2.7.6 個々の試験のまとめ

目　次

目　次 2
略号一覧 3
1 生物薬剤学試験 7
1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験 7
1.1.1 E2101 試験（評価資料） 7
1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 14
1.2.1 A2101 試験（参考資料） 14
1.2.2 A2104 試験（参考資料） 20
2 臨床薬物動態（PK）試験 24
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 24
2.1.1 A2102 試験（評価資料） 24
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験 33
2.3 内因性要因を検討した PK 試験 33
2.3.1 A2103 試験（評価資料） 33
2.3.2 A2105 試験（評価資料） 38
2.4 外因性要因を検討した PK 試験 43
2.4.1 A1101 試験（評価資料） 43
2.4.2 A2106 試験（評価資料） 48
2.4.3 A2107 試験（評価資料） 54
3 臨床薬力学（PD）試験 60
3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 60
3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験 60
4 有効性及び安全性試験 61
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 61
4.1.1 A2301 試験（評価資料） 61
4.2 非対照試験 74
4.2.1 X2101 試験（評価資料） 74

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 生物薬剤学試験

1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験

1.1.1 E2101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.1.1-1-E2101 試験

試験の標題

A Phase I, single center, two-group, open-label study to evaluate the effects of imatinib and food on the pharmacokinetics of ABL001 in healthy volunteers

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- Study group 1（DDI）：健康被験者を対象として，低脂肪食摂取条件下で ABL001 を 40 mg 単回投与したときの PK に対し，イマチニブ 400 mg を QD で反復投与したときの定常状態が及ぼす影響を評価する。
- Study group 2（食事の影響）：健康被験者を対象として，さまざまな食事条件下で ABL001 を単回投与し，経口 BA に対する食事の影響を評価する。

副次目的

- Study group 1（DDI）：健康被験者を対象として，低脂肪食摂取下でイマチニブ 400 mg と併用投与した場合の ABL001 の安全性及び忍容性を評価する。
- Study group 1（DDI）：健康被験者を対象として，低脂肪食摂取下でイマチニブ 400 mg QD 反復投与を ABL001 単回投与と併用投与したときの定常状態におけるイマチニブの PK を評価する。
- Study group 2（食事の影響）：健康被験者を対象として，さまざまな食事条件下で，ABL001 を単回経口投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，第 I 相，単施設，非盲検，2-group デザインであり，スクリーニング期間（Day −22～Day −2），ベースライン期間（Day −1），投与期間，EOT 来院，及び 30 日間の安全性追跡調査期間（電話）から構成された。

- Study group 1（DDI）

Study group 1 は単順序試験であり，最長 21 日間のスクリーニング期間，ベースライン期間（Day −1），及び 13 日間の投与期間（Day 1～Day 13）から構成された。

Study group 1 に組み入れられた最初の 3 名は，EOT 来院後さらに 3 日間の安全性追跡調査期間を設け，最初の 3 名に安全性所見が認められなかった場合は，残りの 20 名の組入れを継続することとした。治験実施計画書で規定された基準に該当する安全性所見が 3 名中 1 名に認められた場合は，さらに 3 名を組み入れ，本試験への組入れを継続する前に最低 17 日間観察する予定とした。

- Study group 2（食事の影響）

Study group 2 は，最長 21 日間のスクリーニング期間，3 つのベースライン期間（各投与期間の前 1 日），及び 3 つの投与期間（各投与期間の投与日から 7 日間の休薬期間を設ける）からなるクロスオーバー及びランダム化試験であった。各被験者の試験期間（Period 1 のベースラインから EOT まで）は 19 日間であり，スクリーニング期間は Period 1 の前に最長 21 日間，最終投与後の追加の安全性追跡調査期間は 30 日間であった。

被験者は 6 つの Treatment sequence のいずれかに約 4 名ずつランダムに割り付けられ，前投与期間の投与日から次の投与期間のベースライン日まで 7 日間の休薬期間を挟んで 3 つの投与期間における投与を受けた。EOT 評価は治験薬の最終投与の 3 日後に実施した。最終投与の 30 日後に安全性の追跡調査のため電話連絡を行った。

Figure 1-1　　試験デザイン（E2101 試験）

Study flow for Study group 1

	Day (D)															
D-22 to D-2 (screening)	D-1 (BSL)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13 (end of treatment)	D17 Safety visit (3 first subjects)	D42 (safety follow-up call)
Asciminib dose		X*								X*						
Imatinib dose						X	X	X	X	X*	X	X	X			
PK sampling			PK (asciminib)									PK (asciminib)				
		x	x	x	x	x				x	x	x	x	x		
												PK (Imatinib)				
										x	x		x	x		

*Dose administration with a low-fat meal.
BSL: baseline; PK: Pharmacokinetics

Study flow for Study group 2

Screening	Period 1			Period 2			Period 3			Safety follow-up phone call
Day -22 to -2	BL1 (Day -1)	Dose (Day 1)	Washout (Days 2-6)	BL2 (Day 7)	Dose (Day 8)	Washout (Days 9-13)	BL3 (Day 14)	Dose (Day 15)	EOT (Day 18)	Day 45
Sequence 1		A			B			C		
Sequence 2		B			C			A		
Sequence 3		C			A			B		
Sequence 4		C			B			A		
Sequence 5		A			C			B		
Sequence 6		B			A			C		

Source：5.3.1.1-1-E2101 試験-Table 9-1, 9-2

Abbreviations: BL1, BL2, BL3=Baseline 1,2,3; EOT=End of treatment

PK sampling during Days 1-4, Days 8-11, Days 15-18.

Treatment A: Single dose of 40 mg ABL001 under fasting conditions.

Treatment B: Single dose of 40 mg ABL001 with an FDA low-fat meal.

Treatment C: Single dose of 40 mg ABL001 with an FDA high-fat meal.

目標被験者数

Study group 1 及び Study group 2 にそれぞれ評価可能被験者数として少なくとも 18 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 18～55 歳の男女（閉経後又は妊娠の可能性のない女性）。
- 病歴，身体検査，バイタルサイン，及び心電図（ECG）から臨床的に問題となる所見がないと判断され，健康状態が良好な者。

主な除外基準

- 治験薬投与 14 日前から EOT まで，グレープフルーツ，グレープフルーツ雑種，セビリアオレンジ，ブンタン，ザクロ，クランベリー，及びスターフルーツ，並びにそれらのジュースの摂取を避ける意思のない者。
- 投与前 28 日以内に以下の薬剤を使用した者。

  QT 間隔を延長させる薬剤

  CYP3A4 の阻害剤及び誘導剤

  BCRP 及び P-gp 阻害剤

治験薬

ABL001 FMI 錠 40 mg

イマチニブ フィルムコーティング錠 400 mg

用量及び投与方法

- DDI group（Study group 1）

DDI group では，すべての被験者に，Day 1 及び Day 9 に ABL001（40 mg）を低脂肪食摂取後に単回経口投与し，Day 5～Day 12 までイマチニブ 400 mg を QD で 8 日間反復経口投与した。

- 食事の影響 group（Study group 2）

食事の影響 group では，すべての被験者は，Day 1，Day 8，及び Day 15 にさまざまな食事条件下（空腹時，低脂肪食，高脂肪食）で，ABL001 錠 40 mg を単回経口投与した。

投与（観察）期間

試験期間は，スクリーニング期間（Day −22～Day −2），ベースライン期間（ベースライン，Day −1），投与期間，EOT 来院，及び 30 日間の追跡調査期間（電話）から構成された。

評価項目

- 有効性

該当なし

- 安全性

有害事象，診察，バイタルサイン，臨床検査，心電図

- PK

ABL001 濃度測定用にすべての被験者から，さらに DDI group では，イマチニブ濃度測定用に血液検体を採取した。イマチニブ及びその代謝物 CGP74588 の血漿中濃度を評価するため，Day 9 及び Day 12 のイマチニブ投与後，経時的に血液検体を採取した。

ABL001，イマチニブ，及びその代謝物 CGP74588 の血漿中濃度は，バリデートされた LC-MS/MS 法で測定し， LLOQ はそれぞれ 1.00 ng/mL，20.0 ng/mL，及び 20.0 ng/mL であった。LLOQ 未満の濃度は 0 とした。

ABL001 の主要 PK パラメータは Cmax，AUCinf 及び AUClast とし，その他すべての PK パラメータは副次的 PK パラメータとした。イマチニブ及びその代謝物 CGP74588 のすべての PK パラメータは定常状態におけるものであり，副次評価項目とした。CGP74588 については，Cmax，Tmax，AUClast，AUClast，及び AUC0-24h の代謝物／未変化体比のみを算出した。

統計手法

有害事象の標準化に際し MedDRA 20.1 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，

Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

DDI FAS は，DDI group において，いずれかの投与を少なくとも 1 回以上受けたすべての被験者とし，食事の影響 FAS は，食事の影響 group において，ランダム化されたすべての被験者とした。DDI SAF は，DDI group において，いずれかの投与を少なくとも 1 回以上受けたすべての被験者とし，食事の影響 SAF は，食事の影響 group において，投与を少なくとも 1 回以上受けたすべての被験者とした。DDI PAS 及び食事の影響 PAS は，DDI group 及び食事の影響 group において，少なくとも 1 期で評価可能な PK プロファイルが得られたすべての被験者とした。

- DDI group （Study group 1）

ABL001 の PK に対するイマチニブの影響を推定するために，ABL001 の主要 PK パラメータ（Cmax，AUCinf，及び AUClast）について正式な統計解析を実施した。対象となる比較は，ABL001 + イマチニブ（被験）対 ABL001 単剤（対照）であった。イマチニブ及びその代謝物 CGP74588 の PK パラメータに関する統計モデルは構築せず，要約統計量のみを示した。

線形混合モデルを対数変換した主要 PK パラメータに当てはめた。モデルでは，投与を固定効果とし，被験者を変量効果とした。被験と対照の平均値の差（被験 – 対照）の点推定値及びその両側 90%CI を算出した。点推定値及び CI は逆対数変換し，元のスケールの幾何平均値の比の点推定値及び 90%CI を求めた。

主要 PK パラメータについては，モデルに基づく個体内及び個体間変動並びに CV%を示した。各被験者の被験対対照の比を，幾何平均値の比及び 90%CI とともにプロットした。

- 食事の影響 group（Study group 2）

FE PAS を対象として，ABL001 の主要 PK パラメータ（AUClast，AUCinf，及び Cmax）について正式な統計解析を実施し，以下の比較を行った。

低脂肪食（低脂肪朝食）摂取後に ABL001 40 mg 錠を単回経口投与（被験）対 ABL001 40 mg 錠を空腹時に単回経口投与（対照）

高脂肪食（高脂肪朝食）摂取後に ABL001 40 mg 錠を単回経口投与（被験）対 ABL001 40 mg 錠を空腹時に単回経口投与（対照）

線形混合モデルを対数変換した主要 PK パラメータに当てはめた。モデルでは，Treatment，Period 及び Sequence を固定効果とし，Sequence 内で被験者を変量効果とした。各比較について，被験と対照の平均値の差（被験 – 対照）の点推定値及びその両側 90%CI を算出した。点推定値及び CI は逆対数変換し，元のスケールの幾何平均値の比の点推定値及び 90%CI を求めた。

ABL001 及びイマチニブの PK パラメータは，Phoenix WinNonlin ® ver 6.4 又はその他の適切なソフトウェアを用いて，ノンコンパートメント法に基づいて算出した。主要 PK パラメータについては，モデルに基づく被験者内及び被験者間変動並びに CV%を示した。各被験者の被験対対照の比を，幾何平均値の比及び 90%CI とともにプロットした。

試験成績

- 人口統計学的特性及び背景

合計 47 名の被験者を本試験に組み入れた（DDI group 23 名及び食事の影響 group 24 名）。DDI group では，23 名全員に治験薬が 1 回以上投与され，22 名が治験実施計画書に従って投与期間を完了し，1 名がイマチニブ投与後 4 時間以内の嘔吐（有害事象）のため，治験実施計画書の規定に従い試験を中止した。食事の影響 group では，24 名全員が治験実施計画書に従って投与期間を完了した。

DDI group の年齢の中央値は 47.0 歳（範囲：23～55 歳）であった。被験者は 1 名を除きすべて白人（22 名，95.7%）であった。被験者の多くは男性（20 名，87.0%）であった。食事の影響 group の人口統計学的特性及び他のベースライン特性は，年齢に 6 つの Sequence 間でわずかな不均衡が認められたが，その他の項目に不均衡はなかった。年齢の中央値は 44.5 歳（範囲：21～54 歳）であった。被験者はすべて白人であった。被験者の多くは男性（23 名，95.8%）であった。

- 有効性の結果

該当なし

- 安全性の結果

(1) 治験薬の曝露

全被験者が治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された。

(2) 有害事象

有害事象は DDI group で 14/23 名（60.9%），食事の影響 group で 11/24 名（45.8%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 10 名（43.5%）及び 2 名（8.3%）であった。2 名以上に認められた有害事象は DDI group で頭痛 5 名（21.7%），関節痛 2 名（8.7%），紅斑 2 名（8.7%），疲労 2 名（8.7%），熱感 2 名（8.7%），鼻閉 2 名（8.7%），上咽頭炎 2 名（8.7%），及び嘔吐 2 名（8.7%）であり，食事の影響 group で口腔咽頭炎 2 名（8.3%）及び鼻炎 2 名（8.3%）であった。DDI group の 1 名は，イマチニブ投与後 4 時間以内の嘔吐のため，治験実施計画書の規定に従い試験を中止した。

Grade 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象，及び死亡は報告されなかった。

(3) 臨床検査

DDI group では，2 名にリンパ球減少（Grade 1 及び Grade 2），1 名に好中球減少（Grade 3），及び白血球減少（Grade 2）が認められた。これらの被験者はいずれもスクリーニング／ベースライン時に血液学的異常を有していたが，治験責任医師により臨床的に問題ないと判断された。食事の影響 group では Grade 2 以上の血液学的異常はなかった。スクリーニング／ベースライン時に血液学的検査値異常が認められたすべての被験者では，EOT までに Grade の改善又は同程度での維持が認められた。

DDI group では，1 名でトリグリセリドの増加（Grade 2）及び 2 名でリン酸塩減少（Grade 2）が認められた。食事の影響 group では，1 名でトリアシルグリセロールリパーゼの増加（Grade

3），1 名でトリグリセリドの増加（Grade 2），コレステロールの増加（Grade 2），トリアシルグリセロールリパーゼの増加（Grade 3）が認められた。これらの被験者ではスクリーニング／ベースライン時に血液生化学的異常が認められたが，治験責任医師により臨床的に問題ないと判断された。スクリーニング／ベースライン時に血液生化学検査値異常が認められた被験者のうち，トリグリセリドの増加が Grade 1 から Grade 2 に悪化した 1 名を除き，EOT までに Grade の改善が認められるか，同程度のままであった。

- PK の結果
- DDI group（Study group 1）

ABL001 の曝露量は，ABL001 単剤投与時と比較して，ABL001 とイマチニブ併用投与時の方が高かった。

ABL001 とイマチニブ併用投与を ABL001 単剤投与と比較したとき，ABL001 の AUCinf，AUClast，Cmax の幾何平均値の比，及び 90%CI は，それぞれ 2.08（90%CI：1.93，2.24），2.07（90%CI：1.92，2.23），及び 1.59（90%CI：1.45，1.75）であった。

イマチニブの曝露量（AUClast，AUC0-24h，及び Cmax）は，ABL001 とイマチニブ併用投与時において，イマチニブ単剤投与時と比較してわずかに低かった。

ABL001 併用時のイマチニブの AUClast，AUC0-24h，及び Cmax の幾何平均値（幾何 CV%）は，それぞれ 29600 ng*h/mL（27.3%），30100 ng*h/mL（27.4%），及び 2020 ng/mL（26.9%）であったのに対し，イマチニブ単剤投与時ではそれぞれ 33600 ng*h/mL（28.6%），33600 ng*h/mL（28.6%），及び 2340 ng/mL（29.5%）であった。

- 食事の影響 group（Study group 2）

低脂肪食後及び高脂肪食後に ABL001 を投与したときの PK を空腹時投与と比較した場合，主要 PK パラメータの幾何平均値の比及びその 90%CI から，食事の脂肪含量が高いほど曝露量が低いことが示された。

低脂肪食後投与と空腹時投与を比較したときの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比及びその 90%CI は，それぞれ 0.700（90%CI：0.631，0.776），0.700（90%CI：0.630，0.777）及び 0.652（90%CI：0.576，0.739）であった。

AUCinf，AUClast，Cmax の幾何平均値の比（高脂肪食対空腹時），及びその 90%CI は，それぞれ 0.377（90%CI：0.341，0.417），0.372（90%CI：0.336，0.413），及び 0.318（90%CI：0.282，0.360）であった。

1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験

1.2.1 A2101 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.1.2-1-A2101 試験

試験の標題

A two-arm, crossover, randomized, open-label study to evaluate the relative bioavailability of ABL001 from two tablet formulations in comparison to the CSF capsule formulation and the effect of food in healthy subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者を対象に，ABL001 の 2 種類の錠剤，AAA（塩酸塩）及び[redacted]を空腹時に単回経口投与し，相対的 BA を CSF カプセルと比較して評価する。
- 健康被験者を対象に，ABL001 の 2 種類の錠剤（AAA 及び[redacted]）の経口 BA に対する食事の影響を評価する。

副次目的

- 健康被験者を対象に ABL001 の 3 種類の経口製剤（CSF，錠剤 AAA，及び[redacted]）の空腹時及び食後（錠剤 AAA 及び[redacted] のみ）の ABL001 単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象に相対的 BA 及び食事の影響を評価する，AAA 及び[redacted] の 2-Arm，ランダム化，非盲検，単施設，4 期クロスオーバー，第 I 相試験であった。

本試験は，最長 21 日間のスクリーニング期間，各投与期間の前に 1 日，合計 4 日間のベースライン期間，及び 4 つの投与期間（前投与期間の投与日から少なくとも 7 日間の休薬期間をおく）から構成された。各 Arm 内で，被験者は 4 つの Treatment sequence の 1 つにランダム化され，

各 Treatment sequence には約 5 名の被験者が組み入れられた。各被験者は組み入れられた Treatment sequence に従って，クロスオーバー法で 4 つの投与方法で単回投与を受けた。

Table 1-1 試験デザイン（A2101 試験）

Screening	**Period 1**			**Period 2**			**Period 3**			**Period 4**		
Days	BL1	Dose	WO1	BL2	Dose	WO2	BL3	Dose	WO3	BL4	Dose	EOS
−21 to −2	Day −1	Day 1	Days 2-6	Day 7	Day 8	Days 9-13	Day 14	Day 15	Days 16-20	Day 21	Day 22	Day 24
Seq.1		A			D			B			C	
Seq.2		B			A			C			D	
Seq.3		C			B			D			A	
Seq.4		D			C			A			B	

Abbreviations: Seq.1-Seq.4 = Treatment sequences 1-4 (Treatments A-D are defined above);
BL1-4 = baseline 1-4; WO1-3=wash-out1-3; EOS=End of Study;
PK sampling during Day 1-3, Day 8-10, Day 15-17 and Day 22-24
Source：5.3.1.2-1-A2101 試験-Table 9-1

Treatment	**ABL001 formulation and dose**	**Dosing conditions**
Treatment in AAA Arm (Study Arm 1)		
A1	Capsule; 2 × 20 mg	Fasting
B1	Tablet variant AAA; 2 × 20 mg	Fasting
C1	Tablet variant AAA; 2 × 20 mg	With a low-fat breakfast of approximately 300 Cal
D1	Tablet variant AAA; 2 × 20 mg	With a high-fat breakfast of approximately 1000 Cal
Treatment in [redacted] Arm (Study Arm 2)		
A2	Capsule; 2 × 20 mg	Fasting
B2	Tablet variant [redacted] 2 × 20 mg	Fasting
C2	Tablet variant [redacted] 2 × 20 mg	With a low-fat breakfast of approximately 300 Cal
D2	Tablet variant [redacted] 2 × 20 mg	With a high-fat breakfast of approximately 1000 Cal

Source：5.3.1.2-1-A2101 試験-Table 9-2

目標被験者数

各 Arm 約 20 名，合計約 40 名（評価可能被験者数として少なくとも各 Arm 16 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 18 歳以上 65 歳未満の男女（閉経後又は妊娠の可能性のない女性）。
- 既往歴，身体所見，バイタルサイン，及び心電図から健康状態が良好であると判定された者。

主な除外基準

- グレープフルーツ，ザクロ，スターフルーツ，及びセビルオレンジ（並びにそのジュース及び製品）を投与前 7 日間及び試験期間を通して避ける意思のない者。
- ABL001 又はいずれかの添加物（乳糖等）に対して過敏症を有する者又は過敏症の疑いがある者。

治験薬

ABL001 錠 AAA（塩酸塩） 20 mg

ABL001 錠 [redacted] 20 mg

ABL001 CSF カプセル（[redacted]） 20 mg

用量及び投与方法

ABL001 錠及びカプセル 40 mg（2 × 20 mg 錠又はカプセル）を単回経口投与した。投与方法は上記試験デザインの Table に示した。

空腹時条件においては，投与前 10 時間及び投与後 4 時間絶食状態とした。食後条件においては，10 時間以上一晩絶食した後，高脂肪又は低脂肪朝食開始 30 分後に ABL001 の投与を受け，投与後 4 時間以上絶食とした。

投与（観察）期間

スクリーニング期間は最長 21 日間とし，各被験者の総試験期間［第 1 期のベースラインから試験終了まで（30 日間の追跡調査を含む）］は約 8 週間であった。

評価項目

- 有効性

  該当なし
- 安全性

  有害事象，診察，バイタルサイン，臨床検査，心電図
- PK

ABL001 の PK パラメータは個々の濃度－時間推移を基にノンコンパートメント解析を行った。以下に示す PK パラメータを算出した。

主要 PK パラメータ：AUClast，AUCinf，Cmax

副次的 PK パラメータ：Tmax，T1/2，Lambda_z，CL/F，Vz/F

統計手法

有害事象の標準化に際し MedDRA 18.1 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

FAS はランダム化されたすべての被験者，SAF は治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者，PAS は評価可能な PK データが得られたすべての被験者とした。

各 Arm 内の統計解析は以下の目的で実施した。

(1) ABL001 の錠剤 AAA 及び[redacted]（被験群）の CSF カプセル（対照群）に対する空腹時での相対的 BA の推定

(2) ABL001 の錠剤 AAA 及び[redacted]の BA に対する食事（低脂肪食及び高脂肪食）の影響

各 Arm の比較対象を以下に示す。

Arm 1

・CSF（対照群）に対する AAA（被験群）

・AAA（対照群）に対する AAA + 低脂肪食（被験群）

・AAA（対照群）に対する AAA + 高脂肪食（被験群）

Arm 2

・CSF（対照群）に対する[redacted]（被験群）

・[redacted]（対照群）に対する[redacted] + 低脂肪食（被験群）

・[redacted]（対照群）に対する[redacted]+ 高脂肪食（被験群）

各 Arm について，対数変換した PK パラメータ（AUClast，AUCinf，及び Cmax）に線形混合効果モデルを当てはめた。モデルでは，Treatment，Period，及び Sequence を固定効果とし，投与順序内での被験者を変量効果とした。各比較について，被験群と対照群の最小二乗平均差（被験群−対照群）の点推定値及びその 90%CI を算出した。元のスケールでの幾何平均値の比の点推定値及びその 90%CI を求めるために逆対数変換を行った。さらに， AUClast，AUCinf，及び Cmax のモデルから推定した個体内及び個体間変動並びに変動係数（CV%）の要約を示した。

試験成績

- 人口統計学的特性及び背景

Arm 1（AAA）と Arm 2（[redacted]）で，合計 45 名（Arm 1：22 名，Arm 2：23 名）を組み入れた。人口統計学的及特性は Arm 1（AAA）と Arm 2（[redacted]）で不均衡はみられなかった。

Arm 1（AAA）の被験者の年齢の中央値は 57 歳（範囲：19～64 歳）であり，すべての被験者は白人であった。被験者の大半は男性（15 名，68.2%）であり，Arm 1 に組み入れられた女性被験者は閉経後であり，すべての選択基準を満たした。

Arm 2（[redacted]）の被験者の年齢の中央値は 50 歳（範囲：30～63 歳）であり，すべての被験者は白人であった。被験者の大半は男性（14 名，60.9%）であり，Arm 2 に組み入れられた女性被験者 9 名のうち，8 名が閉経後であり，妊娠可能年齢の 1 名は妊娠の可能性のない女性であった

- 有効性の結果

該当なし

- 安全性の結果

(1) 治験薬の曝露

全被験者が治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された。

(2) 有害事象

Arm 1 で有害事象は 9/22 名（40.9%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 7/22 名（31.8%）に認められた。Arm 1 で 2 名以上に認められた有害事象は頭痛 4 名（18.2%），アミラーゼ増加 2 名（9.1%），及びリパーゼ増加 2 名（9.1%）であった。投与中止に至った有害事象は 4/22 名に認められ，認められた事象は酵素上昇 3 名及び骨折 1 名であった。

Arm 2 で有害事象は 11/23 名（47.8%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 8/23 名（34.8%）に認められた。Arm 2 で 2 名以上に認められた有害事象は頭痛 4 名（17.4%），疲労 2 名（8.7%），挫傷 2 名（8.7%），及び紅斑 2 名（8.7%）であった。投与中止に至った有害事象は，3/23 名に認められ，認められた事象は酵素上昇 2 名及び嘔吐 1 名であった。

本試験では Grade 3 又は 4 の有害事象，死亡，及び重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 臨床検査及びその他の検査

バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。心電図検査で QTcF の 480 msec 超の異常及びベースラインからの 60 msec 超の延長は認められなかった。

Arm 1（AAA）の 4 名及び Arm 2（[redacted]）の 4 名にリパーゼとアミラーゼの両方，又はいずれかの上昇が認められた。いずれの被験者でも，これらの値は試験終了時までに基準値に回復した。

- PK の結果

錠剤 AAA の BA は CSF カプセルと同程度であった。錠剤 AAA と CSF カプセルにおける空腹時条件下での曝露量の差は約 10%であり，AUCinf，AUClast，及び Cmax の CSF カプセルに対する錠剤 AAA の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 1.12（90%CI：0.998，1.25），1.12（90%CI：1.00，1.26），及び 1.11（90%CI：0.949，1.29）であった。

錠剤[redacted]の BA は CSF カプセルの BA よりもわずかに高かった。錠剤[redacted]と CSF カプセルの空腹時条件下での曝露量の差は約 20%であり，AUCinf，AUClast 及び Cmax の CSF カプセルに対する錠剤[redacted]の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 1.18（90%CI：1.05，1.33），1.18（90%CI：1.05，1.33），及び 1.22（90%CI：1.05，1.42）であった。

ABL001 の BA は，錠剤 AAA 及び錠剤[redacted]のいずれにおいても食事により低下し，高脂肪食は低脂肪食よりも曝露量を大きく低下させた。

錠剤 AAA の AUCinf, AUClast，及び Cmax の空腹時に対する高脂肪食の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 0.364（90%CI：0.325，0.407），0.355（90%CI：0.317，0.398），及び 0.290（90%CI：0.249，0.337）であった。また，AUCinf，AUClast，及び Cmax の空腹時に対する低脂肪食の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 0.708（90%CI：0.634，0.791），0.704（90%CI：0.629，0.789），及び 0.714（90%CI：0.613，0.832）であった。

錠剤[redacted]の AUCinf, AUClast，及び Cmax の空腹時に対する高脂肪食の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 0.373（90%CI：0.332，0.419），0.367（90%CI：0.326，0.413）及び 0.287（90%CI：0.247，0.332）であった。AUCinf, AUClast，及び Cmax の空腹時に対する低脂肪食の

幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 0.690（90%CI：0.613，0.776），0.688（90%CI：0.611，0.775）及び 0.639（90%CI：0.551，0.742）であった。

1.2.2 A2104 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.1.2-2-A2104 試験

試験の標題

An open label, single dose, randomized cross-over study to characterize relative bioavailability of orally administered ABL001 CSF capsule and tablet formulations in healthy subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者を対象に ABL001 の FMI 錠と CSF カプセル剤を空腹時に単回経口投与し，CSF カプセル剤に対する FMI 錠の相対的 BA を評価する。

副次目的

- 健康被験者を対象として空腹時に ABL001 の 2 つの製剤（FMI 錠及び CSF カプセル）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は単施設，ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー試験であった。スクリーニング期間は最長 21 日間とし，Day −1～Day 8 の入院期間，最終投与後 30 日間の安全性追跡調査から構成された。

被験者を以下の Treatment sequence のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割り付けた。

Sequence 1：Treatment A の後に Treatment B を行う

Sequence 2：Treatment B の後に Treatment A を行う

各投与期間中，被験者は以下のいずれかの投与を受けた。

Treatment A：40 mg ABL001 CSF カプセルを空腹時に単回経口投与

Treatment B：40 mg ABL001 FMI 錠を空腹時に単回経口投与

Table 1-2 試験デザイン（A2104 試験）

Screening		Period 1		Period 2			EOT
Screening 1 Days -21 to - 2	Screening 2 / Baseline 1 (Day -1)	Dose (Day 1)	Washout 1 (Days 2-4)	Baseline 2 (Day 5)	Dose (Day 6)	Washout 2 (Day 7)	Day 8
Seq. 1		A			B		
Seq. 2		B			A		
Seq.1–Seq.2 = treatment sequences 1-2 (Treatments A-B are defined above); PK sampling during Days 1-3, Days 6-8							

Source：5.3.1.2-2-A2104 試験-Table 9-1

EOT: End of treatment

各投与期間の前にベースライン評価（治験薬投与前 24 時間以内）を実施し，各投与日の間には 4 日間の休薬期間を設けた。被験者は Day −1 から Day 8 まで治験実施医療機関に入院した。被験者は，Day 8 の PK 検体採取（投与後 48 時間）が完了した後に退院した。EOT 評価は，被験者が Day 8 より前に試験を中止した場合，Day 8 又はそれ以前に実施した。当該医療機関での最終投与完了（Day 6）から 30 日間，安全性追跡調査を実施した。ベースライン時の安全性評価結果はすべて投与前に得られている必要があった。

目標被験者数

各 Sequence10 名，合計 20 名（評価可能被験者として少なくとも 16 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 同意取得日に 18～55 歳の男女（閉経後又は妊娠の可能性のない女性）。
- 既往歴，身体所見，バイタルサイン，及び心電図から臨床的に問題となる所見がなく健康状態が良好な者。

主な除外基準

- 投与前 28 日以内に以下の薬剤を使用した患者
  - QT 間隔を延長させることが知られている薬剤
  - CYP3A4 阻害剤及び誘導剤
  - BCRP 及び Pgp 阻害剤及び誘導剤

治験薬

試験製剤：ABL001 FMI 錠（塩酸塩）40 mg

標準製剤：ABL001 CSF カプセル（[redacted]）20 mg

用量及び投与方法

ABL001 FMI 錠 40 mg 又は ABL001 CSF カプセル 40 mg（2 × 20 mg カプセル）を空腹時に単回経口投与した。空腹時条件は，ABL001 投与前 10 時間以上及び ABL001 投与後 4 時間までの絶食とした。

投与（観察）期間

各被験者のベースラインから投与期間終了まで 9 日間であった。

評価項目

- 有効性

  該当なし
- 安全性

  有害事象，診察，バイタルサイン，臨床検査，心電図
- PK

  主要 PK パラメータ： AUCinf，AUClast，及び Cmax

  副次的 PK パラメータ： Tmax，Tlast，T1/2，CL/F，Vz/F，及び Lambda_z

統計手法

有害事象の標準化に際し MedDRA 19.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

FAS はランダム化されたすべての被験者，SAF は治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者，PAS は Period 1 又は Period 2 で評価可能な PK データが得られたすべての被験者を含めた。

主要 PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）について統計解析を実施した。錠剤（試験製剤）とカプセル剤（標準製剤）で比較を行った。

対数変換した PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）に線形混合モデルを当てはめ，ABL001 40 mg を単回経口投与したときの錠剤とカプセル剤の相対的 BA を評価した。モデルでは，Treatment，Period，及び Sequence を固定効果とし，被験者を変量効果とした。各比較について，試験製剤と標準製剤の PK パラメータの平均値の差（試験製剤−標準製剤）の点推定値及び対応する両側 90%CI を算出した。点推定値及び CI は逆対数変換し，元のスケールの幾何平均値の比の点推定値及び 90%CI を求めた。主要 PK パラメータについて，モデルに基づき，個体内及び個体間変動並びに CV%を示した。

試験成績

- 人口統計学的特性及び背景

本試験には 20 名（各 Sequence 10 名）を組み入れた。人口統計学的特性及びベースライン特性はいずれも 2 つの Sequence 間で不均衡はみられなかった。被験者の大半は男性（16 名）であった。被験者の年齢の中央値は 45.5 歳（範囲：25～55 歳）であった。被験者はすべて白人であった。

- 有効性の結果

該当なし

- 安全性の結果

(1) 治験薬の曝露

全被験者が治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された。

(2) 有害事象

有害事象は 3/20 名（15.0%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/20 名（5.0%）に認められ（悪心及び熱感），試験中止に至った有害事象は 1/20 名（5.0%）で認められた（Grade 2 の歯痛，因果関係なし）。

2 名以上に認められた有害事象はなかった。

本試験では Grade 3 又は 4 の有害事象，死亡，及び重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 臨床検査及びその他の検査

臨床検査では臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められず，バイタルサイン及び心電図検査では試験期間を通して臨床的に意味のある異常は認められなかった。

- PK の結果

錠剤の BA はカプセル剤と同程度であった。AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（錠剤対カプセル剤）及びその 90%CI は，それぞれ 1.00（90%CI：0.909，1.10），1.01（90%CI：0.911，1.11）及び 0.909（90%CI：0.805，1.03）であった。

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

2.1.1 A2102 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-1-A2102 試験

試験の標題

A single-center, open-label study to investigate the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of ABL001 after a single oral dose of 80 mg [^{14}C] ABL001 in healthy subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者に[^{14}C]ABL001 80 mg を単回経口投与したときの[^{14}C]ABL001 関連放射能の排泄経路及び排泄速度を，尿及び糞中の総薬物関連放射能のマスバランスを含めて検討する。
- 血中及び血漿中の総放射能の PK を検討する。
- ABL001 を単回投与したときの血漿中 PK を検討する。

副次目的

- 健康被験者に[^{14}C]ABL001 80 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

- ヒトにおける ABL001 の主な代謝経路及び消失機序を解明するために，排泄物（尿糞）中の ABL001 及び代謝物を同定及び定量する。
- 放射能分析データに基づき，ABL001 及びその主要代謝物の血漿中 PK の特徴を明らかにする。
- 薬理遺伝学的評価を実施し，遺伝子における個々の遺伝的変異が ABL001 の代謝及び PK に差異をもたらすかどうかを検討する。

