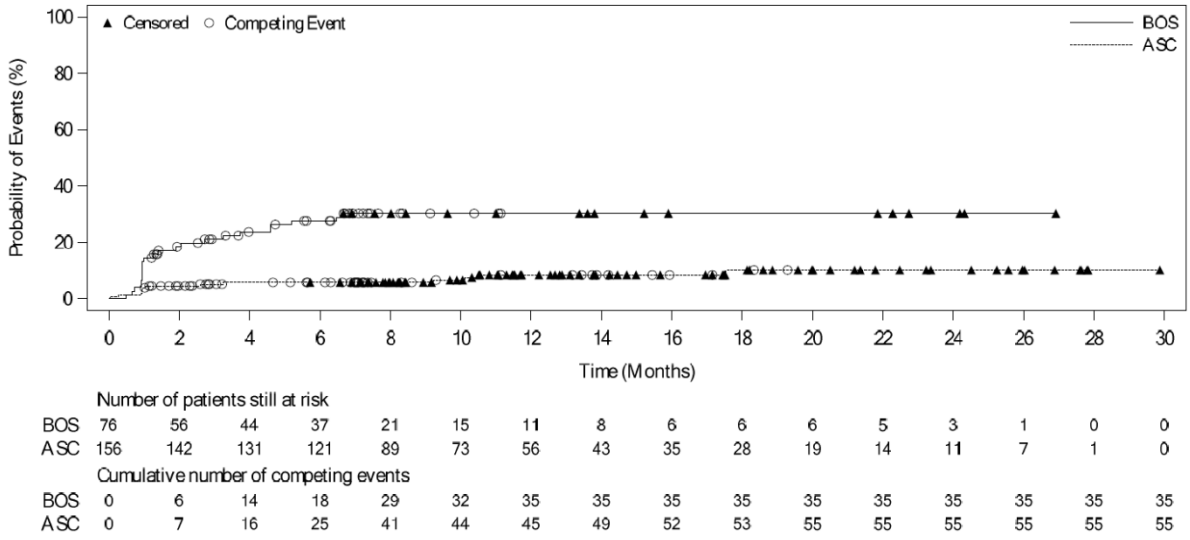
		A2301		Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Number of patients with at least one event	23 (30.3) (20.2, 41.8)	13 (8.3) (4.6, 13.8)	-21.93 (-35.18,-8.13)	19 (10.2) (6.2, 15.4)	62 (17.4) (13.6, 21.8)
Exposure-adjusted overall incidence, n (EAIR per 100 PTY)	23 (53.5)	13 (9.2)	—	19 (8.4)	62 (11.1)
Cumulative incidence proportion at n (%) cum IP					
Week 8 (Day 56)	13 (17.1) 17.11	7 (4.5) 4.49	-12.62 (-25.97,1.07)	11 (5.9) 5.88	28 (7.9) 7.87
Week 24 (Day 168)	21 (27.6) 27.63	9 (5.8) 5.77	-21.86 (-35.08,-8.09)	13 (7.0) 6.95	41 (11.5) 11.52
Week 48 (Day 336)	23 (30.3) 30.26	12 (7.7) 8.43	-22.57 (-35.79,-8.78)	17 (9.1) 9.75	52 (14.6) 15.00
Number of patients with at least one event by Preferred Term					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (27.6)	6 (3.8)	—	7 (3.7)	31 (8.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (21.1)	6 (3.8)	—	7 (3.7)	26 (7.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6)	—	3 (1.6)	19 (5.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (1.3)	—	2 (1.1)	9 (2.5)
血中ビリルビン増加	1 (1.3)	3 (1.9)	—	5 (2.7)	9 (2.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.3)	0	—	1 (0.5)	6 (1.7)
低アルブミン血症	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	4 (1.1)
抱合ビリルビン増加	0	0	—	0	3 (0.8)
グルタミン酸脱水素酵素増加	0	0	—	0	2 (0.6)
腹水	0	0	—	0	1 (0.3)
血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
肝病変	0	0	—	0	1 (0.3)
肝臓痛	0	0	—	0	1 (0.3)
肝細胞損傷	0	0	—	0	1 (0.3)
肝腫大	0	0	—	0	1 (0.3)
高ビリルビン血症	0	0	—	0	1 (0.3)
肝障害	0	0	—	0	1 (0.3)
Maximum grade					
Grade 3 AEs	13 (17.1)	1 (0.6)	—	2 (1.1)	11 (3.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (14.5)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	6 (1.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	6 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.6)	1 (0.6)	—	2 (1.1)	3 (0.8)
肝臓痛	0	0	—	0	1 (0.3)
肝障害	0	0	—	0	1 (0.3)

Hepatotoxicity (including laboratory terms)		A2301		Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL 1 4 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.3)	0	—	0	0
Grade 4 AEs	0	0	—	0	3 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	—	0	1 (0.3)
抱合ビリルビン増加	0	0	—	0	1 (0.3)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	—	0	1 (0.3)
Grade 5 AEs	0	0	—	0	0
Treatment-related AEs	23 (30.3)	5 (3.2)	—	8 (4.3)	29 (8.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (27.6)	1 (0.6)	—	2 (1.1)	14 (3.9)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	—	1 (0.5)	11 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (18.4)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	9 (2.5)
血中ビリルビン増加	1 (1.3)	3 (1.9)	—	4 (2.1)	5 (1.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.3)	0	—	1 (0.5)	5 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	—	0	3 (0.8)
抱合ビリルビン増加	0	0	—	0	1 (0.3)
血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
グルタミン酸脱水素酵素増加	0	0	—	0	1 (0.3)
SAEs	0	0	—	0	1 (0.3)
肝障害	0	0	—	0	1 (0.3)
Action taken					
Drug withdrawn	4 (5.3)	0	—	0	0
Dose adjusted	3 (3.9)	0	—	0	3 (0.8)
Drug interrupted	11 (14.5)	4 (2.6)	—	4 (2.1)	9 (2.5)
Dose not changed/NA/Unknown	19 (25.0)	10 (6.4)	—	16 (8.6)	58 (16.3)
Medication or therapy taken	1 (1.3)	2 (1.3)	—	2 (1.1)	9 (2.5)
AE outcome					
Recovered/resolved	20 (26.3)	12 (7.7)	—	18 (9.6)	54 (15.2)
Recovering/resolving	14 (18.4)	2 (1.3)	—	5 (2.7)	18 (5.1)
Not recovered/not resolved	11 (14.5)	0	—	4 (2.1)	20 (5.6)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	—	1 (0.5)	2 (0.6)
Fatal	0	0	—	0	0
Unknown	0	0	—	0	1 (0.3)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1

EAIR = 初回の有害事象発現までの曝露期間で調整した有害事象発現率。該当有害事象が発現しなかった被験者での曝露期間は，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。
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した有害事象の初回発現までの時期別の累積発現割合（%）。
Risk Diff = ABL001 – ボスチニブ

Figure 2-5　　肝毒性に関連する事象の Cum IP（A2301 試験，SAF）



Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Figure 2.1-1a
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した Day X までの累積発現割合（%）。

2.1.5.5　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。しかしながら，規制当局の要請も踏まえ B 型肝炎ウイルス再活性化との関連性を評価した。B 型肝炎ウイルスは劇症肝炎を惹起し，致死的な転機に至る可能性がある。なお，ABL001 の臨床試験では，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対象から除外している。

2.1.5.5.1 A2301 試験

両群ともに，「B 型肝炎ウイルス再活性化」の発現はなかった（Table 2-17）。

2.1.5.5.2 併合データ

「B 型肝炎ウイルス再活性化」は，併合 A での発現はなく，併合 B で 1 名（X2101 試験，CML-CP，120 mg QD コホート）に肝炎ウイルスキャリアー（Grade 1）が発現した。本事象は，重篤と判断され，無処置にて最終報告時点で持続しており，治験薬との関連なしと判断された（Table 2-17，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

Table 2-17 B 型肝炎ウイルス再活性化に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）

Hepatitis B virus reactivation	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Number of patients with at least one event	0	0	NA	0	1 (0.3) (0.0, 1.6)
Exposure-adjusted overall incidence, n (EAIR per 100 PTY)	0	0	—	0	1 (0.2)
Cumulative incidence proportion at n (%) cum IP					
Week 8 (Day 56)	0	0	NA	0	0
Week 24 (Day 168)	0	0	NA	0	0
Week 48 (Day 336)	0	0	NA	0	0
Number of patients with at least one event by Preferred Term					
肝炎ウイルスキャリアー	0	0	—	0	1 (0.3)
Maximum grade					
Grade 3 AEs	0	0	—	0	0
Grade 4 AEs	0	0	—	0	0
Grade 5 AEs	0	0	—	0	0
Treatment-related AEs	0	0	—	0	0
SAEs	0	0	—	0	1 (0.3)
肝炎ウイルスキャリアー	0	0	—	0	1 (0.3)
Action taken					
Drug withdrawn	0	0	—	0	0
Dose adjusted	0	0	—	0	0
Drug interrupted	0	0	—	0	0
Dose not changed/NA/Unknown	0	0	—	0	1 (0.3)
Medication or therapy taken	0	0	—	0	0
AE outcome					
Recovered/resolved	0	0	—	0	0
Recovering/resolving	0	0	—	0	0
Not recovered/not resolved	0	0	—	0	1 (0.3)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	—	0	0
Fatal	0	0	—	0	0
Unknown	0	0	—	0	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1

EAIR = 初回の有害事象発現までの曝露期間で調整した有害事象発現率。該当有害事象が発現しなかった被験者での曝露期間は，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。
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した有害事象の初回発現までの時期別の累積発現割合（%）。
Risk Diff = ABL001 – ボスチニブ

2.1.5.6 生殖毒性

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する非臨床試験で，胚・胎児致死作用及び催奇形性が認められた（2.4-5.5.2 項）。ABL キナーゼはマウスの発生に関与しており，遺伝子ノックア

ウトマウスでは特定の B 細胞及び T 細胞集団が欠損し，骨粗鬆症を呈し，生存能力が低いことが知られている[Schwartzberg et al. 1991，Li et al. 2000]。また，ヒトでの生殖細胞系の機能獲得型 ABL1 変異は，先天性心疾患及び骨格奇形を特徴とする常染色体優性症候群と関連している[Wang et al. 2017，Chen et al. 2020]。

2.1.5.6.1 A2301 試験

「生殖毒性」の発現率は，ABL001 群で 1.3%（2 名），ボスチニブ群で 1.3%（1 名）であった。発現時期は，各群 Week 8 以降であり，Cum IP は Week 24 では ABL001 群が 1.28%，ボスチニブ群が 1.32%であった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 1.3，ボスチニブ群で 1.9 であった（Table 2-18）。

PT 別の有害事象は，ABL001 群では妊娠時の母体の曝露，自然流産（各 1 名，同一被験者），先天性心血管異常（1 名）であり，ボスチニブ群では先天性心血管異常（1 名）であった。有害事象は，いずれも治験薬との関連なしと判断された。先天性心血管異常（各群 1 名）は，いずれも同意取得後に診断されたものであった（5.3.5.1-1-A2301 試験-12.3.7.5 項）。

Grade 別では，ABL001 群の 1 名に発現した Grade 3 の妊娠時の母体の曝露及び自然流産を除き，いずれも Grade 1 の事象であった。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く，ABL001 群 1 名は，妊娠時の母体の曝露により治験薬を休薬した（5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1，Table 2-18）。

2.1.5.6.2 併合データ

「生殖毒性」は，両併合ともに A2301 試験の ABL001 群で報告された 2 名のみの発現であった（Table 2-18）。

Table 2-18　生殖毒性に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）

Reproductive toxicity

		A2301		Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Number of patients with at least one event	1 (1.3) (0.0, 7.2)	2 (1.3) (0.2, 4.6)	-0.03 (-13.85,13.78)	2 (1.1) (0.2, 3.8)	2 (0.6) (0.0, 2.0)
Exposure-adjusted overall incidence, n (EAIR per 100 PTY)	1 (1.9)	2 (1.3)	—	2 (0.8)	2 (0.3)
Cumulative incidence proportion at n (%) cum IP					
Week 8 (Day 56)	0	0	NA	0	0
Week 24 (Day 168)	1 (1.3) 1.32	2 (1.3) 1.28	-0.03 (-13.85,13.78)	2 (1.1) 1.07	2 (0.6) 0.56
Week 48 (Day 336)	1 (1.3) 1.32	2 (1.3) 1.28	-0.03 (-13.85,13.78)	2 (1.1) 1.07	2 (0.6) 0.56
Number of patients with at least one event by Preferred Term					
自然流産	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)

Reproductive toxicity	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
先天性心血管異常	1 (1.3)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
妊娠時の母体の曝露	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Maximum grade					
Grade 3 AEs	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
自然流産	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
妊娠時の母体の曝露	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Grade 4 AEs	0	0	—	0	0
Grade 5 AEs	0	0	—	0	0
Treatment-related AEs	0	0	—	0	0
SAEs	0	0	—	0	0
Action taken					
Drug withdrawn	0	0	—	0	0
Dose adjusted	0	0	—	0	0
Drug interrupted	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Dose not changed/NA/Unknown	1 (1.3)	2 (1.3)	—	2 (1.1)	2 (0.6)
Medication or therapy taken	0	0	—	0	0
AE outcome					
Recovered/resolved	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Recovering/resolving	0	0	—	0	0
Not recovered/not resolved	1 (1.3)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	—	0	0
Fatal	0	0	—	0	0
Unknown	0	0	—	0	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1

EAIR = 初回の有害事象発現までの曝露期間で調整した有害事象発現率。該当有害事象が発現しなかった被験者での曝露期間は，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。
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した有害事象の初回発現までの時期別の累積発現割合（%）。
Risk Diff = ABL001 – ボスチニブ

2.1.5.7 消化管毒性

非臨床試験では，600 mg/kg/日群のラットでのみ十二指腸の粘膜肥大及び過形成が認められた（2.4-5.2 項）。

2.1.5.7.1 A2301 試験

「消化管毒性」の発現率は，ABL001 群で 31.4%，ボスチニブ群で 78.9%であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低かった。Cum IP はいずれの時期も ABL001 群でボスチニブ群に比べて低く，Week 8 では ABL001 群が 18.59%，ボスチニブ群が 73.68%，Week 24 ではそれぞれ 22.44%，77.63%であった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 41.2，ボスチニブ群で 456.6 であった（Table 2-19，Figure 2-6）。

PT 別で発現率の高かった（いずれかの群で 10%以上）事象は，悪心（ABL001 群 11.5%，ボスチニブ群 46.1%，以下同順），下痢（11.5%，71.1%），嘔気（7.1%，26.3%），腹痛（4.5%，14.5%）であった。上記の有害事象発現率は，いずれも ABL001 群でボスチニブ群に比べて低く，その他の事象の発現率は，いずれも群間で同程度であった。治験薬との関連ありと判断された有害事象発現率は，ABL001 群で 14.7%，ボスチニブ群で 76.3%であった。

Grade 3 以上の事象の発現率は，ABL001 群でボスチニブ群に比べて低く（1.9%，11.8%），両群ともに，いずれも Grade 3 の事象であった。重篤な有害事象の発現率は，両群ともに低く，ABL001 群で 1.3%（2 名），ボスチニブ群で 1.3%（1 名）であった。ABL001 群の重篤な有害事象は，治験薬の休薬及び加療，又は無処置により，いずれも消失又は軽快し，治験薬との関連なしと判断された。投与中止に至った有害事象は，ABL001 群での発現はなく，ボスチニブ群で 2 名に発現した（Table 2-12，Table 2-19，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

2.1.5.7.2 併合データ

「消化管毒性」の発現率は，併合 A で 37.4%，併合 B で 47.8%であり，A2301 試験の ABL001 群（31.4%）に比べて，併合 A は同程度，併合 B は高かった。EAIR（名/100 人年）は，A2301 試験の ABL001 群 41.2 に対し，併合 A で 44.8，併合 B で 52.7 であった（Table 2-19）。

PT 別で発現率の高かった（10%以上）事象は，両併合ともに，A2301 試験の ABL001 群と同様，悪心（併合 A 12.8%，併合 B 19.7%，以下同順），下痢（14.4%，19.9%）であり，併合 B ではその他に嘔吐（9.6%，14.9%），腹痛（91%，12.4%），便秘（7.0%，10.7%）であった。

重篤な有害事象の発現率は，併合 A が 1.6%（3 名：A2301 試験 2 名，X2101 試験 1 名），併合 B が 2.8%（10 名：A2301 試験 2 名，X2101 試験 8 名）と低かった。併合 A で投与中止に至った有害事象の発現はなかった。併合 B で投与中止に至った事象は，重篤な非心臓性胸痛（1 名，X2101 試験）であった。本事象は，加療により消失し，治験薬との関連ありと判断された（Table 2-19，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

Table 2-19　消化管毒性に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）

GI toxicity

	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Number of patients with at least one event	60 (78.9) (68.0, 87.4)	49 (31.4) (24.2, 39.4)	-47.54 (-59.19,-34.75)	70 (37.4) (30.4, 44.8)	170 (47.8) (42.4, 53.0)
Exposure-adjusted overall incidence, n (EAIR per 100 PTY)	60 (456.6)	49 (41.2)	—	70 (44.8)	170 (52.7)
Cumulative incidence proportion at n (%) cum IP					
Week 8 (Day 56)	56 (73.7) 73.68	29 (18.6) 18.59	-55.09 (-66.21,-42.59)	41 (21.9) 21.93	99 (27.8) 27.81

GI toxicity

		A2301		Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Week 24 (Day 168)	59 (77.6) 77.63	35 (22.4) 22.44	-55.20 (-66.22,-42.86)	50 (26.7) 26.74	128 (36.0) 35.96
Week 48 (Day 336)	60 (78.9) 78.95	40 (25.6) 26.50	-53.31 (-64.47,-40.90)	59 (31.6) 32.56	150 (42.1) 42.78
Number of patients with at least one event by Preferred Term					
悪心	35 (46.1)	18 (11.5)	—	24 (12.8)	70 (19.7)
下痢	54 (71.1)	18 (11.5)	—	27 (14.4)	69 (19.4)
嘔吐	20 (26.3)	11 (7.1)	—	18 (9.6)	53 (14.9)
腹痛	11 (14.5)	7 (4.5)	—	17 (9.1)	44 (12.4)
便秘	4 (5.3)	8 (5.1)	—	13 (7.0)	38 (10.7)
上腹部痛	5 (6.6)	7 (4.5)	—	10 (5.3)	27 (7.6)
非心臓性胸痛	1 (1.3)	6 (3.8)	—	9 (4.8)	22 (6.2)
腹部膨満	1 (1.3)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	9 (2.5)
腹部不快感	2 (2.6)	0	—	3 (1.6)	8 (2.2)
鼓腸	2 (2.6)	1 (0.6)	—	2 (1.1)	6 (1.7)
下腹部痛	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	5 (1.4)
腹部圧痛	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	3 (0.8)
心窩部不快感	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	3 (0.8)
異常便	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
肛門直腸不快感	0	0	—	0	1 (0.3)
消化器痛	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Maximum grade					
Grade 3 AEs	9 (11.8)	3 (1.9)	—	4 (2.1)	15 (4.2)
嘔吐	0	2 (1.3)	—	3 (1.6)	8 (2.2)
腹痛	1 (1.3)	0	—	0	4 (1.1)
悪心	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	3 (0.8)
非心臓性胸痛	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	3 (0.8)
下痢	8 (10.5)	0	—	0	2 (0.6)
上腹部痛	1 (1.3)	0	—	0	0
鼓腸	1 (1.3)	0	—	0	0
Grade 4 AEs	0	0	—	0	0
Grade 5 AEs	0	0	—	0	0
Treatment-related AEs	58 (76.3)	23 (14.7)	—	36 (19.3)	89 (25.0)
悪心	29 (38.2)	10 (6.4)	—	14 (7.5)	41 (11.5)
下痢	53 (69.7)	7 (4.5)	—	11 (5.9)	28 (7.9)
嘔吐	18 (23.7)	5 (3.2)	—	8 (4.3)	22 (6.2)
腹痛	7 (9.2)	1 (0.6)	—	4 (2.1)	13 (3.7)
便秘	2 (2.6)	2 (1.3)	—	3 (1.6)	8 (2.2)
鼓腸	1 (1.3)	1 (0.6)	—	2 (1.1)	5 (1.4)
腹部不快感	1 (1.3)	0	—	2 (1.1)	4 (1.1)
上腹部痛	3 (3.9)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	4 (1.1)
非心臓性胸痛	1 (1.3)	1 (0.6)	—	2 (1.1)	4 (1.1)

GI toxicity

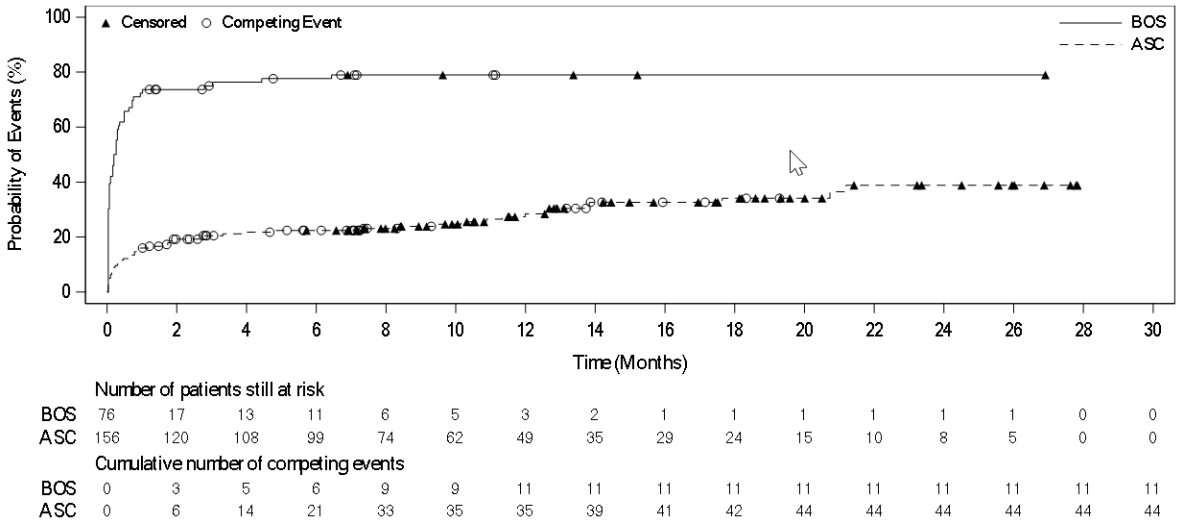
		A2301		Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
腹部膨満	1 (1.3)	0	—	0	3 (0.8)
心窩部不快感	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
下腹部痛	0	0	—	0	1 (0.3)
消化器痛	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
SAEs	1 (1.3)	2 (1.3)	—	3 (1.6)	10 (2.8)
非心臓性胸痛	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	4 (1.1)
嘔吐	1 (1.3)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	4 (1.1)
腹痛	0	0	—	0	3 (0.8)
便秘	0	0	—	0	1 (0.3)
下痢	0	0	—	0	1 (0.3)
悪心	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Action taken					
Drug withdrawn	2 (2.6)	0	—	0	1 (0.3)
Dose adjusted	10 (13.2)	0	—	2 (1.1)	8 (2.2)
Drug interrupted	10 (13.2)	7 (4.5)	—	9 (4.8)	17 (4.8)
Dose not changed/NA/Unknown	57 (75.0)	48 (30.8)	—	69 (36.9)	164 (46.1)
Medication or therapy taken	44 (57.9)	24 (15.4)	—	31 (16.6)	86 (24.2)
AE outcome					
Recovered/resolved	55 (72.4)	37 (23.7)	—	57 (30.5)	147 (41.3)
Recovering/resolving	12 (15.8)	3 (1.9)	—	6 (3.2)	13 (3.7)
Not recovered/not resolved	20 (26.3)	17 (10.9)	—	23 (12.3)	58 (16.3)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	—	0	0
Fatal	0	0	—	0	0
Unknown	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	3 (0.8)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1

EAIR = 初回の有害事象発現までの曝露期間で調整した有害事象発現率。該当有害事象が発現しなかった被験者での曝露期間は，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。
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した有害事象の初回発現までの時期別の累積発現割合（%）。

Risk Diff = ABL001 – ボスチニブ

Figure 2-6　　消化管毒性に関連する事象の Cum IP（A2301 試験，SAF）



Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Figure 2.1-1a
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した Day X までの累積発現割合（%）。

2.1.5.8　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及び心電図異常を評価した。

2.1.5.8.1 A2301 試験

「QT 延長」の発現率は，ABL001 群で 2.6%（4 名），ボスチニブ群で 1.3%（1 名）であり，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り，Week 8 及び Week 24 ともに ABL001 群が 1.28%，ボスチニブ群が 1.32%であった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 2.7，ボスチニブ群で 1.9 であった（Table 2-20）。

PT 別では，ABL001 群では心電図 QT 延長（2 名），失神，心室性頻脈各（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（Table 2-20，　5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.9-2）。

Grade 別では，ABL001 群に発現した Grade 3 の心電図 QT 延長，失神（各 1 名）を除き，いずれも Grade 1 又は Grade 2 の事象であった。なお，Grade 1 の心電図 QC 延長を発現した 1 名は，

治験薬に対する処置を要することなく回復した。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（Table 2-20，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

Grade 3 の心電図 QT 延長を発現した ABL001 群 1 名の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 A2301-JPN/2712001（42 歳，女性，アジア人）
  本被験者（CML-CP，ABL001 群）は，Week 1 Day 1 の治験薬初回投与 2 時間後に QTcF 505 ms（ベースラインから 60 ms 超の延長）を認め，心電図 QT 延長（Grade 3）が報告され，治験薬との関連ありと判断された。翌日，QTcF 477 ms（ベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の延長）となり Grade 2 と評価され，治験薬を休薬した。Day 4 に回復後，20 mg BID へ減量して投与再開した。以降の投与期間，QTcF 500 ms 超の延長は認められず，480 ms 未満で推移している（5.3.5.1-1-A2301 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.5-1，Listing 16.2.7-1，Listing 16.2.9-2）。

2.1.5.8.2 併合データ

「QT 延長」の発現率は，併合 A で 2.7%（5 名），併合 B で 3.1%（11 名）であり，いずれも A2301 試験の ABL0001 群（2.6%）と同程度であった。EAIR（名/100 人年）は，A2301 試験の ABL001 群 2.7 に対し，併合 A で 2.0，併合 B で 1.7 であった（Table 2-20）。

