

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼインヒビター

薬価基準収載



この適正使用ガイドでは、ボシュリフを適正に使用していただくため、主な副作用とその対策をはじめ、対象患者の選択、投与前の確認事項、投与方法及び治療期間中の注意事項等について解説しています。

本剤の使用にあたっては「効能又は効果」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」を、最新の電子化された添付文書で確認し、**適正使用ガイドを熟読の上、十分な注意を払ってください。**本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例についてのみ使用してください。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与してください。

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]



適正使用に関するお願い

ボシユリフ®錠100mgは、慢性骨髄性白血病（CML）の発症及び進展に関与するBcr-Ablチロシンキナーゼ及びSrcファミリーキナーゼの阻害剤です。2014年9月、国内において「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」を効能又は効果として承認を取得し、2020年6月には「慢性骨髄性白血病」を効能又は効果として追加承認を取得しました。

ボシユリフは、国内外を問わず臨床試験において、上記適応症に対する有効性が検討されておりますが、その一方で重大な副作用を含め多様な副作用の発現も認められています。したがって、この適正使用ガイドでは、ボシユリフの適正な投与の推進と投与患者における安全性確保の一助としていただくために、発現する可能性のある副作用とその対策、本剤投与に際しての注意点とその他の注意点（Q&A）等について紹介しています。

また、現在実施中の使用成績調査は、今後も一定期間実施し、有効性及び安全性に関する情報の迅速な収集を図り、更なる安全性の検討を行ってまいります。

ボシユリフの使用に際しましては、最新の電子添文を熟読の上、この適正使用ガイドを含む各種資料を参考に、適正なご使用をお願いいたします。

なお、ボシユリフの適正使用情報は、弊社ウェブサイト（<http://www.bosulif.jp>）でもご確認いただけます。本冊子の内容のほか、安全性情報も掲載しております。併せてご利用くださいますようお願い申し上げます。

「効能又は効果」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」は、最新の電子添文でご確認ください。

目次

1. 投与に際して	4
1.1 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意	4
1.2 投与前に確認する項目.....	4
1.3 患者又はその家族への説明と同意取得	5
1.4 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意	5
2. 主な副作用とその対策	6
2.1 肝障害	6
2.2 胃腸障害	9
2.3 骨髄抑制	12
2.4 体液貯留	14
2.5 ショック、アナフィラキシー	17
2.6 心障害 ① QT間隔延長	18
② 心毒性(QT間隔延長を除く).....	19
2.7 感染症	21
2.8 出血	23
2.9 膵炎	25
2.10 間質性肺疾患.....	26
2.11 腎障害.....	27
2.12 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、発疹	29
2.13 腫瘍崩壊症候群	32
2.14 肺高血圧症.....	33
3. Q&A	34
4. 主な臨床試験成績(2次治療以降)	44
別添1 投与に際しての注意事項.....	47
参考文献.....	48
ドラッグ・インフォメーション.....	50

主な臨床試験の対象と試験名、カットオフ日一覧

臨床試験の対象	試験名	カットオフ日*
初発の慢性期CML患者 (以下、「初発治療」とする)	B1871048試験(国内第Ⅱ相試験)	2019年3月12日
	AV001試験(海外第Ⅲ相試験)	2016年8月11日
2次治療以降のCML患者 (以下、「2次治療以降」とする)	B1871007試験(国内第Ⅰ/Ⅱ相試験)	2015年8月7日
	B1871006試験(海外第Ⅰ/Ⅱ相試験)	2015年10月2日

* 有害事象の発現状況の解析データは、データカットオフ時点の集計結果を用いました。

1.1 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

本剤の臨床成績を確認・理解した上で、以下に該当する患者を選択してください。

【効能又は効果】

慢性骨髄性白血病

【効能又は効果に関連する注意】

1. 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。
2. 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

電子添文「効能又は効果」、「効能又は効果に関連する注意」

1.2 投与前に確認する項目

本剤投与前に別添1 (P.47) を参照の上、全身状態等の評価や臨床検査の実施を考慮してください。本剤の臨床試験においては、下記に該当する患者が登録されていました。

身体所見及び臨床検査		初発治療の臨床試験 (B1871048試験)	2次治療以降の臨床試験
全身状態	ECOGのパフォーマンス・ステータス (PS)*	0又は1	慢性期患者で0又は1 進行期患者で0、1又は2
	抗がん剤の前治療によりみられた毒性	すべての毒性(脱毛症及び血小板減少症は除く)が、NCI-CTCAEでグレード1以下、又はベースラインのグレードまで回復している	
血液検査		—	好中球数：1,000/mm ³ を超えている
肝・腎機能検査	AST及びALT	施設正常値上限の2.5倍以下 白血病の肝転移がある場合は施設正常値上限の5倍以下	
	総ビリルビン	施設正常値上限の1.5倍以下**	施設正常値上限の2倍以下
	クレアチニン	施設正常値上限の1.5倍以下、又は推定クレアチニン・クリアランス：60mL/分以上***	施設正常値上限の1.5倍以下
血液凝固能検査	国際標準化比 (INR)	—	経口抗凝固薬の投与 (OAT) を受けていない場合は正常、OATを受けている場合は目標INRが3以下で安定していること

* 0 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

1 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。

2 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。

** AV001試験においては施設正常値上限の2倍以下

*** AV001試験においては推定クレアチニン・クリアランス値の規定なし

1.3 患者又はその家族への説明と同意取得

治療開始に先立ち、患者又はその家族に対し、治療法や本剤の効果、予想される副作用、副作用対策等、治療上の有効性と危険性を十分に説明し、同意を取得してから投与を開始してください。

本剤の投与により発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行ってください。(2. 主な副作用とその対策 P.6～33参照)

1.4 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

【用法及び用量】

通常、成人にはボスチニブとして1日1回500mgを食後経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は400mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。

【用法及び用量に関連する注意】

1. 本剤の用法及び用量は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や前治療歴に応じて選択すること。
2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
3. 重篤な(グレード^{注)}3以上)副作用がなく、十分な血液学的効果、細胞遺伝学的効果又は分子遺伝学的効果がみられない場合は、100mgずつ1日1回600mgまで本剤を増量することができる。
4. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

(1) 血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準

副作用	処置
好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満 又は 血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満	好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上及び血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで休薬する。 休薬後2週間以内に回復した場合は、回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。 2週間以降に回復した場合は、1回量を100mg減量した上で再開する。 これらの血球減少症が再発した場合、回復後1回量を100mg減量した上で再開する。

(2) 非血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準

副作用	処置
肝トランスアミナーゼが 施設正常値上限5倍超	施設正常値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。 回復後は1日1回400mgで投与を再開する。 休薬後4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限 3倍以上、 ビリルビン値が施設正常値上限2倍超 及びALPが施設正常値上限2倍未満	投与を中止する。
グレード ^{注)} 3又は4の下痢	グレード ^{注)} 1以下に回復するまで休薬する。回復後は、1日1回400mgで投与を再開する。
上記以外の非血液系中等度又は 重度の副作用	回復するまで休薬する。回復後は、1回量を100mg減量した上で投与を再開する。 必要に応じて開始用量へ増量する。

注) グレードはNCI-CTCAE ver.4.0による。

電子添文「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」

2 主な副作用とその対策

本剤の国内における臨床使用実績は限られているため、ここに記載した以外の副作用についても十分にご注意ください。また、必ず事前に患者又は家族への説明を行ってください。

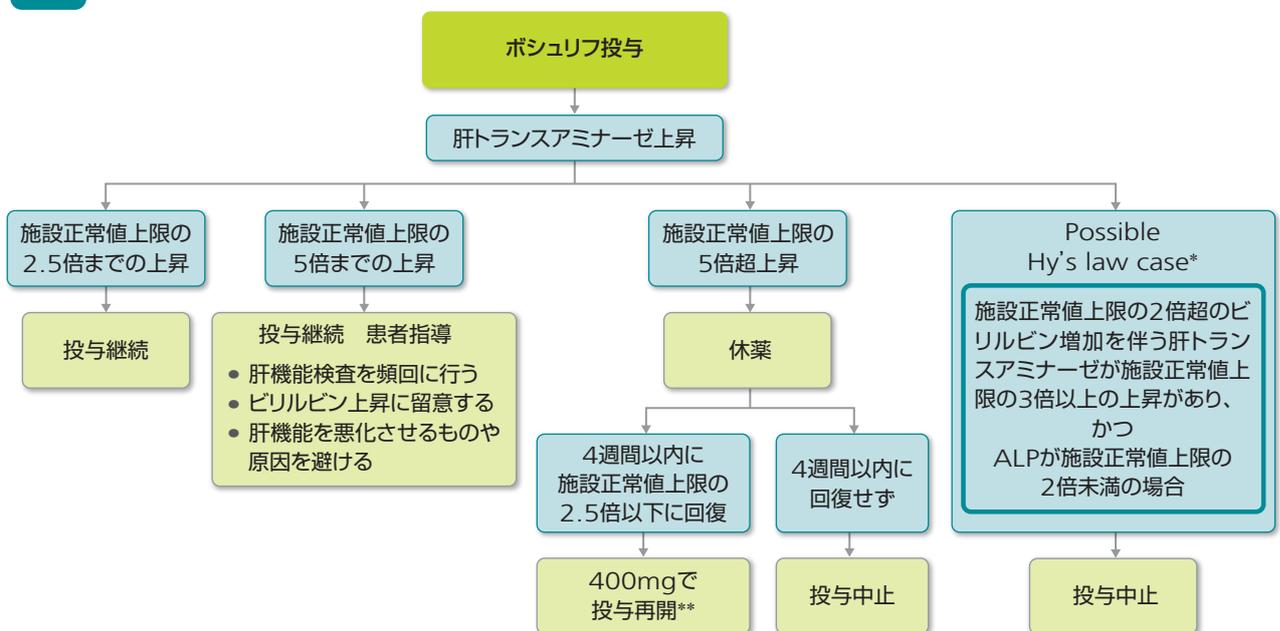
1 肝障害

- 肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害等があらわれることがあります。
- 患者の状態に応じて肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。なお、投与開始後、最初の2カ月は2週間毎（投与初期はより頻回の検査が必要になる場合があります）、3カ月目以降は患者の状態に応じて検査を行ってください。
- 肝機能障害のある患者には慎重に投与してください。(1.4 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意 P.5、3. Q&A7 P.38参照)
- 患者に対し、肝毒性のある他の薬剤の服用を避け、過度の飲酒を控えるよう、予め十分説明してください。

対処方法

- 投与開始後に肝酵素が上昇した場合には、下図を参考に、休薬、減量又は投与を中止してください。
- ビリルビン値が、施設正常値上限の3倍以上の上昇時は休薬をする等、必要に応じて適切な処置を行ってください。

図1 肝酵素上昇に対する減量・休薬・中止の基準(投与開始時に肝機能障害のある患者を除く)



* Hy's lawは、主として肝細胞障害型の薬物性肝障害に対する概念で、試験薬群に1例以上認められた場合、より大規模な対象集団においては、その発現頻度の10分の1以上の頻度で、重症の薬物性肝障害が起こる可能性があると考えられています。この概念に基づき、2009年のFDA guidance for industryでは、青枠の評価指標を“possible Hy's law case”と定義しています^{注1)}。

** 必要に応じて300mgでの投与再開を検討してください。

注1) 「薬剤性肝障害に関する製薬業界向けガイダンス：市販前臨床評価、最終版、2009年7月発行」(Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury : Premarketing Clinical Evaluation, Final, July 2009)
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf>

発現状況

[初発治療の臨床試験：国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)、海外第Ⅲ相試験(AV001試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)		B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60		AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	
		全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (肝毒性)		48 (80.0)	29 (48.3)	107 (39.9)	65 (24.3)
肝胆道系障害	肝障害	7 (11.7)	5 (8.3)	0	0
臨床検査	ALT増加	33 (55.0)	20 (33.3)	82 (30.6)	51 (19.0)
	AST増加	28 (46.7)	11 (18.3)	61 (22.8)	26 (9.7)
	血中ALP増加	16 (26.7)	0	15 (5.6)	0

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(いずれかの試験で全グレードの発現頻度が5%以上の事象を記載)、NCI-CTCAE ver.4.0 Gradeによる評価

[2次治療以降の臨床試験：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)		B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63		B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546	
		全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (肝毒性)		39 (61.9)	17 (27.0)	142 (26.0)	59 (10.8)
肝胆道系障害	肝機能異常	10 (15.9)	5 (7.9)	5 (0.9)	2 (0.4)
臨床検査	ALT増加	24 (38.1)	11 (17.5)	96 (17.6)	38 (7.0)
	AST増加	19 (30.2)	6 (9.5)	81 (14.8)	18 (3.3)
	血中ALP増加	11 (17.5)	0	23 (4.2)	1 (0.2)

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(いずれかの試験で全グレードの発現頻度が5%以上の事象を記載)、NCI-CTCAE ver.3.0 Gradeによる評価

2 主な副作用とその対策

■ 発現時期

CML患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、因果関係を問わないALT増加及びAST増加が発現するまでの期間及び持続期間は下記の通りでした。

事象	期間(日)		初発治療の臨床試験		2次治療以降の臨床試験	
			B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60	AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63	B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546
ALT 増加	発現までの 期間*	発現例数	33	82	24	96
		中央値 (範囲)	15.0 (1~169)	32.0 (10~421)	17.0 (7.0~120.0)	35.0 (6.0~1008.0)
	累積持続 期間**	消失例数	32	77	24	91
		中央値 (範囲)	63.5 (8~450)	78.0 (4~519)	64.0 (6.0~1245.0)	66.0 (1.0~1461.0)
AST 増加	発現までの 期間*	発現例数	28	61	19	81
		中央値 (範囲)	15.0 (1~57)	43.0 (13~421)	21.0 (7.0~337.0)	33.0 (3.0~1400.0)
	累積持続 期間**	消失例数	28	56	19	75
		中央値 (範囲)	58.0 (8~298)	62.0 (5~288)	29.0 (6.0~682.0)	41.0 (1.0~860.0)

* 最初に本事象が発現するまでの期間

** データカットオフ時点で継続中の事象は集計から除いた

コーディング辞書：MedDRA ver19.0(ただし、日本語訳にMedDRA/J ver21.1を使用：AV001試験)、またはMedDRA/J ver21.1(B1871048試験、B1871007試験、B1871006試験)

NCI-CTCAE ver.3.0 Grade(B1871007試験、B1871006試験)、またはNCI-CTCAE ver.4.0 Grade(B1871048試験、AV001試験)による評価