試験方法

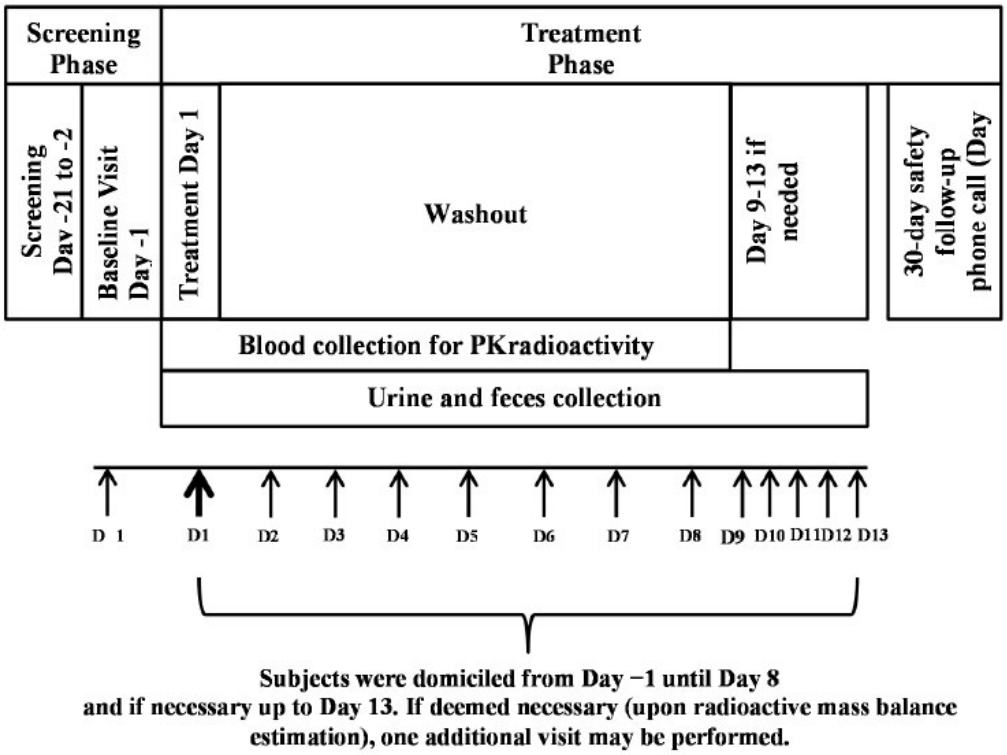
本試験は，男性あるいは閉経後又は妊娠の可能性のない女性健康被験者を対象として[^{14}C]ABL001 を 80 mg 単回経口投与したときの ABL001 の吸収，分布，代謝，及び排泄（ADME）を検討する単施設，非盲検試験であった。

本試験は，スクリーニング期間（Day −21～Day −2），ベースライン期間（Day −1），Day 1 の単回投与と投与後最低 168 時間の院内観察期間（Day 1～Day 8），及び ABL001 投与後 30 日間の安全性追跡調査期間から構成された。被験者は，[^{14}C]ABL001 関連放射能の回収率が投与放射能量の 90%以上であった場合，Day 8 に退院することとした。

Day 13 には，回収率にかかわらず被験者を退院させることとしたが，Day 13 までに回収率が 90%に到達していない，又は連続した 48 時間における尿糞中の放射能量が投与放射能量の 1%以下でない被験者は，Day 13 の退院後 3 日～1 週間に再度来院させ，追跡調査を行った。この来院が必要な被験者に 24 時間の便又は尿検体の追加採取を依頼することとした。

安全性及び PK の評価は，試験期間を通して規定された時点で実施した。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2102 試験）



Source： 5.3.3.1-1-A2102 試験-Figure 9-1

目標被験者数

計画被験者数及び解析被験者数として 4 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

・同意取得日時点で年齢が 18～55 歳の男女（閉経後又は妊娠の可能性のない女性）

・生化学的検査値及び血液学的検査値が基準範囲内である

・体重は 50～120 kg，BMI は 18.0～32 kg/m^2。

ただし，コントロール不良の感染症，コントロール不良の糖尿病，活動性消化管出血，コントロール不良の血圧変動（低血圧又は高血圧）又は投与前 14 日以内の入院等の試験実施に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師が判断した状態にある者は除く。

治験薬

[^{14}C]ABL001 80 mg 経口粉末

用量及び投与方法

一晩（10 時間以上）の絶食後，[^{14}C]ABL001 を 80 mg の用量で経口粉末として Day 1 に単回経口投与し，さらに 4 時間絶食とした。

投与（観察）期間

最後の被験者が Day 8 のすべての試験関連評価を完了した時点で試験を完了した。Day 8 までの ABL001 関連放射能の回収率が投与放射能量の 90%未満であった場合，任意で Day 13 まで入院期間を延長することが可能であった。この延長期間中は，排泄物中の放射能回収率が 90%以上に達した時点で，被験者を退院させることとした。また，排泄物中の放射能回収率が 90%未満の被験者については，直前 48 時間の尿糞中排泄率の合計が 1%以下であれば，退院してもよいこととした。

評価項目

- 有効性

  該当なし
- 安全性

  有害事象，診察，バイタルサイン，臨床検査，心電図
- PK 及び ADME

PK（血中総放射能，血漿中総放射能，及び ABL001，血漿中代謝物の特性）を検討するため，規定の時点に血液を採取した。尿，糞，及び吐物（ある場合）検体も本試験における入院期間にわたって採取した。

血漿中 ABL001 濃度はバリデートされた LC-MS/MS を用いて測定した。ヒト血漿を用いたときの LLOQ は 1.0 ng/mL であった。血漿，血液，糞，及び尿中の総放射能の分析には液体シンチレーション計測法が用いられた。一部のヒト血漿及び排泄物検体中の ABL001 の代謝物の特性解析及び定量は，放射能検出器を備えた液体クロマトグラフィー及び質量分析計を用いて実施した。基礎となる代謝過程及び重要な消失機序を可能な限り明らかにした。

PK パラメータ（血漿中 ABL001 の Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，CL/F，Vz/F，AUC%Extrap，CLr；Cmax，Tmax，T1/2，Tlast，AUClast，及び AUCinf（血液及び血漿中の総放射能））を算出した。

統計手法

有害事象の標準化に際し MedDRA 19.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

FAS，SAF は治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者，PAS は評価可能な PK データが得られたすべての被験者を含めた。

本試験で得られた PK データを用いた仮説検定は実施しなかった。

血漿中 ABL001 の PK データは，PK 解析対象集団の記述統計量とともに提示した。記述統計量には，n（評価可能な PK パラメータを有する被験者数），範囲（最小値及び最大値として与えられる），中央値，算術平均値（SD），幾何平均値，CV%，及び幾何 CV%が含まれた。Tmax については中央値，最小値，及び最大値のみ示した。

PAS における血漿中 ABL001 濃度（ng/mL）は，n（評価可能被験者数），m（非ゼロ値の被験者数），算術平均値（SD），CV%，幾何平均値，幾何 CV%，中央値，最小値，及び最大値別に要約した。

ABL001 濃度の個々の濃度－時間プロファイルと中央値を片対数グラフで示した。さらに，ABL001 の幾何平均値及び平均値（SD）の経時的推移を線形グラフ及び片対数グラフに図示した。

PK パラメータは，Phoenix ®（WinNonlin）バージョン 6.4 以上に従い，ノンコンパートメント法を用いて算出した。

血漿中 ABL001 濃度及び PK パラメータの一覧表には FAS を用いた。人口統計学的特性，ベースライン特性，及び治験薬投与開始前後の併用薬についても FAS を用いて一覧表示又は要約した。

すべての安全性解析には SAF を用いた。

試験成績

- 人口統計学的特性及び背景

合計 4 名が組み入れられ，全員に放射性標識 ABL001 が投与された。放射能回収率データに基づき被験者 A2102-1000-010 及び A2102-1000-014 は Day 8 に退院し，被験者 A2102-1000-008 及び A2102-1000-016 は Day 10 に退院した。

被験者の平均年齢は 23.0 歳（範囲：19～29 歳）であった。被験者はすべて男性であり，白人（75.0%）と太平洋諸島人（25.0%）であった。

- 有効性の結果

該当なし

- 安全性の結果

(1) 治験薬の曝露

全被験者が放射性標識 ABL001 を投与された。

(2) 有害事象

有害事象は 3/4 名（75.0%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3/4 名（頭痛，羞明，霧視，頭部不快感，及び浮動性めまい）に認められた。2 名以上に認められた有害事象は羞明 2/4 名（50%）及び頭痛 2/4 名（50%）であった。本試験では Grade 2，3 又は 4 の有害事象，死亡，及び重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 臨床検査及びその他の検査

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図検査結果に臨床的に意味のある変化が認められた被験者はいなかった。

- PK 及び ADME の結果

血漿中 ABL001 の PK，並びに[^{14}C]ABL001 の血中及び血漿中総放射能を示す重要な PK パラメータを以下に要約する。

Table 2-1 ABL001 の血漿中 PK パラメータの要約統計量

Statistics	AUCinf (ng*h/mL)	AUClast (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
n	4	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	18500 (1980)	18500 (1990)	1790 (182)	N/A	14.2 (1.06)	4.36 (0.469)	89.2 (5.41)
CV% mean	10.7	10.8	10.1	N/A	7.5	10.8	6.1
Geo-mean	18400	18400	1790	N/A	14.2	4.34	89.0
CV% geo-mean	10.8	10.9	10.6	N/A	7.5	10.8	6.1
Median	18600	18500	1850	2.0	14.2	4.33	88.9
[Min-Max]	［16400-20600］	［16300-20500］	［1530-1940］	［2.00-3.00］	［13.1-15.5］	［3.89-4.88］	［82.9-95.9］

Source：5.3.3.1-1-A2102 試験-Table 11-3

n: number of subjects with evaluable values.

For Tmax only: n, median and range are presented.

N/A: Not assessed.

Table 2-2 健康被験者（4 名）に[^{14}C]ABL001 80 mg を単回経口投与したときの血中総放射能の PK パラメータ

Subject	Cmax (ngEq/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Tlast (h)	AUClast (ngEq*h/mL)	AUCinf (ngEq*h/mL)
1000-008	980	2.0	14.7	48	10700	11800
1000-010	996	3.0	12.6	48	11000	11700
1000-014	1070	2.0	10.8	36	9320	10100
1000-016	782	2.0	9.42	36	8490	9070
Mean (SD)	956 (122)		11.9 (2.31)		9880 (1180)	10700 (1330)
CV%	12.8		19.4		12.0	12.4
Geo-Mean	950		11.7		9830	10600
Geo-CV%	13.5		19.6		12.2	12.8
Median	988	2.0	11.7	42	10000	10900
Min-Max	782-1070	2.0-3.0	9.42-14.7	36-48	8490-11000	9070-11800

Source：5.3.3.1-1-A2102 試験-Table 11-4

Table 2-3 健康被験者（4 名）に[^{14}C]ABL001 80 mg を単回経口投与したときの血漿中総放射能の PK パラメータ

Subject	Cmax (ngEq/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Tlast (h)	AUClast (ngEq*h/mL)	AUCinf (ngEq*h/mL)
1000-008	1780	2.0	13.0	48	18700	20000
1000-010	1860	3.0	11.8	48	19900	21000
1000-014	1850	2.0	11.5	48	16500	17300
1000-016	1420	3.0	10.4	48	15400	16000
Mean (SD)	1730 (208)		11.7 (1.09)		17600 (2040)	18600 (2310)
CV%	12.0		9.32		11.6	12.5
Geo-Mean	1720		11.6		17600	18500
Geo-CV%	12.9		9.35		11.7	12.6
Median	1820	2.5	11.6	48	17600	18700
Min-Max	1420-1860	2.0-3.0	10.4-13.0	48	15400-19900	16000-21000

Source：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／血漿中濃度比の平均値（SD）は 0.581（0.04）であった。

血漿中及び排泄物中の代謝物プロファイル

血漿：ABL001 をヒトに経口投与したとき，いずれの被験者においても，解析したすべての時点で血漿中の主な薬物関連成分は親化合物 ABL001 であった。ABL001 は総放射能 AUC0-24h の 91.9%～94.2%を占め，平均値は 92.7%であった。ヒト血漿中にグルクロン酸抱合体 M30.5 及びピロリジノール環の酸化体 M44 がそれぞれ総 AUC の平均 4.93%及び 1.88%検出された。さらに微量の M29.5 も検出された。

排泄物：本試験の被験者 4 名では，最終採取時点までに投与放射能量の 80%が糞中に排泄され，11%が尿中に排泄された。ABL001 をヒトに経口投与した後，排泄物中の合計 10 種類の ABL001 の放射性標識代謝物を検出し，分析した。

尿中の ABL001 未変化体は投与放射能量の 1.8%～3.1%であり，平均値は 2.5%であった。したがって，ABL001 の CLr はごくわずかであると判断した。ABL001 の CLr の推定平均値は 0.108 L/h で，糸球体濾過量（7.5 L/h）のわずか 1.4%であり，ABL001 の消失過程に腎トランスポーターが関与している可能性は低いと考えられた。尿中で最も多く検出された代謝物は M30.5（投与放射能量の約 5.4%～8.4%）であった。その他の代謝物として，M8（アミド加水分解），M10（O-脱アリール化），M27.5（CQY643，ABL001 の N-グルクロン酸抱合体），M29.5，M37（LML750：ピロリジノール環の酸化的開環に由来するカルボン酸代謝物），M39（ピロリジノール環の酸化的開環に由来する別のカルボン酸代謝物）及び M43.3（CQM279，カルボン酸代謝物）が認められた。これらの微量代謝物は投与放射能量の 0.4%以下であった。

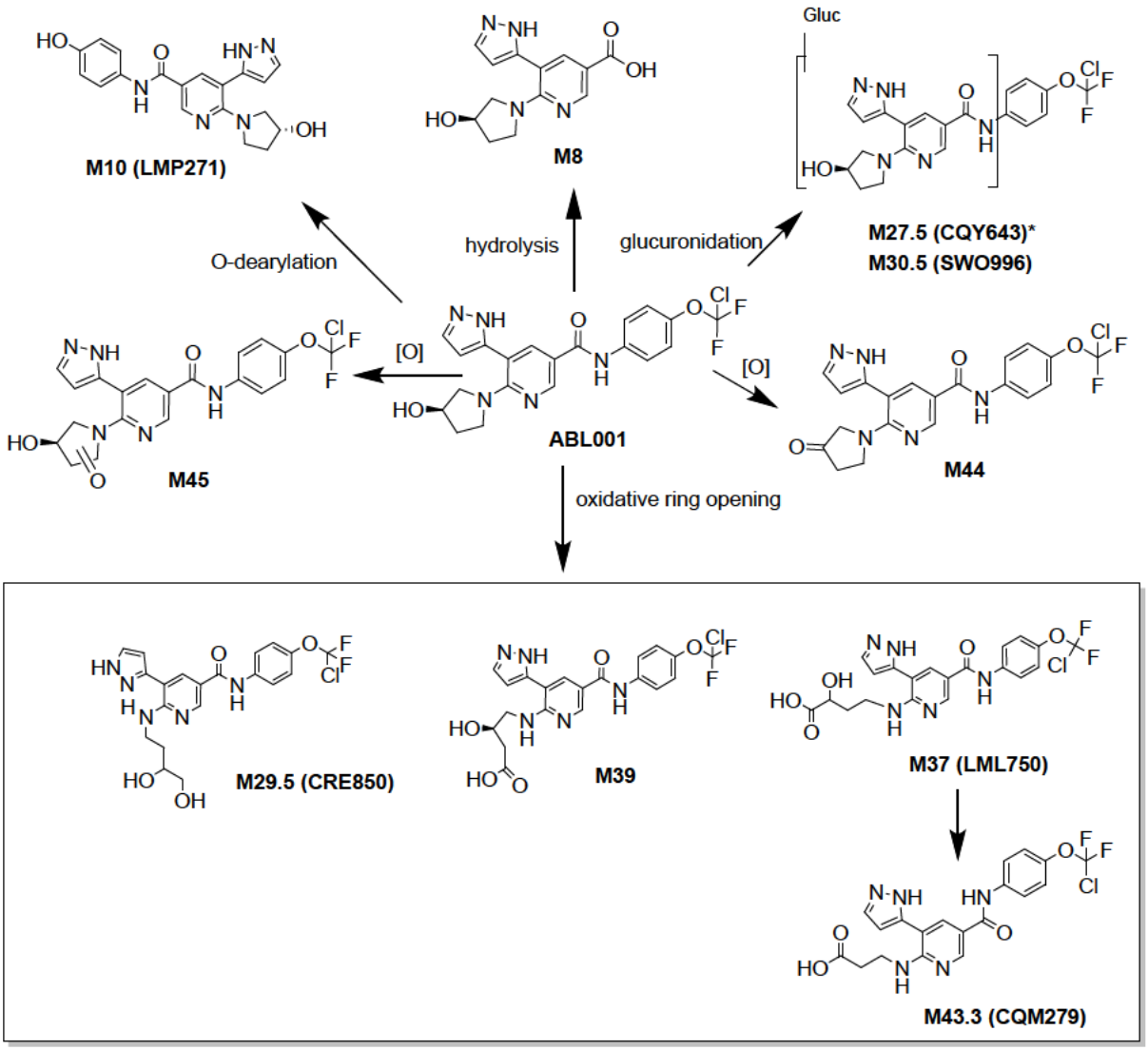
累積糞中（0～96 時間又は 0~168 時間のプール）では，ABL001 未変化体は投与放射能量の 53.7%～58.5%を占め，平均値は 56.7%であった。糞中では M39 及び M43.3 が最も顕著な代謝物であり，投与放射能量の約 6.5%～8.8%（M39）及び約 3.6%～5.7%（M43.3）を占めた。検出された微量代謝物は，M10，M27.5，M29.5，M37，M44 及び M45 であった。これらの微量代謝物は投与放射能量の 2.2%以下であった。代謝物 M30.5（ABL001 の O-グルクロン酸抱合体）は尿中に主要成分として検出されたが，糞中には認められなかった。この代謝物は管腔内に存在している間に，腸内グルクロニダーゼによって親化合物である ABL001 に変換されたと考えられる。したがって，糞中の ABL001 未変化体の量は，M30.5 が ABL001 に加水分解された量も含んでいたため，過大評価された可能性がある。また，本試験では M30.5 が ABL001 の消失にどの程度寄与したかを容易に評価することはできなかった。また，後期測定時点の糞（96～144 時間又は 144～168 時間のプール）からも代謝物プロファイルが得られた。代謝物に関しては，累積糞及び後期測定時点の糞のラジオクロマトグラムは類似していた。しかし，ABL001 は累積糞中でより顕著に検出された。

ヒトにおける代謝経路

ABL001 の代謝には，ピロリジノール環の酸化，直接グルクロン酸抱合，O-脱アリール化及びアミド加水分解が主な代謝経路として関わっていた。ピロリジノール環の酸化的開環によりアルコール代謝物 M29.5 及びカルボン酸代謝物 M37，M39 及び M43.3 が生成した。これらの代謝物は合わせて，投与放射能量の約 17%が尿及び糞中に排泄された。ピロリジノール環の酸化により代謝物 M44 及び M45 が生成し，全体で投与放射能量の 3.0%を占めた。直接グルクロン酸抱合により代謝物 M27.5（ABL001 の N-グルクロン酸抱合体；CQY643）及び M30.5（ABL001 の O-グルクロン酸抱合体；SWO996）が生成した。代謝物 M27.5 は尿及び糞中に検出され（投与放射能量の 2%），M30.5 は尿中に認められたが糞中には認められず，尿における主要成分であった（投与放射能量の 7%）。M30.5 はおそらく管腔内に存在している間に，腸内グルクロニダーゼ

によって親化合物である ABL001 に変換された可能性がある。糞中に M30.5 が認められなかったことは，*in vitro* 試験（すなわち，ヒト糞中代謝物 M30.5 の安定性）で M30.5 がほぼ完全に加水分解されて ABL001 に戻ることが示されたことと一致した。消化管においてグルクロン酸抱合体は不安定であるため，ABL001 がグルクロン酸抱合体に代謝されて排泄されるか，未変化体として排泄されるかを容易に評価することはできないため，糞中の未変化体 ABL001 の割合（投与放射能量の 56.7%）は過大評価される可能性がある。アミド加水分解及び O-脱アリール化経路により，それぞれ M8 及び M10 が生成した。代謝物 M8 は投与放射能量の 0.4%を占め，代謝物 M10 は投与放射能量の 0.8%を占めた。本試験で検出されたすべての代謝物は，ラット及び／又はサルでも認められた。*In vitro* 代謝酵素フェノタイピング試験では UGT2B7 及び 2B17 が直接グルクロン酸抱合体 M27.5（UGT2B17）及び M30.5（UGT2B7 及び UGT2B17）の形成に関与し，複数の CYP が一次酸化代謝物 M10，M29.5 及び M44 の生成に関与し，CYP3A4 が主な代謝酵素であることを示した。さらに，代謝物 M37，M39 及び M43.3 は一次酸化代謝物の下流で生成したことから，CYP3A4 が代謝物 M37，M39 及び M43.3 の生成に主に関与していると推測することは妥当である。これらを合わせると，酸化代謝物は投与放射能量の約 19%を占め，CYP3A4 がこれらの生成に主に寄与している可能性がある。

Figure 2-2　　ヒトにおける ABL001 の代謝経路



Source：5.3.3.1-1-A2102 試験-Figure 11-16

尿及び糞中への排泄及びマスバランス

全体として，投与後 216 時間の試験期間中に全被験者で良好な回収率（投与放射能量の 91.0%±2.25%）が得られ，個々の被験者の回収率は 88.5%～93.9%であった。最終採取時点までの投与放射能量の平均回収率は，糞中が 80.0%，尿中が 11.0%であった。投与放射能量の大部分は投与後 120 時間までに回収された（87.5%）。

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

2.3.1 A2103 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.3-1-A2103 試験

試験の標題

A Phase I, open-label, multi-center, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics of ABL001 in healthy subjects with normal hepatic function and subjects with impaired hepatic function.

治験実施医療機関

計 3 医療機関（米国）

試験期間

2016 年 5 月 3 日（最初の被験者の初回来院日）～2017 年 7 月 20 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

主要目的

軽度，中等度，及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類別）被験者を対象に ABL001 単回経口投与時の PK を評価し，肝機能正常被験者と比較する。

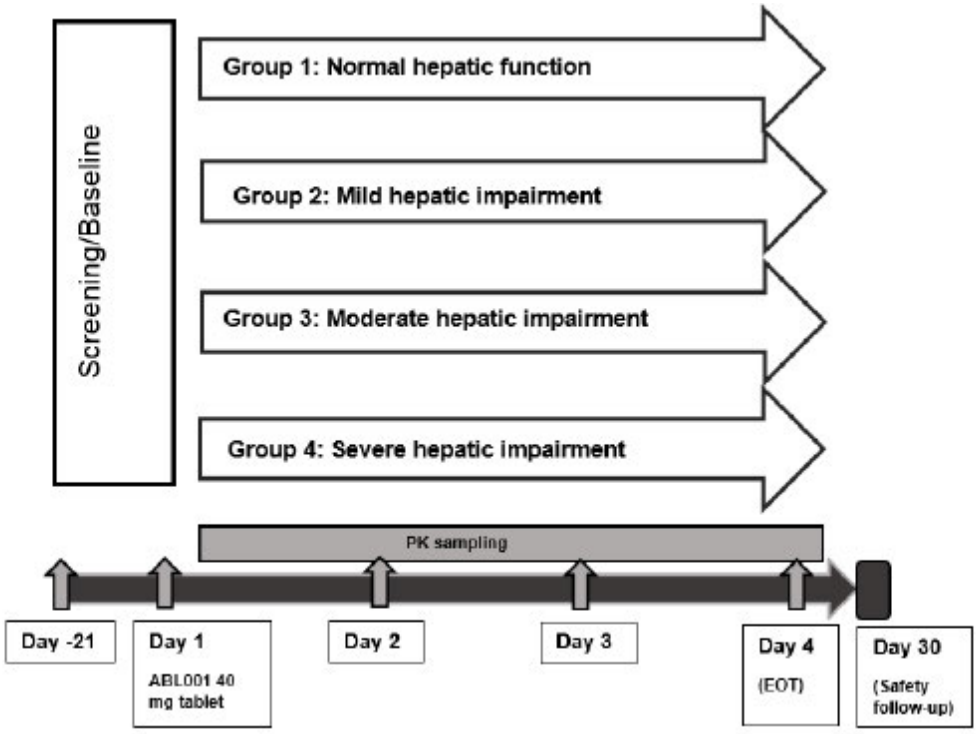
副次目的

- 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者を対象に，単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者を対象に，ABL001 の血漿蛋白結合率を評価する。
- 肝機能障害被験者を対象に，非結合型 ABL001 の PK を評価し，肝機能正常被験者と比較する。

試験方法

本試験は，肝機能障害被験者（Group 2：軽度，Group 3：中等度，Group 4：重度）と，年齢（± 10 歳），体重（± 20%），及び性別が対応する肝機能正常被験者（Group 1）を比較して，ABL001 の PK を評価する第 I 相，多施設共同，非盲検，単回経口投与試験であった。Child-Pugh 分類に従って肝機能別に被験者を組み入れた。

Figure 2-3　　試験デザイン（A2103 試験）



Source：5.3.3.3.1-1-A2103 試験-Figure 9-1

目標被験者数

合計 32 名，各群 8 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 肝機能障害者及びそれらの患者と年齢，体重，性別が合致する肝機能正常者。
- 18 歳から 75 歳までの男女（閉経後又は妊娠の可能性のない女性）
- Child-Pugh 分類に基づき算出した Child-Pugh 臨床評価スコアを有する患者。
- 治験責任医師が臨床的に問題がないと判断し，治験依頼者が承認した場合を除き，臨床検査値が基準範囲内である肝機能が正常な者。

主な除外基準

- 臨床的に問題となる心電図異常を有する者，QT 間隔延長症候群を有する又は家族歴のある者，心疾患の既往歴を有する者，器官系の悪性腫瘍の既往歴のある者及び投与前 14 日以内に強力又は中程度の CYP3A4 阻害剤あるいは誘導剤を投与した者。

治験薬

ABL001 FMI 錠 40 mg

用量及び投与方法

投与前 10 時間及び投与後 4 時間絶食状態にし，空腹時に ABL001 錠 40 mg を単回経口投与した。水は投与前後 1 時間以外は自由摂取とした。

投与（観察）期間

各被験者の総試験期間は約 7 週間であり，3 週間のスクリーニング／ベースライン期間（Day −21～Day −1），Treatment 期間（Day 1～Day 3），試験終了時来院（Day 4）及び ABL 投与後 30 日間の安全性追跡調査期間から構成された。

評価項目

- 有効性

  該当なし
- 安全性

  有害事象，診察，バイタルサイン，臨床検査，心電図
- PK

すべての被験者から PK 用の血液検体を採取した。血漿中の PK を評価するため，投与後の血液検体を経時的に採取した。血漿中 ABL001 濃度はバリデートされた LC-MS/MS 法（LLOQ：1.0 ng/mL）を用いて測定した。

主要 PK パラメータ：AUCinf，AUClast 及び Cmax

副次 PK パラメータ：Tmax，T1/2，CL/F 及び Vz/F

統計手法

有害事象の標準化に際し，MedDRA 20.0 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には同版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

解析対象集団

FAS：治験薬が投与されたすべての被験者

SAF：治験薬が投与されたすべての被験者

PAS：評価可能な PK プロファイルが得られたすべての被験者。治験実施計画書に従って投与され，少なくとも 1 つの主要 PK パラメータを有し，投与前 10 時間及び投与後 4 時間絶食し，ABL001 の投与後 4 時間以内の嘔吐がなかった被験者の PK プロファイルを評価可能と判断した。

PK パラメータは，WinNonlin ® software version 6.4 を用いたノンコンパートメント解析により算出した。主要 PK パラメータ（AUCinf，AUClast 及び Cmax）の比較を行った。軽度，中等度，

重度肝機能障害群及び正常群のデータを用いて，対数変換した PK パラメータに線形モデルを当てはめ，さまざまな重症度の肝機能障害（Child-Pugh 分類別）被験者における ABL001 単回経口投与時の PK を肝機能正常被験者と比較して評価した。モデルには固定効果として肝機能の重症度を含めた。投与群間差［軽度，中等度，重度（被験群）対 正常（対照群）］の点推定値及びその両側 90%CI を算出した。点推定値及び CI は逆対数変換し，元のスケールの幾何平均値の比の点推定値及び 90%CI を算出した。

試験成績

- 人口統計学的特性及び背景

軽度，中等度，重度肝機能障害群及び正常群に各 8 名，全体で 32 名が組み入れられ，全被験者が投与を完了した。

全体で，年齢の中央値は 56.5 歳（範囲：45～68 歳），BMI の中央値は 28.84 kg/m^2（範囲：22.0～35.8 kg/m^2）であり，被験者の大半（26 名，81.3%）は男性であった。被験者は主に白人（27 名，84.4%）であった。ほとんどの被験者（27 名，84.4%）が 18 歳以上 65 歳未満であった。ベースライン特性はすべての群間で類似していた。

- 有効性の結果

該当なし

- 安全性の結果

(1) 治験薬の曝露

32 名全員が ABL001 40 mg の単回投与を受けた。

(2) 有害事象

有害事象は全体で 4/32 名（12.5%）に認められ，軽度，中等度，重度の肝機能障害群及び正常群で各 1/8 名（12.5%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，全体で 2/32 名（6.3%）に認められ，重度肝機能障害群及び正常群で各 1/8 名（12.5%）に認められた。いずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象はなかった。

投与期間中又は追跡調査期間中（治験薬最終投与後 30 日まで）の死亡，重篤な有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

(3) 臨床検査及びその他の検査

血液学的検査，血液生化学検査，バイタルサイン及び心電図検査では，いずれの被験者でも臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

- PK の結果

軽度肝機能障害群では，正常群と比較して AUCinf，AUClast 及び Cmax がそれぞれ 22%，21%及び 26%増加した。この曝露量の増加は，主に 1 名の被験者（A2103-1001005）によるものであった。中等度肝機能障害群の曝露量は正常群と同程度であった（AUCinf 及び AUClast は 3%上昇し，Cmax は 1.7%低下した）。重度肝機能障害群では正常群と比較して AUCinf，AUClast，及び

Cmax がそれぞれ 66%，55%，及び 29%高かった。正常群，軽度，中等度及び重度肝機能障害群における ABL001 の Tmax の中央値は同程度であった（1.5～2 時間）。

非結合型（遊離型）分率に基づくと，軽度肝機能障害群では，正常群と比較して，AUCinf，AUClast，Cmax がそれぞれ 15%，14%，19%増加した。中等度肝機能障害群の曝露量は正常群と同程度であった（AUCinf 及び AUClast は 4%増加し，Cmax は 0.7%低下した）。重度肝機能障害群では正常群と比較して AUCinf，AUClast，及び Cmax がそれぞれ 51%，44%，及び 20%高かった。

正常群，軽度及び中等度肝機能障害群における見かけの CL/F は同程度であったが，重度肝機能障害群では低かった。

重度肝機能障害群の ABL001 の T1/2（幾何平均値 17.5 時間）は，正常群（幾何平均値 14.1 時間）及び他の肝機能障害群（軽度肝機能障害群で 15.6 時間，中等度肝機能障害群で 13.0 時間）と比較して延長した。

2.3.2 A2105 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.3-2-A2105 試験

試験の標題

A Phase I, open-label and single-dose study to evaluate the pharmacokinetics and safety of a single 40 mg oral dose of ABL001 (asciminib) in subjects with impaired renal function compared to matched control subjects with normal renal function

治験実施医療機関

計 2 医療機関（ブルガリア，ドイツ）

試験期間

2018 年 11 月 16 日（最初の被験者の初回来院日）～2019 年 4 月 14 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

腎機能障害被験者を対象に ABL001 単回経口投与の PK を評価し，腎機能正常被験者と比較する。

副次目的

- 腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者を対象として，ABL001 を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者を対象として，非結合型の ABL001 の PK を評価する。
- 腎機能障害が ABL001 の副次的 PK パラメータに及ぼす影響を評価する。
- 腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者における ABL001 の血漿蛋白結合率を評価する。

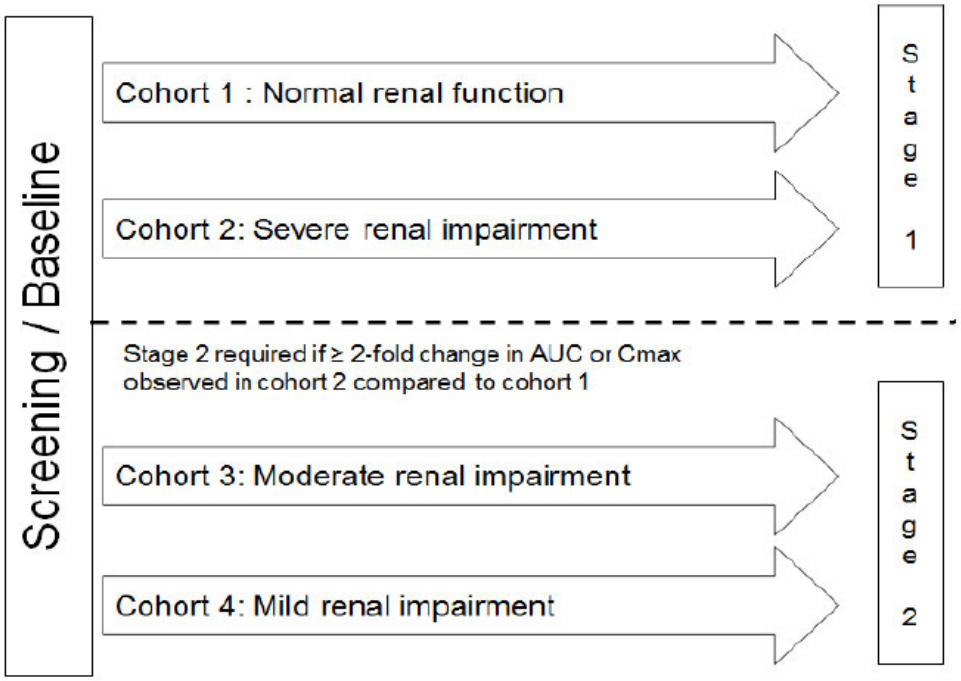
試験方法

本試験は，腎機能障害被験者を対象に，ABL001 を単回経口投与したときの PK 及び安全性を，年齢（± 10 歳），体重（± 20%）及び性別を腎機能障害被験者と合致させた腎機能正常被験者と比較して評価する第 I 相，非盲検，2-Stage，単回投与試験であった。

本試験は 2 つの Stage に分けられ，段階的に実施された。Stage 1 では，透析を必要としない重度腎機能障害被験者と腎機能正常被験者の PK を比較することにより，腎機能障害が ABL001 の PK に及ぼす影響を評価した。中間解析は Stage 1 完了後に実施する予定とした。重度腎機能障害

Cohort の被験者と腎機能正常 Cohort の被験者の間の，ABL001 の AUC（AUCinf 又は AUClast）又は Cmax の幾何平均値の比の点推定値が 2 以上の場合，対象を中等度及び軽度の腎機能障害被験者に拡大する Stage 2 を実施する計画とした。中間解析の結果，本試験の Stage 1 で認められた比は閾値 2 を下回ったため，Stage 2 は実施せず本試験は完了と判断した。

Figure 2-4　　試験デザイン（A2105 試験）



Source：5.3.3.3-2-A2105 試験-Figure 9-1

目標被験者数

各 Cohort 6 名（Cohort 1 及び 2 で少なくとも計 12 名，Cohort 1～4 で最大計 48 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準：治験実施計画書に規定されたすべての選択基準を満たした者を対象とした。主な選択基準を以下に示す。

Cohort 1～4：

- 年齢 18～70 歳，BMI 18～36 kg/m^2，体重 50～120 kg（ドイツを除く。ドイツの BMI は 18.5～29.9 kg/m^2）の男女（閉経後又は妊娠の可能性のない女性）。
- 腎機能障害以外は，既往歴，身体所見，バイタルサイン，心電図及びスクリーニング時とベースライン時の所定の臨床検査により，治験責任医師が健康状態に問題ないと判断した者（以下に示すその他の選択基準を除く）。

- 治験実施計画書に規定されているとおり，複数回の採血を受ける意思がある者。
- 試験期間中を通して診察を受けること，並びに試験の制限事項及び検査スケジュール（Day −1 から試験終了まで）を遵守することに同意した者。

その他の主な腎機能正常被験者の選択基準（Cohort 1）

- 年齢（± 10 歳），体重（± 20%），性別に関して，少なくとも 1 名の腎機能障害者と一致する者。

その他の主な腎機能障害被験者の選択基準（Cohort 2～4）

- 進行性の腎機能低下の所見はなく，腎疾患の病状が安定していることが確認されている者（安定とは，試験登録前の 12 週間，aGFR < 90 等の顕著な変化がないことと定義する）。
- 腎機能障害以外に，既往歴，身体所見，心電図，並びに血液生化学検査及び血液学的検査の結果から，安定し，適切に管理された慢性疾患（糖尿病，高血圧等）を有する者。