PT 別の有害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。

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 では，重篤な有害事象の発現率は 0.6%（2 名，X2101 試験）であった。死亡に至った有害事象は，1 名（X2101 試験 CML-CP 80 mg QD）に心停止が発現し，本事象は，治験薬との関連なしと判断された。本事象を発現した被験者（FRA/2001008）の死亡の叙述を Table 2-8 に示す。その他の重篤な有害事象は，Grade 3 の心室性頻脈（X2101 試験）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（Table 2-20，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

Table 2-20　QT 延長に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）

QTc prolongation	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Number of patients with at least one event	1 (1.3) (0.0, 7.2)	4 (2.6) (0.8, 6.4)	1.25 (-12.58,15.04)	5 (2.7) (0.8, 6.2)	11 (3.1) (1.6, 5.4)
Exposure-adjusted overall incidence, n (EAIR per 100 PTY)	1 (1.9)	4 (2.7)	—	5 (2.0)	11 (1.7)
Cumulative incidence proportion at n (%) cum IP					
Week 8 (Day 56)	1 (1.3) 1.32	2 (1.3) 1.28	-0.03 (-13.85,13.78)	2 (1.1) 1.07	2 (0.6) 0.56

QTc prolongation

	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL 1 4 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Week 24 (Day 168)	1 (1.3) 1.32	2 (1.3) 1.28	-0.03 (-13.85,13.78)	2 (1.1) 1.07	2 (0.6) 0.56
Week 48 (Day 336)	1 (1.3) 1.32	3 (1.9) 2.18	0.61 (-13.21,14.41)	3 (1.6) 1.76	6 (1.7) 1.83
Number of patients with at least one event by Preferred Term					
失神	1 (1.3)	1 (0.6)	—	2 (1.1)	6 (1.7)
心電図 QT 延長	0	2 (1.3)	—	2 (1.1)	2 (0.6)
心室性頻脈	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
心停止	0	0	—	0	1 (0.3)
Maximum grade					
Grade 3 AEs	0	2 (1.3)	—	2 (1.1)	5 (1.4)
失神	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	3 (0.8)
心電図 QT 延長	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
心室性頻脈	0	0	—	0	1 (0.3)
Grade 4 AEs	0	0	—	0	0
Grade 5 AEs	0	0	—	0	1 (0.3)
心停止	0	0	—	0	1 (0.3)
Treatment-related AEs	0	2 (1.3)	—	2 (1.1)	2 (0.6)
心電図 QT 延長	0	2 (1.3)	—	2 (1.1)	2 (0.6)
SAEs	0	0	—	0	2 (0.6)
心停止	0	0	—	0	1 (0.3)
心室性頻脈	0	0	—	0	1 (0.3)
Action taken					
Drug withdrawn	0	0	—	0	1 (0.3)
Dose adjusted	0	0	—	0	0
Drug interrupted	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Dose not changed/NA/Unknown	1 (1.3)	4 (2.6)	—	5 (2.7)	10 (2.8)
Medication or therapy taken	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
AE outcome					
Recovered/resolved	1 (1.3)	3 (1.9)	—	4 (2.1)	9 (2.5)
Recovering/resolving	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Not recovered/not resolved	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	—	0	0
Fatal	0	0	—	0	1 (0.3)
Unknown	0	0	—	0	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1

EAIR = 初回の有害事象発現までの曝露期間で調整した有害事象発現率。該当有害事象が発現しなかった被験者での曝露期間は，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。
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した有害事象の初回発現までの時期別の累積発現割合（%）。
Risk Diff = ABL001 – ボスチニブ

心電図異常

心電図異常を評価した結果，申請用法・用量である ABL001 40 mg BID で臨床的に意味のある QTc 間隔の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 4.2 項に示す。

曝露-QTcF 解析

心電図及び PK データが利用可能な X2101 試験の ABL001 単剤療法（Arm 1 及び Arm 5）の被験者 239 名を対象に曝露-QTcF 解析を実施した。その結果，ABL001 40 mg BID の Cmax の幾何平均値における ΔQTcF（ベースラインからの変化量）の推定平均値及び両側 90%信頼区間の上限は規制上の閾値である 10 ms を下回った。このことから，ABL001 の申請用量・用量である 40 mg BID は，心再分極に臨床的に意味ある影響を及ぼさないことが示された（2.7.2-3.5.1.3 項）。

2.1.5.9 光毒性

非臨床試験では，*in vitro* 3T3 NRU 光毒性試験において，光毒性係数が 42 であったことから，ABL001 は光毒性物質と考えられた。マウスを用いた皮膚光感作性試験では，200 mg/kg/日以上の群で用量依存的な光感作性を示唆する反応が認められた（2.4-5.8.1 項）。

2.1.5.9.1 A2301 試験

両群ともに，「光毒性」の発現はなかった（Table 2-21）。

2.1.5.9.2 併合データ

「光毒性」の発現率は，併合 A で 1.1%（2 名），併合 B で 3.1%（11 名）であった。EAIR（名/100 人年）は，併合 A で 0.8，併合 B で 1.7 であった（Table 2-21）。

PT 別の有害事象は，併合 A では光線過敏性反応，サンバーン各 0.5%（1 名），併合 B では光線過敏性反応 2.2%（8 名），サンバーン 0.8%（3 名），網膜光毒性 0.3%（1 名）であった。治験薬との関連ありと判断された有害事象は，併合 A では光線過敏性反応 1 名，併合 B では光線過敏性反応 4 名及び網膜光毒性 1 名の 5 名（1.4%）であった。

両併合ともに，Grade 3 以上の事象はなく，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現もなかった（Table 2-21，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

Table 2-21 光毒性に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）

Phototoxicity

	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Number of patients with at least one event	0	0	NA	2 (1.1) (0.2, 3.8)	11 (3.1) (1.6, 5.4)
Exposure-adjusted overall incidence, n (EAIR per 100 PTY)	0	0	—	2 (0.8)	11 (1.7)
Cumulative incidence proportion at n (%) cum IP					

Phototoxicity		A2301		Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Week 8 (Day 56)	0	0	NA	0	5 (1.4) 1.40
Week 24 (Day 168)	0	0	NA	1 (0.5) 0.53	6 (1.7) 1.69
Week 48 (Day 336)	0	0	NA	2 (1.1) 1.07	8 (2.2) 2.27
Number of patients with at least one event by Preferred Term					
光線過敏性反応	0	0	—	1 (0.5)	8 (2.2)
サンバーン	0	0	—	1 (0.5)	3 (0.8)
網膜光毒性	0	0	—	0	1 (0.3)
Maximum grade					
Grade 3 AEs	0	0	—	0	0
Grade 4 AEs	0	0	—	0	0
Grade 5 AEs	0	0	—	0	0
Treatment-related AEs	0	0	—	1 (0.5)	5 (1.4)
光線過敏性反応	0	0	—	1 (0.5)	4 (1.1)
網膜光毒性	0	0	—	0	1 (0.3)
SAEs	0	0	—	0	0
Action taken					
Drug withdrawn	0	0	—	0	0
Dose adjusted	0	0	—	0	0
Drug interrupted	0	0	—	0	0
Dose not changed/NA/Unknown	0	0	—	2 (1.1)	11 (3.1)
Medication or therapy taken	0	0	—	0	1 (0.3)
AE outcome					
Recovered/resolved	0	0	—	1 (0.5)	10 (2.8)
Recovering/resolving	0	0	—	0	0
Not recovered/not resolved	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	—	0	0
Fatal	0	0	—	0	0
Unknown	0	0	—	0	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1

EAIR = 初回の有害事象発現までの曝露期間で調整した有害事象発現率。該当有害事象が発現しなかった被験者での曝露期間は，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。
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した有害事象の初回発現までの時期別の累積発現割合（%）。
Risk Diff = ABL001 – ボスチニブ

2.1.5.10 心不全（臨床イベント）

心毒性は，ABL001 の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 で報告されているため評価した。

2.1.5.10.1 A2301 試験

「心不全（臨床イベント）」の発現率は，ABL001 群で 1.3%（2 名），ボスチニブ群で 1.3%（1 名）であった。Cum IP は Week 8 及び Week 24 ともに ABL001 群が 0.64%，ボスチニブ群が

1.32%であった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 1.3，ボスチニブ群で 1.9 であった（Table 2-22）。

PT 別の有害事象の内訳は，ABL001 群では心不全，駆出率減少（各 1 名），ボスチニブ群ではうっ血性心不全（1 名）であった。治験薬との関連ありと判断された有害事象は，ABL001 群の 1 名に発現した駆出率減少であった。

Grade 別では，いずれの事象も Grade 3 であり，すべて重篤な有害事象として報告された（ABL001 群 2 名，ボスチニブ群 1 名）。重篤な有害事象のうち，投与中止に至った事象は，ABL001 群の駆出率減少（1 名）であった。駆出率減少は，加療するも最終報告時点で未消失であった。ABL001 群の他 1 名に発現した心不全は加療により消失し，治験薬との関連なしと判断された（Table 2-22，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

ABL001 群で駆出率減少，心不全（いずれも Grade 3）を発現した被験者 2 名の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 A2301-LBN/2900001（66 歳，男性，白人）：駆出率減少
  本被験者（CML-CP，ABL001 群）には冠動脈疾患，高血圧，2 型糖尿病の合併症があった。左室駆出率はスクリーニング時 55%で，Day 6（事象発現日）には 30%となり，左室駆出率減少（Grade 3）の発現により入院となった。Day 21 に被験者の意思で有害事象（左室駆出率減少）による同意撤回となり，本事象に関する追加情報は得られなかった（5.3.5.1-1-A2301 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.9-4）。
- 被験者番号 A2301-NLD/3100003（58 歳，男性，白人）：心不全
  本被験者（CML-CP，ABL001 群）には心房細動の合併症があり，試験組入れ時にアピキサバンとネビボロールの投与を受けていた。Day 92 にネビボロールは中断され，Day 225 に心不全を発現し，同日再開された。本事象は，最終報告時点で持続していた（5.3.5.1-1-A2301 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.4-2）。

2.1.5.10.2 併合データ

「心不全（臨床イベント）」の発現率は，併合 A で 2.1%（4 名），併合 B で 2.5%（9 名）であり，両併合ともに，A2301 試験の ABL001 群（1.3%）と同程度であった。EAIR（名/100 人年）は，A2301 試験の ABL001 群 1.3 に対し，併合 A で 1.6，併合 B で 1.4 であった（Table 2-22）。

PT 別の有害事象は，併合 B の心不全，うっ血性心不全（各 0.8%，3 名）を除き，両併合ともに，いずれの事象も 1～2 名の発現であった。

重篤な有害事象の発現率は，併合 A が 1.6%（3 名：A2301 試験 2 名，X2101 試験 1 名），併合 B が 2.0%（7 名：A2301 試験 2 名，X2101 試験 5 名）と，いずれも低かった。投与中止に至った事象は，両併合ともに，A2301 試験で発現した重篤な駆出率減少（1 名）のみであった。その他の重篤な有害事象は，両併合ともに，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

験薬との関連なしと判断された（Table 2-22，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

Table 2-22 心不全（臨床イベント）に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）

Cardiac failure (clinical events)

	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Number of patients with at least one event	1 (1.3) (0.0, 7.2)	2 (1.3) (0.2, 4.6)	-0.03 (-13.85,13.78)	4 (2.1) (0.6, 5.4)	9 (2.5) (1.2, 4.8)
Exposure-adjusted overall incidence, n (EAIR per 100 PTY)	1 (1.9)	2 (1.3)	—	4 (1.6)	9 (1.4)
Cumulative incidence proportion at n (%) cum IP					
Week 8 (Day 56)	1 (1.3) 1.32	1 (0.6) 0.64	-0.67 (-14.48,13.15)	2 (1.1) 1.07	2 (0.6) 0.56
Week 24 (Day 168)	1 (1.3) 1.32	1 (0.6) 0.64	-0.67 (-14.48,13.15)	3 (1.6) 1.60	3 (0.8) 0.84
Week 48 (Day 336)	1 (1.3) 1.32	2 (1.3) 1.35	-0.03 (-13.85,13.78)	4 (2.1) 2.19	4 (1.1) 1.14
Number of patients with at least one event by Preferred Term					
心不全	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	3 (0.8)
うっ血性心不全	1 (1.3)	0	—	1 (0.5)	3 (0.8)
駆出率減少	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	2 (0.6)
肺水腫	0	0	—	1 (0.5)	2 (0.6)
急性肺水腫	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
急性心不全	0	0	—	0	1 (0.3)
Maximum grade					
Grade 3 AEs	1 (1.3)	2 (1.3)	—	3 (1.6)	6 (1.7)
うっ血性心不全	1 (1.3)	0	—	1 (0.5)	3 (0.8)
心不全	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
急性肺水腫	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
駆出率減少	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
肺水腫	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Grade 4 AEs	0	0	—	0	1 (0.3)
急性心不全	0	0	—	0	1 (0.3)
Grade 5 AEs	0	0	—	0	0
Treatment-related AEs	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	2 (0.6)
駆出率減少	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	2 (0.6)
SAEs	1 (1.3)	2 (1.3)	—	3 (1.6)	7 (2.0)
うっ血性心不全	1 (1.3)	0	—	1 (0.5)	3 (0.8)
心不全	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
急性肺水腫	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
急性心不全	0	0	—	0	1 (0.3)
駆出率減少	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
肺水腫	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)

Cardiac failure (clinical events)

	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Action taken					
Drug withdrawn	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Dose adjusted	0	0	—	0	0
Drug interrupted	1 (1.3)	0	—	1 (0.5)	3 (0.8)
Dose not changed/NA/Unknown	0	1 (0.6)	—	3 (1.6)	7 (2.0)
Medication or therapy taken	1 (1.3)	2 (1.3)	—	4 (2.1)	7 (2.0)
AE outcome					
Recovered/resolved	1 (1.3)	1 (0.6)	—	2 (1.1)	6 (1.7)
Recovering/resolving	0	0	—	1 (0.5)	2 (0.6)
Not recovered/not resolved	0	1 (0.6)	—	3 (1.6)	4 (1.1)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	—	0	1 (0.3)
Fatal	0	0	—	0	0
Unknown	0	0	—	0	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1

EAIR = 初回の有害事象発現までの曝露期間で調整した有害事象発現率。該当有害事象が発現しなかった被験者での曝露期間は，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。
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した有害事象の初回発現までの時期別の累積発現割合（%）。
Risk Diff = ABL001 – ボスチニブ

2.1.5.11 浮腫及び体液貯留

浮腫及び体液貯留は ABL001 の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 で報告されているため評価した。

2.1.5.11.1 A2301 試験

「浮腫及び体液貯留」の発現率は，ABL001 群で 8.3%（13 名），ボスチニブ群で 7.9%（6 名）であり，両群で同程度であった。Cum IP はいずれの時期も両群で同程度であり，Week 8 では ABL001 群が 2.56%，ボスチニブ群が 5.26%，Week 24 ではそれぞれ 7.05%，7.89%であった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 9.2，ボスチニブ群で 12.7 であった（Table 2-23）。

PT 別で，最も発現率が高かった有害事象は，両群ともに末梢性浮腫（ABL001 群 5.8%，ボスチニブ群 2.6%）であり，その他の事象の発現率は，いずれも 2%未満であった。治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は，ABL001 群で 3.2%（5 名），ボスチニブ群で 5.3%（4 名）であった。

Grade 3 以上の事象は，ボスチニブ群の 1 名のみに胸水症（Grade 3）が発現した。両群ともに，重篤な有害事象の発現はなかった。投与中止に至った有害事象は，ABL001 群に発現はなく，ボスチニブ群で 1 名（1.3%）に発現した（Table 2-23）。

2.1.5.11.2 併合データ

「浮腫及び体液貯留」の発現率は，併合 A で 10.7%，併合 B で 15.2%であり，A2301 試験の ABL001 群（8.3%）に比べて併合 A は同程度，併合 B で 5.0%以上高かった。EAIR（名/100 人年）は，A2301 試験の ABL001 群 9.2 に対し，併合 A で 8.9，併合 B で 9.4 であった（Table 2-23）。

PT 別で，最も発現率が高かった有害事象は，両併合ともに末梢性浮腫（併合 A 8.0%，併合 B 8.4%）であり，その他の事象は，併合 B の胸水（4.2%）を除き，いずれも 2%未満であった。

重篤な有害事象の発現率は，併合 A が 0.5%（1 名，X2101 試験），併合 B が 2.2%（8 名，X2101 試験）と低かった。重篤な有害事象は，併合 A では胸水，急性肺水腫，肺水腫（各 1 名，同一被験者，Grade 3）が発現し，いずれも治験薬との関連なしと判断され，治験薬の休薬又は加療により消失又は軽快した。併合 B では，重篤な有害事象は治験薬の休薬又は加療により，ほとんどが消失し，最終報告時点で未消失の重篤な有害事象は，1 名（X2101 試験）に発現した Grade 2 の胸水であり，最終報告時点で持続中であった。両併合とも，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった（Table 2-23，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

Table 2-23 浮腫及び滞留貯留に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）

Edema and fluid retention

	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Number of patients with at least one event	6 (7.9) (3.0, 16.4)	13 (8.3) (4.6, 13.8)	0.44 (-13.29,14.11)	20 (10.7) (6.6, 16.0)	54 (15.2) (11.6, 19.4)
Exposure-adjusted overall incidence, n (EAIR per 100 PTY)	6 (12.7)	13 (9.2)	—	20 (8.9)	54 (9.4)
Cumulative incidence proportion at n (%) cum IP					
Week 8 (Day 56)	4 (5.3) 5.26	4 (2.6) 2.56	-2.70 (-16.45,11.10)	6 (3.2) 3.21	14 (3.9) 3.93
Week 24 (Day 168)	6 (7.9) 7.89	11 (7.1) 7.05	-0.84 (-14.57,12.86)	16 (8.6) 8.56	31 (8.7) 8.71
Week 48 (Day 336)	6 (7.9) 7.89	12 (7.7) 7.69	-0.20 (-13.93,13.49)	17 (9.1) 9.09	38 (10.7) 10.84
Number of patients with at least one event by Preferred Term					
末梢性浮腫	2 (2.6)	9 (5.8)	—	15 (8.0)	30 (8.4)
胸水	0	2 (1.3)	—	3 (1.6)	15 (4.2)
関節腫脹	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	7 (2.0)
浮腫	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	4 (1.1)
末梢腫脹	1 (1.3)	1 (0.6)	—	2 (1.1)	4 (1.1)
心嚢液貯留	1 (1.3)	0	—	0	2 (0.6)
肺水腫	0	0	—	1 (0.5)	2 (0.6)
急性肺水腫	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)

Edema and fluid retention		A2301		Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
腹水	0	0	—	0	1 (0.3)
水分過負荷	1 (1.3)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
全身性浮腫	0	0	—	0	1 (0.3)
関節滲出液	0	0	—	0	1 (0.3)
限局性浮腫	0	0	—	0	1 (0.3)
リンパ浮腫	0	0	—	0	1 (0.3)
腫脹	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
胸水症	1 (1.3)	0	—	0	0
Maximum grade					
Grade 3 AEs	1 (1.3)	0	—	1 (0.5)	7 (2.0)
胸水	0	0	—	1 (0.5)	5 (1.4)
末梢性浮腫	0	0	—	0	2 (0.6)
急性肺水腫	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
肺水腫	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
胸水症	1 (1.3)	0	—	0	0
Grade 4 AEs	0	0	—	0	0
Grade 5 AEs	0	0	—	0	0
Treatment-related AEs	4 (5.3)	5 (3.2)	—	5 (2.7)	14 (3.9)
末梢性浮腫	1 (1.3)	4 (2.6)	—	4 (2.1)	9 (2.5)
胸水	0	2 (1.3)	—	2 (1.1)	5 (1.4)
心嚢液貯留	1 (1.3)	0	—	0	2 (0.6)
胸水症	1 (1.3)	0	—	0	0
末梢腫脹	1 (1.3)	0	—	0	0
SAEs	0	0	—	1 (0.5)	8 (2.2)
胸水	0	0	—	1 (0.5)	8 (2.2)
急性肺水腫	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
心嚢液貯留	0	0	—	0	1 (0.3)
肺水腫	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Action taken					
Drug withdrawn	1 (1.3)	0	—	0	0
Dose adjusted	1 (1.3)	0	—	0	0
Drug interrupted	2 (2.6)	1 (0.6)	—	2 (1.1)	9 (2.5)
Dose not changed/NA/Unknown	5 (6.6)	13 (8.3)	—	20 (10.7)	53 (14.9)
Medication or therapy taken	1 (1.3)	3 (1.9)	—	7 (3.7)	20 (5.6)
AE outcome					
Recovered/resolved	4 (5.3)	6 (3.8)	—	9 (4.8)	29 (8.1)
Recovering/resolving	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	6 (1.7)
Not recovered/not resolved	3 (3.9)	10 (6.4)	—	14 (7.5)	29 (8.1)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	—	0	0
Fatal	0	0	—	0	0
Unknown	0	0	—	0	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1
EAIR = 初回の有害事象発現までの曝露期間で調整した有害事象発現率。該当有害事象が発現しなかった被験者での曝露期間は，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。
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した有害事象の初回発現までの時期別の累積発現割合（%）。
Risk Diff = ABL001 – ボスチニブ

2.1.5.12 虚血性心疾患及び虚血性中枢神経系障害

虚血性心疾患及び中枢神経系疾患は ABL001 の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 で報告されているため評価した。

2.1.5.12.1 A2301 試験

「虚血性心疾患及び虚血性中枢神経系障害」の発現率は，ABL001 群で 3.8%（6 名），ボスチニブ群で 5.3%（4 名）であり，両群で同程度であった。Cum IP はいずれの時期も両群で同程度であり，Week 8 では ABL001 群が 1.92%，ボスチニブ群が 1.32%，Week 24 ではそれぞれ 2.56%，2.63%であった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 4.0，ボスチニブ群で 8.5 であった（Table 2-24）。

PT 別の有害事象発現率は，ボスチニブ群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3.9%（3 名）を除き，いずれの事象も両群ともに 2%未満であった。治験薬との関連ありと判断された有害事象は，両群とも 1.3%に発現し，ABL001 群の心筋虚血，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1 名），ボスチニブ群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 名）であった。

Grade 3 以上の事象は，ABL001 群 3 名（1.9%），ボスチニブ群 2 名（2.6%）に発現した。Grade 別の事象の内訳は，ABL001 群は Grade 3 及び Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1 名），Grade 5 の虚血性脳卒中（1 名），ボスチニブ群は Grade 3 の急性冠症候群，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1 名）であった。重篤な有害事象は，ABL001 群の 2 名（1.3%），ボスチニブ群の 1 名（1.3%）に発現した。その内訳は，ABL001 群では心筋虚血，虚血性脳卒中（各 1 名），ボスチニブ群では急性冠動脈症候群（1 名）であった。重篤な有害事象は，ABL001 群の虚血性脳卒中（Grade 5）を除き，いずれも治験薬の休薬又は加療により消失した。また，重篤な有害事象は，ABL001 群の心筋虚血（Grade 2）を除き，いずれも治験薬との関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は，虚血性脳卒中（Grade 5）を除き，両群ともになかった（Table 2-12，Table 2-24，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

死亡に至った虚血性脳卒中を発現した ABL001 群 1 名（BRA/1403002）の詳細を Table 2-8 に示す。

2.1.5.12.2 併合データ

「虚血性心疾患及び虚血性中枢神経系障害」の発現率は，併合 A で 3.2%，併合 B で 8.4%であり，併合 A は A2301 試験の ABL001 群で報告された 6 名のみの発現であった。EAIR（名/100 人年）は，A2301 試験の ABL001 群 4.0 に対し，併合 A で 2.4，併合 B で 4.9 であった（Table 2-24）。

PT 別では，併合 B で発現率が最も高かった有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.1%）であり，その他の事象の発現率は，いずれも 2%未満であった。Grade 別では，Grade 3 の事象が 8 名（2.2%），Grade 4 が 3 名（0.8%），Grade 5 が 1 名（0.3%）に発現した。Grade 5 の事象は，A2301 試験の 1 名に発現した虚血性脳卒中であった。

併合 B での重篤な有害事象の発現率は，3.7%（13 名：A2301 試験 2 名，X2101 試験 11 名）であり，A2301 試験の虚血性脳卒中（Grade 5）を除き，治験薬の休薬又は加療により，ほとんどが消失又は軽快した。最終報告時点で持続中の重篤な有害事象は，脳血管発作（Grade 1，X2101 試験）のみであった。本事象は無処置で，治験薬との関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 名（0.6%）に発現し，Grade 5 の虚血性脳卒中（A2301 試験），Grade 2 の急性冠動脈症候群（X2101 試験）であった。このうち，Grade 2 の急性冠動脈症候群を発現した被験者は，投与中止と加療により回復し，治験薬との関連ありと判断された（Table 2-24，5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

Table 2-24　虚血性心疾患及び虚血性中枢神経系障害に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）

Ischemic heart and CNS conditions

	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Number of patients with at least one event	4 (5.3) (1.4, 13.0)	6 (3.8) (1.4, 8.2)	-1.42 (-15.18,12.36)	6 (3.2) (1.2, 6.8)	30 (8.4) (5.8, 11.8)
Exposure-adjusted overall incidence, n (EAIR per 100 PTY)	4 (8.5)	6 (4.0)	—	6 (2.4)	30 (4.9)
Cumulative incidence proportion at n (%) cum IP					
Week 8 (Day 56)	1 (1.3) 1.32	3 (1.9) 1.92	0.61 (-13.21,14.41)	3 (1.6) 1.60	9 (2.5) 2.53
Week 24 (Day 168)	2 (2.6) 2.63	4 (2.6) 2.56	-0.07 (-13.87,13.73)	4 (2.1) 2.14	17 (4.8) 4.78
Week 48 (Day 336)	4 (5.3) 5.26	6 (3.8) 3.85	-1.42 (-15.18,12.36)	6 (3.2) 3.21	23 (6.5) 6.61
Number of patients with at least one event by Preferred Term					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.9)	2 (1.3)	—	2 (1.1)	11 (3.1)
狭心症	0	0	—	0	6 (1.7)
心筋虚血	0	2 (1.3)	—	2 (1.1)	4 (1.1)
脳血管発作	0	0	—	0	2 (0.6)
冠動脈疾患	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
虚血性脳卒中	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
心筋梗塞	0	0	—	0	2 (0.6)
一過性脳虚血発作	0	0	—	0	2 (0.6)
急性冠動脈症候群	1 (1.3)	0	—	0	1 (0.3)
小脳梗塞	0	0	—	0	1 (0.3)
脳梗塞	0	0	—	0	1 (0.3)