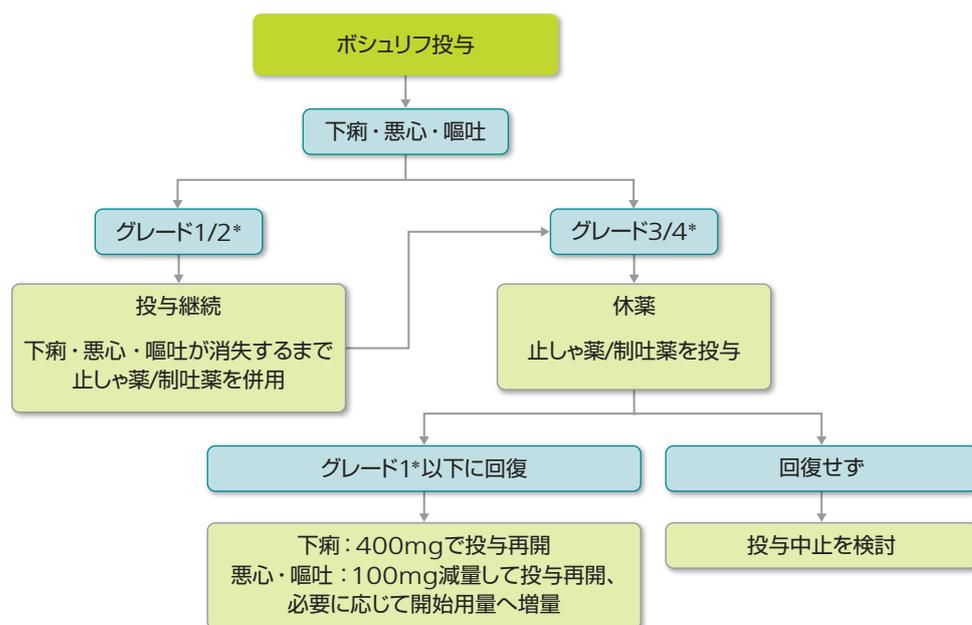
2 胃腸障害

- 下痢、悪心、嘔吐があらわれることがあります。
- 下痢は、投与開始後、早期から発現し（初回発現日中央値は投与開始後1～3日）、持続することがあります。
- 患者に対し、下痢、悪心、嘔吐があらわれる可能性が高く、下痢があらわれた場合は十分な水分摂取を行うよう、予め十分に説明をしてください。
- 投与中は患者の状態を十分に観察し、下痢の程度の変化等に注意してください。

対処方法

- 下痢が発現した場合は、水分摂取量の減少による脱水や電解質バランスの異常をきたさないよう患者に十分説明するとともに、ロペラミド等の止しゃ薬の投与、補液等を行ってください。
- 特に、高齢者では脱水が起こりやすいので、水分と電解質の補給と下痢や脱水に伴う倦怠感・脱力感に注意するよう説明してください。
- 嘔吐に対しては、通常の制吐薬にて対処してください。ただし、ドンペリドンはQT間隔延長をきたす可能性があるため併用は控えてください。5-HT₃受容体拮抗薬と併用する際には、QT間隔延長やTorsades de pointesに対する注意が必要です。メトクロプラミドは下痢を悪化する可能性があるため、注意が必要です。
- 激しい嘔吐が続く時は食事を少し控えるとともに、水分補給をするよう患者に指導してください。
- 必要に応じて下図を参考に休薬、減量又は投与を中止してください。

図2 下痢、悪心、嘔吐に対する減量・休薬・中止の基準



* グレードは NCI-CTCAE ver.4.0 による。

2 主な副作用とその対策

■ 発現状況

[初発治療の臨床試験：国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)、海外第Ⅲ相試験(AV001試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)	B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60		AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象(胃腸毒性)	52 (86.7)	9 (15.0)	204 (76.1)	21 (7.8)
胃腸障害	下痢	9 (15.0)	188 (70.1)	21 (7.8)
	悪心	17 (28.3)	0	0
	嘔吐	15 (25.0)	1 (1.7)	48 (17.9)

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(いずれかの試験で全グレードの発現頻度が5%以上、またはグレード3/4の発現頻度が1%以上の事象を記載)、NCI-CTCAE ver.4.0 Gradelによる評価

[2次治療以降の臨床試験：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)	B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63		B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546		
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	
全有害事象(胃腸毒性)	61 (96.8)	8 (12.7)	484 (88.6)	59 (10.8)	
胃腸障害	下痢	8 (12.7)	450 (82.4)	44 (8.1)	
	悪心	24 (38.1)	0	256 (46.9)	9 (1.6)
	嘔吐	24 (38.1)	1 (1.6)	212 (38.8)	17 (3.1)

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(いずれかの試験で全グレードの発現頻度が5%以上、またはグレード3/4の発現頻度が1%以上の事象を記載)、NCI-CTCAE ver.3.0 Gradelによる評価

1. 投与に際して

2. 主な副作用とその対策

3. Q & A

4. 主な臨床試験成績

発現時期

CML患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、因果関係を問わない下痢、悪心及び嘔吐が発現するまでの期間及び持続期間は下記の通りでした。

事象	期間(日)		初発治療の臨床試験		2次治療以降の臨床試験	
			B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60	AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63	B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546
下痢	発現までの期間*	発現例数	52	186	60	448
		中央値 (範囲)	1.0 (1~271)	3.0 (1~505)	1.0 (1.0~24.0)	2.0 (1.0~1913.0)
	累積持続期間**	消失例数	45	172	59	436
		中央値 (範囲)	18.0 (1~466)	15.0 (1~447)	28.0 (1.0~2180.0)	22.0 (1.0~2354.0)
悪心	発現までの期間*	発現例数	17	93	24	255
		中央値 (範囲)	6.0 (1~65)	10.0 (1~504)	3.5 (1.0~456.0)	5.0 (1.0~1499.0)
	累積持続期間**	消失例数	16	75	23	242
		中央値 (範囲)	11.5 (1~92)	19.0 (1~334)	9.0 (1.0~749.0)	13.0 (1.0~1003.0)
嘔吐	発現までの期間*	発現例数	15	48	24	209
		中央値 (範囲)	10.0 (1~244)	11.0 (1~326)	8.5 (1.0~839.0)	8.0 (1.0~1811.0)
	累積持続期間**	消失例数	15	47	24	203
		中央値 (範囲)	2.0 (1~22)	6.0 (1~191)	3.0 (1.0~51.0)	4.0 (1.0~191.0)

* 最初に本事象が発現するまでの期間

** データカットオフ時点で継続中の事象は集計から除いた

コーディング辞書：MedDRA ver19.0(ただし、日本語訳にMedDRA/J ver21.1を使用：AV001試験)、またはMedDRA/J ver21.1(B1871048試験、B1871007試験、B1871006試験)

NCI-CTCAE ver.3.0 Grade(B1871007試験、B1871006試験)、またはNCI-CTCAE ver.4.0 Grade(B1871048試験、AV001試験)による評価

2 主な副作用とその対策

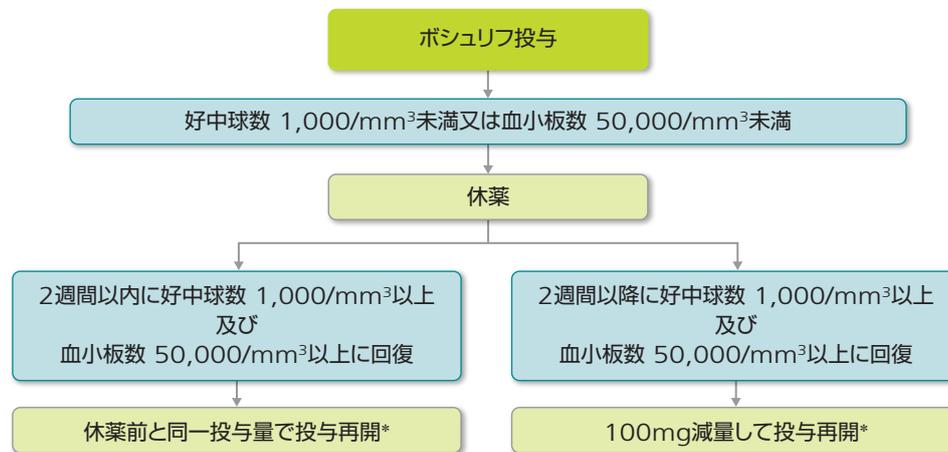
3 骨髄抑制

- 血小板減少、貧血、白血球減少、好中球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制があらわれることがあります。
- 投与開始前及び投与中は定期的に(投与開始後最初の1ヵ月間は1週間毎、2ヵ月以降は1ヵ月毎)、また、患者の状態に応じて血液検査(血球数算定等)を行い、患者の状態を十分に観察してください。

対処方法

- 異常が認められた場合は、下図を参考に休薬、減量又は投与を中止してください。

図3 好中球減少・血小板減少に対する減量・休薬・中止の基準



* これらの血球減少症が再発した場合、回復後1回量を100mg減量した上で投与再開する。

■ 発現状況

[初発治療の臨床試験：国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)、海外第Ⅲ相試験(AV001試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)	B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60		AV001試験 ボスチニブ400mg n=268		
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	
全有害事象(骨髄抑制)	27 (45.0)	16 (26.7)	122 (45.5)	44 (16.4)	
血液およびリンパ系障害	血小板減少症	5 (8.3)	2 (3.3)	64 (23.9)	24 (9.0)
	貧血	10 (16.7)	0	48 (17.9)	9 (3.4)
	好中球減少症	3 (5.0)	2 (3.3)	26 (9.7)	16 (6.0)
	リンパ球減少症	4 (6.7)	4 (6.7)	7 (2.6)	0
臨床検査	血小板数減少	13 (21.7)	3 (5.0)	33 (12.3)	15 (5.6)
	好中球数減少	7 (11.7)	5 (8.3)	4 (1.5)	2 (0.7)
	リンパ球数減少	7 (11.7)	4 (6.7)	3 (1.1)	0

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(いずれかの試験で全グレードの発現頻度が10%以上、またはグレード3/4の発現頻度が5%以上の事象を記載)、NCI-CTCAE ver.4.0 Gradelによる評価

【2次治療以降の臨床試験：国内第 I / II 相試験(B1871007試験)、海外第 I / II 相試験(B1871006試験)】

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)		B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63		B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546	
		全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (骨髄抑制)		39 (61.9)	26 (41.3)	314 (57.5)	228 (41.8)
血液および リンパ系障害	血小板減少症	19 (30.2)	11 (17.5)	189 (34.6)	134 (24.5)
	貧血	13 (20.6)	5 (7.9)	145 (26.6)	80 (14.7)
	好中球減少症	14 (22.2)	11 (17.5)	91 (16.7)	69 (12.6)
	白血球減少症	13 (20.6)	5 (7.9)	48 (8.8)	25 (4.6)
	リンパ球減少症	24 (38.1)	15 (23.8)	11 (2.0)	6 (1.1)

* 本剤と因果関係を問わない有害事象 (いずれかの試験で全グレードの発現頻度が10%以上、またはグレード3/4の発現頻度が5%以上の事象を記載)、NCI-CTCAE ver.3.0 Gradeによる評価

発現時期

CML患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、因果関係を問わない貧血、血小板減少症及び好中球減少症が発現するまでの期間及び持続期間は下記の通りでした。

事象	期間 (日)		初発治療の臨床試験		2次治療以降の臨床試験	
			B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60	AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63	B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546
貧血	発現までの期間*	発現例数	10	47	19	161
		中央値 (範囲)	22.0 (1~27)	22.0 (1~508)	21.0 (7.0~1178.0)	29.0 (1.0~2495.0)
	累積持続期間**	消失例数	10	39	19	140
		中央値 (範囲)	50.5 (15~159)	36.0 (7~316)	16.0 (5.0~1172.0)	44.5 (1.0~1733.0)
血小板減少症	発現までの期間*	発現例数	18	94	21	225
		中央値 (範囲)	22.5 (8~99)	28.0 (1~505)	15.0 (7.0~85.0)	28.0 (1.0~1086.0)
	累積持続期間**	消失例数	18	85	20	210
		中央値 (範囲)	29.5 (7~393)	29.0 (3~485)	70.0 (4.0~1613.0)	98.0 (1.0~2413.0)
好中球減少症	発現までの期間*	発現例数	10	30	17	102
		中央値 (範囲)	43.0 (23~85)	61.5 (13~588)	29.0 (1.0~255.0)	56.0 (2.0~839.0)
	累積持続期間**	消失例数	10	28	16	92
		中央値 (範囲)	29.0 (8~192)	28.5 (7~459)	75.5 (23.0~970.0)	43.5 (3.0~1687.0)

* 最初に本事象が発現するまでの期間

** データカットオフ時点で継続中の事象は集計から除いた

コーディング辞書：MedDRA ver19.0(ただし、日本語訳にMedDRA/J ver21.1を使用；AV001試験)、またはMedDRA/J ver21.1(B1871048試験、B1871007試験、B1871006試験)

NCI-CTCAE ver.3.0 Grade(B1871007試験、B1871006試験)、またはNCI-CTCAE ver.4.0 Grade(B1871048試験、AV001試験)による評価
 白血球減少症の集積用語として、「貧血」(PTの貧血とヘモグロビン減少を合算)、「血小板減少症」(PTの血小板減少症と血小板数減少を合算)および「好中球減少症」(PTの好中球減少症と好中球数減少を合算)を使用

2 主な副作用とその対策

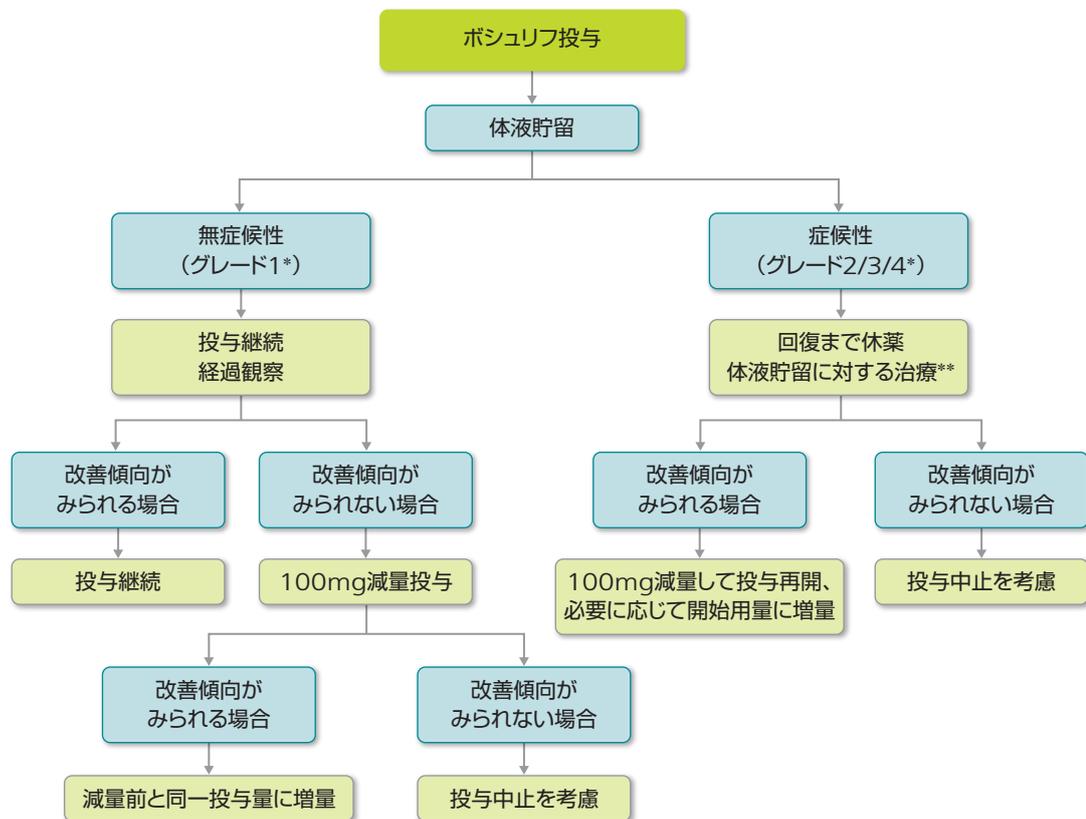
4 体液貯留

- 心嚢液貯留、胸水、肺水腫、末梢性浮腫等の体液貯留があらわれることがあります。
- 投与開始前に心嚢液貯留や胸水等の有無を確認するとともに、これらの危険因子の管理をしてください。
- 投与中は、体重、尿量、四肢の周径等の変化や患者の症状を注意深く観察し、体重を定期的に測定してください。
- 呼吸困難等心嚢液貯留や胸水が疑われる症状があらわれた場合は、胸部X線、心エコー等の検査を実施してください。
- 患者に対し、副作用として体液貯留があらわれる場合があることを予め説明し、急激な体重増加、尿量減少、呼吸困難等がみられたら、ただちに受診するよう患者指導を行ってください。

