スプリセル錠 20mg，同 50mg
（ダサチニブ水和物）
に関する資料

ブリストル･マイヤーズ株式会社

CTD 第 1 部

1.4　特許状況

ブリストル・マイヤーズ株式会社

1 特許状況

[redacted]

CTD 第 1 部

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ブリストル・マイヤーズ株式会社

用語及び略語一覧

ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCR-ABL	a protein tyrosine kinase	チロシンキナーゼ蛋白の一種
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
CYP	cytochrome P	チトクローム P450
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
hERG	human ether-a-go-go related gene	IKr のサブユニット分子をコードする遺伝子
JALSG	Japan Adult Leukemia Study Group	日本成人白血病研究グループ
PDGF	platelet derived growth factor	血小板由来増殖因子
Ph+	Philadelphia chromosome positive	フィラデルフィア染色体陽性
QT	Q to T wave interval	心電図の Q 波から T 波までの間隔
SCID	severe combined immunodeficiency	重症複合型免疫不全

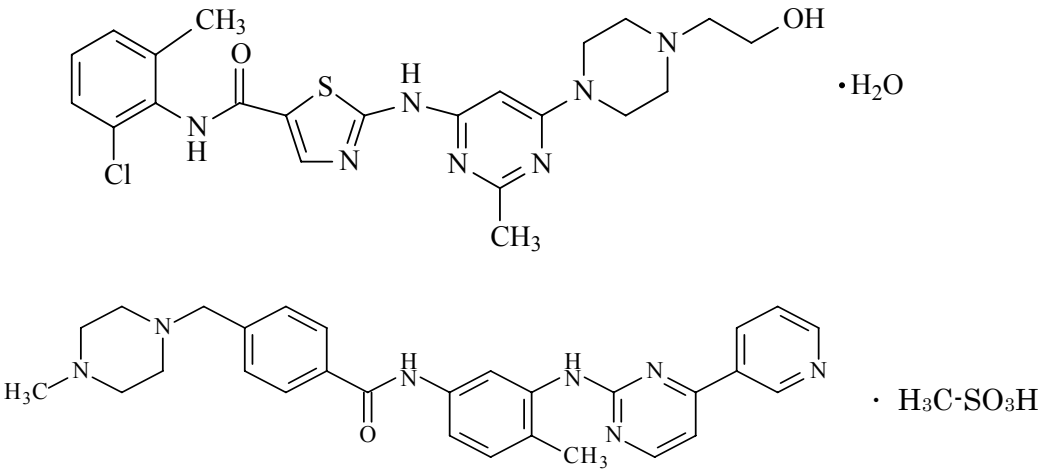
1　起原又は発見の経緯

慢性骨髄性白血病（CML）及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）は、いずれも 9 番染色体と 22 番染色体の相互転座の結果生じるフィラデルフィア染色体（Ph 染色体）の出現を特徴とする比較的稀な造血器悪性腫瘍である [1)]。この相互転座によって形成される融合遺伝子 BCR-ABL が CML 及び Ph+ALL の病態形成に中心的な役割を果たしている。造血幹細胞に t(9;22)相互転座が起こった結果産生される BCR-ABL 融合蛋白は、恒常的に活性化したチロシンキナーゼ作用を有しており、無制限な白血病細胞の増殖をもたらす。CML 及び Ph+ALL に対しては BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害薬が有効であることが明らかとなっている。

ダサチニブ水和物（以下ダサチニブと略す）は、米国ブリストル・マイヤーズ　スクイブ社によって、免疫抑制作用を有する物質を検索する中から発見された。本薬は広範なスペクトラムの発癌性チロシンキナーゼに対し強力な阻害活性を有することから、抗悪性腫瘍薬としての開発が行われてきた。本薬は 5 種類の重要な発癌性チロシンキナーゼ／キナーゼファミリー（BCR-ABL、SRC ファミリーキナーゼ、c-KIT、EPHA2 受容体及び PDGFβ 受容体）に対して強力な ATP 競合的阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害薬である。

ダサチニブは、化学名　N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-({6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イル}アミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド 一水和物　である。本薬は下記の構造式で示されるアミノチアゾールの経口チロシンキナーゼ阻害薬であり、BCR-ABL 阻害作用を有し CML 及び Ph+ALL の治療に用いられるメシル酸イマチニブ（以下イマチニブと略す）とは全く異なる構造を有する。

図 1-1:　　ダサチニブ水和物（上）とメシル酸イマチニブ（下）の構造式



ダサチニブはイマチニブと比較し、BCR-ABL 依存性細胞の増殖に対する阻害活性が 300～655 倍高いことから、イマチニブ耐性の克服が可能な CML 及び Ph+ALL に対する有効な治療薬として開発が進められてきた。

CML は慢性期から移行期、急性期へと進行する造血器悪性腫瘍であり、CML のほぼ全例が Ph 染色体を有している。慢性期では症状が軽度にとどまるが、通常数年の経過で移行期を経て、血液及び骨髄中に幼若な芽球が増加した急性期へ進展する。急性期は出血、感染症、貧血など重篤な症状を呈する致死的な病態である。急性リンパ性白血病（ALL）もまた芽球の増加のため出血、感染症、貧血などの重篤な症状を呈する致死的な造血器悪性腫瘍である。成人の ALL の約 20%が Ph 染色体陽性とされ、Ph+ALL は多剤併用化学療法によっても長期生存は望めず予後は極めて不良である。

本邦における CML の年間発生率は、欧米と同様、10 万人あたり約 1 人とされ、総患者数は約 5,000 人と推定されている [2)]。イマチニブにより CML の治療成績は向上したが、CML 患者は生涯にわたり治療を継続する必要があるため、患者数の全体は増加傾向にあるものと推測される。海外で実施中の慢性期 CML に対するイマチニブの臨床試験（IRIS 試験）において、5 年間に効果不十分又は不耐容のため他の治療群にクロスオーバーされた被験者は約 3%であった [3)]。メシル酸イマチニブに抵抗性又は不耐容の CML 患者は本邦においては 150 人程度と推定される。一方、本邦における 2000 年のリンパ性白血病の死亡数は 1,938 人と報告されている [4)]。日本成人白血病研究グループ（Japan adult leukemia study group; JALSG）による ALL93 研究においては、初診時に染色体検査を行った成人 ALL 患者（N=229）の 22%が Ph 染色体陽性であった [5)]。

BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブは CML の治療の第一選択薬であり、最近 Ph+ALL に対しても承認を得ている [6)]。イマチニブは慢性期 CML に対しては高い有効性を示すが、移行期及び急性期 CML 並びに Ph+ALL に対する有効性は低く、一時的な寛解が一部の患者で得られるのみである。更にイマチニブに抵抗性、又はイマチニブの副作用のため治療を継続できない不耐容となった CML 及び Ph+ALL の患者に対しては有効性の高い代替治療はなく、適切な治療法が確立されていないのが現状である。このように、イマチニブを含む既存の治療に抵抗性又は不耐容の CML 及び Ph+ALL は予後が極めて悪く致死的な疾患であることより臨床上重大な問題となっており、これらの患者に対する新たな治療薬の開発が待たれている。

2　開発の経緯

2.1　海外における開発の経緯

ブリストル･マイヤーズ　スクイブ社(米国)は 1998 年よりダサチニブの非臨床試験を開始し、その結果イマチニブ抵抗性の CML 及び Ph+ALL に対する抗腫瘍活性が *in vitro* 及び *in vivo* 試験で裏付けられた。これらの非臨床試験成績を踏まえブリストル･マイヤーズ　スクイブ社は 2003 年 11 月に本薬の臨床第 I 相試験を開始した。以来、本薬は治験として 2,800 名以上、市販後に 500 名以上のイマチニブに対し治療抵抗性又は不耐容の CML 及び Ph+ALL 患者、更に固形癌患者に投与されている。

米国においてブリストル･マイヤーズ　スクイブ社は 2005 年 12 月に米国食品医薬品局（FDA）に承認申請を行い、イマチニブを含む既存の治療に抵抗性又は不耐容の CML 及び既存の治療に抵抗性又は不耐容の Ph+ALL を適応症として 2006 年 6 月 28 日に承認取得し、本薬は同年 7 月より市販されている。欧州では希少疾病用医薬品として指定され、2006 年 11 月 20 日に承認を得ており、2007 年 7 月 31 日現在、世界 40 ヵ国において承認取得している。本薬は米国、欧州において 2007 年 5 月 11 日に慢性期 CML に対する用法･用量の一部変更申請を行っており、欧州では 2007 年 8 月 22 日、米国では優先審査により 2007 年 11 月 8 日に承認されている。また、移行期・急性期 CML 及び Ph+ALL についても 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与による比較試験（Study CA180-035）を実施しており、その中間成績において用法・用量を変更するための十分な結論が得られていなかったが、2 年間投与による最終成績によって、米国においては 2008 年 7 月 31 日用法･用量の一部変更申請を行っている。なお、欧米で用いた臨床データパッケージは表 2-1 に示すとおりである。