Ischemic heart and CNS conditions		A2301		Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
脳虚血	0	0	—	0	1 (0.3)
心電図異常 T 波	0	0	—	0	1 (0.3)
Maximum grade					
Grade 3 AEs	2 (2.6)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	8 (2.2)
心筋梗塞	0	0	—	0	2 (0.6)
急性冠動脈症候群	1 (1.3)	0	—	0	1 (0.3)
狭心症	0	0	—	0	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.3)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
冠動脈疾患	0	0	—	0	1 (0.3)
心筋虚血	0	0	—	0	1 (0.3)
一過性脳虚血発作	0	0	—	0	1 (0.3)
Grade 4 AEs	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	3 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
虚血性脳卒中	0	0	—	0	1 (0.3)
Grade 5 AEs	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
虚血性脳卒中	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Treatment-related AEs	1 (1.3)	2 (1.3)	—	2 (1.1)	11 (3.1)
狭心症	0	0	—	0	4 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.3)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	3 (0.8)
急性冠動脈症候群	0	0	—	0	1 (0.3)
脳血管発作	0	0	—	0	1 (0.3)
虚血性脳卒中	0	0	—	0	1 (0.3)
心筋梗塞	0	0	—	0	1 (0.3)
心筋虚血	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
SAEs	1 (1.3)	2 (1.3)	—	2 (1.1)	13 (3.7)
狭心症	0	0	—	0	2 (0.6)
脳血管発作	0	0	—	0	2 (0.6)
虚血性脳卒中	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
心筋梗塞	0	0	—	0	2 (0.6)
心筋虚血	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
急性冠動脈症候群	1 (1.3)	0	—	0	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	—	0	1 (0.3)
小脳梗塞	0	0	—	0	1 (0.3)
一過性脳虚血発作	0	0	—	0	1 (0.3)
Action taken			—		
Drug withdrawn	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
Dose adjusted	0	0	—	0	1 (0.3)
Drug interrupted	1 (1.3)	3 (1.9)	—	3 (1.6)	11 (3.1)

Ischemic heart and CNS conditions		A2301		Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Dose not changed/NA/Unknown	3 (3.9)	3 (1.9)	—	3 (1.6)	25 (7.0)
Medication or therapy taken	1 (1.3)	3 (1.9)	—	3 (1.6)	16 (4.5)
AE outcome					
Recovered/resolved	4 (5.3)	3 (1.9)	—	3 (1.6)	22 (6.2)
Recovering/resolving	1 (1.3)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	5 (1.4)
Not recovered/not resolved	0	2 (1.3)	—	2 (1.1)	8 (2.2)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	—	0	1 (0.3)
Fatal	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Unknown	0	0	—	0	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1

EAIR = 初回の有害事象発現までの曝露期間で調整した有害事象発現率。該当有害事象が発現しなかった被験者での曝露期間は，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。
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した有害事象の初回発現までの時期別の累積発現割合（%）。
Risk Diff = ABL001 – ボスチニブ

2.1.5.13 出血

出血は ABL001 の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 で報告されているため評価した。

2.1.5.13.1 A2301 試験

「出血」の発現率は，ABL001 群で 10.3%，ボスチニブ群で 9.2%であり，両群で同程度であった。Cum IP はいずれの時期も両群で同程度であり，Week 8 では ABL001 群が 4.49%，ボスチニブ群が 6.58%，Week 24 ではそれぞれ 8.97%，9.21%であった。EAIR（名/100 人年）は，ABL001 群で 11.0，ボスチニブ群で 14.1 であった（Table 2-25）。

PT 別では，ABL001 群で発現率が最も高かった有害事象は，挫傷（ABL001 群 3.2%，ボスチニブ群 1.3%，以下同順）で，次いで月経過多（2.6%，0%）であり，その他の事象は，いずれも 1 名（0.6%）での発現であった。ボスチニブ群では，いずれの事象も 1～2 名での発現であった。治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は，ABL001 群で 5.1%，ボスチニブ群で 2.6%であった。

Grade 3 以上の事象は，ABL001 群で 2 名（1.3%），ボスチニブ群で 1 名（1.3%）に発現し，いずれも Grade 3 の事象であった。重篤な有害事象は，ABL001 群の 1 名に発現した血腫（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。両群ともに，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった（Table 2-12，Table 2-25，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

2.1.5.13.2 併合データ

「出血」の発現率は，併合 A で 12.3%，併合 B で 15.2%であり，両併合ともに，A2301 試験の ABL001 群（10.3%）と同程度であった。EAIR（名/100 人年）は，A2301 試験の ABL001 群 11.0 に対し，併合 A で 10.2，併合 B で 9.3 であった（Table 2-25）。

PT 別で，発現率が 2%以上の有害事象は，併合 A では挫傷（併合 A 3.7%，併合 B 2.5%，以下同順），月経過多（2.7%，1.4%），鼻出血（2.1%，2.5%）であり，併合 B では挫傷，鼻出血であった。

重篤な有害事象の発現率は，併合 A が 0.5%（1 名，A2301 試験），併合 B が 1.4%（5 名，A2301 試験 1 名，X2101 試験 4 名）と低かった。重篤な有害事象は，併合 A では A2301 試験の ABL001 群に発現した 1 名のみであり，併合 B ではいずれも治験薬の休薬，未処置又は加療により消失し，治験薬との関連なしと判断された。両併合ともに，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった（Table 2-25）。

Table 2-25 出血に関連する事象の発現率（A2301 試験，併合データ，SAF）

Hemorrhage

		A2301		Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
Number of patients with at least one event	7 (9.2) (3.8, 18.0)	16 (10.3) (6.0, 16.2)	1.05 (-12.65,14.66)	23 (12.3) (8.0, 17.8)	54 (15.2) (11.6, 19.4)
Exposure-adjusted overall incidence, n (EAIR per 100 PTY)	7 (14.1)	16 (11.0)		23 (10.2)	54 (9.3)
Cumulative incidence proportion at n (%) cum IP					
Week 8 (Day 56)	5 (6.6) 6.58	7 (4.5) 4.49	-2.09 (-15.83,11.67)	9 (4.8) 4.81	20 (5.6) 5.62
Week 24 (Day 168)	7 (9.2) 9.21	14 (9.0) 8.97	-0.24 (-13.93,13.41)	18 (9.6) 9.63	36 (10.1) 10.11
Week 48 (Day 336)	7 (9.2) 9.21	15 (9.6) 9.62	0.40 (-13.29,14.03)	21 (11.2) 11.42	45 (12.6) 12.91
Number of patients with at least one event by Preferred Term					
挫傷	1 (1.3)	5 (3.2)	—	7 (3.7)	9 (2.5)
鼻出血	0	1 (0.6)	—	4 (2.1)	9 (2.5)
血尿	1 (1.3)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	5 (1.4)
月経過多	0	4 (2.6)	—	5 (2.7)	5 (1.4)
血腫	1 (1.3)	1 (0.6)	—	2 (1.1)	4 (1.1)
血便排泄	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	3 (0.8)
口腔内出血	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	3 (0.8)
点状出血	1 (1.3)	1 (0.6)	—	2 (1.1)	3 (0.8)
腹腔内血腫	0	0	—	0	2 (0.6)
処置後出血	0	0	—	0	2 (0.6)
肛門出血	0	0	—	0	1 (0.3)
骨挫傷	0	0	—	0	1 (0.3)
カテーテル留置部位血腫	0	0	—	0	1 (0.3)

Hemorrhage	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
脳出血	0	0	—	0	1 (0.3)
結膜出血	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
播種性血管内凝固	0	0	—	0	1 (0.3)
耳出血	0	0	—	0	1 (0.3)
胃腸出血	1 (1.3)	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
吐血	0	0	—	0	1 (0.3)
痔出血	0	0	—	0	1 (0.3)
メレナ	0	0	—	0	1 (0.3)
処置後挫傷	0	0	—	0	1 (0.3)
紫斑	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
直腸出血	2 (2.6)	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
網膜出血	0	0	—	0	1 (0.3)
皮膚出血	0	0	—	0	1 (0.3)
くも膜下出血	0	0	—	0	1 (0.3)
皮下血腫	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
上部消化管出血	0	0	—	0	1 (0.3)
膣出血	1 (1.3)	0	—	0	1 (0.3)
Maximum grade					
Grade 3 AEs	1 (1.3)	2 (1.3)	—	3 (1.6)	8 (2.2)
鼻出血	0	0	—	1 (0.5)	1 (0.3)
吐血	0	0	—	0	1 (0.3)
血腫	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
血尿	0	0	—	0	1 (0.3)
腹腔内血腫	0	0	—	0	1 (0.3)
口腔内出血	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
処置後出血	0	0	—	0	1 (0.3)
上部消化管出血	0	0	—	0	1 (0.3)
胃腸出血	1 (1.3)	0	—	0	0
Grade 4 AEs	0	0	—	0	0
Grade 5 AEs	0	0	—	0	0
Treatment-related AEs	2 (2.6)	8 (5.1)	—	9 (4.8)	14 (3.9)
挫傷	1 (1.3)	2 (1.3)	—	2 (1.1)	3 (0.8)
月経過多	0	3 (1.9)	—	3 (1.6)	3 (0.8)
鼻出血	0	1 (0.6)	—	2 (1.1)	2 (0.6)
口腔内出血	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
点状出血	1 (1.3)	1 (0.6)	—	1 (0.5)	2 (0.6)
血腫	1 (1.3)	0	—	0	1 (0.3)
紫斑	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚出血	0	0	—	0	1 (0.3)
SAEs	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	5 (1.4)
血尿	0	0	—	0	2 (0.6)

Hemorrhage	A2301			Safety Pool	
	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID N=156 n (%) 95% CI	ABL001 vs Bosutinib Risk Diff. (%) 95% CI	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A N=187 n (%) 95% CI	ABL001 All Patients：併合 B N=356 n (%) 95% CI
血腫	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
腹腔内血腫	0	0	—	0	1 (0.3)
処置後出血	0	0	—	0	1 (0.3)
Action taken					
Drug withdrawn	0	0	—	0	0
Dose adjusted	0	0	—	0	0
Drug interrupted	3 (3.9)	4 (2.6)	—	4 (2.1)	6 (1.7)
Dose not changed/NA/Unknown	5 (6.6)	13 (8.3)	—	20 (10.7)	49 (13.8)
Medication or therapy taken	2 (2.6)	5 (3.2)	—	7 (3.7)	19 (5.3)
AE outcome					
Recovered/resolved	7 (9.2)	14 (9.0)	—	21 (11.2)	48 (13.5)
Recovering/resolving	0	1 (0.6)	—	1 (0.5)	1 (0.3)
Not recovered/not resolved	0	3 (1.9)	—	4 (2.1)	9 (2.5)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	—	0	0
Fatal	0	0	—	0	0
Unknown	0	0	—	0	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2.1-1

EAIR = 初回の有害事象発現までの曝露期間で調整した有害事象発現率。該当有害事象が発現しなかった被験者での曝露期間は，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。
Cum IP = 競合リスク（死亡及び理由を問わない中止）を考慮した有害事象の初回発現までの時期別の累積発現割合（%）。
Risk Diff = ABL001 – ボスチニブ

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象，及びその他の重要な有害事象の叙述は，第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

3 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価方法は 1.1.2.1.2 項，解析方法は 1.1.4.2 項に示した。

本項では，A2301 試験，併合データの順に Week 24 解析の結果を示す。臨床検査値のうち，リパーゼ増加は 2.1.5.2 項の AESI「膵毒性」の項，ALT 増加，AST 増加，及びビリルビン増加は 2.1.5.4 項の AESI「肝毒性」の項に記載した。また，肝機能検査値異常は併合解析を行わず，試験ごと（A2301 試験，X2101 試験）に主要解析の結果を示す。

3.1 血液学的検査

A2301 試験

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。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 の血液学的検査値の異常の発現割合が，ABL001 群でボスチニブ群に比べて 5%以上高かった項目はなかった。Grade 4 の発現割合が，ABL001 群でボスチニブ群に比べて 5%以上高かった項目は，血小板数減少（11.8%，5.3%），好中球数減少（7.4%，1.3%）であった（Table 3-1）。血小板数減少の詳細は 2.1.5.1 項に示す。

併合データ

併合 A：ABL001 40 mg BID 単剤療法（CML-CP）

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，いずれの項目も併合 A と A2301 試験の ABL001 群で同程度であった。

治験薬投与開始後の新たな又は悪化した Grade 3 又は Grade 4 の発現割合は，いずれの項目も併合 A と A2301 試験の ABL001 群で同程度であった（Table 3-1）。

併合 B：すべての ABL001 単剤療法（CML-CP/AP）

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，併合 B と A2301 試験の ABL001 群の発現割合に 10%以上の違いがみられた項目は，リンパ球数減少（併合 B 38.6%，A2301 試験 17.1%）であった。その割合は，併合 B で A2301 試験の ABL001 群に比べて高かった。

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，いずれの項目も併合 B と A2301 試験の ABL001 群で同程度であった（Table 3-1）。

Table 3-1 新たに発現又は悪化した血液学的検査値異常を発現した被験者の割合（A2301 試験，併合データ，SAF）

	Study A2301						Safety Pool					
	Bosutinib 500 mg QD			ABL001 40 mg BID			ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A			ABL001 All Patients：併合 B		
	N=76			N=156			N=187			N=356		
	All grades n/m (%)	G 3 n/m (%)	G 4 n/m (%)	All grades n/m (%)	G 3 n/m (%)	G 4 n/m (%)	All grades n/m (%)	G 3 n/m (%)	G 4 n/m (%)	All grades n/m (%)	G 3 n/m (%)	G 4 n/m (%)
Platelet count decrease	27/75 (36.0)	5/74 (6.8)	4/75 (5.3)	67/153 (43.8)	17/153 (11.1)	18/153 (11.8)	83/184 (45.1)	18/183 (9.8)	22/184 (12.0)	150/353 (42.5)	27/352 (7.7)	40/353 (11.3)
Leukocyte count	18/76	4/76	0	66/153	12/150	1/153	82/184	18/181	1/184	147/353	28/348	4/353

	Study A2301						Safety Pool					
	Bosutinib 500 mg QD			ABL001 40 mg BID			ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A			ABL001 All Patients ：併合 B		
	N=76			N=156			N=187			N=356		
	All grades	G 3	G 4	All grades	G 3	G 4	All grades	G 3	G 4	All grades	G 3	G 4
	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
decrease	(23.7)	(5.3)		(43.1)	(8.0)	(0.7)	(44.6)	(9.9)	(0.5)	(41.6)	(8.0)	(1.1)
Neutrophil count decrease	24/76 (31.6)	9/74 (12.2)	1/76 (1.3)	58/150 (38.7)	13/145 (9.0)	11/148 (7.4)	71/181 (39.2)	16/176 (9.1)	15/179 (8.4)	142/350 (40.6)	28/339 (8.3)	29/348 (8.3)
Hemoglobin decrease	40/76 (52.6)	4/76 (5.3)	0	54/153 (35.3)	3/151 (2.0)	0	67/184 (36.4)	7/182 (3.8)	0	143/353 (40.5)	18/351 (5.1)	0
Lymphocyte count decrease	25/76 (32.9)	1/75 (1.3)	0	26/152 (17.1)	3/152 (2.0)	0	48/183 (26.2)	10/183 (5.5)	1/183 (0.5)	136/352 (38.6)	23/347 (6.6)	5/352 (1.4)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 3-1，Table 3.3-1

m = 合計；ベースライン時に Grade x 未満であり，ベースライン後の検査値がある被験者数。

n = ベースライン時に Grade x 未満であり，ベースライン後に Grade x に悪化した被験者数。ベースライン後の最悪の Grade に対してのみ被験者をカウントした。

3.2 血液生化学的検査

A2301 試験

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（ABL001 群 41.7%，ボスチニブ群 27.6%，以下同順）であった。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（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%）であり，ボスチニブ群では全員が Grade 1（31.6%）又は Grade 2（7.9%）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（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-3.3）。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（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3.1-1）。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（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-3.3）。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）であった。一方，ベースライン時に基準範囲内だった被験者のうち，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（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-3.4，Table 14.3-3.6）。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。

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（Table 3-2）。

併合データ

併合 A：ABL001 40 mg BID 単剤療法（CML-CP）

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うち，併合 A と A2301 試験の ABL001 群の発現割合に 10%以上の違いがみられた項目はなかった。

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，いずれの項目も併合 A と A2301 試験の ABL001 群で同程度であった（Table 3-2）。

併合 B：すべての ABL001 単剤療法（CML-CP/AP）

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うち，併合 B と A2301 試験の ABL001 群の発現割合に 10%以上の違いがみられた項目は，リパーゼ増加（併合 B 32.5%，A2301 試験 13.5%，以下同順），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%）であった。これらの割合は，いずれも併合 B で A2301 試験の ABL001 群に比べて高かった。

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，いずれの項目も，併合 B と A2301 試験で同程度であった（Table 3-2）。

Table 3-2　新たに発現又は悪化した血液生化学的検査値異常を発現した被験者の割合（A2301 試験，併合データ，SAF）

	Study A2301						Safety Pool					
	Bosutinib 500 mg QD			ABL001 40 mg BID			ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A			ABL001 All Patients：併合 B		
	N=76			N=156			N=187			N=356		
	All grades n/m (%)	G 3 n/m (%)	G 4 n/m (%)	All grades n/m (%)	G 3 n/m (%)	G 4 n/m (%)	All grades n/m (%)	G 3 n/m (%)	G 4 n/m (%)	All grades n/m (%)	G 3 n/m (%)	G 4 n/m (%)
Triglycerides increase	21/76 (27.6)	2/76 (2.6)	0	65/156 (41.7)	6/150 (4.0)	2/156 (1.3)	77/187 (41.2)	7/181 (3.9)	3/187 (1.6)	147/354 (41.5)	13/341 (3.8)	4/354 (1.1)
Pancreatic lipase increase	13/76 (17.1)	4/76 (5.3)	0	21/155 (13.5)	5/155 (3.2)	1/155 (0.6)	41/186 (22.0)	13/186 (7.0)	3/186 (1.6)	115/354 (32.5)	34/351 (9.7)	9/354 (2.5)
Alanine aminotransferase increase	38/76 (50.0)	12/76 (15.8)	0	29/155 (18.7)	1/155 (0.6)	0	42/186 (22.6)	1/186 (0.5)	0	113/355 (31.8)	8/355 (2.3)	0
Phosphate decrease	14/76 (18.4)	4/76 (5.3)	0	22/156 (14.1)	9/156 (5.8)	0	35/187 (18.7)	13/186 (7.0)	0	112/356 (31.5)	24/354 (6.8)	0
Aspartate aminotransferase	35/76 (46.1)	5/76 (6.6)	0	24/155 (15.5)	1/155 (0.6)	0	33/186 (17.7)	2/186 (1.1)	0	95/355 (26.8)	4/355 (1.1)	1/355 (0.3)

	Study A2301						Safety Pool					
	Bosutinib 500 mg QD			ABL001 40 mg BID			ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A			ABL001 All Patients ：併合 B		
	N=76			N=156			N=187			N=356		
	All grades	G 3	G 4	All grades	G 3	G 4	All grades	G 3	G 4	All grades	G 3	G 4
	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
increase												
Potassium increase	4/76 (5.3)	0	0	12/156 (7.7)	0	0	22/187 (11.8)	0	1/187 (0.5)	91/356 (25.6)	3/356 (0.8)	1/356 (0.3)
Urate increase	12/76 (15.8)	0	1/75 (1.3)	29/156 (18.6)	0	8/154 (5.2)	37/187 (19.8)	0	9/183 (4.9)	90/356 (25.3)	0	17/349 (4.9)
Calcium corrected decrease	15/76 (19.7)	0	0	22/156 (14.1)	1/156 (0.6)	0	32/187 (17.1)	1/187 (0.5)	1/187 (0.5)	90/356 (25.3)	1/356 (0.3)	1/356 (0.3)
Amylase increase	10/76 (13.2)	0	0	18/156 (11.5)	1/156 (0.6)	1/156 (0.6)	31/187 (16.6)	3/187 (1.6)	2/187 (1.1)	80/355 (22.5)	12/355 (3.4)	4/355 (1.1)
Creatinine increase	18/76 (23.7)	0	0	21/156 (13.5)	0	0	29/187 (15.5)	0	0	68/356 (19.1)	0	0
Cholesterol increase	4/76 (5.3)	0	0	16/156 (10.3)	0	0	23/187 (12.3)	0	0	64/354 (18.1)	1/354 (0.3)	0
Alkaline phosphatase increase	8/76 (10.5)	0	0	20/156 (12.8)	0	0	27/187 (14.4)	0	0	64/356 (18.0)	0	0
Bilirubin increase	3/71 (4.2)	0	0	16/145 (11.0)	0	0	22/176 (12.5)	0	0	60/345 (17.4)	1/345 (0.3)	0
Magnesium increase	18/76 (23.7)	0	0	23/156 (14.7)	1/156 (0.6)	0	26/186 (14.0)	1/186 (0.5)	0	61/354 (17.2)	5/354 (1.4)	0
Albumin decrease	1/76 (1.3)	0	0	1/156 (0.6)	0	0	10/187 (5.3)	0	0	47/356 (13.2)	2/356 (0.6)	0
Magnesium decrease	0	0	0	5/156 (3.2)	0	1/156 (0.6)	16/186 (8.6)	0	2/186 (1.1)	43/354 (12.1)	0	2/354 (0.6)
Potassium decrease	7/76 (9.2)	0	0	16/156 (10.3)	0	0	22/187 (11.8)	0	0	41/356 (11.5)	4/356 (1.1)	0
Sodium decrease	1/76 (1.3)	0	1/76 (1.3)	6/156 (3.8)	1/155 (0.6)	0	7/169 (4.1)	1/168 (0.6)	0	33/298 (11.1)	5/297 (1.7)	1/298 (0.3)
Sodium increase	8/76 (10.5)	0	1/76 (1.3)	7/156 (4.5)	0	0	10/169 (5.9)	0	0	32/298 (10.7)	0	1/298 (0.3)
Calcium corrected increase	0	0	0	2/156 (1.3)	0	0	5/187 (2.7)	0	0	15/356 (4.2)	0	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 3-2，Table 3.4-1

m = 合計；ベースライン時に Grade x 未満であり，ベースライン後の検査値がある被験者数。

n = ベースライン時に Grade x 未満であり，ベースライン後に Grade x に悪化した被験者数。ベースライン後の最悪の Grade に対してのみ被験者をカウントした。

3.2.1 肝機能検査値異常

A2301 試験

治験薬投与開始後の最悪値が注目すべき肝機能検査値異常に該当した被験者の割合が，ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった項目は「TBL > 2.0 × ULN」（ABL001 群 0.6%，ボスチニブ群 0%，以下同順）であり，該当した被験者は ABL001 群 1 名のみであった。「ALT 又は AST > 3 × ULN」に該当した被験者の割合（3.8%，30.3%）は，ABL001 群に比べてボスチニブ群

で明らかに高かった。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（Table 3-3）。

Table 3-3 注目すべき肝機能検査値異常に該当した被験者の割合（A2301 試験，SAF）

Peak post-baseline values	ABL001 40 mg BID N=156 n (%)	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%)
ALT > 3 × ULN	6 (3.8)	22 (28.9)
ALT > 5 × ULN	1 (0.6)	12 (15.8)
ALT > 10 × ULN	1 (0.6)	2 (2.6)
AST > 3 × ULN	2 (1.3)	11 (14.5)
AST > 5 × ULN	1 (0.6)	5 (6.6)
ALT or AST > 3 × ULN	6 (3.8)	23 (30.3)
ALT or AST > 5 × ULN	1 (0.6)	12 (15.8)
ALT or AST > 8 × ULN	1 (0.6)	4 (5.3)
ALT or AST > 10 × ULN	1 (0.6)	2 (2.6)
ALT or AST > 20 × ULN	0	0
Total bilirubin (TBL) > 2 × ULN	1 (0.6)	0
Total bilirubin (TBL) > 3 × ULN	0	0
Combined elevations post-baseline		
ALT or AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN	0	0
ALT or AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN and ALP ≥ 2 × ULN	0	0
ALT or AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN and ALP < 2 × ULN	0	0

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-3.5

ULN = 基準値上限

Combined elevations based on the peak values at any post-baseline time for a patient.