対処方法

- 異常が認められた場合は、下図を参考に休薬、減量又は投与を中止してください。
- 急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止してください。
- 必要に応じて、利尿薬、短期間の副腎皮質ホルモン剤等の薬物療法をはじめとした治療を行ってください。
- 胸水に対しては胸腔穿刺、酸素吸入等を考慮してください。

図4 体液貯留に対する減量・休薬・中止の基準



* グレードは NCI-CTCAE ver.4.0 による。

** 利尿薬、副腎皮質ホルモン剤等の治療、胸水に対しては胸腔穿刺も考慮

発現状況

[初発治療の臨床試験：国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)、海外第Ⅲ相試験(AV001試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)		B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60		AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	
		全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (体液貯留)		5 (8.3)	1 (1.7)	21 (7.8)	1 (0.4)
一般・全身障害 および 投与部位の状態	末梢性浮腫	0	0	11 (4.1)	0
	浮腫	1 (1.7)	0	0	0
	末梢腫脹	0	0	3 (1.1)	0
胃腸障害	腹水	2 (3.3)	0	0	0
心臓障害	心嚢液貯留	3 (5.0)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	胸水	4 (6.7)	1 (1.7)	5 (1.9)	0

* 本剤と因果関係を問わない有害事象 (いずれかの試験で全グレードの発現頻度が1%以上、またはグレード3/4の発現が認められた事象を記載)、NCI-CTCAE ver.4.0 Gradeによる評価

[2次治療以降の臨床試験：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)		B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63		B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546	
		全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (体液貯留)		13 (20.6)	1 (1.6)	134 (24.5)	26 (4.8)
心臓障害	心嚢液貯留	4 (6.3)	0	21 (3.8)	7 (1.3)
一般・全身障害 および 投与部位の状態	末梢性浮腫	2 (3.2)	0	51 (9.3)	2 (0.4)
	浮腫	1 (1.6)	0	25 (4.6)	1 (0.2)
	末梢腫脹	1 (1.6)	0	11 (2.0)	0
	腫脹	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
代謝および 栄養障害	体液貯留	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)
筋骨格系および 結合組織障害	関節腫脹	0	0	7 (1.3)	0
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	胸水	9 (14.3)	1 (1.6)	63 (11.5)	21 (3.8)
	肺水腫	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)

* 本剤と因果関係を問わない有害事象 (いずれかの試験で全グレードの発現頻度が1%以上、またはグレード3/4の発現が認められた事象を記載)、NCI-CTCAE ver.3.0 Gradeによる評価

なお、この表には含まれないが、B1871006試験においてグレード5の肺水腫が1例発現した。

2 主な副作用とその対策

■ 発現時期

CML患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、因果関係を問わない心嚢液貯留・胸水及び浮腫が発現するまでの期間及び持続期間は下記の通りでした。

事象	期間(日)		初発治療の臨床試験		2次治療以降の臨床試験	
			B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60	AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63	B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546
心嚢液貯留／ 胸水	発現までの 期間*	発現例数	5	6	11	71
		中央値 (範囲)	71.0 (9~505)	75.5 (21~252)	529.0 (4.0~1765.0)	594.0 (3.0~2569.0)
	累積持続 期間**	消失例数	5	5	9	56
		中央値 (範囲)	28.0 (8~60)	68.0 (15~107)	107.0 (9.0~1816.0)	81.0 (1.0~1778.0)
浮腫***	発現までの 期間*	発現例数	3	26	7	102
		中央値 (範囲)	256.0 (253~468)	83.5 (6~553)	585.0 (19.0~1451.0)	170.5 (1.0~2184.0)
	累積持続 期間**	消失例数	2	15	6	83
		中央値 (範囲)	16.0 (10~22)	26.0 (1~184)	54.0 (7.0~673.0)	50.0 (1.0~1808.0)

* 最初に本事象が発現するまでの期間

** データカットオフ時点で継続中の事象は集計から除いた

*** MedDRAの基本語で浮腫(Oedema)を含む用語及び体重増加をあわせたもの
コーディング辞書: MedDRA ver19.0(ただし、日本語訳にMedDRA/J ver21.1を使用: AV001試験)、またはMedDRA/J ver21.1(B1871048試験、B1871007試験、B1871006試験)
NCI-CTCAE ver.3.0 Grade(B1871007試験、B1871006試験)、またはNCI-CTCAE ver.4.0 Grade(B1871048試験、AV001試験)による評価

5 ショック、アナフィラキシー

- アナフィラキシーを含む過敏症反応があらわれることがあります。
- 臨床試験において、過敏症反応(薬物過敏症)がみられました。
- 初発の慢性期CML患者を対象とした国際共同臨床試験において、アナフィラキシーショックが報告*されています。
- 投与中は患者の状態を十分に観察してください。
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないでください。

* 国際共同第Ⅲ相試験(B1871008試験)において、アナフィラキシーショックが2例(0.8%、いずれもグレード4)報告されました。いずれもボシュリフの投与中止と処置により回復しました。(カットオフ：2010年8月31日)

対処方法

- 異常が認められた場合はただちに投与を中止してください。
- 症状に応じて昇圧剤、強心剤、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、気管支拡張剤、補液等を投与するとともに、必要に応じて気道確保、酸素吸入等の救急処置を行ってください。
- 異常が認められた患者への再投与は行わないでください。

発現状況

[初発治療の臨床試験：国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)、海外第Ⅲ相試験(AV001試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による 器官別大分類と基本語)	B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60		AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (アナフィラキシーを含む過敏症)	0	0	5(1.9)	0
免疫系障害				
過敏症	0	0	2(0.7)	0

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(いずれかの試験で全グレードの発現頻度が0.5%以上、またはグレード3/4の発現が認められた事象を記載)、NCI-CTCAE ver.4.0 Gradeによる評価

[2次治療以降の臨床試験：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による 器官別大分類と基本語)	B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63		B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546	
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (アナフィラキシーを含む過敏症)	3(4.8)	0	21(3.8)	4(0.7)
免疫系障害				
薬物過敏症	1(1.6)	0	9(1.6)	4(0.7)
季節性アレルギー	2(3.2)	0	6(1.1)	0

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(いずれかの試験で全グレードの発現頻度が0.5%以上、またはグレード3/4の発現が認められた事象を記載)、NCI-CTCAE ver.3.0 Gradeによる評価

2 主な副作用とその対策

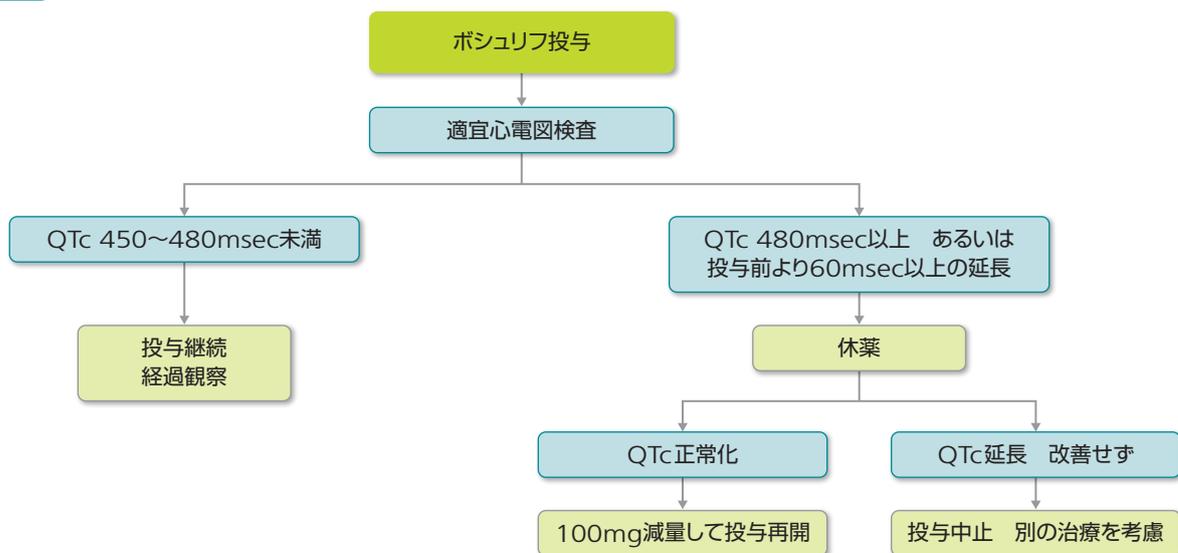
6 心障害 ① QT間隔延長

- 本剤は、*in vitro*においてhERGチャネル阻害作用が認められており、QT/QTc間隔を延長する可能性があります。
- 投与開始前に心電図検査を行い、異常を認めた場合は投与の可否を必要に応じて循環器専門医に相談してください。また、電解質検査を行い、電解質異常を認めた場合は補正を考慮してください。
- 投与中は、定期的に心電図ならびに電解質検査を行ってください。また、患者の状態を十分観察し、動悸、胸部不快感、めまい、立ちくらみあるいは失神等の症状に特に注意してください。
- 次のようなQT間隔延長のリスクがある患者に対しては、慎重に投与してください。
 - ・ 心電図QT延長の既往、心室性期外収縮、徐脈、心筋梗塞・心不全・心肥大等の心疾患を認める患者又はその既往のある患者
 - ・ 電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)のある患者
 - ・ QT間隔延長を起こすおそれのある薬剤又は抗不整脈薬、CYP3A4を阻害する薬剤を投与されている患者

対処方法

- 必要に応じて下図を参考に休薬、減量又は投与を中止してください。
- QTcが450msec以上は注意が必要です。QTcが480msec以上又はベースラインから60msec以上延長した場合は、循環器専門医に相談の上、休薬し、QTcが正常化した場合は減量して投与再開、QTc延長が改善しない場合は投与を中止し、別の治療を考慮してください。
- 併用薬についても休薬、減量又は投与中止を考慮してください。
- 必要に応じて電解質補正、一時ペーシング、イソプロテレノールの投与等を考慮してください。

図5 QTc間隔延長に対する減量・休薬・中止の基準



■ 発現状況

②心毒性(QT間隔延長を除く)参照(P.19)

6 心障害 ② 心毒性(QT間隔延長を除く)

- 不整脈、心筋梗塞、心房細動、心不全、狭心症等があらわれることがあります。
- 投与開始前及び投与中は、自他覚所見を注意深く観察するとともに、適宜胸部X線、心電図、心エコーによる心機能評価や血液検査(BNP、CPK等の測定)を行ってください。
- 心疾患の既往やリスクを有する患者に対しては、慎重に投与してください。

対処方法

- 臨床症状(息切れ、呼吸困難、胸痛、動悸等)があらわれたり、検査で異常が認められた場合は投与を中止し、循環器専門医に相談してください。
- 利尿薬、血管拡張薬、強心剤、心不全治療薬等による薬物治療を考慮してください。

■ 発現状況(QT間隔延長も含む)

[初発治療の臨床試験：国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)、海外第Ⅲ相試験(AV001試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)		B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60		AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	
		全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象(心臓障害)		3(5.0)	0	20(7.5)	6(2.2)
心臓障害	狭心症	0	0	4(1.5)	1(0.4)
	心筋虚血	0	0	4(1.5)	0
	洞性徐脈	0	0	4(1.5)	0
	心房細動	0	0	3(1.1)	1(0.4)
	急性冠動脈症候群	0	0	1(0.4)	1(0.4)
	冠動脈疾患	0	0	1(0.4)	1(0.4)
	冠動脈閉塞	0	0	1(0.4)	1(0.4)
	心嚢液貯留	3(5.0)	0	1(0.4)	1(0.4)
臨床検査	上室性頻脈	0	0	1(0.4)	1(0.4)
	心電図QT延長	0	0	4(1.5)	1(0.4)

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(いずれかの試験で全グレードの発現頻度が1%以上、またはグレード3/4の発現が認められた事象を記載)、NCI-CTCAE ver.4.0 Gradeによる評価

2 主な副作用とその対策

[2次治療以降の臨床試験：国内第 I/II 相試験(B1871007試験)、海外第 I/II 相試験(B1871006試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1に よる器官別大分類と基本語)	B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63		B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546		
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	
全有害事象 (心臓障害)	7 (11.1)	1 (1.6)	86 (15.8)	42 (7.7)	
心臓障害	心嚢液貯留	4 (6.3)	0	21 (3.8)	7 (1.3)
	心房細動	0	0	14 (2.6)	5 (0.9)
	うっ血性心不全	0	0	13 (2.4)	7 (1.3)
	頻脈	0	0	10 (1.8)	1 (0.2)
	心不全	0	0	9 (1.6)	7 (1.3)
	狭心症	0	0	8 (1.5)	2 (0.4)
	冠動脈疾患	0	0	7 (1.3)	6 (1.1)
	徐脈	0	0	6 (1.1)	2 (0.4)
	急性心筋梗塞	1 (1.6)	1 (1.6)	5 (0.9)	3 (0.5)
	不整脈	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)
	心膜炎	0	0	4 (0.7)	2 (0.4)
	不安定狭心症	0	0	3 (0.5)	2 (0.4)
	心筋梗塞	0	0	3 (0.5)	1 (0.2)
	完全房室ブロック	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
	慢性心不全	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
	冠動脈狭窄症	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
	心嚢内出血	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
	心停止	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	心タンポナーデ	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	心腎症候群	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
期外収縮	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	
左室不全	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	
心筋虚血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	
胸膜心膜炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	
心室性期外収縮	1 (1.6)	0	1 (0.2)	0	
心室細動	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	
臨床検査	心電図QT延長	1 (1.6)	0	3 (0.5)	1 (0.2)

* 本剤と因果関係を問わない有害事象 (いずれかの試験で全グレードの発現頻度が1%以上、またはグレード3/4の発現が認められた事象を記載)、NCI-CTCAE ver.3.0 Gradelによる評価

なお、この表には含まれないが、B1871006試験においてグレード5の急性心筋梗塞が1例、グレード5の心筋梗塞が2例発現した。

1. 投与に際して

2. 主な副作用とその対策

3. Q & A

4. 主な臨床試験成績

7 感染症

- 上咽頭炎、胃腸炎、肺炎、尿路感染、敗血症等の感染症があらわれることがあります。
- 投与中は、定期的に血液検査を実施するとともに、患者の状態を十分に観察し、咳、発熱、嘔吐等の症状に注意してください。

対処方法

- 異常が認められた場合は、必要に応じて休薬、減量又は投与を中止してください。
- 患者の状態に応じて感染症治療薬の投与等、適切な処置を行ってください。

発現状況

[初発治療の臨床試験：国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)、海外第Ⅲ相試験(AV001試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)		B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60		AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	
		全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
全有害事象(感染症)		39(65.0)	4(6.7)	119(44.4)	9(3.4)
感染症 および 寄生虫症	上咽頭炎	17(28.3)	0	26(9.7)	1(0.4)
	上気道感染	6(10.0)	0	23(8.6)	1(0.4)
	尿路感染	1(1.7)	1(1.7)	17(6.3)	0
	胃腸炎	4(6.7)	1(1.7)	10(3.7)	2(0.7)
	インフルエンザ	5(8.3)	0	7(2.6)	0
	肺炎	1(1.7)	1(1.7)	7(2.6)	2(0.7)
	膀胱炎	3(5.0)	0	2(0.7)	0
	腎盂腎炎	1(1.7)	1(1.7)	0	0
敗血症	1(1.7)	1(1.7)	0	0	