主な除外基準：治験実施計画書の除外基準に抵触する者は除外した。主な除外基準を以下に示す。

Cohort 1～4：

- 治験薬と同じクラスに属する薬物又は代謝物，又は治験薬の添加物（例：大豆）に対する禁忌又は過敏症を有する者。
- 透析患者。
- 投与前 28 日以内又は半減期の 5 倍の期間（どちらか長い方）以内に以下の薬剤を使用した者：QT 間隔を延長させる薬剤；CYP3A4 阻害剤及び誘導剤；BCRP，UGT，及び P-gp の阻害剤及び誘導剤。

治験薬

ABL001 FMI 錠 40 mg

用量及び投与方法

投与前 10 時間及び投与後 4 時間絶食状態にし，空腹時に ABL001 錠 40 mg を単回経口投与した。水は投与前後 1 時間以外は自由摂取とした。

投与（観察）期間

本試験は，各 Cohort について，最長 21 日間のスクリーニング期間，ベースライン期間（Day −1），4 日間の投与期間（Day 1～Day 4）及び ABL001 投与後の追加の 30 日間の安全性追跡調査期間から構成された。すべての被験者が Day 1 に ABL001 40 mg を単回経口投与された。すべての Cohort が必要な評価を完了した時点で，試験を完了した。各被験者の試験期間は約 8 週間（スクリーニングから追跡調査終了まで）であった。

評価項目

- 有効性

  該当なし

- 安全性

  有害事象，診察，バイタルサイン，臨床検査，心電図

- PK

  主要 PK パラメータ： Cmax，AUClast，AUCinf 及び CL/F

  副次的 PK パラメータ： AUC0-72h，Tmax，T1/2 及び Vz/F

  血漿中非結合型分率に基づく PK パラメータは，(Cmax)u，(AUClast)u，(AUCinf)u，(AUC0-72h)u，(CL/F)u 及び(Vz/F)u とした。

統計手法

有害事象の標準化に際し，MedDRA 22.0 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には同版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI-CTCAE 第 5.0 版を用いて評価した。

FAS 及び SAF は治験薬を投与したすべての被験者，PAS は評価可能な PK データが得られたすべての被験者を含めた。

重度の腎機能障害 Cohort における ABL001 の曝露量を，腎機能正常 Cohort における曝露量と比較した。PK パラメータは，Phoenix WinNonlin ® ソフトウェアバージョン 8.0 を用いたノンコンパートメント法に基づいて算出した。主要 PK パラメータ（Cmax，AUClast，AUCinf 及び CL/F）を用いて正式な比較を実施した。これらの PK パラメータは，試験 Cohort を固定効果とした分散分析モデルを用いて対数スケールでモデル化した。腎機能正常 Cohort と重度腎機能障害 Cohort との平均値の差の点推定値とその 90%CI を算出した。これは，元のスケールでの幾何平均値の比の点推定値及び 90%CI を求めるために逆対数変換を行った。

ABL001 の濃度及び PK パラメータを Cohort 別に要約した。

血漿中非結合型分率に基づく各 PK パラメータ［(Cmax)u，(CL/F)u，(AUClast)u，及び(AUCinf)u］についても，主要 PK パラメータと同様に解析した。

試験成績

- 人口統計学的特性及び背景

腎機能正常被験者 6 名及び重度腎機能障害被験者 8 名が組み入れられた。治験実施計画書に従い，重度腎機能障害被験者と腎機能正常被験者を年齢，体重及び性別で合致させた。したがって，人口統計学的特性は重度腎機能障害 Cohort と腎機能正常 Cohort で類似していた。全体として，本試験の年齢の中央値は 57.0 歳（範囲：46.0～71.0 歳）であり，被験者の大半（11 名，78.6%）が 18 歳以上 65 歳未満であった。組み入れられた被験者はすべて白人であり，大半が男性であった（9 名，64.3%）。

- 有効性の結果

該当なし

- 安全性の結果

(1) 治験薬の曝露

全被験者 14 名が治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された。

(2) 有害事象

重度腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者において，ABL001 40 mg の単回経口投与は安全かつ忍容性が良好であった。

有害事象は 7/14 名（50%）（正常腎機能 Cohort 1 名，重度腎機能障害 Cohort 6 名）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 5/14 名（35.7%）（腎機能正常 Cohort 1 名，重度腎機能障害 Cohort 4 名）に認められた。2 名以上に認められた有害事象は，正常腎機能 Cohort ではなく，重度腎機能障害 Cohort で好中球減少症 3 名（37.5%），アミラーゼ増加 3 名（37.5%），頭痛 2 名（25%）であった。死亡，重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

(3) 臨床検査及びその他の検査

臨床検査，バイタルサイン及び心電図検査では，臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

- PK の結果

重度腎機能障害 Cohort では，腎機能正常 Cohort と比較して，ABL001 の AUCinf は 56%［幾何平均値の比（90%CI）：1.56（1.05，2.30）］及び AUClast は 49%［幾何平均値の比（90%CI）：1.49（1.01，2.20）］増加した。これは，重度腎機能障害 Cohort では，腎機能正常 Cohort と比較して CL/F が 36%（幾何平均値の比［90%CI］：0.643［0.434，0.952］）低下したことが反映されている。Cmax 及び Tmax は両 Cohort で同程度であった。

主要 PK パラメータの個体間変動は，幾何 CV%として腎機能正常 Cohort と比較して重度腎機能障害 Cohort でわずかに大きかった。

血漿中非結合型分率に基づくと，腎機能正常 Cohort と比較して重度腎機能障害 Cohort では(AUCinf)u 及び(AUClast)u はそれぞれ 58%及び 52%増加し，(Cmax)u は同程度であった。

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

2.4.1 A1101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.4-1-A1101 試験

試験の標題

A single-center, open-label, adaptive three-period, single-sequence study to assess the effect of acid reducing agents on the pharmacokinetics of a single dose of ABL001 in healthy subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（日本）

試験期間

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者を対象に ABL001 40 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼすラベプラゾール及びファモチジン（事前に設定した基準を満たさなかった場合）の反復投与の影響を評価する。

副次目的

- 健康被験者に ABL001 を単剤投与及びラベプラゾール又はファモチジン（事前に設定した基準を満たさなかった場合）と併用投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。

本試験は Period 2（ABL001 とラベプラゾールとの併用投与）で試験を終了し，Period 3（ABL001 とファモチジンとの併用投与）は実施しなかった。

試験方法

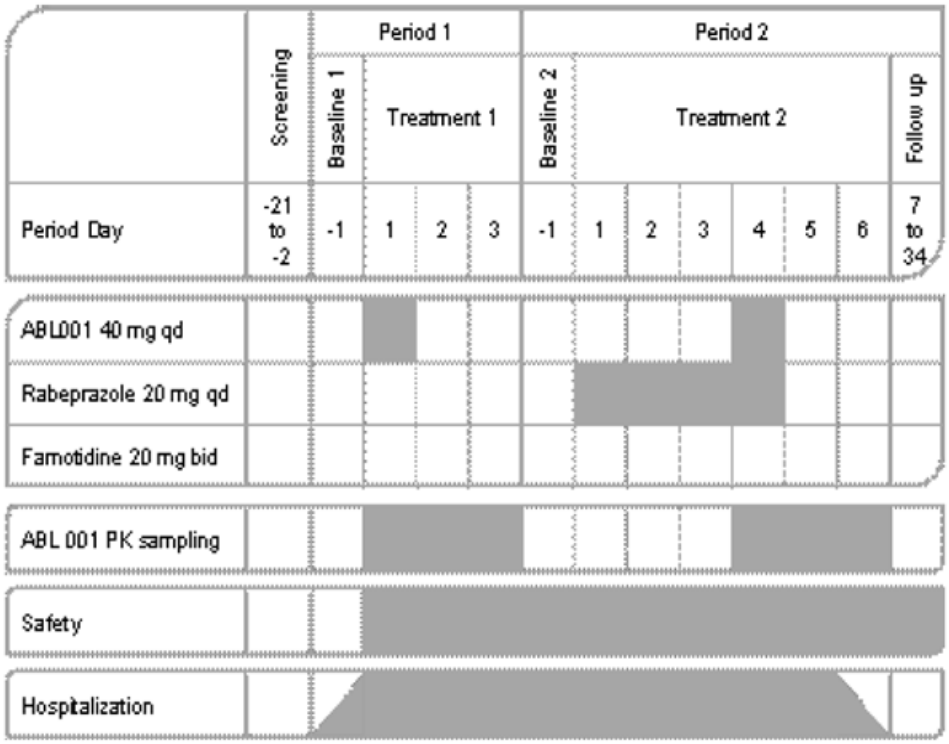
本試験は，健康被験者に ABL001 40 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす制酸剤反復投与の影響を評価するための非盲検，adaptive 3 期，単順序クロスオーバー試験であった。Period 1 は ABL001 の単剤投与，Period 2 は ABL001 とラベプラゾールとの併用投与，Period 3（adaptive period）は ABL001 とファモチジンとの併用投与であった。

全被験者が Period 2 を完了した後に PK の中間解析を実施し，Period 3 の必要性を判定した。中間 PK 解析結果に基づくと，Period 2 で事前に設定した基準（AUCinf 及び AUClast について，

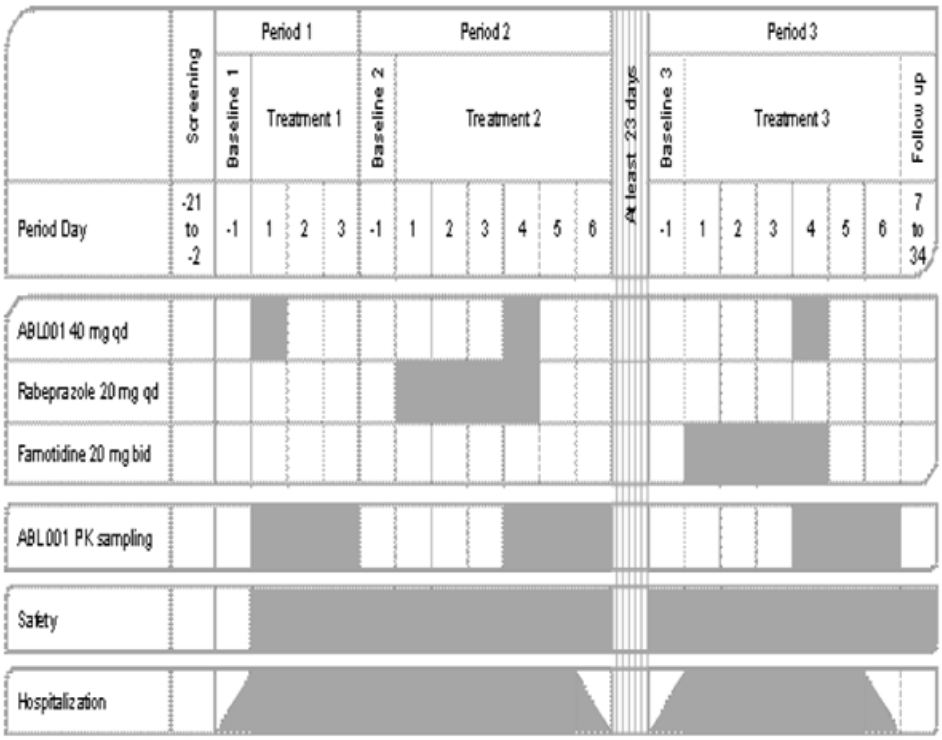
ABL001 単剤投与に対する ABL001 とラベプラゾールとの併用投与の幾何平均値の比がいずれも 0.70 以上）を満たしていたことから，Period 3（ABL001 とファモチジンとの併用投与）は実施しなかった。

Figure 2-5　　試験デザイン（A1101 試験）

Adaptive period（Period 3）なし



Adaptive period（Period 3）あり



Source：5.3.3.4-1-A1101 試験-Figure 9-1

目標被験者数

約 23 名（評価可能被験者数として少なくとも 18 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 20 歳以上 55 歳以下の男女（閉経後又は妊娠の可能性のない女性）。
- 既往歴，身体所見，バイタルサイン，及び心電図から臨床的に問題となる所見が認められず，健康状態が良好であると判定された者。

主な除外基準

- 絶食状態で胃内 pH が 3 以上の者。

治験薬

- ABL001 FMI 錠 40 mg
- ラベプラゾール 20 mg

用量及び投与方法

Period 1：Day 1 に ABL001 40 mg を投与前 10 時間及び投与後 4 時間絶食状態にし，空腹時に単回経口投与した。

Period 2：Day 1～4 にラベプラゾール 20 mg を朝食の約 30 分前に QD で経口投与し，Day 4 に ABL001 40 mg を投与前 10 時間及び投与後 4 時間絶食状態にし，空腹時に単回経口投与した。

投与（観察）期間

- スクリーニング期間：最長 20 日間（Day −21～Day −2）
- ベースライン期間：各投与期間の前日
- 投与期間：9 日間（Period 3 を含まない場合）
- 追跡調査期間：最終投与後 30 日間

評価項目

- 有効性

  該当なし
- 安全性

  有害事象，診察，バイタルサイン，臨床検査，心電図
- PK

PK 評価用の血液検体を Period 1 の Day 1 及び Period 2 の Day 4 に経時的採血し，血漿中 ABL001 濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した。

主要 PK パラメータ：AUClast，AUCinf，Cmax，及び Tmax

副次的 PK パラメータ：T1/2，Lambda_z，CL/F，及び Vz/F

統計手法

有害事象の標準化に際し，MedDRA 19.1 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には同版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版を用いて評価した。

FAS 及び SAF は治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者，PAS は少なくとも 1 期で評価可能な PK プロファイルが得られたすべての被験者とした。

PK パラメータはノンコンパートメント法により算出した。対数変換した PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）に線形混合効果モデルを適用し，ラベプラゾール及びファモチジンの反復投与（事前に設定した基準を満たさなかった場合）が ABL001 40 mg の単回経口投与時の PK に及ぼす影響を評価した。Period 2 を完了した後に，Period 1 及び 2 の PK データを解析し，Period 3 の必要性を判定した。Period 3 を実施する場合には，最終モデルに Period 1，2，及び 3 の全データを含めることとした。この解析では，ABL001 + ラベプラゾール及び ABL001 + ファモチジン（Period 3 が必要な場合）を被験投与，ABL001 を対照投与とした。

モデルでは，投与を固定効果，被験者を変量効果とした。被験投与と対照投与の最小二乗平均の差（被験投与 − 対照投与）の点推定値及びその両側 90%CI を算出した。元のスケールの幾何平均値の比の点推定値及び 90%CI を求めるために逆対数変換した。さらに，AUCinf，AUClast，

及び Cmax については，幾何平均値の比及び 90%CI とともに，個々の被験者の比（被験／対照）をプロットした。Tmax については，被験投与と対照投与の差の中央値及び範囲を示した。

試験成績

- 人口統計学的特性及び背景

本試験には 23 名を組み入れた。被験者の年齢の中央値は 27.0 歳（範囲：22～39 歳），BMI の中央値は 20.734 kg/m^2（範囲：18.37～23.98 kg/m^2）であった。被験者は全員日本人男性であった。

- 有効性の結果

該当なし

- 安全性の結果

(1) 治験薬の曝露

全被験者 23 名が治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された。

(2) 有害事象

試験期間中に有害事象を報告した被験者はいなかった。

(3) 臨床検査及びその他の検査

血液学的検査，尿検査，バイタルサイン，及び心電図検査に臨床的に意味のある変化は認められなかった。血液生化学的検査では，1 名に Grade 2 の異常（総ビリルビンの上昇）が Day 2 に認められたが，Day 4 に Grade 1 に軽快した。

- PK の結果

Period 3（ABL001 とファモチジンとの併用投与）は，Period 2 で事前に設定された基準（ABL001 単剤投与に対する ABL001 とラベプラゾール併用投与の AUCinf 及び AUClast の幾何平均値の比がいずれも 0.70 以上）を満たしたため，本試験では実施されなかった。

23 名全被験者で両 Period（Period 1 及び 2）の PK プロファイルが評価可能であり，全被験者が PAS に含まれた。

ABL001 単剤投与に対するラベプラゾールとの併用投与の AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 0.986（90%CI：0.959，1.01），0.985（90%CI：0.957，1.01），及び 0.908（90%CI：0.849，0.972）であった。

ABL001 単剤投与と比較してラベプラゾールと併用投与したときの Tmax の中央値の差は，1 時間（範囲：−1.00～3.00 時間）であった。

PK の結果から，ラベプラゾールとの併用は ABL001 の吸収速度及び程度にほとんど又は全く影響しないことが示唆された。それ故，ABL001 の BA はラベプラゾールの併用投与により影響を受けず，ABL001 は制酸剤とともに投与できると考えられる。

2.4.2 A2106 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.4-2-A2106 試験

試験の標題

A Phase I, open-label, fixed-sequence and staged drug-drug interaction study to investigate the effect of asciminib (ABL001) on the pharmacokinetics of midazolam (a sensitive CYP3A substrate), warfarin (a sensitive CYP2C9 substrate) and repaglinide (a sensitive CYP2C8 substrate) in healthy volunteers

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者を対象として，ABL001 40 mg を BID で反復投与したとき，指標薬の単回投与時の PK に対する影響を評価する。

指標薬：

Stage 1：ミダゾラム及びワルファリン

Stage 2（実施した場合）：レパグリニド

副次目的

- 健康被験者を対象として，ミダゾラム，ワルファリン（Stage 1），及びレパグリニド（Stage 2 を実施する場合）と併用投与したときの ABL001 反復投与の安全性及び忍容性を評価する。
- 指標薬の代謝物の PK パラメータを評価する。

Stage 1：1-ヒドロキシミダゾラム（ミダゾラムの代謝物）

Stage 2（実施した場合）：M4（レパグリニドの代謝物）

- 健康被験者を対象として，ABL001 の PK を評価する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象として，ミダゾラム（CYP3A の基質），ワルファリン（CYP2C9 の基質），及びレパグリニド（CYP2C8 の基質）の PK に対する ABL001 反復投与の影響を評価

する，非盲検，2 期，固定（投与）順序，及び 2-Stage 試験であった。Stage 1 では，ミダゾラム及びワルファリンの PK に対する ABL001 の影響を検討し，Stage 2 では，レパグリニドに対する ABL001 の影響を検討した。Stage 2 の実施は条件付きであり，Stage 1 でワルファリン単剤投与時と比較して，ABL001 と併用した際のワルファリンの AUCinf 又は AUClast の幾何平均値の比の点推定値が 1.25 以上であり，安全性が許容される場合にのみ，Stage 2 に移行することとした。

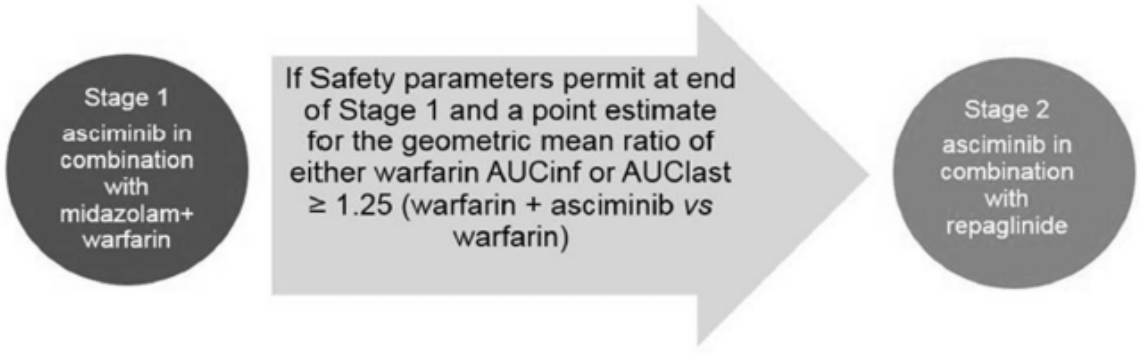
スクリーニング時に選択／除外基準を満たしていた被験者は Day −1 の朝に安全性のベースライン評価を受けた。

両 Stage とも 21 日間のスクリーニング期間及び 2 つの Period（Period 1 及び 2）で構成された。Period 1 では指標薬を単剤投与し，Period 2 では指標薬を ABL001 と併用投与した。

EOT の評価は，Period 2 の PK 検体採取最終日（Stage 1 は Day 17，Stage 2 は Day 6）に実施した。

PK 及び安全性の評価は規定の時点で実施した。

Figure 2-6　　試験デザイン（A2106 試験）



Source：5.3.3.4-2-A2106 試験-Figure 9-1

目標被験者数

Stage 1 に 22 名，Stage 2 に 25 名（評価可能被験者数として少なくとも Stage 1 に 18 名，Stage 2 に 20 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 18 歳以上 55 歳以下の男女（閉経後又は妊娠の可能性のない女性）。
- BMI 18.5～29.9 kg/m^2，体重 50 kg 以上 120 kg 以下。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，γ-グルタミルトランスフェラーゼ，アルカリホスファターゼ，ビリルビン，クレアチニン，リパーゼ，及びアミラーゼが基準範囲上限以下であること。
- 既往歴，身体所見，バイタルサイン，及び心電図から臨床的に問題となる所見がないと判断され，健康状態が良好な者。

主な除外基準

- 治験薬投与前 7 日間及び試験期間を通じて，グレープフルーツ，ザクロ，スターフルーツ，及びセビリアオレンジの摂取を避ける意思のない者。また，これらの果実を含むジュース及び製品も避けることとした。
- 治験薬初回投与前 4 週間以内又は半減期の 5 倍の期間（どちらか長い方）以内及び EOT までに以下の薬剤を使用した者：QT 間隔を延長させる薬剤，CYP3A4/5，BCRP 並びに P-gp の阻害剤及び誘導剤。

Stage 1

- 治験薬の初回投与前 4 週間以内及び EOT までに CYP2C9 の誘導剤又は阻害剤を投与する者。
- ビタミン K を積極的に摂取している者。
- ワルファリン又は非ステロイド性抗炎症薬を服用していた者。
- ワルファリン投与に対する禁忌及びワルファリン又は本剤の成分に対する過敏症を有する者。
- ミダゾラム又はその添加物に対する過敏症の既往のある者。

Stage 2

- 治験薬の初回投与前 4 週間以内及び EOT までに CYP2C8 の誘導剤又は阻害剤を投与する者。
- レパグリニド又はその添加物に対する過敏症の既往のある者。

治験薬

ABL001 FMI 錠 40 mg

指標薬

ミダゾラム 2 mg/mL 経口シロップ

ワルファリン 5 mg 錠

レパグリニド 0.5 mg 錠

用量及び投与方法

被験薬は ABL001 40 mg，指標薬はミダゾラム，ワルファリン，及びレパグリニドとした。

Stage 1 では，被験者は以下の投与を受けた。

Period 1（指標薬単剤）：ワルファリン（5 mg）及びミダゾラム（4 mg = 2 mL；2 mg/mL）を含む指標薬カクテルを Day 1 に単回経口投与する。

Period 2（相互作用）：ABL001 40 mg を BID で 5 日間投与し，ABL001 の 5 回目投与後にワルファリン（5 mg）及びミダゾラム（4 mg = 2 mL；2 mg/mL）を含む指標薬カクテルを単回経口投与する。

Stage 2 では，被験者は以下の投与を受けた。

Period 1（指標薬単剤）：レパグリニド（0.5 mg）を単回経口投与する。

Period 2（相互作用）：ABL001 40 mg を BID で 3 日間投与し，ABL001 の 5 回目投与後にレパグリニド（0.5 mg）を単回経口投与する（Day 5）。

投与（観察）期間

試験の完了は，最後の被験者が EOT 評価を完了した時点と定義し，来院に関連するいずれの再評価については治験責任医師が適切に記録し，追跡調査を行った。推奨される最短の追跡調査期間は治験薬最終投与後 30 日間であった。

評価項目

- 有効性

該当なし

- 安全性

有害事象，診察，バイタルサイン，臨床検査，心電図

- PK

すべての被験者から，ABL001，S-ワルファリン及び R-ワルファリン（S-/R-ワルファリン），ミダゾラム，並びにレパグリニドの PK 評価用の血液検体を規定された時点で採取した。血漿中の ABL001，ミダゾラム，S-/R-ワルファリン，レパグリニド，及び代謝物濃度は，バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定された。

主要 PK パラメータ：指標薬の Cmax，AUClast，AUCinf

副次的 PK パラメータ：指標薬の代謝物の AUClast，AUCinf，Cmax，Tmax，AUClast 及び AUCinf の代謝物/未変化体比，並びに ABL001 の Cmax，AUClast，AUCinf，CL/F，Vz/F，Tmax，Tlast，Cmin，T1/2 等

評価した指標薬の代謝物は以下のとおりであった。

Stage 1：1-ヒドロキシミダゾラム（ミダゾラム用）

Stage 2：レパグリニドの代謝物 M4

統計手法

有害事象の標準化に際し，MedDRA 21.1 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には同版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI-CTCAE 第 5.0 版を用いて評価した。

FAS，SAF はいずれかの薬物（ABL001，ミダゾラム，ワルファリン，又はレパグリニド）を 1 回以上投与したすべての被験者とした。PAS は 4 つの PAS（ABL001，ミダゾラム，ワルファリン，又はレパグリニド）に分けた。それぞれの PAS は，少なくとも 1 期にそれぞれの薬物の評価可能な PK プロファイルが得られたすべての被験者とした。

主要 PK パラメータ：本試験では，無影響に関する正式な仮説検定は計画しなかった。各指標薬の Cmax，AUCinf，及び AUClast について，対数変換した PK パラメータに線形混合モデルを当てはめ，指標薬に対する ABL001 の影響を推定した。モデルでは，投与を固定効果，被験者を変量効果とした。指標薬 + ABL001 を被験投与とし，指標薬単剤を対照投与とした。

各比較について，被験投与と対照投与の平均値の差（被験投与 − 対照投与）の点推定値及び対応する両側 90%CI を算出した。元のスケールの対照投与に対する被験投与の幾何平均値の比の点推定値及び 90%CI を算出するために逆対数変換を行った。比較は，ABL001 40 mg BID 反復投与（定常状態）との併用投与後の指標薬 PK（ミダゾラム，S-/R-ワルファリン，又はレパグリニド）（被験投与）と，ABL001 非存在下での指標薬 PK（対照投与）とで行った。

PK パラメータは，Phoenix ®（WinNonlin）version 6.4 以降に従い，ノンコンパートメント法を用いて算出した。主要 PK パラメータについては，モデルに基づく個体内及び個体間変動並びに CV%を示した。各指標薬の主要 PK パラメータの線形混合モデル解析に加えて，指標薬及び ABL001 のすべての PK パラメータの記述統計量を示した。

試験成績

- 人口統計学的特性及び背景

全体で 22 名が Stage 1 に組み入れられ，このうち 21 名が治験実施計画書に従って試験を完了した。被験者 1 名が Day 7 に個人的理由（被験者／保護者の判断）により試験を中止した。Stage 2 では，25 名が組み入れられ，24 名が治験実施計画書に従って試験を完了し，1 名が有害事象のため試験を中止した。

Stage 1 の年齢の中央値は 38.5 歳（範囲：23～54 歳），性別は全員が男性であり，人種は 1 名を除く全員が白人であった。Stage 2 の年齢の中央値は 41.0 歳（範囲：26～55 歳），性別はほとんどが男性（84.0%）であり，人種はアジア人 1 名を除く全員が白人であった。

- 有効性の結果

該当なし

- 安全性の結果

(1) 治験薬の曝露

Stage 1 では 22 名中 21 名が，Stage 2 では 25 名中 24 名が ABL001 及び指標薬を治験実施計画書どおりに投与された。

(2) 有害事象

有害事象は Stage 1 で 18/22 名（81.8%），Stage 2 で 6/25 名（24%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 15 名（68.2%）及び 3 名（12%）であった。

2 名以上に認められた有害事象は Stage 1 においては疲労 9 名（40.9%），浮動性めまい 5 名（22.7%），頭痛 4 名（18.2%），発声障害 3 名（13.6%），腹部不快感 2 名（9.1%），腹痛 2 名（9.1%），下痢 2 名（9.1%），消化不良 2 名（9.1%），呼吸困難 2 名（9.1%），熱感 2 名（9.1%），及び傾眠 2 名（9.1%）であり，Stage 2 においては頭痛 2 名（8.0%）及び筋肉痛 2 名（8.0%）であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象及び／又は重篤な有害事象は報告されなかった。いずれの Stage でも投与の中断又は用量調節は報告されなかった。

Stage 2 において，被験者 1 名が有害事象（感情的苦悩）により治験薬の投与を中止した。

(3) 臨床検査及びその他の検査

血液学的検査，バイタルサイン，及び心電図検査では，いずれの Stage でも臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

- PK の結果

ABL001 を反復投与後定常状態において，ミダゾラム単回投与時の AUClast 及び AUCinf の幾何平均値は，ABL001 との併用投与によりそれぞれ 27%及び 28%増加した。ミダゾラムを ABL001 と併用投与したときに 1-ヒドロキシミダゾラムの代謝物／未変化体比が低下したことから，ABL001 の CYP3A 阻害作用がさらに裏付けられた。ABL001 を反復投与した後の定常状態において，単回投与したワルファリンの AUClast 及び AUCinf の幾何平均値は，ABL001 との併用投与により，S-ワルファリンではそれぞれ 39%及び 41%増加し，R-ワルファリンではそれぞれ 24%及び 25%増加した。これらの結果から，ABL001 は CYP3A（ミダゾラム）及び CYP2C9（ワルファリン）の基質に対する弱い阻害薬であることが示唆された。

レパグリニドを ABL001 と併用投与したときの AUClast 及び AUCinf は類似していたことから［幾何平均値の比（90%CI）：1.09（1.03，1.15），1.08（1.02，1.14）］，レパグリニドの曝露量に対する影響は認められなかった。これらの結果から，CYP2C8 に対して ABL001 は影響しないことが示唆された。

2.4.3 A2107 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.4-3-A2107 試験

試験の標題

A phase I, open label, drug-drug interaction study to assess the effect of steady-state itraconazole (strong CYP3A inhibitor), quinidine (P-gp inhibitor) and rifampicin (strong CYP3A inducer) on the pharmacokinetics of a single dose of asciminib in healthy subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康被験者を対象として，定常状態におけるイトラコナゾール（経口溶液），クラリスロマイシン，キニジン，及びリファンピシンが，ABL001 40 mg 単回経口投与時の PK に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 健康被験者を対象として，ABL001 単剤投与あるいはイトラコナゾール，クラリスロマイシン，キニジン又はリファンピシンと併用投与したときの ABL001 単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する。
- ABL001 と併用時のイトラコナゾール，クラリスロマイシン，キニジン，及びリファンピシンのトラフ濃度を評価する。
- 健康被験者を対象として，定常状態におけるリファンピシンが，ABL001 200 mg 単回経口投与時の PK に及ぼす影響を評価する。
- 健康被験者を対象として，定常状態におけるイトラコナゾール（カプセル剤）が，ABL001 40 mg 単回経口投与時の PK に及ぼす影響を評価する。

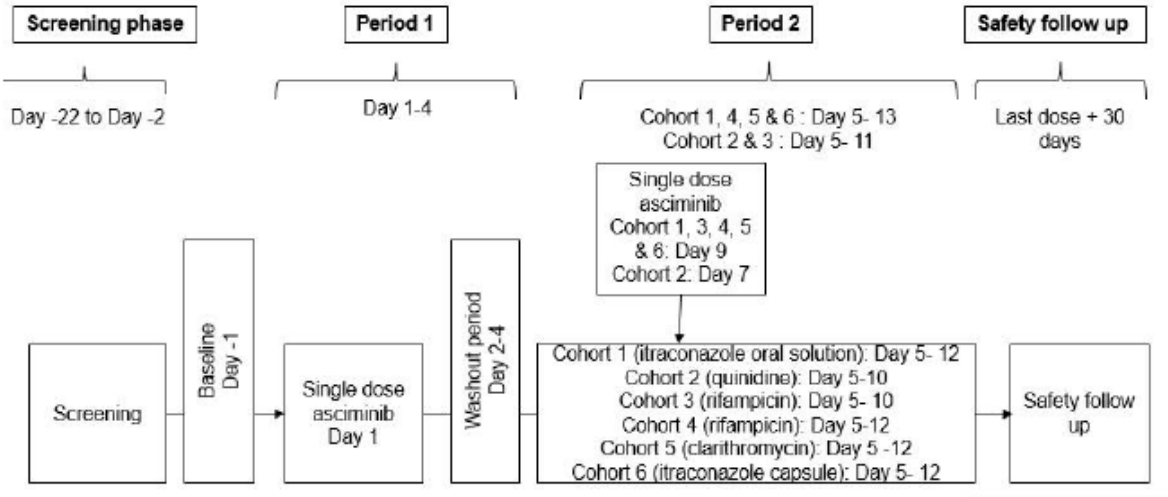
試験方法

本試験は，健康被験者に ABL001 40 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼすイトラコナゾール（2 種類の製剤：溶液及びカプセル），クラリスロマイシン，キニジンの影響を，並びに健

康被験者に ABL001 40 mg 又は 200 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼすリファンピシンの影響を評価するための非盲検，6 Cohort，2 期，単順序クロスオーバー試験であった。それぞれの Cohort については以下に示す。

Cohort 1：ABL001 40 mg とイトラコナゾール 200 mg 経口溶液の QD 併用投与
Cohort 2：ABL001 40 mg とキニジン 300 mg の 1 日 3 回の併用投与
Cohort 3：ABL001 40 mg とリファンピシン 600 mg の QD 併用投与
Cohort 4：ABL001 200 mg とリファンピシン 600 mg の QD 併用投与
Cohort 5：ABL001 40 mg とクラリスロマイシン 500 mg BID の併用投与
Cohort 6：ABL001 40 mg とイトラコナゾール 200 mg カプセルの QD 併用投与

Figure 2-7 試験デザイン（A2107 試験）



Source：5.3.3.4-3-A2107 試験-Figure 9-1

目標被験者数

Cohort 1，2，及び 3 健康被験者各 18 名
Cohort 4 健康被験者 10 名
Cohort 5 健康被験者 14 名
Cohort 6 健康被験者 10 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 18 歳から 55 歳の健康な男女

主な除外基準

- 治験薬，すなわち ABL001，イトラコナゾール（アゾール系抗真菌薬），キニジン（アルカロイド系抗不整脈薬），リファンピシン，及びクラリスロマイシン（マクロライド系抗生物質）と同じクラスの薬物又は代謝物，あるいは治験薬の添加物（大豆に対する過敏症を含む）に対する禁忌又は過敏症を有する者。禁忌にはイトラコナゾール投与時の心室機能不全，キニジン投与時のヘモグロビン尿，視神経炎，耳鳴，又は重症筋無力症，及びリファンピシン投与時の黄疸を含む。
- 臨床的に意味のある心電図異常を有する又は既往のある者，あるいは QT 間隔延長症候群を有する又は家族歴のある者。QTcF が男性では 450 msec 超，女性では 460 msec 超，PR が 220 msec 超，QRS complex が 120 msec 超である者，あるいは再分極以外に形態学的変化，非特異的 S-T 又は T 波変化を有する者。
- 心疾患の既往のある者。
- 治験薬の初回投与前 14 日以内又は半減期の 5 倍以内（どちらか長い方）に処方薬又は非処方薬，漢方薬，栄養補助食品，ビタミン剤を使用した者。ただし，アセトアミノフェンの使用は許容する。
- 治験薬の初回投与前 28 日以内又は半減期の 5 倍以内（どちらか長い方）に以下の薬剤を使用した者。

  QT 間隔を延長させる薬剤，CYP3A 阻害剤及び誘導剤，BCRP 及び P-gp 阻害剤。

  Cohort 5：CYP3A により広範に代謝される HMG-CoA 還元酵素阻害剤（すなわち，lovastatin 又はシンバスタチン），感受性の高い CYP3A 基質及び治療域の狭い CYP3A 基質。

治験薬

ABL001 FMI 錠 40 mg
イトラコナゾール溶液 10 mg/mL（Cohort 1）
イトラコナゾールカプセル 100 mg（Cohort 6）
硫酸キニジン錠 300 mg
リファンピシンカプセル 300 mg
クラリスロマイシン錠 500 mg

用量及び投与方法

ABL001 40 mg 又は 200 mg を空腹時に単回経口投与した。その他の治験薬に関しては，試験方法に従って経口投与した。

投与（観察）期間

ベースラインから EOT までの各被験者の総投与期間は，Cohort 1，Cohort 5，又は Cohort 6 では約 14 日間，Cohort 2 又は Cohort 3 では約 12 日間であった。各 Cohort において，スクリーニング期間は投与前 21 日間，安全性追跡調査期間は最終投与後 30 日間とした。