X2101 試験

SAF（N = 200）で，治験薬投与開始後の最悪値が「ALT 又は AST > 3 × ULN」に該当した被験者は 19 名（9.5%），「TBL > 2.0 × ULN」に該当した被験者は 5 名（2.5%）であった。

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 名が，治験薬投与後に Hy's law の基準に該当した（Table 3-4）。本被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 X2101-KOR/3001016（40 歳，男性，アジア人）
  本被験者（CML-CP，160 mg BID コホート）には急性肝炎，慢性胆嚢炎，胆石症の既往歴があった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-3）。治験薬投与開始前に重篤な ALT 増加及び AST 増加が発現し，治験担当医師は白血病細胞の肝浸潤によるものと判断した（5.3.5.2-1-X2101 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.7-1）。治験薬の初回投与前に AST 増加は消失［32 U/L（基準範囲 14-40 U/L）］，ALT 増加は軽快［48 U/L（基準範囲 9-45 U/L）］した。Day 29

に AST 増加（286 U/L，Grade 3），ALT 増加（475 U/L，Grade 3）が発現し，Day 36 に総ビリルビン増加［82.3 µmol/L（基準範囲 8-27 µmol/L）］を伴う AST 増加（147 U/L），ALT 増加（174 U/L），ALP 増加［140 U/L（基準範囲 30-120 U/L）］がみられ Hy's law の基準に該当した。治験薬投与は継続された。Day 77 に病勢進行のため治験薬投与を中止，Day 100 に原疾患より死亡した。治験担当医師は，肝酵素増加と治験薬との関連なしと判断した（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 14.3.2-1，Listing 16.2.8-2，14.3.3 項）。

Table 3-4 注目すべき肝機能検査値異常に該当した被験者の割合（X2101 試験 Arm 1，CML-CP/AP，SAF）

Peak post-baseline values	ABL001 40 mg BID N=35 n (%)	All patients N=200 n (%)
ALT > 3 × ULN	2 (5.7)	15 (7.5)
ALT > 5 × ULN	0	7 (3.5)
ALT > 10 × ULN	0	3 (1.5)
AST > 3 × ULN	1 (2.9)	10 (5.0)
AST > 5 × ULN	1 (2.9)	4 (2.0)
AST > 10 × ULN	0	1 (0.5)
AST > 20 × ULN	0	1 (0.5)
ALT or AST > 3 × ULN	3 (8.6)	19 (9.5)
ALT or AST > 5 × ULN	1 (2.9)	8 (4.0)
ALT or AST > 8 × ULN	0	4 (2.0)
ALT or AST > 10 × ULN	0	3 (1.5)
ALT or AST > 20 × ULN	0	1 (0.5)
Total bilirubin (TBL) > 2 × ULN	1 (2.9)	5 (2.5)
Total bilirubin (TBL) > 3 × ULN	0	1 (0.5)
Combined elevations post-baseline		
: ALT and AST ≤ ULN at baseline		
ALT or AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN	0	0
ALT or AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN and ALP ≥ 2 × ULN	0	0
ALT or AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN and ALP < 2 × ULN	0	0
: ALT or AST > ULN at baseline		
Elevated ALT or AST [a)] and TBL (> 2 × BSL and 2 × ULN)	0	1 (0.5)
Elevated ALT or AST [a)] and TBL (> 2 × BSL and 2 × ULN) and ALP ≥ 2 × ULN	0	0
Elevated ALT or AST [a)] and TBL (> 2 × BSL and 2 × ULN) and ALP < 2 × ULN	0	1 (0.5)

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.3-12.1.1

All patients = Arm 1 の全被験者，ULN = 基準値上限，BSL = ベースライン値

Combined elevations based on the peak values at any post-baseline time for a patient.

a) Elevated AST or ALT defined as: > 3 x ULN if ≤ ULN at baseline, or (> 3x BSL or 8x ULN) if > ULN at baseline

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン及び心電図の異常値の定義，解析方法，及び解析データの提示方法は 1 章に示した。本項では，試験ごと（A2301 試験，X2101 試験）に主要解析の結果を示す。

4.1 バイタルサイン

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（Table 4-1）。

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%）（2.1.1.1.2 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（Table 4-1）。なお，高血圧により治験薬投与を中止した被験者は，両群ともにいなかった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

Table 4-1 注目すべきバイタルサインの異常に該当した被験者の割合（A2301 試験，SAF）

Vital sign	Category	ABL001 40 mg BID N=156 n (%)	Bosutinib 500 mg QD N=76 n (%)
Systolic blood pressure	≥ 180 mmHg and increase ≥ 20 mmHg	5 (3.2)	1 (1.3)
	≤ 90 mmHg and decrease ≥ 20 mmHg	1 (0.6)	2 (2.6)
Diastolic blood pressure	≥ 105 mmHg and increase ≥ 15 mmHg	7 (4.5)	4 (5.3)
	≤ 50 mmHg and decrease ≥ 15 mmHg	1 (0.6)	2 (2.6)
Pulse rate	≥ 100 bpm and increase > 25%	11 (7.1)	1 (1.3)
	≤ 50 bpm and decrease > 25%	3 (1.9)	4 (5.3)
Weight	Increase ≥ 10%	12 (7.7)	5 (6.6)
	Decrease ≥ 10%	9 (5.8)	9 (11.8)
Temperature	≥ 39.1°C	0	0

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-4.1

X2101 試験

SAF（N = 200）で，臨床的に重要なベースラインからのバイタルサインの変動は認められなかった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 14.3.4-2）。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発現割合が高かった（10%以上）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」（17.5%），「10%以上の体重増加」（13.5%），「10%以上の体重低下」（10.0%）であった。「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」，「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」に該当した被験者の割合は，各 5.0%（10 名）であった（Table 4-2）。

Table 4-2　注目すべきバイタルサインの異常に該当した被験者の割合（X2101 試験 Arm 1，CML-CP/AP，SAF）

Vital sign	Category	ABL001 40 mg BID N=35 n (%)	All patients N=200 n (%)
Systolic blood pressure	≥ 180 mmHg and increase ≥ 20 mmHg	0	10 (5.0)
	≤ 90 mmHg and decrease ≥ 20 mmHg	0	6 (3.0)
Diastolic blood pressure	≥ 105 mmHg and increase ≥ 15 mmHg	3 (8.6)	10 (5.0)
	≤ 50 mmHg and decrease ≥ 15 mmHg	0	11 (5.5)
Pulse rate	≥ 100 bpm and increase > 25%	10 (28.6)	35 (17.5)
	≤ 50 bpm and decrease > 25%	2 (5.7)	9 (4.5)
Weight	Increase ≥ 10%	4 (11.4)	27 (13.5)
	Decrease ≥ 10%	5 (14.3)	20 (10.0)
Temperature	≥ 39.1°C	0	0

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.3-13.1.1

All patients = Arm 1 の全被験者

4.2　心電図

A2301 試験

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 群でボスチニブ群に比べて多く認められた。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。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（Table 4-3，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 14.3.4-3）。本被験者（A2301-JPN/2712001）の詳細は 2.1.5.8.1 項に示す。

Table 4-3　注目すべき心電図異常に該当した被験者の割合（A2301 試験，SAF）

ECG parameter Notable criteria	ABL001 40 mg BID N=156 n/m (%)	Bosutinib 500 mg QD N=76 n/m (%)
QTcF		
Increase from Baseline of > 30 to ≤ 60 ms	19/156 (12.2)	2/72 (2.8)
Increase from Baseline of > 60 ms	1/156 (0.6)	0/72
New value of > 450 to ≤ 480 ms [a)]	13/156 (8.3)	2/75 (2.7)
New value of > 480 to ≤ 500 ms	0/156	0/75
New value of > 500 ms	1/156 (0.6)	0/75

ECG parameter Notable criteria	ABL001 40 mg BID N=156 n/m (%)	Bosutinib 500 mg QD N=76 n/m (%)
QT		
Increase from Baseline of > 30 to ≤ 60 ms	53/156 (34.0)	13/72 (18.1)
Increase from Baseline of > 60 ms	6/156 (3.8)	2/72 (2.8)
New value of > 450 to ≤ 480 ms	13/150 (8.7)	3/72 (4.2)
New value of > 480 to ≤ 500 ms	3/156 (1.9)	0/75
New value of > 500 ms	1/156 (0.6)	0/75
PR		
Increase from Baseline of > 25% and PR > 200 ms	0/147	0/67
New value of > 200 ms	6/147 (4.1)	4/70 (5.7)
QRS		
Increase from Baseline of > 25% and QRS > 120 ms	0/153	0/70
New value of >120 ms	2/153 (1.3)	1/73 (1.4)
HR		
Increase from Baseline of > 25% and HR > 100 bpm	2/155 (1.3)	0/71
Decrease from Baseline of > 25% and HR < 50 bpm	4/151 (2.6)	1/71 (1.4)

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-5.1

m = 評価可能な被験者数，n = 注目すべき異常の基準に該当した被験者数

a) ベースラインの QTcF が 450 ms 以上 460 ms 以下の女性 2 名（選択除外基準に抵触せず）を含む。当該 2 名のベースライン後の QTcF は 460 ms 超であった。

X2101 試験

SAF（N = 200）で，治験薬投与開始後に新たに「500 ms 超の QTcF」，「ベースラインから 60 ms 超の QTcF 延長」に該当した被験者は，それぞれ 3 名（1.5%：80 mg QD コホート 1 名，200 mg BID コホート 2 名），2 名（1.0%：200 mg BID コホート）であった（Table 4-4，5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.3-14.1.1）。心電図の変化は，いずれも治験担当医師により臨床的に重要でないと判断された。

Table 4-4　注目すべき心電図異常に該当した被験者の割合（X2101 試験 Arm 1，CML-CP/AP，SAF）

ECG parameter Notable criteria	ABL001 40 mg BID N=35 n (%)	All patients N=200 n (%)
QTcF		
Increase from Baseline of > 30 to ≤ 60 ms	5/34 (14.7)	24/199 (12.1)
Increase from Baseline of > 60 ms	0/34	2/199 (1.0)
New value of > 450 to ≤ 480 ms	2/30 (6.7)	25/186 (13.4)
New value of > 480 to ≤ 500 ms	1/34 (2.9)	7/199 (3.5)
New value of > 500 ms	0/34	3/199 (1.5)
QT		
Increase from Baseline of > 30 to ≤ 60 ms	11/34 (32.4)	71/199 (35.7)
Increase from Baseline of > 60 ms	1/34 (2.9)	10/199 (5.0)

ECG parameter Notable criteria	ABL001 40 mg BID N=35 n (%)	All patients N=200 n (%)
New value of > 450 to ≤ 480 ms	3/32 (9.4)	25/188 (13.3)
New value of > 480 to ≤ 500 ms	1/34 (2.9)	9/198 (4.5)
New value of > 500 ms	0/34	4/199 (2.0)
PR		
Increase from Baseline of > 25% and PR > 200 ms	0/29	0/177
New value of > 200 ms	1/29 (3.4)	12/177 (6.8)
QRS		
Increase from Baseline of > 25% and QRS > 120 ms	0/34	1/187 (0.5)
New value of >120 ms	2/34 (5.9)	4/187 (2.1)
HR		
Increase from Baseline of > 25% and HR > 100 bpm	1/34 (2.9)	3/196 (1.5)
Decrease from Baseline of > 25% and HR < 50 bpm	0/34	3/195 (1.5)

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.3-14.1.1

m = 評価可能な被験者数，n = 注目すべき異常の基準に該当した被験者数

All patients = Arm 1 の全被験者

QT/QTc and ECG assessment report の情報：

心電図データが利用可能な X2101 試験の ABL001 単独療法（Arm 1 及び Arm 5）の被験者 241 名のうち，治験薬投与開始後に新たに「480 ms 超 500 ms 以下の QTcF」に該当した被験者は 7 名（2.9%）であり，開始用法・用量（コホート）の内訳は 40 mg BID 1 名，200 mg BID 2 名，80 mg QD 2 名，120 mg QD 2 名であった。「ベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の QTcF 延長」に該当した被験者は 32 名（13.3%）であり，投与コホート全体（20～280 mg BID 及び 80～200 mg QD）に認められた。これらの結果から，上記の心電図異常に用量依存性はないと判断した。また，「ベースラインから 60 mg 超の QTcF 延長」は 200 mg BID コホート 2 名（0.8%）に認められ，この 2 名は「500 ms 超の QTcF」も発現したものの，QTcF 異常所見が認められた時点で心臓関連の有害事象の発現はなかった（5.3.5.3-1-QT/QTc and ECG assessment report-Table 5-8）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

A2301 試験及び併合データを対象に，1.1.4.5 項に示す内因性要因別に，主要解析での曝露期間及び有害事象の概要（関連有無別，重症度別，重篤度別，処置別）を評価した。年齢及びベースラインの腎機能障害の重症度では，有害事象（PT 別）及び AESI の発現状況も評価した。

その結果，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。以下に結果の詳細を示す。

5.1.1 年齢

5.1.1.1 A2301 試験

年齢（18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上，75 歳以上）別の被験者の割合は，両群ともに 18 歳以上 65 歳未満が約 80%，65 歳以上が約 20%であり，18 歳以上 65 歳未満の割合が高かった。75 歳以上は被験者数が各群で極端に少ないため（ABL001 群 4 名，ボスチニブ群 2 名），部分集団間の比較は 18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上の年齢区分を評価した（Table 1-18）。

曝露期間

18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上の年齢区分での曝露期間の中央値は，それぞれ ABL001 群が 44.14 週及び 38.86 週，ボスチニブ群が 29.00 週及び 30.00 週であった。両群ともにいずれの部分集団でも全体集団（ABL001 群 43.36 週，ボスチニブ群 29.21 週）と明らかな違いはなかった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-1.1，Table 1-15）。

有害事象

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。有害事象の概要に示すその他のカテゴリーに該当する有害事象の発現率は，いずれも部分集団間で同程度であった（Table 5-1）。

PT 別では，ABL001 群では頭痛が 18 歳以上 65 歳未満（19.7%）にのみ発現した以外は，いずれの事象も発現率は部分集団間で同程度であった。ボスチニブ群では AST 増加（18 歳以上 65 歳未満 18.0%，65 歳以上 33.3%，以下同順），発熱（4.9%，20.0%），血小板数減少（1.6%，20.0%），毛包炎（1.6%，13.3%），気管支炎（0%，13.3%）の発現率が 18 歳以上 65 歳未満に比べて 65 歳以上で高かった。また，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。ボスチニブ群で

は ALT 増加（11.5%，26.7%），血小板数減少（0%，13.3%）の発現率が，18 歳以上 65 歳未満に比べて 65 歳以上で高かった（Table 5-2，5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-3.2）。

AESI では，ABL001 群で部分集団間に 10%以上の発現率の違いがみられた事象はなかった。ボスチニブ群では「肝毒性」（27.9%，40.0%）の発現率が 18 歳以上 65 歳未満に比べて 65 歳以上で 10%以上高く，「骨髄抑制（赤血球減少症）」及び「膵毒性」は 18 歳以上 65 歳未満（各 11.5%）でのみ 10%以上発現した（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-8.1）。

5.1.1.2 併合データ

併合 A 及び併合 B での年齢別の被験者の割合は，A2301 試験同様に，18 歳以上 65 歳未満が約 80%，65 歳以上が約 20%であり，75 歳以上の被験者数は少なかった（Table 1-18）。

併合 A：ABL001 40 mg BID 単剤療法（CML-CP）

曝露期間

年齢別の曝露期間の中央値は，18 歳以上 65 歳未満が 50.07 週，65 歳以上が 39.86 週，75 歳以上が 85.14 週であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-1.1）。

有害事象

併合 A では，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%以上高かった以外は，A2301 試験の ABL001 群の結果と同様であった。すなわち，治療を要した有害事象発現率が 18 歳以上 65 歳未満（67.8%）に比べて 65 歳以上（82.9%）で高く，副作用発現率が 65 歳以上（57.1%）に比べて 18 歳以上 65 歳未満（70.4%）で高かった（Table 5-1）。

PT 別では，血小板減少症（18 歳以上 65 歳未満 19.7%，65 歳以上 31.4%，以下同順），貧血（8.6%，22.9%），末梢性浮腫（5.9，17.1%）が 18 歳以上 65 歳未満に比べて 65 歳以上で発現率が 10%以上高く，頭痛が 65 歳以上（5.7%）に比べて 18 歳以上 65 歳未満（20.4%）で発現率が 10%以上高かった。Grade 3 以上の有害事象発現率では，部分集団間に 10%以上の違いがみられた事象はなかった（Table 5-2，5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-3.2）。

AESI では，「骨髄抑制」（34.9%，48.6%），「浮腫及び体液貯留」（8.6%，20.0%）の発現率が 18 歳以上 65 歳未満に比べて 65 歳以上で 10%以上高かった。65 歳以上に比べて 18 歳以上 65 歳未満で 10%以上発現率が高い事象はなかった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-8.1）。

併合 B：すべての ABL001 単剤療法（CML-CP/AP）

曝露期間

年齢別の曝露期間の中央値は，18 歳以上 65 歳未満が 60.00 週，65 歳以上が 78.07 週，75 歳以上が 85.14 週であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-1.1）。

有害事象

併合 B では，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で，部分集団間に 10%以上の違いがみられ，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（Table 5-1）。

PT 別では，18 歳以上 65 歳未満に比べて 65 歳以上で 10%以上発現率が高かった事象はなく，発疹が 65 歳以上（6.0%）に比べて 18 歳以上 65 歳未満（17.3%）で発現率が 10%以上高かった。また，Grade 3 以上の事象では，高血圧が 18 歳以上 65 歳未満（6.3%）に比べて 65 歳以上（16.7%）で発現率が 10%以上高かった。上記以外は，いずれの事象も部分集団間で明らかな違いはなかった（Table 5-2，5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-3.2）。

AESI では，18 歳以上 65 歳未満に比べて 65 歳以上で 10%以上発現率が高い事象はなく，「過敏症」の発現率が 65 歳以上（17.9%）に比べて 18 歳以上 65 歳未満（33.1%）で 10%以上高かった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-8.1）。

Table 5-1 有害事象の概要：年齢別（A2301 試験，併合データ，SAF）

	A2301					
	Bosutinib 500 mg QD			ABL001 40 mg BID		
	18-< 65 Years	≥ 65 Years	≥ 75 Years	18-< 65 Years	≥ 65 Years	≥ 75 Years
	N=61	N=15	N=2	N=127	N=29	N=4
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adverse events	58 (95.1)	15 (100.0)	2 (100.0)	113 (89.0)	27 (93.1)	4 (100.0)
Treatment-related	53 (86.9)	14 (93.3)	2 (100.0)	85 (66.9)	14 (48.3)	2 (50.0)
AEs with grade ≥ 3	35 (57.4)	11 (73.3)	1 (50.0)	62 (48.8)	17 (58.6)	2 (50.0)
Treatment-related	29 (47.5)	9 (60.0)	1 (50.0)	38 (29.9)	8 (27.6)	0
SAEs	8 (13.1)	6 (40.0)	0	15 (11.8)	6 (20.7)	0
Treatment-related	5 (8.2)	2 (13.3)	0	3 (2.4)	1 (3.4)	0
Fatal SAEs	1 (1.6)	0	0	1 (0.8)	1 (3.4)	0
Treatment-related	1 (1.6)	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation	11 (18.0)	5 (33.3)	1 (50.0)	5 (3.9)	4 (13.8)	0
Treatment-related	10 (16.4)	4 (26.7)	1 (50.0)	5 (3.9)	2 (6.9)	0
AEs leading to dose adjustment/interruption	34 (55.7)	12 (80.0)	2 (100.0)	50 (39.4)	9 (31.0)	0
AEs requiring additional therapy	53 (86.9)	14 (93.3)	2 (100.0)	80 (63.0)	23 (79.3)	4 (100.0)
	Safety Pool					
	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A			ABL001 All Patients：併合 B		
	18-< 65 Years	≥ 65 Years	≥ 75 Years	18-< 65 Years	≥ 65 Years	≥ 75 Years
	N=152	N=35	N=5	N=272	N=84	N=21
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adverse events	138 (90.8)	33 (94.3)	5 (100.0)	258 (94.9)	82 (97.6)	21 (100.0)
Treatment-related	107 (70.4)	20 (57.1)	3 (60.0)	210 (77.2)	65 (77.4)	17 (81.0)
AEs with grade ≥ 3	81 (53.3)	22 (62.9)	3 (60.0)	154 (56.6)	60 (71.4)	17 (81.0)
Treatment-related	51 (33.6)	11 (31.4)	1 (20.0)	95 (34.9)	40 (47.6)	10 (47.6)
SAEs	22 (14.5)	10 (28.6)	1 (20.0)	69 (25.4)	31 (36.9)	12 (57.1)
Treatment-related	3 (2.0)	2 (5.7)	0	17 (6.3)	5 (6.0)	2 (9.5)
Fatal SAEs	1 (0.7)	1 (2.9)	0	4 (1.5)	2 (2.4)	0
Treatment-related	0	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation	7 (4.6)	5 (14.3)	0	18 (6.6)	11 (13.1)	4 (10.0)
Treatment-related	7 (4.6)	3 (8.6)	0	14 (5.1)	5 (6.0)	2 (9.5)
AEs leading to dose adjustment/interruption	61 (40.1)	12 (34.3)	1 (20.0)	115 (42.3)	39 (46.4)	12 (57.1)
AEs requiring additional therapy	103 (67.8)	29 (82.9)	5 (100.0)	206 (75.7)	71 (84.5)	18 (85.7)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1.2-1

Table 5-2 年齢別の PT 別有害事象発現率：いずれかの群又は併合の 18 歳以上 65 歳未満又は 65 歳以上の部分集団で 10.0%以上（A2301 試験，併合データ，SAF）

	Study A2301						Safety Pool					
	Bosutinib 500 mg QD			ABL001 40 mg BID			ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A			ABL001 All Patients：併合 B		
	18 - < 65 years	≥ 65 years	≥ 75 years	18 - < 65 years	≥ 65 years	≥ 75 years	18 - < 65 years	≥ 65 years	≥ 75 years	18 - < 65 years	≥ 65 years	≥ 75 years
	N=61	N=15	N=2	N=127	N=29	N=4	N=152	N=35	N=5	N=272	N=84	N=21
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頭痛	7 (11.5)	3 (20.0)	0	25 (19.7)	0	0	31 (20.4)	2 (5.7)	1 (20.0)	64 (23.5)	13 (15.5)	4 (19.0)
疲労	6 (9.8)	1 (6.7)	0	14 (11.0)	2 (6.9)	0	25 (16.4)	4 (11.4)	1 (20.0)	57 (21.0)	17 (20.2)	7 (33.3)
血小板減少症	9 (14.8)	1 (6.7)	0	27 (21.3)	8 (27.6)	0	30 (19.7)	11 (31.4)	1 (20.0)	55 (20.2)	23 (27.4)	5 (23.8)
悪心	29 (47.5)	6 (40.0)	2 (100)	14 (11.0)	4 (13.8)	1 (25.0)	20 (13.2)	4 (11.4)	1 (20.0)	54 (19.9)	16 (19.0)	7 (33.3)
下痢	43 (70.5)	11 (73.3)	2 (100)	14 (11.0)	4 (13.8)	0	21 (13.8)	6 (17.1)	0	54 (19.9)	15 (17.9)	4 (19.0)
関節痛	1 (1.6)	1 (6.7)	0	13 (10.2)	3 (10.3)	1 (25.0)	20 (13.2)	4 (11.4)	1 (20.0)	49 (18.0)	17 (20.2)	5 (23.8)
発疹	15 (24.6)	3 (20.0)	1 (50.0)	11 (8.7)	0	0	18 (11.8)	2 (5.7)	0	47 (17.3)	5 (6.0)	0
嘔吐	16 (26.2)	4 (26.7)	2 (100)	10 (7.9)	1 (3.4)	0	17 (11.2)	1 (2.9)	0	44 (16.2)	9 (10.7)	3 (14.3)
リパーゼ増加	5 (8.2)	0	0	7 (5.5)	1 (3.4)	0	18 (11.8)	4 (11.4)	1 (20.0)	43 (15.8)	17 (20.2)	5 (23.8)
高血圧	2 (3.3)	1 (6.7)	0	13 (10.2)	5 (17.2)	1 (25.0)	20 (13.2)	7 (20.0)	1 (20.0)	41 (15.1)	20 (23.8)	6 (28.6)
好中球減少症	10 (16.4)	3 (20.0)	0	24 (18.9)	4 (13.8)	0	26 (17.1)	6 (17.1)	1 (20.0)	37 (13.6)	15 (17.9)	3 (14.3)
上気道感染	3 (4.9)	1 (6.7)	0	11 (8.7)	0	0	16 (10.5)	1 (2.9)	0	35 (12.9)	7 (8.3)	2 (9.5)
そう痒症	4 (6.6)	1 (6.7)	0	7 (5.5)	1 (3.4)	1 (25.0)	10 (6.6)	2 (5.7)	1 (20.0)	33 (12.1)	10 (11.9)	5 (23.8)
腹痛	10 (16.4)	1 (6.7)	0	6 (4.7)	1 (3.4)	0	13 (8.6)	4 (11.4)	1 (20.0)	32 (11.8)	12 (14.3)	4 (19.0)
上咽頭炎	2 (3.3)	0	0	13 (10.2)	2 (6.9)	0	16 (10.5)	3 (8.6)	1 (20.0)	31 (11.4)	8 (9.5)	3 (14.3)
咳嗽	4 (6.6)	0	0	9 (7.1)	1 (3.4)	0	14 (9.2)	3 (8.6)	0	31 (11.4)	8 (9.5)	2 (9.5)
浮動性めまい	2 (3.3)	0	0	9 (7.1)	1 (3.4)	0	13 (8.6)	2 (5.7)	0	31 (11.4)	7 (8.3)	2 (9.5)
筋肉痛	2 (3.3)	0	0	6 (4.7)	1 (3.4)	0	10 (6.6)	1 (2.9)	0	30 (11.0)	3 (3.6)	1 (4.8)

	Study A2301						Safety Pool					
	Bosutinib 500 mg QD			ABL001 40 mg BID			ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A			ABL001 All Patients ：併合 B		
	18 - < 65 years	≥ 65 years	≥ 75 years	18 - < 65 years	≥ 65 years	≥ 75 years	18 - < 65 years	≥ 65 years	≥ 75 years	18 - < 65 years	≥ 65 years	≥ 75 years
	N=61	N=15	N=2	N=127	N=29	N=4	N=152	N=35	N=5	N=272	N=84	N=21
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
四肢痛	4 (6.6)	1 (6.7)	0	7 (5.5)	3 (10.3)	1 (25.0)	12 (7.9)	4 (11.4)	2 (40.0)	29 (10.7)	15 (17.9)	4 (19.0)
背部痛	1 (1.6)	0	0	9 (7.1)	1 (3.4)	0	13 (8.6)	2 (5.7)	0	29 (10.7)	11 (13.1)	4 (19.0)
便秘	4 (6.6)	0	0	6 (4.7)	2 (6.9)	1 (25.0)	9 (5.9)	4 (11.4)	2 (40.0)	28 (10.3)	10 (11.9)	4 (19.0)
貧血	6 (9.8)	0	0	10 (7.9)	5 (17.2)	1 (25.0)	13 (8.6)	8 (22.9)	2 (40.0)	27 (9.9)	14 (16.7)	2 (9.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (26.2)	5 (33.3)	2 (100)	5 (3.9)	1 (3.4)	0	6 (3.9)	1 (2.9)	0	24 (8.8)	7 (8.3)	1 (4.8)
アミラーゼ増加	4 (6.6)	0	0	6 (4.7)	3 (10.3)	0	12 (7.9)	4 (11.4)	1 (20.0)	24 (8.8)	12 (14.3)	5 (23.8)
上腹部痛	3 (4.9)	2 (13.3)	0	7 (5.5)	0	0	10 (6.6)	0	0	23 (8.5)	4 (4.8)	2 (9.5)
発熱	3 (4.9)	3 (20.0)	0	4 (3.1)	1 (3.4)	0	8 (5.3)	1 (2.9)	0	22 (8.1)	7 (8.3)	3 (14.3)
末梢性浮腫	2 (3.3)	0	0	5 (3.9)	4 (13.8)	1 (25.0)	9 (5.9)	6 (17.1)	2 (40.0)	18 (6.6)	12 (14.3)	3 (14.3)
呼吸困難	2 (3.3)	0	0	4 (3.1)	1 (3.4)	0	7 (4.6)	3 (8.6)	1 (20.0)	18 (6.6)	9 (10.7)	4 (19.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (18.0)	5 (33.3)	2 (100)	5 (3.9)	1 (3.4)	0	6 (3.9)	1 (2.9)	0	17 (6.3)	9 (10.7)	0
食欲減退	4 (6.6)	2 (13.3)	0	4 (3.1)	2 (6.9)	0	5 (3.3)	2 (5.7)	0	16 (5.9)	7 (8.3)	3 (14.3)
血小板数減少	1 (1.6)	3 (20.0)	0	9 (7.1)	1 (3.4)	0	11 (7.2)	2 (5.7)	0	15 (5.5)	4 (4.8)	2 (9.5)
インフルエンザ	1 (1.6)	1 (6.7)	0	3 (2.4)	2 (6.9)	0	3 (2.0)	4 (11.4)	0	10 (3.7)	6 (7.1)	1 (4.8)
気管支炎	0	2 (13.3)	0	2 (1.6)	0	0	4 (2.6)	0	0	7 (2.6)	2 (2.4)	0
毛包炎	1 (1.6)	2 (13.3)	0	2 (1.6)	0	0	3 (2.0)	0	0	6 (2.2)	0	0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-3.1