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(いずれかの試験で全グレードの発現頻度が5%以上、またはグレード3/4の発現頻度が0.5%以上の事象を記載)、NCI-CTCAE ver.4.0 Gradeによる評価

2 主な副作用とその対策

[2次治療以降の臨床試験：国内第 I/II 相試験 (B1871007 試験)、海外第 I/II 相試験 (B1871006 試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1に よる器官別大分類と基本語)	B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63		B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546		
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	
全有害事象 (感染症)	48 (76.2)	7 (11.1)	294 (53.8)	70 (12.8)	
感染症 および 寄生虫症	上咽頭炎	36 (57.1)	0	59 (10.8)	0
	上気道感染	2 (3.2)	0	51 (9.3)	2 (0.4)
	インフルエンザ	5 (7.9)	0	46 (8.4)	2 (0.4)
	肺炎	0	0	40 (7.3)	25 (4.6)
	尿路感染	2 (3.2)	1 (1.6)	38 (7.0)	3 (0.5)
	気管支炎	4 (6.3)	0	30 (5.5)	3 (0.5)
	敗血症	0	0	9 (1.6)	9 (1.6)
	蜂巣炎	1 (1.6)	0	7 (1.3)	4 (0.7)
	扁桃炎	1 (1.6)	1 (1.6)	5 (0.9)	0
	クロストリジウム・ ディフィシル大腸炎	0	0	4 (0.7)	4 (0.7)
	憩室炎	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (0.5)	1 (0.2)
	咽頭炎	5 (7.9)	0	18 (3.3)	0
	胃腸炎	9 (14.3)	0	14 (2.6)	1 (0.2)
	結膜炎	4 (6.3)	0	9 (1.6)	0
	膀胱炎	4 (6.3)	0	9 (1.6)	1 (0.2)
	歯肉炎	7 (11.1)	0	9 (1.6)	0
	よう	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
	感染性小腸結腸炎	2 (3.2)	1 (1.6)	0	0
	精巣上体炎	2 (3.2)	1 (1.6)	0	0
肺炎球菌性肺炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	

* 本剤と因果関係を問わない有害事象 (いずれかの試験で全グレードの発現頻度が5%以上、またはグレード3/4の発現頻度が0.5%以上の事象を記載)、NCI-CTCAE ver.3.0 Gradelによる評価

1. 投与に際して

2. 主な副作用とその対策

3. Q & A

4. 主な臨床試験成績

8 出血

- 胃腸出血、脳出血等の出血があらわれることがあります。
- 前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者を対象とした臨床試験において、出血による死亡例が2例報告されました(国内臨床試験：脳出血1例、海外臨床試験：下部消化管出血1例)。
- 本剤に起因する血小板減少あるいは原疾患に伴う骨髄抑制により、出血のリスクが高まるおそれがありますので、投与中は定期的に血液検査を行うとともに、患者の状態を注意深く観察してください。
- 消化管出血等の既往やリスクを有する患者、抗血小板薬、抗凝固薬を投与中の患者に対しては、慎重に投与してください。

対処方法

- 異常が認められた場合は、必要に応じて休薬、減量又は投与を中止してください。
- 必要に応じて止血、輸血等、適切な処置を行ってください。

発現状況

[初発治療の臨床試験：国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)、海外第Ⅲ相試験(AV001試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)	B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60		AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象(出血)	5(8.3)	0	41(15.3)	3(1.1)
呼吸器、胸郭 および縦隔障害				
鼻出血	1(1.7)	0	10(3.7)	0
傷害、中毒および 処置合併症				
挫傷	1(1.7)	0	7(2.6)	0
処置後出血	0	0	1(0.4)	1(0.4)
血管障害				
血腫	0	0	5(1.9)	0
胃腸障害				
血便排泄	0	0	3(1.1)	0
痔出血	1(1.7)	0	0	0
腎および 尿路障害				
血尿	0	0	3(1.1)	1(0.4)
血液および リンパ系障害				
出血性貧血	0	0	1(0.4)	1(0.4)
全身障害および 投与部位の状態				
埋込み部位血腫	0	0	1(0.4)	1(0.4)
眼障害				
網膜出血	1(1.7)	0	2(0.7)	0
生殖系および 乳房障害				
不正子宮出血	1(1.7)	0	0	0
皮膚および 皮下組織障害				
点状出血	1(1.7)	0	0	0

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(いずれかの試験で全グレードの発現頻度が1%以上、またはグレード3/4の発現が認められた事象を記載)、NCI-CTCAE ver.4.0 Gradeによる評価

2 主な副作用とその対策

[2次治療以降の臨床試験：国内第 I/II 相試験 (B1871007 試験)、海外第 I/II 相試験 (B1871006 試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1に よる器官別大分類と基本語)		B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63		B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546	
		全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (出血)		14 (22.2)	0	119 (21.8)	19 (3.5)
血液および リンパ系障害	免疫性血小板減少性 紫斑病	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心臓障害	心嚢内出血	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
眼障害	結膜出血	3 (4.8)	0	5 (0.9)	0
	眼出血	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)
	硝子体出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸障害	歯肉出血	0	0	10 (1.8)	0
	血便排泄	0	0	8 (1.5)	1 (0.2)
	メレナ	0	0	7 (1.3)	1 (0.2)
	直腸出血	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)
	胃腸出血	0	0	3 (0.5)	3 (0.5)
	血性下痢	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	下部消化管出血	0	0	1 (0.2)	0
	後腹膜出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	傷害、中毒および 処置合併症	挫傷	3 (4.8)	0	13 (2.4)
	処置による出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	硬膜下血腫	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
臨床検査	尿中血陽性	2 (3.2)	0	2 (0.4)	0
神経系障害	くも膜下出血	0	0	3 (0.5)	2 (0.4)
	脳出血	1 (1.6)	0	1 (0.2)	0
	脳室内出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎および 尿路障害	血尿	2 (3.2)	0	9 (1.6)	0
	出血性膀胱炎	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
	尿生殖器出血	2 (3.2)	0	0	0
生殖系および 乳房障害	膣出血	0	0	7 (1.3)	1 (0.2)
	月経過多	1 (1.6)	0	4 (0.7)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	鼻出血	1 (1.6)	0	13 (2.4)	0
	咯血	1 (1.6)	0	5 (0.9)	0
皮膚および 皮下組織障害	点状出血	0	0	8 (1.5)	0
	皮下出血	1 (1.6)	0	0	0
血管障害	血腫	0	0	7 (1.3)	0
	出血	1 (1.6)	0	2 (0.4)	0

* 本剤と因果関係を問わない有害事象 (いずれかの試験で全グレードの発現頻度が1%以上、またはグレード3/4の発現が認められた事象を記載)、NCI-CTCAE ver.3.0 Gradeによる評価

なお、この表には含まれないが、B1871006試験においてグレード5の下部消化管出血が1例、B1871007試験においてグレード5の脳出血が1例発現した。

1. 投与に際して

2. 主な副作用とその対策

3. Q & A

4. 主な臨床試験成績

9 膵炎

- 膵炎があらわれることがあります。
- 投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、膵酵素（膵特異性の高いリパーゼや膵型アミラーゼ）を測定してください。
- 投与中は上腹部痛、悪心、嘔吐、上腹部圧痛等急性膵炎の自覚症状の発現に注意してください。
- 膵炎、リパーゼ増加の既往のある患者に対しては、慎重に投与してください。

対処方法

- 膵炎を疑う臨床所見（症状、検査値異常）が認められた場合は、腹部X線、超音波、CT又はMRI等の画像検査を行ってください。
- 必要に応じて休薬、減量又は投与を中止し、輸液、蛋白分解酵素阻害薬等による治療を考慮してください。

発現状況

[初発治療の臨床試験：国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)、海外第Ⅲ相試験(AV001試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)	B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60		AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (膵炎/リパーゼ増加)	16 (26.7)	9 (15.0)	37 (13.8)	27 (10.1)
臨床検査				
リパーゼ増加	16 (26.7)	9 (15.0)	36 (13.4)	26 (9.7)

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(いずれかの試験で発現頻度が0.5%以上の事象を記載)、NCI-CTCAE ver.4.0 GradeIによる評価

[2次治療以降の臨床試験：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)	B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63		B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546		
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	
全有害事象 (膵炎/リパーゼ増加)	17 (27.0)	13 (20.6)	48 (8.8)	32 (5.9)	
胃腸障害					
	膵炎	1 (1.6)	0	3 (0.5)	2 (0.4)
	急性膵炎	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (0.5)	3 (0.5)
	慢性膵炎	1 (1.6)	0	0	0
臨床検査					
リパーゼ増加	15 (23.8)	12 (19.0)	42 (7.7)	27 (4.9)	

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(いずれかの試験で発現頻度が0.5%以上の事象を記載)、NCI-CTCAE ver.3.0 GradeIによる評価

2 主な副作用とその対策

10 間質性肺疾患

- 間質性肺疾患があらわれることがあります。
- 臨床試験において、間質性肺疾患様事象が報告されています。
- 投与中は観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状に注意してください。
- 間質性肺疾患の既往歴のある患者に対しては、慎重に投与してください。

対処方法

- 異常が認められた場合は休薬又は投与を中止し、呼吸器内科医等の専門医に紹介してください。
- 呼吸器専門医の指示にしたがって適切な処置を行ってください。

発現状況

【初発治療の臨床試験：国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)、海外第Ⅲ相試験(AV001試験)】

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)	B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60		AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象(間質性肺疾患)	0	0	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	0	0	1 (0.4)	0
肺浸潤	0	0	1 (0.4)	0

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(すべての事象を記載)、NCI-CTCAE ver.4.0 GradeIによる評価

【2次治療以降の臨床試験：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006試験)】

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)	B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63		B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546		
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	
全有害事象(間質性肺疾患)	2 (3.2)	0	11 (2.0)	5 (0.9)	
感染症および 寄生虫症	1 (1.6)	0	0	0	
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	細気管支炎	0	5 (0.9)	3 (0.5)	
	肺臓炎	0	0	0	
	肺線維症	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)
	肺浸潤	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
アレルギー性胞隔炎	1 (1.6)	0	0	0	

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(すべての事象を記載)、NCI-CTCAE ver.3.0 GradeIによる評価

11 腎障害

- 腎不全、経時的な腎機能の低下があらわれることがあります。
- 投与開始前及び投与中は腎機能検査を行う等患者の状態を十分に観察してください。
- 腎機能障害の既往歴又はリスクファクターのある患者（例えば、高血圧、糖尿病、高尿酸血症、蛋白尿、腎損傷等の既往のある患者、腎毒性の有害事象を引き起こすおそれのある併用薬の使用患者）では特に注意してください。
- 中等度（CrCL30～50mL/min以下）及び重度（CrCL30mL/min未満）腎機能障害のある患者には慎重に投与してください。（1.4 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意 P.5、3. Q&A8 P.38参照）
CrCL：クレアチニン・クリアランス

対処方法

- 観察を十分に行い、異常が認められた場合は、必要に応じて休薬、減量又は投与を中止してください。
- 必要に応じて電解質補正、栄養管理、透析等の適切な処置を行ってください。

発現状況

[初発治療の臨床試験：国内第Ⅱ相試験（B1871048試験）、海外第Ⅲ相試験（AV001試験）]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による 器官別大分類と基本語)	B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60		AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (腎障害)	4 (6.7)	0	19 (7.1)	1 (0.4)
臨床検査	血中クレアチニン増加	1 (1.7)	15 (5.6)	0
腎および 尿路障害	急性腎障害	2 (3.3)	2 (0.7)	1 (0.4)
	腎機能障害	1 (1.7)	0	2 (0.7)

* 本剤と因果関係を問わない有害事象（いずれかの試験で全グレードの発現頻度が1%以上、またはグレード3/4の発現が認められた事象を記載）、NCI-CTCAE ver.4.0 Gradeによる評価

[2次治療以降の臨床試験：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006試験）]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による 器官別大分類と基本語)	B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63		B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546		
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	
全有害事象 (腎障害)	10 (15.9)	0	73 (13.4)	16 (2.9)	
臨床検査	血中クレアチニン増加	8 (12.7)	50 (9.2)	2 (0.4)	
腎および 尿路障害	腎不全	0	15 (2.7)	5 (0.9)	
	急性腎障害	0	0	9 (1.6)	7 (1.3)
	腎機能障害	3 (4.8)	0	6 (1.1)	1 (0.2)
	慢性腎臓病	0	0	3 (0.5)	1 (0.2)
	末期腎疾患	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	腎前性腎不全	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

* 本剤と因果関係を問わない有害事象（いずれかの試験で全グレードの発現頻度が1%以上、またはグレード3/4の発現が認められた事象を記載）、NCI-CTCAE ver.3.0 Gradeによる評価

2 主な副作用とその対策

■ eGFRの変化

初発治療の臨床試験

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)法を用いて投与前(ベースライン時)および投与期間中のeGFRを算出した結果、投与前からのeGFRの変化は以下の通りでした。

[国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)]

期間	投与前	84日	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月
例数	59	53	46	42	20
平均eGFR*	83.0	78.8	78.3	70.7	71.1
投与前からの差*	N/A	-4.5	-7.1	-14.5	-15.8

[海外第Ⅲ相試験(AV001試験)]

期間	投与前	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月
例数	267	247	234	216	89
平均eGFR*	88.2	83.3	80.1	78.0	74.2
投与前からの差*	N/A	-5.1	-8.3	-10.8	-13.4

* 単位はmL/分/1.73m² N/A : 該当せず

2次治療以降の臨床試験

[海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006試験)]

試験開始後3ヵ月から3年間にわたり血清クレアチンを測定し、MDRD法によりeGFRを算出した結果、いずれかの測定時に45mL/分/1.73m²未満(MDRDカテゴリー3b [中等度~高度低下]以上)であった症例の発現率は24.4%でした。

また、投与前からのeGFRの変化は以下の通りでした。

期間	投与前	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
例数	569	429	372	290	231	210	185
平均eGFR*	80.5	74.8	74.4	71.6	70.7	70.6	68.7
投与前からの差*	NA	-5.29	-7.11	-7.55	-9.46	-8.54	-10.92

* 単位はmL/分/1.73m² NA : 該当せず

(2014年承認時データ)

12 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、発疹

● 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群 : SJS)、多形紅斑あるいは発疹があらわれることがあります。患者の状態を十分に観察してください。

対処方法

- TEN、SJS、多形紅斑が認められた場合は、投与を中止して適切な処置を行ってください。
- 上記以外の皮膚障害が認められた場合は、必要に応じて休薬、減量又は投与を中止して適切な処置を行ってください。
- 症状に応じて副腎皮質ホルモン剤又は抗アレルギー薬の投与を考慮してください。

■ 発現状況

製造販売後、本剤との関連が疑われるTEN1例、SJS6例、多形紅斑15例の重篤な症例が報告されています (2023年3月3日)。

[初発治療の臨床試験：国内第Ⅱ相試験 (B1871048試験)、海外第Ⅲ相試験 (AV001試験)]
TEN、SJS、多形紅斑

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)	B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60		AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (TEN / SJS / 多形紅斑)	5 (8.3)	2 (3.3)	2 (0.7)	0
皮膚および 皮下組織障害	全身性剥脱性皮膚炎	2 (3.3)	1 (0.4)	0
	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	0	1 (0.4)
	多形紅斑	3 (5.0)	2 (3.3)	0