評価項目

- 有効性

  該当なし

- 安全性

  有害事象，臨床検査値，心電図，バイタルサイン

- PK

  主要評価項目：

  主要 PK パラメータ：Cohort 1，2，3，及び 5 における ABL001 40 mg の Cmax，AUCinf，及び AUClast。

  副次的 PK パラメータ：Cohort 1，2，3，及び 5 における ABL001 40 mg の Tmax，Tlast，AUC0-96（Cohort 1，2，及び 5），AUC0-48（Cohort 3），Lambda_z，T1/2，CL/F，及び Vz/F。

副次的評価項目：イトラコナゾール，クラリスロマイシン，キニジン，及びリファンピシンのトラフ濃度。Cohort 4 における ABL001 200 mg の PK パラメータ（Cmax，AUCinf，及び AUClast 等）及び Cohort 6 における ABL001 40 mg の PK パラメータ（Cmax，AUCinf，及び AUClast 等）。

統計手法

有害事象の標準化に際し MedDRA 23.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI-CTCAE 第 5.0 版を用いて評価した。

解析対象集団は，以下のように定義した。

FAS，SAF：少なくとも 1 つの治験薬（ABL001，イトラコナゾール，クラリスロマイシン，キニジン，又はリファンピシン）が投与されたすべての被験者。

PAS：少なくとも 1 期に評価可能な PK プロファイルを示したすべての被験者。治験実施計画書に従って投与され，少なくとも 1 つの主要 PK パラメータを有し，投与前後の規定時間絶食し，治験薬の投与後 4 時間以内の嘔吐がなかった被験者の PK プロファイルを評価可能と判断した。

解析は Cohort ごとに実施した。Cmax，AUCinf，及び AUClast については，対数変換した PK パラメータに線形混合モデルを当てはめ，定常状態におけるイトラコナゾール，クラリスロマイシン，キニジン，及びリファンピシンが，ABL001 40 mg を単回投与したときの PK に及ぼす影響を推定した。

各比較について，併用投与と単剤投与の最小二乗平均の差（併用投与 − 単剤投与）の点推定値及びその両側 90%CI を算出した。元のスケールの幾何平均値の比の点推定値及び 90%CI を求めるために逆対数変換した。また，ABL001 40 mg 投与のすべての PK パラメータについて，記述統計量を算出した。

Cohort 1，2，3，及び 5 については，それぞれの Cohort で，被験者ごとの併用投与と単剤投与の比を，ABL001 40 mg の主要 PK パラメータの幾何平均値の比及び 90%CI とともにプロットし

た。ABL001 40 mg 投与後の濃度－時間プロファイルは，すべての被験者ごとに中央値とともに片対数グラフで示した。さらに，投与群別の ABL001 40 mg 投与後の平均濃度（± SD）及び中央値濃度－時間プロファイルを投与群別に線形グラフ及び片対数グラフで示した。ABL001 40 mg 投与後の外挿された AUC%を含むすべての PK パラメータ及び PK 濃度データを被験者別に一覧表示した。

Cohort 4（ABL001 200 mg）及び Cohort 6（ABL001 40 mg）については，予定採取時間ごとの血漿中 ABL001 濃度の記述統計量を投与群別に示し，被験者ごとの濃度－時間プロファイルを中央値とともに片対数グラフで示した。さらに，Cohort 4 及び Cohort 6 の平均濃度（±SD）及び中央値濃度－時間プロファイルを線形グラフ及び片対数グラフに示した。

すべての PK パラメータ（外挿された AUC%を含む）及び血漿中濃度データ（ABL001 200 mg 及び 40 mg，イトラコナゾール，クラリスロマイシン，キニジン及びリファンピシン）を被験者別に一覧表示した。イトラコナゾール，キニジン及びリファンピシンについては，トラフ濃度のみを評価した。イトラコナゾール，クラリスロマイシン，キニジン及びリファンピシンの中央値及び平均値（± SD）並びに個々のトラフ濃度値対時間をグラフに示した。

試験成績

- 人口統計学的特性及び背景

Cohort 1（18 名）では，年齢の中央値は 50.5 歳（範囲：21～55 歳）であった。男性が 14 名（77.8%），女性が 4 名（22.2%）であった。白人が 17 名（94.4%）であり，黒人又はアフリカ系アメリカ人が 1 名（5.6%）であった。

Cohort 2（19 名）では，年齢の中央値は 43.0 歳（範囲：26～55 歳）であった。男性が 17 名（89.5%），女性が 2 名（10.5%）であった。白人が 18 名（94.7%）であり，アジア人が 1 名（5.3%）であった。

Cohort 3（18 名）では，年齢の中央値は 46.0 歳（範囲：27～55 歳）であった。男性が 15 名（83.3%），女性が 3 名（16.7%）であった。白人が 17 名（94.4%）であり，アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 1 名（5.6%）であった。

Cohort 4 は，Cohort 3 において ABL001 とリファンピシンとの併用投与と ABL001 単剤投与を比較したときの AUCinf 又は AUClast の幾何平均値の比の点推定値が 0.3 以上 0.7 以下であった場合に開始する計画であったが，Cohort 3 の PK パラメータの統計解析の結果，ABL001 40 mg とリファンピシン 600 mg との併用投与と ABL001 40 mg 単剤投与の AUCinf 及び AUClast の幾何平均値の比は，それぞれ 0.847 及び 0.868 であったことから，併用投与と単剤投与との間に，臨床的に意味のある差はないことが示された。したがって，事前に規定した治験実施計画書の基準に基づき，Cohort 4 は開始しなかった。

Cohort 5（14 名）では，年齢の中央値は 53.5 歳（範囲：22～55 歳）であった。男性が 10 名（71.4%），女性が 4 名（28.6%）であった。白人が 14 名（100%）であった。

Cohort 6（10 名）では，年齢の中央値は 36.0 歳（範囲：23～54 歳）であった。男性が 8 名（80.0%），女性が 2 名（20.0%）であった。白人が 9 名（90.0%）であり，1 名（10.0%）は「その他」と報告された。

- 有効性の結果

該当なし

- 安全性の結果

(1) 治験薬の曝露

Cohort 1（18 名）では，すべての被験者が投与を完了した。Cohort 2 では，19 名に治験薬を投与し，15 名（78.9%）が投与を完了した。投与を中止した 4 名（21.1%）のうち，3 名は有害事象によるものであり，1 名は被験者又は保護者の判断によるものであった。Cohort 3（18 名）では，すべての被験者が投与を完了した。Cohort 5（14 名）では，すべての被験者が投与を完了した。Cohort 6 では 10 名が投与を受け，9 名（90.0%）が投与を完了し，1 名（10.0%）が被験者又は保護者の判断により投与を中止した。

(2) 有害事象

Cohort 1 で有害事象は 6/18 名（33.3%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/18 名（11.1%）に認められた。Cohort 1 で 2 名以上に認められた有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Cohort 2 で有害事象は 14/19 名（73.7%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12/19 名（63.2%）に認められた。Cohort 2 で 2 名以上に認められた有害事象は頭痛 5 名（26.3%），下痢 3 名（15.8%），心電図 QT 延長 3 名（15.8%），浮動性めまい 2 名（10.5%），呼吸困難 2 名（10.5%），及びほてり 2 名（10.5%）であった。投与中止に至った有害事象は心電図 QT 延長 3 名（15.8%）（Grade 3）であった。

Cohort 3 で有害事象は 2/18 名（11.1%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/18 名（11.1%）に認められた。Cohort 3 で 2 名以上に認められた有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Cohort 5 で有害事象は 6/14 名（42.9%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 5/14 名（35.7%）に認められた。Cohort 5 で 2 名以上に認められた有害事象は味覚不全 2 名（14.3%）であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Cohort 6 で有害事象は 5/10 名（50.0%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 5/10 名（50.0%）に認められた。Cohort 6 で 2 名以上に認められた有害事象は鼓腸 4 名（40.0%），及び疲労 2 名（20.0%）であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本試験では Cohort 2 の心電図 QT 延長（Grade 3）以外に Grade 3 又は 4 の有害事象は認められず，また，死亡及び重篤な有害事象も認められなかった。

(3) 臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，及びバイタルサインについて，本試験期間中に明確な変化は認められなかった。

- PK の結果

P-gp 阻害剤であるキニジンを反復投与したとき，ABL001 単回投与時の AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値は，ABL001 単剤投与時と比べそれぞれ 12.9%，16.0%，及び 11.3%減少した。

強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンを反復投与したとき，ABL001 単回投与時の AUCinf 及び AUClast の幾何平均値は，ABL001 単剤投与時と比べそれぞれ 14.9%及び 12.6%減少した。Cmax は，リファンピシンと併用投与した場合と単剤投与した場合で同程度であることが示された。

強力な CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールを経口溶液として反復投与したとき，ABL001 単回投与時の AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値は，ABL001 単剤投与時と比べそれぞれ 40.1%，41.2%，及び 50.2%減少した。これらの所見は予想に反しており，イトラコナゾール経口溶液に含まれるシクロデキストリンと ABL001 が複合体を形成することにより，ABL001 の吸収を低下させた可能性が考えられた。これらを検証するために治験実施計画書を改訂し，イトラコナゾールをカプセル剤として投与したときの影響を検討した。その結果，ABL001 の曝露量及び Cmax は，イトラコナゾール（カプセル剤）と併用投与したとき，ABL001 単剤投与時よりもわずかに高い傾向がみられた。

また，強力な CYP3A4 阻害剤であるクラリスロマイシンを反復投与したとき，ABL001 単回投与時の AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値は，クラリスロマイシンとの併用投与によりそれぞれ 36.2%，36.7%，及び 19.6%増加した。

3 臨床薬力学（PD）試験

3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験

該当なし

3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 A2301 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-A2301 試験

4.1.1.1 試験概要

試験の標題

A Phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors (TKIs).

治験実施医療機関

計 87 医療機関（日本，米国，ドイツ，フランス，スペイン，トルコ，イギリス，アルゼンチン，オーストラリア，イタリア，韓国，ブラジル，ロシア連邦，ブルガリア，チェコ共和国，ハンガリー，イスラエル，レバノン，オランダ，ルーマニア，セルビア，カナダ，メキシコ，サウジアラビア，スイス）

試験期間

2017 年 10 月 26 日（最初の被験者の初回来院日）～試験継続中［データカットオフ日（主要解析時点）：2020 年 5 月 25 日］

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

ABL001 群の Week 24 の分子遺伝学的大奏効（MMR）率をボスチニブ群と比較する。

2 剤以上の TKI による治療歴のある CML-CP 患者を対象に，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，治験薬投与継続中である Week 24 に MMR が確認され，かつ Week 24 までに治療不成功と判定されないことを指標とし，ABL001（40 mg BID）のボスチニブ（500 mg QD）に対する優越性を評価する。

主要な副次目的

ABL001 群の Week 96 の MMR 率をボスチニブ群と比較する。

その他の副次目的

- ABL001 群の有効性に関するその他の指標（評価項目欄参照）をボスチニブ群と比較する。
- ABL001 群の安全性プロファイル及び忍容性をボスチニブ群と比較する。
- CML-CP 集団での ABL001 の薬物動態（PK）を評価する。
- 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後に投与した ABL001 の安全性を評価する。

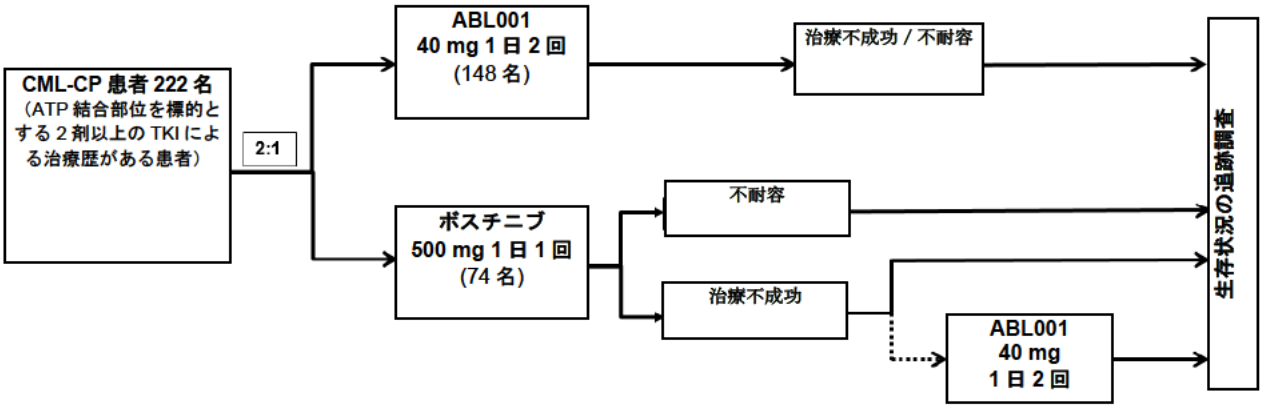
探索的目的

患者報告アウトカム（PRO）及び医療資源利用（RU）に対する治療への影響を ABL001 群とボスチニブ群で比較する。

試験方法

本試験は，2 剤以上の TKI による前治療を受けた CML-CP 患者を対象に，ABL001 の有効性及び安全性をボスチニブと比較することを目的とした多施設共同，非盲検，ランダム化試験である（Figure 4-1）。スクリーニングで適格と判断された被験者を，ABL001 40 mg BID 群又はボスチニブ 500 mg QD 群に 2：1 の比でランダム化した。ランダム化層別因子は，スクリーニング時の細胞遺伝学的大奏効（MCyR）とした。ボスチニブ投与期間中に ELN ガイドライン 2013 に従い治療不成功と判定された被験者は，最後の被験者のランダム化後 96 週間以内に，ABL001 投与に切り替え可能とした。

Figure 4-1　　試験デザイン（A2301 試験）



Source：5.3.5.1-1-A2301 試験-Figure 9-1

目標被験者数

計 222 名（ABL001 群 148 名，ボスチニブ群 74 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

CML-CP と診断された 18 歳以上の男女で，2 剤以上の TKI（すなわち，イマチニブ，ニロチニブ，ダサチニブ，radotinib 又はポナチニブ）による前治療を受け，TKI による直近の治療に ELN ガイドライン 2013 の基準に従い治療不成功， 又は不耐容であった患者を対象とした。ボスチニブは BCR-ABL1 T315I 及び V299L 変異に対して活性を示さないため，カルテ等の医療記録に基づき T315I 又は V299L 変異の既往が確認された患者は本試験から除外した。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。

治験薬

ABL001（20 mg 及び 40 mg 錠），ボスチニブ（100 mg 及び 500 mg 錠）

用量及び投与方法

ABL001 は 空腹時に 40 mg BID で，ボスチニブは食後に 500 mg QD で，いずれも経口投与した。

投与期間

最後に登録された被験者が初回投与を受けてから最長 96 週間後，又は最後の被験者がボスチニブから 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を投与期間とした。

評価項目

(1) 有効性

- 主要評価項目：Week 24 の MMR 率
  Week 24 で MMR［国際指標に換算した対照遺伝子（ABL）転写量に対する BCR-ABL1 転写量の比率が 0.1% IS 以下］が確認され，かつ治験薬の投与を継続中で，それ以前に治療不成功と判定されていない被験者の割合。末梢血検体中の BCR-ABL1 転写量は，集中測定機関でリアルタイム定量的 PCR（RQ-PCR）により測定した。
- 主要な副次評価項目：Week 96 の MMR 率
- その他の副次評価項目
  - 各評価時点での MMR 率（主要評価項目及び主要な副次評価項目で検討する Week 24 及び 96 を除く）
  - 各評価時点までの MMR 率（Week 24，48 及び 96 を含む）
  - 各評価時点での，及びこれらの時点までの細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）率（Week 24, 48 及び 96 を含む）
    細胞遺伝学的奏効（CyR）は，各実施医療機関で骨髄検体中の分裂期細胞を 20 個以上評価して算出した，分裂期細胞の Ph 陽性率に基づき評価した。
  - MMR 及び CCyR までの期間
  - MMR 及び CCyR の持続期間

- 治療成功期間（TTF）
- 無増悪生存期間（PFS）
- 全生存期間（OS）

なお，BCR-ABL1 遺伝子変異は，Week 1 Day 1，確定した MMR 喪失時，及び投与終了時に評価した。Week 1 Day 1 の検査で BCR-ABL1 変異が確認された被験者は，12 週ごとに追加の変異解析を実施した。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解析した。

- 探索的評価項目：
  - PRO：
    - M.D. Anderson Symptom Inventory–Chronic Myeloid Leukemia（MDASI-CML）による各評価時点の症状負荷及び支障のベースラインからの変化量
    - Patient Global Impression of Change（PGIC）による CML 症状に関する患者の印象の変化
    - EQ-5D-5L による各評価時点の健康効用値のベースラインからの変化
    - Work Productivity and Activity Impairment（WPAI）による各評価時点の労働生産性及び日常生活の障害度の変化
  - RU
    - 各評価時点の医療資源利用

(2) 安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），バイタルサイン（血圧，脈拍数，体重，体温），12 誘導心電図，超音波心臓検査，肺機能検査，妊娠検査

(3) PK

バリデートされた LC-MS/MS 法（LLOQ：1.00 ng/mL）により，血漿中 ABL001 濃度を測定した。 PK パラメータ（Cmax，Tmax，AUC0-12h，CL/F）をノンコンパートメント法により算出した。

統計手法

主要解析は，ランダム化された全被験者が 24 週間の治験薬投与を完了するか，それ以前に中止をした時点に実施した。ランダム化からデータカットオフ日（2020 年 5 月 25 日）までで，追跡調査期間の中央値は 14.9 ヵ月であった。

(1) 解析対象集団

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 の原則に従って，被験者は割り付けられた治療及びびランダム化層別因子に基づいて解析される。
SAF	治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者は最初に受けた治療に基づいて解析される。

解析対象集団	定義
PAS	評価可能な PK 濃度が 1 回以上得られたすべての被験者。
MMR Responder Set	FAS のうち，治験治療中のいずれかの時点で MMR を達成した被験者。
CCyR Analysis Set	FAS のうち，ベースラインで CCyR 未達の被験者。
CCyR Responder Set	CCyR Analysis Set のうち，治験治療中のいずれかの時点で CCyR を達成した被験者。

(2) 有効性

特に記載のない限り，有効性の評価項目の解析には FAS を用いた。

- 主要評価項目：

主要評価項目の主解析では，「Week 24 の MMR 率に群間で差がない」という帰無仮説を，ランダム化層別因子（Interactive Response Technology データベース上の CyR 状態：MCyR，非 MCyR）により調整した 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。各群の Week 24 時点の MMR 率を，Pearson-Clopper 法に基づく 95%信頼区間（CI）とともに示した。非層別群間差の 95% CI は Wald 法を用いて算出した。また，共通リスク差及びその 95% CI を Mantel-Haenszel 法により推定した。

主要評価項目の補足的解析として，重要なベースライン特性及び予後特性別の部分集団解析を実施し，主解析結果の一貫性を評価した。また，1）層別因子，2）層別因子及び部分集団解析により特定されたその他の重要な変数で調整したロジスティック回帰モデルを用いて，これらの重要な変数が治療効果に及ぼす影響を検討した。さらに，Week 1 Day 1 に T315I 又は V299L が検出された被験者を FAS から除外した場合の，Week 24 の MMR 率のカイ二乗検定を実施した。主要評価項目の感度分析として，CRF データに基づく層（ベースラインの CyR 状態：MCyR，非 MCyR）を用いて層別した場合，Week 24 の PCR 評価の欠測に対する補完ルールを適用しない場合，COVID-19 パンデミックの開始日以降に Week 24 の来院が予定されている被験者を FAS から除外した場合の，Week 24 の MMR 率のカイ二乗検定を実施し，主解析結果の頑健性を評価した。

- その他の副次評価項目：
  - 各評価時点の及び各評価時点までの MMR 率及び CCyR 率：CCyR 率は CCyR Analysis Set を対象に解析した。評価時点ごとの奏効率及び Pearson-Clopper 法に基づく 95% CI を群別に示した。ランダム化層別因子により層別化した CMH カイ二乗検定により得られた p 値を提示した。奏効率の非層別群間差の 95% CI は Wald 法を用いて算出した。共通リスク差及びその 95% CI を Mantel-Haenszel 法により推定した。また，ランダム化された日からデータカットオフ日までの期間が各評価時点の週数以上であり，十分に追跡された被験者を対象に，上記の MMR 率の解析を実施した。
  - MMR 及び CCyR までの期間：各 Responder Set を対象に，記述統計量を算出し，Kaplan-Meier 法により推定した。事後解析では，MMR 達成前の理由を問わない投与中止を競合リスクとして，MMR までの期間を解析した。

- MMR 及び CCyR の持続期間：各 Responder Set を対象に，Kaplan-Meier 法により推定した。
- TTF，PFS 及び OS：Kaplan-Meier 法により推定した。層別化 Cox モデルを用いてハザード比及び 95% CI を算出した。

- 探索的評価項目：
  - PRO：経時的データの反復測定モデルを用いて群間差を推定した。
  - RU：定量的変数は記述統計量を，定性的変数は頻度及び割合を群別に要約した。

(3) 安全性

有害事象の標準化に際し，MedDRA 23.0 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象，Grade 5：死亡の 5 段階で重症度を評価した。

安全性の解析には SAF を用いた。治験薬投与開始から最終投与後 30 日までの事象及び評価データの要約表を作成した。有害事象は，発現被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を算出した。臨床検査及びその他の検査項目のカテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

なお，本試験は，ボスチニブから ABL001 投与への切り替えが可能な試験デザインである。本書では，ABL001 投与へ切り替えた被験者では，ランダム化されたボスチニブの初回投与日から最終投与 30 日後又は切り替えた 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安全性データを提示し，切り替え後に得られたデータは総括報告書に示す。

(4) PK

PK の解析には PAS を用いた。ABL001 濃度の算術平均値と幾何平均値を用いて濃度-時間プロファイルをグラフで示した。PK パラメータの記述統計量を算出した。

試験成績

被験者の内訳

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

主要解析時点で，ABL001 群は 97 名（61.8%），ボスチニブ群は 22 名（28.9%）が治験薬投与を継続していた。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%）が多かったが，その割合はいずれもボスチニブ群よりも ABL001 群で低かった。また，試験全体での期間別の投与中止理由は，Week 24 未満では有害事象が最も多く，Week 24 以降では有効性の欠如が最も多かった。

ボスチニブ群にランダム化された被験者のうち 22 名（28.9%）が，ELN ガイドライン 2013 に従って治療不成功と判定された後，ABL001 投与に切り替えた。

解析対象集団

ランダム化された 233 名（157 名，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（156 名，76 名）が SAF の対象となった。また，ABL001 群の 149 名が PAS の対象となった。MMR Responder Set は 68 名（54 名，14 名），CCyR Analysis Set は 165 名（103 名，62 名），CCyR Responder Set は 63 名（44 名，19 名）であった。

主な人口統計学的特性及び背景特性

人口統計学的特性及びその他の特性は，両群間で概ね均衡していた。

FAS 全体での年齢の中央値は 52.0 歳（範囲:19～83）であった。人種は，白人が 74.7%，アジア人が 14.2%であった。民族は非ヒスパニック系又はラテン系が最も多く（62.2%），投与群別ではヒスパニック系又はラテン系（13.7%）がボスチニブ群（22.4%）と比較して ABL001 群（9.6%）で低かった。性別は，男性が全体で 48.5%であり，ボスチニブ群（40.8%）と比較して ABL001 群（52.2%）で高かった。ほぼすべての被験者（98.7%）で，ベースラインの ECOG PS が 0 又は 1 であった。

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。前治療での各 TKI の投与割合は，FAS 全体でダサチニブ（84.1%），イマチニブ（82.8%），ニロチニブ（68.7%）の順に高く，投与群別ではニロチニブ（66.2%，73.7%）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。直近の TKI の投与中止理由が不耐容であった被験者の割合は FAS 全体で 34.8%であり，投与群別では ABL001 群（37.6%）でボスチニブ群（28.9%）に比べて高く，効果不十分であった被験者の割合は FAS 全体で 63.9%であり，投与群別では ABL001 群（60.5%）でボスチニブ群（71.1%）に比べて低かった。

有効性の結果

- 主要評価項目である Week 24 の MMR 率を指標に，ボスチニブ 500 mg QD に対する ABL001 40 mg BID の優越性が示され，本試験の主要目的を達成した。
  - Week 24 の MMR 率は ABL001 群で 25.48%，ボスチニブ群で 13.16%であった。共通リスク差は 12.24%（95% CI：2.19%，22.30%，両側 p 値：0.029，ランダム化層別因子により調整した CMH カイ二乗検定）であり，群間に有意な差が認められた。
- 主要評価項目の補足的解析及び感度分析の結果，ABL001 の治療効果の頑健性及び一貫性が示された。

- 部分集団解析の結果，検討したほとんどの部分集団で一貫した ABL001 の治療効果が示された。
- TKI による治療ライン数にかかわらず，Week 24 の MMR 率はボスチニブ群と比較して ABL001 群で一貫して高かった。
- ベースラインの BCR-ABL1 変異有無にかかわらず，Week 24 の MMR 率はボスチニブ群と比較して ABL001 群で高かった。
- ロジスティック回帰モデルを用いた解析の結果，ベースラインの背景因子である性別（ABL001 群の男性の割合が高い），直近の TKI の投与中止理由（ABL001 群の不耐容の割合が高い）及び TKI による前治療ライン数（ABL001 群の前治療ライン数が少ない）に認められた群間の不均衡は，主解析の結果に意味のある影響を及ぼさなかった。
- COVID-19 パンデミックの開始後に Week 24 来院を予定していた被験者を FAS から除外した集団を対象とした感度分析の結果は，主解析の結果と同様であった。

- 有効性のその他の副次評価項目の結果を以下に示す。Week 24 より後の評価時点は，主要解析時点でデータが mature でないため，結果の解釈には注意が必要である。
  - 各評価時点までの MMR 率（規定来院時又はそれ以前に MMR を達成した被験者の割合）は，ボスチニブ群と比較して ABL001 群で高かった。
  - Week 24 までの MMR 率（95% CI）は，ABL001 群で 27.39%（20.58%，35.07%），ボスチニブ群で 14.47%（7.45%，24.42%）であった。
  - 深い分子遺伝学的奏効（MR4 以上）を達成した被験者の割合は，ボスチニブ群（5.3%）と比較して ABL001 群（10.8%）で高かった。ABL001 群では MR4 を達成した被験者のほとんど（8.9%）が MR4.5 も達成したが，ボスチニブ群では少なかった（1.3%）。
  - ベースラインの BCR-ABL1 比率が 1% IS 超であった被験者に占める，Week 24 の BCR-ABL1 比率が 1% IS 以下であった被験者の割合は，ボスチニブ群（20.83%）と比較して ABL001 群（44.37%）で約 2 倍高かった。
  - MMR を達成した被験者での MMR までの期間の中央値は，ABL001 群で 12.7 週間，ボスチニブ群で 14.3 週間であった。
  - MMR 達成前の理由を問わない投与中止を競合リスクとして MMR までの期間を解析したとき，Week 24 の累積 MMR 率（95% CI）は，ABL001 群で 25.0%（18.5%，32.1%），ボスチニブ群で 12.0%（5.8%， 20.5%）であった。
  - MMR を達成した被験者の大部分は，主要解析の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 を維持しており，MMR 喪失は ABL001 群の 3 名（5.6%）に認められた。Kaplan-Meier 法で推定した 24 週時点の MMR 持続率（95% CI）は，ABL001 群で 95.4%（82.8%，98.8%），ボスチニブ群で 100.0%（NE，

NE）であった。なお，米国の Day 30 update report 用に実施した Day 30 解析のデータレビュー及び修正の結果，主要解析で MMR 喪失とされた ABL001 群の 3 名中 1 名（被験者番号 ESP/3900004）は MMR 喪失に該当しておらず，Day 30 解析でも MMR を維持していた（5.3.5.1-2-A2301 試験-Listing 14.2-1.1）。

- ベースラインで非 CCyR であった被験者での Week 24 の CCyR 率及び Week 24 までの CCyR 率はいずれも，ABL001 群で 40.78%，ボスチニブ群で 24.19%であった。
- 層別化 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 0.5（0.3，0.7）であり，ABL001 群の治療不成功の発現リスクは 50%低下した。TTF の中央値は，ボスチニブ群では 5.6 ヵ月であったが，ABL001 群では 16.6 ヵ月であった。
- 主要解析時点で，PFS 並びに OS のデータは mature でなかった。

- 有効性の探索的評価項目：
  - Week 24 の PRO の結果から，疾患関連症状及び健康関連 QOL（MDASI-CML，PGIC 及び EQ-5D-5L による評価），並びに労働生産性及び日常生活の障害度（WPAI-CML による評価）は，ボスチニブ群に比べて ABL001 群でより改善した。
  - 医療資源の利用割合（入院，救急外来受診，一般医の受診，専門医の受診，緊急治療のための受診を含む）は，ボスチニブ群（38.2%）と比較して ABL001 群（24.8%）で低かった。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露

治験薬投与期間の中央値は，ABL001 群が 43.36 週（範囲：0.1~129.9 週），ボスチニブ群が 29.21 週（範囲：1.0~117.0 週）であり，ABL001 群で長かった。

（2）有害事象

有害事象は，ABL001 群で 140/156 名（89.7%），ボスチニブ群で 73/76 名（96.1%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 99/156 名（63.5%），67/76 名（88.2%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

Table 4-1　いずれかの投与群で All grades の発現率が 10%以上の有害事象（A2301 試験，SAF）

	ABL001 N=156				Bosutinib N=76			
SOC	All grades		Grade ≥3		All grades		Grade ≥3	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全有害事象	140	(89.7)	79	(50.6)	73	(96.1)	46	(60.5)
血液およびリンパ系障害								

SOC		ABL001 N=156				Bosutinib N=76			
		All grades		Grade ≥3		All grades		Grade ≥3	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	血小板減少症	35	(22.4)	27	(17.3)	10	(13.2)	5	(6.6)
	好中球減少症	28	(17.9)	23	(14.7)	13	(17.1)	9	(11.8)
胃腸障害									
	下痢	18	(11.5)	0		54	(71.1)	8	(10.5)
	悪心	18	(11.5)	1	(0.6)	35	(46.1)	0	
	嘔吐	11	(7.1)	2	(1.3)	20	(26.3)	0	
	腹痛	7	(4.5)	0		11	(14.5)	1	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態									
	疲労	16	(10.3)	0		7	(9.2)	1	(1.3)
臨床検査									
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.8)	1	(0.6)	21	(27.6)	11	(14.5)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.8)	1	(0.6)	16	(21.1)	5	(6.6)
神経系障害									
	頭痛	25	(16.0)	3	(1.9)	10	(13.2)	0	
皮膚および皮下組織障害									
	発疹	11	(7.1)	0		18	(23.7)	3	(3.9)
血管障害									
	高血圧	18	(11.5)	9	(5.8)	3	(3.9)	3	(3.9)

Source：5.3.5.1-1-A2301 試験-Table 14.3.1-1

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 2/156 名（1.3%）ボスチニブ群で 1/76 名（1.3%）に認められた。主要死因は ABL001 群で虚血性脳卒中及び動脈塞栓症各 1 名，ボスチニブ群で敗血症性ショック 1 名であった。このうち，ボスチニブ群の敗血症性ショック 1 名は，治験薬との関連を否定されなかった。死亡一覧を Table 4-2 に示す。

重篤な有害事象は，ABL001 群で 21/156 名（13.5%），ボスチニブ群で 14/76 名（18.4%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，ABL001 群で発熱 2 名（1.3%），ボスチニブ群で発疹 2 名（2.6%）であった。重篤な有害事象のうち，ABL001 群で心筋虚血，発熱性好中球減少症，血小板数減少，駆出率減少及び 血小板減少症 各 1 名，ボスチニブ群で発疹 2 名，薬疹，気道感染，急性腎障害，呼吸不全，敗血症性ショック，汎血球減少症，脱水，食欲減退，口内炎及び嘔吐 各 1 名は，治験薬との関連を否定されなかった。重篤な有害事象一覧を Table 4-3 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，ABL001 群で 9/156 名（5.8%），ボスチニブ群で 16/76 名（21.1%）に認められた。2 名以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，ABL001 群で血小板減少症 3 名（1.9%），好中球減少症，血小板数減少及び好中球数減少各 2 名

（1.3%）であり，ボスチニブ群で ALT 増加 4 名（5.3%），好中球減少症 3 名（3.9%），AST 増加及び下痢 各 2 名（2.6%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，ABL001 群で血小板減少症，血小板数減少及び好中球数減少 各 2 名，好中球減少症，アミラーゼ増加及び駆出率減少各 1 名，ボスチニブ群で ALT 増加 4 名，好中球減少症 3 名，AST 増加及び下痢 各 2 名，血小板減少症，血中クレアチニン増加，胸水症，薬疹及び発疹各 1 名は，治験薬との関連を否定されなかった。

(3) 臨床検査及びその他の検査

ベースライン後新たに発現又は悪化した血液学的検査値異常及び血液生化学的検査値異常は，いずれの群もほとんどの検査項目が Grade 1 又は 2 であった。ベースライン後の最悪値がいずれかの群で高頻度（> 10%）に認められた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常のうち，血小板数減少（ABL001 群 22.4%，ボスチニブ群 11.8%）は，ボスチニブ群と比較して ABL001 群で発現率が高く，ALT 増加（0.6%，15.8%）はボスチニブ群と比較して ABL001 群で低かった。

ベースライン後新たに発現又は悪化したバイタルサインの異常のうち，被験者の割合が ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった（> 5%）項目は，脈拍数増加（7.1%，1.3%）であった。

ベースライン後新たに発現又は悪化した QTcF 延長のうち，被験者の割合が ABL001 群でボスチニブ群に比べて高かった（> 1%）項目は，450 ms 超 480 ms 以下（8.3%，2.7%）及びベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の延長（12.2%，2.8%）であった。また，ABL001 群の 1 名に 500 ms 超及びベースラインからの 60 ms 超の延長が認められたものの，Day 1 のみの発現であった。

PK の結果

ABL001 の血漿中濃度は速やかに上昇し，二相性に低下した。ABL001 40 mg BID を経口投与後，吸収は速やかで，Tmax の中央値は 1.97 時間であった。ABL001 の Cmax，AUClast 及び AUC0-12h の幾何平均値（幾何 CV%）はそれぞれ 931 ng/mL（46.7%），5120 ng*hr/mL（47.8%）及び 5760 ng*hr/mL（34.0%）であった。曝露量の個体間変動は中程度であり，AUC 及び Cmax で 34%～47%であった。

4.1.1.2 A2301 試験（付録）

Table 4-2 死亡一覧（A2301 試験，SAF）

Treatment Subject ID	Age/Sex/ Race	Last dose day	Death day	Number of days since last dose	Primary reason reported	PT
ABL001						
BRA/1403002	65/M/BL	60	60	1	OTHER	虚血性脳卒中
TUR/4400004	44/F/CA	49	388*	340	STUDY INDICATION	慢性骨髄性白血病
USA/4702001	62/F/CA	245	262	18	OTHER	動脈塞栓症
USA/4709002	68/M/CA	182	260*	79	STUDY INDICATION	慢性骨髄性白血病

Treatment Subject ID	Age/Sex/ Race	Last dose day	Death day	Number of days since last dose	Primary reason reported	PT
Bosutinib						
BRA/1401004	42/M/CA	86	112	27	OTHER	敗血症性ショック