PT は ABL001 All Patients（併合 B）の 18 歳以上 65 歳未満での発現率降順

5.1.2 性別

5.1.2.1 A2301 試験

男性の割合は，ABL001 群では約 50%，ボスチニブ群では約 40%であった（Table 1-18）。

曝露期間

性別の曝露期間の中央値は，ABL001 群では女性 48.00 週に比べて男性 36.57 週と短く，ボスチニブ群では女性 28.00 週に比べて男性 33.29 週で長かった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-1.2）。

有害事象

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。ボスチニブ群では Grade 3 以上の副作用発現率が男性（41.9%）に比べて女性（55.6%）で高かった。有害事象の概要に示すその他のカテゴリーに該当する有害事象の発現率はいずれも，両群ともに，部分集団間で同程度であった（Table 5-3）。

5.1.2.2 併合データ

男性の割合は，併合 A では約 50%，併合 B では約 60%あった（Table 1-18）。

曝露期間

性別の曝露期間の中央値は，併合 A では女性 50.50 週，男性 44.86 週，併合 B では女性 64.00 週，男性 65.14 週であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-1.2）。

有害事象

併合 A 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 59.6%，65.7%）に比べて女性（それぞれ 77.3%，76.1%）で高かった。併合 B では，有害事象の概要に部分集団間で明らかな違いはなかった。併合での有害事象の概要は，全体的に A2301 試験の結果と同様であった（Table 5-3）。

Table 5-3 有害事象の概要：性別（A2301 試験，併合データ，SAF）

	A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		ABL001 40 mg BID		ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A		ABL001 All Patients：併合 B	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
	N=45	N=31	N=75	N=81	N=88	N=99	N=155	N=201
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adverse events	43 (95.6)	30 (96.8)	69 (92.0)	71 (87.7)	82 (93.2)	89 (89.9)	149 (96.1)	191 (95.0)
Treatment-related	39 (86.7)	28 (90.3)	56 (74.7)	43 (53.1)	68 (77.3)	59 (59.6)	128 (82.6)	147 (73.1)
AEs with grade ≥ 3	29 (64.4)	17 (54.8)	34 (45.3)	45 (55.6)	45 (51.1)	58 (58.6)	94 (60.6)	120 (59.7)

	A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		ABL001 40 mg BID		ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A		ABL001 All Patients ：併合 B	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
	N=45	N=31	N=75	N=81	N=88	N=99	N=155	N=201
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Treatment-related	25 (55.6)	13 (41.9)	20 (26.7)	26 (32.1)	27 (30.7)	35 (35.4)	60 (38.7)	75 (37.3)
SAEs	9 (20.0)	5 (16.1)	10 (13.3)	11 (13.6)	14 (15.9)	18 (18.2)	46 (29.7)	54 (26.9)
Treatment-related	5 (11.1)	2 (6.5)	2 (2.7)	2 (2.5)	2 (2.3)	3 (3.0)	13 (8.4)	9 (4.5)
Fatal SAEs	0	1 (3.2)	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	3 (1.5)
Treatment-related	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation	11 (24.4)	5 (16.1)	3 (4.0)	6 (7.4)	4 (4.5)	8 (8.1)	12 (7.7)	17 (8.5)
Treatment-related	10 (22.2)	4 (12.9)	3 (4.0)	4 (4.9)	4 (4.5)	6 (6.1)	6 (3.9)	13 (6.5)
AEs leading to dose adjustment/interruption	29 (64.4)	17 (54.8)	27 (36.0)	32 (39.5)	35 (39.8)	38 (38.4)	72 (46.5)	82 (40.8)
AEs requiring additional therapy	39 (86.7)	28 (90.3)	56 (74.7)	47 (58.0)	67 (76.1)	65 (65.7)	128 (82.6)	149 (74.1)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-2.2

5.1.3 人種

5.1.3.1 A2301 試験

人種別の被験者の割合は，両群ともに白人が約 75%，アジア人が約 15%であった（Table 1-18）。

曝露期間

人種別の曝露期間の中央値は，ABL001 群ではアジア人 49.00 週，白人 42.14 週，その他 35.14 週であり，ボスチニブ群ではそれぞれ 28.00 週，30.50 週，28.57 週であった。両群ともに，いずれの部分集団でも全体集団の曝露期間の中央値（ABL001 群 43.36 週，ボスチニブ群 29.21 週）と明らかな違いはなかった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-1.3，Table 1-15）。

有害事象

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（Table 5-4）。

5.1.3.2 併合データ

人種別の被験者の割合は，併合 A では白人が約 75%，アジア人が約 15%，併合 B ではそれぞれ約 70%，約 20%であり，いずれも全体集団と同程度であった（Table 1-18）。

曝露期間

人種別の曝露期間の中央値は，併合 A ではアジア人 54.86 週，白人 46.43 週，その他 35.86 週，併合 B ではそれぞれ 109.71 週，58.29 週，58.00 週であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-1.3）。

有害事象

併合 A 及び併合 B ともに，A2301 試験同様，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（Table 5-4）。

Table 5-4　有害事象の概要：人種別（A2301 試験，併合データ，SAF）

	A2301					
	Bosutinib 500 mg QD			ABL001 40 mg BID		
	Asian	White	Other	Asian	White	Other
	N=11	N=56	N=9	N=22	N=117	N=17
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adverse events	11 (100.0)	53 (94.6)	9 (100.0)	19 (86.4)	105 (89.7)	16 (94.1)
Treatment-related	9 (81.8)	50 (89.3)	8 (88.9)	14 (63.6)	72 (61.5)	13 (76.5)
AEs with grade ≥ 3	7 (63.6)	31 (55.4)	8 (88.9)	8 (36.4)	63 (53.8)	8 (47.1)
Treatment-related	5 (45.5)	27 (48.2)	6 (66.7)	6 (27.3)	35 (29.9)	5 (29.4)
SAEs	4 (36.4)	8 (14.3)	2 (22.2)	2 (9.1)	14 (12.0)	5 (29.4)
Treatment-related	3 (27.3)	3 (5.4)	1 (11.1)	1 (4.5)	3 (2.6)	0
Fatal SAEs	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.9)	1 (5.9)
Treatment-related	0	1 (1.8)	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation	2 (18.2)	13 (23.2)	1 (11.1)	1 (4.5)	7 (6.0)	1 (5.9)
Treatment-related	2 (18.2)	11 (19.6)	1 (11.1)	1 (4.5)	6 (5.1)	0
AEs leading to dose adjustment/interruption	6 (54.5)	34 (60.7)	6 (66.7)	9 (40.9)	45 (38.5)	5 (29.4)
AEs requiring additional therapy	11 (100.0)	47 (83.9)	9 (100.0)	16 (72.7)	76 (65.0)	11 (64.7)

	Safety Pool					
	ABL001 40 mg BID (CP)			ABL001 All Patients		
	Asian	White	Other	Asian	White	Other
	N=28	N=140	N=19	N=69	N=252	N=35
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adverse events	25 (89.3)	128 (91.4)	18 (94.7)	66 (95.7)	240 (95.2)	34 (97.1)
Treatment-related	18 (64.3)	95 (67.9)	14 (73.7)	53 (76.8)	194 (77.0)	28 (80.0)
AEs with grade ≥ 3	12 (42.9)	81 (57.9)	10 (52.6)	32 (46.4)	162 (64.3)	20 (57.1)
Treatment-related	8 (28.6)	48 (34.3)	6 (31.6)	20 (29.0)	103 (40.9)	12 (34.3)
SAEs	3 (10.7)	23 (16.4)	6 (31.6)	17 (24.6)	72 (28.6)	11 (31.4)
Treatment-related	1 (3.6)	4 (2.9)	0	6 (8.7)	15 (6.0)	1 (2.9)
Fatal SAEs	0	1 (0.7)	1 (5.3)	1 (1.4)	4 (1.6)	1 (2.9)
Treatment-related	0	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation	2 (7.1)	9 (6.4)	1 (5.3)	4 (5.8)	24 (9.5)	1 (2.9)
Treatment-related	2 (7.1)	8 (5.7)	0	4 (5.8)	15 (6.0)	0
AEs leading to dose adjustment/interruption	9 (32.1)	58 (41.4)	6 (31.6)	19 (27.5)	121 (48.0)	14 (40.0)
AEs requiring additional therapy	22 (78.6)	97 (69.3)	13 (68.4)	58 (84.1)	191 (75.8)	28 (80.0)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-2.3

5.1.4 ベースラインの腎機能障害の重症度

1.1.4.5 項に示すベースラインの腎機能障害の重症度が中等度の被験者数は少ないため，部分集団間の比較は正常及び軽度の区分を評価した。

5.1.4.1 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（Table 5-5）。

曝露期間

腎機能障害の重症度が正常及び軽度での曝露期間の中央値は，ABL001 群ではそれぞれ 44.50 週及び 41.79 週，ボスチニブ群では 31.71 週及び 28.43 週であった。両群ともにいずれの部分集団でも全体集団の曝露期間の中央値（ABL001 群 43.36 週，ボスチニブ群 29.21 週）と明らかな違いはなかった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-1.4，Table 1-15）。

有害事象

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。ボスチニブ群では，副作用発現率，重篤な有害事象発現率，重篤な副作用発現率が，いずれも正常（それぞれ 80.5%，14.6%，4.9%）に比べて軽度（それぞれ 96.8%，25.8%，16.1%）で高かった（Table 5-5）。

PT 別では，ABL001 群で正常に比べて軽度の部分集団で 10%以上発現率が高かった有害事象はなかった。ボスチニブ群では下痢（正常 68.3%，軽度 80.6%，以下同順），嘔吐（19.5%，35.5%），頭痛（7.3%，19.4%），血小板減少症（7.3%，22.6%），疲労（4.9%，16.1%），血小板数減少（0%，12.9%）の発現率が正常に比べて軽度で高かった（Table 5-6）。また，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（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-3.4）。

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。ボスチニブ群では「骨髄抑制」（29.3%，45.2%）で正常に比べて軽度で発現率が高く，主に「骨髄抑制（血小板減少症）」（7.3%，35.5%）で発現率の違いが大きかった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-8.3）。

5.1.4.2 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（Table 5-5）。

曝露期間

正常及び軽度での曝露期間の中央値は，併合 A ではそれぞれ 48.07 週及び 50.86 週，併合 B では 58.14 週及び 73.36 週であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-1.4）。

有害事象

併合 A 及び併合 B ともに，部分集団間で有害事象の概要に発現率 10%以上の違いがみられたカテゴリーはなかった（Table 5-5）。また，いずれの併合でも，PT 別の有害事象発現率，Grade 3 以上の有害事象発現率，及び AESI の発現率に部分集団間で 10%以上の違いがみられた事象はなかった（Table 5-6，5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-3.4，Table 5.1-8.3）。これらの結果は，A2301 試験の ABL001 群での結果と同様であった。

Table 5-5 有害事象の概要：ベースラインの腎機能障害の重症度別（A2301 試験, 併合データ，SAF）

	A2301					
	Bosutinib 500 mg QD			ABL001 40 mg BID		
	Normal	Mild	Moderate	Normal	Mild	Moderate
	N=41	N=31	N=4	N=82	N=60	N=10
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adverse events	39 (95.1)	30 (96.8)	4 (100.0)	75 (91.5)	52 (86.7)	9 (90.0)
Treatment-related	33 (80.5)	30 (96.8)	4 (100.0)	53 (64.6)	38 (63.3)	7 (70.0)
AEs with grade ≥ 3	25 (61.0)	19 (61.3)	2 (50.0)	40 (48.8)	28 (46.7)	8 (80.0)
Treatment-related	19 (46.3)	17 (54.8)	2 (50.0)	25 (30.5)	16 (26.7)	5 (50.0)
SAEs	6 (14.6)	8 (25.8)	0	10 (12.2)	9 (15.0)	2 (20.0)
Treatment-related	2 (4.9)	5 (16.1)	0	1 (1.2)	2 (3.3)	1 (10.0)
Fatal SAEs	1 (2.4)	0	0	1 (1.2)	1 (1.7)	0
Treatment-related	1 (2.4)	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation	8 (19.5)	6 (19.4)	2 (50.0)	5 (6.1)	1 (1.7)	3 (30.0)
Treatment-related	6 (14.6)	6 (19.4)	2 (50.0)	4 (4.9)	1 (1.7)	2 (20.0)
AEs leading to dose adjustment/interruption	23 (56.1)	20 (64.5)	3 (75.0)	30 (36.6)	25 (41.7)	4 (40.0)
AEs requiring additional therapy	36 (87.8)	27 (87.1)	4 (100.0)	52 (63.4)	42 (70.0)	7 (70.0)
	Safety Pool					
	ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A			ABL001 All Patients：併合 B		
	Normal	Mild	Moderate	Normal	Mild	Moderate
	N=96	N=73	N=13	N=179	N=142	N=30
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adverse events	89 (92.7)	65 (89.0)	12 (92.3)	172 (96.1)	134 (94.4)	29 (96.7)
Treatment-related	65 (67.7)	51 (69.9)	9 (69.2)	136 (76.0)	112 (78.9)	25 (83.3)
AEs with grade ≥ 3	49 (51.0)	40 (54.8)	11 (84.6)	102 (57.0)	87 (61.3)	22 (73.3)
Treatment-related	32 (33.3)	25 (34.2)	5 (38.5)	67 (37.4)	54 (38.0)	14 (46.7)
SAEs	13 (13.5)	14 (19.2)	5 (38.5)	46 (25.7)	44 (31.0)	10 (33.3)
Treatment-related	1 (1.0)	3 (4.1)	1 (7.7)	11 (6.1)	9 (6.3)	2 (6.7)
Fatal SAEs	1 (1.0)	1 (1.4)	0	3 (1.7)	3 (2.1)	0
Treatment-related	0	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation	5 (5.2)	4 (5.5)	3 (23.1)	12 (6.7)	12 (8.5)	5 (16.7)
Treatment-related	4 (4.2)	4 (5.5)	2 (15.4)	8 (4.5)	7 (4.9)	4 (13.3)
AEs leading to dose adjustment/interruption	38 (39.6)	30 (41.1)	5 (38.5)	80 (44.7)	60 (42.3)	14 (46.7)
AEs requiring additional therapy	65 (67.7)	54 (74.0)	10 (76.9)	136 (76.0)	114 (80.3)	24 (80.0)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-2.4

Table 5-6 ベースラインの腎機能障害の重症度別の PT 別有害事象発現率：いずれかの群又は併合の正常又は軽度腎機能障害の部分集団で 10.0%以上（A2301 試験，併合データ，SAF）

	Study A2301						Safety Pool					
	Bosutinib 500 mg QD			ABL001 40 mg BID			ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A			ABL001 All Patients：併合 B		
	Normal	Mild	Moderate	Normal	Mild	Moderate	Normal	Mild	Moderate	Normal	Mild	Moderate
	N=41	N=31	N=4	N=82	N=60	N=10	N=96	N=73	N=13	N=179	N=142	N=30
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頭痛	3 (7.3)	6 (19.4)	1 (25.0)	14 (17.1)	8 (13.3)	1 (10.0)	17 (17.7)	13 (17.8)	1 (7.7)	43 (24.0)	28 (19.7)	4 (13.3)
血小板減少症	3 (7.3)	7 (22.6)	0	19 (23.2)	12 (20.0)	4 (40.0)	21 (21.9)	16 (21.9)	4 (30.8)	38 (21.2)	32 (22.5)	8 (26.7)
悪心	18 (43.9)	15 (48.4)	2 (50.0)	9 (11.0)	7 (11.7)	1 (10.0)	12 (12.5)	10 (13.7)	1 (7.7)	38 (21.2)	27 (19.0)	4 (13.3)
下痢	28 (68.3)	25 (80.6)	1 (25.0)	9 (11.0)	8 (13.3)	1 (10.0)	12 (12.5)	13 (17.8)	2 (15.4)	37 (20.7)	28 (19.7)	4 (13.3)
疲労	2 (4.9)	5 (16.1)	0	9 (11.0)	7 (11.7)	0	16 (16.7)	12 (16.4)	1 (7.7)	36 (20.1)	32 (22.5)	6 (20.0)
関節痛	1 (2.4)	1 (3.2)	0	10 (12.2)	5 (8.3)	1 (10.0)	12 (12.5)	9 (12.3)	3 (23.1)	32 (17.9)	27 (19.0)	7 (23.3)
高血圧	1 (2.4)	2 (6.5)	0	7 (8.5)	7 (11.7)	2 (20.0)	12 (12.5)	9 (12.3)	4 (30.8)	29 (16.2)	23 (16.2)	7 (23.3)
リパーゼ増加	4 (9.8)	1 (3.2)	0	6 (7.3)	0	2 (20.0)	12 (12.5)	8 (11.0)	2 (15.4)	28 (15.6)	27 (19.0)	5 (16.7)
嘔吐	8 (19.5)	11 (35.5)	1 (25.0)	8 (9.8)	3 (5.0)	0	11 (11.5)	6 (8.2)	0	28 (15.6)	22 (15.5)	2 (6.7)
上気道感染	2 (4.9)	1 (3.2)	1 (25.0)	10 (12.2)	1 (1.7)	0	12 (12.5)	5 (6.8)	0	27 (15.1)	13 (9.2)	2 (6.7)
発疹	9 (22.0)	7 (22.6)	2 (50.0)	6 (7.3)	5 (8.3)	0	9 (9.4)	8 (11.0)	2 (15.4)	25 (14.0)	24 (16.9)	2 (6.7)
好中球減少症	6 (14.6)	6 (19.4)	1 (25.0)	16 (19.5)	9 (15.0)	3 (30.0)	17 (17.7)	12 (16.4)	3 (23.1)	23 (12.8)	23 (16.2)	6 (20.0)
上咽頭炎	0	2 (6.5)	0	9 (11.0)	5 (8.3)	1 (10.0)	12 (12.5)	6 (8.2)	1 (7.7)	21 (11.7)	13 (9.2)	5 (16.7)
背部痛	1 (2.4)	0	0	7 (8.5)	3 (5.0)	0	9 (9.4)	4 (5.5)	1 (7.7)	21 (11.7)	15 (10.6)	3 (10.0)
便秘	3 (7.3)	1 (3.2)	0	6 (7.3)	1 (1.7)	0	8 (8.3)	3 (4.1)	1 (7.7)	20 (11.2)	15 (10.6)	2 (6.7)
咳嗽	2 (4.9)	2 (6.5)	0	9 (11.0)	0	1 (10.0)	11 (11.5)	3 (4.1)	3 (23.1)	20 (11.2)	13 (9.2)	6 (20.0)
腹痛	6 (14.6)	5 (16.1)	0	5 (6.1)	2 (3.3)	0	7 (7.3)	8 (11.0)	1 (7.7)	19 (10.6)	23 (16.2)	1 (3.3)
四肢痛	3 (7.3)	2 (6.5)	0	4 (4.9)	4 (6.7)	2 (20.0)	5 (5.2)	9 (12.3)	2 (15.4)	18 (10.1)	19 (13.4)	7 (23.3)
浮動性めまい	2 (4.9)	0	0	6 (7.3)	4 (6.7)	0	7 (7.3)	6 (8.2)	2 (15.4)	18 (10.1)	15 (10.6)	5 (16.7)

	Study A2301						Safety Pool					
	Bosutinib 500 mg QD			ABL001 40 mg BID			ABL001 40 mg BID (CP) ：併合 A			ABL001 All Patients ：併合 B		
	Normal	Mild	Moderate	Normal	Mild	Moderate	Normal	Mild	Moderate	Normal	Mild	Moderate
	N=41	N=31	N=4	N=82	N=60	N=10	N=96	N=73	N=13	N=179	N=142	N=30
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋肉痛	2 (4.9)	0	0	6 (7.3)	1 (1.7)	0	7 (7.3)	4 (5.5)	0	18 (10.1)	14 (9.9)	1 (3.3)
末梢性浮腫	2 (4.9)	0	0	6 (7.3)	1 (1.7)	1 (10.0)	8 (8.3)	3 (4.1)	3 (23.1)	18 (10.1)	7 (4.9)	4 (13.3)
口腔咽頭痛	1 (2.4)	0	0	5 (6.1)	0	0	7 (7.3)	0	0	18 (10.1)	2 (1.4)	0
そう痒症	2 (4.9)	3 (9.7)	0	4 (4.9)	3 (5.0)	1 (10.0)	5 (5.2)	5 (6.8)	2 (15.4)	18 (10.1)	21 (14.8)	4 (13.3)
貧血	3 (7.3)	3 (9.7)	0	5 (6.1)	8 (13.3)	2 (20.0)	7 (7.3)	10 (13.7)	4 (30.8)	16 (8.9)	20 (14.1)	5 (16.7)
アミラーゼ増加	2 (4.9)	2 (6.5)	0	3 (3.7)	4 (6.7)	2 (20.0)	6 (6.3)	8 (11.0)	2 (15.4)	16 (8.9)	14 (9.9)	6 (20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (24.4)	10 (32.3)	1 (25.0)	4 (4.9)	2 (3.3)	0	5 (5.2)	2 (2.7)	0	12 (6.7)	16 (11.3)	3 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (19.5)	7 (22.6)	1 (25.0)	3 (3.7)	3 (5.0)	0	4 (4.2)	3 (4.1)	0	11 (6.1)	12 (8.5)	3 (10.0)
血小板数減少	0	4 (12.9)	0	5 (6.1)	5 (8.3)	0	7 (7.3)	6 (8.2)	0	10 (5.6)	8 (5.6)	1 (3.3)
皮膚乾燥	5 (12.2)	1 (3.2)	0	2 (2.4)	1 (1.7)	0	3 (3.1)	1 (1.4)	0	10 (5.6)	7 (4.9)	1 (3.3)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 5.1-3.3

PT は ABL001 All Patients（併合 B）の正常での発現率降順

5.2 特別な患者集団

5.2.1 腎機能障害患者

重度腎機能障害患者 8 名と腎機能が正常な被験者 6 名に ABL001 40 mg を単回投与した A2105 試験では，重度腎機能障害患者（aGFR< 30 mL/min：透析不要）は腎機能が正常な被験者（aGFR≥ 90 mL/min）に比べて AUCinf が 56%増加，AUClast が 49%増加し，Cmax は 8%増加した（2.7.2-2.3.6 項）。本試験では，死亡，その他の重篤な有害事象の発現はなかった。重度腎機能障害患者 1 名に発現した Grade 3 の好中球減少症を除き，いずれの事象も Grade 1 又は 2 であり，ABL001 40 mg 単回投与の忍容性は良好であった（5.3.3.3-2-A2105 試験-12.2 項，12.3 項）。

5.2.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者 24 名と肝機能が正常な被験者 8 名に ABL001 40 mg を単回投与した A2103 試験では，Child-Pugh 分類による軽度肝機能障害患者での AUCinf，AUClast，Cmax は，正常被験者と比べてそれぞれ 22%，21%，26%増加した。この曝露量の増加は，主に 1 名の被験者によるものであり，全体的には正常被験者の曝露量と類似していた。また，中等度肝機能障害患者での曝露量は正常被験者と同程度であった。重度肝機能障害患者では，正常被験者と比べてそれぞれ 66%，55%，29%増加した（2.7.2-2.3.5 項）。治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡，その他の重篤な有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象の発現はなく，ABL001 40 mg 単回投与の忍容性は良好であった（5.3.3.3-1-A2103 試験-12.2 項，12.3 項）。

5.3 薬物相互作用

ABL001 は CYP3A4，UGT2B7，UGT2B17，及び UGT1A3/4 の基質であり，全身クリアランスに対する寄与率はそれぞれ 36.0%，13.3%，7.8%，及び 6.8%である。また，ABL001 は乳癌耐性蛋白質（BCRP）及び P-糖蛋白質（P-gp）の基質であり，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（2.7.2-3.1.7 項）。そのため，健康被験者を対象に CYP3A 阻害剤及び誘導剤，並びに P-gp 阻害剤による ABL001 単回投与時の PK への影響を A2107 試験で評価した。また，ABL001 が相互作用薬として CYP 酵素を介した薬物相互作用をもたらす可能性を A2106 試験で評価した。さらに，ABL001 の治療対象患者で使用頻度が高く，かつ ABL001 との併用による薬物相互作用が考えられる薬剤（制酸剤）の影響を A1101 試験で評価した。以下に，各試験（A2107 試験，A2106 試験，A1101 試験）の結果を示す。

A2107 試験：

健康被験者を対象とした ABL001 40 mg 単回投与とクラリスロマイシン（強い CYP3A 阻害剤）との併用投与で ABL001 の AUCinf，Cmax は，ABL001 単剤投与に比べてそれぞれ 36%，19%増加した。この結果から，ABL001 の PK に対する影響はわずかであり，CYP3A 阻害剤との併用に ABL001 の用量調節は不要と考えられた。ABL001 40 mg 単回投与とリファンピシン（強