* 本剤と因果関係を問わない有害事象 (すべての事象を記載)、NCI-CTCAE ver.4.0 Gradelによる評価

発疹

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)	B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60		AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (発疹)	33 (55.0)	3 (5.0)	90 (33.6)	4 (1.5)
皮膚および 皮下組織障害	発疹	16 (26.7)	1 (1.7)	53 (19.8)
	斑状丘疹状皮膚疹	8 (13.3)	1 (1.7)	14 (5.2)
	紅斑	1 (1.7)	1 (1.7)	9 (3.4)
	ざ瘡様皮膚炎	4 (6.7)	0	5 (1.9)
	皮脂欠乏性湿疹	4 (6.7)	0	0
	湿疹	3 (5.0)	0	4 (1.5)
	丘疹性皮膚疹	2 (3.3)	0	4 (1.5)
	全身性皮膚疹	2 (3.3)	0	1 (0.4)

* 本剤と因果関係を問わない有害事象 (いずれかの試験で全グレードの発現頻度が3%以上、またはグレード3/4の発現頻度が1%以上の事象を記載)、NCI-CTCAE ver.4.0 Gradelによる評価

2 主な副作用とその対策

[2次治療以降の臨床試験：国内第 I/II 相試験(B1871007試験)、海外第 I/II 相試験(B1871006試験)]
TEN、SJS、多形紅斑

事象名* (MedDRA/J ver21.1に よる器官別大分類と基本語)	B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63		B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546	
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (TEN / SJS / 多形紅斑)	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)
皮膚および 皮下組織障害				
剥脱性発疹	0	0	4 (0.7)	0
多形紅斑	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(すべての事象を記載)、NCI-CTCAE ver.3.0 Gradeによる評価

発疹

事象名* (MedDRA/J ver21.1に よる器官別大分類と基本語)	B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63		B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546	
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (発疹)	43 (68.3)	7 (11.1)	223 (40.8)	38 (7.0)
皮膚および 皮下組織障害				
発疹	36 (57.1)	7 (11.1)	183 (33.5)	34 (6.2)
紅斑	3 (4.8)	0	22 (4.0)	0
ざ瘡	4 (6.3)	0	14 (2.6)	0
湿疹	6 (9.5)	0	1 (0.2)	0
皮脂欠乏性湿疹	4 (6.3)	0	1 (0.2)	0
脂漏性皮膚炎	5 (7.9)	0	0	0

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(いずれかの試験で全グレードの発現頻度が3%以上、またはグレード3/4の発現頻度が1%以上の事象を記載)、NCI-CTCAE ver.3.0 Gradeによる評価

1. 投与に際して

2. 主な副作用とその対策

3. Q & A

4. 主な臨床試験成績

■ 症例紹介

本剤の製造販売後に、臨床試験以外でSJSと報告された症例(2次治療以降)の経過を以下に示します。

【患者背景】

概要：60代、女性、CML

既往歴：体重増加、浮腫、呼吸困難、不眠症

合併症：狭心症、脂質異常症、高血圧

併用薬：アムロジピン、ジピリダモール、ロスバスタチン、エチゾラム

CMLに対する前治療薬：ニロチニブ、ダサチニブ

【症例経過】^{注1)}

日付	経過
投与開始日	本剤300mg/日 ^{注2)} の投与を開始。 下痢に対して、ロペラミド1mg(頓服)の投与。
投与2日目	水様便(グレード2)が発現。以降、1回/日程度、水様便が発現。
投与10日目	発疹が出現。
投与11日目 (投与中止日)	発疹が全身に拡大。発熱(39℃)を認めた。 患者自己判断で本剤の投与を中止。
中止2日後	入院。顔面を含む全身に紫斑を混する紅斑を認めた。 口唇炎を伴い、皮膚科において、「SJS」と診断。皮膚生検は実施せず。メチルプレドニゾン1gの投与を開始。
中止5日後	メチルプレドニゾンからプレドニゾン(60mg)に変更。発疹の軽減。
中止9日後	プレドニゾンを40mgに減量。
中止13日後	プレドニゾンを30mgに減量。
中止24日後	SJSおよび下痢は回復。
不明	退院

【臨床検査値】

	投与開始 28日前	投与11日目 (投与中止日)	中止 2日後	中止 23日後
体温(℃)	—	39	—	—
ALT(IU/L)	15	—	95	20
AST(IU/L)	21	—	82	12
WBC(cells/mm ³)	6,500	—	8,100	2,700
BUN(mg/dL)	17.5	—	52.4	15.0
Cr(mg/dL)	0.97	—	2.82	0.87
CRP(mg/dL)	0.30	—	10.20	<0.03

注1)ここで紹介した症例は製造販売後における報告の1つであり、全症例が同じ経過をたどるわけではありません。

注2)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボスチニブとして1日1回500mgを食後経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は400mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。」です。

2 主な副作用とその対策

1. 投与に際して

2. 主な副作用とその対策

3. Q&A

4. 主な臨床試験成績

13 腫瘍崩壊症候群

- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
- 臨床試験において、腫瘍崩壊症候群が報告されています。
- 投与中は観察を十分に行い、血清中電解質濃度及び腎機能等の検査値に注意してください。
- 進行した病期等リスクが高いと考えられる患者に対しては慎重に投与し、適切な予防（補液、高尿酸血症治療剤投与等）を考慮してください。

対処方法

- 異常が認められた場合は本剤の投与を中止してください。
- 補液、高尿酸血症治療剤投与、血液透析等、重症度に応じて適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

■ 発現状況

[初発治療の臨床試験：国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)、海外第Ⅲ相試験(AV001試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)	B1871048試験 ボスチニブ400mg n=60		AV001試験 ボスチニブ400mg n=268	
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (腫瘍崩壊症候群)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
代謝および栄養障害 腫瘍崩壊症候群	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.4)

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(すべての事象を記載)、NCI-CTCAE ver.4.0 Gradeによる評価

[2次治療以降の臨床試験：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006試験)]

事象名* (MedDRA/J ver21.1による器官別大分類と基本語)	B1871007試験 ボスチニブ500mg n=63		B1871006試験 ボスチニブ500mg n=546	
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
全有害事象 (腫瘍崩壊症候群)	0	0	3 (0.5)	2 (0.4)
代謝および栄養障害 腫瘍崩壊症候群	0	0	3 (0.5)	2 (0.4)

* 本剤と因果関係を問わない有害事象(すべての事象を記載)、NCI-CTCAE ver.3.0 Gradeによる評価

Q1 本剤で効果不十分な患者に対して、増量することはできますか？

A1 患者の安全性と忍容性を考慮して、重篤な（グレード^{注1)}3以上）副作用がなく、十分な血液学的効果、細胞遺伝学的効果又は分子遺伝学的効果がみられない場合は、「用法及び用量に関連する注意」にしたがって、100mgずつ1日1回600mgまで増量することができます。

注1) グレードはNCI-CTCAE ver.4.0による。

初発の慢性期CML患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AV001試験）及び国内第Ⅱ相試験（B1871048試験）では、ボシユリフを1日1回400mgで投与開始し、①十分な治療効果が得られない[投与3カ月までに至適奏効（ $BCR-ABL1^{IS} \leq 10\%$ 、または $Ph+ \leq 35\%$ ）を達成できない]、②増量時にグレード3/4の有害事象が認められず、過去に発現したグレード3/4の有害事象がグレード1/2に回復している、③すべてのグレード2の非血液学的毒性がグレード1以下に回復している^{注2)}、の3項目をすべて満たす場合において、1日1回500mgおよび600mgに増量可能としました¹⁾。

注2) グレード1以下には回復せず、グレード2まで回復したグレード3/4の毒性のうち増量が許容されるものは、嘔吐、悪心、腹痛、発疹、頭痛、筋肉痛および疲労です。増量するには、その他の毒性はすべてグレード1以下に回復していることが条件です。また、過去にグレード3/4の毒性が発現したことにより減量している場合は、減量した用量においてグレード3/4の毒性の再発が認められなかったことが増量の条件となります。

他のチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容のCML患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006試験）では、ボシユリフを1日1回500mgで投与開始し、十分な治療効果が得られない場合[投与8週目までに血液学的完全寛解（CHR）を達成できない、または投与12週目までに細胞遺伝学的完全寛解（CCyR）を達成できない]において、CTCAEでグレード3以上のボシユリフとの因果関係を否定できない有害事象が認められなければ600mgまで増量可能としました²⁾。

初発の慢性期CML患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AV001試験）及び国内第Ⅱ相試験（B1871048試験）において、本剤を1日1回500mg又は600mgに増量した後に分子遺伝学的大寛解（MMR）又はCCyRを達成した症例が認められました¹⁾。

海外第Ⅲ相試験（AV001試験）において、本剤を500mgに増量した46例のうち、MMRを達成した症例は11例（23.9%）であり、このうち9例（81.8%）が初回増量後に初めてMMRを達成しました。また、CCyRを達成した症例は34例（73.9%）であり、このうち13例（38.2%）が初回増量後に初めてCCyRを達成しました。本剤を600mgに増量した15例のうち、MMRを達成した症例は2例（13.3%）であり、全例（100%）が初回増量後に初めてMMRを達成しました。また、CCyRを達成した症例は10例（66.7%）であり、このうち4例（40.0%）が初回増量後に初めてCCyRを達成しました。

国内第Ⅱ相試験（B1871048試験）において、本剤を500mgに増量した6例のうち、MMRを達成した症例は4例（66.7%）であり、このうち初回増量後に初めてMMRを達成した症例はありませんでした。また、本剤を500mgに増量した症例のうち、CCyRを達成した症例は6例（100%）であり、このうち1例（16.7%）が初回増量後に初めてCCyRを達成しました。

いずれの試験においても、増量前と比較して、増量後に新たな安全性上の懸念は認められませんでした。

他のチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容のCML患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006試験*）において、本剤を500mgから600mgへ増量した85例のうち、増量後に改善を示した症例（新たにCHR、PCyR：細胞遺伝学的部分寛解、又はCCyRを達成した症例）は22

例(26%)でした²⁾。増量前後で有害事象の種類に大きな違いは認められず、また、増量後に有害事象の発現率が明らかに上昇する傾向はみられませんでした。

なお、1日1回600mgを超える用量の有効性及び安全性は検討していません。

* 2014年承認時データ

Q2 過量投与の報告はありますか？

A2 臨床試験において、800～1,000mg/日が投与された患者で、悪心、下痢、嘔吐、疲労、頭痛等が認められました³⁾。

外国人健康被験者に本剤を漸増単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価した臨床試験(B1871021試験)において、5例の被験者に治験実施計画書にしたがった規定の投与量として本剤800mgが単回投与され、有害事象として悪心が4例(80.0%)、下痢が3例(60.0%)、嘔吐、疲労、頭痛がそれぞれ2例(40.0%)、腹痛、口内乾燥、歯痛、カテーテル留置部位関連反応、早期満腹、冷感、口渇、季節性アレルギー、浮動性めまい、錯感覚、咽喉頭疼痛、多汗症、起立性低血圧がそれぞれ1例(20.0%)に認められました。

患者における臨床試験において、規定した用量(600mg)より高用量の投与が行われた症例が5例報告されていますが、過量によると考えられる症状は特に認められませんでした。

過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分観察し、適切な対処療法を実施してください。

Q3 減量投与の有効性データはありますか？

A3 初発の慢性期CML患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(AV001試験)の24ヵ月フォローアップデータにおいて、1日1回400mgから1日1回300mgに減量した80例中36例(45.0%)が減量後に初めてMMRを達成し、16例(20.0%)が減量前に達成したMMRを減量後も維持していました⁴⁾。また、さらに1日1回200mgに減量した23例中4例(17.4%)が減量後に初めてMMRを達成し、4例(17.4%)が減量前に達成したMMRを減量後も維持していました。国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)においては、1日1回400mgから1日1回300mgに減量した33例中18例(54.5%)が減量後に初めてMMRを達成し、1例(3.0%)が減量前に達成したMMRを減量後も維持していました。また、さらに1日1回200mgに減量した8例中2例(25.0%)が、減量後に初めてMMRを達成しました⁵⁾。

他のチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容のCML患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007試験*)及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006試験*)において、各試験における2次治療慢性期CML患者等の一部の患者集団で減量又は休薬して本剤の使用を継続した症例に細胞遺伝学的大寛解(MCyR)が認められています⁶⁾。各試験における減量及び休薬の有無別のMCyRの結果は以下に示す通りです。

* 2014年承認時データ

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験で2次治療を受けた慢性期CML患者におけるボシュリフ減量及び休薬(24週まで)の有無別の累積MCyR率(B1871007試験)

細胞遺伝学的反応*	慢性期CML(2次治療)			
	減量あり	休薬あり	減量・休薬あり	減量・休薬なし
MCyR率**	10/29(34.5) 14/29(48.3)	13/38(34.2) 17/38(44.7)	10/29(34.5) 14/29(48.3)	5/7 6/7
MCyRの消失	1/14(7.1)	1/17(5.9)	1/14(7.1)	0/6

* 寛解例数/評価例数(%)

** 上段は24週時点のMCyR率、下段は試験期間全体での累積MCyR率

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験で2次治療を受けた慢性期CML患者におけるボシュリフ減量及び休薬(24週まで)の有無別の累積MCyR率(B1871006試験)

細胞遺伝学的反応*	慢性期CML(2次治療)			
	減量あり	休薬あり	減量・休薬あり	減量・休薬なし
MCyR率**	28/99(28.3) 50/99(50.5)	43/145(29.7) 68/145(46.9)	25/90(27.8) 45/90(50.0)	44/112(39.3) 69/112(61.6)
MCyRの消失	12/50(24.0)	16/68(23.5)	11/45(24.4)	17/69(24.6)

* 寛解例数/評価例数(%)

** 上段は24週時点のMCyR率、下段は試験期間全体での累積MCyR率

Q4 服用のタイミングは？

A4 服用は電子添文の「用法及び用量」にしたがい、食後に行うようにしてください。

本剤市販用錠剤100mg錠4錠を外国人健康被験者に投与し、空腹時と食後単回投与を比較したところ、食後の C_{max} 及びAUCは空腹時の1.5倍及び1.4倍でした⁷⁾。

主な臨床試験（初発治療：B1871048試験、AV001試験、2次治療以降：B1871007試験、B1871006試験）は、いずれも食後投与で実施されました。

※本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボスチニブとして1日1回500mgを食後経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は400mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。」です。

Q5 消化管内pHが本剤の薬物動態に及ぼす影響はどのようなものですか？

A5 本剤の溶解度はpHに依存し、低pH(酸性)で上昇します。本剤と制酸剤(ランソプラゾール)併用時に本剤の C_{max} 及びAUCは単独投与時と比べそれぞれ、46%及び26%減少しました⁸⁾。長時間作用型のプロトンポンプ阻害剤使用により、本剤の吸収が遅延し、血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、プロトンポンプ阻害剤との併用はできるだけ避けてください。なお、本剤と制酸剤の服用間隔はできるだけあけてください(例えば本剤を朝に投与したら、制酸剤は夜に投与する)。

Q6 相互作用について注意する薬剤はありますか？

A6 臨床試験成績及び海外製造販売後の集積では、強力なCYP3A4阻害剤及び誘導剤との併用により安全性上懸念すべき情報は得られていません。しかし、本剤は主にCYP3A4で代謝されるので、CYP3Aの活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には以下に注意して投与してください^{9)、10)}。また、食品についても以下に注意ください。