Source：5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 14.3.2-1

* 治験薬の最終投与 30 日後以降の死亡

M = Male，F = Female，CA = Caucasian，BL = Black

Table 4-3 重篤な有害事象一覧（A2301 試験，SAF）

Treatment Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	持続 期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
ABL001									
ARG/1002003	52/F/CA	心筋虚血	26	60	35	2	Yes	4,10	2
ARG/1002004	24/F/CA	血小板減少症	72	98	27	4	Yes	4,10	3
		発熱性好中球減少症	75	89	15	3	Yes	4,10	2
AUS/1100001	66/M/CA	マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	38	323	286	2	No	4,10	2
		中毒性視神経症	291	—	—	2	No	2	3
BRA/1403002	65/M/BL	虚血性脳卒中	56	60	5	4	No	2,10	1
		虚血性脳卒中	60	60	1	5	No	5,10	5
BRA/1403005	26/F/BL	COVID-19	215	231	17	3	No	2,10	2
DEU/2202002	67/M/CA	大動脈閉塞	580	590	11	3	No	2,10	2
		亜イレウス	598	609	12	2	No	2,10	2
FRA/2100003	59/F/OTH	血腫	185	186	2	3	No	2,10	2
		頭痛	537	543	7	3	No	2,10	2
		血管障害	582	持続	—	3	No	2	3
		頭痛	582	586	5	3	No	2	2
FRA/2103001	59/F/CA	うつ病	710	741	32	2	No	2	2
FRA/2104001	25/F/OTH	高体温症	26	29	4	2	No	2,10	2
KOR/2801001	51/M/AS	血小板数減少	42	51	10	3	Yes	4	3
KOR/2801004	66/F/AS	脊椎圧迫骨折	289	498*	210	2	No	4,10	4
		術後創感染	343	415*	73	2	No	2,10	2
LBN/2900001	66/M/CA	駆出率減少	6	持続	—	3	Yes	5,10	1
NLD/3100003	58/M/CA	側腹部痛	70	持続	—	3	No	4,10	1
		筋痙縮	191	192	2	3	No	2	2
		心不全	225	227	3	3	No	2,10	2
SAU/3700005	42/F/CA	尿路感染	50	56	7	3	No	2,10	2
TUR/4401002	45/M/CA	発熱	310	316	7	3	No	999,10	2
TUR/4401003	32/M/CA	大うつ病	64	70	7	4	No	2,10	3
USA/4701002	32/M/BL	悪心	94	94	1	2	No	4,10	3
		嘔吐	94	94	1	2	No	4,10	2
		不安	110	110	1	3	No	4,10	2
USA/4702001	62/F/CA	腸間膜動脈塞栓	260	261	2	4	No	999,10	1

Treatment Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	持続期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
		腸間膜動脈血栓症	262	262	1	5	No	999,10	5
USA/4706001	63/M/CA	医療機器機能不良	327	337	11	3	No	4,10	2
		非心臓性胸痛	345	346	2	3	No	2	2
USA/4709002	68/M/CA	発熱	119	122	4	3	No	2,10	2
USA/4709003	53/F/CA	脱水	113	115	3	3	No	2,10	2
		上気道感染	113	115	3	3	No	2,10	2
Bosutinib									
ARG/1000001	67/M/CA	急性冠動脈症候群	173	178	6	3	No	4,10	2
BRA/1401004	42/M/CA	気道感染	108	持続	—	3	Yes	999,10	1
		急性腎障害	110	持続	—	4	Yes	999,10	1
		呼吸不全	111	持続	—	4	Yes	999,10	1
		敗血症性ショック	111	111	1	4	Yes	999,10	1
		敗血症性ショック	112	112	1	5	Yes	999	5
BRA/1403004	73/F/CA	不全片麻痺	92	135	44	3	No	2	3
FRA/2100002	48/M/OTH	汎血球減少症	106	125	20	4	Yes	4,10	2
		急性骨髄性白血病	325/73#	持続	—	3	No	5	1
FRA/2104002	54/F/CA	扁平上皮癌	58	持続	—	3	No	5,10	1
ITA/2601002	68/M/CA	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	9	持続	—	3	No	5,10	1
JPN/2701001	66/F/AS	脱水	14	19	6	2	Yes	2,10	2
		食欲減退	19	34	16	2	Yes	2,10	2
JPN/2705001	40/F/AS	薬疹	9	16	8	3	Yes	4,10	3
KOR/2800010	65/F/AS	発疹 [Reported: Skin rash (Face)]	11	16	6	3	Yes	4,10	2
		発疹 [Reported: Skin rash (Lt. arm)]	11	16	6	3	Yes	4,10	3
		発疹 [Reported: Skin rash (Lt. leg)]	11	16	6	3	Yes	4,10	3
		発疹 [Reported: Skin rash (Rt. arm)]	11	16	6	3	Yes	4,10	3
		発疹 [Reported: Skin rash (Rt. leg)]	11	16	6	3	Yes	4,10	3
		発疹 [Reported: Skin rash (trunk)]	11	16	6	3	Yes	4,10	2
		口内炎	11	16	6	3	Yes	4,10	2
		肋骨骨折	147	193	47	2	No	2,10	3
ROU/3502002	62/F/CA	発疹	12	25	14	4	Yes	5,10	2
RUS/3600002	67/F/CA	心房細動	167	171	5	3	No	4,10	2
RUS/3600006	31/F/AS	アレルギー性皮膚炎	13	21	9	3	No	4,10	2
USA/4709001	37/M/OTH	うっ血性心不全	5	16	12	3	No	4,10	2
USA/4712004	48/F/CA	嘔吐	6	6	1	1	Yes	2,10	2

Source：5.3.5.1-1-A2301 試験-Listing 16.2.7-1

* 治験薬の最終投与 30 日後以降の日付

ABL001 への切り替え後の日付

M = Male，F = Female，CA = Caucasian，AS = Asian，BL = Black，OTH = Other

関連：（治験薬との関連）No=なし，Yes=あり

処置 - 治験薬：1 = Dose increased，2 = Dose not changed，3 = Dose reduced，4 = Drug interrupted，5 = Drug withdrawn，10 = Concomitant medication or non-drug therapy，997 = Unknown，999 = Not applicable

転帰： 1=Not recovered/not resolved，2=Recovered/resolved，3= Recovering/resolving，4= Recovered/resolved with sequelae，5=Fatal，997=Unknown

4.2 非対照試験

4.2.1 X2101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-X2101 試験

4.2.1.1 試験概要

試験の標題

A phase I, multicenter, open-label study of oral ABL001 in patients with chronic myelogenous leukemia or Philadelphia Chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia

治験実施医療機関

計 18 医療機関（日本，オーストラリア，フランス，ドイツ，イタリア，シンガポール，韓国，スペイン，オランダ，米国）

試験期間

2014 年 4 月 24 日（最初の被験者の同意取得日）～試験継続中［データカットオフ日（主要解析時点）：2020 年 4 月 2 日］

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

以下の療法の最大耐量（MTD）及び拡大パートの推奨用量（RDE）を決定する。

- CML-CP 及び CML-AP 患者における ABL001 単剤療法
- CML-CP 及び CML-AP 患者における ABL001 とニロチニブとの併用療法
- CML-CP 及び CML-AP 患者における ABL001 とイマチニブとの併用療法
- CML-CP 及び CML-AP 患者における ABL001 とダサチニブとの併用療法
- CML-BP 及び Ph+ALL 患者における ABL001 単剤療法

副次目的

- ABL001 単剤療法及びニロチニブ，イマチニブ又はダサチニブとの併用療法の安全性及び忍容性を確認する。
- ABL001 単剤療法及びニロチニブ，イマチニブ又はダサチニブとの併用療法の予備的抗 CML 活性，並びに ABL001 単剤療法の予備的抗 Ph+ALL 活性を評価する。

- ABL001 単剤療法及び併用療法のすべての治験薬の血漿中 PK プロファイルを評価する。
- T315I 変異を有する CML-CP 及び CML-AP 患者を対象に ABL001 単剤療法の ABL001 の安全性，忍容性及び有効性を確認する。

試験方法

本試験は，ABL001 単剤療法並びにニロチニブ，イマチニブ又はダサチニブとの併用療法の MTD 及び RDE を決定するとともに，安全性，忍容性，PK 及び予備的な有効性を検討することを目的とした多施設共同，非盲検，用量設定試験である（Figure 4-2）。

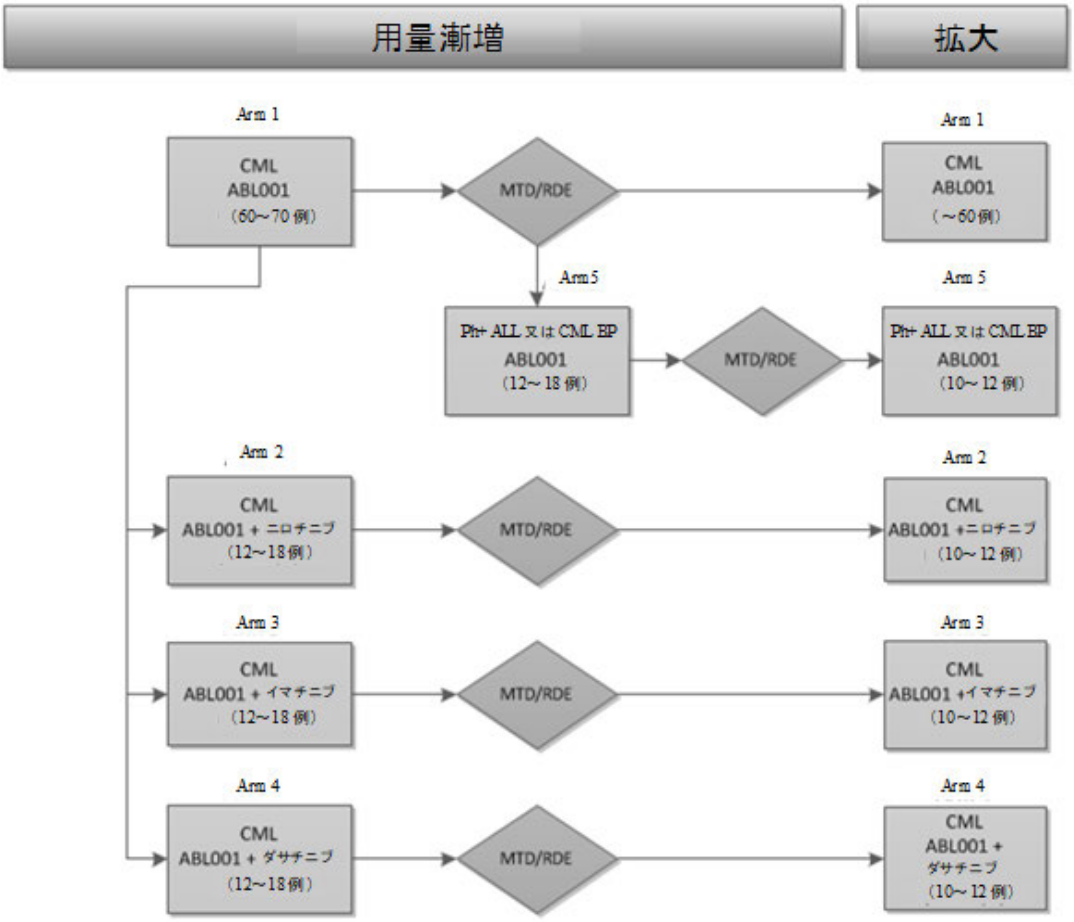
本試験は 5 Arms で構成される：

- Arm 1：CML-CP 及び CML-AP 患者を対象とした ABL001 単剤療法
- Arm 2：CML-CP 及び CML-AP 患者を対象とした ABL001 及びニロチニブの併用療法
- Arm 3：CML-CP 及び CML-AP 患者を対象とした ABL001 及びイマチニブの併用療法
- Arm 4：CML-CP 及び CML-AP 患者を対象とした ABL001 及びダサチニブの併用療法
- Arm 5：CML-BP 及び Ph+ ALL 患者を対象とした ABL001 単剤療法

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，ベイズ流ロジスティック回帰モデル（BLRM）を用いて試験治療の MTD 及び RDE を推定し，拡大パートでは，用量漸増パートで決定した RDE の安全性及び忍容性をさらに評価した。Arm1 では，CML-CP 及び CML-AP 患者並びに T315I 変異有無別での CML-CP 患者を対象とした ABL001 単剤療法を評価した。

本試験では，いずれの Arm でも同一被験者内での用量漸増を可能とし，有害事象及び臨床的に重要な臨床検査値異常の対処のための治験薬の減量及び休薬を許容した（詳細は，「用量及び投与方法」参照）。

Figure 4-2　　試験デザイン（X2101 試験）



Source：5.3.5.2-1-X2101 試験-Figure 9-1

目標被験者数

約 330 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

細胞遺伝学的に Ph+ CML 又は Ph+ ALL と診断され，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0～2 の成人患者（18 歳以上）。

- Arm 1，2，3 及び 4：

CML-CP 及び CML-AP 患者のうち，

- 試験登録前に 2 剤以上のチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）投与を受け，治験担当医師により TKI 投与後に再発，TKI 難治性，又は TKI 不耐容と判断された患者。
- 1 剤以上の TKI 投与後に「ゲートキーパー突然変異」と呼ばれる T315I 変異に関連する再発を認め，かつ他に有効な治療法が存在しない患者。

- 本試験の選択・除外基準を満たす場合は，前治療の回数に制限を設けず，骨髄移植後の患者も組入れ可能とした。

- Arm 5：
  細胞病理学的に CML-BP 又は Ph+ALL と診断された患者のうち，
  - 試験開始前に 1 剤以上の TKI 投与を受け，TKI 投与後に再発，TKI 難治性又は TKI 不耐容となった患者。Ph+ALL 患者での TKI 治療不成功は，少なくとも分子遺伝学的奏効（MR）4.5（BCR-ABL ≤ 0.0032% IS）の喪失と定義した。
  - CML-BP は以下の基準に従い定義した：
    - 末梢血又は骨髄穿刺液中の芽球が 30%以上。または，
    - 生検により確認された肝脾腫以外の髄外病変（緑色腫）を有する。
  - 安定した中枢神経系疾患を有する Ph+ ALL 患者は組入れ可能とし，髄腔内（又は Ommaya 内）化学療法は併用可能とした。Depocyte による髄腔内治療は ABL001 初回投与の 2 週間前まで，又はメトトレキサート（最大 15 mg まで），AraC（最大 40 mg まで），コルチコステロイドの 3 剤療法による髄腔内治療は，ABL001 初回投与の 1 週間前まで継続可能とした。
  - 本試験の選択・除外基準を満たす場合は，骨髄移植後の Ph+ ALL 患者も組入れ可能とした。

治験薬

ABL001 単剤療法又は ABL001 とニロチニブ，イマチニブ又はダサチニブの併用療法

- ABL001：5 mg，20 mg 及び 50 mg のカプセル剤（[redacted]）並びに 20 mg，40 mg 及び 50 mg の錠剤（塩酸塩）
- ニロチニブ：150 mg 及び 200 mg の硬ゼラチンカプセル
- イマチニブ：100 mg 及び 400 mg のフィルムコーティング錠
- ダサチニブ：20 mg，50 mg，70 mg，80 mg 及び 100 mg の錠剤

用量及び投与方法

CML 患者での ABL001 単剤療法を検討した Arm 1 の用量漸増パートの開始用量は 10 mg BID とした。ABL001 併用療法を検討した Arm 2～4 の開始用量は，ABL001 では 40 mg BID，ニロチニブでは 300 mg BID，イマチニブでは 400 mg QD，及びダサチニブでは 100 mg QD を超えないものとした。

Arm 1～5 での治験薬の投与方法は以下のとおり。

- Arm 1，Arm 5：ABL001 を 1 日 2 回（BID）投与又は毎朝ほぼ同時刻に 1 日 1 回（QD）投与した。
- Arm 2：ABL001 とニロチニブを絶食下で BID 投与した。

- Arm 3：ABL001 は BID 投与，イマチニブは毎朝ほぼ同時刻に QD 投与した。ABL001 のみを投与する場合は絶食下で，イマチニブと併用する場合は軽食（400 kcal 未満，脂質 20%）とともに投与した。
- Arm 4：ABL001 を絶食下で BID 又は毎朝ほぼ同時刻に QD 投与し，ダサチニブを絶食下で QD 投与した。

治験治療は，体重や体表面積で調整せず，28 日 Cycle で投与し，Cycle 間の休薬を行わなかった。CML 患者では Cycle 2 以降，Ph+ ALL 患者では Cycle 1 以降，同一被験者内の用量漸増を可能とした。ただし，次高用量への増量には，増量前の用法・用量で，治験薬との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。

投与（観察）期間

- スクリーニング期： 最長 28 日間
- 治験薬投与期：期間を固定せず，初回投与日から最終投与日までとした。用量漸増パート及び拡大パートのいずれでも期間を固定せず，治験薬投与は，許容できない毒性の発現，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継続することとした。
- 投与終了時（EOT）：治験薬投与を中止した被験者は，治験薬の最終投与後 14 日以内に EOT 来院を完了するものとした。
- 安全性追跡調査期：治験薬最終投与日から 30 日間

評価項目

(1) MTD 及び拡大パートの RDE の決定

MTD は，用量漸増期の Cycle 1（最初の 28 日間）の投与中に 33%以上の被験者に用量制限毒性（DLT）を引き起こすことがない（事後確率 25%未満）と予測される最高用量と定義した。DLT は原疾患の進行，合併症，併用薬又は併用療法との関連なしと判断される有害事象又は臨床検査値異常のうち，治験実施計画書に規定した基準を満たす事象とした。拡大パートでは，ABL001 の MTD 又は RDE 用量を使用することとした。

(2) 有効性

- 分子遺伝学的検査：
  - MR：
    以下の時点で採取した末梢血検体中の BCR-ABL1 転写量を，治験依頼者が指定した検査機関で，4.5 log（IS）以上の感度を有するバリデート済みの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。
    - 用量漸増パート：スクリーニング時，Cycle 2，3，6，9 及び 13 の Day 1，その後 3 Cycle ごと，及び投与終了来院時

- 拡大パート：スクリーニング時，Cycle 2，3，4，7，10 及び 13 の Day 1，その後 3 Cycle ごと，及び投与終了来院時

なお，医学的に必要な場合は，治験担当医師の判断で評価を追加した。

MMR（BCR-ABL1 比率 ≤ 0.1% IS）に関する評価項目は以下とした：

- 各評価時点（Week 24 及び 48 を含む）までの MMR 率
- 各評価時点（Week 24 及び 48 を含む）の MMR 率
- MMR を達成した被験者での MMR までの期間
- MMR を達成した被験者での MMR の持続期間

- BCR-ABL1 遺伝子変異：

BCR-ABL1 遺伝子の変異解析は，ベースライン時，奏効喪失時（unconfirmed を含む），又は必要に応じて，治験依頼者指定の検査機関でサンガー法を用いて実施した。

- 細胞遺伝学的検査：

細胞遺伝学的奏効（CyR）は，骨髄穿刺検体中の分裂中期細胞の Ph 陽性割合に基づき評価した。骨髄穿刺は以下の時点で実施し，検体中の分裂中期細胞を 20 個以上評価した。

- 用量漸増パート：スクリーニング時，Cycle 3，6，9 及び 13，その後は 3 Cycle ごと
- 拡大パート：スクリーニング時，Cycle 4，7，10 及び 13，その後は 3 Cycle ごと

ただし，CCyR 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 の喪失に相当）又は CHR の喪失までは，CyR の評価は不要とした。また，Cycle 13 終了後は，臨床的に必要な場合に実施することとした。

CCyR に関する評価項目は，各評価時点（Week 24 及び 48 を含む）までの CCyR 率とした。

- 血液学的検査：

規定来院時に血液学的検査用の検体を採取し，中央測定機関で分析した。

血液学的完全奏効（CHR）に関する評価項目は，各評価時点（Week 24 及び 48 を含む）までの CHR 率とした。 CHR は以下のすべての基準を満たす場合と定義し，4 週間以上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 未満
- 血小板数が 450×10^9/L 未満
- 髄外病変なし（脾臓，肝臓，リンパ節）
- 末梢血中の骨髄球+後骨髄球 < 5%
- 末梢血中に芽球又は前骨髄球が認められない

(3) 安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），バイタルサイン（血圧，脈拍数，体重，体温），12 誘導心電図，妊娠検査

(4) PK

バリデートされた LC-MS/MS 法により，血漿中の治験薬（ABL001，ニロチニブ，イマチニブ及びダサチニブ）の濃度を測定した。PK パラメータ（AUClast，AUClinf，AUC0-8h，AUC0-24h，Cmax，Tmax，Lambda_z，T1/2，CL/F，Vz/F，Racc）を算出した。

統計手法

主要解析は，ABL001 単剤療法を検討した Arm1 及び 5 のすべての被験者が 6 Cycle 以上の投与と Week 24 の有効性評価を完了するか，あるいは治験治療を早期中止した時点で実施した。有効性は Arm 1 及び 5 の全被験者のデータを，安全性及び PK データは本試験の全被験者のデータを対象に解析した。

最終解析は最後の被験者の最終来院が完了した時点で実施予定である。

(5) 解析対象集団

解析対象集団	定義
FAS	治験治療を 1 回以上投与されたすべての被験者。割り付けられた治療に基づき解析した。
SAF	治験治療を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治療に基づき解析した。
DDS	SAF のうち，事前に定めた Cycle 1 の最小の曝露基準を満たし，十分な安全性評価（観察期間が治験薬の投与開始から 28 日以上）を受けたすべての被験者，又は用量制限毒性（DLT） の発現により治験薬の投与を早期中止した被験者。最小の曝露基準とは計画された用量の 75%以上（併用群に対しては，各薬剤で 75%以上）とする。BID 及び QD 投与では，それぞれ 56 回のうち 42 回以上及び 28 回のうち 21 回以上の投与回数に相当する。
PAS	評価可能な PK データが 1 回以上得られたすべての被験者。
T315I Mutation Analysis Set	FAS のうち，中央検査機関（サンガー法）で確定した T315I 変異を有する CML-CP 被験者で，ABL001 200 mg BID コホート（開始用法・用量）に割り付けられ，スクリーニング時に非 MMR かつ評価可能な RQ-PCR データ（IS）を有する被験者（MMR が評価可能な被験者）。

(6) MTD 及び RDE の決定

主要評価項目である Cycle 1 の DLT 発現率は，DDS を対象に解析した。Arm 別，投与レジメン（BID 及び QD）別に設定した過量投与制御を伴う用量漸増原則（EWOC）に基づく BLRM を用いて，Cycle 1 の DLT 発現率の確率分布を推定し，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。

(7) 有効性

- **MMR：**

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（MMR が評価可能な被験者）を対象に，各評価時点までの MMR 率及び各評価時点の MMR 率の点推定値を All patients，コホート別に算出した。また，Arm 1 の ABL001 200 mg BID コホートの T315I 変異を有する CML-CP では，ポナチニブによる前治療歴の有無別の解析も実施した。

MMR が評価可能な被験者のうち，MMR を達成した被験者を対象に，MMR までの期間及び MMR の持続期間を解析した。MMR までの期間の記述統計量を All patients，コホート別に算出し

た。Kaplan-Meier 法を用いて，MMR の持続期間の中央値及びその 95% CI，並びに Week 12 以降 12 週ごとに MMR が持続している被験者の割合及びその 95% CI を All patients，コホート別に推定した。

- CCyR：

FAS のうち，スクリーニング時に CCyR 又は CyR 欠測でない被験者（CCyR が評価可能な被験者）を対象に，各評価時点（Week 24 及び 48 を含む）までの CCyR 率の点推定値を All patients，コホート別に算出した。

- CHR：

FAS のうち，スクリーニング時に CHR 又は CHR 欠測でない被験者（CHR が評価可能な被験者）を対象に，各評価時点（Week 24 及び 48 を含む）までの CHR 率の点推定値を All patients，コホート別に算出した。

(8) 安全性

有害事象の標準化に際し，MedDRA 23.0 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，「Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象」の 4 段階で重症度を評価し，「Grade 5：死亡」は使用しなかった。

安全性の解析には SAF を用いた。治験薬投与中又は最終投与後 30 日までに発現した事象及び評価データの要約表を作成した。有害事象は，発現被験者数及びその割合（発現率）を算出した。臨床検査及びその他の検査項目のカテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を算出した。

(9) PK

PK パラメータは，PAS を対象に Phoenix version 8.0 を用いノンコンパートメント法により算出し，治験薬，Arm，コホート及び試験日ごとに記述統計量を用いて要約した。Tmax は中央値及び範囲のみ示した。

ABL001 単剤療法及びニロチニブ，イマチニブ及びダサチニブとの併用療法について，用量比例性及び定常状態到達を評価した。線形混合効果モデルを用いて，対数変換した AUC 及び Cmax（Cycle 1 の Day 1，15 及び Cycle 2 の Day 1）で分散分析（ANOVA）し，時期効果及び用量比例性を評価した。

試験成績

Arm 1 の PK 以外の結果は，対象被験者を 3 つに分け，以下の順に示す。

・すべての CML-CP 及び CML-AP（以下，Arm 1）
・スクリーニング時に T315I 変異を有する患者を除外した CML-CP（以下，Arm 1-1）
・スクリーニング時に T315I 変異を有する CML-CP（以下，Arm 1-2）

被験者の内訳

【Arm 1】

ABL001 単剤療法が投与された Arm 1 の被験者は合計 200 名であり，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。

主要解析時点で，200 名中 123 名（61.5%）が治験薬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%），病勢進行（13 名，6.5%）の順であった。

【Arm 1-1】

ABL001 単剤療法が投与された Arm 1-1 の被験者は 115 名であり，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，200 mg QD 11 名であった。

主要解析時点で，115 名中 83 名（72.2%）が治験薬投与を継続中であった。投与中止理由は有害事象（12 名，10.4%）が最も多く，次いで医師判断（9 名，7.8%）であった。

【Arm 1-2】

ABL001 単剤療法が投与された Arm 1-2 の被験者は 70 名であり，コホート別では 20 mg BID 1 名，40 mg BID 1 名，80 mg BID 4 名，150 mg BID 5 名，160 mg BID 6 名，200 mg BID 48 名，80 mg QD 1 名，120 mg QD 3 名，200 mg QD 1 名であった。

主要解析時点で，70 名中 38 名（54.3%）が治験薬投与を継続中であった。投与中止理由は医師判断［22.9%，16 名（Arm 1-2：200 mg BID コホート 18.8%，9 名，以下同様）］が最も多く，次いで有害事象［8.6%，6 名（8.3%，4 名）］，被験者又は保護者判断［7.1%, 5 例（0%, 0 名）］の順であった。

【Arm 2】

ABL001 とニロチニブ 300 mg の併用療法が投与された Arm 2 の被験者は 26 名であり，コホート別では ABL001 20 mg BID 12 名， ABL001 40 mg BID 14 名（拡大パートの 9 名含む）であった。

主要解析時点で，26 名中 15 名（57.7%）が治験薬投与を継続中であった。投与中止理由は医師判断（7 名，26.9%）が最も多く，次いで被験者又は保護者判断（2 名，7.7%）であった。

【Arm 3】

ABL001 とイマチニブ 400 mg の併用療法が投与された Arm 3 の被験者は 25 名であり，コホート別では ABL001 40 mg BID 6 名， ABL001 40 mg QD 9 名， ABL001 60 mg QD 6 名， ABL001 80 mg QD 4 名であった。

主要解析時点で，25 名中 13 名（52.0%）が治験薬投与を継続中であった。投与中止理由は医師判断（4 名，16.0%）が最も多く，次いで有害事象及び病勢進行（各 2 名，8.0%）であった。

【Arm 4】

ABL001 とダサチニブ 100 mg の併用療法が投与された Arm 4 の被験者は 23 名であり，コホート別では ABL001 40 mg BID 11 名，ABL001 80 mg QD 6 名，ABL001 160 mg QD 6 名であった。

主要解析時点で，23 名中 17 名（73.9%）が治験薬投与を継続中であった。投与中止理由は有害事象及び医師判断（各 3 名，13.0%）であった。

【Arm 5】

ABL001 単剤療法が投与された Arm 5 の被験者は合計 43 名であり，コホート別では 40 mg BID 4 名， 80 mg BID 9 名， 160 mg BID 18 名，200 mg BID 6 名，280 mg BID 6 名であった。

主要解析時点で，43 名中 4 名（9.3%）が治験薬投与を継続中であった。投与中止理由は病勢進行（22 名，51.2%）が最も多く，次いで医師判断（8 名，18.6%），有害事象，被験者又は保護者判断（各 4 名，9.3%）の順であった。

解析対象集団

【Arm 1】

ABL001 単剤療法が投与された 200 名全員が FAS 及び SAF の対象となった。SAF のうち DDS は 132 名であり，PAS は 197 名であった。

【Arm 1-1】

ABL001 単剤療法が投与された 115 名全員が FAS 及び SAF の対象となった。SAF のうち，DDS は 83 名であり，PAS は 113 名であった。

【Arm 1-2】

ABL001 単剤療法が投与された 70 名全員が FAS 及び SAF の対象（ポナチニブ投与歴あり 40 名，ポナチニブ投与歴なし 30 名）となり，T315I Mutation Analysis Set は 45 名（ポナチニブ投与歴あり 26 名，ポナチニブ投与歴なし 19 名）が対象となった。SAF のうち，DDS は 41 名であり，PAS は 70 名であった。

【Arm 2】

ABL001 とニロチニブの併用療法が投与された 26 名全員が FAS 及び SAF の対象となった。SAF のうち，DDS は 16 名であり，PAS は 26 名であった。

【Arm 3】

ABL001 とイマチニブの併用療法が投与された 25 名全員が FAS，SAF，DDS 及び PAS の対象となった。

【Arm 4】

ABL001 とダサチニブの併用療法が投与された 23 名全員が FAS 及び SAF の対象となった。SAF のうち，DDS は 22 名であり，PAS は 23 名であった。

【Arm 5】

ABL001 単剤療法が投与された 43 名全員が FAS 及び SAF の対象となった。SAF のうち，DDS は 34 名であり，PAS は 40 名であった。

主な人口統計学的特性及び背景特性

【Arm 1】

ABL001 単剤療法が投与された Arm 1 の被験者 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 歳未満の被験者割合は 72.5%であった。性別は男性が 60.0%，人種は白人が 67.5%であった。ECOG スコアはほとんどの被験者（98.5%）で 0 又は 1 で，40 mg BID コホートの 3 名のみが 2 であった。

Arm 1 の被験者 200 名のうち，CML-CP は 185 名（92.5%），CML-AP は 15 名（7.5%）であった。T315I 変異を有する被験者を除外した被験者は，CML-CP 及び CML-AP の大部分（60.5%）であり，CML-CP では 185 名中 115 名であった。

【Arm 1-1】

ABL001 単剤療法が投与された Arm 1-1 の被験者 115 名での年齢の中央値は 56.0 歳（範囲：25～88 歳）であり，18 歳以上 65 歳未満の被験者割合は 73.9%であった。性別は男性が 52.2%，人種は白人が 77.4%であった。ECOG スコアはほとんどの被験者（98.3%）で 0 又は 1 で，40 mg BID コホートの 2 名のみが 2 であった。

【Arm 1-2：200 mg BID コホート】

ABL001 単剤療法が投与された Arm 1-2 の 200 mg BID コホート 48 名での年齢の中央値は 56.5 歳（範囲：26～86 歳）であり，18 歳以上 65 歳未満の被験者割合は 66.7%であった。性別は男性が 77.1%，人種は白人が 58.3%であった。ECOG スコアは 0（75.0%）又は 1（25.0%）であった。

【Arm 2】

ABL001 とニロチニブの併用療法が投与された Arm 2 の被験者 26 名での年齢の中央値は 55.5 歳（範囲：23～78 歳）であり，18 歳以上 65 歳未満の被験者割合は 69.2%であった。性別は男性が 61.5%，人種は白人が 80.8%であった。ECOG スコアは 0（73.1%）又は 1（26.9%）であった。

Arm 2 の被験者 26 名のうち，CML-CP は 25 名（96.2%），CML-AP は 1 名（3.8%）であり，T315I 変異が認められた被験者はいなかった。

【Arm 3】

ABL001 とイマチニブの併用療法が投与された Arm 3 の被験者 25 名での年齢の中央値は 57.0 歳（範囲：22～79 歳）であり，18 歳以上 65 歳未満の被験者割合は 52.0%であった。性別は男性が 48.0%，人種は白人が 68.0%であった。ECOG スコアは 0（68.0%）又は 1（32.0%）であった。

Arm 3 の全被験者 25 名が CML-CP であり，T315I 変異が認められた被験者はいなかった。

【Arm 4】

ABL001 とダサチニブの併用療法が投与された Arm 4 の被験者 23 名での年齢の中央値は 53.0 歳（範囲：27～76 歳）であり，18 歳以上 65 歳未満の被験者割合は 73.9%であった。性別は男性が 73.9%，人種は白人が 60.9%であった。ECOG スコアは 0（78.3%）又は 1（21.7%）であった。

Arm 4 の被験者 23 名のうち，CML-CP は 22 名（95.7%），CML-AP は 1 名（4.3%）であり，T315I 変異が認められなかったのは 21 名（91.3%）であった。

【Arm 5】

ABL001 単剤療法が投与された Arm 5 の被験者 43 名の年齢の中央値は 56.0 歳（範囲：20～77 歳）であり，18 歳以上 65 歳未満が 65.1%であった。性別は男性が 53.5%，人種は白人が 67.4%であった。ECOG スコアはほとんどの被験者（83.7%）で 0 又は 1 であった。

Arm 5 の被験者 43 名のうち，CML-BP は 15 名（34.9%），Ph+ALL は 28 名（65.1%）であった。また，T315I 変異の有無別では，変異なしが全体の 53.5%，変異ありが 25.6%，不明が 20.9%であった。

MTD 及び RDE の決定

【Arm 1】

主要解析時点で，Arm 1 の被験者 132 名が，用量漸増パートの各コホート（10～200 mg BID，80～200 mg QD）で ABL001 単剤療法の投与を受けており，DDS の対象となった。Cycle 1 の DLT 発現率は 6.1%（8 名）であった。報告された DLT は，40 mg BID でリパーゼ増加 1 名，80 mg BID で関節痛，筋肉痛各 1 名（同一被験者），150 mg BID で急性冠動脈症候群 1 名，160 mg BID で血小板減少症 1 名，200 mg BID で気管支痙攣 1 名，200 mg QD で膵炎 2 名及びリパーゼ増加 1 名であった。

検討した用法・用量においては，MTD に到達しなかった。T315I 変異を有する被験者を除外した CML-CP 及び CML-AP に対する RDE は，検討時までに得られた忍容性，安全性，PK データ及び予備的な有効性データに基づき，ABL001 40 mg BID が選択され，当該用法・用量はこの被験者集団の Phase II の推奨用量（RP2D）であることが確認された。

また，T315I 変異を有する CML-CP 及び CML-AP に対しては，非臨床試験の結果から，T315I 変異を十分に阻害するために他の変異と比較して 4～5 倍高い用量の ABL001 が必要であることが示されており，かつ 200 mg BID 投与で良好な忍容性，安全性，及び予備的な有効性が認められたことから，RDE には ABL001 200 mg BID が選択された。

【Arm 2】

主要解析時点で，Arm 2 の被験者 16 名が，用量漸増パートの各コホートで ABL001 単剤療法（20 mg，40 mg BID）とニロチニブ（300 mg BID）の併用療法を受けており，DDS の対象となった。報告された DLT は，ABL001 20 mg BID とニロチニブ 300 mg BID の併用療法での斑状丘疹状皮疹 1 名であった。

検討した用法・用量においては，MTD に到達しなかった。RDE には，新たに得られた忍容性，安全性，PK データ及び予備的な有効性データに基づき，拡大パートで ABL001 40 mg BID とニロチニブ 300 mg BID の併用療法が選択された。当該用法・用量は，主要解析時点で RP2D を確立するための評価中であった。

【Arm 3】

主要解析時点で，Arm 3 の被験者 25 名が，用量漸増パートの各コホートで ABL001 単剤療法（40 mg, 60 mg 及び 80 mg QD 又は 40 mg BID）とイマチニブ（400 mg QD）の併用療法を受けており，DDS の対象となった。報告された DLT は，ABL001 40 mg BID 及び 80 mg QD で膵炎各 1 名，ABL001 40 mg QD で好中球数減少 1 名，ABL001 80 mg QD でリパーゼ増加 1 名，ABL001 60 mg QD で腹痛及び悪心が各 1 名であった。これらは，併用療法の Cycle 1 中に報告された。