い CYP3A 誘導剤）の併用投与では ABL001 の AUCinf は，ABL001 単剤投与に比べて 14.9%減少した。この結果から，ABL001 の PK に対する影響はわずかであり，CYP3A 誘導剤との併用に用量調節は不要と考えられた。また，ABL001 40 mg 単回投与とキニジン（強い P-gp 阻害剤）との併用投与では ABL001 の曝露量の増加は認められず，ABL001 の用量調節は不要と考えられた（2.7.2-3.4.1 項）。本試験では，Grade 3 以上の有害事象は，ABL001 とキニジンとの併用投与で 3 名に心電図 QT 延長（Grade 3）が発現した。死亡，その他の重篤な有害事象の発現はなかった。投与中止に至った有害事象は，3 名に発現した Grade 3 の心電図 QT 延長であり，いずれも治験薬との関連ありと判断され，治験薬の投与中止により消失した（5.3.3.4-3-A2107 試験-12.2 項，12.3 項）。

A2106 試験：

健康被験者を対象としてミダゾラム（CYP3A 基質），ワルファリン（CYP2C9 基質），及びレパグリニド（CYP2C8 基質）単回投与時の PK に対する ABL001 40 mg BID 反復投与の影響を検討した。その結果，ABL001 との併用によりミタゾラムの AUCinf，Cmax は，それぞれ 28%，11%増加した。S-ワルファリンはそれぞれ 41%，8%増加，R-ワルファリンはそれぞれ 25%，10%増加した。これらの結果から，ABL001 は CYP3A 及び CYP2C9 の基質に対する弱い阻害剤であることが示唆された。また，ABL001 との併用によりレパグリニドの曝露量に変化は認められず，ABL001 は CYP2C8 の基質の PK に対し影響しないことが示された（2.7.2-3.4.2 項，2.7.6-2.4.2 項）。本試験では，Grade 3 以上の有害事象の発現はなく，死亡，その他の重篤な有害事象の発現はなかった。投与中止に至った有害事象は 1 名に感情的苦悩が発現し，治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与中止により消失した（5.3.3.4-2-A2106 試験-12.2 項，12.3 項，Listing 16.2.7-1.2）。

A1101 試験：

日本人健康被験者を対象として ABL001 40 mg 単回投与時の PK に対するラベプラゾール（制酸剤）反復投与の影響を評価した。その結果，ラベプラゾールの併用投与は，ABL001 の曝露量に影響しないことが示された（2.7.2-2.3.3 項）。本試験期間中に有害事象の発現はなかった（5.3.3.4-1-A1101 試験-12.2 項，12.3 項）。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

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（2.1.5.6 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。

ABL001 単剤療法を用いた A2301 試験及び X2101 試験（Arm 1，Arm 5）では，女性被験者 2 名（いずれも A2301 試験）の妊娠が Day 30 解析のデータカットオフ日までに報告された（いずれも PT は妊娠時の母体の曝露）。うち 1 名（TUR/4404001）は，Day 147 に妊娠が報告され，治験薬を休薬した。その後，Day 165 に自然流産した（2.1.5.6.1 項，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。他の 1 名（GBR/4603007）は，Day 415 に妊娠が確認され ABL001 を休薬し，Day 452 及び Day 453 に選択的中絶を行い，Day 455 に ABL001 投与を再開した（5.11.1.2 項，5.3.5.1-2-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

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，添付文書案で投与後は授乳を避けるよう注意喚起する。

5.5 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。

5.6 薬物乱用

非臨床試験及び臨床試験で ABL001 の薬物乱用を示唆する結果はみられていない。

5.7 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。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作又は精神機能の障害に対する影響を検討する臨床試験は実施していない。自動車運転又は機械操作の安全性使用に影響を及ぼす可能性のある浮動性めまい，疲労，又はその他望ましくない作用が認められた患者では，これらの事象が発現中は，自動車の運転や機械の操作を控えることが望ましい。

5.9 日本人部分集団

本項では，A2301 試験の主要解析時点までに得られた安全性解析対象となった日本人被験者 16 名での安全性成績を示す。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。

5.9.1 日本人部分集団：A2301 試験

A2301 試験で ABL001 が投与された日本人被験者の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象，臨床検査値，及び ECG の結果を示す。

5.9.1.1 被験者の内訳

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）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）が割りつけられた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（1 名，2 名），有効性の欠如（1 名，1 名）であった。Week 24 未満での投与中止は，ボスチニブ群の 2 名（有害事象）であった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-1.1j）。

ランダム化され治験薬が投与された 16 名全員が FAS 及び SAF の対象となった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-3.1j）。

5.9.1.2 総合的な曝露の程度

主要解析時点で，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（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-1.1j）。

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（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-1.2j）。

5.9.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

日本人被験者 16 名の年齢の中央値（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（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.1-4.1j）。

TKI による前治療ライン数は，3 以上が ABL001 群で 8 名，ボスチニブ群で 2 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がそれぞれ ABL001 群で 11 名，ボスチニブ群で 3 名，イマチニブが ABL001 群で 7 名，ボスチニブ群で 0 名，ポナチニブが ABL001 群で 3 名，ボスチニブ群で 1 名であった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-2.1j）。

5.9.1.4 有害事象

比較的よくみられる有害事象

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）であった。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（Table 5-7）。

- **SOC 別**

ABL001 群で発現率が最も高かった有害事象は「感染症および寄生虫症」［ABL001 群 46.2%（6 名），ボスチニブ群 0%，以下同順］であり，次いで「臨床検査」［30.8%（4 名），66.7%（2 名）］，「血液およびリンパ系障害」［23.1%（3 名），33.3%（1 名）］であった。ABL001 群で Grade 3 以上の事象は「臨床検査」［23.1%（3 名），33.3%（1 名）］，「血液およびリンパ系障害」［7.7%（1 名），33.3%（1 名）］であった。ボスチニブ群では，上記に加え「皮膚および皮下組織障害」［0%，66.7%（2 名）］であった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3.1-1j）。

- **PT 別**

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（Table 5-7）。

Table 5-7 PT 別の有害事象発現率：いずれかの群の All grades で 2 名以上（A2301 試験，SAF，日本人）

	ABL001 40 mg BID N=13		Bosutinib 500 mg QD N=3	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	10 (76.9)	4 (30.8)	3 (100)	2 (66.7)
好中球減少症	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (33.3)
下痢	1 (7.7)	0	3 (100)	0
便秘	0	0	2 (66.7)	0
上咽頭炎	4 (30.8)	0	0	0
好中球数減少	3 (23.1)	3 (23.1)	1 (33.3)	0
血小板数減少	3 (23.1)	2 (15.4)	0	0

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3.1-1j

- **治験薬との関連ありと判断された有害事象（副作用）**

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）であった。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。

PT 別で，ABL001 群で多くみられた（2 名以上に発現）副作用は，好中球減少症（ABL001 群 2 名，ボスチニブ群 1 名，以下同順），好中球数減少，血小板数減少（各 2 名，0 名）であった。

ABL001 群で Grade 3 以上の副作用は，好中球数減少，血小板数減少（各 2 名，0 名），好中球減少症（1 名，1 名），心電図 QT 延長，白血球数減少（各 1 名，0 名）であった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3.1-3j）。

死亡及び重篤な有害事象

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かった。

重篤な有害事象は，ABL001 群に発現はなかった。ボスチニブ群に脱水，食欲減退（各 1 名，Grade 2，同一被験者），薬疹（1 名，Grade 3）が発現し，いずれも治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された。脱水及び食欲減退はいずれも加療により消失，薬疹は治験薬の休薬及び加療により軽快した（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3.1-6j，Listing 16.2.7-1）。

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は ABL001 群で 1 名，ボスチニブ群で 2 名に発現した。

PT 別では，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），ボスチニブ群では好中球減少症（1 名，Grade 3），薬疹（1 名，Grade 2）であった。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。投与中止に至った有害事象のうち，ABL001 群の好中球数減少は，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。また，ボスチニブ群の好中球減少症は無処置にて消失，薬疹は加療するも最終報告時点で持続していた（5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

治験薬の休薬又は減量を要した有害事象

治験薬の休薬又は減量を要した有害事象は，ABL001 群で 5 名，ボスチニブ群で 2 名に発現した。このうち Grade 3 以上の事象は，それぞれ 4 名，2 名に発現した。

PT 別で 2 名以上に発現した事象は，ABL001 群では好中球数減少（ABL001 群 3 名，ボスチニブ群 0 名，以下同順），血小板数減少（2 名，0 名）であり，ボスチニブ群ではいずれの事象も 1 名での発現であった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3.1-11j）。

治療を要した有害事象

治療を要した有害事象は，ABL001 群で 9 名，ボスチニブ群で 3 名に発現した。このうち Grade 3 以上の事象は，両群ともに 2 名に発現した。

PT 別で 2 名以上に発現した事象は，ABL001 群では上咽頭炎（ABL001 群 2 名，ボスチニブ群 0 名，以下同順）であり，ボスチニブ群では下痢（0 名，3 名），便秘（0 名，2 名）であった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3.1-12j）。

器官別又は症候群別有害事象の解析

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」［ABL001 群 38.5%（5 名），ボスチニブ群 100%（3 名）］であった。Grade 3 以上の事象の発現率でも同様の結果であった（Table 5-8）。

AESI のうち重篤な有害事象（PT）は，ABL001 群では発現がなく，ボスチニブ群では「過敏症」で 1 名に薬疹（Grade 3）が発現した。本事象は治験薬の休薬により軽快し，治験薬との関連ありと判断された。

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，ボスチニブ群の 1 名は好中球減少症を発現した。ボスチニブ群の「過敏症」の 1 名は，薬疹を発現し，いずれも投与中止に至った（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3.1-14j）。これら事象の詳細は，本項の「投与中止に至った有害事象」に記載した。

Table 5-8　注目すべき有害事象の要約（A2301 試験，SAF，日本人）

	ABL001 40 mg BID N=13		Bosutinib 500 mg QD N=3	
	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
心不全 (臨床イベント)	0	0	0	0
浮腫及び体液貯留	0	0	0	0
消化管毒性	1 (7.7)	0	3 (100)	0
出血	1 (7.7)	0	0	0
B 型肝炎ウイルス再活性化	0	0	0	0
肝毒性	1 (7.7)	0	1 (33.3)	1 (33.3)
肝毒性 (臨床イベント)	0	0	0	0
過敏症	1 (7.7)	0	3 (100)	2 (66.7)
虚血性心疾患及び虚血性中枢神経系障害	0	0	0	0
骨髄抑制 a)	5 (38.5)	4 (30.8)	3 (100)	1 (33.3)
骨髄抑制 (血小板減少症)	3 (23.1)	2 (15.4)	1 (33.3)	0
骨髄抑制 (白血球減少症)	5 (38.5)	4 (30.8)	2 (66.7)	1 (33.3)
骨髄抑制 (赤血球減少症)	1 (7.7)	0	1 (33.3)	0
骨髄抑制 (2 系統以上の血球減少症)	0	0	0	0
膵毒性	0	0	0	0
膵毒性(臨床イベント)	0	0	0	0
光毒性	0	0	0	0
QT 延長	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (33.3)	0
生殖毒性	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3.1-13j

a) 骨髄抑制には，血小板減少症，白血球減少症，赤血球減少症，2 系統以上の血球減少症が含まれる。

5.9.1.5 臨床検査値

治験薬投与開始後に認められた異常値の多くは，両群ともに，Grade 2 以下であった。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），ボスチニブ群では好中球数減少 1 名（Grade 3），ALT 増加 1 名（Grade 3）であった（5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-3.1j，14.3-3.3j）。

5.9.1.6 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。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（Table 5-9，5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 14.3.4-3）。本被験者（A2301-JPN/2712001）の詳細を 2.1.5.8.1 項に示す。

Table 5-9 注目すべき心電図異常に該当した被験者の割合（A2301 試験，SAF，日本人）

ECG parameter Notable criteria	ABL001 40 mg BID N=13 n/m (%)	Bosutinib 500 mg QD N=3 n/m (%)
QTcF		
Increase > 30 to ≤ 60 ms	4/13 (30.8)	0/3
Increase > 60 ms	1/13 (7.7)	0/3
New > 450 to ≤ 480 ms	3/13 (23.1)	0/3
New > 480 to ≤ 500 ms	0/13	0/3
New > 500 ms	1/13 (7.7)	0/3
QT		
Increase > 30 to ≤ 60 ms	6/13 (46.2)	0/3
Increase > 60 ms	0/13	0/3
New > 450 to ≤ 480 ms	3/12 (25.0)	0/3
New > 480 to ≤ 500 ms	2/13 (15.4)	0/3
New > 500 ms	0/13	0/3
PR		
Increase > 25% and PR > 200 ms	0/13	0/3
New PR > 200 ms	0/13	0/3
QRS		
Increase > 25% and QRS > 120 ms	0/12	0/3
New QRS > 120 ms	0/12	0/3
HR		
Increase > 25% and HR > 100 bpm	1/13 (7.7)	0/3
Decrease > 25% and HR < 50 bpm	0/11	0/3

Source: 5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3-5.1j
m = 評価可能な被験者数，n = 注目すべき異常の基準に該当した被験者数

5.10 CML-AP/BP 患者

X2101 試験で主要解析時点までに得られた ABL001 単剤療法が投与された CML-AP 及び CML-BP での有害事象の結果を病期別に示す。CML-AP 及び CML-BP のデータは限定的であるため，病期ごとの個別の解析は行わず，被験者ごとの一覧に基づき評価した。

5.10.1 CML-AP

5.10.1.1 被験者の内訳

ABL001 単剤療法が投与された CML-AP は 15 名であり，開始用法・用量（コホート）別では 40 mg BID 4 名，150 mg BID 3 名，160 mg BID 2 名，200 mg BID 4 名，120 mg QD 2 名であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.1-1，Listing 16.2.4-2）。

主要解析時点で，2 名（200 mg BID）が治験薬の投与を継続中であった。治験薬の投与中止理由は，医師判断，病勢進行が各 4 名，有効性の欠如が 3 名，有害事象，被験者又は後見人の判断が各 1 名であった（Table 5-10）。

ABL001 単剤療法が 1 回以上投与された CML-AP 15 名全員が FAS 及び SAF の対象となった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.3-1）。

5.10.1.2 総合的な曝露の程度

主要解析時点で，CML-AP 15 名の曝露期間の範囲は 1～1010 日であった。1 日用量の範囲は，増量，減量も含めて 80～400 mg/day であった（Table 5-10）。

Table 5-10 曝露状況（X2101 試験 Arm 1，CML-AP，SAF）

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Changes in ABL001 dosage regimen prescribed (mg)[a]	Dosing status/ Last day of dosing (Study day)[b]	Reason for discontinuation
40 BID	ITA/7001006	75/M/CA	40 BID→80 BID	Discontinued/ 596	Lack of efficacy
40 BID	SGP/9001008	40/F/AS	40 BID→80 BID→150 BID→80 BID	Discontinued/ 589	Subject/guardian decision
40 BID	USA/5002004	40/F/CA	40 BID	Discontinued/ 1	Adverse event
40 BID	USA/5002006	62/F/CA	40 BID→80 BID	Discontinued/ 308	Lack of efficacy
150 BID	DEU/8003003*	77/M/CA	150 BID→160 BID→200 BID	Discontinued/ 119	Disease progression
150 BID	JPN/6001012**	6[redacted]/F/AS	150 BID	Discontinued/ 237	Physician decision
150 BID	SGP/9001010*	54/M/AS	150 BID→200 BID	Discontinued/ 114	Lack of efficacy
160 BID	ITA/7001012*	47/F/CA	160 BID→80 BID	Discontinued/ 662	Physician decision
160 BID	USA/5003013*	27/M/CA	160 BID	Discontinued/ 42	Disease progression
200 BID	FRA/2001030*+	28/M/OTH	200 BID	Ongoing/ 241	–
200 BID	FRA/2002005*	45/F/CA	200 BID	Discontinued/ 23	Physician decision
200 BID	USA/5004015*	78/F/CA	200 BID	Discontinued/ 158	Disease progression
200 BID	USA/5006005*+	43/M/CA	200 BID	Ongoing/ 1010	–
120 QD	JPN/6001004*	5[redacted]/M/AS	120 QD→200 QD→200 BID	Discontinued/ 840	Physician decision
120 QD	USA/5003010	56/M/CA	120 QD	Discontinued/ 104	Disease progression

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.1-1，Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.5-1
T315I mutation status at screening by Sanger sequencing assay: * = Yes, ** = Missing
+ = 主要解析のデータカットオフ日時点で投与継続中
M = Male, F = Female, AS = Asian, CA = Caucasian, OTH = Other
a) 休薬及び投与エラーは提示対象外とした。
b) 主要解析のデータカットオフ日時点での投与状況及び最終投与日を示した。

5.10.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

CML-AP 15 名の年齢は 27～78 歳であり，65 歳以上は 4 名であった。性別は男性が 8 名であった。人種は白人が 10 名，アジア人が 4 名であった。ECOG PS は 2 が 1 名であり，その他の被験者は 0 又は 1 であった。

TKI による前治療数は 1 剤が 1 名，2 剤が 2 名，3 剤が 6 名，4 剤が 3 名，5 剤が 3 名であった（2.7.3-Table 6-1）。

5.10.1.4 有害事象

比較的よくみられる有害事象

有害事象は CML-AP 15 名全員に発現し，Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は 11 名に発現した。PT 別で多くみられた（2 名以上に発現）Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は，血小板減少症（5 名），好中球減少症（3 名），呼吸困難，腎結石症（各 2 名）であった。副作用は 12 名に発現し，Grade 3 又は Grade 4 の副作用は 5 名に発現した。PT 別で多くみられた（2 名以上に発現）Grade 3 又は Grade 4 の副作用は，血小板減少症，好中球減少症（各 3 名）であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2, Listing 16.2.7-1）。

死亡及び重篤な有害事象

CML-AP での治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡は 2 名（150 mg BID）であり，いずれも主要死因は病勢進行と判断された。このうち 1 名は重篤な有害事象として循環虚脱（転帰：死亡）を発現し，循環虚脱は治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 14.3.2-1，Listing 16.2.7-1）。

重篤な有害事象は 7 名に発現し，Grade 3 又は Grade 4 の重篤な有害事象は 6 名に発現した。PT 別で多くみられた（2 名以上に発現）重篤な有害事象は，血小板減少症（2 名）であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

投与中止に至った有害事象

CML-AP 15 名のうち，投与中止に至った有害事象は 2 名（40 mg BID，200 mg BID 各 1 名）に発現した。PT 別には，過敏症，蕁麻疹，非心臓性胸痛，呼吸困難（40 mg BID 各 1 名，同一被験者），骨髄性白血病の芽球発症（200 mg BID 1 名）であった。いずれも重篤な有害事象として報告され，骨髄性白血病の芽球発症を除き，治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

5.10.2 CML-BP

5.10.2.1 被験者の内訳

ABL001 単剤療法が投与された CML-BP は 15 名であり，開始用法・用量（コホート）別では 80 mg BID 5 名，160 mg BID 5 名，200 mg BID 2 名，280 mg BID 3 名であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.1-1，Listing 16.2.4-2）。

主要解析時点で，いずれの被験者も治験薬の投与を中止していた。投与中止理由は病勢進行が 9 名，医師判断が 4 名，有害事象，被験者又は後見人の判断が各 1 名であった（Table 5-11）。

ABL001 単剤療法が 1 回以上投与された CML-BP 15 名全員が FAS 及び SAF の対象となった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.3-1）。

5.10.2.2 総合的な曝露の程度

主要解析時点で，CML-BP 15 名の曝露期間の範囲は 10～929 日であった。1 日用量の範囲は，増量，減量も含めて 40～560 mg/day であった（Table 5-11）。

Table 5-11 曝露状況（X2101 試験 Arm 1，CML-BP，SAF）

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Changes in ABL001 dosage regimen prescribed (mg)[a]	Dosing status/ Last day of dosing (Study day)[b]	Reason for discontinuation
80 BID	DEU/8001015	46/F/CA	80 BID	Discontinued/ 78	Disease progression
80 BID	ITA/7001009	37/F/OTH	80 BID	Discontinued/ 62	Disease progression
80 BID	KOR/3001023	20/M/AS	80 BID→80 QD→80 BID→160 BID→200 BID	Discontinued/ 86	Disease progression
80 BID	USA/5001007	59/F/CA	80 BID→160 BID	Discontinued/ 122	Subject/guardian decision
80 BID	USA/5005011*	62/M/CA	80 BID[c]	Discontinued/ 18	Physician decision
160 BID	DEU/8001018*	23/M/CA	160 BID	Discontinued/ 10	Disease progression
160 BID	DEU/8001027*	62/F/CA	160 BID→160 QD	Discontinued/ 86	Disease progression
160 BID	DEU/8003002	75/M/CA	160 BID[d]	Discontinued/ 78	Adverse event
160 BID	JPN/6001011	4[redacted]/M/AS	160 BID→160 QD→80 QD→80 BID→80 QD→80 BID→80 QD→40 BID→40 QD→40 BID→80 BID→80 QD→80 BID	Discontinued/ 929	Physician decision
160 BID	USA/5003015*	75/F/CA	160 BID→160 QD	Discontinued/ 36	Disease progression
200 BID	FRA/2001023	50/M/CA	200 BID→200 QD→200 BID	Discontinued/ 79	Physician decision
200 BID	KOR/3001028	52/F/AS	200 BID→200 QD	Discontinued/ 57	Disease progression
280 BID	DEU/8003008**	77/M/CA	280 BID	Discontinued/ 56	Disease progression
280 BID	USA/5004019	52/F/BL	280 BID→280 QD→280 BID→280 QD→280 BID	Discontinued/ 919	Disease progression
280 BID	USA/5005014	56/F/UK	280 BID	Discontinued/ 39	Physician decision

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.1-1，Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.5-1

T315I mutation status at screening by Sanger sequencing assay: * = Yes, ** = Missing

M = Male, F = Female, AS = Asian, BL = Black, CA = Caucasian, OTH = Other, UK = Unknown

a) 休薬及び投与エラーは提示対象外とした。

b) 主要解析のデータカットオフ日時点での投与状況及び最終投与日を示した。

c) Subject/guardian decision により，Day 1-2 の Total daily dose は 80 mg であった。

d) Day 1-5 は投与エラーにより 150 mg BID が投与され，Day 6-22 は有害事象により休薬し，Day 23-24 は 150 mg BID が投与された。

5.10.2.3 人口統計学的特性及びその他の特性

CML-BP 15 名の年齢は 20～77 歳であり，65 歳以上は 3 名であった。性別は男性が 7 名であった。人種は白人が 9 名，アジア人が 3 名であった。ECOG PS は 2 が 3 名，不明が 1 名であり，その他の被験者は 0 又は 1 であった。

TKI による前治療数は 2 剤が 2 名，3 剤が 5 名，4 剤が 7 名，5 剤が 1 名であった（2.7.3-Table 6-2）。

5.10.2.4 有害事象

比較的よくみられる有害事象

有害事象は CML-BP 15 名のうち 14 名に発現し，Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は 13 名に発現した。2 名以上に発現した Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は，好中球減少症，貧血（各 3 名），血小板減少症，AST 増加，ALT 増加，肺炎，白血球減少症（各 2 名）であった。副作用は 7 名に発現し，Grade 3 又は Grade 4 の副作用は 2 名に発現した。Grade 3 又は Grade 4 の PT 別の副作用はいずれも 1 名の発現であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2, Listing 16.2.7-1）。

死亡及び重篤な有害事象

CML-BP での治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡は 3 名（160 mg BID 2 名，200 mg BID 1 名）であり，うち 2 名（160 mg BID，200 mg BID 各 1 名）は主要死因が病勢進行であった。病勢進行以外の主たる死因は，腹痛が 1 名（160 mg BID）であり，治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された（Listing 14.3.2-1，Listing 16.2.7-1）。

重篤な有害事象は 9 名に発現し，Grade 3 又は Grade 4 の重篤な有害事象は 8 名に発現した。PT 別で多くみられた（2 名以上に発現）重篤な有害事象は，肺炎（3 名），AST 増加，ALT 増加（各 2 名）であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

投与中止に至った有害事象

CML-BP 15 名のうち，投与中止に至った有害事象は 2 名に発現した。いずれも重篤な有害事象として報告された。PT 別には，腹痛（160 mg BID），疾患進行（280 mg BID）であり，いずれの事象も治験薬との関連なしと判定された（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1）。

5.11 Day 30 解析での安全性

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。

以下に，全体集団（A2301 試験及び併合データ），日本人部分集団（A2301 試験）の順に検討結果を示す。A2301 試験では，Day 30 解析のデータカットオフ時点で投与を継続していた被験者の割合が ABL001 群でボスチニブ群に比べて高く，群間に曝露期間の明らかな違いがみられ（5.11.1.1.1 項），発現割合による群間比較には限界があった。そのため，本項では主要解析以降，ABL001 群での新たな安全性プロファイルの有無を Day 30 解析データとの比較で検討した。

上記のほか，本項では Day 30 解析データに基づき ABL001 による有害事象（ADR）を検討した（5.11.1.6 項）。

5.11.1 全体集団

5.11.1.1 全般的な曝露状況

被験者の内訳は併合解析を実施していない（1.1.4 項）。本項では，A2301 試験，X2101 試験の順に被験者の内訳，A2301 試験，併合データの順に総合的な曝露の程度を示す。

5.11.1.1.1 被験者の内訳

A2301 試験

Day 30 解析のデータカットオフ時点で，割り付けられた治験薬投与を継続中であった被験者の割合は ABL001 群［56.7%（89/157 名）］でボスチニブ群［22.4%（17/76 名）］に比べて高かった。投与中止理由は，いずれの群でも有効性の欠如（ABL001 群 23.6%，ボスチニブ群 35.5%）が最も多く，次いで ABL001 群は医師判断（8.3%，7.9%），ボスチニブ群は有害事象（5.7%，23.7%）が多かった。これらの割合は医師判断が群間で同程度であった以外は，いずれも ABL001 群でボスチニブに比べて低かった。ボスチニブ群で治療不成功となった後に ABL001 に切り替えた被験者は 24 名（31.6%）であった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.1-1.1）。