- ・ 活性を抑制する食物：グレープフルーツ含有食品
- ・ 活性を亢進する食物：セイヨウオトギリソウ含有食品
- ・ CYP3A阻害剤

本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。

- ・ CYP3A誘導剤

本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。

Q7 肝機能障害を有する患者には、どのように投与すればよいですか？

A7 肝機能障害を有する患者において本剤を投与する場合には、本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあると予想されます。したがって、投与開始時に肝機能障害を有する患者への投与は初発治療、2次治療以降いずれにおいても1日1回200mgに減量することを考慮してください。

慢性肝機能障害を有する被験者と健康被験者を対象とした海外臨床試験（B1871003試験）において、慢性肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh分類A、B及びC）にボスチニブ200mgを単回経口投与したとき、ボスチニブの平均曝露量（ C_{max} 及びAUC）は健康被験者の曝露量の約2倍に増加しました¹¹⁾。また、本試験において、有害事象は13/27例（48.1%）に認められました。13例に発現した有害事象のうち、主な有害事象は、心電図QT延長10例（37.0%）、悪心3例（11.1%）、嘔吐2例（7.4%）でした。

国内使用成績調査の中間報告からは肝機能障害を有する患者において、本剤を投与することによる具体的な安全性上の懸念は得られておりません。

Q8 腎機能障害を有する患者には、どのように投与すればよいですか？

A8 腎機能障害を有する患者において本剤を投与する場合には、本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあると予想されます。したがって、中等度腎機能障害（CrCL30～50mL/min以下）を有する患者への開始用量は、初発治療では1日1回300mg、2次治療以降では1日1回400mgに減量することを考慮してください。また、重度腎機能障害（CrCL30mL/min未満）を有する患者への開始用量は、初発治療では1日1回200mg、2次治療以降では1日1回300mgに減量することを考慮してください。

腎機能障害を有する被験者を対象とした海外臨床試験（B1871020試験）において、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者にボスチニブ200mgを単回経口投与したとき、ボスチニブの C_{max} 及びAUCは健康被験者に比べ、中等度の腎機能障害を有する被験者ではそれぞれ約28%及び約35%の増加、重度の腎機能障害を有する被験者ではそれぞれ約34%及び約60%の増加が認められました¹²⁾。また、本試験において、有害事象は11/34例（32.4%）に認められ、主な事象は下痢4例（11.8%）、頭痛3例（8.8%）でした。

国内使用成績調査の中間報告からは腎機能障害を有する患者において、本剤を投与することによる具体的な安全性上の懸念は得られておりません。

Q9

前治療薬(チロシンキナーゼ阻害剤)に不耐容となった患者に投与できますか？

A9

前治療薬に不耐容(有害事象による投与中止)の患者に本剤を投与する際は、前治療薬の投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こる可能性がありますので、慎重に投与してください。前治療薬で起きた副作用の内容を確認し、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意してください。

海外第I/II相試験(B1871006試験)には、イマチニブ不耐容のCML患者、イマチニブ治療後ダサチニブ又はニロチニブに不耐容となったCML患者が含まれました^{13)、14)}。

イマチニブ不耐容となり本剤を投与した85例の慢性期CML患者のうち、52例(61%)でイマチニブ不耐容の原因となった有害事象と同じ有害事象が認められました。主な有害事象は、血液毒性(血小板減少症12例、好中球減少症5例、貧血5例)、胃腸障害(下痢6例、悪心4例、嘔吐2例)及びその他(皮疹8例、浮腫4例)でした。このうち14例(16%)で交差不耐容(前治療薬と同じ有害事象で本剤投与中止)が認められました。本剤の投与中に25例(29%)でイマチニブと同じグレード3又は4の有害事象が発現しました。イマチニブと本剤の交差不耐容に起因する死亡例も認められませんでした。

3次治療又は4次治療で本剤の投与をうけた慢性期CML患者119例のうち、35例が前治療でイマチニブ、50例が前治療でダサチニブ、3例が前治療でニロチニブに不耐容でした。

イマチニブ不耐容となった35例のうち、7例(20%)が交差不耐容を示し、本剤の投与中止に至った有害事象は、骨髄不全(4例)及び血小板減少症(3例)でした。

ダサチニブ不耐容となった50例のうち、12例(24%)が交差不耐容を示し、本剤の投与中止に至った主な有害事象は、血小板減少症(4例)、胸水(2例)及び骨髄不全(2例)でした。

ニロチニブ不耐容となった3例のうち、1例(24%)が交差不耐容を示し、本剤の投与中止に至った有害事象は、胸水(1例)でした。

いずれのチロシンキナーゼ阻害剤による前治療についても、前治療薬と本剤の交差不耐容に起因する死亡例は認められませんでした。

Q10 Bcr-Abl点突然変異を有するCMLに対する本剤の臨床的有用性は？

A10 <初発の慢性期CML患者を対象とした臨床試験>

海外第Ⅲ相試験(AV001試験)及び国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)において、本剤による治療中に認められたBcr-Abl点突然変異の種類を以下に示します。

AV001試験では、本剤投与群の78例が投与中止時点で遺伝子検査を実施し、1.6%(4/246例)の割合でBcr-Abl点突然変異が認められ、認められた変異はT315Iのみでした⁴⁾。

B1871048試験では、本剤投与群の18例が投与中止時点で遺伝子検査を実施し、Bcr-Abl点突然変異が認められた症例はいませんでした⁵⁾。

<他のチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容のCML患者を対象とした臨床試験>

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007試験*)及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006試験*)においてイマチニブ抵抗性をもたらすことが知られているBcr-Abl点突然変異(M244V、G250E、Y253H、E255K、M351T、F359V等)保有例、ダサチニブ抵抗性をもたらすE255K/V、F317L保有例及びニロチニブ抵抗性をもたらすE255K/V、Y253H、F359C/V保有例における有効性の結果は以下の通りでした^{15)、16)}。

B1871007試験の2次治療では、E255Kが同定された1例及びG250Eが同定された1例でMCyRが認められました。

B1871006試験の2次治療では、F317Lが同定された4例の患者におけるCHR率は100%、MCyR率は75.0%でした。また、Y253H、E255V/K及びF359Vが同定された16例では、CHR率は75.0%、MCyR率は56.3%でした。T315Iが同定された9例の患者におけるCHR率は22.2%、MCyR率は22.2%でした。

3次治療では、F317Lが同定された8例の患者におけるCHR率は50.0%、MCyR率は14.3%であり、Y253H、E255K/V及びF359C/Vが同定された11例の患者におけるCHR率は72.7%、MCyR率は45.5%でした。T315Iが同定された7例の患者におけるCHR率は28.6%、MCyR率は0%でした。

* 2014年承認時データ

なお、本剤で有効性を示さないT315I及びV299L等の点突然変異が認められた患者に対しては、他の治療の実施を考慮してください^{17)、18)}。

Q11 外国人と比較した日本人での安全性は？

A11 本剤投与時の安全性が検討された日本人患者数は限られていることから、国内外差の比較には限界がありますが、国内外でいくつかの有害事象に発現率の差異が認められました。

初発の慢性期CML患者を対象にした海外第Ⅲ相試験(AV001試験)及び国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)において、外国人患者(AV001試験)より日本人患者(B1871048試験)で10%以上発現率が高かった有害事象は、下痢、発熱、肝障害、上咽頭炎、ALT増加、AST増加、血中ALP増加、リパーゼ増加、 γ -GTP増加、リンパ球数減少でした。このうちグレード3/4の発現率に10%以上の差がみられた有害事象はALT増加でした¹⁾。

特に、ALT増加、AST増加、血中ALP増加は、外国人より日本人での発現率が20%以上高く、日本人に本剤を投与する際に留意すべき点です。

一方、日本人患者(B1871048試験)より外国人患者(AV001試験)で10%以上発現率が高かった有害事象は、腹痛、疲労、無力症でした。このうちグレード3/4の発現率に10%以上の差がみられた事象は認められませんでした。

他のチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容のCML患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007試験*)及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006試験*)において、外国人患者(B1871006試験)より日本人患者(B1871007試験)で10%以上発現率が高かった有害事象は、白血球減少症、リンパ球減少症、下痢、口内炎、肝機能異常、鼻咽頭炎、胃腸炎、ALT増加、AST増加、リパーゼ増加、血中ALP増加、 γ -GTP増加、食欲減退、低リン酸血症、発疹でした。このうちグレード3/4の発現率に10%以上の差がみられた有害事象はリンパ球減少症、ALT増加、リパーゼ増加でした¹⁹⁾。

特に、リンパ球減少症、鼻咽頭炎、ALT増加、発疹は、外国人より日本人での発現率が20%以上高く、日本人に本剤を投与する際に留意すべき点です。

一方、日本人患者(B1871007試験)より外国人患者(B1871006試験)で10%以上発現率が高かった有害事象は、腹痛、疲労、無力症、頭痛、咳嗽及び呼吸困難でした。このうちグレード3/4の発現率に10%以上の差がみられた事象は認められませんでした。

* 2014年承認時データ

Q12 移行期及び急性転化期の症例に投与できますか？

A12 本剤は、前治療薬に抵抗性又は不耐容のCMLの移行期及び急性転化期の症例における臨床成績がありますが、以下の有害事象に注意してください。

安全性においては、慢性期に比べて移行期/急性転化期の症例において、より重篤及び重度な有害事象が発現する傾向が認められました²⁰⁾。中止に至った有害事象の発現率は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007試験*)及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006試験*)で共通した傾向は認められませんでした。減量に至った有害事象及び休薬に至った有害事象では、両試験で共通して移行期/急性転化期において慢性期より発現率が低い傾向が認められました。

有害事象別の発現状況から、血液系の有害事象では慢性期より移行期/急性転化期において重度な血液系の有害事象が発現する傾向にありました。その他の有害事象では、病期間で発現率の差異が散見されましたが明らかな傾向は認められませんでした。

なお、初発の移行期及び急性転化期の症例を対象とした本剤の臨床試験は実施しておらず、当該患者における臨床試験成績は得られておりません。

* 2014年承認時データ

Q13 なぜ初発のCMLと、前治療に抵抗性又は不耐容のCMLで用量が異なるのですか？

A13 初発のCMLと、前治療に抵抗性又は不耐容のCMLの臨床試験の結果から、それぞれで異なる用量が設定されることとなりました。

前治療に抵抗性又は不耐容のCML患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007試験)及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006試験)において、ボシユリフ1日1回500mgの良好なベネフィット/リスクバランスが認められたことから、前治療に抵抗性又は不耐容のCML患者におけるボシユリフの開始用量を500mgとしました。

初発の慢性期CML患者を対象としてボシユリフ1日1回500mgとイマチニブを比較した国際共同第Ⅲ相試験(B1871008試験)では、主要評価項目である12ヵ月時点のCCyR率はボシユリフ投与群で70.0%、イマチニブ投与群で67.9%であり、有意差は認められませんでした($p=0.601$)。しかしながら、ボシユリフの用量を1日1回500mgから1日1回400mgに減量した患者では、有害事象全体および個々の有害事象の発現率が低下し、かつボシユリフの良好な有効性が維持されていたことから、初発の慢性期CML患者ではボシユリフの開始用量を1日1回400mgとすることで、1日1回500mgと同等の有効性を維持したまま安全性の向上が期待できると考えられました²⁰⁾。そのため、初発の慢性期CML患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(AV001試験)及び国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)では、ボシユリフの開始用量として1日1回400mgを選択しました。

これらの試験において、ボシユリフ1日1回400mgの良好なベネフィット/リスクバランスが認められたことから、初発のCML患者におけるボシユリフの開始用量を1日1回400mgとしました。

Q14**イマチニブと比較して、本剤で発現頻度が高い又はグレードが高いことが示唆された有害事象は何ですか？****A14**

初発の慢性期CML患者を対象としてボシュリフとイマチニブを比較した海外第Ⅲ相試験（AV001試験）において、治験薬と関連がある有害事象はボシュリフ投与群250/268例（93.3%）、イマチニブ投与群235/265例（88.7%）に認められました²¹⁾。

イマチニブ投与群に比べ、ボシュリフ投与群において高頻度（発現率に10%以上の差）で認められた治験薬と関連がある有害事象は、血小板減少症、下痢、ALT増加、AST増加でした。

ボシュリフ投与群に比べ、イマチニブ投与群において高頻度（発現率に10%以上の差）で認められた治験薬と関連がある有害事象は、眼窩周囲浮腫、末梢性浮腫、筋痙縮でした。

グレード3又は4の有害事象は、ボシュリフ投与群で150例（56.0%）、イマチニブ投与群で111例（41.9%）に認められました。ボシュリフと関連があるグレード3以上の主な有害事象は、ALT増加（50例、18.7%）、血小板減少症（36例、13.4%）、AST増加（26例、9.7%）、リパーゼ増加（23例、8.6%）、下痢（19例、7.1%）及び好中球減少症（18例、6.7%）でした。イマチニブと関連があるグレード3以上の主な有害事象は、好中球減少症（31例、11.7%）及び血小板減少症（14例、5.3%）でした。

なお、他のチロシンキナーゼ阻害剤と直接比較した試験は実施しておりません。

Q15**妊娠可能な女性に投与する際の注意事項は？****A15**

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後、少なくとも1ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導してください。

本剤は、動物試験（ラット、ウサギ）において臨床曝露量と同等以下の曝露量で生存胎児数の減少、催奇形性等が認められています。

薬物が体内から消失する期間（外国人健康被験者23例に本剤200～800mgを食後単回投与したときの平均消失半減期である32～39時間の5倍以上）と月経周期を考慮して、最終投与後、少なくとも1ヵ月間の避妊期間を設定しました。

4 主な臨床試験成績（2次治療以降）

主な臨床試験成績（2次治療以降）^{15）、16）}

1 慢性期CML（2次治療）

- 対象：イマチニブ抵抗性*又は不耐容の慢性期CML患者 *難治性を含む
- 方法：ボシユリフ500mgを1日1回経口投与した。
- 臨床成績：

国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験) において、イマチニブ抵抗性又は不耐容の日本人慢性期 CML 患者の投与開始後 24 週までの累積 MCyR (CCyR 又は PCyR) 率は 35.7%、CCyR 率は 28.6% であった。また、ベースラインで MCyR であった患者のうち、24 週時点での評価でベースラインでの反応を維持又は改善していた場合も反応例とみなしたときの試験期間全体での累積 MCyR 率は 75.0% であった (追跡期間の中央値は約 32 カ月)。

海外第 I / II 相試験 (B1871006 試験) において、イマチニブ抵抗性の慢性期 CML 患者における 24 週時点の MCyR 率は 35.5%、CCyR 率は 24.2% であり、イマチニブ不耐容の慢性期 CML 患者における 24 週時点の MCyR 率は 30.0%、CCyR 率は 25.0% であった。またベースラインで MCyR (CCyR 又は PCyR) であった患者のうち、24 週時点での評価でベースラインでの反応を維持又は改善していた場合も反応例とみなしたときの試験期間全体での累積 MCyR 率は 59.0% (イマチニブ抵抗性 58.1%、イマチニブ不耐容 61.3%) であった (追跡期間の中央値は約 32 カ月)。

慢性期 CML に対する細胞遺伝学的効果 (2次治療)

	国内第 I / II 相試験 24 週まで n=28	海外第 I / II 相試験 24 週時点 n=266
MCyR 率	35.7% (10)	33.8% (90)
CCyR 率	28.6% (8)	24.4% (65)
PCyR 率	7.1% (2)	9.4% (25)
	試験期間全体	試験期間全体
MCyR 維持率	75.0% (21)	59.0% (157)

MCyR：CCyR と PCyR 両方を含む (例数)
CCyR (Ph+分裂中期細胞 < 1%)、PCyR (Ph+分裂中期細胞 1%~35%)