表 2-1:　欧米における臨床データパッケージ

	米国	欧州
初回申請	臨床第 I 相試験(CA180-002)中間成績 慢性期、移行期及び急性期 CML 並びに Ph+ALL 慢性期 CML に対する投与量としては、50、70 及び 90 mg BID など。 臨床第 II 相試験、中間成績 (CA180-013, 017)慢性期 CML (CA180-005, CA180-006, CA180-015)移行期、骨髄芽球性急性期、リンパ芽球性急性期 CML 又は Ph+ALL 70 mg BID	
慢性期 CML に対する用法・用量の変更申請	臨床第 III 相試験（CA180-034）中間成績 慢性期 CML 100 mg QD、140 mg QD、50 mg BID、70 mg BID	臨床第 III 相試験（CA180-034）中間成績 慢性期 CML 100 mg QD、140 mg QD、50 mg BID、70 mg BID 臨床第 III 相試験（CA180-035）中間成績 移行期、急性期 CML 及び Ph+ALL 140 mg QD、70 mg BID

CML の初回治療に関しては、3 試験（Study CA180-056、CA180-040 及び SWOG0325）が実施

中である。これら 3 試験では、ダサチニブ 1 回 100 mg の 1 日 1 回投与とイマチニブ 1 回 400 mg の 1 日 1 回投与を比較している。この用法・用量の設定は、海外臨床第 III 相至適用法用量検討試験（Study CA180-034）（100 mg QD、140 mg QD、50 mg BID 及び 70 mg BID の 4 用法･用量の比較）の中間成績において、血液学的完全寛解、細胞遺伝学的 major 寛解、細胞遺伝学的完全寛解において、これら 4 つの用法･用量に差は見られず、血小板減少症、体液貯留、休薬、減量の発生率では、100 mg QD 群で、70 mg BID 群よりも低かったことに基づいている。米国 BMS 社は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に FDA と臨床第 II 相試験終了後の会議を行い､未治療例での試験について話し合った。FDA は Study CA180-056 により細胞遺伝学的完全寛解を主要評価項目とすることで、早期に承認することに合意した。FDA は、長期投与時の観察に加え、細胞遺伝学的完全寛解の持続期間を副次的評価項目に加えることを推奨し、それに従い、治験実施計画書を最終化した。また、FDA は分子生物学的寛解を副次的評価項目とすることを了承したが、その方法に関しては、あらかじめ治験実施計画書に記載することとした。

小児の CML 及び Ph+ALL の治療は、イマチニブと同様に、成人のガイドラインに準ずるものと考えているが、小児への使用については、成人での使用と別の効能･効果と考え、小児の CML 及び Ph+ALL の治療におけるダサチニブの位置づけについて検討するための試験を海外において実施している。

2.1.1　品質に関する試験

2.1.1.1　構造決定、物性、規格及び試験方法

構造決定、物性、規格及び試験方法については、化学構造の確認、各種物性の解明を行い、原薬及び製剤（錠剤）の規格及び試験方法を設定した。

2.1.1.2　安定性試験

安定性試験は、20[redacted]年より原薬及び錠剤の長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を海外で実施した。得られた試験成績に基づき、原薬のリテスト期間を 3 年と設定した。また、製剤については長期保存試験が継続中であり、これまでに得られた試験成績に基づき、本邦で採用した包装形態であるポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンを用いたブリスター包装での有効期間を 3 年間とした。

2.1.2　非臨床試験

2.1.2.1　薬効を裏付ける試験

本薬の薬効を裏付ける *in vitro* 及び *in vivo* 試験は 19[redacted]年より開始され、すべての試験が海外において実施された。*In vitro* においてダサチニブの各種蛋白チロシンキナーゼに対する阻害プロファイルが検討され、その結果本薬は BCR-ABL、SRC ファミリーキナーゼ、c-KIT、EPHA2 受容体及び PDGFβ 受容体の 5 種類のキナーゼ／キナーゼファミリーを強力に阻害することが明らかとなった。引き続いて、本薬の細胞アッセイ系における BCR-ABL 依存性白血病細胞に対する作

用が検討され、強力な殺細胞作用が明らかにされた。また、X線結晶解析及び分子モデリングの結果、ダサチニブは BCR-ABL キナーゼドメインの活性型（開放型）立体構造のみならず不活性型（閉鎖型）立体構造にも結合することが推察されたのに対し、イマチニブは不活性型にのみ結合することが示された。非臨床及び臨床由来の多数の様々なイマチニブ耐性 CML 細胞株を用いたモデルにおいてダサチニブの抗腫瘍効果が検討され、本薬が BCR-ABL の過剰発現、BCR-ABL キナーゼドメインの変異、SRC ファミリーキナーゼ（FYN, LYN, HCK）などの代替情報伝達経路の活性化及び多剤耐性遺伝子の過剰発現が原因となるイマチニブ耐性株にも有効であることが確認された。

2.1.2.2　安全性薬理試験

本薬の安全性薬理試験は国内臨床試験開始前に海外において実施された。QT 延長に関する *in vitro* の評価試験系である hERG 電流及び心筋 Purkinje 線維の活動電位持続時間に及ぼす影響を検討した結果、ダサチニブは臨床推奨用量における曝露量に比して高濃度ではあったが hERG 電流を用量依存的に阻害し、また活動電位持続時間を延長させた。

2.1.2.3　毒性試験

ダサチニブの毒性試験は 20[redacted]年[redacted]月より開始され、すべての試験が海外で実施された。単回投与毒性試験はラット及びサルを用いて実施され、概略の致死量はラットで 100 mg/kg、サルで 25 mg/kg と 45 mg/kg の間であった。サルの単回投与試験で皮下出血が観察されたことから、血小板機能への影響に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。その結果、本薬は血小板凝集を抑制し、ラット皮膚からの出血時間を延長させたが、自然出血を誘発しないことが示された。反復投与毒性試験では、探索毒性試験で投与スケジュールの影響等について検討した後、ラットでは 1 ヵ月間及び 6 ヵ月間、サルでは 1 ヵ月間及び 9 ヵ月間の経口投与試験が実施された。サルの 9 ヵ月間投与試験で脳ニューロンの壊死並びに脳及び脊髄ニューロンの色素沈着が観察されたことから、2 週間投与追加検討試験を実施し再現性について検討した。その結果、ニューロンの所見と本薬投与との関連はないことが示された。なお、イヌを用いた反復投与探索毒性試験を実施したが、重篤な消化器毒性が発現したことから、イヌは反復投与毒性試験に用いる動物種としては不適切であると判断した。遺伝毒性試験では、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる *in vitro* 試験で染色体異常誘発性が認められたが、細菌を用いる復帰突然変異試験及びラット小核試験の結果はいずれも陰性であった。生殖発生毒性試験として、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験を実施した結果、本薬はラット及びウサギにおいて母動物に毒性を発現しない投与量で胎児異常を誘発した。免疫毒性試験及び *in vitro* 光毒性試験の結果はいずれも陽性であったが、*in vivo* 光毒性試験の結果は陰性であった。以上のように、毒性試験によりダサチニブの安全性について評価した結果、本薬の臨床使用に特段の問題はないと判断した。

2.1.2.4　薬物動態試験

各動物種を用いた薬物動態試験は20[redacted]年に開始され、すべての試験が海外において実施された。本薬は、マウス、ラット、イヌ及びサルに経口投与後、速やかに吸収され、単回経口投与後の生物学的利用率は14～34%であった。ダサチニブのマウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血清に対する蛋白結合率は高かった。また、マウス、ラット、イヌ及びサルで、ダサチニブは血管外に広く分布した。ヒトにおけるダサチニブの代謝経路はラットやサルと質的に類似しており、多くの種類の代謝物が同定されたが、血漿中に最も多く存在したものは未変化体であった。様々な動物種及びヒトの肝ミクロソーム並びに肝細胞を用いた *in vitro* 試験から得られた代謝プロファイルは、*in vivo* 試験で得られた代謝プロファイルと矛盾しないものであった。ヒトにおけるダサチニブの代謝クリアランスに大きく寄与する主要な代謝酵素は CYP3A4 であり、ダサチニブはCYP3A4 の基質でかつ阻害作用を示したが、CYP 酵素の誘導作用は示さなかった。ダサチニブとその代謝物の主要な消失経路は糞便への排泄であるが、大部分が代謝物であった。

2.2　本邦における開発の経緯

本邦では海外第 I 相試験（Study CA180-002）の中間成績をもって、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と対面助言を実施した上でダサチニブの臨床試験を開始した [7)]。本邦では、2005 年 7 月より開始した臨床第 I/II 相試験（Study CA180-031）が 20[redacted]年[redacted]月に終了し、現在、有効性が認められた被験者に継続投与試験（Study CA180-036）を実施中である。また、海外において慢性期CMLに対するダサチニブの至適用法･用量を探索した臨床第III相試験（Study CA180-034）において、安全性は 1 日用量が 140 mg よりも 100 mg で、また投与法が 1 日 2 回投与よりも 1 回投与でより高い傾向が認められ、有効性はいずれの用量･用法においても同等であった。この結果を踏まえ、本邦では 20[redacted]年[redacted]月に慢性期 CML を対象とした本薬 1 日 100 mg 1 日 1 回又は 2 回投与による臨床第 II 相試験（Study CA180-138）を開始している。なお、本邦においても本薬は 2007 年 3 月 23 日に希少疾病用医薬品に指定されている [8)]。