主要解析以降に投与を中止した被験者は ABL001 群 8 名（有効性の欠如 4 名，医師判断 3 名，有害事象 1 名），ボスチニブ群 5 名（有効性の欠如 3 名，有害事象 2 名）であった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.1-1.1，Table 1-13）。

X2101 試験

Day 30 解析のデータカットオフ時点で，ABL001 単剤療法が投与された CML-CP 及び CML-AP 200 名中 113 名（56.5%）が治験薬投与を継続していた。用法・用量（コホート）別では，10 mg BID 0 名，20 mg BID 12 名，40 mg BID 18 名，80 mg BID 7 名，150 mg BID 5 名，160 mg BID 4 名，200 mg BID 35 名，80 mg QD 11 名，120 mg QD 14 名，200 mg QD 7 名であった。試験全体での投与中止理由は，医師判断（33 名，16.5%）が最も多く，次いで有害事象（20 名，10.0%）であった（5.3.5.2-2-X2101 試験-Table 14.1-1.1.1.1）。

主要解析以降に投与を中止した被験者は 10 名（200 mg BID 6 名，40 mg BID，160 mg BID，80 mg QD，120 mg QD 各 1 名）であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.1-1.1.1.1，5.3.5.2-2-X2101 試験-Table 14.1-1.1.1.1）。

5.11.1.1.2 総合的な曝露の程度

A2301 試験

SAF での曝露期間の中央値（範囲）は ABL001 群で 67.14（0.1～162.1）週，ボスチニブ群で 29.71（1.0～149.3）週であり，主要解析から ABL001 群は 23.8 週延長した。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（5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Table 1.2-1）。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 463.8（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 70.5%（110/156 名），ボスチニブ群で 53.9%（41/76 名）であった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.3-1.2）。減量を要した被験者の割合は ABL001 群で 39.1%（61/156 名），ボスチニブ群で 46.1%（35/76 名），休薬を要した被験者の割合はそれぞれ 53.2%（83/156 名），73.7%（56/76 名）であった。ボスチニブ群で規定（Table 1-3）に合致し 600 mg QD に増量した被験者は 5 名であった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.3-1.3）。

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（5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Table 1.2-1）。

5.11.1.2 有害事象

本項では，A2301 試験，併合データの順に結果を示す。

A2301 試験

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かった（Table 7-3，Table 2-11，5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3.1-12，5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.3.1-11，Table 14.3.1-12）。

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（Table 2-5，5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Table 2.1-9）。さらに，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（1.1.4.1 項）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（5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Table 2.1-22）。また，ABL001 群の部

分集団（年齢，性別，人種）別の有害事象の概要でも，主要解析と Day 30 解析で大きな違いはなかった（5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Table 5.1-2.1，Table 5.1-2.2，Table 5.1-2.3）。

ABL001 群の PT 別の重篤な有害事象は，いずれも 1～2 名での発現であった（5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Table 2.1-5）。主要解析以降，ABL001 群の重篤な有害事象の発現被験者は 3 名増加した（Table 7-3）。当該 3 名に発現した重篤な有害事象はてんかん重積状態，結腸癌（各 1 名），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。このうち，脳梗塞は治験薬との関連ありと判断された。てんかん重責状態，結腸癌を発現した 2 名は加療により回復又は回復傾向であったが，他 1 名は大脳障害のため投与を中止した（5.3.5.1-2-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。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（Table 7-3）。当該 2 名に発現した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（5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Table 2-7，5.3.5.1-2-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

ABL001 群の各 AESI の発現率は，主要解析と Day 30 解析で同程度であり，主要解析以降，「虚血性心疾患及び虚血性中枢神経系障害」で 3 名増加した他は，いずれも 2 名以下の増加であった。「生殖毒性」では 1 名に妊娠時の母体の曝露が報告された（Table 7-5，Table 2-12）。主要解析以降に発現した AESI のうち，重篤な AESI は「QT 延長」，「虚血性心疾患及び虚血性中枢神経系障害」，「出血」（各 1 名，同一被験者）に発現し，投与中止に至った AESI は「膵毒性」（1 名）に発現した。当該 2 名の詳細を以下に示す。併せて，「生殖毒性」に含まれる妊娠時の母体の曝露が報告された 1 名の詳細も示す。

- 被験者番号 JPN/2707003（70 歳，男性，アジア人）：「QT 延長」（PT：心停止），「虚血性心疾患及び虚血性中枢神経系障害」（PT：脳梗塞），「出血」（PT：上部消化管出血）
  Day 276 に脳梗塞（Grade 2）を発現し，Day 281 から ABL001 を休薬した。Day 282 に脳梗塞が Grade 3 に悪化したため入院し，Day 286 に心停止（Grade 4），上部消化管出血（Grade 4），大脳障害（Grade 4）が発現したため入院期間の延長に至った。心肺蘇生を受け，心停止は回復した。内視鏡的静脈瘤結紮術も受けた。休薬中の Day 286 に大脳障害のため ABL001 の投与を中止した。ABL001 と脳梗塞との関連はあり，心停止，大脳障害，上部消化管出血との関連はなしと判断された（5.3.5.1-2-A2301 試験-3-2.1.1 項，Listing 16.2.7-1）。
- ISR/2500002（30 歳，男性，白人）：「膵毒性」（PT：リパーゼ増加）
  合併症として，強迫性障害，不安，高脂血症，肥満，ALT 増加，及び AST 増加あり。
  Day 534 にリパーゼ増加（Grade 4）及びアミラーゼ増加（Grade 1）が認められた。同日，リパーゼ増加のため ABL001 の投与を中止した。本事象と ABL001 との関連はありと判断された（5.3.5.1-2-A2301 試験-3-3.1.1 項，Listing 16.2.7-1）。
- GBR/4603007（27 歳，女性，白人）：「生殖毒性」（PT：妊娠時の母体の曝露）

ABL001 投与開始後に妊娠が確認され，Day 452 及び Day 453 に選択的中絶（ミフェプリストン投与）を行った。本事象発現後に ABL001 を休薬し，Day 455 に投与を再開した（5.3.5.1-2-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

併合 A：ABL001 40 mg BID 単剤療法（CML-CP）

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。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（Table 7-4，5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Table 2-5，Table 2-7）。

全有害事象の EAIR（名/100 人年）は Day 30 解析（481.9）で主要解析（520.6）に比べて低かった（Table 2-5，5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Table 2.1-9）。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，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（5.3.5.3-4-SCS-Appendix 3-Table 2.1-22）。

各 AESI の発現率は，主要解析と Day 30 解析で同程度であり，A2301 試験の ABL001 群と同様の結果であった。A2301 試験で発現した事象の他に，重篤な AESI，投与中止に至った AESI は認められなかった（Table 7-5，Table 2-12，5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Table 2-11）。

併合 B：すべての ABL001 単剤療法（CML-CP/AP）

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。主要解析以降，最終投与後 30 日以内の死亡が 1 名（X2101 試験，被験者番号 FRA/2001028）に報告された。本被験者は COVID-19 肺炎により死亡した。また，治験薬投与後 31 日以降に COVID-19 肺炎による 1 名（X2101 試験，被験者番号 DEU/8001036）の死亡が確認された。治験薬と COVID-19 肺炎との関連はいずれもなしと判断された（Table 7-4，Table 5-12）。

全有害事象の EAIR（名/100 人年）は Day 30 解析（700.9）で主要解析（743.7）に比べて低かった（Table 2-5，5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Table 2.1-9）。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，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（5.3.5.3-4-SCS Appendix 3-Table 2.1-22）。

PT 別の重篤な有害事象の発現率は，主要解析の結果と同程度であり，主要解析以降，発現被験者は 8 名（A2301 試験 3 名，X2101 試験 5 名）増加した（Table 7-4）。8 名のうち，X2101 試験の 5 名に発現した重篤な有害事象は，大動脈弁狭窄症，胸水，COVID-19 肺炎，転倒（各 1 名），アルコール乱用，自殺企図，低カリウム血症，低ナトリウム血症（各 1 名，同一被験者）であった。胸水を除き，いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。このうち COVID-19 肺炎は投与中止後に死亡に至った。その他の事象は最終報告時点で消失又は消失傾向であり，投与中止に至った事象はなかった（5.3.5.2-2-X2101 試験 Listing 16.2.7-1）。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 名で発現した事象はリパーゼ増加（1 名），COVID-19 肺炎（2 名）であった。リパーゼ増加（Grade 3）は治験薬との関連ありと判断され，最終報告時点で持続中であった（5.3.5.2-2-X2101 試験 Listing 16.2.7-1）。

各 AESI の発現率は，主要解析と Day 30 解析で同程度であった。主要解析以降，発現被験者数が 3 名超増加した AESI は「虚血性心疾患及び中枢神経系障害」（6 名増），「消化管毒性」及び「肝毒性」（各 5 名増），「過敏症」及び「膵臓毒性」（各 4 名増）であり，その他の AESI での増加はいずれも 2 名以下であった（Table 7-5，Table 2-12，5.3.5.3-4-SCS Appendix 3-Table 2-11）。主要解析以降に発現した AESI のうち，重篤な有害事象は，前述の A2301 試験で発現した事象に加えて「虚血性心疾患及び虚血性中枢神経系障害」（PT：冠動脈疾患 1 名），「浮腫」（PT：胸水 1 名），「骨髄抑制」（PT：貧血，好中球減少症，血小板減少症，同一被験者 1 名），であった。投与中止に至った AESI は前述の A2301 試験で発現した事象に加えて「膵毒性」（PT：リパーゼ増加，1 名）であった（5.3.5.2-2-X2101 試験-Listing 16.2.7-1）。「生殖毒性」は前述の A2301 試験で発現した事象の他には報告されなかった。

Table 5-12　主要死因が病勢進行以外の死亡の叙述（併合データ，Day 30 解析，SAF）

投与群 被験者番号 背景情報	主要死因（PT） ／関連性	経過
併合-X2101 試験：ABL001 200 mg BID		
最終投与後 30 日以内		
FRA/2001028 CML-CP 63 歳，男性，人種不明 最終投与日：Day 916 死亡日：Day 917	COVID-19 肺炎 ／なし	既往歴として肺サルコイドーシスがあり，合併症として高血圧，慢性腎疾患，糖尿病，脂質異常症，貧血，及び好中球減少症があった。イマチニブ，ダサチニブの前治療歴があった。 Day 910 に発熱と全身状態悪化を認めて入院した。同日に PCR 検査で COVID-19 陽性が確認され，COVID-19 肺炎（Grade 4）と診断された。Day 916 に酸素による治療にもかかわらず呼吸窮迫（Grade 4）を呈し，ABL001 の投与を中止した。Day 917 に COVID-19 肺炎のため死亡した。
最終投与後 31 日以降		
DEU/8001036 CML-CP 68 歳，男性，人種その他 最終投与日：Day 887 死亡日：Day 927	COVID-19 肺炎 ／なし	既往歴として高尿酸血症，腹水，頭痛，血小板増加症，脂肪腫，シュワン細胞腫があった。合併症として，フォンウィルブランド病，高血圧，大動脈弁及び僧帽弁の変性疾患，神経系新生物手術，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，高コレステロール血症，感覚鈍麻，B 型肝炎，好塩基球増加症，白血球増加症，徐脈，胸水，肥満，皮膚乾燥，背部痛，及び坐骨神経痛があった。イマチニブ，ダサチニブ，ニロチニブ，ヒドロキシカルバミドの前治療歴があった。 Day 888 に COVID-19 肺炎（Grade 4）を発現し，うっ血性

投与群 被験者番号 背景情報	主要死因（PT） ／関連性	経過
		肝障害（Grade 1，肝臓パラメータは報告なし）も認められた。同日，COVID-19 肺炎のため ABL001 を休薬した。Day 890 に駆出率減少（Grade 3）が認められた（LVEF の報告なし）。Day 890 から Day 891 まで機械的換気を受け，他の治療は報告されなかった。Day 897 にうっ血性肝障害は回復した。Day 917 に脳血管発作（Grade 3），貧血（Grade 3）及び低フィブリノゲン血症（Grade 2）が認められた。肺補助装置治療，血液濾過，濃厚赤血球輸血，血小板輸血，及び静脈膜酸素化を受けた。アルガトロバン及び FACTOR I（フィブリノーゲン）による治療を受けた。Day 927 に肺炎に対し気管切開及び蘇生処置を受けた。Day 927（ABL001 の最終投与から 40 日後）に COVID-19 肺炎により死亡した。COVID-19 肺炎，COVID-19，うっ血性肝障害，駆出率減少と ABL001 との関連はなしと判断された。

Source: 5.3.5.2-2-X2101 試験-3-1.1.2 項，3-2.1.1 項，Listing 16.2.7-1

5.11.1.3 臨床検査値の評価

本項では，A2301 試験，併合データの順に Day 30 解析の結果を示す。また，肝機能検査値異常は併合解析を行わず，A2301 試験の結果を示す。

A2301 試験

ABL001 群で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（Table 3-1，Table 3-2，5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3 Table 3-1，Table 3-2）。

- 肝機能検査値異常

  ABL001 群で，治験薬投与開始後の最悪値が注目すべき肝機能検査値異常に該当した被験者の割合は，主要解析の結果と同程度であった（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.3-3.5，Table 3-3）。主要解析以降，Hy's law の基準に該当する被験者は，両群ともに，認められなかった。ABL001 群 1 名（AUS/1101001）の治験薬投与開始後の最悪値が，基準値上限 3 倍超の ALT 増加，基準値上限 2 倍超の総ビリルビンにそれぞれ該当した。しかしながら，両検査値異常は，同日の発現ではなく，測定間隔は 506 日間であった。また，これらの検査値異常に関連する有害事象は報告されていない（5.3.5.1-2-A2301 試験-3-4.1.1 項）。

併合データ

併合 A，併合 B のいずれも，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（Table 3-1，Table 3-2，5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3 Table 3-1，Table 3-2）。

5.11.1.4 バイタルサイン

バイタルサインは併合解析を実施していない（1.1.4.3 項）。そのため，本項では，試験ごと（A2301 試験，X2101 試験）に Day 30 解析の結果を示す。

A2301 試験

ABL001 群では体重増加の発現割合が，主要解析と比べて Day 30 解析で 5.1%高かった以外は，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異常の割合は主要解析と Day 30 解析でいずれの項目も同程度であった（Table 4-1，5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.3-4.1）。

X2101 試験

SAF（N＝200）で，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異常の割合は主要解析と Day 30 解析でいずれの項目も同程度であった（Table 4-2，5.3.5.2-2-X2101 試験-Table 14.3-13.1.1）。

5.11.1.5 心電図

心電図は併合解析を実施していない（1.1.4.4 項）。そのため，本項では，試験ごと（A2301 試験，X2101 試験）に Day 30 解析の結果を示す。

A2301 試験の ABL001 群で，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。X2101 試験の SAF（N＝200）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（Table 4-3，Table 4-4，5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.3-5.1，5.3.5.2-2-X2101 試験-Table 14.3-14.1.3）。

5.11.1.6 Adverse drug reaction

ABL001 による有害事象（以下，ADR）の候補を以下の基準で特定した。ADR 候補と ABL001 の関連の有無は，Hill の判定基準及び生物学的妥当性に基づいて医学的に判断した。また，判断結果は ABL001 の併合 B（N＝356）データと整合することを確認した。こうして特定された ADR の発現率を含めた ADR 要約表を 5.3.5.3-7-SCS-Appendix-4-Table 4-7a に，ADR（Grade 3 以上）の初回発現までの期間を 5.3.5.3-7-SCS-Appendix-4-Table 4-11a に提示した。

1. A2301 試験で Week 8 以下，Week 8 超 Week 24 以下，Week 24 超 Week 48 以下の各累積発現割合又は全期間を通じた累積発現割合のいずれかが，ABL001 群でボスチニブ群に比べて 2%以上高かった有害事象（全 Grade 又は Grade 3 以上）
2. A2301 試験で Week 8 以下，Week 8 超 Week 24 以下，Week 24 超 Week 48 以下の間で ABL001 群の累積発現割合が増加（2%以上）した有害事象（全 Grade 又は Grade 3 以上）
3. ボスチニブの添付文書に記載されている副作用
4. Novartis の安全性リスクプロファイルの Case retrieval strategy で ABL001 の core safety topic と定義している事象
5. Designated Medical Events

5.11.2 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（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.1-1.1j）。

主要解析時点でボスチニブ群の日本人 3 名全員がボスチニブの投与を中止していたことから，Day 30 解析の曝露期間の結果は，ABL001 群のみを示す。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（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.3-1.1j，Table 14.3-1.2j）。

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（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.3.1-1j）。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（JPN/2707003）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（5.3.5.1-2-A2301 試験-Listing 16.2.7-1）。

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（5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.3.1-13j）。また，重篤な AESI（PT）は，1 名（JPN/2707003）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 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（5.9.1.4 項，5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.3.1-14j，Listing 16.2.7-1）。

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（5.9.1.5 項，5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.3-3.1j，Table 14.3-3.3j）。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（5.9.1.6 項，5.3.5.1-2-A2301 試験-Table 14.3-5.1j）。

6 市販後データ

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。

7 付録

Table 7-1 ABL001 及びボスチニブの減量，休薬及び再開の基準（A2301 試験）

ABL001 とボスチニブの用量調節 個々の毒性のために 28 日間を超える投与中断が必要となった場合は，当該患者の治験薬投与を中止する必要があることに注意すること		
最悪時の毒性 CTCAE 第 4.03 版のグレード	ABL001	**ボスチニブ**
臨床検査（血液学的検査）TKI 中断及び適切な管理（造血成長因子を含む）にもかかわらず血液毒性（グレード 3 又は 4 の血球減少症）が少なくともグレード 2 に回復することなく 42 日以上持続する場合，患者は投与中止する必要がある。		
好中球減少症（ANC）		
グレード 1 (ANC < LLN～1.5 × 10^9/L)	**推奨**：同じ用量で投与継続	**推奨**：同じ用量で投与継続
グレード 2 (ANC < 1.5～1.0 × 10^9/L)	**推奨**：同じ用量で投与継続	**推奨：**同じ用量で投与継続
グレード 3 (ANC < 1.0～0.5 × 10^9/L)	**必須**：グレード 2 以下に軽快するまで投与中断（CBC を週 2 回実施）。その後： 14 日以内に軽快した場合は，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 14 日を超える場合は，1 レベル減量して投与再開	**必須**：好中球数がグレード 2 以下かつ血小板数がグレード 2 以下に軽快するまで投与中断（CBC を週 2 回実施）。その後： 14 日以内に軽快した場合は，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 14 日を超える場合は，1 レベル減量して投与再開
グレード 4 (ANC < 0.5 × 10^9/L)	**必須**：グレード 2 以下に軽快するまで投与中断（CBC を週 2 回実施）。その後： 14 日以内に軽快した場合は，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 14 日を超える場合は，1 レベル減量して投与再開	**必須**：好中球数がグレード 2 以下かつ血小板数がグレード 2 以下に軽快するまで投与を中断（CBC を週 2 回実施）。その後： 14 日以内に軽快した場合は，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 14 日を超える場合は，1 レベル減量して投与再開
発熱性好中球減少症 (ANC < 1.0 × 10^9/L，38.5 C 以上の発熱)	**必須**：軽快するまで投与中断。その後，1 レベル減量して投与再開	**必須**：軽快するまで投与中断。その後，1 レベル減量して投与再開
血小板減少症		
グレード 1 (PLT < LLN～75 × 10^9/L)	**推奨**：同じ用量で投与継続	**推奨**：同じ用量で投与継続
グレード 2 (PLT < 75～50 × 10^9/L)	**推奨**：同じ用量で投与継続	**推奨**：同じ用量で投与継続
グレード 3 (PLT < 50～25 × 10^9/L)	**必須**：グレード 2 以下に軽快するまで投与中断（CBC を週 2 回実施）。その後： 14 日以内に軽快した場合は，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 14 日を超える場合は，1 レベル減量して投与再開	**必須**：血小板数がグレード 2 以下かつ好中球数がグレード 2 以下に軽快するまで投与中断（CBC を週 2 回実施）。その後： 14 日以内に軽快した場合は，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 14 日を超える場合は，1 レベル減量して投与再開
グレード 4 (PLT < 25 × 10^9/L)	**必須**：グレード 2 以下に軽快するまで投与中断（CBC を週 2 回実施）。その後： 14 日以内に軽快した場合は，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 14 日を超える場合は，1 レベル減量して投与再開	**必須**：血小板数がグレード 2 以下かつ好中球数がグレード 2 以下に軽快するまで投与中断（CBC を週 2 回実施）。その後： 14 日以内に軽快した場合は，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 14 日を超える場合は，1 レベル減量して投与再開
すべての血球減少症の再発	**推奨**：グレード 2 以下に軽快するまで投与中断。その後，同じ用量で投与再開	**推奨**：グレード 2 以下に軽快するまで投与中断。その後，さらに 1 レベル減量して投与再開
非血液学的副作用（個々の項で別途規定されている場合を除く）		
グレード 1	**推奨**：同じ用量で投与継続	**推奨**：同じ用量で投与継続

ABL001 とボスチニブの用量調節 個々の毒性のために 28 日間を超える投与中断が必要となった場合は，当該患者の治験薬投与を中止する必要があることに注意すること		
最悪時の毒性 CTCAE 第 4.03 版のグレード	ABL001	**ボスチニブ**
グレード 2	**推奨**：グレード 1 以下に軽快するまで投与中断。その後，同じ用量で投与再開	**推奨**：同じ用量で投与継続
グレード 3	**必須**：グレード 1 以下に軽快するまで投与中断。その後，1 レベル減量して投与再開	**必須**：グレード 1 以下に軽快するまで投与中断。その後，1 レベル減量して投与再開。臨床的に適切であれば，ベースラインの用量レベル（500 mg）への再増量を検討
グレード 4	**必須**：治験薬を投与中止	**必須**：グレード 1 以下に軽快するまで投与中断。その後，1 レベル減量して投与再開。臨床的に適切であれば，ベースラインの用量レベル（500 mg）への再増量を検討
臨床検査（腎臓）		
血清クレアチニン		
グレード 1 (> ULN～1.5 × ULN)	**推奨**：同じ用量で投与継続	**推奨**：同じ用量で投与継続
グレード 2 (> 1.5～3.0 × ULN)	**推奨**：グレード 1 以下又はベースラインのレベルに軽快するまで投与中断。その後，同じ用量で投与再開	**推奨**：グレード 1 以下又はベースラインのレベルに軽快するまで投与中断。その後，同じ用量で投与再開
グレード 3 (> 3.0～6.0 × ULN)	**必須**：治験薬を投与中止	**必須**：治験薬を投与中止
グレード 4 (> 6.0 × ULN)	**必須**：治験薬を投与中止	**必須**：治験薬を投与中止
臨床検査（肝臓）		
総ビリルビンの単独での上昇		
> ULN～1.5 × ULN	**推奨**：同じ用量で投与継続	**推奨**：同じ用量で投与継続
> 1.5～3.0 × ULN	**推奨**：投与を中断し，ULN の 1.5 倍以下に軽快するまで LFT[b] のモニタリングを週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施。その後： 14 日以内に軽快した場合は，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 14 日を超える場合は，1 レベル減量して投与再開	**推奨**：投与を中断し，ULN の 1.5 倍以下に軽快するまで LFT[b] のモニタリングを週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施。その後： 14 日以内に軽快した場合は，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 14 日を超える場合は，1 レベル減量して投与再開
> 3.0～10.0 × ULN*	**必須**：投与を中断し，ULN の 1.5 倍以下に軽快するまで LFT[b] のモニタリングを週 1 回（臨床的に必要な場合はそれ以上の頻度で）実施。その後： 14 日以内に軽快した場合は，1 レベル減量して投与再開 軽快までの期間が 14 日を超える場合は，治験薬を投与中止。総ビリルビンがベースラインのレベルに軽快するか，4 週間を超えて安定した値を示すまで，当該患者のモニタリング（LFT[b] を含む）を週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施	**必須**：投与を中断し，ULN の 1.5 倍以下に軽快するまで LFT[b] のモニタリングを週 1 回（臨床的に必要な場合はそれ以上の頻度で）実施。その後： 14 日以内に軽快した場合は，1 レベル減量して投与再開 軽快までの期間が 14 日を超える場合は，治験薬を投与中止。総ビリルビンがベースラインのレベルに軽快するか，4 週間を超えて安定した値を示すまで，当該患者のモニタリング（LFT[b] を含む）を週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施
> 10.0 × ULN*	**必須**：治験薬投与を中止し，総ビリルビンがベースラインのレベルに軽快するか，4 週間を超えて安定した値を示すまで，当該患者のモニタリング（LFT[b] を含む）を週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施	**必須**：治験薬投与を中止し，総ビリルビンがベースラインのレベルに軽快するか，4 週間を超えて安定した値を示すまで，当該患者のモニタリング（LFT[b] を含む）を週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施