前治療別での MCyR 率

	国内第 I / II 相試験 n=35*		海外第 I / II 相試験 n=266	
	イマチニブ抵抗性 n=8	イマチニブ不耐容 n=27	イマチニブ抵抗性 n=186	イマチニブ不耐容 n=80
24 週時点の MCyR 率	(3)	37.0% (10)	35.5% (66)	30.0% (24)
CCyR 率	(3)	29.6% (8)	24.2% (45)	25.0% (20)
PCyR 率	(0)	7.4% (2)	11.3% (21)	5.0% (4)

* 用量漸増試験で投与量 500mg の 7 例と有効性検討試験の 28 例が含まれる (例数)

2 慢性期CML(3次治療以降)

- 対象：イマチニブ治療後ダサチニブ又はニロチニブ抵抗性*又は不耐容の慢性期CML患者

* 難治性を含む

- 方法：ボシユリフ500mgを1日1回経口投与した。

- 臨床成績：

国内第 I/II 相試験 (B1871007 試験) において、3次治療を受けた日本人CML患者11例 (慢性期患者10例、移行期・急性転化期患者1例) のうち、投与開始後にMCyRを達成した患者が2例 (18.2%、CCyR及びPCyR各1例)、CMR及びMMRを達成した患者がそれぞれ1例認められた。また、ベースラインでMCyRであった患者がMCyRを維持していた場合を反応例とみなした解析では、7例 (63.6%) がMCyRを試験期間中のいずれかの時点で達成、もしくは維持していた。移行期又は急性転化期への移行が確認された患者はいなかった (追跡期間の中央値は約9ヵ月)。

海外第 I/II 相試験 (B1871006 試験) では、3次治療を受けた慢性期CML患者における24週までの累積MCyR率は26.9%、CCyR率は13.9%であった。ベースラインでMCyRであった患者がMCyRを維持していた場合を反応例とみなした解析では、慢性期CML患者の38.9%はMCyRを試験期間中のいずれかの時点で達成、もしくは維持していた。また、治験期間中に35例がMCyRを達成し、そのうち65.7%がデータカットオフ日までの48~96週MCyRを持続していた。2年時点の無増悪生存率と全生存率は、それぞれ73.2%と82.9%であった (追跡期間の中央値は約28ヵ月)。

慢性期CMLに対する細胞遺伝学的効果(3次治療)

	国内第 I/II 相試験 24週まで n=11*	海外第 I/II 相試験 24週まで n=108
MCyR率	18.2%(2)	26.9%(29)
CCyR率	9.1%(1)	13.9%(15)
PCyR率	9.1%(1)	13.0%(14)
	試験期間全体	試験期間全体
MCyR維持率	63.6%(7)	38.9%(42)

* 慢性期CML10例及び移行期CML1例が含まれる

(例数)

MCyR：CCyRとPCyR両方を含む

CCyR(Ph+分裂中期細胞 <1%)、PCyR(Ph+分裂中期細胞1%~35%)

前治療別でのMCyR率

	国内第 I/II 相試験 n=11*		海外第 I/II 相試験 n=108			
	ダサチニブ/ ニロチニブ 抵抗性 n=3	ダサチニブ/ ニロチニブ 不耐容 n=7	ダサチニブ 抵抗性 n=35	ダサチニブ 不耐容 n=43	ニロチニブ 抵抗性 n=26	ニロチニブ 不耐容又は 4次治療 n=4
24週までの累積MCyR率	(1)	(1)	25.7%(9)	25.6%(11)	26.9%(7)	(2)
CCyR率	(0)	(1)	8.6%(3)	18.6%(8)	11.5%(3)	(1)
PCyR率	(1)	(0)	17.1%(6)	7.0%(3)	15.4%(4)	(1)

* 慢性期CML10例及び移行期CML1例が含まれる

(例数)

4 主な臨床試験成績（2次治療以降）

3 移行期又は急性転化期CML（2次及び3次治療以降）

- 対象：イマチニブ抵抗性又は不耐容、あるいはイマチニブによる1次治療後2次又は3次治療として投与したダサチニブ/ニロチニブに抵抗性/不耐容であった移行期又は急性転化期CML患者
- 方法：ボシュリフ500mgを1日1回経口投与した。
- 臨床成績：

国内第 I / II 相試験 (B1871007試験) では、移行期又は急性転化期CML患者7例中1例が投与開始24週まで血液学的全般寛解 (OHR) を維持又は達成した。また、投与開始後24週までの累積MCyRは7例中3例であった (追跡期間の中央値は約6ヵ月)。

※国内第 I / II 相試験の3次治療に含まれていた移行期の1例は、ベースラインでCCyRであり、24週までにOHRを達成し、24週までCCyRを維持した。

海外第 I / II 相試験 (B1871006試験) では、移行期CML患者69例中38例 (55.1%)、急性転化期CML患者60例中17例 (28.3%) が投与開始48週まで血液学的全般寛解 (OHR) を維持又は達成した。また、試験期間全体における累積MCyR率は、移行期で69例中24例 (34.8%)、急性転化期で54例中16例 (29.6%) であった (追跡期間中央値は移行期で約26ヵ月、急性転化期で約12ヵ月)。

移行期又は急性転化期CMLに対する血液学的及び細胞遺伝学的効果

	国内第 I / II 相試験	海外第 I / II 相試験	
	移行期/急性転化期 24週まで n=7	移行期 48週まで n=69	急性転化期 48週まで n=60
累積OHR率	(1)	55.1%(38)	28.3%(17)
	24週まで n=7	試験期間全体 n=69	試験期間全体 n=54
累積MCyR率	(3)	34.8%(24)	29.6%(16)

OHR：CHR(血液学的完全寛解)、NEL(白血病の証拠なし)、慢性期への回帰及び血液学的軽度寛解を含む (例数)

別添1 投与に際しての注意事項

ボシュリフの使用に際しては、最新の電子添文を熟読の上、投与患者の選択を適切に行い、治療上の必要性を十分検討の上、投与の可否を判断してください。なお、投与開始前にインフォームド・コンセントを取得してください。

対象患者

慢性骨髄性白血病

染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用してください。

 本剤を投与しないでください。

 本剤の投与の可否について判断し、慎重に投与してください。

禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者	
	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
本剤を投与しないでください。禁忌に該当します。		
妊婦又は妊娠している可能性のある女性		
<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	
本剤を投与しないでください。禁忌に該当します。動物試験（ラット、ウサギ）において臨床曝露量と同等以下の曝露量で生存胎児数の減少、催奇形性が認められています。		
特定の背景を有する患者への投与時の確認	心疾患又はその既往歴のある患者	
	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
	心疾患が悪化することがあります。	
	QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者	
	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
	QT間隔延長が起こるおそれがあります。	
	他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の慢性骨髄性白血病患者	
	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
	前治療薬の副作用の内容を確認してから投与してください。本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意してください。前治療薬の投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがあります。	
	B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）	
<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	
本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあります。		
腎機能障害患者		
<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	
中等度又は重度の腎機能障害のある患者に対しては、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意してください。本剤の血中濃度が上昇することがあります。		
肝機能障害患者		
<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	
減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意してください。本剤の血中濃度が上昇することがあります。		
生殖能を有する者		
<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	
妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導してください。		
授乳婦		
<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	
授乳しないことが望ましいです。動物実験（ラット）において、ボスチニブ又はその代謝物が乳汁中に移行することが報告されています。また、動物実験（ラット）において、臨床曝露量の2.5倍以上の曝露量で出生児への影響（授乳早期での全出生児死亡、出産から生後4日までの生存率低下、出生児の体重及び体重増加量の減少、離乳直後の出生児死亡等）が認められています。		
小児等		
<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	
小児等を対象とした臨床試験は実施しておりません。		
高齢者		
<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	
生理機能が低下している可能性があるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。		

■ 参考文献

- 1) 社内資料：500mg又は600mgへの増量による有効性及び安全性(1048試験、AV001試験)
- 2) 社内資料：600mgへの増量による有効性及び安全性(1006試験)
- 3) 社内資料：過量投与時の安全性
- 4) 社内資料：海外第Ⅲ相試験(AV001試験)
- 5) 社内資料：国内第Ⅱ相試験(B1871048試験)
- 6) 社内資料：減量及び休薬の有無別での治療効果
- 7) 社内資料：最終製剤を用いた食事の影響試験
- 8) 社内資料：ランソプラゾールとの薬物相互作用試験
- 9) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
- 10) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験
- 11) 社内資料：慢性肝機能障害患者における試験
- 12) 社内資料：慢性腎機能障害患者における試験
- 13) Cortes, J.E. et al.: Am J Hematol 91(12):1206, 2016 [PMID:27531525]本試験はファイザー株式会社のスポンサーシップのもとに実施された。
- 14) Gambacorti-Passerini, C. et al.: Haematologica 103(8):1298, 2018 [PMID:29773593]本試験はファイザー株式会社のスポンサーシップのもとに実施された。
- 15) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007試験)
- 16) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006試験)
- 17) Redaelli, S. et al.: J Clin Oncol 27(3):469, 2009 [PMID:19075254]
- 18) Gambacorti-Passerini, C. et al.: Am J Hematol 91(1):67, 2016 [PMID:26588811]本試験はファイザー株式会社のスポンサーシップのもとに実施された。
- 19) 社内資料：日本人患者と外国人患者の安全性比較
- 20) 社内資料：病期別の安全性
- 21) 社内資料：適応追加承認時評価資料(CTD2.7.4 臨床的安全性)





ボシュリフ錠 100mg

Bosulif® tablets ポスチニブ水和物錠

劇薬 処方箋医薬品[※] 注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	22600AMX01314
承認年月	2014年9月
薬価基準収載年月	2014年11月
販売開始年月	2014年12月
国際誕生年月	2012年9月
再審査期間	10年(2024年9月満了)

貯法：室温保存 有効期間：4年

販売名	和名：ボシュリフ錠 100mg																		
	洋名：BOSULIF® Tablets																		
一般名	和名：ポスチニブ水和物 洋名：Bosutinib Hydrate																		
<p>1. 警告</p> <p>本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</p>																			
<p>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]</p>																			
<p>3. 組成・性状</p>																			
<p>3.1 組成</p> <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td colspan="3">ボシュリフ錠 100mg</td> </tr> <tr> <td>有効成分</td> <td colspan="3">1錠中 ポスチニブ水和物 103.40mg (ポスチニブとして 100mg)</td> </tr> <tr> <td>添加剤</td> <td colspan="3">結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール[※]、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄</td> </tr> </table> <p>注) 抗酸化剤としてジブチルヒドロキシルトエンを含有</p>		販売名	ボシュリフ錠 100mg			有効成分	1錠中 ポスチニブ水和物 103.40mg (ポスチニブとして 100mg)			添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール [※] 、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄								
販売名	ボシュリフ錠 100mg																		
有効成分	1錠中 ポスチニブ水和物 103.40mg (ポスチニブとして 100mg)																		
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール [※] 、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄																		
<p>3.2 製剤の性状</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">販売名</th> <th colspan="3">外形(mm)</th> <th rowspan="2">識別コード</th> <th rowspan="2">色調等</th> </tr> <tr> <th>上面</th> <th>下面</th> <th>側面</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ボシュリフ錠 100mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="2">100 Pfizer</td> <td rowspan="2">黄色のフィルムコーティング錠</td> </tr> <tr> <td>長径 約10.6mm</td> <td>短径 約5.5mm</td> <td>厚さ 約3.1mm</td> </tr> </tbody> </table>		販売名	外形(mm)			識別コード	色調等	上面	下面	側面	ボシュリフ錠 100mg				100 Pfizer	黄色のフィルムコーティング錠	長径 約10.6mm	短径 約5.5mm	厚さ 約3.1mm
販売名	外形(mm)			識別コード	色調等														
	上面	下面	側面																
ボシュリフ錠 100mg				100 Pfizer	黄色のフィルムコーティング錠														
	長径 約10.6mm	短径 約5.5mm	厚さ 約3.1mm																
<p>4. 効能又は効果</p>																			
慢性骨髄性白血病																			
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p>																			
<p>5.1 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。</p> <p>5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p>																			
<p>6. 用法及び用量</p>																			
<p>通常、成人にはポスチニブとして1日1回500mgを食後経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は400mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。</p>																			
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p>																			
<p>7.1 本剤の用法及び用量は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や前治療歴に応じて選択すること。</p> <p>7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>7.3 重篤な(グレード[※]3以上)副作用がなく、十分な血液学的効果、細胞遺伝学的効果又は分子遺伝学的効果がみられない場合は、100mgずつ1日1回600mgまで本剤を増量することができる。</p> <p>7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。</p>																			
<p>血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好中球数が1,000/mm³未満又は血小板数が50,000/mm³未満</td> <td>好中球数が1,000/mm³以上及び血小板数が50,000/mm³以上に回復するまで休薬する。回復後2週間以内に回復した場合は、回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。2週間以降に回復した場合は、1回量を100mg減量した上で再開する。これらの血球減少症が再発した場合、回復後1回量を100mg減量した上で再開する。</td> </tr> </tbody> </table>		副作用	処置	好中球数が1,000/mm ³ 未満又は血小板数が50,000/mm ³ 未満	好中球数が1,000/mm ³ 以上及び血小板数が50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後2週間以内に回復した場合は、回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。2週間以降に回復した場合は、1回量を100mg減量した上で再開する。これらの血球減少症が再発した場合、回復後1回量を100mg減量した上で再開する。														
副作用	処置																		
好中球数が1,000/mm ³ 未満又は血小板数が50,000/mm ³ 未満	好中球数が1,000/mm ³ 以上及び血小板数が50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後2週間以内に回復した場合は、回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。2週間以降に回復した場合は、1回量を100mg減量した上で再開する。これらの血球減少症が再発した場合、回復後1回量を100mg減量した上で再開する。																		
<p>非血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝トランスアミナーゼが施設正常値上限5倍超</td> <td>施設正常値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1日1回400mgで投与を再開する。休薬後4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>肝トランスアミナーゼが施設正常値上限3倍以上、ビリルビン値が施設正常値上限2倍超及びALPが施設正常値上限2倍未満</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>グレード[※]3又は4の下痢</td> <td>グレード[※]1以下に回復するまで休薬する。回復後は、1日1回400mgで投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td>上記以外の非血液系中等度又は重度の副作用</td> <td>回復するまで休薬する。回復後は、1回量を100mg減量した上で投与を再開する。必要に応じて開始用量へ増量する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) グレードはNCI-CTCAE ver4.0による。</p>		副作用	処置	肝トランスアミナーゼが施設正常値上限5倍超	施設正常値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1日1回400mgで投与を再開する。休薬後4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。	肝トランスアミナーゼが施設正常値上限3倍以上、ビリルビン値が施設正常値上限2倍超及びALPが施設正常値上限2倍未満	投与を中止する。	グレード [※] 3又は4の下痢	グレード [※] 1以下に回復するまで休薬する。回復後は、1日1回400mgで投与を再開する。	上記以外の非血液系中等度又は重度の副作用	回復するまで休薬する。回復後は、1回量を100mg減量した上で投与を再開する。必要に応じて開始用量へ増量する。								
副作用	処置																		
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限5倍超	施設正常値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1日1回400mgで投与を再開する。休薬後4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。																		
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限3倍以上、ビリルビン値が施設正常値上限2倍超及びALPが施設正常値上限2倍未満	投与を中止する。																		
グレード [※] 3又は4の下痢	グレード [※] 1以下に回復するまで休薬する。回復後は、1日1回400mgで投与を再開する。																		
上記以外の非血液系中等度又は重度の副作用	回復するまで休薬する。回復後は、1回量を100mg減量した上で投与を再開する。必要に応じて開始用量へ増量する。																		
<p>8. 重要な基本的注意</p>																			
<p>8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始後、最初の2か月間は2週間毎、3か月目は1回、また、患者の状態に応じて肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1参照]</p> <p>8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に(投与開始後最初の1か月間は1週間毎、その後は1か月毎)、また、患者の状態に応じて血液検査(血球数算定等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]</p> <p>8.3 体液貯留があらわれることがあるので、本剤投与中は体重を定期的に測定する等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]</p> <p>8.4 経時的に腎機能が低下することがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11参照]</p> <p>8.5 心障害があらわれることがあるので、心電図検査や心機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]</p> <p>8.6 感染症、出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施する等、観察を十分に行うこと。[11.1.7、11.1.8参照]</p> <p>8.7 Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与前に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]</p> <p>8.8 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[11.1.13参照]</p> <p>8.9 浮動性めまい、疲労、視力障害等があらわれることがあるので、このような場合には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意させること。</p>																			
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p>																			
<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者 心疾患が悪化することがある。</p> <p>9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 QT間隔延長が起こるおそれがある。</p> <p>9.1.3 他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の慢性骨髄性白血病患者 前治療薬の副作用の内容を確認してから投与すること。本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。前治療薬の投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがある。</p> <p>9.1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBe抗体又はHBs抗体陽性) 本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.7参照]</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 中等度又は重度の腎機能障害のある患者 減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.1参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者 減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.2参照]</p> <p>9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物試験(ラット、ウサギ)において臨床曝露量と同等以下の曝露量で生存胎児数の減少、催奇形性等が認められた。[2.2、9.4参照]</p> <p>9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)において、ポスチニブ又はその代謝物が乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験(ラット)において、臨床曝露量の2.5倍以上の曝露量で出生児への影響(授乳早期での全出生児死亡、出産から生後4日までの生存率低下、出生児の体重及び体重増加量の減少、離乳直後の出生児死亡等)が認められた。</p> <p>9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。</p>																			