2.2.1　臨床試験

2.2.1.1　国内臨床第 I/II 相試験（Study CA180-031）

本試験は第 I 相期では慢性期 CML を対象とし、第 II 相期では慢性期、移行期、急性期 CML、及び Ph+ALL を対象とした。第 I 相期では DLT 評価期間を 28 日間とし、イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期 CML に対して本薬を 50 mg、70 mg 及び 90 mg 1 日 2 回投与の用量範囲で投与したが、最大耐量には達しなかった。第 II 相期では用法･用量を 70 mg 1 日 2 回とし、イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期 CML、移行期 CML、急性期 CML 及び前治療に抵抗性又は不耐容の Ph+ALL に対して投与を行った。慢性期 CML では観察期間を 24 週間、移行期・急性期 CML 及び Ph+ALL では観察期間を 12 週間とした。

ダサチニブはイマチニブ抵抗性及び不耐容の全ての病期の CML 患者及び Ph+ALL 患者で血液学的及び細胞遺伝学的効果を示した。慢性 CML に対しては主として細胞遺伝学的効果で有効性

を判定し、細胞遺伝学的 major 寛解は第 I 相期が 50%、第 II 相期が 58%であった。移行期、急性期 CML 及び Ph+ALL に対しては主として血液学的効果で有効性を判定し、血液学的 major 寛解は移行期・急性期 CML が 64%、Ph+ALL が 69%であった。

本薬の有害事象については、ほとんどの被験者に本薬と因果関係の否定できない有害事象が認められ、血液毒性が高い頻度で認められた。CML 及び Ph+ALL に対するすべての本薬投与群で高頻度に Grade 3 又は 4 の血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症及び貧血が認められた。大部分の被験者は投与の継続が可能であったが、血液毒性はダサチニブの減量や投与中断理由として最も多いものであった。これら血液毒性を発現した被験者では大部分が本薬の投与中断又は減量によって比較的速やかに回復した。血液毒性は多くみられたが、原疾患である白血病自体に起因する血球減少が発現し得ること及び前治療の影響のため血球減少が発現し得ることより、臨床試験でみられた血液毒性は本薬に関連しないものも多く含まれると考えられる。非血液毒性においては忍容性に大きな問題は認められなかった。主な有害事象は下痢並びに浮腫及び胸水等の体液貯留であった。海外臨床試験においては主な臨床的に重要な有害事象は下痢、体液貯留、出血及び感染であり、本試験におけるダサチニブの安全性プロファイルと類似していた。

本試験においてダサチニブは T315I 変異を除くイマチニブ抵抗性の BCR-ABL 点突然変異を有する慢性期、移行期及び急性期 CML 並びに Ph+ALL に対しても有効であり、血液学的及び細胞遺伝学的効果が得られている。

2.2.1.2　国内臨床第 I/II 相継続投与試験（Study CA180-036）

国内臨床第 I/II 相試験で有効性、忍容性が認められた 44 例は第 I/II 相試験終了後に継続投与試験（Study CA180-036）に移行し、引き続きダサチニブの投与と有効性及び安全性の評価を行っている。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在慢性期 CML [redacted]例、移行期・急性期 CML [redacted]例、Ph+ALL [redacted]例が試験継続中である。

2.2.1.3　国内臨床第 II 相試験（Study CA180-138）

イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期 CML を対象として 1 回 100 mg 1 日 1 回投与と 1 回 50 mg 1 日 2 回投与のダサチニブの有効性と安全性を評価する試験を実施している。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在、慢性期 CML 23 例が投与を受けている。

第 1 回目の中間集計を、有効性については主要評価を行う 6 ヵ月間投与を行った 14 例で、安全性については 21 例で行った。ダサチニブは 1 日 1 回投与および 2 回投与のいずれでもイマチニブ抵抗性及び不耐容の慢性期 CML 患者で細胞遺伝学的効果を示し、細胞遺伝学的 major 寛解は 1 日 2 回投与で 100%（7/7）、1 日 1 回投与で 43%（3/7）であった。

本薬の有害事象については、ほとんどの被験者に本薬と因果関係の否定できない有害事象が認められ、血液毒性が高い頻度で認められた。1 日 1 回投与、2 回投与のいずれでも高頻度に Grade 3 又は 4 の血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症及び貧血が認められた。大部分の被験者は投与の継続が可能であったが、血液毒性はダサチニブの減量や投与中断理由として最も多いものであった。これら血液毒性を発現した被験者では大部分が本薬の投与中断又は減量によって比

較的速やかに回復した。血液毒性は多くみられたが、原疾患である白血病自体に起因する血球減少が発現し得ること及び前治療の影響のため血球減少が発現し得ることより、臨床試験でみられた血液毒性は本薬に関連しないものも多く含まれると考えられる。非血液毒性においては忍容性に大きな問題は認められなかった。主な有害事象は下痢並びに浮腫及び胸水等の体液貯留であった。胸水の発現頻度は、1 日 2 回投与で 20%（2/10）、1 日 1 回投与で 9%（1/11）であった。

2.2.1.4 国内臨床第 I 相試験（固形癌：Study CA180-058）

再発又は標準的治療のない固形癌を対象とした臨床第 I 相試験が実施中である。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在、16 例が投与を受けている。

2.2.1.5 未治療 CML を対象とした国際共同治験（Study CA180-056）

2.1 項に記載した CML の初回治療に関する 3 試験のうち、Study CA180-056 は日本を含む国際共同治験であり、20[redacted]年[redacted]月現在実施中である。

図 2-1:　開発の経緯図

構成	試験項目		[redacted]
第 3 部　品質に関する試験			
3.2	原薬	製造・規格及び試験方法・安定性	
	製剤	製造・規格及び試験方法・安定性	
第 4 部　非臨床試験			
4.2.1 薬理	試験	効力を裏付ける試験 副次的薬理試験 安全性薬理試験 薬力学的薬物相互作用試験	
4.2.2 薬物	動態試験	分析法及びバリデーション試験 分布 代謝 排泄 その他の薬物動態試験	
4.2.3 毒性	試験	単回投与毒性試験	
		反復投与毒性試験	
		遺伝毒性試験	

構成	試験項目		
		生殖発生毒性試験	
		その他の毒性試験	
第 5 部　臨床試験			
5.3.1 5.3.3	臨床試験	第 I 相試験	
		第 I/II 相試験	
		第 II 相試験	
		第 III 相試験	

■ 国内で実施した試験　　□ 海外で実施した試験　　▨ 国際共同治験

3　特長及び有用性

3.1　非臨床試験成績からみた特長及び有用性

（1）　本薬は BCR-ABL のみならず SRC ファミリーキナーゼ（SRC, LCK, YES, FYN）、c-KIT、EPHA2 受容体及び PDGFβ 受容体を強力に阻害する。

本薬は特定の蛋白チロシンキナーゼのキナーゼドメインにある ATP 結合部位において ATP と競合し、主に 5 種類のキナーゼ／キナーゼファミリー［SRC ファミリーキナーゼ（SRC, LCK, YES, FYN）、BCR-ABL 、c-KIT、EPHA2 受容体及び PDGFβ 受容体］を強力に阻害する。他のチロシンキナーゼ及びセリン／スレオニンキナーゼに対しては阻害を示さず、本薬の SRC に対する阻害作用はこれらキナーゼの 100～20,000 倍高く選択的であった。また、本薬の BCR-ABL に対する阻害活性はイマチニブに比して 260 倍強力であった。

（2）　本薬は BCR-ABL キナーゼドメインの活性型（開放型）のみならず不活性型（閉鎖型）にも結合する。

X 線結晶解析の結果、本薬は BCR-ABL キナーゼドメインの活性型（開放型）立体構造に結合することが示され、また、分子モデリングによりその不活性型（閉鎖型）立体構造にも結合すると推察されている。一方、イマチニブは不活性型の立体構造にのみ結合することが確認された。

（3）　本薬の BCR-ABL 依存性白血病細胞に対する増殖阻害活性はイマチニブに比してはるかに強力である。

細胞アッセイ法を用いて、慢性骨髄性白血病（CML）及び急性リンパ性白血病（ALL）の両細胞型を含む 4 種の BCR-ABL 依存性白血病細胞に対する本薬の増殖阻害活性を検討した。その結果、本薬はこれら細胞に対し強力な細胞障害（殺細胞）作用又は増殖阻害作用を示し、その阻害活性はイマチニブの 300～655 倍であった。