ABL001 とボスチニブの用量調節

個々の毒性のために 28 日間を超える投与中断が必要となった場合は，当該患者の治験薬投与を中止する必要があることに注意すること

最悪時の毒性 CTCAE 第 4.03 版のグレード	ABL001	ボスチニブ
AST 又は ALT の単独での上昇		
> ULN～3.0 × ULN	**推奨**：同じ用量で投与継続	**推奨**：同じ用量で投与継続
> 3.0～5.0 × ULN	**推奨**：同じ用量で投与継続。可能な限り早期（当該異常を知ってから 48～72 時間以内が望ましい）に LFT[b] を再度実施。再検査で異常が確認された場合は，ULN の 3.0 倍以下に軽快するまで，LFT[b] のモニタリングを週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施	**推奨**：同じ用量で投与継続。可能な限り早期（当該異常を知ってから 48～72 時間以内が望ましい）に LFT[b] を再度実施。再検査で異常が確認された場合は，ULN の 3.0 倍以下に軽快するまで，LFT[b] のモニタリングを週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施
> 5.0～10.0 × ULN	**必須**：投与中断。可能な限り早期（当該異常を知ってから 48～72 時間以内が望ましい）に LFT[b] を再度実施。ULN の 3.0 倍以下に軽快するまで，LFT[b] のモニタリングを週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施。その後： 14 日以内に軽快した場合は，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 14 日を超える場合は，1 レベル減量して投与再開	**必須**：投与中断。可能な限り早期（当該異常を知ってから 48～72 時間以内が望ましい）に LFT[b] を再度実施。ULN の 2.5 倍以下に軽快するまで，LFT[b] のモニタリングを週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施。その後： **推奨**：28 日以内に軽快した場合は，1 レベル減量して投与再開 **推奨**：軽快までの期間が 28 日を超える場合は，治験薬投与を中止
> 10.0～20.0 × ULN	**必須**：投与中断。可能な限り早期（当該異常を知ってから 48～72 時間以内が望ましい）に LFT[b] を再度実施。ベースラインのレベル以下に軽快するまで，LFT[b] のモニタリングを週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施。その後，1 レベル減量して投与再開	**必須**：投与中断。可能な限り早期（当該異常を知ってから 48～72 時間以内が望ましい）に LFT[b] を再度実施。ULN の 2.5 倍以下に軽快するまで，LFT[b] のモニタリングを週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施。その後： **推奨**：28 日以内に軽快した場合は，1 レベル減量して投与再開 **推奨**：軽快までの期間が 28 日を超える場合は，治験薬投与を中止
> 20.0 × ULN	**必須**：投与中断。可能な限り早期（当該異常を知ってから 48～72 時間以内が望ましい）に LFT[b] を再度実施。ULN の 3 倍以下（ベースライン値が > 3.0～5.0 × ULN であった患者については ULN の 5 倍以下）に軽快するまで，LFT[b] のモニタリングを週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施。その後，1 レベル減量して投与再開。減量は 1 回のみとし，ULN の 5 倍を超える値が再発した場合は治験薬投与を中止	**必須**：投与中断。可能な限り早期（当該異常を知ってから 48～72 時間以内が望ましい）に LFT[b] を再度実施。ULN の 2.5 倍以下に軽快するまで，LFT[b] のモニタリングを週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施。その後： **推奨**：28 日以内に軽快した場合は，1 レベル減量して投与再開 **推奨**：軽快までの期間が 28 日を超える場合は，治験薬投与を中止

ABL001 とボスチニブの用量調節 個々の毒性のために 28 日間を超える投与中断が必要となった場合は，当該患者の治験薬投与を中止する必要があることに注意すること		
最悪時の毒性 CTCAE 第 4.03 版のグレード	ABL001	**ボスチニブ**
AST 又は ALT と総ビリルビンの同時[c]上昇		
ALT 及び AST 及び総ビリルビンのベースライン値が正常な患者の場合： AST 又は ALT > 3.0 × ULN かつ総ビリルビン > 2.0 × ULN で，胆汁うっ滞[d]の証拠がない ベースライン時に AST 又は ALT 又は総ビリルビン値の上昇が認められた患者の場合： ［AST 又は ALT > 2 × ベースライン値かつ > 3.0 × ULN］	**必須**：治験薬を投与中止 可能な限り早期（当該異常を知ってから 48 時間以内が望ましい）に LFT[b]を再度実施。その後，AST，ALT 又はビリルビンがベースラインのレベルに軽快するか，4 週間を超えて安定した値を示すまで，LFT[b]のモニタリングを週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施。該当する場合，追加の追跡調査については治験実施計画書第 6.3.3.1 項を参照	**必須**：治験薬を投与中止 可能な限り早期（当該異常を知ってから 48 時間以内が望ましい）に LFT[b]を再度実施。その後，AST，ALT 又はビリルビンがベースラインのレベルに軽快するか，4 週間を超えて安定した値を示すまで，LFT[b]のモニタリングを週 1 回又はそれ以上の頻度（臨床的に必要な場合）で実施。該当する場合，追加の追跡調査については治験実施計画書第 6.3.3.1 項を参照
臨床検査（代謝）		
無症候性のアミラーゼ又はリパーゼ上昇		
グレード 1 (> ULN～1.5 × ULN)	**推奨**：同じ用量で投与継続。週 2 回測定	**推奨**：同じ用量で投与継続。週 2 回測定
グレード 2 (> 1.5～2.0 × ULN)	**推奨**：同じ用量で投与継続。週 2 回測定	**推奨**：同じ用量で投与継続。週 2 回測定
グレード 3 (> 2.0～5.0 × ULN)	**必須**：グレード 1 以下又はベースラインのレベルに軽快するまで投与中断。その後： 7 日以内に軽快した場合は，1 レベル減量して投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合は，投与を中止して適切な画像検査（MRI，CT スキャン又は超音波検査）を実施	**必須**：グレード 1 以下又はベースラインのレベルに軽快するまで投与中断。その後： 7 日以内に軽快した場合は，1 レベル減量して投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合は，投与を中止して適切な画像検査（MRI，CT スキャン又は超音波検査）を実施
グレード 4 (> 5.0 × ULN)	**必須**：治験薬投与を中止して適切な画像検査（MRI，CT スキャン又は超音波検査）を実施	**必須**：治験薬投与を中止して適切な画像検査（MRI，CT スキャン又は超音波検査）を実施
血管障害		
高血圧		
グレード 3	**必須**：グレード 1 以下に軽快するまで投与中断。その後，1 レベル減量して投与再開	**必須**：グレード 1 以下に軽快するまで投与中断。その後，1 レベル減量して投与再開
グレード 4	**必須**：治験薬を投与中止	**必須**：治験薬を投与中止
胃腸障害		
膵炎		
グレード 2 (CTCAE 第 4.03 版に基づく膵炎の画像所見。酵素の増加については無症候性のアミラーゼ又はリパーゼ上昇に関する表を参照)	**必須**：無症候性の画像所見のみの膵炎の場合は，画像所見が回復するまで投与中断。投与中断期間が 21 日以下の場合は，1 レベル減量して投与を再開し，投与中断期間が 21 日を超える場合は，投与を中止して適切な画像検査（MRI，CT スキャン又は超音波検査）によりモニタリングを継続	**必須**：無症候性の画像所見のみの膵炎の場合は，画像所見が回復するまで投与を中断。投与中断期間が 21 日以下の場合は，1 レベル減量して投与を再開し，投与中断期間が 21 日を超える場合は投与を中止して適切な画像検査（MRI，CT スキャン又は超音波検査）によりモニタリングを継続

ABL001 とボスチニブの用量調節 個々の毒性のために 28 日間を超える投与中断が必要となった場合は，当該患者の治験薬投与を中止する必要があることに注意すること		
最悪時の毒性 CTCAE 第 4.03 版のグレード	ABL001	**ボスチニブ**
グレード 3 以上	**必須**：治験薬投与を中止して適切な画像検査（MRI，CT スキャン又は超音波検査）を実施	**必須**：治験薬投与を中止して適切な画像検査（MRI，CT スキャン又は超音波検査）を実施
下痢***		
グレード 1	**推奨**：同じ用量で投与を継続するが，止瀉薬の投与を開始	**推奨**：同じ用量で投与を継続するが，止瀉薬の投与を開始
グレード 2	**推奨**：グレード 1 以下に軽快するまで投与中断。その後，同じ用量で投与再開 グレード 2 以上の下痢が再発した場合は，グレード 1 以下に軽快するまで投与中断。その後，1 レベル減量して投与再開	**推奨**：グレード 1 以下に軽快するまで投与中断。その後，同じ用量で投与再開 グレード 2 以上の下痢が再発した場合は，グレード 1 以下に軽快するまで投与中断。その後，1 レベル減量して投与再開
グレード 3	**推奨**：治験薬を投与中止	**必須**：グレード 1 以下に軽快するまで投与中断 **推奨**：1 レベル減量してボスチニブを投与再開してもよい
グレード 4	**必須**：治験薬を投与中止	**必須**：グレード 1 以下に軽快するまで投与中断 **推奨**：1 レベル減量してボスチニブを投与再開してもよい
皮膚及び皮下組織障害		
発疹／光線過敏症		
グレード 1	**推奨**：同じ用量で投与継続。皮膚毒性に対する適切な治療の開始を検討（抗ヒスタミン薬，コルチコステロイド外用剤，低用量の全身性コルチコステロイド等）	**推奨**：同じ用量で投与継続。皮膚毒性に対する適切な治療の開始を検討（抗ヒスタミン薬，コルチコステロイド外用剤，低用量の全身性コルチコステロイド等）
グレード 2	**推奨**：同じ用量で投与を継続するが，皮膚毒性に対する適切な治療を開始又は増量（抗ヒスタミン薬，コルチコステロイド外用剤，低用量の全身性コルチコステロイド等）	**推奨**：同じ用量で投与を継続するが，皮膚毒性に対する適切な治療を開始又は増量（抗ヒスタミン薬，コルチコステロイド外用剤，低用量の全身性コルチコステロイド等）
皮膚毒性治療にもかかわらず持続するグレード 3	**推奨**：グレード 1 以下に軽快するまで投与中断。その後： 7 日以内に軽快した場合は，1 レベル減量して投与再開 （皮膚毒性に対する適切な治療にもかかわらず）軽快までの期間が 7 日を超える場合は，治験薬を投与中止	**推奨**：グレード 1 以下に軽快するまで投与中断。その後： 7 日以内に軽快した場合は，1 レベル減量して投与再開 （皮膚毒性に対する適切な治療にもかかわらず）軽快までの期間が 7 日を超える場合は，治験薬を投与中止
皮膚毒性治療にもかかわらず持続するグレード 4	**必須**：治験薬を投与中止	**必須**：治験薬を投与中止
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労／無力症		
グレード 1 又は 2	**推奨**：同じ用量で投与継続	**推奨**：同じ用量で投与継続
グレード 3	**推奨**：グレード 1 以下に軽快するまで投与中断。その後： 7 日以内に軽快した場合は，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合は，1 レベル減量して投与再開	**推奨**：グレード 1 以下に軽快するまで投与中断。その後： 7 日以内に軽快した場合は，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合は，1 レベル減量して投与再開

すべての用量調節は，それまでに認められた最悪時の毒性に基づいて行う。

[a] 有害事象共通用語規準（CTCAE 第 4.03 版）

[b] コア LFT は，ALT，AST，総ビリルビン［総ビリルビンが ULN の 2.0 倍を超える場合は分画測定（直接及び間接ビリルビ

ン）］及びアルカリホスファターゼ［アルカリホスファターゼが ULN の 2.0 倍を超える場合は分画測定（アイソザイムの定量）］からなる。
[c] 「同時」は，総ビリルビンの規定した閾値への上昇と ALT/AST の規定した閾値への上昇が同時に生じた場合と定義する。AST 又は ALT と総ビリルビンの同時上昇が規定した閾値を満たさない場合は，総ビリルビンの単独上昇及び AST/ALT の単独上昇の指示に従い，上昇の程度に基づいた保守的な措置を講じる（例：1 つの項目で投与中断が必要で，もう 1 つの項目で投与中止が必要な場合は投与を中止する）。すべての上昇が投与再開可能な規定の閾値に軽快した後，同じ用量又は 1 段階減量した用量（減量の基準を満たす場合）で投与を再開する
[d] 「胆汁うっ滞」は，骨転移がない被験者では ALP 上昇（> 2 × ULN かつ R 値 < 2）と定義し，骨転移のある被験者では肝分画 ALP の上昇と定義する。
注：R 値は，ALT 及び ALP の ULN に対する倍数を用いて，ALT を ALP で割ることにより算出する。R 値は，ALT 又は ALP 上昇の相対的なパターンが胆汁うっ滞性肝損傷（R ≤ 2）によるものなのか，肝細胞性肝損傷（R ≥ 5）によるものなのか，又はその混合型（2 < R < 5）によるものなのかを表す。
* 注：ULN の 3.0 倍を超える総ビリルビンが，間接（非抱合）ビリルビンのみによるもので，各実施医療機関のガイドライン（末梢血塗末標本の検討及びハプトグロビン測定等）に従って溶血が原因でないことが確認されている場合には，治験責任（分担）医師の判断で 1 レベル減量して投与を継続してもよい。
** 注：グレード 3 以上のアミラーゼ又はリパーゼ上昇が最初に発現してから 1 週間以内に，膵臓，肝臓及び胆嚢を CT スキャン又は他の画像検査により評価する。減量後に無症候性のグレード 2 のリパーゼ又はアミラーゼ上昇が再度生じた場合は投与を中止する。
*** 注：腹部痙攣，軟便又は明らかな下痢の徴候が最初に認められた時点で止瀉薬を投与することが推奨される。

Table 7-2 ABL001 の用量調節の基準（X2101 試験）

毒性	フォローアップ評価
血液学的検査（CML-BP 及び CML-AP）	絶対好中球数（ANC）が 500～1000/mm³ 又は血小板数が 25～50K の場合，同用量で投与を継続し，全血球計算値を週 2 回以上確認する。 ANC が 500/mm³ 未満の状態が 5 日間を超えて持続する場合，又は血小板数が 25K 未満となった場合，若しくは発熱性好中球減少症が発現した場合は，投与を一時中断する。投与延期が≤ 21 日の場合，1 用量レベル減量して投与を再開する。投与延期が > 21 日の場合，投与を中止する。
腎	グレード 3 以上の腎機能不全の場合，クレアチニンがグレード 1 又はベースライン値に回復するまで投与を一時中断する。投与延期が ≤ 21 日の場合，減量して投与を再開する。投与延期が > 21 日の場合，投与を中止する。
肝	総ビリルビン又は AST/ALT が CTCAE グレード 2 の場合，投与を継続するが，少なくとも週 1 回検査を行う。 総ビリルビン又は AST/ALT が CTCAE グレード 3 以上の場合，グレード 1 以下又はベースライン値に回復するまで投与を一時中断する。投与延期が ≤ 21 日の場合，減量して投与を再開する。投与延期が > 21 日の場合，投与を中止する。
膵臓	CTCAE グレード 1 又は 2 の血清リパーゼ又はアミラーゼの無症候性上昇が認められた場合，投与を継続するが，少なくとも週 2 回検査を行う。 CTCAE グレード 3 又は 4 の血清リパーゼの無症候性増加（ULN の > 2 倍）若しくは放射線学的検査から示された無症候性膵炎（グレード 2 の膵炎）の場合，グレード 1 以下又はベースライン値に回復するまで投与を一時中断する。投与延期が ≤ 21 日の場合，減量して投与を再開する。投与延期が > 21 日の場合は投与を中止し，適切な画像検査を実施する（MRI 又は超音波検査）。 症候性膵炎の場合，回復するまで投与を一時中断する。投与延期が ≤ 21 日の場合，減量して投与を再開する。投与延期が > 21 日の場合，投与を中止する。 グレード 3 以上の膵炎では，投与を中止する。
その他すべての毒性	CTCAE グレード 3 以上の場合（7 日以内の是正が可能であり，治験責任医師が臨床的に重要とみなさないものは除く），グレード 1 以下又はベースライン値に回復するまで投与を一時中断する。投与延期が ≤ 21 日の場合，減量して投与を再開する。投与延期が > 21 日の場合，投与を中止する。

*注：ニロチニブ，イマチニブ又はダサチニブに関連する毒性の管理はそれぞれの添付文書に従うこと。関連毒性が認められた場合，ニロチニブ，イマチニブ又はダサチニブの用量レベルは，それぞれ治験実施計画書 表 6-4，表 6-5 又は表 6-6 に従って変更すること。

Table 7-3 有害事象の概要：主要解析と Day 30 解析の比較（A2301 試験，SAF）

	主要解析				Day 30 解析			
	ABL001 40 mg BID N=156		Bosutinib 500 mg QD N=76		ABL001 40 mg BID N=156		Bosutinib 500 mg QD N=76	
Category	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Adverse events	140 (89.7)	79 (50.6)	73 (96.1)	46 (60.5)	142 (91.0)	85 (54.5)	74 (97.4)	51 (67.1)
Treatment-related	99 (63.5)	46 (29.5)	67 (88.2)	38 (50.0)	103 (66.0)	50 (32.1)	68 (89.5)	40 (52.6)
SAEs	21 (13.5)	16 (10.3)	14 (18.4)	12 (15.8)	24 (15.4)	19 (12.2)	18 (23.7)	16 (21.1)
Treatment-related	4 (2.6)	3 (1.9)	7 (9.2)	5 (6.6)	5 (3.2)	4 (2.6)	9 (11.8)	7 (9.2)
Fatal SAEs	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
Treatment-related	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
AEs leading to discontinuation	9 (5.8)	8 (5.1)	16 (21.1)	12 (15.8)	11 (7.1)	10 (6.4)	19 (25.0)	14 (18.4)
Treatment-related	7 (4.5)	6 (3.8)	14 (18.4)	10 (13.2)	8 (5.1)	7 (4.5)	16 (21.1)	11 (14.5)

Source: 5.3.5.3-3-SCS-Appendix-1-Table 2-1，5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Table 2-1

Table 7-4 有害事象の概要：主要解析と Day 30 解析の比較（併合データ，SAF）

	主要解析				Day 30 解析			
	ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187		ABL001 All Patients：併合 B N=356		ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187		ABL001 All Patients：併合 B N=356	
Category	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Adverse events	171 (91.4)	103 (55.1)	340 (95.5)	214 (60.1)	173 (92.5)	109 (58.3)	342 (96.1)	222 (62.4)
Treatment-related	127 (67.9)	62 (33.2)	275 (77.2)	135 (37.9)	131 (70.1)	66 (35.3)	279 (78.4)	145 (40.7)
SAEs	32 (17.1)	24 (12.8)	100 (28.1)	75 (21.1)	35 (18.7)	27 (14.4)	108 (30.3)	83 (23.3)
Treatment-related	5 (2.7)	3 (1.6)	22 (6.2)	16 (4.5)	6 (3.2)	4 (2.1)	26 (7.3)	20 (5.6)
Fatal SAEs	2 (1.1)	2 (1.1)	6 (1.7)	6 (1.7)	2 (1.1)	2 (1.1)	8 (2.2)	8 (2.2)
Treatment-related	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation	12 (6.4)	10 (5.3)	29 (8.1)	23 (6.5)	14 (7.5)	12 (6.4)	34 (9.6)	28 (7.9)
Treatment-related	10 (5.3)	8 (4.3)	19 (5.3)	15 (4.2)	11 (5.9)	9 (4.8)	21 (5.9)	17 (4.8)

Source: 5.3.5.3-1-SCS-Appendix-1-Table 2-1，5.3.5.3-4-SCS-Appendix-3-Table 2-1

Table 7-5 注目すべき有害事象の要約：Day 30 解析（A2301 試験，併合データ，SAF）

	Study A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD N=76		ABL001 40 mg BID N=156		ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A N=187		ABL001 All Patients：併合 B N=356	
Safety topic	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
消化管毒性	60 (78.9)	9 (11.8)	51 (32.7)	4 (2.6)	72 (38.5)	5 (2.7)	175 (49.2)	17 (4.8)
骨髄抑制 [a)]	28 (36.8)	18 (23.7)	59 (37.8)	42 (26.9)	71 (38.0)	49 (26.2)	128 (36.0)	87 (24.4)

	Study A2301				Safety Pool			
	Bosutinib 500 mg QD		ABL001 40 mg BID		ABL001 40 mg BID (CP)：併合 A		ABL001 All Patients：併合 B	
	N=76		N=156		N=187		N=356	
Safety topic	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
骨髄抑制 (血小板減少症)	15 (19.7)	7 (9.2)	46 (29.5)	35 (22.4)	55 (29.4)	40 (21.4)	98 (27.5)	66 (18.5)
骨髄抑制 (白血球減少症)	17 (22.4)	11 (14.5)	36 (23.1)	29 (18.6)	41 (21.9)	34 (18.2)	72 (20.2)	58 (16.3)
骨髄抑制 (赤血球減少症)	7 (9.2)	3 (3.9)	15 (9.6)	2 (1.3)	21 (11.2)	6 (3.2)	45 (12.6)	19 (5.3)
骨髄抑制 (2 系統以上の血球減少症)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
過敏症	26 (34.2)	7 (9.2)	30 (19.2)	1 (0.6)	42 (22.5)	2 (1.1)	109 (30.6)	6 (1.7)
膵毒性	7 (9.2)	4 (5.3)	13 (8.3)	6 (3.8)	30 (16.0)	16 (8.6)	80 (22.5)	48 (13.5)
膵毒性（臨床イベント）	0	0	0	0	3 (1.6)	1 (0.5)	9 (2.5)	4 (1.1)
肝毒性	24 (31.6)	13 (17.1)	14 (9.0)	3 (1.9)	21 (11.2)	4 (2.1)	67 (18.8)	17 (4.8)
肝毒性（臨床イベント）	0	0	0	0	1 (0.5)	0	4 (1.1)	1 (0.3)
浮腫及び体液貯留	7 (9.2)	3 (3.9)	13 (8.3)	0	20 (10.7)	1 (0.5)	56 (15.7)	8 (2.2)
出血	8 (10.5)	1 (1.3)	18 (11.5)	3 (1.9)	25 (13.4)	4 (2.1)	57 (16.0)	9 (2.5)
虚血性心疾患及び虚血性中枢神経系障害	4 (5.3)	2 (2.6)	9 (5.8)	5 (3.2)	9 (4.8)	5 (2.7)	36 (10.1)	16 (4.5)
虚血性心疾患	4 (5.3)	2 (2.6)	7 (4.5)	3 (1.9)	7 (3.7)	3 (1.6)	26 (7.3)	11 (3.1)
虚血性中枢神経系障害	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	12 (3.4)	5 (1.4)
光毒性	0	0	0	0	2 (1.1)	0	12 (3.4)	0
QT 延長	1 (1.3)	0	6 (3.8)	3 (1.9)	7 (3.7)	3 (1.6)	14 (3.9)	7 (2.0)
心不全（臨床イベント）	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.1)	3 (1.6)	10 (2.8)	8 (2.2)
生殖毒性	1 (1.3)	0	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (1.6)	2 (1.1)	3 (0.8)	2 (0.6)
B 型肝炎ウイルス再活性化	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0

Source: 5.3.5.3-4-SCS-Appendix 3-Table 2-8

a) 骨髄抑制には，血小板減少症，白血球減少症，赤血球減少症，2 系統以上の血球減少症が含まれる。

2.7.5 参考文献

目次

目　次 2
1　2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2　2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3　2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 4
4　2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 5

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

Davies B and Morris T (1993) Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharma Res; 10(7):1093-5. (available upon request)

D´Cunha R, Bae S, Murry DJ, et al. (2016) TKI combination therapy: strategy to enhance dasatinib uptake by inhibiting Pgp- and BCRP-mediated efflux. Biopharm Drug Dispos; 37:397-408. (available upon request)

Devineni D, Vaccaro N, Murphy J, et al. (2015) Effects of rifampin, cyclosporine A, and probenecid on the pharmacokinetic profile of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in healthy participants. Int J Clin Pharmacol Ther; 53:115-28. (available upon request)

Fahmi OA, Maurer TS, Kish M, et al. (2008) A combined model for predicting CYP3A4 clinical net drug-drug interaction based on CYP3A4 inhibition, inactivation, and induction determined in vitro. Drug Metab Dispos; 36:1698-708. (available upon request)

Fassoni AC, Baldow C, Roeder I, et al. (2018) Reduced tyrosine kinase inhibitor dose is predicted to be as effective as standard dose in chronic myeloid leukemia: a simulation study based on phase III trial data. Haematologica; 103:1825-34. (available upon request)

Filppula AM, Neuvonen M, Laitila J, et al. (2013) Autoinhibition of CYP3A4 leads to important role of CYP2C8 in imatinib metabolism: variability in CYP2C8 activity may alter plasma concentrations and response. Drug Metab Dispos; 41:50-9. (available upon request)

Fromm MF, Eckhardt K, Li S, et al. (1997) Loss of analgesic effect of morphine due to coadministration of rifampin. Pain; 72:261-7. (available upon request)

Gallicano KD, Sahai J, Shukla VK, et al. (1999) Induction of zidovudine glucuronidation and amination pathways by rifampicin in HIV-infected patients. Br J Clin Pharmacol; 48:168-79. (available upon request)

Hu DG, Mackenzie PI, Lu L, et al. (2015) Induction of human UDP-Glucuronosyltransferase 2B7 gene expression by cytotoxic anticancer drugs in liver cancer HepG2 cells. Drug Metab Dispos; 43:660-8. (available upon request)

Mead AJ (2018) Single cell genomics in chronic myeloid leukemia. Chronic myeloid leukemia – Section I. Hemasphere; 2:54-5. (available upon request)

Nolin TD, Naud J, Leblond FA, et al. (2008) Emerging evidence of the impact of kidney disease on drug metabolism and transport. Clin Pharmacol Ther; 83:898-903. (available upon request)

Stingl JC, Bartels H, Viviani R, et al. (2014) Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. Pharmacol Ther; 141:92-116. (available upon request)

Tran P, Hanna I, Eggimann FK, et al. (2020) Disposition of asciminib, a potent BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor, in healthy male subjects. Xenobiotica; 50(2):160-79. (available upon request)

Yang J, Jamei M, Yeo KR, et al. (2007) Prediction of intestinal first-pass drug metabolism. Curr Drug Metab; 8:676-84. (available upon request)

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[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.

Branford S and Hughes T (2006) Diagnosis and monitoring of chronic myeloid leukemia by qualitative and quantitative RT-PCR. Methods Mol Med; 125:69-92. (available upon request)

Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim DW, et al. (2014) Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. Am J Hematol; 89(7):732-42. (available upon request)

García-Gutiérrez V, Martinez-Trillos A, Lopez Lorenzo JL, et al. (2015) Bosutinib shows low cross intolerance, in chronic myeloid leukemia patients treated in fourth line. Results of the Spanish compassionate use program. Am J Hematol; 90(5):429-33. (available upon request)

[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.

[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.

NCCN (2018) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Chronic Myeloid Leukemia. v4. 2018-January 24, 2018. (available upon request)

[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.

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)

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

Chen CA, Crutcher E, Gill H, et al. (2020) The expanding clinical phenotype of germline ABL1-associated congenital heart defects and skeletal malformations syndrome. Hum Mutat; 41:1738-44. (available upon request)

Li B, Boast S, de los Santos K, et al. (2000) Mice deficient in Abl are osteoporotic and have defects in osteoblast maturation. Nat Genet; 24(3):304-8. (available upon request)

Schwartzberg PL, Stall AM, Hardin JD, et al. (1991) Mice homozygous for the ablm1 mutation show poor viability and depletion of selected B and T cell populations. Cell; 65(7):1165-75. (available upon request)

Wang X, Charng WL, Chen CA, et al. (2017) Germline mutations in ABL1 cause an autosomal dominant syndrome characterized by congenital heart defects and skeletal malformations. Nat Genet; 49(4):613-7. (available upon request)