10. 相互作用			11.2 その他の副作用																																																														
本剤は主にCYP3A4で代謝される。[16.4参照] 10.2 併用注意(併用に注意すること)			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹(25.5%)、 そう痒症(7.0%)</td> <td>丘疹、皮膚乾燥、ざ瘡、 紅斑、脱毛症、蕁麻疹、 皮膚病変</td> <td>湿疹、光線過敏性反応、皮膚色素 過剰、脂漏性皮膚炎、皮膚炎、皮膚 剥脱、薬疹、剥脱性発疹、皮脂欠乏 性湿疹、皮膚色素減少、色素沈着 障害、白斑、過角化、手足皸症候群、 全身紅斑、爪破壊</td> </tr> <tr> <td>精神 神経系</td> <td>頭痛(8.7%)</td> <td>浮動性めまい、味覚異常、 不眠症</td> <td>錯覚、傾眠、嗜眠、記憶障害、末 梢性ニューロパチー、不安、末梢性 感覚ニューロパチー、可逆性後白質 脳症候群、肋間神経痛</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>浮腫、高血圧</td> <td>末梢冷感</td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td>呼吸器感染、毛包炎</td> <td>気管支炎、感染、帯状疱疹、膀胱炎、 百日咳、癩風</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td></td> <td>眼部腫脹</td> <td>眼乾燥、回転性めまい、結膜炎、結 膜充血、メニエール病、視神経乳頭 浮腫、耳鳴、難聴、網膜色素沈着</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>呼吸困難、咳嗽</td> <td>口腔咽頭痛、発声障害、呼吸不全、 鼻閉、鼻漏</td> </tr> <tr> <td>心血管系</td> <td></td> <td></td> <td>心膜炎、心拡大、心室性期外収縮、 僧帽弁閉鎖不全症</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>リンパ球減少</td> <td>好酸球増加症、フィブリノゲン増加、 発熱性好中球減少症、プロトロンピ ン時間延長、白血球増加、INR減少、 INR増加、プロトロンピン時間短縮</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢(77.1%)、 悪心(37.3%)、 嘔吐(28.0%)、 腹痛(22.8%)</td> <td>便秘、消化不良、腹部膨 満、腹部不快感、鼓腸、 胃炎、口内炎</td> <td>消化器痛、食道炎、口内乾燥、肛門 周囲痛、歯痛、歯肉炎、口唇炎、歯 周炎、裂肛、口腔内白斑症、消化管 びらん、舌炎、便潜血</td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td>食欲減退 (9.6%)</td> <td>低リン酸血症、カリウム減 少、カルシウム減少</td> <td>脱水、アルブミン減少、高カリウム 血症、ナトリウム減少、マグネシウ ム減少、ナトリウム増加、高血糖、 高脂血症、カルシウム増加、クロロ ール減少、総蛋白減少、アルブミン増 加、コリンエステラーゼ減少、抗利 尿ホルモン不適合分泌</td> </tr> <tr> <td>臓腑</td> <td>リパーゼ増加 (8.5%)</td> <td>アミラーゼ増加</td> <td>アミラーゼ減少</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>クレアチニン増加、尿酸 増加</td> <td>腎機能障害、BUN増加、尿中蛋白 陽性、尿中糖陽性、尿比重異常</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td></td> <td>関節痛、筋肉痛、クレアチ ンホスホキナーゼ増加、 四肢痛、骨痛、筋痙縮、 背部痛、筋骨格痛</td> <td>筋力低下、クレアチンホスホキナー ゼ減少、骨壊死、変形性関節症</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労(13.4%)、 発熱(6.2%)、 無力症(5.3%)</td> <td>体重減少、胸痛、疼痛、 インフルエンザ、悪寒、 LDH増加、挫傷、顔面 浮腫</td> <td>血尿、薬物過敏症、粘膜の炎症、 感覚消失、体重増加、多汗症、 鼻出血、結膜出血、寝汗、喀血、 関節リウマチ、胸膜炎、耳新生物、 皮下出血、膀胱癌</td> </tr> </tbody> </table>				5%以上	1~5%未満	1%未満	皮膚	発疹(25.5%)、 そう痒症(7.0%)	丘疹、皮膚乾燥、ざ瘡、 紅斑、脱毛症、蕁麻疹、 皮膚病変	湿疹、光線過敏性反応、皮膚色素 過剰、脂漏性皮膚炎、皮膚炎、皮膚 剥脱、薬疹、剥脱性発疹、皮脂欠乏 性湿疹、皮膚色素減少、色素沈着 障害、白斑、過角化、手足皸症候群、 全身紅斑、爪破壊	精神 神経系	頭痛(8.7%)	浮動性めまい、味覚異常、 不眠症	錯覚、傾眠、嗜眠、記憶障害、末 梢性ニューロパチー、不安、末梢性 感覚ニューロパチー、可逆性後白質 脳症候群、肋間神経痛	循環器		浮腫、高血圧	末梢冷感	感染症		呼吸器感染、毛包炎	気管支炎、感染、帯状疱疹、膀胱炎、 百日咳、癩風	感覚器		眼部腫脹	眼乾燥、回転性めまい、結膜炎、結 膜充血、メニエール病、視神経乳頭 浮腫、耳鳴、難聴、網膜色素沈着	呼吸器		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、発声障害、呼吸不全、 鼻閉、鼻漏	心血管系			心膜炎、心拡大、心室性期外収縮、 僧帽弁閉鎖不全症	血液		リンパ球減少	好酸球増加症、フィブリノゲン増加、 発熱性好中球減少症、プロトロンピ ン時間延長、白血球増加、INR減少、 INR増加、プロトロンピン時間短縮	消化器	下痢(77.1%)、 悪心(37.3%)、 嘔吐(28.0%)、 腹痛(22.8%)	便秘、消化不良、腹部膨 満、腹部不快感、鼓腸、 胃炎、口内炎	消化器痛、食道炎、口内乾燥、肛門 周囲痛、歯痛、歯肉炎、口唇炎、歯 周炎、裂肛、口腔内白斑症、消化管 びらん、舌炎、便潜血	代謝	食欲減退 (9.6%)	低リン酸血症、カリウム減 少、カルシウム減少	脱水、アルブミン減少、高カリウム 血症、ナトリウム減少、マグネシウ ム減少、ナトリウム増加、高血糖、 高脂血症、カルシウム増加、クロロ ール減少、総蛋白減少、アルブミン増 加、コリンエステラーゼ減少、抗利 尿ホルモン不適合分泌	臓腑	リパーゼ増加 (8.5%)	アミラーゼ増加	アミラーゼ減少	腎臓		クレアチニン増加、尿酸 増加	腎機能障害、BUN増加、尿中蛋白 陽性、尿中糖陽性、尿比重異常	筋骨格系		関節痛、筋肉痛、クレアチ ンホスホキナーゼ増加、 四肢痛、骨痛、筋痙縮、 背部痛、筋骨格痛	筋力低下、クレアチンホスホキナー ゼ減少、骨壊死、変形性関節症	その他	疲労(13.4%)、 発熱(6.2%)、 無力症(5.3%)	体重減少、胸痛、疼痛、 インフルエンザ、悪寒、 LDH増加、挫傷、顔面 浮腫	血尿、薬物過敏症、粘膜の炎症、 感覚消失、体重増加、多汗症、 鼻出血、結膜出血、寝汗、喀血、 関節リウマチ、胸膜炎、耳新生物、 皮下出血、膀胱癌
	5%以上	1~5%未満	1%未満																																																														
皮膚	発疹(25.5%)、 そう痒症(7.0%)	丘疹、皮膚乾燥、ざ瘡、 紅斑、脱毛症、蕁麻疹、 皮膚病変	湿疹、光線過敏性反応、皮膚色素 過剰、脂漏性皮膚炎、皮膚炎、皮膚 剥脱、薬疹、剥脱性発疹、皮脂欠乏 性湿疹、皮膚色素減少、色素沈着 障害、白斑、過角化、手足皸症候群、 全身紅斑、爪破壊																																																														
精神 神経系	頭痛(8.7%)	浮動性めまい、味覚異常、 不眠症	錯覚、傾眠、嗜眠、記憶障害、末 梢性ニューロパチー、不安、末梢性 感覚ニューロパチー、可逆性後白質 脳症候群、肋間神経痛																																																														
循環器		浮腫、高血圧	末梢冷感																																																														
感染症		呼吸器感染、毛包炎	気管支炎、感染、帯状疱疹、膀胱炎、 百日咳、癩風																																																														
感覚器		眼部腫脹	眼乾燥、回転性めまい、結膜炎、結 膜充血、メニエール病、視神経乳頭 浮腫、耳鳴、難聴、網膜色素沈着																																																														
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、発声障害、呼吸不全、 鼻閉、鼻漏																																																														
心血管系			心膜炎、心拡大、心室性期外収縮、 僧帽弁閉鎖不全症																																																														
血液		リンパ球減少	好酸球増加症、フィブリノゲン増加、 発熱性好中球減少症、プロトロンピ ン時間延長、白血球増加、INR減少、 INR増加、プロトロンピン時間短縮																																																														
消化器	下痢(77.1%)、 悪心(37.3%)、 嘔吐(28.0%)、 腹痛(22.8%)	便秘、消化不良、腹部膨 満、腹部不快感、鼓腸、 胃炎、口内炎	消化器痛、食道炎、口内乾燥、肛門 周囲痛、歯痛、歯肉炎、口唇炎、歯 周炎、裂肛、口腔内白斑症、消化管 びらん、舌炎、便潜血																																																														
代謝	食欲減退 (9.6%)	低リン酸血症、カリウム減 少、カルシウム減少	脱水、アルブミン減少、高カリウム 血症、ナトリウム減少、マグネシウ ム減少、ナトリウム増加、高血糖、 高脂血症、カルシウム増加、クロロ ール減少、総蛋白減少、アルブミン増 加、コリンエステラーゼ減少、抗利 尿ホルモン不適合分泌																																																														
臓腑	リパーゼ増加 (8.5%)	アミラーゼ増加	アミラーゼ減少																																																														
腎臓		クレアチニン増加、尿酸 増加	腎機能障害、BUN増加、尿中蛋白 陽性、尿中糖陽性、尿比重異常																																																														
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、クレアチ ンホスホキナーゼ増加、 四肢痛、骨痛、筋痙縮、 背部痛、筋骨格痛	筋力低下、クレアチンホスホキナー ゼ減少、骨壊死、変形性関節症																																																														
その他	疲労(13.4%)、 発熱(6.2%)、 無力症(5.3%)	体重減少、胸痛、疼痛、 インフルエンザ、悪寒、 LDH増加、挫傷、顔面 浮腫	血尿、薬物過敏症、粘膜の炎症、 感覚消失、体重増加、多汗症、 鼻出血、結膜出血、寝汗、喀血、 関節リウマチ、胸膜炎、耳新生物、 皮下出血、膀胱癌																																																														
11. 副作用			14. 適用上の注意																																																														
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止 するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 肝炎(0.5%)、肝機能障害(32.2%) 肝炎、AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害等があらわれることがある。 [8.1参照] 11.1.2 重度の下痢(8.4%[※]) 11.1.3 骨髄抑制(43.2%) 血小板減少(33.9%)、貧血(17.1%)、白血球減少(8.8%)、好中球減少(15.2%)、顆粒球減少 (0.2%)等があらわれることがある。[8.2参照] 11.1.4 体液貯留(5.0%) 心嚢液貯留(1.6%)、胸水(4.1%)、肺水腫(0.1%)、末梢性浮腫(頻度不明)等があらわれることが ある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与 する等、適切な処置を行うこと。[8.3参照] 11.1.5 ショック、アナフィラキシー(頻度不明) アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがある。 * 11.1.6 心障害(2.3%) QT間隔延長(0.5%)、心房細動(0.3%)、不整脈(0.1%)、心不全(0.3%)、狭心症(0.3%)、心筋 梗塞(0.1%)等があらわれることがある。[8.5参照] 11.1.7 感染症(9.7%) 鼻咽頭炎(2.1%)、胃腸炎(1.4%)、肺炎(1.0%)、尿路感染(0.5%)、敗血症(0.2%)等の感染症 があらわれることがある。[8.6参照] 11.1.8 出血(2.7%) 脳出血(頻度不明)、胃腸出血(0.1%)、腔出血(頻度不明)、眼出血(0.1%)、口腔内出血(0.5%) 等があらわれることがある。[8.6参照] 11.1.9 肺炎(0.4%) 11.1.10 間質性肺疾患(0.1%) 11.1.11 腎不全(0.3%) [8.4参照] 11.1.12 肺高血圧症(0.2%) 異常が認められた場合には投与を中止するとともに、他の病因(胸水、肺水腫等)との鑑別診断を実 施した上で、適切な処置を行うこと。 11.1.13 腫瘍崩壊症候群(0.3%) 異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、 透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照] 11.1.14 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜 眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑(0.4%) 注)グレード3以上の副作用			14.1 薬剤交付時の注意 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発すること がある。																																																														
21. 承認条件			22. 包装																																																														
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。			50錠[10錠(PTP)×5]																																																														

*2024年12月改訂(第2版)

- 詳細は電子化された添付文書をご参照ください。
- 警告・禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご注意ください。

監修者

■ 総監修

秋田大学大学院医学系研究科 血液・腎臓・膠原病内科学講座 教授

高橋 直人 先生

■ 監修（50音順）

佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科 教授

木村 晋也 先生

近畿大学医学部 血液・膠原病内科 主任教授

松村 到 先生



製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び製品の問い合わせ先：
Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467
<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見：
0120-407-947
<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