（4）　本薬は非臨床及び臨床由来の広範なイマチニブ耐性 CML 細胞株に対しても活性を示す。

細胞アッセイ法を用いて、非臨床及び臨床由来の広範なイマチニブ耐性 CML 細胞株に対する本薬の増殖阻害活性を検討した。その結果、本薬は BCR-ABL の過剰発現、BCR-ABL キナーゼドメインの変異、SRC ファミリーキナーゼ（FYN, LYN, HCK）などの代替情報伝達経路の活性化及び多剤耐性遺伝子の過剰発現がその要因であるイマチニブ耐性株に対しても増殖阻害活性を示した。

（5）　本薬はヒト CML 細胞を重症複合免疫不全症（SCID）マウスの皮下に移植した *in vivo* モデルにおいて有効性を示す。

イマチニブ感受性及び耐性の CML 細胞を SCID マウスの皮下に移植した *in vivo* モデルを用いて本薬の効果を検討した。その結果、本薬はイマチニブ感受性及び耐性の CML 細胞を移植したいずれの動物においても治癒又は腫瘍増殖遅延作用を示した。

（6）　本薬はヒト CML 細胞をマウス脳内に移植したモデルにおいても有効性を示す。

イマチニブ感受性の CML 細胞を SCID マウスの頭蓋内に移植した *in vivo* モデルを用い

て本薬の効果を検討した。その結果、本薬は CML 細胞を移植したマウスの生存期間を対照群に比して有意に延長した（延長率 175%、P<0.01）。一方、イマチニブ投与では生存期間の有意な延長は認められなかった（延長率 125%）。

3.2　臨床試験成績からみた特長及び有用性

（1）　ダサチニブはイマチニブに抵抗性又は不耐容の CML 並びに既存の治療に抵抗性又は不耐容の Ph+ALL に有効性を示す。

本薬により、治療法が未だ確立されていないイマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期、移行期及び急性期 CML に対して高い血液学的効果及び細胞遺伝学的効果が得られた。国内臨床試験において、慢性期 CML に対する細胞遺伝学的 major 寛解は第 I 相期が 50%、第 II 相期が 58%、移行期・急性期 CML に対する血液学的 major 寛解は 64%であった。本薬の臨床試験はイマチニブのみならずインターフェロンなど長期にわたる強力な前治療を受けた被験者に対して行われた。イマチニブに抵抗性又は不耐容となった CML 患者に対する有効性の高い代替治療はなく、本薬はこの患者集団に対して非常に有用な薬剤と位置づけられる。CML は致死的な疾患であるが、細胞遺伝学的寛解が得られた CML 患者では長期生存が得られることが知られており、本薬により CML の治療が改善されると期待される [9)10)]。

本薬により、既存の治療に抵抗性又は不耐容となった Ph+ALL に対して高い血液学的効果及び細胞遺伝学的効果が得られた。国内試験では Ph+ALL の被験者は多剤併用化学療法や幹細胞移植を含む強力な前治療歴を有しており、更に全症例が過去にイマチニブによる治療を受けていた。Ph+ALL に対する血液学的 major 寛解が 38%であり、本薬は極めて予後不良と考えられる既存の治療に抵抗性又は不耐容となった Ph+ALL に対して有効であった。

本薬により、イマチニブ抵抗性の BCR-ABL 点突然変異を有する CML 及び Ph+ALL の症例に対しても血液学的及び細胞遺伝学的効果が得られた。BCR-ABL 点突然変異は BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害薬に対する抵抗性発現の機序として最も重要なものであり、本薬は臨床的に T315I 変異を除くほとんどのイマチニブ抵抗性の変異に対しても有効であることが確認された。

（2）　ダサチニブは忍容性及び安全性が高く、臨床管理可能である。

ダサチニブの安全性プロファイルは良好であった。臨床試験ではイマチニブだけでなく化学療法、インターフェロン、幹細胞移植など強力な前治療歴を有している CML 及び Ph+ALL の症例を対象としたが、これらの症例に対しても本薬は安全に投与することができた。血液毒性は多くみられたが、本薬の投与中断又は減量により比較的速やかに回復した。血液毒性は原疾患である白血病自体に起因する血球減少が生じ得ること及び前治療の影響のため血球減少が生じ得ることより、臨床試験でみられた血液毒性は本薬に関連しないものも多く含まれると考えられる。主な非血液毒性は下痢、浮腫及び胸水

などの体液貯留であったが、これらの有害事象は本薬の投与中断及び減量により臨床管理可能であった。更に本薬はイマチニブの副作用のため治療を中止したイマチニブ不耐容の患者に対しても安全に投与することが可能であった。イマチニブを中止するに至った副作用がダサチニブで生じる例は比較的まれで、ダサチニブはイマチニブ不耐容の症例にも投与可能であると考えられた。

以上、ダサチニブは既存の治療に抵抗性又は不耐容の CML 並びに Ph+ALL に対し、良好なリスク・ベネフィット比を有する治療法である。イマチニブに抵抗性又は不耐容の CML 及び Ph+ALL の患者に対する治療の選択肢は非常に限られていることより、本薬は CML 及び Ph+ALL の治療に重要な薬剤と考えられた。

4　参考文献

1) Daley GQ et al, Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. Science 1990; 247:824-30.（第 5.4-2.7 項）

2) 大屋敷一馬, 臨床疫学, 日本臨牀 59: 2416-2420, 2001. （第 5.4-2.30 項）

3) Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2006 Dec 7;355(23):2408-17（第 5.4-2.10 項）

4) 黒石哲生, 他, がん・統計白書―罹患／死亡／予後―2004, 篠原出版新社, 東京, 1-97, 2004.（第 5.4-2.23 項）

5) Takeuchi J, et al, Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. Leukemia. 16(7): 1259-66, 2002. （第 5.4-2.37 項）

6) ノバルティスファーマ社, 2007年2月22日改訂, グリベック®100 mg錠添付文書（第5.4-2.15項）

7) 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付　薬機審長発第[redacted]号、BMS-354825 医薬品第 I 相試験開始前相談記録、受付日/受付番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日/[redacted]号、相談日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 5.4-1.1 項）

8) 平成 19 年 3 月 23 日付　薬食審査発第 0323009 号、希少疾病用医薬品の指定について（第 5.4-1.2 項）

9) Allan NC, et al. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon-alpha n1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. The UK Medical Research Council's Working Parties for Therapeutic Trials in Adult Leukaemia. Lancet. 1995 Jun 3;345(8962):1392-7. （第 5.4-2.1 項）

10) Kantarjian HM, et al. Response to therapy is independently associated with survival prolongation in chronic myelogenous leukemia in the blastic phase. Cancer (2001);92:2501-2507（第 5.4-2.20 項）

CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ブリストル・マイヤーズ株式会社

1　外国での許可及び使用状況

本剤の開発は世界的にほぼ同時に進行し、米国及び欧州連合（EU）それぞれ 2005 年 11 月及び 12 月にオーファン指定を受け、米国で 2005 年 12 月 28 日に、EU（中央審査方式）で 2006 年 1 月 12 日に承認申請がなされ、それぞれ 2006 年 6 月 28 日及び 2006 年 11 月 20 日に承認された。また、米国及び EU では、2007 年 5 月 11 日に慢性期 CML に対する用法･用量を 1 回 100 mg の 1 日 1 回投与に変更する申請を行っており、EU では 2007 年 8 月 22 日に、米国では優先審査により 2007 年 11 月 8 日に承認されている。さらに、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に米国において移行期及び急性期 CML 並びに Ph+ALL に対する用法･用量を 1 回 140 mg の 1 日 1 回投与に変更する申請を行っている。

米国及び EU において承認された効能・効果及び用法・用量（要約）を表 1-1 に示す。

表 1-1:　米国及び EU における効能・効果及び用法・用量（要約）

地域	効能・効果	用法・用量	
		初回承認	一部変更後
米国	イマチニブを含む既存治療に抵抗性又は不耐容の成人の慢性期 CML、移行期 CML、骨髄芽球性あるいはリンパ芽球性急性期 CML 既存治療に抵抗性又は不耐容の成人 Ph+ALL	1 回 70 mg を 1 日朝夕 2 回計 140 mg を経口投与する。安全性と忍容性を考慮して、上記用量から 1 回 20 mg 単位で増減する。 なお、慢性期 CML では 1 回 90 mg 1 日 2 回まで、移行期･急性期 CML 及び Ph+ALL では 1 回 100 mg 1 日 2 回まで増量可能とする。	慢性期 CML： 1 回 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。安全性と忍容性を考慮して、140 mg まで増量可能とする。 移行期･急性期 CML、Ph+ALL： 1 回 70 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、1 回 100 mg 1 日 2 回まで増量可能とする。
EU	イマチニブを含む既存治療に抵抗性又は不耐容の成人の慢性期、移行期及び急性期 CML 既存治療に抵抗性又は不耐容の成人リンパ芽球性急性期 CML 及び成人 Ph+ALL		