EWOC 基準を満たす真の DLT 発現率の確率に基づき，ABL001 60 mg QD とイマチニブ 400 mg QD の併用療法で MTD に到達した。RDE には，新たに得られた忍容性，安全性，PK データ及び予備的な有効性データに基づき，拡大パートで ABL001 40 mg QD 又は ABL001 60 mg QD とイマチニブ 400 mg QD の併用療法が選択され，当該用法・用量は RP2D として確認され，現在第 II 相試験で評価中である。

【Arm 4】

主要解析時点で，Arm 4 の被験者 22 名が，用量漸増パートの各コホートで ABL001 単剤療法（40 mg BID 又は 80 mg 及び 160 mg QD）とダサチニブ（100 mg QD）の併用療法を受けており，DDS の対象となった。報告された DLT は，ABL001 40 mg BID でリパーゼ増加 1 名，ABL001 160 mg QD で血小板減少症が 1 名であった。これらは，併用療法の Cycle 1 中に報告された。

ABL001 160 mg QD とダサチニブ 100 mg QD の併用療法で真の DLT 発現率の推定確率は 16.5%であり，過剰用量制御基準を満たした。ABL001 320 mg QD とダサチニブ 100 mg QD の併用療法への用量漸増は BLRM によって支持されず，ABL001 160 mg QD とダサチニブ 100 mg QD で Grade3 の無菌性髄膜炎が DLT として再評価されたため，MTD には到達しなかった。BLRM デー

タ，入手可能な安全性データ，治験担当医師の見解及び被験者のコンプライアンスを考慮し，ABL001 80 mg QD とダサチニブ 100 mg QD の療法を RDE とし，当該コホートの被験者登録は主要解析時点で進行中であった。

【Arm 5】

主要解析時点で，Arm 5 の被験者 34 名が，用量漸増パートの各コホート（ABL001 40 mg～280 mg BID）で ABL001 単剤療法の投与を受けており，DDS の対象となった。Cycle 1 の DLT 発現率は 11.8%（4 名）であった。報告された DLT は，160 mg BID で膵炎及びリパーゼ増加が 1 名（同一被験者），ALT 増加，AST 増加及び血中 ALP 増加が各 1 名，280 mg BID で ALT 増加，AST 増加及び γ-GTP 増加が 1 名（同一被験者），脳血管発作が 1 名であった。

検討した用法・用量において，MTD に到達しなかった。280 mg BID コホートで報告された DLT（2 名）を踏まえ，200 mg BID コホートでの追加検討が決定され，さらに 5 名が組み入れられた。その結果，RDE は推定されず，拡大コホートは開始されなかった。

有効性の結果

【Arm 1】

- FAS 200 名からスクリーニング時に MMR 以下であった 21 名及び評価可能な RQ-PCR データを有しなかった 15 名を除いた，MMR が評価可能な 164 名で，
  - 主要解析時点までの MMR 率は 47.0%（77 名）であり，Week 24 までの MMR 率は 26.2%（43 名）であった。
  - Week 24 の MMR 率は 25.0%（41 名）であった。
  - 主要解析時点までに MMR を達成した 77 名で，MMR までの期間の中央値（範囲）は 20.9（2～192）週間であった。MMR を達成した 77 名中 71 名は，主要解析時点で MMR が持続しており，Kaplan-Meier 法で推定した Week 96 の MMR 持続割合は 92%（95% CI：85.4%，98.8%）であった。
- FAS 200 名からスクリーニング時に CCyR であった 53 名及び CyR 欠測であった 24 名を除いた，CCyR が評価可能な 123 名で，主要解析時点までの CCyR 率は 33.3%（41 名）であった。CCyR が評価可能な 123 名からスクリーニング後に評価可能な CyR データを有しない被験者 49 名（臨床的に検査不要であった被験者を含む）を除いた 74 名で，主要解析時点までの CCyR 率は 55.4%（41 名）であった。
- FAS 200 名からスクリーニング時に CHR であった 97 名及び CHR 欠測であった 59 名を除いた，CHR が評価可能な 44 名で，主要解析時点までの CHR 率は 88.6%（39 名），Week 24 までの CHR 率は 84.1%（37 名）であった。

【Arm 1-1】

- FAS 115 名からスクリーニング時に MMR 以下であった 20 名及び評価可能な RQ-PCR データを有しなかった 9 名を除いた，MMR が評価可能な 86 名で，
  - 主要解析時点までの MMR 率は 58.1%（50 名）であり，Week 24 までの MMR 率は，23.3%（20 名）であった。
  - Week 24 の MMR 率は，23.3%（20 名）であった。
  - 主要解析時点までに MMR を達成した 50 名で，MMR までの期間の中央値（範囲）は 38.3（2～192）週間であった。MMR を達成した 50 名中 46 名は，主要解析時点で MMR が持続しており，Kaplan-Meier 法で推定した Week 96 の MMR 持続割合は 93%（95%CI：85.7%, 100.0%）であった。
- FAS 115 名からスクリーニング時に CCyR であった 40 名及び CyR 欠測であった 14 名を除いた，CCyR が評価可能な 61 名で，主要解析時点までの CCyR 率は 36.1%（22 名）であった。CCyR が評価可能な 61 名からスクリーニング後に評価可能な CyR データを有しない被験者 30 名（臨床的に検査不要であった被験者を含む）を除いた 31 名で，主要解析時点までの CCyR 率は 71.0%（22 名）であった。
- FAS 115 名からスクリーニング時に CHR であった 62 名及び CHR 欠測であった 28 名を除いた，CHR が評価可能な 25 名で，主要解析時点までの CHR 率は 88.0%（22 名），Week 24 までの CHR 率は 84.0%（21 名）であった。

【Arm 1-2：200 mg BID コホート）】

- FAS 48 名から評価可能な RQ-PCR データを有しなかった 3 名を除いた，MMR が評価可能な 45 名（T315I Mutation Analysis Set；ポナチニブ投与歴あり 26 名， ポナチニブ投与歴なし 19 名）で，
  - 主要解析時点までの MMR 率は 48.9%（22 名）[ポナチニブ投与歴あり：34.6%（9 名）， ポナチニブ投与歴なし：68.4%（13 名）]であり，Week 24 までの MMR 率は 42.2%（19 名）[ポナチニブ投与歴あり：30.8%（8 名）， ポナチニブ投与歴なし：57.9%（11 名）]であった。
  - Week 24 の MMR 率は 37.8%（17 名）[ポナチニブ投与歴あり：26.9%（7 名）， ポナチニブ投与歴なし：52.6%（10 名）]であった。
  - 主要解析時点までに MMR を達成した 22 名で，MMR までの期間の中央値（範囲）は 12.2（4～84）週間であった。MMR を達成した 22 名中 20 名は，主要解析時点で MMR が持続しており，Kaplan-Meier 法で推定した Week 96 の MMR 持続割合は 86.0%（95%CI：65.9%，100.0%）であった。
- FAS 48 名からスクリーニング時に CCyR であった 9 名及び CyR 欠測であった 7 名を除いた，CCyR が評価可能な 32 名で，主要解析時点までの CCyR 率は 40.6%（13 名）であった。CCyR が評価可能な 32 名からスクリーニング後に評価可能な CyR データを有しない

被験者 9 名（臨床的に検査不要であった被験者を含む）を除いた 23 名で，主要解析時点までの CCyR 率は 56.5%（13 名）であった。

- FAS 48 名からスクリーニング時に CHR であった 21 名及び CHR 欠測であった 17 名を除いた，CHR が評価可能な 10 名で，Week 24 までの CHR 率は 90.0%（9 名）であった。

【Arm 5】

- FAS 43 名からスクリーニング時に MMR 以下であった 1 名及び評価可能な RQ-PCR データを有しなかった 24 名を除いた，MMR が評価可能な 18 名で，主要解析時点までの MMR 率は 11.1%（2 名）であった。MMR を達成した 2 名は，いずれも最高用法・用量である 280 mg BID コホートの被験者であった。
- FAS 43 名からスクリーニング時に CHR であった 14 名及び CHR 欠測であった 12 名を除いた，CHR が評価可能な 17 名で，主要解析時点までの CHR 率及び Week 24 までの CHR 率はいずれも 23.5%（4 名）であった。
- CML-BP 及び Ph + ALL に ABL001 単剤療法 40 ～280 mg BID を投与した結果，抗腫瘍効果を示さなかった。

安全性の結果

安全性の結果は，当該項に全体集団での結果を提示し，4.2.1.2.1 項に日本人部分集団での結果を提示する。日本人部分集団は X2101 試験で ABL001 単剤療法が投与された日本人 CML 患者 9 名（CML-CP/AP/BP）で評価した。X2101 試験の日本人部分集団のデータは限定的であるため，病期ごとの解析は行わず，被験者ごとの一覧に基づき評価した。

(1) 治験薬の曝露

【Arm 1】

Arm 1 の被験者 200 名での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 124.6 週間（0～302 週）であり，24 週間以上投与した被験者の割合は 85%であった。

【Arm 1-1】

Arm 1-1 の被験者 115 名で 10 の用量レベル（10～200 mg BID 及び 80～200 mg QD）での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 183.4 週間（2～302 週）であり，24 週間以上投与した被験者の割合は 89.6%であった.

【Arm 1-2】

Arm 1-2 の被験者 70 名で 10 の用量レベル（10～200 mg BID 及び 80～200 mg QD）での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 80.8 週間（2～242 週）であり，24 週間以上投与した被験者の割合は 84.3%であった。

Arm 1-2 の 200 mg BID コホート 48 名での曝露期間の中央値（範囲）は 69.8 週間（35.4～113.5 週）であり，24 週間以上投与した被験者の割合は 83.3%であった。

【Arm 2】

ABL001（20 又は 40 mg BID）とニロチニブ 300 mg BID の併用療法が投与された 26 名での治験薬投与期間の中央値（範囲）は ABL001 36.6 週間（8～246 週），ニロチニブ 34.8 週間（2～238 週）であり，24 週間以上投与した被験者の割合はそれぞれ 65.4%，61.5%であった。

【Arm 3】

ABL001（40～80 mg QD 又は 40 mg BID）とイマチニブ 400 mg QD の併用療法が投与された 25 名での治験薬投与期間の中央値（範囲）は ABL001 129.3 週間（24～194 週），イマチニブ 84.9 週間（2～194 週）であり，24 週間以上投与した被験者の割合はそれぞれ 100%，96.0%であった。

【Arm 4】

ABL001（80 mg QD，160 mg QD 又は 40 mg BID）とダサチニブ 100 mg QD の併用療法が投与された 23 名での治験薬投与期間の中央値（範囲）は ABL001 102.3 週間（11～190 週），ダサチニブ 79.4 週間（9～189 週）であり，24 週間以上投与した被験者の割合はそれぞれ 82.6%，78.3%であった。

【Arm 5】

Arm 5 の被験者 43 名で 5 の用量レベル（40～280 mg BID）での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 9.7 週間（1～183 週）であり，24 週間以上投与した被験者の割合は 23.3%であった。

(2) **有害事象**

【Arm 1】

有害事象は，200 名全員に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 176/200 名（88.0%）に認められた（Table 4-4，Table 4-10）。SOC 別の有害事象発現率を Table 4-9 に示す。

Table 4-4　PT 別の有害事象発現率：全被験者の All grades で 10%以上（X2101 試験，Arm 1，CML-CP/AP，SAF）

	ABL001 40 mg BID N=35		ABL001 80 mg QD N=18		ABL001 200 mg BID N=62		All patients N=200	
	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	35 (100)	27 (77.1)	18 (100)	14 (77.8)	62 (100)	38 (61.3)	200 (100)	135 (67.5)
疲労	13 (37.1)	0	7 (38.9)	0	18 (29.0)	2 (3.2)	58 (29.0)	3 (1.5)
頭痛	9 (25.7)	1 (2.9)	5 (27.8)	2 (11.1)	12 (19.4)	1 (1.6)	52 (26.0)	4 (2.0)

PT	ABL001 40 mg BID N=35 All grades n (%)	ABL001 40 mg BID N=35 Grade ≥ 3 n (%)	ABL001 80 mg QD N=18 All grades n (%)	ABL001 80 mg QD N=18 Grade ≥ 3 n (%)	ABL001 200 mg BID N=62 All grades n (%)	ABL001 200 mg BID N=62 Grade ≥ 3 n (%)	All patients N=200 All grades n (%)	All patients N=200 Grade ≥ 3 n (%)
リパーゼ増加	14 (40.0)	7 (20.0)	4 (22.2)	3 (16.7)	14 (22.6)	10 (16.1)	52 (26.0)	29 (14.5)
悪心	7 (20.0)	0	4 (22.2)	0	17 (27.4)	0	52 (26.0)	2 (1.0)
下痢	10 (28.6)	0	4 (22.2)	0	11 (17.7)	1 (1.6)	51 (25.5)	2 (1.0)
関節痛	8 (22.9)	0	4 (22.2)	1 (5.6)	8 (12.9)	0	48 (24.0)	3 (1.5)
高血圧	9 (25.7)	4 (11.4)	5 (27.8)	4 (22.2)	9 (14.5)	4 (6.5)	43 (21.5)	22 (11.0)
血小板減少症	9 (25.7)	4 (11.4)	5 (27.8)	2 (11.1)	12 (19.4)	10 (16.1)	43 (21.5)	24 (12.0)
嘔吐	7 (20.0)	1 (2.9)	3 (16.7)	1 (5.6)	11 (17.7)	3 (4.8)	42 (21.0)	6 (3.0)
発疹	9 (25.7)	0	3 (16.7)	0	7 (11.3)	0	41 (20.5)	0
腹痛	10 (28.6)	0	4 (22.2)	0	9 (14.5)	4 (6.5)	37 (18.5)	4 (2.0)
そう痒症	4 (11.4)	0	2 (11.1)	0	9 (14.5)	0	35 (17.5)	1 (0.5)
四肢痛	6 (17.1)	0	3 (16.7)	0	7 (11.3)	0	34 (17.0)	1 (0.5)
上気道感染	7 (20.0)	0	8 (44.4)	0	0	0	31 (15.5)	0
背部痛	6 (17.1)	0	3 (16.7)	1 (5.6)	7 (11.3)	1 (1.6)	30 (15.0)	3 (1.5)
便秘	5 (14.3)	0	4 (22.2)	0	6 (9.7)	0	30 (15.0)	0
咳嗽	7 (20.0)	0	2 (11.1)	0	8 (12.9)	0	29 (14.5)	0
浮動性めまい	5 (14.3)	0	4 (22.2)	0	5 (8.1)	0	28 (14.0)	1 (0.5)
アミラーゼ増加	7 (20.0)	3 (8.6)	2 (11.1)	0	6 (9.7)	2 (3.2)	27 (13.5)	7 (3.5)
貧血	6 (17.1)	4 (11.4)	3 (16.7)	0	6 (9.7)	3 (4.8)	26 (13.0)	15 (7.5)
筋肉痛	4 (11.4)	0	1 (5.6)	0	5 (8.1)	0	26 (13.0)	2 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	0	1 (5.6)	1 (5.6)	9 (14.5)	4 (6.5)	25 (12.5)	8 (4.0)
上咽頭炎	5 (14.3)	0	0	0	4 (6.5)	0	24 (12.0)	0
好中球減少症	5 (14.3)	4 (11.4)	4 (22.2)	2 (11.1)	8 (12.9)	5 (8.1)	24 (12.0)	17 (8.5)
発熱	5 (14.3)	1 (2.9)	0	0	5 (8.1)	0	24 (12.0)	1 (0.5)
呼吸困難	6 (17.1)	1 (2.9)	3 (16.7)	0	4 (6.5)	0	22 (11.0)	2 (1.0)
筋骨格痛	2 (5.7)	0	0	0	6 (9.7)	0	21 (10.5)	0
末梢性浮腫	6 (17.1)	0	1 (5.6)	0	6 (9.7)	2 (3.2)	21 (10.5)	2 (1.0)
上腹部痛	3 (8.6)	0	2 (11.1)	0	1 (1.6)	0	20 (10.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (5.6)	0	7 (11.3)	1 (1.6)	20 (10.0)	4 (2.0)
高トリグリセリド血症	4 (11.4)	0	4 (22.2)	2 (11.1)	2 (3.2)	1 (1.6)	20 (10.0)	5 (2.5)

Source：5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.3.1-3.1.1

All patints：全コホートの合計

治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡は，6/200 名（3.0%）に認められた。主要死因は，病勢進行 3 名，心停止 1 名，全身健康状態異常 1 名，自殺既遂 1 名であった。病勢進行以外の 3 名は，いずれも治験薬との因果関係を否定された。治験薬最終投与後 31 日以降の死亡は 2 名に認められ，主要死因は，病勢進行 1 名，誤嚥性肺炎 1 名（治験薬との関連なし）であった。死亡一覧を Table 4-13 に示す。

重篤な有害事象は，79/200 名（39.5%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，胸水 8 名（4.0%），肺炎 7 名（3.5%），腹痛，心房細動，うっ血性心不全，白内障，慢性骨髄性白血病，非心臓性胸痛，発熱，敗血症，嘔吐 各 3 名（1.5%），急性腎障害，狭心症，気管支痙攣，脳血管発作，全身健康状態異常，血尿，心筋梗塞，膵炎，急性膵炎，末梢動脈閉塞性疾患及び血小板減少症 各 2 名（1.0%）であった。重篤な有害事象のうち，血小板減少症，狭心症，膵炎，急性膵炎，非心臓性胸痛，胸水 各 2 名（1.0%），発熱性好中球減少症，急性冠動脈症候群，心房細動，チアノーゼ，心筋梗塞，心嚢液貯留，過敏症，血小板数減少，骨痛，線維筋痛，筋肉痛，骨壊死，脳血管発作，第 3 脳神経麻痺，虚血性脳卒中，気管支痙攣，呼吸困難，胸膜炎，蕁麻疹 各 1 名は，治験薬との因果関係を否定されなかった。重篤な有害事象一覧を Table 4-14 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，20/200 名（10.0%）に認められた。2 名以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，リパーゼ増加 4 名（2.0%），アミラーゼ増加，血小板増加症 各 2 名（1.0%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，リパーゼ増加 4 名，アミラーゼ増加 2 名，白血球増加症，汎血球減少症，血小板減少症，急性冠動脈症候群，チアノーゼ，膵炎，急性膵炎，非心臓性胸痛，過敏症，気管支痙攣，呼吸困難，発疹及び蕁麻疹各 1 名は，治験薬との因果関係が否定されなかった。

【Arm 1-1】

有害事象は，115 名全員に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 103/115 名（89.6%）に認められた。

治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡は，2/115 名（1.7%）に認められた。主要死因は，全身健康状態異常及び心停止各 1 名（0.9%）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡一覧を Table 4-13 に示す。

重篤な有害事象は，51/115 名（44.3%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，胸水 7 名（6.1%），肺炎 5 名（4.3%），うっ血性心不全及び白内障 各 3 名（2.6%），急性腎障害，心房細動，気管支痙攣，慢性骨髄性白血病，血尿，心筋梗塞，膵炎，急性膵炎及び敗血症各 2 名（1.7%）であった。重篤な有害事象のうち，膵炎，急性膵炎，胸水各 2 名，発熱性好中球減少症，狭心症，チアノーゼ，心筋梗塞，心嚢液貯留，血小板数減少，骨痛，線維筋痛，骨壊死，脳血管発作，気管支痙攣，胸膜炎 各 1 名は，治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象一覧を Table 4-14 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，12/115 名（10.4%）に認められた。2 名以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，リパーゼ増加 3 名（2.6%），アミラーゼ増加 2 名（1.7%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，リパーゼ増加 3 名，アミラーゼ増加 2 名，白血球増加症，血小板減少症，チアノーゼ，膵炎，急性膵炎，気管支痙攣及び発疹各 1 名は，治験薬との因果関係が否定されなかった。

【Arm 1-2：200 mg BID コホート】

有害事象は，48 名全員に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 41/48 名（85.4%）に認められた。

治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は，10/48 名（20.8%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，腹痛，肺炎，嘔吐 各 2 名（各 4.2%）であった。重篤な有害事象のうち，第 3 脳神経麻痺，非心臓性胸痛 各 1 名は，治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象一覧を Table 4-14 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，3/48 名（6.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，汎血球減少症，リパーゼ増加及び血小板増加症 各 1 名（各 2.1%）であった。このうち，汎血球減少症及びリパーゼ増加 各 1 名は，治験薬との因果関係が否定されなかった。

【Arm 2】

有害事象は，25/26 名に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 23/26 名（88.5%）に認められた。

治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内に死亡は認められなかったが，治験薬最終投与後 31 日以降に病勢進行による 1 名の死亡が認められた。死亡一覧を Table 4-13 に示す。

重篤な有害事象は，10/26 名（38.5%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，慢性骨髄性白血病及び低ナトリウム血症 各 2 名（各 7.7%）であった。重篤な有害事象のうち，狭心症，心房細動，房室ブロック，低ナトリウム血症，骨髄異形成症候群，胸水及び末梢動脈閉塞性疾患 各 1 名は，治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，1/26 名（3.8%）に骨髄異形成症候群及び好中球数減少（各 1 名，同一被験者）が認められ，骨髄異形成症候群は治験薬との因果関係が否定されなかった。

【Arm 3】

有害事象は，25 名全員に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 22/25 名（88.0%）に認められた。

治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内に死亡は認められなかったが，治験薬最終投与後 31 日以降に肺炎による 1 名の死亡が認められ，治験薬との因果関係は否定された。死亡一覧を Table 4-13 に示す。

重篤な有害事象は，13/25 名（52.0%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象のうち，膵炎，肝炎，好中球減少及びミオパチー 各 1 名は，治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，3/25 名（12.0%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は，芽球発症，白血球増加症，ミオパチー及びそう痒症 各 1 名（各 4.0%）であった。このうち，ミオパチー，そう痒症 各 1 名は，治験薬との因果関係が否定されなかった。

【Arm 4】

有害事象は，23 名全員に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 22/23 名（95.7%）に認められた。

治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は，13/23 名（56.5%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，胸水 3 名（13.0%），肺炎 2 名（8.7%）であった。重篤な有害事象のうち，胸水 2 名，心嚢液貯留，非心臓性胸痛，サイトメガロウイルス感染再燃，肺炎，全身性エリテマトーデス，脳血管発作及び呼吸困難 各 1 名は，治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，3/23 名（69.6%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は，体液貯留，筋腺癌，末梢性虚血，末梢性感覚ニューロパチー 各 1 名（各 4.3%）であった。このうち，体液貯留，末梢性感覚ニューロパチー 各 1 名は，治験薬との因果関係が否定されなかった。

【Arm 5】

有害事象は，41/43 名（95.3%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 31/43 名（72.1%）に認められた（Table 4-5，Table 4-12）。SOC 別の有害事象発現率を Table 4-11 に示す。

Table 4-5　PT 別の有害事象発現率：全被験者の All grades で 10%以上（X2101 試験，Arm 5，T315I 変異有無不問，CML-BP/Ph+ ALL，SAF）

	ABL001 40 mg BID N=4		ABL001 80 mg BID N=9		ABL001 160 mg BID N=18		ABL001 200 mg BID N=6		ABL001 280 mg BID N=6		All patients N=43	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	4 (100)	4 (100)	8 (88.9)	7 (77.8)	17 (94.4)	15 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	41 (95.3)	37 (86.0)
悪心	1 (25.0)	0	2 (22.2)	0	7 (38.9)	0	4 (66.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	16 (37.2)	1 (2.3)
貧血	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	7 (38.9)	5 (27.8)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	14 (32.6)	11 (25.6)
嘔吐	0	0	2 (22.2)	0	5 (27.8)	0	5 (83.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	14 (32.6)	2 (4.7)
疲労	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (11.1)	0	5 (27.8)	0	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0	13 (30.2)	1 (2.3)
頭痛	0	0	2 (22.2)	0	8 (44.4)	1 (5.6)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	13 (30.2)	1 (2.3)
発熱	1 (25.0)	0	1 (11.1)	0	6 (33.3)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	11 (25.6)	0

	ABL001 40 mg BID N=4		ABL001 80 mg BID N=9		ABL001 160 mg BID N=18		ABL001 200 mg BID N=6		ABL001 280 mg BID N=6		All patients N=43	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸困難	2 (50.0)	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	10 (23.3)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	7 (38.9)	3 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	10 (23.3)	5 (11.6)
腹痛	1 (25.0)	0	1 (11.1)	0	3 (16.7)	1 (5.6)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	9 (20.9)	1 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	7 (38.9)	5 (27.8)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	9 (20.9)	6 (14.0)
下痢	0	0	1 (11.1)	0	5 (27.8)	0	3 (50.0)	0	0	0	9 (20.9)	0
好中球減少症	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	5 (27.8)	5 (27.8)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	9 (20.9)	9 (20.9)
肺炎	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	9 (20.9)	7 (16.3)
そう痒症	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	9 (20.9)	0
血小板減少症	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	4 (22.2)	4 (22.2)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	9 (20.9)	8 (18.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	7 (38.9)	4 (22.2)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	8 (18.6)	5 (11.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (25.0)	0	0	0	6 (33.3)	2 (11.1)	1 (16.7)	0	0	0	8 (18.6)	2 (4.7)
関節痛	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	2 (11.1)	0	3 (50.0)	0	0	0	7 (16.3)	1 (2.3)
咳嗽	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.6)	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	7 (16.3)	0
リパーゼ増加	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	3 (16.7)	3 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	7 (16.3)	5 (11.6)
背部痛	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (5.6)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (14.0)	2 (4.7)
食欲減退	1 (25.0)	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	6 (14.0)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	4 (22.2)	0	2 (33.3)	0	0	0	6 (14.0)	0
白血球減少症	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	4 (22.2)	4 (22.2)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (14.0)	6 (14.0)
上気道感染	0	0	1 (11.1)	0	4 (22.2)	0	0	0	1 (16.7)	0	6 (14.0)	0
上腹部痛	0	0	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	3 (50.0)	0	0	0	5 (11.6)	1 (2.3)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (11.1)	0	3 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	5 (11.6)	0
便秘	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	5 (11.6)	0
ドライアイ	0	0	1 (11.1)	0	3 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	5 (11.6)	0
発熱性好中球減少症	0	0	2 (22.2)	2 (22.2)	3 (16.7)	3 (16.7)	0	0	0	0	5 (11.6)	5 (11.6)
低カリウム血症	0	0	0	0	4 (22.2)	0	1 (16.7)	0	0	0	5 (11.6)	0
発疹	1 (25.0)	0	0	0	4 (22.2)	0	0	0	0	0	5 (11.6)	0

Source：5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.3.1-3.5

All patints：全コホートの合計

治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡は，6/43 名 (14.0%)に認められた。主要死因は，病勢進行 3 名，腹痛，肺敗血症及び敗血症 各 1 名であり，病勢進行以外の 3 名はいずれも治験薬との因果関係が否定された。治験薬最終投与後 31 日以降に病勢進行による 1 名の死亡が認められた。死亡一覧を Table 4-13 に示す。

重篤な有害事象は，28/43 名（65.1%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎 8 名（18.6%），発熱性好中球減少症 4 名（9.3%），ALT 増加，AST 増加及び敗血症 3 名（7.0%），背部痛，全身健康状態悪化，高血圧，リパーゼ増加，膵炎，失神及び嘔吐各 2 名（4.7%）であった。重篤な有害事象のうち，膵炎，AST 増加，ALT 増加及びリパーゼ増加 各 2 名，発熱性好中球減少症，血中 ALP 増加，γ-GTP 増加及び脳血管発作 各 1 名は，治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象一覧を Table 4-14 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，6/43（14.0%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は，膵炎及び敗血症 各 2 名（各 4.7%），腹痛及び疾患進行 各 1 名（各 2.3%）であった。このうち，膵炎 2 名で治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 臨床検査値及びその他の検査

【Arm 1】

ベースライン後新たに発現又は悪化した臨床検査値異常のうち，全被験者（N = 200）の 10%以上の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の異常は，リパーゼ増加（19.0%，38 名），好中球減少（17.5%，35 名），血小板減少（16.0%，32 名），リンパ球減少（14.0%，28 名）であった。ベースライン時に 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。当該被験者に対し，治験担当医師は，肝酵素増加と治験薬との関連性はないと判断した。

ベースライン後に異常基準に新たに該当又は悪化したバイタルサインのうち，高頻度（全被験者の 10%以上）に認められた異常は，脈拍数（100 bpm 以上かつ 25%超の増加）増加（17.5%，35 名），体重増加（13.5%，27 名）及び体重減少（10.0%，20 名）であった。顕著な収縮期血圧上昇（180 mmHg 以上かつ 20 mmHg 以上の上昇）及び拡張期血圧上昇（105 mmHg 以上かつ 15 mmHg 以上の上昇）は，各 5.0%（10 名）で報告された。

ベースライン後新たに発現又は悪化した QTcF 延長のうち，500 ms 超の延長が 3 名認められ，このうち 2 名ではベースラインからの 60 ms 超の延長も同時に認められた。

【Arm 1-1】

ベースライン後新たに発現又は悪化した臨床検査値異常のうち，全被験者（N = 115）の 10%以上に認められた Grade 3 又は 4 の主な臨床検査値異常は，リパーゼ増加（23.5%，27 名），リンパ球減少（18.3%，21 名），好中球減少（15.7%，18 名）及び血小板減少（14.8%，17 名）であった。

バイタルサインに臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。ベースライン後に異常基準に新たに該当又は悪化したバイタルサインのうち，高頻度（全被験者の 10%以上）に認められた異常は，脈拍数（100 bpm 以上かつ 25%超の上昇）増加（20.9%，24 名），体

重増加（16.5%，19 名）及び体重減少（13.0%，15 名）であった。顕著な収縮期血圧上昇（180 mmHg 以上かつ 20 mmHg 以上の上昇）は 2.6%（3 名）に認められ，拡張期血圧上昇（105 mmHg 以上かつ 15 mmHg 以上の上昇）は 6.1%（7 名）に認められた。

ベースライン度新たに発現又は悪化した QTcF 延長のうち，500 ms 超の被験者が 1 名認められ，ベースラインからの 60 ms 超の延長を認めた被験者はいなかった。

【Arm 1-2：200 mg BID コホート】

ベースライン後新たに発現又は悪化した臨床検査値異常のうち，全被験者（N = 48）の 10%以上に認められた Grade 3 又は 4 の主な臨床検査値異常は，血小板減少，好中球減少（各 14.6%，7 名）及びリパーゼ増加（18.8%，9 名）であった。

200 mg BID コホートでは，臨床的に意味のあるベースラインからのバイタルサインの変化は認められなかった。ベースライン後に異常基準に新たに該当又は悪化したバイタルサインのうち，高頻度（全被験者の 10%以上）に認められた異常は，脈拍数増加（100 bpm 以上かつ 25%超の増加）（14.6%，7 名），体重増加（10%以上の増加）（10.4%，5 名）であった。顕著な収縮期血圧上昇（180 mmHg 以上かつ 20 mmHg 以上の上昇）及び拡張期血圧上昇（105 mmHg 以上かつ 15 mmHg 以上の上昇）は，8.3%（4 名）及び 4.2%（2 名）に認められた。

ベースライン後新たに発現又は悪化した QTcF 延長のうち，500 ms 超の被験者が 2 名（4.2%）認められ，ベースラインからの 60 ms 超の延長も同時に認められた。

【Arm 2】

ベースライン後新たに発現又は悪化した臨床検査値異常のうち，全被験者（N = 26）の 10%以上に認められた Grade 3 又は 4 の主な臨床検査値異常は，好中球減少及び血小板減少（各 23.1%，6 名），リパーゼ増加（19.2%，5 名），ヘモグロビン減少及びリンパ球減少（各 15.4%，4 名），アミラーゼ増加，リン酸塩減少及びナトリウム減少（各 11.5%，3 名）であった。Hy's law の基準に該当する症例は報告されなかった。

臨床的に意味のあるベースラインからのバイタルサインの変化は認められなかった。ベースライン後に異常基準に新たに該当又は悪化したバイタルサインのうち，高頻度（全被験者の 10%以上）に認められた異常は，脈拍数増加（100 bpm 以上かつ 25%超の増加）（15.4%，4 名），体重減少（10%以上の減少）（11.5%，3 名）であった。

ベースライン後新たに発現又は悪化した QTcF 延長のうち，500 ms 超及びベースラインからの 60 ms 超の延長が認められた被験者はいなかった。ベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の QTcF 延長が認められた被験者は，4 名（16.0%）であった。

【Arm 3】

ベースライン後新たに発現又は悪化した臨床検査値異常のうち，全被験者（N = 25）の 10%以上に認められた Grade 3 又は 4 の主な臨床検査値異常は，好中球減少（28.0%，7 名），血小板減

少及びリパーゼ増加（各 16.0%，4 名），ヘモグロビン減少及びリン酸塩減少（各 12.0%，3 名）であった。ベースライン時に 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。当該被験者に対し，治験担当医師は，肝酵素増加と治験薬との関連性はないと判断した。

ベースライン後に異常基準に新たに該当又は悪化したバイタルサインのうち，高頻度（全被験者の 10%以上）に認められた異常は，脈拍数増加（100 bpm 以上かつ 25%超の増加）及び体重増加（10%以上の増加）（各 32.0%，8 名）であった。

ベースライン後新たに発現又は悪化した QTcF 延長のうち，500 ms 超及びベースラインからの 60 ms 超の延長が認められた被験者はいなかった。ベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の QTcF 延長が認められた被験者は，6 名（24.0%）であった。

【Arm 4】

ベースライン後新たに発現又は悪化した臨床検査値異常のうち，全被験者（N = 23）の 10%以上に認められた Grade 3 又は 4 の主な臨床検査値異常は，リパーゼ増加（26.1%，6 名），リンパ球減少及び血小板減少（各 17.4%，4 名），好中球減少及び尿酸増加（各 13.0%，3 名）であった。Hy's law の基準に該当する症例は報告されなかった。

ベースライン後に異常基準に新たに該当又は悪化したバイタルサインのうち，高頻度（全被験者の 10%以上）に認められた異常は，脈拍数増加（100 bpm 以上かつ 25%超の増加）（34.8%，8 名），体重減少（10%以上の減少）（13.0%，3 名）であった。

ベースライン後新たに発現又は悪化した QTcF 延長のうち，500 ms 超及びベースラインからの 60 ms 超の延長が認められた被験者はいなかった。ベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の QTcF 延長が認められた被験者は，5 名（21.7%），新たに 450 超 480 ms 以下の QTcF 延長が認められた被験者は 3 名（13.0%）であった。

【Arm 5】

ベースライン後新たに発現又は悪化した臨床検査値異常のうち，全被験者（N = 43）の 10%以上に認められた Grade 3 又は 4 の主な臨床検査値異常は，好中球減少，血小板減少（各 51.2%，各 22 名），白血球減少（48.8%，21 名），ALT 増加，アミラーゼ増加（各 14.0%，各 6 名）及びリパーゼ増加（11.6%，5 名）であった。Hy's law の基準に該当する症例は報告されなかった。

バイタルサインに臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。ベースライン後に異常基準に新たに該当又は悪化したバイタルサインのうち，高頻度（全被験者の 10%以上）に認められた異常は，脈拍数増加（100 bpm 以上かつ 25%超上昇）で 12 名（27.9%）に認められた。

ベースライン後新たに発現又は悪化した QTcF 延長のうち，500 ms 超及びベースラインからの 60 ms 超の延長が認められた被験者はいなかった。

PK の結果

【Arm 1】

ABL001 は BID 及び QD 投与で速やかに吸収され， Tmax の中央値は 2～3 時間であり，用量に依存しなかった。単回及び反復経口投与後の ABL001 の全身曝露量（Cmax 及び AUC）は，BID 投与では用量比をわずかに上回って増加したが，QD 投与では用量比例性が認められた。

Cycle 1 Day 15 までに定常状態に達し，曝露量は Cycle 1 Day 15 と Cycle 2 Day 1 で同程度であった。

概して，曝露量の変動は低度から中等度であり， Cmax 及び AUClast の個体間変動（CV%）は約 25～70%であった。

BID 投与では血漿中 ABL001 がわずかに累積し，幾何平均蓄積比が 1.6～2.3 であったが， QD 投与では ABL001 の蓄積がほとんどなく，幾何平均蓄積比が 1.1 から 1.3 であった。