CML：慢性骨髄性白血病、Ph+ALL：フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

米国での FDA あるいは EU での CHMP の審査、承認の過程において、臨床、非臨床の成績の提出を求められた。求められた臨床成績については、長期投与成績及び実施中の試験の成績が含まれており、これらの試験成績に関する現在の状況及び成績がまとめられる時期について、表 1-2 に示す。

表 1-2:　米国あるいは EU 規制当局から求められた臨床試験成績

地域	求められた成績	現在の状況など
米国・EU	CA180-005、-006、-013、-015 及び-017 の 2 年間観察成績	2 年間投与の最終報告書を、20[redacted]年[redacted]月に FDA 及び CHMP に提出している。
米国・EU	CA180-034 及び-035 の 2 年間観察成績	2 年間投与の最終報告書を、FDA には 20[redacted]年[redacted]月に提出した。欧州では 20[redacted]年[redacted]月に提出を予定している。
米国	臨床第 1 相試験（CA180-002）の最終成績	最終成績は、FDA 及び CHMP に提出しており、中間成績と一致している。1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与での成績及び骨髄抑制、体液貯留などの特に重要な有害事象に関して確認した。（今回の本邦の CTD にはこの最終成績を使用）
米国・EU	肝機能障害に関する最終試験成績	最終成績は、20[redacted]年内に FDA 及び CHMP に提出を予定している。
米国	ケトコナゾール（CYP3A4 阻害薬）との相互作用に関する最終試験成績	最終成績は、FDA 及び CHMP に提出した。（今回の本邦の CTD にはこの最終成績を使用）
米国・EU	ポピュレーション PK 成績	ダサチニブの体内動態に関し、確認を行った CA 180-005、-006、-013 及び-015 でのポピュレーション PK 成績については FDA 及び CHMP に提出した。CA180-034 でのポピュレーション PK 成績に関しては解析中であり、20[redacted]年中にまとめる予定である。

上記のような臨床試験成績のほかに、非臨床試験成績あるいは製剤に関して、以下の質問を受けている。これらの解析結果に関しては、成績が得られたものについてはすでに本邦での CTD に含まれている。

- 光毒性に関する評価
- 残留溶媒及び不純物の評価
- 胚致死作用及び初期胚発生に関する評価
- がん原性の評価

外国における承認状況を表 1-3 に示す。2008 年 9 月 22 日時点において 50 ヵ国で承認されている。

表 1-3:　外国における承認状況

国名	効能・効果	承認日	発売日	CML 100mg/日（一部変更）承認
米国（国際誕生日の取得国）	CML, Ph+ALL	2006年6月28日	2006年7月1日	2007年11月8日
プエルトリコ	CML, Ph+ALL	2006年7月10日	2006年11月11日	
インド	CML, Ph+ALL	2006年8月30日	2006年11月1日	2008年5月2日
アルゼンチン	CML, Ph+ALL	2006年10月9日	2006年11月15日	2008年4月17日
ペルー	CML, Ph+ALL	2006年10月10日	2007年3月20日	
マカオ	CML, Ph+ALL	2006年11月15日	2007年4月1日	

表 1-3:　外国における承認状況（続き）

国名	効能・効果	承認日	発売日	CML 100mg/日（一部変更）承認
EU	CML, Ph+ALL	2006年11月20日	－	2007年8月22日
スウェーデン			2006年11月23日	
フランス			2006年11月24日	
ドイツ			2006年11月24日	
英国			2006年11月24日	
オーストリア			2006年11月24日	
フィンランド			2006年11月27日	
デンマーク			2006年12月15日	
オランダ			2007年1月14日	
ポーランド			2007年1月29日	
ポルトガル			2007年2月1日	
ノルウェー			2007年2月11日	
ハンガリー			2007年3月5日	
チェコ			2007年3月12日	
ギリシャ			2007年4月1日	
ルクセンブルグ			2007年4月1日	
スペイン			2007年4月15日	
イタリア			2007年6月15日	
スロバキア			2007年7月1日	
スロベニア			2007年7月1日	
ブルガリア			2007年10月1日	
ルーマニア			2007年10月1日	
バルト三国				
オーストラリア	CML, Ph+ALL	2006年12月14日	2007年8月1日	2008年4月11日
インドネシア	CML, Ph+ALL	2006年12月14日	2007年3月1日	2008年9月16日
ベネズエラ	CML	2007年1月19日	2008年5月14日	（初回承認時）
韓国	CML, Ph+ALL	2007年1月25日	2008年4月1日	
スイス	CML, Ph+ALL	2007年2月2日	2007年4月1日	
ニュージーランド	CML, Ph+ALL	2007年3月16日	2007年7月1日	2008年4月17日
カナダ	CML	2007年3月26日	2007年4月1日	
	Ph+ALL	2007年7月17日	－	
フィリピン	CML, Ph+ALL	2007年4月13日	2007年7月1日	2008年5月2日
メキシコ	CML, Ph+ALL	2007年4月18日	2007年6月6日	2008年4月24日
チリ	CML, Ph+ALL	2007年4月19日	2007年6月1日	
香港	CML, Ph+ALL	2007年8月8日	2007年11月1日	
レバノン	CML, Ph+ALL	2007年8月23日		
マレーシア	CML, Ph+ALL	2007年9月4日	2007年11月1日	2008年5月29日
コロンビア	CML, Ph+ALL	2007年9月6日	2007年10月12日	2008年4月2日
シンガポール	CML, Ph+ALL	2007年9月14日	2007年11月1日	
トルコ	CML, Ph+ALL	2007年12月31日		
パキスタン	CML, Ph+ALL	2008年1月16日	2008年3月1日	
UAE	CML, Ph+ALL	2008年1月21日		
ロシア	CML, Ph+ALL	2008年1月29日		（初回承認時）
サウジアラビア	CML, Ph+ALL	2008年3月1日		
ヨルダン	CML, Ph+ALL	2008年4月20日		
タイ	CML, Ph+ALL	2008年7月1日		

販売名（Brand）：SPRYCEL TABLETS、剤型：フィルムコート錠

2　海外における添付文書

米国添付文書及び EU 製品概要、それぞれ原文及び全文和訳、ならびに企業中核データシート（CCDS）の最新版を添付する。

添付資料

- 米国添付文書 2008 年 5 月版　英語原文及び全文和訳
- EU 製品概要 2008 年 7 月版　英語原文及び全文和訳
- CCDS 20[redacted]年[redacted]月版　英語原文

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SPRYCEL safely and effectively. See full prescribing information for SPRYCEL.

SPRYCEL® (dasatinib) Tablet for Oral Use
Initial U.S. Approval: 2006

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Dosage and Administration (2)	11/2007
Warnings and Precautions, Myelosuppression (5.1)	11/2007
Warnings and Precautions, Fluid Retention (5.3)	11/2007

----------INDICATIONS AND USAGE----------

SPRYCEL is a kinase inhibitor indicated for

- treatment of adults with chronic, accelerated, or myeloid or lymphoid blast phase chronic myeloid leukemia (CML) with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib. (1, 14)
- treatment of adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) with resistance or intolerance to prior therapy. (1, 14)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Chronic phase CML: 100 mg once daily. (2)
- Accelerated phase CML, myeloid or lymphoid blast phase CML, or Ph+ ALL: 70 mg twice daily. (2)

Administered orally, with or without a meal. Tablets should not be crushed or cut. (2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 20 mg, 50 mg, 70 mg, and 100 mg. (3, 16)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- *Myelosuppression:* Severe thrombocytopenia, neutropenia, and anemia may occur and require dose interruption or reduction. Monitor complete blood counts regularly. (2.3, 5.1, 6.1)
- *Bleeding Related Events (mostly associated with severe thrombocytopenia):* CNS hemorrhages, including fatalities, have occurred. Severe gastrointestinal hemorrhage may require treatment interruptions and transfusions. Use SPRYCEL with caution in patients requiring medications that inhibit platelet function or anticoagulants. (5.2, 6.1)
- *Fluid Retention:* SPRYCEL is associated with fluid retention, sometimes severe, including ascites, edema, and pleural and pericardial effusions. Manage with appropriate supportive care measures. (5.3, 6.1)
- *QT Prolongation:* Use SPRYCEL with caution in patients who have or may develop prolongation of the QT interval. (5.4)
- Fetal harm may occur when administered to a pregnant woman. Women should be advised of the potential hazard to the fetus and to avoid becoming pregnant. (5.5)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (≥20%) included fluid retention events, diarrhea, headache, skin rash, nausea, hemorrhage, fatigue, and dyspnea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

----------DRUG INTERACTIONS----------

- *CYP3A4 Inhibitors*: May increase dasatinib drug levels and should be avoided. If coadministration cannot be avoided, monitor closely and consider reducing SPRYCEL dose. (2.1, 7.1)
- *CYP3A4 Inducers:* May decrease dasatinib drug levels. If coadministration cannot be avoided, consider increasing SPRYCEL dose. (2.1, 7.2)
- *Antacids:* May decrease dasatinib drug levels. Avoid simultaneous administration. If needed, administer the antacid at least 2 hours prior to or 2 hours after the dose of SPRYCEL. (7.2)
- *H_2 Antagonists/Proton Pump Inhibitors:* May decrease dasatinib drug levels. Consider antacids in place of H_2 antagonists or proton pump inhibitors. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- *Hepatic Impairment:* Use SPRYCEL with caution in patients with hepatic impairment. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 05/2008

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

SPRYCEL® (dasatinib) is indicated for the treatment of adults with chronic, accelerated, or myeloid or lymphoid blast phase chronic myeloid leukemia (CML) with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib. The effectiveness of SPRYCEL is based on hematologic and cytogenetic response rates *[see Clinical Studies (14)]*. There are no controlled trials demonstrating a clinical benefit, such as improvement in disease-related symptoms or increased survival.