T315I 変異を有する CML-CP 被験者と T315I 変異を有する被験者を除外した被験者との間で PK に明らかな差は認められなかった。

【Arm 2】

ニロチニブ 300 mg BID と併用して ABL001 を投与した場合，ABL001 コホート全体の Tmax の中央値は約 2 時間であり，投与日及び用量に依存しなかった。

ニロチニブ 300 mg BID と併用投与した 20 mg BID 及び 40 mg BID で ABL001 の幾何平均蓄積比は，それぞれ 2.03 及び 2.28 であり，定常状態（Cycle 2 Day 1）で ABL001 の曝露量の蓄積が認められた。ABL001 40 mg BID 単剤療法と 300 mg ニロチニブ及び ABL001 40 mg BID の併用療法時の曝露量を比較すると，ABL001 の Cmax 及び AUCtau の幾何平均値は，Cycle 2 Day 1 でそれぞれ 1.4 倍及び 1.5 倍と中等度に増加した。

ABL001 と併用療法したときのニロチニブの Tmax は，コホート全体で約 1～3 時間であり，試験日に依存しなかった。定常状態（Cycle 2 Day 1）でニロチニブ曝露量の蓄積が認められ，ABL001 40 mg BID と併用療法時の幾何平均蓄積比は 2.48 であった。

全体として，被験者数及びばらつきを考慮すると，ニロチニブの曝露量にコホート間で意味のある差は認められなかった。

【Arm 3】

イマチニブ 400 mg QD と併用して ABL001 を QD 又は BID で投与した場合，ABL001 の Tmax の中央値は約 1.5～4 時間であり，用量に依存しなかった。

イマチニブ 400 mg QD と併用投与した 40 mg QD～80 mg QD ABL001 の幾何平均蓄積比が約 1.0 であり，定常状態（Cycle 2 Day 1）で ABL001 の曝露量の蓄積が認められなかった。ABL001 の 40 mg BID 投与時の幾何平均蓄積比は 2.54 であった。

非常に限られたデータではあるが，ABL001 40 mg BID（空腹時）単剤療法時とイマチニブ 400 mg QD（食後）併用療法時の曝露量を比較すると，ABL001 の Cmax 及び AUCtau の幾何平均値は，Cycle 2 Day 1 でそれぞれ 1.2 倍及び 1.9 倍と中等度に増加した。

ABL001 と併用療法したときのイマチニブの Tmax は，コホート全体で約 2～4 時間であり，試験日に依存しなかった。定常状態（Cycle 2 Day 1）でイマチニブの曝露量の蓄積が認められ，ABL001 40 mg QD 及び 60 mg QD と併用投与時の幾何平均蓄積比は，それぞれ 3.20 及び 1.81 であった。

全体として，被験者数及びばらつきを考慮すると，イマチニブの曝露量にコホート間で意味のある差は認められなかった。

【Arm 4】

ダサチニブ 100 mg QD と併用して ABL001 を QD 又は BID で投与した場合，ABL001 の Tmax の中央値は約 2 時間であり，用量に依存しなかった。

ダサチニブ 100 mg QD と併用して 40 mg BID, 80 mg QD 又は 160 mg QD で ABL001 を投与した場合，幾何平均蓄積比は 1.22～2.04 で，定常状態（Cycle 2 Day 1）で ABL001 の曝露量の蓄積が認められた。

ABL001 と併用療法したときのダサチニブの Tmax は，コホート全体で約 0.5～1.5 時間であり，試験日に依存しなかった。40 mg BID，80 mg QD 又は 160 mg QD の ABL001 と併用投与したとき，ダサチニブ曝露量の蓄積は定常状態（Cycle 2 Day 1）で認められ，幾何平均蓄積比は 0.83～1.21 であった。

全体として，被験者数及びばらつきを考慮すると，ダサチニブの曝露量にコホート間で意味のある差は認められなかった。

【Arm 5】

他の用量レベルのデータが少ないため，160 mg BID のデータのみを要約した。Tmax は約 2 時間であり，試験日に依存しなかった。160 mg BID の定常状態（Cycle 2 Day 1）で ABL001 曝露量の蓄積が認められ，幾何平均蓄積比は 1.64 であった。

4.2.1.2 X2101 試験（付録）

4.2.1.2.1 日本人部分集団

本項では，X2101 試験で ABL001 単剤療法が投与された日本人 CML 患者（CML-CP/AP/BP）の有害事象の結果を主に示す。X2101 試験の日本人部分集団での CML 病期ごとのデータは限定的であるため，病期ごとの解析は行わず，被験者ごとの一覧に基づき評価した。

被験者の内訳

ABL001 単剤療法が投与された日本人 CML 患者は 9 名であり，CML 病期別では CML-CP 6 名，CML-AP 2 名，CML-BP 1 名であった。開始用法・用量（コホート）別の内訳を Table 4-6 に示す。

主要解析時点で，9 名のうち 5 名（CML-CP）が治験薬の投与を継続中であった。投与中止理由は，医師判断が 3 名（CML-AP 2 名，CML-BP 1 名），有害事象が 1 名（CML-CP）であった（Table 4-7）。

Table 4-6　コホート別の被験者数（X2101 試験，CML-CP/AP/BP，SAF，日本人）

		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	280 mg BID	80 mg QD	120 mg QD	200 mg QD
	合計 (9)	0	1	1	1	2	1	0	0	0	2	1
Arm 1	CML-CP (6)	0	1	1	1	1	0	0	−	0	1	1
Arm 1	CML-AP (2)	0	0	0	0	1	0	0	−	0	1	0
Arm 5	CML-BP (1)	−	−	0	0	−	1	0	0	−	−	−

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2

( )：ABL001 単剤療法が投与された日本人被験者数，−：設定なし，

Arm 1 の対象：2 剤以上の TKI 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 T315I 変異を有し 1 剤以上の TKI による前治療で再発した CML-CP/AP 患者。

Arm 5 の対象：細胞病理学的な確認により診断され，1 剤以上の TKI 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。

主な人口統計学的特性及び背景特性

日本人 CML 患者 9 名の年齢の範囲は 30～74 歳で，そのうち 65 歳以上の被験者は 2 名であり，性別は男性が 5 名であった。ECOG PS は，いずれの被験者も 0 又は 1 であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-1）。

TKI による前治療薬数は 2～5 剤であった（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-4）。

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露

日本人 CML 患者 9 名の曝露期間の範囲は 237～2108 日であった。用法・用量の範囲は，増量，減量も含めて 10 mg QD～200 mg BID であった（Table 4-7）。

Table 4-7 曝露状況（X2101 試験，CML-CP/AP/BP，SAF，日本人）

ABL001 dosage regimen assigned (mg)	Subject ID	Age/Sex	Changes in ABL001 dosage regimen (mg) [a]	Dosing status/ Last day of dosing (Study day) [b]	Reason for discontinuation
CML-CP					
20 BID	JPN/6001001	7[redacted]/F	20 BID→20 QD (Day 436)→10 QD (Day 440)→10 BID (Day 441)→10 QD (Day 447)→5 BID (Day 468)	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 (Day 197)	Continuing/ 1913	–
120 QD	JPN/6001017	4[redacted]/F	120 QD	Continuing/ 1051	–
200 QD	JPN/6001005	4[redacted]/M	200 QD→120 QD (Day 15)→80 QD (Day 220)→40 QD (Day 435)→20 QD (Day 632)	Discontinued/ 862	Adverse event
CML-AP					
150 BID	JPN/6001012**	6[redacted]/F	150 BID	Discontinued/ 237	Physician decision /Clinical disease progression
120 QD	JPN/6001004*	5[redacted]/M	120 QD→200 QD (Day 238)→200 BID (Day 618)	Discontinued/ 840	Physician decision /Treatment failure
CML-BP					
160 BID	JPN/6001011	4[redacted]/M	160 BID→160 QD (Day 22)→80 QD (Day 52)→80 BID (Day 53)→80 QD (Day 111)→80 BID (Day 130)→80 QD (Day 192)→40 BID (Day 217)→80 BID (Day 477)	Discontinued/ 929	Physician decision /Due to clinical judgment with increasing WBC

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

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（Day）を示した。

(2) 有害事象

有害事象は日本人 CML 患者 9 名全員に発現し，治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象（副作用）は 7 名に発現した。CML 病期及び開始用法・用量（コホート）にかかわらず，有害事象の多くは血球減少症（白血球減少症，血小板減少症，好中球減少症），臨床検査値異常（肝酵素，膵酵素，トリグリセリド）であった。ほとんどの有害事象は，無処置，治験薬の用量調節，投与中断，又は加療により消失又は軽快した（Table 4-8）。

治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡は 1 名［CML-AP：150 mg BID（JPN/6001012）］であり，主要死因は病勢進行と判断された（5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 14.3.2-1）。その他の重篤な有害事象は 2 名に，うっ滞性皮膚炎（CML-CP：20 mg BID 群 1 名），小脳梗塞（CML-CP：200 mg QD 群 1 名）が発現し，いずれも治験薬との因果関係が否定できると判定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 名（CML-CP：200 mg QD 群）に発現し，アミラーゼ増加，リパーゼ増加（いずれも Grade 3）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかったが，治療を要することなく発現後 9 日目（持続期間 8 日）に消失した（Table 4-8）。

Table 4-8 日本人での PT 別の有害事象発現状況（X2101 試験，CML-CP/AP/BP，SAF，日本人）

病期：コホート Subject ID	Age /Sex	SAE	PT	Start day	End day	持続期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
CML-CP: ABL001 20 mg BID										
JPN/6001001	[redacted]/F	No	便秘	1	56	56	1	No	1,10	2
		No	血小板減少症	48	68	21	1	Yes	1	1
		No	発疹	55	62	8	1	No	1,10	2
		No	下痢	57	58	2	1	No	1	2
		No	血小板減少症	69	117	49	2	Yes	1	1
		No	好中球減少症	113	132	20	3	Yes	1	2
		No	血小板減少症	118	124	7	3	Yes	1	1
		No	血小板減少症	125	131	7	2	Yes	1	1
		No	血小板減少症	132	435	304	3	Yes	1	1
		No	白血球数減少	139	142	4	3	Yes	1	2
		No	好中球減少症	139	163	25	3	Yes	1	2
		No	貧血	156	163	8	2	Yes	1	2
		No	大球性貧血	163	持続	1946	1	Yes	1	1
		No	貧血	167	177	11	2	Yes	1	2
		No	好中球減少症	170	177	8	3	Yes	1	2
		No	貧血	184	192	9	2	Yes	1	2
		No	好中球減少症	184	202	19	3	Yes	1	2
		No	貧血	195	299	105	2	Yes	1	1
		No	上気道の炎症	237	251	15	1	No	1,10	2
		No	好中球減少症	244	251	8	3	Yes	1	2
		No	発疹	258	264	7	1	No	1	2
		No	好中球減少症	265	307	43	3	Yes	1	2
		No	白血球数減少	293	300	8	3	Yes	1	2
		No	リパーゼ増加	300	303	4	1	No	1	2
		No	貧血	300	302	3	3	Yes	1	1
		No	白血球数減少	303	307	5	3	Yes	1	2
		No	貧血	303	327	25	2	Yes	1	1
		No	貧血	328	481	154	3	Yes	1	1
		No	外耳炎	345	376	32	2	No	1,10	2
		Yes	うっ滞性皮膚炎	360	503	144	2	No	1,10	2
		No	好中球減少症	377	384	8	3	Yes	1	2
		No	好中球減少症	405	412	8	3	Yes	1	2
		No	好中球減少症	415	433	19	3	Yes	1	2
		No	血小板減少症	436	439	4	4	Yes	3	1
		No	好中球減少症	440	447	8	3	Yes	1	2
		No	血小板減少症	440	446	7	3	Yes	2	1
		No	血小板減少症	447	449	3	4	Yes	3	1
		No	血小板減少症	450	579	130	3	Yes	2	3
		No	好中球減少症	461	495	35	3	Yes	1	2
		No	貧血	482	768	287	2	Yes	1	2
		No	好中球減少症	510	538	29	3	Yes	1	2
		No	好中球減少症	545	566	22	3	Yes	1	2

病期：コホート Subject ID	Age /Sex	SAE	PT	Start day	End day	持続 期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
		No	血小板減少症	580	586	7	2	Yes	1	1
		No	好中球減少症	587	601	15	3	Yes	1	2
		No	血小板減少症	587	593	7	3	Yes	1	3
		No	血小板減少症	594	635	42	2	Yes	1	1
		No	血小板減少症	636	642	7	3	Yes	1	3
		No	血小板減少症	643	663	21	2	Yes	1	1
		No	好中球減少症	657	664	8	3	Yes	1	2
		No	上気道の炎症	659	699	41	2	No	1,10	2
		No	血小板減少症	664	670	7	3	Yes	1	3
		No	血小板減少症	671	698	28	2	Yes	1	1
		No	血小板減少症	699	747	49	3	Yes	1	3
		No	咽頭炎	709	713	5	2	No	1	2
		No	好中球減少症	713	720	8	3	Yes	1	2
		No	好中球減少症	727	755	29	3	Yes	1	2
		No	血小板減少症	748	1425	678	2	Yes	1	1
		No	貧血	790	811	22	2	Yes	1	2
		No	好中球減少症	790	797	8	3	Yes	1	2
		No	上気道感染	797	810	14	2	No	1,10	2
		No	発疹	804	808	5	1	No	1,10	2
		No	貧血	825	852	28	2	Yes	1	2
		No	上気道感染	853	867	15	2	No	1,10	2
		No	血中クレアチニン増加	867	持続	1242	1	No	1	1
		No	好中球減少症	867	874	8	3	Yes	1	2
		No	貧血	881	888	8	2	Yes	1	2
		No	好中球減少症	881	888	8	3	Yes	1	2
		No	胃腸炎	919	921	3	2	No	1	2
		No	迷走神経障害	988	988	1	1	No	1	2
		No	好中球減少症	1007	1013	7	3	Yes	1	2
		No	上気道感染	1013	1034	22	2	No	1,10	2
		No	好中球減少症	1048	1112	65	3	No	1	2
		No	膀胱炎	1174	1181	8	2	No	1,10	2
		No	歯周炎	1174	1425	252	1	No	1	2
		No	咽頭炎	1390	1440	51	2	No	1	2
		No	好中球減少症	1426	1437	12	3	Yes	1	2
		No	血小板減少症	1426	1436	11	3	Yes	1	3
		No	血小板減少症	1437	1807	371	2	Yes	1	1
		No	好中球減少症	1514	1682	169	3	Yes	1	2
		No	白血球数減少	1542	1546	5	3	Yes	1	2
		No	好中球減少症	1766	1808	43	3	Yes	1	2
		No	血小板減少症	1808	1814	7	3	Yes	1	3
		No	好中球減少症	1815	1847	33	3	Yes	1	2
		No	血小板減少症	1815	2024	210	2	Yes	1	1
		No	好中球減少症	1892	1932	41	3	Yes	1	2
		No	好中球減少症	2025	2045	21	3	Yes	1	1
		No	血小板減少症	2025	2031	7	3	Yes	1	3

病期：コホート Subject ID	Age /Sex	SAE	PT	Start day	End day	持続期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
		No	血小板減少症	2032	持続	77	2	Yes	1	1
		No	好中球減少症	2046	2048	3	4	Yes	1	3
		No	好中球減少症	2049	持続	60	3	Yes	1	1
CML-CP: ABL001 40 mg BID										
JPN/6001009	3[redacted]/M	No	駆出率減少	15	持続	1522	2	Yes	1,10	1
		No	高トリグリセリド血症	15	22	8	1	No	1	2
		No	結膜充血	23	24	2	1	No	1	2
		No	高トリグリセリド血症	29	57	29	1	No	1	2
		No	低血圧	38	38	1	1	No	1	2
		No	低血圧	45	45	1	1	No	1	2
		No	高トリグリセリド血症	71	78	8	1	No	1	2
		No	上気道の炎症	90	99	10	2	No	1,10	2
		No	高トリグリセリド血症	99	113	15	1	No	1	2
		No	咽頭炎	105	115	11	2	No	1,10	2
		No	咽頭炎	119	140	22	2	No	1,10	2
		No	低カルシウム血症	127	141	15	1	No	1	2
		No	高トリグリセリド血症	169	197	29	1	No	1	2
		No	上気道の炎症	281	294	14	2	No	1,10	2
		No	高トリグリセリド血症	295	337	43	1	No	1	2
		No	皮膚感染	306	336	31	2	No	1,10	2
		No	高トリグリセリド血症	421	504	84	1	No	1	2
		No	皮膚感染	666	676	11	2	No	1,10	2
		No	迷走神経障害	672	672	1	1	No	1	2
		No	咳嗽	757	955	199	2	No	1,10	2
		No	口腔ヘルペス	788	801	14	2	No	1,10	2
		No	皮膚感染	1005	1010	6	2	No	1,10	2
CML-CP: ABL001 80 mg BID										
JPN/6001003	3[redacted]/F	No	口腔咽頭痛	25	35	11	1	No	1	2
		No	咳嗽	28	35	8	1	No	1,10	2
		No	発疹	56	86	31	2	No	1,10	2
		No	筋骨格痛	119	188	70	1	No	1,10	1
		No	上咽頭炎	165	182	18	1	No	1,10	2
		No	筋骨格痛	189	504	316	2	No	1,10	2
		No	食欲減退	217	364	148	1	No	1	2
		No	嘔吐	219	219	1	1	No	1,10	2
		No	嘔吐	225	225	1	1	No	1	2
		No	上咽頭炎	567	585	19	1	No	1,10	2
		No	下痢	675	675	1	1	No	1	2
		No	口内炎	678	693	16	2	No	1,10	2
		No	咽頭の炎症	678	693	16	2	No	1,10	2
		No	痔出血	701	702	2	2	No	1	2
		No	下痢	1043	1049	7	1	No	1	2
		No	ざ瘡様皮膚炎	1187	1260	74	1	No	1,10	2
		No	色素沈着障害	1260	持続	732	1	No	1	1
		No	靱帯捻挫	1687	1890	204	1	No	1,10	2

病期：コホート Subject ID	Age /Sex	SAE	PT	Start day	End day	持続期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
		No	関節痛	1856	1868	13	1	No	1,10	2
		No	咳嗽	1860	1868	9	1	No	1	2
		No	インフルエンザ	1893	1900	8	2	No	1,10	2
CML-CP: ABL001 150 mg BID										
JPN/6001002	4[redacted]/M	No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	49	56	8	1	No	1	2
		No	下痢	75	78	4	1	No	1	2
		No	上気道の炎症	120	140	21	2	No	1,10	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	126	168	43	1	No	1	2
		No	大腸炎	138	154	17	1	No	1	2
		No	下痢	138	139	2	1	No	1	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	182	196	15	1	No	1	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	203	210	8	1	No	1	2
		No	口内炎	203	210	8	1	No	1	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	217	294	78	1	No	1	2
		No	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	322	337	16	1	Yes	1	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	322	476	155	1	No	1	2
		No	血中アルカリホスファターゼ増加	350	378	29	1	Yes	1	2
		No	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	350	364	15	1	Yes	1	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	504	721	218	1	No	1	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	756	1098	343	1	Yes	1	1
		No	血中アルカリホスファターゼ増加	839	924	86	1	Yes	1	2
		No	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	839	979	141	1	Yes	1	2
		No	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	839	979	141	1	Yes	1	2
		No	咽頭炎	926	929	4	1	No	1	2
		No	喘息	930	979	50	1	No	1,10	2
		No	上気道感染	1093	1103	11	1	No	1	2
		No	血中アルカリホスファターゼ増加	1099	1175	77	1	No	1	2
		No	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1099	1175	77	1	Yes	1	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1099	1174	76	2	No	1	3
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1175	持続	739	1	No	1	−
CML-CP: ABL001 120 mg QD										

病期：コホート Subject ID	Age /Sex	SAE	PT	Start day	End day	持続期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
JPN/6001017	4[redacted]/F	No	眼充血	2	26	25	1	No	1	2
		No	咽頭の炎症	5	14	10	1	No	1	2
		No	眼瞼紅斑	20	25	6	1	No	1	2
		No	扁桃炎	54	62	9	2	No	1,10	2
		No	リパーゼ増加	152	159	8	1	No	1	2
		No	アミラーゼ増加	152	159	8	1	No	1	2
		No	リパーゼ増加	194	201	8	1	No	1	2
		No	扁桃炎	222	237	16	2	No	1,10	2
		No	上気道の炎症	278	291	14	2	No	1,10	2
		No	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	334	422	89	1	No	1	2
		No	血中アルカリホスファターゼ増加	527	562	36	1	No	1	2
		No	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	527	533	7	3	No	3,10	3
		No	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	527	533	7	2	No	1	3
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	527	547	21	4	No	3,10	3
		No	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	534	561	28	2	No	3,10	3
		No	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	534	553	20	1	No	1	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	548	578	31	3	No	1	3
		No	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	562	579	18	1	No	1,10	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	579	588	10	2	No	1	2
		No	血中アルカリホスファターゼ増加	588	639	52	1	No	1	2
		No	発疹	594	持続	458	1	No	1,10	1
		No	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	632	638	7	3	No	1,10	3
		No	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	632	639	8	2	No	1	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	632	638	7	3	No	1,10	3
		No	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	639	653	15	1	No	1	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	639	653	15	2	No	1	2
		No	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	842	持続	210	1	No	1	1
CML-CP: ABL001 200 mg QD										
JPN/6001005	4[redacted]/M	No	皮膚色素減少	4	29	26	1	Yes	1,10	2
		No	アミラーゼ増加	11	12	2	1	Yes	1	2
		No	リパーゼ増加	11	12	2	3	Yes	2	2
		No	そう痒症	25	25	1	1	Yes	1	2

病期：コホート Subject ID	Age /Sex	SAE	PT	Start day	End day	持続期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
		No	高トリグリセリド血症	36	50	15	2	No	1	2
		No	アレルギー性結膜炎	113	325	213	2	No	1,10	2
		No	筋肉痛	146	196	51	1	No	1,10	2
		No	上咽頭炎	153	166	14	1	No	1,10	2
		No	動悸	159	160	2	1	Yes	1	2
		No	動悸	168	168	1	1	Yes	1	2
		No	高トリグリセリド血症	197	211	15	3	No	1	2
		No	アミラーゼ増加	211	214	4	2	Yes	1	2
		No	リパーゼ増加	211	214	4	3	Yes	3	2
		No	上咽頭炎	235	239	5	1	No	1,10	2
		No	アミラーゼ増加	364	366	3	2	Yes	1	2
		No	リパーゼ増加	364	366	3	2	Yes	1	2
		No	上咽頭炎	411	412	2	1	No	1,10	2
		No	リパーゼ増加	422	427	6	1	Yes	1	1
		No	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	428	434	7	1	Yes	1	2
		No	アミラーゼ増加	428	434	7	3	Yes	2	2
		No	リパーゼ増加	428	434	7	3	Yes	2	2
		Yes	小脳梗塞	496	持続	397	2	No	3,10	3
		No	アミラーゼ増加	617	631	15	1	Yes	1	2
		No	リパーゼ増加	617	631	15	3	Yes	2	2
		No	低リン酸血症	631	672	42	2	Yes	1	2
		No	耐糖能障害	848	持続	45	2	Yes	1,10	1
		No	アミラーゼ増加	862	877	16	3	Yes	3	3
		No	リパーゼ増加	862	878	17	3	Yes	3	2
		No	アミラーゼ増加	878	882	5	1	Yes	3	1
		No	アミラーゼ増加	883	890	8	3	Yes	4	2
		No	リパーゼ増加	883	890	8	3	Yes	4	2
CML-AP: ABL001 150 mg BID										
JPN/6001012 **	6[redacted]/F	No	血小板減少症	-15	-14	2	3	No	1	3
		No	血小板減少症	-13	-13	1	2	No	1	1
		No	血小板減少症	-12	-7	6	3	No	1	3
		No	血小板減少症	-6	-4	3	2	No	1	2
		No	高血圧	6	12	7	1	Yes	1	1
		No	発熱	7	9	3	1	Yes	1,10	2
		No	高トリグリセリド血症	8	16	9	1	Yes	1	1
		No	血中アルカリホスファターゼ増加	9	25	17	1	Yes	1	2
		No	口腔内出血	10	17	8	1	Yes	1	2
		No	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	21	11	1	Yes	1	2
		No	高血圧	13	持続	248	2	Yes	1,10	3
		No	高トリグリセリド血症	17	17	1	2	Yes	1	1
		No	高トリグリセリド血症	18	18	1	1	Yes	1	1
		No	貧血	19	20	2	3	No	1	2

病期：コホート Subject ID	Age /Sex	SAE	PT	Start day	End day	持続期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
		No	高トリグリセリド血症	19	19	1	2	Yes	1	1
		No	高トリグリセリド血症	20	47	28	1	Yes	1	1
		No	貧血	25	26	2	3	No	1,10	2
		No	貧血	28	33	6	3	No	1,10	2
		No	高トリグリセリド血症	48	54	7	2	Yes	1	1
		No	貧血	55	82	28	3	No	1,10	2
		No	高トリグリセリド血症	55	62	8	1	Yes	1	2
		No	高トリグリセリド血症	69	76	8	1	Yes	1	2
		No	好中球減少症	69	76	8	3	Yes	1	2
		No	好中球減少症	83	89	7	3	Yes	1	2
		No	高トリグリセリド血症	90	96	7	1	Yes	1	1
		No	高トリグリセリド血症	97	103	7	2	Yes	1	1
		No	高トリグリセリド血症	104	持続	157	1	Yes	1	1
		No	貧血	114	152	39	3	No	1,10	2
		No	貧血	195	持続	66	3	No	1,10	1
		No	血小板減少症	209	持続	52	2	No	1	1
		No	発熱	215	218	4	1	No	1,10	2
		No	播種性血管内凝固	217	持続	44	2	No	1,10	1
		No	脳梗塞	235	持続	26	2	No	1,10	1
CML-AP: ABL001 120 mg QD										
JPN/6001004*	5[redacted]/M	No	紅斑	2	5	4	1	No	1	2
		No	紅斑	7	9	3	1	Yes	1	2
		No	皮膚乾燥	8	10	3	2	No	1,10	2
		No	白血球数減少	15	22	8	1	Yes	1	2
		No	上気道の炎症	38	49	12	2	No	1,10	2
		No	発疹	65	213	149	1	No	1,10	2
		No	血小板減少症	112	124	13	1	Yes	1	2
		No	血小板減少症	142	152	11	1	Yes	1	2
		No	血小板減少症	180	196	17	1	Yes	1	2
		No	胸痛	204	204	1	1	Yes	1	2
		No	高トリグリセリド血症	257	264	8	2	No	1	2
		No	咳嗽	426	429	4	1	Yes	1,10	2
		No	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	544	548	5	2	No	1	2
		No	血小板減少症	604	629	26	1	Yes	1	2
		No	血小板減少症	813	持続	58	1	Yes	1	1
		No	高血圧	859	持続	12	2	No	1,10	1
Arm 5/CML-BP: ABL001 160 mg BID										
JPN/6001011	4[redacted]/M	No	白血球減少症	3	5	3	2	Yes	1	3
		No	好中球減少症	3	5	3	2	Yes	1	3
		No	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	10	5	1	No	1	2
		No	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	8	3	1	No	1	2
		No	白血球減少症	6	9	4	1	Yes	1	1
		No	好中球減少症	6	9	4	1	Yes	1	1

病期：コホート Subject ID	Age /Sex	SAE	PT	Start day	End day	持続 期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
		No	白血球減少症	10	12	3	2	Yes	1	3
		No	好中球減少症	10	13	4	2	Yes	1	2
		No	白血球減少症	13	14	2	1	Yes	1	1
		No	血小板減少症	13	16	4	1	Yes	1	1
		No	白血球減少症	15	20	6	2	Yes	1	2
		No	好中球減少症	15	20	6	2	Yes	1	2
		No	血小板減少症	17	19	3	2	Yes	1	1
		No	血小板減少症	20	21	2	3	Yes	1	1
		No	白血球減少症	22	23	2	2	Yes	1	1
		No	好中球減少症	22	26	5	3	Yes	1	3
		No	血小板減少症	22	29	8	4	Yes	2,10	3
		No	白血球減少症	24	26	3	3	Yes	1	3
		No	白血球減少症	27	28	2	2	Yes	1	1
		No	好中球減少症	27	28	2	2	Yes	1	1
		No	白血球減少症	29	33	5	3	Yes	1	3
		No	好中球減少症	29	29	1	4	Yes	1	3
		No	発疹	29	55	27	1	No	1,10	2
		No	好中球減少症	30	34	5	3	Yes	1	2
		No	血小板減少症	30	33	4	3	Yes	3,10	1
		No	白血球減少症	34	40	7	2	Yes	1	1
		No	血小板減少症	34	37	4	4	Yes	3,10	1
		No	貧血	36	52	17	2	Yes	1	2
		No	好中球減少症	36	40	5	2	Yes	1	1
		No	血小板減少症	38	44	7	3	Yes	3,10	1
		No	疲労	41	166	126	2	No	1	2
		No	白血球減少症	41	52	12	3	Yes	1	2
		No	好中球減少症	41	48	8	3	Yes	1	1
		No	血小板減少症	45	49	5	2	Yes	3,10	2
		No	好中球減少症	49	51	3	4	Yes	1	1
		No	好中球減少症	52	54	3	3	Yes	1	3
		No	貧血	55	59	5	2	Yes	1	2
		No	好中球減少症	55	59	5	1	Yes	1	2
		No	貧血	70	80	11	2	Yes	1	2
		No	咳嗽	76	104	29	1	No	1,10	2
		No	発熱	76	76	1	2	No	1,10	2
		No	白血球減少症	80	84	5	1	Yes	1	2
		No	発熱	83	83	1	2	No	1,10	2
		No	貧血	84	87	4	2	Yes	1	2
		No	血小板減少症	84	89	6	2	Yes	1,10	1
		No	貧血	90	100	11	2	Yes	1	1
		No	血小板減少症	90	93	4	3	Yes	1,10	1
		No	関節炎	94	97	4	1	No	1,10	2
		No	白血球減少症	94	97	4	2	Yes	1	2
		No	好中球減少症	94	97	4	1	Yes	1	2
		No	血小板減少症	94	107	14	4	Yes	1,10	1

病期：コホート Subject ID	Age /Sex	SAE	PT	Start day	End day	持続 期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
		No	貧血	101	114	14	3	Yes	1,10	3
		No	痔出血	101	103	3	2	Yes	1,10	2
		No	白血球減少症	104	110	7	2	Yes	1	1
		No	好中球減少症	104	110	7	2	Yes	1	1
		No	血小板減少症	108	110	3	3	Yes	1,10	1
		No	白血球減少症	111	114	4	4	Yes	3	3
		No	好中球減少症	111	128	18	4	Yes	3	3
		No	血小板減少症	111	117	7	4	Yes	3,10	3
		No	貧血	115	117	3	2	Yes	1	1
		No	白血球減少症	115	117	3	3	Yes	3	1
		No	発熱	116	116	1	2	Yes	1,10	2
		No	貧血	118	128	11	3	Yes	1,10	3
		No	白血球減少症	118	126	9	4	Yes	3	3
		No	血小板減少症	118	128	11	3	Yes	1,10	3
		No	発熱	125	125	1	1	No	1,10	2
		No	白血球減少症	127	146	20	3	Yes	3	2
		No	口内炎	127	136	10	1	Yes	1,10	2
		No	貧血	129	146	18	2	Yes	1	2
		No	好中球減少症	129	135	7	3	Yes	1	1
		No	血小板減少症	129	131	3	2	Yes	1	3
		No	動悸	131	131	1	1	No	1	2
		No	血小板減少症	132	139	8	1	Yes	1	2
		No	発熱	133	133	1	1	No	1,10	2
		No	好中球減少症	136	138	3	2	Yes	1	1
		No	好中球減少症	139	146	8	3	Yes	1	2
		No	そう痒症	146	167	22	1	No	1,10	2
		No	白血球減少症	155	160	6	1	Yes	1	1
		No	好中球減少症	155	160	6	1	Yes	1	1
		No	血小板減少症	155	160	6	1	Yes	1	1
		No	白血球減少症	161	163	3	2	Yes	1	3
		No	好中球減少症	161	164	4	2	Yes	1	2
		No	血小板減少症	161	163	3	2	Yes	1	1
		No	白血球減少症	164	173	10	1	Yes	1	1
		No	血小板減少症	164	166	3	3	Yes	1,10	1
		No	血小板減少症	167	170	4	2	Yes	1	1
		No	血小板減少症	171	173	3	3	Yes	1,10	3
		No	白血球減少症	174	187	14	2	Yes	1	1
		No	好中球減少症	174	180	7	1	Yes	1	1
		No	血小板減少症	174	177	4	2	Yes	1	1
		No	血小板減少症	178	208	31	3	Yes	3,10	3
		No	好中球減少症	181	191	11	2	Yes	1	1
		No	白血球減少症	188	208	21	3	Yes	2	3
		No	貧血	192	202	11	2	Yes	1	2
		No	好中球減少症	192	208	17	3	Yes	3	3
		No	貧血	206	209	4	2	Yes	1	2

病期：コホート Subject ID	Age /Sex	SAE	PT	Start day	End day	持続期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
		No	白血球減少症	209	216	8	2	Yes	2	2
		No	好中球減少症	209	210	2	1	Yes	1	1
		No	血小板減少症	209	210	2	2	Yes	3	3
		No	好中球減少症	211	216	6	2	Yes	2	2
		No	血小板減少症	211	224	14	1	Yes	3	2
		No	血小板減少症	251	264	14	2	Yes	1,10	1
		No	白血球減少症	253	258	6	2	Yes	1	2
		No	好中球減少症	253	258	6	1	Yes	1	2
		No	血小板減少症	265	271	7	3	Yes	1	3
		No	白血球減少症	272	279	8	2	Yes	1	2
		No	好中球減少症	272	293	22	1	Yes	1	2
		No	血小板減少症	272	278	7	2	Yes	1	1
		No	血小板減少症	279	293	15	1	Yes	1	2
		No	上気道の炎症	461	481	21	2	No	1,10	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	566	647	82	1	No	1	2
		No	高カリウム血症	731	745	15	1	No	1,10	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	759	836	78	1	No	1	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	840	871	32	1	No	1	2
		No	カタプレキシー	879	879	1	1	No	1	2
		No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	899	927	29	1	No	1	2
		No	咳嗽	927	持続	33	1	No	1,10	1

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.7-1，Listing 16.2.7-2，Listing 16.2.4-2

M = Male，F = Female

関連：（治験薬との関連）No = なし，Yes = あり

処置 - 治験薬：1 = None，2 = Dose adjusted，3 = Temporarily interrupted，4 = Permanently discontinued，10 = Concomitant medication or non-drug therapy，997 = Unknown，999 = Not applicable

転帰：1 = Not recovered/not resolved，2 = Recovered/resolved，3 = Recovering/resolving，4 = Recovered/resolved with sequelae，5 = Fatal

T315I mutation status at screening: * = Yes，** = missing

a) More than 30 days after last study treatment.