SPRYCEL is also indicated for the treatment of adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) with resistance or intolerance to prior therapy *[see Clinical Studies (14)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended starting dosage of SPRYCEL (dasatinib) for chronic phase CML is 100 mg administered orally once daily (QD), either in the morning or in the evening. The recommended starting dosage of SPRYCEL for accelerated phase CML, myeloid or lymphoid blast phase CML, or Ph+ ALL is 140 mg/day administered orally in two divided doses (70 mg twice daily [BID]), one in the morning and one in the evening. Tablets should not be crushed or cut; they should be swallowed whole. SPRYCEL can be taken with or without a meal.

In clinical studies, treatment with SPRYCEL was continued until disease progression or until no longer tolerated by the patient. The effect of stopping treatment after the achievement of a complete cytogenetic response (CCyR) has not been investigated.

2.1 Dose Modification

Concomitant Strong CYP3A4 inducers: The use of concomitant strong CYP3A4 inducers may decrease dasatinib plasma concentrations and should be avoided (eg, dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampin, rifabutin, phenobarbital). St. John's Wort may decrease dasatinib plasma concentrations unpredictably and should be avoided. If patients must be coadministered a strong CYP3A4 inducer, based on pharmacokinetic studies, a SPRYCEL dose increase should be considered. If the dose of SPRYCEL is

increased, the patient should be monitored carefully for toxicity *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Concomitant Strong CYP3A4 inhibitors: CYP3A4 inhibitors (eg, ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin and voriconazole) may increase dasatinib plasma concentrations. Grapefruit juice may also increase plasma concentrations of dasatinib and should be avoided.

Selection of an alternate concomitant medication with no or minimal enzyme inhibition potential is recommended. If SPRYCEL must be administered with a strong CYP3A4 inhibitor, a dose decrease to 20 mg daily should be considered. If 20 mg/day is not tolerated, either the strong CYP3A4 inhibitor must be discontinued, or SPRYCEL should be stopped until treatment with the inhibitor has ceased. When the strong inhibitor is discontinued, a washout period of approximately 1 week should be allowed before the SPRYCEL dose is increased. *[See Drug Interactions (7.1).]*

2.2 Dose Escalation

In clinical studies of adult CML and Ph+ ALL patients, dose escalation to 140 mg once daily (chronic phase CML) or 100 mg twice daily (advanced phase CML and Ph+ ALL) was allowed in patients who did not achieve a hematologic or cytogenetic response at the recommended starting dosage.

2.3 Dose Adjustment for Adverse Reactions

Myelosuppression

In clinical studies, myelosuppression was managed by dose interruption, dose reduction, or discontinuation of study therapy. Hematopoietic growth factor has been used in patients with resistant myelosuppression. Guidelines for dose modifications are summarized in Table 1.

Table 1: Dose Adjustments for Neutropenia and Thrombocytopenia

Chronic Phase CML (starting dose 100 mg once daily)	ANC* $<0.5 \times 10^9$/L or Platelets $<50 \times 10^9$/L	1. Stop SPRYCEL until ANC $\geq 1.0 \times 10^9$/L and platelets $\geq 50 \times 10^9$/L. 2. Resume treatment with SPRYCEL at the original starting dose if recovery occurs in ≤7 days. 3. If platelets $<25 \times 10^9$/L or recurrence of ANC $<0.5 \times 10^9$/L for >7 days, repeat Step 1 and resume SPRYCEL at a reduced dose of 80 mg once daily (second episode) or discontinue (third episode).
Accelerated Phase CML, Blast Phase CML and Ph+ ALL (starting dose 70 mg twice daily)	ANC $<0.5 \times 10^9$/L or Platelets $<10 \times 10^9$/L	1. Check if cytopenia is related to leukemia (marrow aspirate or biopsy). 2. If cytopenia is unrelated to leukemia, stop SPRYCEL until ANC $\geq 1.0 \times 10^9$/L and platelets $\geq 20 \times 10^9$/L and resume at the original starting dose. 3. If recurrence of cytopenia, repeat Step 1 and resume SPRYCEL at a reduced dose of 50 mg twice daily (second episode) or 40 mg twice daily (third episode). 4. If cytopenia is related to leukemia, consider dose escalation to 100 mg twice daily.

*ANC: absolute neutrophil count

Non-hematological adverse reactions

If a severe non-hematological adverse reaction develops with SPRYCEL use, treatment must be withheld until the event has resolved or improved. Thereafter, treatment can be resumed as appropriate at a reduced dose depending on the initial severity of the event.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

SPRYCEL (dasatinib) Tablets are available as 20-mg, 50-mg, 70-mg, and 100-mg white to off-white, biconvex, film-coated tablets. *[See How Supplied (16.1).]*

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Myelosuppression

Treatment with SPRYCEL is associated with severe (NCI CTC Grade 3 or 4) thrombocytopenia, neutropenia, and anemia. Their occurrence is more frequent in patients with advanced phase CML or Ph+ ALL than in chronic phase CML. Complete blood counts should be performed weekly for the first 2 months and then monthly thereafter, or as clinically indicated. Myelosuppression was generally reversible and usually managed by withholding SPRYCEL temporarily or dose reduction *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)]*. In a Phase 3 dose-optimization study in patients with chronic phase CML, Grade 3 or 4 myelosuppression was reported less frequently in patients treated with 100 mg once daily than in patients treated with 70 mg twice daily *[see Table 6, Adverse Reactions (6.1)]*.

5.2 Bleeding Related Events

In addition to causing thrombocytopenia in human subjects, dasatinib caused platelet dysfunction *in vitro*. In all clinical studies, severe central nervous system (CNS) hemorrhages, including fatalities, occurred in <1% of patients receiving SPRYCEL. Severe gastrointestinal hemorrhage occurred in 4% of patients and generally required treatment interruptions and transfusions. Other cases of severe hemorrhage occurred in 2% of patients. Most bleeding events were associated with severe thrombocytopenia *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Patients were excluded from participation in SPRYCEL clinical studies if they took medications that inhibit platelet function or anticoagulants. In some trials, the use of anticoagulants, aspirin, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was allowed concurrently with SPRYCEL if the platelet count was >50,000. Caution should be exercised if patients are required to take medications that inhibit platelet function or anticoagulants.

5.3 Fluid Retention

SPRYCEL is associated with fluid retention. In all clinical studies, severe fluid retention was reported in 8% of patients, including pleural and pericardial effusion reported in 5% and 1% of patients, respectively. Severe ascites and generalized edema were each reported in <1% of patients. Severe pulmonary edema was reported in 1% of patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Patients who develop symptoms suggestive of pleural

effusion such as dyspnea or dry cough should be evaluated by chest X-ray. Severe pleural effusion may require thoracentesis and oxygen therapy. Fluid retention events were typically managed by supportive care measures that include diuretics or short courses of steroids.

In the Phase 3 dose-optimization study in patients with chronic phase CML, fluid retention events were reported less frequently in patients treated with 100 mg once daily than in patients treated with 70 mg twice daily *[see Table 4, Adverse Reactions (6.1)]*.

5.4 QT Prolongation

In vitro data suggest that dasatinib has the potential to prolong cardiac ventricular repolarization (QT interval). In single-arm clinical studies in patients with leukemia treated with SPRYCEL, the mean QTc interval changes from baseline using Fridericia's method (QTcF) were 3–6 msec; the upper 95% confidence intervals for all mean changes from baseline were <8 msec. Nine patients had QTc prolongation reported as an adverse event. Three patients (<1%) experienced a QTcF >500 msec.

SPRYCEL should be administered with caution to patients who have or may develop prolongation of QTc. These include patients with hypokalemia or hypomagnesemia, patients with congenital long QT syndrome, patients taking anti-arrhythmic medicines or other medicinal products that lead to QT prolongation, and cumulative high-dose anthracycline therapy. Hypokalemia or hypomagnesemia should be corrected prior to SPRYCEL administration.

5.5 Pregnancy

Pregnancy Category D: SPRYCEL may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In nonclinical studies, at plasma concentrations below those observed in humans receiving therapeutic doses of dasatinib, fetal toxicity was observed in rats and rabbits. Fetal death was observed in rats. In both rats and rabbits, the lowest doses of dasatinib tested (rat: 2.5 mg/kg/day [15 mg/m^2/day] and rabbit: 0.5 mg/kg/day [6 mg/m^2/day]) resulted in embryo-fetal toxicities. These doses produced maternal AUCs of 105 ng•hr/mL (0.3-fold the human AUC in females at a dose of 70 mg twice daily) and 44 ng•hr/mL (0.1-fold the human AUC) in rats and rabbits, respectively. Embryo-fetal toxicities included skeletal malformations at multiple sites (scapula, humerus, femur, radius, ribs, clavicle), reduced ossification (sternum; thoracic, lumbar, and sacral vertebrae; forepaw phalanges; pelvis; and hyoid body), edema, and microhepatia.

Women should be advised of the potential hazard to the fetus and to avoid becoming pregnant. If SPRYCEL is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking SPRYCEL, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling.

- Myelosuppression *[see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Bleeding related events *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Fluid retention *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- QT prolongation *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

6.1 Clinical Studies Experience

The data described below reflect exposure to SPRYCEL in 2182 patients with leukemia in clinical studies (starting dosage 100 mg once daily, 140 mg once daily, 50 mg twice daily, or 70 mg twice daily). The median duration of therapy was 11 months (range 0.03–26 months).

The majority of SPRYCEL-treated patients experienced adverse reactions at some time. Drug was discontinued for adverse reactions in 9% of patients in chronic phase CML, 10% in accelerated phase CML, 15% in myeloid blast phase CML, and 8% in lymphoid blast phase CML or Ph+ ALL. In a Phase 3 dose-optimization study in patients with chronic phase CML, the rate of discontinuation for adverse reaction was lower in patients treated with 100 mg once daily than in patients treated with 70 mg twice daily (4% and 12%, respectively).

The most frequently reported adverse reactions (reported in ≥20% of patients) included fluid retention events, diarrhea, headache, skin rash, nausea, hemorrhage, fatigue, and dyspnea.

The most frequently reported serious adverse reactions included pleural effusion (9%), pyrexia (3%), pneumonia (3%), infection (2%), febrile neutropenia (4%), gastrointestinal

bleeding (4%), dyspnea (3%), sepsis (1%), diarrhea (2%), congestive heart failure (2%), and pericardial effusion (1%).

All adverse reactions (excluding laboratory abnormalities) that were reported in at least 10% of the patients in SPRYCEL clinical studies are shown in Table 2.

Table 2: Adverse Reactions Reported in ≥10% of All Patients (All Grades) in Clinical Studies

	All Patients (n=2182)		Chronic Phase[a] (n=1150)	Accelerated Phase (n=502)	Myeloid Blast Phase (n=280)	Lymphoid Blast Phase and Ph+ ALL (n=250)
Preferred Term	**All Grades**	**Grades 3/4**	**Grades 3/4**	**Grades 3/4**	**Grades 3/4**	**Grades 3/4**
	Percent (%) of Patients					
Fluid Retention	37	8	6	7	13	7
Superficial localized edema	20	<1	<1	1	1	<1
Pleural effusion	22	5	4	5	10	6
Other fluid retention	10	3	3	3	6	2
Generalized edema	3	<1	<1	1	<1	1
Congestive heart failure/cardiac dysfunction[b]	2	1	2	<1	2	1
Pericardial effusion	3	1	1	1	2	0
Pulmonary edema	2	1	1	1	1	1
Ascites	<1	<1	0	0	1	<1
Pulmonary hypertension	1	<1	<1	0	1	1
Diarrhea	31	3	3	4	5	4
Headache	24	1	1	1	1	2
Skin Rash[c]	22	1	1	1	1	1
Nausea	22	1	1	1	2	2
Hemorrhage	21	6	2	11	12	8
Gastrointestinal bleeding	7	4	1	8	9	5
CNS bleeding	1	<1	0	<1	<1	2
Fatigue	21	2	2	3	1	2
Dyspnea	20	4	5	4	5	2
Musculoskeletal Pain	14	1	2	1	1	<1
Pyrexia	13	1	1	2	3	1
Vomiting	13	1	1	1	1	2
Abdominal Pain	10	1	1	<1	1	2

Table 2: Adverse Reactions Reported in ≥10% of All Patients (All Grades) in Clinical Studies

	All Patients (n=2182)		Chronic Phase[a] (n=1150)	Accelerated Phase (n=502)	Myeloid Blast Phase (n=280)	Lymphoid Blast Phase and Ph+ ALL (n=250)
	All Grades	Grades 3/4	Grades 3/4	Grades 3/4	Grades 3/4	Grades 3/4
Preferred Term	Percent (%) of Patients					

[a] The chronic phase data include patients prescribed any dose of SPRYCEL. For selected adverse reactions in patients with chronic phase CML receiving the recommended 100 mg once daily starting dose, see Table 4.

[b] Includes left ventricular dysfunction, cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiomyopathy, congestive cardiomyopathy, diastolic dysfunction, ejection fraction decreased, and ventricular failure.

[c] Includes erythema, erythema multiforme, exfoliative rash, generalized erythema, heat rash, milia, rash, rash erythematous, rash follicular, rash generalized, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, skin exfoliation, skin irritation, systemic lupus erythematosus rash, urticaria vesiculosa, and rash vesicular.

In a Phase 2 randomized study of chronic phase CML, 101 patients received SPRYCEL (starting dosage 70 mg twice daily) and 49 patients received imatinib (starting dosage 800 mg daily [400 mg twice daily]). Crossover to the alternate therapy was permitted in this study. The median duration of therapy prior to crossover was longer for SPRYCEL (19 months) than for imatinib (3 months). Selected adverse reactions are presented in Table 3.

Table 3: Selected Adverse Reactions in Phase 2 Randomized Study (Chronic Phase CML)

	SPRYCEL[a] (n=101)		Imatinib[a] (n=49)	
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
Preferred Term	Percent (%) of Patients			
Diarrhea	37	2	29	2
Fluid Retention	36	7	43	0
Pleural effusion	23	5	0	0
Superficial localized edema	17	1	41	0
Generalized edema	2	0	4	0
Congestive heart failure/cardiac dysfunction[b]	2	1	0	0
Pericardial effusion	1	0	0	0
Pulmonary edema	3	2	0	0
Pulmonary hypertension	1	0	0	0
Nausea	24	0	33	0
Hemorrhage	18	1	8	0
Gastrointestinal bleeding	3	1	0	0
Vomiting	10	0	24	0

[a] Starting dosage: SPRYCEL 70 mg twice daily; imatinib 800 mg daily (400 mg twice daily).

[b] Includes left ventricular dysfunction, cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiomyopathy, congestive cardiomyopathy, diastolic dysfunction, ejection fraction decreased, and ventricular failure.

In the Phase 3 dose-optimization study in patients with chronic phase CML, the median duration of therapy was approximately 12 months (range <1–20 months). Selected adverse reactions are shown by dose regimen in Table 4.

Table 4: Selected Adverse Reactions Reported in Phase 3 Dose-Optimization Study (Chronic Phase CML)

	100 mg QD (n=165)		140 mg QD[a] (n=163)		50 mg BID[a] (n=167)		70 mg BID[a] (n=167)	
	All Grades	**Grade 3/4**	**All Grades**	**Grade 3/4**	**All Grades**	**Grade 3/4**	**All Grades**	**Grade 3/4**
Preferred Term	**Percent (%) of Patients**							
Diarrhea	23	1	26	3	26	3	25	4
Fluid Retention	24	2	33	4	27	4	32	5
Superficial localized edema	14	0	14	1	14	0	16	0
Pleural effusion	10	2	20	2	16	3	18	2
Generalized edema	2	0	3	0	0	0	1	0
Congestive heart failure/cardiac dysfunction[b]	0	0	2	1	1	1	4	2
Pericardial effusion	1	1	4	1	2	1	2	1
Pulmonary edema	0	0	0	0	1	0	2	1
Pulmonary hypertension	0	0	0	0	0	0	1	1
Hemorrhage	10	1	12	1	9	2	14	2
Gastrointestinal bleeding	1	1	2	0	4	2	4	2

[a] Not a recommended starting dosage of SPRYCEL for chronic phase CML**.**

[b] Includes left ventricular dysfunction, cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiomyopathy, congestive cardiomyopathy, diastolic dysfunction, ejection fraction decreased, and ventricular failure.

Laboratory Abnormalities

Myelosuppression was commonly reported in all patient populations. The frequency of Grade 3 or 4 neutropenia, thrombocytopenia, and anemia was higher in patients with advanced phase CML or Ph+ ALL than in chronic phase CML (Table 5). Myelosuppression was reported in patients with normal baseline laboratory values as well as in patients with pre-existing laboratory abnormalities.