4.2.1.2.2 全体集団

Table 4-9 SOC 別の有害事象発現率（X2101 試験，Arm 1，CML-CP/AP，SAF）

	ABL001 40 mg BID N=35		ABL001 80 mg QD N=18		ABL001 200 mg BID N=62		All patients N=200	
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	35 (100)	27 (77.1)	18 (100)	14 (77.8)	62 (100)	38 (61.3)	200 (100)	135 (67.5)
筋骨格系および結合組織障害	27 (77.1)	0	9 (50.0)	4 (22.2)	33 (53.2)	4 (6.5)	128 (64.0)	15 (7.5)
胃腸障害	24 (68.6)	3 (8.6)	10 (55.6)	2 (11.1)	30 (48.4)	7 (11.3)	127 (63.5)	20 (10.0)

SOC	ABL001 40 mg BID N=35 All grades n (%)	ABL001 40 mg BID N=35 Grade ≥ 3 n (%)	ABL001 80 mg QD N=18 All grades n (%)	ABL001 80 mg QD N=18 Grade ≥ 3 n (%)	ABL001 200 mg BID N=62 All grades n (%)	ABL001 200 mg BID N=62 Grade ≥ 3 n (%)	All patients N=200 All grades n (%)	All patients N=200 Grade ≥ 3 n (%)
感染症および寄生虫症	25 (71.4)	7 (20.0)	12 (66.7)	3 (16.7)	27 (43.5)	8 (12.9)	121 (60.5)	27 (13.5)
臨床検査	24 (68.6)	13 (37.1)	10 (55.6)	3 (16.7)	32 (51.6)	21 (33.9)	117 (58.5)	56 (28.0)
神経系障害	22 (62.9)	2 (5.7)	10 (55.6)	3 (16.7)	26 (41.9)	5 (8.1)	105 (52.5)	13 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (62.9)	2 (5.7)	11 (61.1)	1 (5.6)	26 (41.9)	5 (8.1)	103 (51.5)	11 (5.5)
皮膚および皮下組織障害	16 (45.7)	0	8 (44.4)	1 (5.6)	28 (45.2)	0	101 (50.5)	2 (1.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	18 (51.4)	3 (8.6)	11 (61.1)	1 (5.6)	21 (33.9)	3 (4.8)	94 (47.0)	12 (6.0)
代謝および栄養障害	11 (31.4)	4 (11.4)	9 (50.0)	4 (22.2)	19 (30.6)	6 (9.7)	79 (39.5)	22 (11.0)
血液およびリンパ系障害	13 (37.1)	7 (20.0)	7 (38.9)	4 (22.2)	20 (32.3)	13 (21.0)	69 (34.5)	40 (20.0)
眼障害	14 (40.0)	2 (5.7)	6 (33.3)	3 (16.7)	12 (19.4)	1 (1.6)	64 (32.0)	7 (3.5)
血管障害	13 (37.1)	4 (11.4)	8 (44.4)	6 (33.3)	15 (24.2)	6 (9.7)	61 (30.5)	30 (15.0)
精神障害	9 (25.7)	0	5 (27.8)	1 (5.6)	12 (19.4)	1 (1.6)	50 (25.0)	5 (2.5)
心臓障害	7 (20.0)	2 (5.7)	6 (33.3)	3 (16.7)	9 (14.5)	2 (3.2)	49 (24.5)	15 (7.5)
傷害，中毒および処置合併症	11 (31.4)	1 (2.9)	4 (22.2)	1 (5.6)	9 (14.5)	1 (1.6)	46 (23.0)	5 (2.5)
腎および尿路障害	5 (14.3)	2 (5.7)	2 (11.1)	1 (5.6)	10 (16.1)	1 (1.6)	25 (12.5)	5 (2.5)
耳および迷路障害	6 (17.1)	0	3 (16.7)	0	5 (8.1)	1 (1.6)	20 (10.0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	4 (11.4)	0	1 (5.6)	0	8 (12.9)	0	20 (10.0)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープ）	3 (8.6)	1 (2.9)	3 (16.7)	0	4 (6.5)	1 (1.6)	16 (8.0)	4 (2.0)
肝胆道系障害	2 (5.7)	0	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)	9 (4.5)	4 (2.0)
免疫系障害	1 (2.9)	0	1 (5.6)	0	0	0	6 (3.0)	0
内分泌障害	1 (2.9)	0	1 (5.6)	0	0	0	4 (2.0)	0
製品の問題	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.3.1-2.1.1

All patients：全コホートの合計

Table 4-10 PT 別の副作用発現率：全被験者の All grades で 10%以上（X2101 試験，Arm 1，CML-CP/AP，SAF）

PT	ABL001 40 mg BID N=35 All grades n (%)	ABL001 40 mg BID N=35 Grade ≥ 3 n (%)	ABL001 80 mg QD N=18 All grades n (%)	ABL001 80 mg QD N=18 Grade ≥ 3 n (%)	ABL001 200 mg BID N=62 All grades n (%)	ABL001 200 mg BID N=62 Grade ≥ 3 n (%)	All patients N=200 All grades n (%)	All patients N=200 Grade ≥ 3 n (%)
合計	31 (88.6)	18 (51.4)	16 (88.9)	11 (61.1)	53 (85.5)	24 (38.7)	176 (88.0)	89 (44.5)
リパーゼ増加	11 (31.4)	6 (17.1)	4 (22.2)	2 (11.1)	8 (12.9)	6 (9.7)	39 (19.5)	22 (11.0)
疲労	8 (22.9)	0	5 (27.8)	0	7 (11.3)	2 (3.2)	35 (17.5)	3 (1.5)
血小板減少症	7 (20.0)	3 (8.6)	5 (27.8)	2 (11.1)	9 (14.5)	7 (11.3)	33 (16.5)	19 (9.5)
悪心	4 (11.4)	0	3 (16.7)	0	9 (14.5)	0	31 (15.5)	0
発疹	7 (20.0)	0	3 (16.7)	0	5 (8.1)	0	30 (15.0)	0
頭痛	5 (14.3)	0	1 (5.6)	1 (5.6)	7 (11.3)	0	27 (13.5)	1 (0.5)

	ABL001 40 mg BID N=35		ABL001 80 mg QD N=18		ABL001 200 mg BID N=62		All patients N=200	
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 (%)
好中球減少症	5 (14.3)	4 (11.4)	4 (22.2)	2 (11.1)	8 (12.9)	5 (8.1)	23 (11.5)	16 (8.0)
そう痒症	1 (2.9)	0	2 (11.1)	0	7 (11.3)	0	23 (11.5)	1 (0.5)
アミラーゼ増加	6 (17.1)	1 (2.9)	2 (11.1)	0	5 (8.1)	1 (1.6)	22 (11.0)	3 (1.5)
関節痛	5 (14.3)	0	3 (16.7)	1 (5.6)	5 (8.1)	0	22 (11.0)	2 (1.0)
下痢	4 (11.4)	0	1 (5.6)	0	6 (9.7)	0	21 (10.5)	0
筋肉痛	3 (8.6)	0	1 (5.6)	0	4 (6.5)	0	20 (10.0)	2 (1.0)

Source：5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.3.1-4.1.1

All patients：全コホートの合計

Table 4-11 SOC 別の有害事象発現率（X2101 試験，Arm 5，CML-BP/Ph+ ALL，SAF）

	ABL001 40 mg BID N=4		ABL001 80 mg BID N=9		ABL001 160 mg BID N=18		ABL001 200 mg BID N=6		ABL001 280 mg BID N=6		All patients N=43	
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 (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	4 (100)	4 (100)	8 (88.9)	7 (77.8)	17 (94.4)	15 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	41 (95.3)	37 (86.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50.0)	1 (25.0)	5 (55.6)	1 (11.1)	12 (66.7)	1(5.6)	6 (100)	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	29 (67.4)	6 (14.0)
胃腸障害	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (44.4)	1 (11.1)	12 (66.7)	2 (11.1)	6 (100)	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	26 (60.5)	7 (16.3)
神経系障害	1 (25.0)	0	5 (55.6)	1 (11.1)	13 (72.2)	2 (11.1)	5 (83.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	26 (60.5)	5 (11.6)
感染症および寄生虫症	2 (50.0)	1 (25.0)	5 (55.6)	2 (22.2)	9 (50.0)	5 (27.8)	6 (100)	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	25 (58.1)	14 (32.6)
臨床検査	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	13 (72.2)	9 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	25 (58.1)	16 (37.2)
血液およびリンパ系障害	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (44.4)	3 (33.3)	10 (55.6)	9 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	23 (53.5)	20 (46.5)
筋骨格系および結合組織障害	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (33.3)	2 (22.2)	10 (55.6)	1 (5.6)	6 (100)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	22 (51.2)	5 (11.6)
呼吸器，胸郭および縦隔傷害	3 (75.0)	2 (50.0)	3 (33.3)	0	9 (50.0)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	0	22 (51.2)	3 (7.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0)	0	5 (55.6)	0	6 (33.3)	0	4 (66.7)	0	4 (66.7)	0	21 (48.8)	0
代謝および栄養障害	1 (25.0)	0	2 (22.2)	1 (11.1)	10 (55.6)	2 (11.1)	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	20 (46.5)	5 (11.6)
血管障害	0	0	2 (22.2)	0	5 (27.8)	4 (22.2)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	11 (25.6)	6 (14.0)
精神障害	1 (25.0)	0	4 (44.4)	0	3 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	9 (20.9)	0
眼障害	1 (25.0)	0	1 (11.1)	0	4 (22.2)	0	2 (33.3)	0	0	0	8 (18.6)	0

	ABL001 40 mg BID N=4		ABL001 80 mg BID N=9		ABL001 160 mg BID N=18		ABL001 200 mg BID N=6		ABL001 280 mg BID N=6		All patients N=43	
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 (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1 (11.1)	0	4 (22.2)	1 (5.6)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	8 (18.6)	2 (4.7)
腎および尿路障害	1 (25.0)	0	1 (11.1)	0	3 (16.7)	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	0	6 (14.0)	1 (2.3)
心臓障害	0	0	1 (11.1)	0	3 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	5 (11.6)	0
肝胆道系障害	1 (25.0)	0	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0	0	3 (7.0)	0
免疫系障害	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	2 (4.7)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.3)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープ）	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)

Source：5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.3.1-2.5

Table 4-12 PT 別の副作用発現率：全被験者の All grades で 5%以上（X2101 試験，Arm 5，CML-BP/Ph+ ALL，SAF）

	ABL001 40 mg BID N=4		ABL001 80 mg BID N=9		ABL001 160 mg BID N=18		ABL001 200 mg BID N=6		ABL001 280 mg BID N=6		All patients N=43	
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 (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	3 (75.0)	2 (50.0)	5 (55.6)	1 (11.1)	15 (83.3)	9 (50.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	31 (72.1)	15 (34.9)
リパーゼ増加	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	3 (16.7)	3 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	7 (16.3)	5 (11.6)
血小板減少症	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (16.7)	3 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	6 (14.0)	5 (11.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (25.0)	0	0	0	4 (22.2)	2 (11.1)	0	0	0	0	5 (11.6)	2 (4.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3 (16.7)	1 (5.6)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (11.6)	2 (4.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3 (16.7)	2 (11.1)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (9.3)	3 (7.0)
貧血	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (11.1)	2 (11.1)	0	0	0	0	4 (9.3)	4 (9.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3 (16.7)	1 (5.6)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (9.3)	2 (4.7)
浮動性めまい	0	0	0	0	4 (22.2)	0	0	0	0	0	4 (9.3)	0
疲労	0	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (33.3)	0	0	0	4 (9.3)	0
好中球減少症	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	3 (16.7)	3 (16.7)	0	0	0	0	4 (9.3)	4 (9.3)

	ABL001 40 mg BID N=4		ABL001 80 mg BID N=9		ABL001 160 mg BID N=18		ABL001 200 mg BID N=6		ABL001 280 mg BID N=6		All patients N=43	
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 (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
ドライアイ	0	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (7.0)	0
流涙増加	1 (25.0)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (7.0)	0
白血球減少症	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)	0	0	0	0	3 (7.0)	3 (7.0)
悪心	0	0	0	0	1 (5.6)	0	2 (33.3)	0	0	0	3 (7.0)	0
発疹	1 (25.0)	0	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0	0	3 (7.0)	0
嘔吐	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (7.0)	0

Source：5.3.5.2-1-X2101 試験-Table 14.3.1-4.5

Table 4-13 死亡一覧（X2101 試験，Arm 1～Arm 5，CML-CP/AP/BP/Ph+ ALL，SAF）

Treatment Subject ID	Age/Sex /Race	Indication	T315I mutation	Last dose day	Death day	Number of days since last dose	PT	Death due to study indication
Arm 1：ABL001 20 mg BID								
DEU/8002004	70/M/CA	CML-CP	No	410	474*	65	誤嚥性肺炎	No
Arm 1：ABL001 80 mg BID								
FRA/2001001	61/M/CA	CML-CP	No	409	411	3	全身健康状態異常	No
FRA/2001002	56/F/CA	CML-CP	Yes	1441	1444	4	自殺既遂	No
Arm 1：ABL001 150 mg BID								
JPN/6001012	6[redacted]/F/AS	CML-AP	Missing	237	260	24	白血病	Yes
SGP/9001010	54/M/AS	CML-AP	Yes	114	124	11	白血病	Yes
Arm 1：ABL001 160 mg BID								
KOR/3001016	40/M/AS	CML-CP	Yes	76	100	25	白血病	Yes
Arm 1：ABL001 80 mg QD								
FRA/2001008	65/F/CA	CML-CP	No	1324	1325	2	心停止	No
Arm 1：ABL001 200 mg QD								
USA/5003005	57/M/CA	CML-CP	No	130	201*	72	白血病	Yes
Arm 2：ABL001 40 mg BID +ニロチニブ 300 mg BID								
KOR/3001009	55/F/AS	CML-CP	No	361	398*	38	白血病	Yes
Arm 3：ABL001 60 mg QD +イマチニブ 400 mg QD								
USA/5005023	40/F/CA	CML-CP	No	560	691*	132	肺炎	No
Arm 5：ABL001 40 mg BID								
JPN/6001008	6[redacted]/M/AS	Ph+ ALL	Yes	15	40	26	白血病	Yes
Arm 5：ABL001 80 mg BID								
FRA/2001009	47/M/CA	Ph+ ALL	Yes	56	59	4	敗血症	No
USA/5005005	73/M/OTH	Ph+ ALL	Missing	6	11	6	肺敗血症	No
Arm 5：ABL001 160 mg BID								
DEU/8001027	62/F/CA	CML-BP	Yes	86	106	21	白血病	Yes

Treatment Subject ID	Age/Sex /Race	Indication	T315I mutation	Last dose day	Death day	Number of days since last dose	PT	Death due to study indication
DEU/8003002	75/M/CA	CML-BP	No	78	79	2	腹痛	No
Arm 5：ABL001 200 mg BID								
FRA/2001020	54/F/OTH	Ph+ ALL	No	105	143*	39	白血病	Yes
FRA/2001023	50/M/CA	CML-BP	No	79	101	23	白血病	Yes

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 14.3.2-1，Listing 16.2.4-2

* 治験薬の最終投与後 31 日以降の日付

M = Male，F = Female，CA = Caucasian，AS = Asian，OTH = Other

Table 4-14 重篤な有害事象一覧（X2101 試験，Arm 1 及び Arm 5，CML-CP/AP/BP/Ph+ ALL，SAF）

Treatment Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	持続期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
CML-CP：ABL001 10 mg BID									
DEU/8001001	48/F/CA	骨髄異形成症候群	350	379*	30	1	No	999,10	2
CML-CP：ABL001 20 mg BID									
KOR/3001001	59/F/AS	白内障	1868	1869	2	3	No	1,10	2
KOR/3001003**	60/F/AS	胆嚢炎	1246	1255	10	2	No	1	1
		胆嚢炎	1256	1256	1	3	No	3,10	2
		心房細動	1306	持続	13	3	Yes	3,10	1
		狭心症	1306	1313	8	3	Yes	3,10	2
NLD/4001001	65/F/CA	足関節部骨折	1529	1531	3	2	No	1,10	3
JPN/6001001	7[redacted]/F/AS	うっ滞性皮膚炎	360	503	144	2	No	1,10	2
DEU/8001011	64/M/AS	胸水	507	持続	1058	2	Yes	1,10	—
		胸水	763	持続	802	2	Yes	3,10	—
		胸膜炎	763	持続	802	2	Yes	3,10	—
DEU/8002004	70/M/CA	末梢動脈閉塞性疾患	372	374	3	3	No	3,10	4
		末梢動脈閉塞性疾患	411	持続	30	3	No	3,10	1
		動脈バイパス閉塞	436	持続	5	3	No	999	1
		誤嚥性肺炎	474*	474*	1	4	No	4	5
CML-CP：ABL001 40 mg BID									
AUS/1001001	60/M/CA	白血球増加症	1	1	1	3	No	1,10	2
		RS ウイルス感染	1	26	26	3	No	1,10	2
AUS/1001002	70/M/CA	胸水	114	139	26	3	No	3,10	3
		急性肺水腫	126	136	11	3	No	1,10	2
		肺炎	126	136	11	3	No	1,10	2
		インフルエンザ	127	134	8	3	No	1,10	2
		気管支痙攣	129	130	2	3	No	1,10	2
		肺水腫	164	169	6	3	No	1,10	3
		うっ血性心不全	164	169	6	3	No	3,10	3
		うっ血性心不全	942	948	7	3	No	3,10	3
AUS/1001009	56/F/CA	アシネトバクター性菌血症	43	45	3	3	No	3,10	2
KOR/3001004	57/M/AS	腸炎	46	49	4	2	No	1,10	2
USA/5003003	62/M/CA	処置後合併症	118	141	24	3	No	3,10	2
		小腸閉塞	1597	1601	5	3	No	3	2

Treatment Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	持続 期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
USA/5004006	75/F/CA	心房細動	1363	1366	4	3	No	1,10	3
USA/5005002	27/M/CA	肺炎	19	29	11	3	No	1,10	2
		不全片麻痺	57	69	13	3	No	2	2
		肺炎	146	148	3	3	No	1,10	2
		発熱	1174	1180	7	3	No	3,10	2
		耳下腺炎	1542	1546	5	3	No	3,10	2
USA/5005003	58/F/BL	非心臓性胸痛	264	265	2	2	No	1	2
DEU/8001004	70/M/CA	悪性黒色腫	46	46	1	3	No	1,10	2
		白内障	1841	1984	144	3	No	1,10	2
		新生血管加齢黄斑変性	1841	持続	215	3	No	1,10	—
DEU/8001005	70/M/CA	急性膵炎	127	170*	44	2	Yes	4,10	2
DEU/8001008	57/F/CA	アミラーゼ増加	8	9	2	3	No	2	2
CML-CP：ABL001 80 mg BID									
AUS/1001003**	63/M/CA	急性胆嚢炎	41	持続	31	3	No	4,10	1
FRA/2001001	61/M/CA	急性腎障害	169	196	28	2	No	1	2
		血尿	218	223	6	3	No	1,10	2
		腎不全	246	263	18	3	No	3	4
		敗血症	246	248	3	3	No	3,10	2
		急性腎障害	246	263	18	2	No	1	2
		肝障害	246	263	18	3	No	3,10	4
		急性腎障害	269	322	54	2	No	1	2
		全身健康状態異常	298	311	14	3	No	1	2
		胸水	365	372	8	3	No	1,10	2
		全身健康状態異常	408	411	4	4	No	4	5
FRA/2001002**	56/F/CA	うつ病	1424	1444	21	4	No	1,10	5
		自殺既遂	1444	1444	1	4	No	4	5
ESP/2501002	66/M/CA	末梢血管障害	482	484	3	3	No	1	2
		コントロール不良の糖尿病	482	484	3	3	No	1	2
KOR/3001007	33/M/AS	炎症	190	266	77	3	No	1,10	2
		術後創感染	700	707	8	3	No	3,10	2
		術後創感染	731	735	5	2	No	1,10	2
		術後創感染	827	841	15	2	No	1,10	2
		術後創感染	1060	1080	21	2	No	1,10	2
SGP/9001001**	22/F/AS	筋肉痛	318	324	7	3	Yes	3,10	2
CML-CP：ABL001 150 mg BID									
KOR/3001015**	69/M/AS	細気管支炎	239	259	21	1	No	1,10	2
USA/5002002	61/M/CA	胸水	569	576	8	3	No	3,10	3
		慢性閉塞性肺疾患	609	611	3	3	No	3,10	2
		呼吸不全	623	625	3	3	No	3,10	2
		穿孔性虫垂炎	813	824	12	4	No	3,10	2
		うっ血性心不全	1291	1297	7	3	No	3	2
		呼吸不全	1291	1297	7	3	No	3,10	2
		慢性閉塞性肺疾患	1291	1297	7	3	No	3,10	3
USA/5004001	58/M/CA	膵炎	155	156	2	2	Yes	3,10	2
DEU/8001006	59/F/CA	慢性骨髄性白血病	624	653*	30	3	No	999,10	2

Treatment Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	持続 期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
SGP/9001003**	48/F/AS	急性冠動脈症候群	12	15	4	3	Yes	3,10	3
CML-CP：ABL001 160 mg BID									
FRA/2001022	58/F/UK	急性膵炎	59	73	15	3	Yes	2,10	2
FRA/2001024**	63/M/CA	一過性脳虚血発作	666	668	3	3	No	3,10	2
KOR/3001016**	40/M/AS	テタニー	46	持続	55	3	No	1,10	1
		クレブシエラ菌性肺炎	89	持続	12	3	No	999,10	1
		カンジダ感染	90	持続	11	3	No	999,10	1
		多臓器機能不全症候群	98	持続	3	4	No	1,10	1
		敗血症性ショック	99	持続	2	4	No	999,10	1
USA/5001024**	36/F/BL	発熱	217	持続	25	2	No	997	997
USA/5001025**	53/M/CA	顔面神経障害	17	141	125	2	No	1,10	2
CML-CP：ABL001 200 mg BID									
AUS/1001021**	70/M/CA	腹痛	73	75	3	3	No	1,10	2
		腹痛	87	96	10	3	No	2,10	3
		第 3 脳神経麻痺	109	115	7	3	Yes	1,10	3
		非心臓性胸痛	205	209	5	3	Yes	1,10	2
		処置後出血	262	266	5	3	No	1	2
		顔面麻痺	310	424	115	2	No	1,10	2
		便秘	361	365	5	2	No	1	2
		眼瞼嚢胞	428	508	81	2	No	1,10	2
		前庭障害	532	持続	54	2	No	1,10	1
FRA/2001003	38/M/CA	チアノーゼ	14	14	1	3	Yes	4	2
		気管支痙攣	14	14	1	3	Yes	4,10	2
FRA/2001021**	74/M/CA	腹部膿瘍	498	521	24	3	No	1,10	2
FRA/2001028**	63/M/UK	全身健康状態異常	351	369	19	3	No	1,10	2
		胃潰瘍	351	369	19	3	No	1,10	2
		嘔吐	351	369	19	3	No	1,10	2
ESP/2501009	75/F/CA	発熱性好中球減少症	38	41	4	3	Yes	3,10	2
		血小板数減少	40	53	14	4	Yes	3	3
		敗血症	127	150	24	3	No	3,10	4
KOR/3001022**	43/M/AS	椎間板突出	447	458	12	2	No	1,10	2
USA/5001001	49/F/CA	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	186	190	5	4	No	3	2
		横紋筋融解症	186	190	5	3	No	3,10	2
USA/5001027**	52/M/BL	上気道性喘鳴	46	47	2	3	No	3	2
		筋力低下	106	124	19	3	No	3,10	2
		頭痛	106	124	19	3	No	3,10	2
		脳血管発作	140	持続	29	1	No	1	1
USA/5004013**	77/M/CA	腹痛	286	288	3	3	No	1	2
		腸閉塞	286	288	3	3	No	1,10	2
		嘔吐	286	288	3	3	No	1	2
USA/5005029**	36/M/CA	肺炎	8	15	8	3	No	3,10	2
		肺炎	25	32	8	3	No	1,10	2
		蜂巣炎	46*	49*	4	3	No	1,10	2
ITA/7001015**	86/M/CA	胸水	361	376	16	3	No	3,10	2

Treatment Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	持続 期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
		肺炎	361	376	16	3	No	3,10	2
DEU/8001007	70/M/CA	胸水	602	609	8	2	No	1,10	2
		麻痺性イレウス	1437	1456	20	3	No	3,10	2
		小腸炎	1456	1464	9	2	No	3	2
DEU/8001038**	43/M/CA	慢性骨髄性白血病	212	245*	34	1	No	1,10	2
		心室性頻脈	237	237	1	3	No	999,10	2
DEU/8002007**	76/M/CA	末梢動脈閉塞性疾患	511	513	3	3	No	1,10	2
		末梢動脈閉塞性疾患	602	604	3	3	No	1,10	2
CML-CP：ABL001 80 mg QD									
AUS/1001010	39/F/CA	肺塞栓症	1	2	2	3	No	1,10	3
		マイ・トゥルナー症候群	1042	1362	321	3	No	1,10	2
AUS/1001011	80/F/CA	肺炎	1006	1010	5	3	No	3,10	2
AUS/1001012	59/M/CA	血尿	1213	1223	11	2	No	3,10	2
AUS/1001013	46/F/CA	骨壊死	213	238	26	2	Yes	1,10	3
		骨痛	422	663	242	3	Yes	1,10	3
		線維筋痛	656	663	8	3	Yes	1,10	3
		大腸炎	1038	1045	8	3	No	3,10	3
		白内障	1108	1246	139	3	No	1,10	2
FRA/2001008	65/F/CA	腎感染	278	289	12	3	No	1,10	2
		末梢性虚血	646	743	98	3	No	1,10	4
		心筋虚血	681	686	6	3	No	1,10	2
		急性心不全	860	888	29	4	No	1,10	4
		急性心不全	1037	1045	9	3	No	1,10	2
		急性腎障害	1324	持続	2	3	No	4,10	1
		心停止	1325	1325	1	4	No	4	5
USA/5004012	46/F/CA	胃炎	321	324	4	3	No	3,10	3
		嘔吐	321	324	4	3	No	3,10	2
		異型肺炎	571	589	19	3	No	1	2
		溶血性貧血	571	589	19	3	No	1	2
		嘔吐	618	620	3	3	No	3,10	3
		嘔吐	714	717	4	3	No	3,10	3
USA/5005012	59/F/BL	視力障害	629	630	2	3	No	1	2
		うっ血性心不全	978	981	4	3	No	3,10	2
DEU/8002009	86/M/CA	心血管障害	332	350	19	3	No	1,10	2
		心不全	651	667	17	3	No	1,10	2
CML-CP：ABL001 120 mg QD									
AUS/1001004	60/M/CA	脳血管発作	738	745	8	2	Yes	1,10	3
ESP/2501003	79/F/CA	乳癌	898	905	8	4	No	3,10	2
USA/5001019	88/F/CA	細菌性肺炎	537	585	49	3	No	3	2
		胸水	537	585	49	2	No	1	2
USA/5001020	47/M/CA	虫垂炎	571	573	3	3	No	3,10	2
		腹腔内血腫	582	591	10	3	No	3,10	2
		腹腔内血腫	599	618	20	2	No	3,10	2
USA/5004003	56/M/CA	肺炎	688	694	7	3	No	1,10	2
		肺炎	708	726	19	3	No	3,10	3

Treatment Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	持続 期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
DEU/8001012	58/M/CA	慢性骨髄性白血病	296	331*	36	1	No	1,10	2
		ロタウイルス感染	318*	331*	14	2	No	999	2
DEU/8003005	80/F/CA	脊柱管狭窄症	589	636	48	4	No	1	3
		高血圧	785	785	1	4	No	1,10	2
SGP/9001006**	38/M/AS	肝炎ウイルスキャリアー	589	持続	231	1	No	1	1
CML-CP：ABL001 200 mg QD									
AUS/1001015	54/F/CA	膵炎	82	90	9	3	Yes	2,10	2
		心筋梗塞	84	88	5	3	No	3,10	2
		膵炎	811	812	2	3	No	2,10	2
AUS/1001016	50/M/CA	心筋梗塞	271	274	4	3	Yes	3,10	3
		狭心症	278	297	20	2	Yes	3	2
AUS/1001017	78/F/CA	転倒	195	196	2	3	No	1,10	2
		肺炎	697	711	15	3	No	3,10	3
		心嚢液貯留	697	714	18	2	Yes	3	2
		胸水	697	735	39	2	Yes	3,10	2
FRA/2002002	56/F/CA	故意の中毒	340	341	2	2	No	1	2
NLD/4001005	72/F/CA	胃食道逆流性疾患	29	持続	273	2	No	1,10	1
		腹痛	226	227	2	2	No	1	2
USA/5003005	57/M/CA	心房細動	42	55	14	3	No	3,10	2
JPN/6001005	4[redacted]/M/AS	小脳梗塞	496	持続	397	2	No	3,10	3
DEU/8002002	46/M/CA	不整脈	155	157	3	2	No	1,10	2
		不整脈	764	766	3	3	No	1,10	2
CML-AP：ABL001 40 mg BID									
USA/5002004	40/F/CA	過敏症	1	1	1	2	Yes	4,10	2
		蕁麻疹	1	1	1	2	Yes	4,10	4
		非心臓性胸痛	1	1	1	3	Yes	4,10	2
		呼吸困難	1	1	1	4	Yes	4,10	4
		腎結石症	3	17	15	3	No	999,10	2
		尿路感染	10	86*	77	3	No	999,10	2
		敗血症	10	12	3	3	No	1,10	2
USA/5002006	62/F/CA	発熱	321	331	11	2	No	999,10	2
		無力症	326	持続	13	2	No	999	1
SGP/9001008	40/F/AS	血小板減少症	188	198	11	4	Yes	3,10	3
CML-AP：ABL001 150 mg BID									
SGP/9001010**	54/M/AS	循環虚脱	124	124	1	4	No	999,10	5
CML-AP：ABL001 160 mg BID									
ITA/7001012**	47/F/CA	下痢	241	246	6	3	No	3,10	2
CML-AP：ABL001 200 mg BID									
FRA/2002005**	45/F/CA	虚血性脳卒中	23	30	8	4	Yes	3,10	2
		血小板減少症	24	29	6	4	Yes	3,10	3
USA/5004015**	78/F/CA	骨髄性白血病の芽球発症	159	持続	30	3	No	4,10	1
CML-BP：ABL001 80 mg BID									
USA/5005011**	62/M/CA	顔面痛	1	8	8	3	No	1,10	2
		背部痛	18	25	8	3	No	1,10	2
		白血球増加症	31	38	8	2	No	999,10	2

Treatment Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	持続 期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
		疼痛	46	65*	20	3	No	999	2
DEU/8001015	46/F/CA	発熱性好中球減少症	77	110*	34	3	No	1,10	2
CML-BP：ABL001 160 mg BID									
DEU/8001018**	23/M/CA	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	13	6	3	Yes	3	2
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	13	6	3	Yes	3	2
		血中アルカリホスファターゼ増加	8	16	9	3	Yes	3	2
		慢性骨髄性白血病	23	33	11	3	No	999,10	2
DEU/8001027**	62/F/CA	全身健康状態悪化	95	持続	12	3	No	999	1
DEU/8003002	75/M/CA	感染性胸水	3	42	40	2	No	1,10	2
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	14	9	3	No	3	3
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	14	9	3	No	3	3
		腹痛	79	79	1	3	No	4	5
CML-BP：ABL001 200 mg BID									
FRA/2001023	50/M/CA	嘔吐	1	16	16	3	No	999,10	2
		敗血症	57	持続	45	4	No	1,10	1
KOR/3001028	52/F/AS	インフルエンザ	4	13	10	1	No	1,10	2
		肺炎	14	持続	44	2	No	1,10	1
		発熱	33	持続	25	1	No	1,10	1
CML-BP：ABL001 280 mg BID									
USA/5004019	52/F/BL	胃炎	171	173	3	3	No	3,10	2
		胃炎	459	460	2	2	No	1,10	3
		悪心	459	460	2	3	No	1,10	2
		肺炎	742	746	5	3	No	1,10	2
		疾患進行	920	持続	30	3	No	4,10	1
USA/5005014	56/F/UK	肺炎	41	48	8	3	No	999,10	2
		肺炎	52	59	8	3	No	999,10	2
		肺炎	66	92*	27	3	No	999,10	2
Ph+ ALL：ABL001 40 mg BID									
USA/5001003***	38/M/CA	肺炎	15	22	8	3	No	1,10	2
		胸膜痛	15	22	8	3	No	1	2
		関節痛	107	108	2	3	No	999	2
		疲労	107	108	2	3	No	999	2
JPN/6001008**	6[redacted]/M/AS	肺胞出血	33	40	8	3	No	999,10	5
DEU/8001010	72/M/CA	膵炎	261	274	14	3	Yes	4	2
Ph+ ALL：ABL001 80 mg BID									
FRA/2001009**	47/M/CA	敗血症	53	59	7	4	No	4,10	5
USA/5005005***	73/M/OTH	肺炎	7	11	5	3	No	3,10	5
		敗血症	9	11	3	4	No	4,10	5
SGP/9001011	41/F/AS	発熱性好中球減少症	71	77	7	3	No	999,10	2
Ph+ ALL：ABL001 160 mg BID									

Treatment Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	持続 期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
ESP/2501006	70/M/CA	限局性感染	28	49	22	3	No	1,10	3
		末梢性虚血	29	49	21	4	No	1	4
		処置後発熱	703	714	12	1	No	1,10	2
		術後創感染	703	768	66	3	No	1,10	2
USA/5001023**	77/M/CA	医療機器関連感染	16	21	6	3	No	1,10	2
		骨痛	61	持続	31	3	No	1,10	1
USA/5002007***	72/F/CA	高血圧	22	24	3	3	No	3	2
		くも膜下出血	22	持続	8	2	No	999	1
		頭痛	22	24	3	3	No	3	2
		高血圧緊急症	29	持続	1	4	No	999,10	1
USA/5003011**	71/F/CA	発熱性好中球減少症	25	27	3	3	No	1	2
USA/5004009	45/F/AS	発熱性好中球減少症	36	39	4	3	Yes	1,10	2
		失神	36	39	4	3	No	1,10	2
USA/5006002	60/F/CA	急性腎障害	5	13	9	3	No	3,10	2
		コリネバクテリウム性菌血症	5	23	19	3	No	1,10	2
		低血圧	5	7	3	3	No	1,10	2
		貧血	5	265	261	3	No	1	2
		肺炎	260	271	12	3	No	999,10	2
DEU/8001021**	43/M/CA	上腹部痛	20	32	13	3	No	999,10	2
		真菌性肺炎	25	32	8	3	No	999,10	2
DEU/8001029***	31/M/CA	リパーゼ増加	50	53	4	3	Yes	2	2
		複視	584	586	3	2	No	1	3
DEU/8001031***	68/F/CA	リパーゼ増加	21	108*	88	4	Yes	3	2
		膵炎	21	189*	169	2	Yes	4,10	2
Ph+ ALL：ABL001 200 mg BID									
USA/5006003	49/F/CA	肺炎	1	8	8	3	No	1,10	2
		シュードモナス性菌血症	2	16	15	2	No	1,10	2
		クロストリジウム・ディフィシレ感染	3	26	24	2	No	1,10	2
		胸部不快感	37	46	10	3	No	3,10	2
		嘔吐	38	持続	30	3	No	1,10	1
		失神	49	54	6	3	No	999	2
		肺塞栓症	51	持続	17	3	No	999,10	1
		腹痛	69*	78*	10	3	No	999,10	2
		骨痛	69*	78*	10	3	No	999,10	2
		非心臓性胸痛	69*	78*	10	3	No	999	2
		腸閉塞	71*	78*	8	3	No	999,10	2
DEU/8001035	77/F/CA	椎間板突出	93	102	10	2	No	3,10	2
		高血圧	113	持続	745	3	No	2,10	—
		腓骨骨折	807	822	16	3	No	3,10	3
		気管支炎	837	844	8	3	No	1,10	2
Ph+ ALL：ABL001 280 mg BID									
DEU/8001023	76/F/CA	脳血管発作	22	98*	77	3	Yes	3,10	2
DEU/8001025***	31/F/CA	肺炎	8	21	14	3	No	1,10	3
		γ-グルタミルトランスフェ	14	28	15	4	Yes	3,10	2

Treatment Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	持続 期間	Grade	関連	処置 治験薬	転帰
		ラーゼ増加							
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	21	8	4	Yes	3,10	2
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	21	8	4	Yes	3,10	2
		副鼻腔炎	15	21	7	3	No	1,10	2
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22	28	7	3	Yes	3,10	2
		背部痛	140	148	9	3	No	999,10	3
		全身健康状態悪化	140	148	9	3	No	999	2

Source: 5.3.5.2-1-X2101 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.7-1

* 治験薬の最終投与後 31 日以降の日付

T315I mutation status at screening：** = Yes，*** = Missing

M = Male，F = Female，CA = Caucasian，AS = Asian，BL = Black，OTH = Other，UK = Unknown

関連：（治験薬との関連）No = なし，Yes = あり

処置 - 治験薬：1 = None，2 = Dose adjusted，3 = Temporarily interrupted，4 = Permanently discontinued，10 = Concomitant medication or non-drug therapy，997 = Unknown，999 = Not applicable

転帰： 1 = Not recovered/not resolved，2 = Recovered/resolved，3 = Recovering/resolving，4 = Recovered/resolved with sequelae，5 = Fatal，997 = Unknown