In patients who experienced severe myelosuppression, recovery generally occurred following dose interruption or reduction; permanent discontinuation of treatment occurred in 1% of patients *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Grade 3 or 4 elevations of transaminase or bilirubin and Grade 3 or 4 hypocalcemia and hypophosphatemia were reported in patients with all phases of CML but were reported with an increased frequency in patients with myeloid or lymphoid blast phase CML and Ph+ ALL. Elevations in transaminase or bilirubin were usually managed with dose

reduction or interruption. Patients developing Grade 3 or 4 hypocalcemia during the course of SPRYCEL therapy often had recovery with oral calcium supplementation.

In the Phase 2 randomized study, the frequency of Grade 3 or 4 neutropenia, thrombocytopenia, and anemia was 63%, 56%, and 19%, respectively, in the SPRYCEL group and 39%, 14%, and 8%, respectively, in the imatinib group. The frequency of Grade 3 or 4 hypocalcemia was 4% in the SPRYCEL group and 0% in the imatinib group. Laboratory abnormalities reported in the Phase 3 dose-optimization study in patients with chronic phase CML are shown in Table 6.

Table 5: CTC Grades 3/4 Laboratory Abnormalities in Clinical Studies

	Chronic Phase[a] (n=1150)	Accelerated Phase (n=502)	Myeloid Blast Phase (n=280)	Lymphoid Blast Phase and Ph+ ALL (n=250)
	Percent (%) of Patients			
Hematology Parameters				
Neutropenia	46	68	80	78
Thrombocytopenia	41	71	81	78
Anemia	18	55	75	45
Biochemistry Parameters				
Hypophosphatemia	10	12	19	20
Hypocalcemia	2	7	16	11
Elevated SGPT (ALT)	1	3	6	7
Elevated SGOT (AST)	1	1	4	5
Elevated Bilirubin	1	1	4	5
Elevated Creatinine	1	2	3	1

[a] The chronic phase data include patients prescribed any dose of SPRYCEL. For laboratory abnormalities in patients with chronic phase CML receiving the recommended 100 mg once daily starting dose, see Table 6.

CTC grades: neutropenia (Grade 3 ≥0.5–1.0 × 10^9/L, Grade 4 <0.5 × 10^9/L); thrombocytopenia (Grade 3 ≥10–50 × 10^9/L, Grade 4 <10 × 10^9/L); anemia (hemoglobin ≥65–80 g/L, Grade 4 <65 g/L); elevated creatinine (Grade 3 >3–6 × upper limit of normal range (ULN), Grade 4 >6 × ULN); elevated bilirubin (Grade 3 >3–10 × ULN, Grade 4 >10 × ULN); elevated SGOT or SGPT (Grade 3 >5–20 × ULN, Grade 4 >20 × ULN); hypocalcemia (Grade 3 <7.0–6.0 mg/dL, Grade 4 <6.0 mg/dL); hypophosphatemia (Grade 3 <2.0–1.0 mg/dL, Grade 4 <1.0 mg/dL).

Table 6: CTC Grades 3/4 Laboratory Abnormalities in Phase 3 Dose-Optimization Study (Chronic Phase CML)

	100 mg QD (n=165)	140 mg QD[a] (n=163)	50 mg BID[a] (n=167)	70 mg BID[a] (n=167)
	Percent (%) of Patients			
Hematology Parameters				
Neutropenia	34	43	46	43
Thrombocytopenia	22	40	34	38
Anemia	10	19	18	17
Biochemistry Parameters				
Hypophosphatemia	8	6	7	7
Hypocalcemia	2	3	1	2
Elevated SGPT (ALT)	0	1	1	1
Elevated SGOT (AST)	1	1	0	0
Elevated Bilirubin	1	2	0	1
Elevated Creatinine	0	1	0	1

[a] Not a recommended starting dosage of SPRYCEL for chronic phase CML.

CTC grades: neutropenia (Grade 3 ≥0.5–1.0 × 10^9/L, Grade 4 <0.5 × $10^{9/}$L); thrombocytopenia (Grade 3 ≥10–50 ×10^9/L, Grade 4 <10 × 10^9/L); anemia (hemoglobin ≥65–80 g/L, Grade 4 <65 g/L); elevated creatinine (Grade 3 >3–6 × upper limit of normal range (ULN), Grade 4 >6 × ULN); elevated bilirubin (Grade 3 >3–10 × ULN, Grade 4 >10 × ULN); elevated SGOT or SGPT (Grade 3 >5–20 × ULN, Grade 4 >20 × ULN); hypocalcemia (Grade 3 <7.0–6.0 mg/dL, Grade 4 <6.0 mg/dL); hypophosphatemia (Grade 3 <2.0–1.0 mg/dL, Grade 4 <1.0 mg/dL).

Additional Data From Clinical Trials

The following adverse reactions were reported in patients in the SPRYCEL clinical studies at a frequency of <10% (1%–<10%, 0.1%–<1%, or <0.1%). These events are included on the basis of clinical relevance.

Gastrointestinal Disorders: *1%–<10%* – mucosal inflammation (including mucositis/stomatitis), dyspepsia, abdominal distension, constipation, gastritis, oral soft tissue disorder, colitis (including neutropenic colitis); *0.1%–<1%* – dysphagia, anal fissure, upper gastrointestinal ulcer, pancreatitis; *<0.1%* – esophagitis.

General Disorders and Administration Site Conditions: *1%–<10%* – asthenia, pain, chest pain, chills; *0.1%–<1%* – malaise; *<0.1%* – temperature intolerance.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: *1%–<10%* – pruritus, acne, alopecia, dry skin, hyperhidrosis, urticaria, dermatitis (including eczema); *0.1%–<1%* – skin ulcer, bullous conditions, pigmentation disorder, nail disorder, photosensitivity, acute febrile neutrophilic dermatosis, panniculitis; *<0.1%* – palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome.

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders: *1%–<10%* – cough, lung infiltration, pneumonitis; *0.1%–<1%* – asthma, bronchospasm; *<0.1%* – acute respiratory distress syndrome.

Nervous System Disorders: *1%–<10%* – neuropathy (including peripheral neuropathy), dizziness, dysgeusia, somnolence; *0.1%–<1%* – tremor, syncope, amnesia; *<0.1%* – convulsion, cerebrovascular accident, transient ischemic attack.

Blood and Lymphatic System Disorders: *1%–<10%* – febrile neutropenia, pancytopenia; *<0.1%* – aplasia pure red cell.

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: *1%–<10%* – arthralgia, myalgia, muscle inflammation, muscular weakness; *0.1%–<1%* – musculoskeletal stiffness, rhabdomyolysis; *<0.1%* – tendonitis.

Investigations: *1%–<10%* – weight decreased, weight increased; *0.1%–<1%* – blood creatine phosphokinase increased.

Infections and Infestations: *1%–<10%* – infections (including bacterial, viral, fungal, non-specified), pneumonia (including bacterial, viral, and fungal), upper respiratory tract infection/inflammation, herpes virus infection, enterocolitis infection; *0.1%–<1%* – sepsis (including fatal outcomes).

Metabolism and Nutrition Disorders: *1%–<10%* – anorexia, appetite disturbances; *0.1%–<1%* – hyperuricemia.

Cardiac Disorders: *1%–<10%* – arrhythmia (including tachycardia), palpitations; *0.1%–<1%* – angina pectoris, cardiomegaly, pericarditis, ventricular arrhythmia (including ventricular tachycardia), myocardial infarction; *<0.1%* – myocarditis, acute coronary syndrome.

Eye Disorders: *1%–<10%* – visual disorder, dry eye; *0.1% –<1%* – conjunctivitis.

Vascular Disorders: *1%–<10%* – flushing, hypertension; *0.1%–<1%* – hypotension, thrombophlebitis; *<0.1%* – livedo reticularis.

Psychiatric Disorders: *1%–<10%* – insomnia, depression; *0.1%–<1%* – anxiety, affect lability, confusional state, libido decreased.

Reproductive System and Breast Disorders: *0.1%–<1%* – gynecomastia, menstruation irregular.

Injury, Poisoning, and Procedural Complications: *1%–<10%* – contusion.

Ear and Labyrinth Disorders: *0.1%–<1%* – tinnitus, vertigo.

Hepatobiliary Disorders: *0.1%–<1%* – cholecystitis, hepatitis; *<0.1%* – cholestasis.

Renal and Urinary Disorders: *0.1%–<1%* – renal failure, urinary frequency, proteinuria.

Neoplasms Benign, Malignant, and Unspecified: *0.1%–<1%* – tumor lysis syndrome.

Immune System Disorders: *0.1%–<1%* – hypersensitivity (including erythema nodosum).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs That May Increase Dasatinib Plasma Concentrations

CYP3A4 Inhibitors: Dasatinib is a CYP3A4 substrate. In a study of 18 patients with solid tumors, 20-mg SPRYCEL once daily coadministered with 200 mg of ketoconazole twice daily increased the dasatinib C_{max} and AUC by four- and five-fold, respectively. Concomitant use of SPRYCEL and drugs that inhibit CYP3A4 may increase exposure to dasatinib and should be avoided. In patients receiving treatment with SPRYCEL, close monitoring for toxicity and a SPRYCEL dose reduction should be considered if systemic administration of a potent CYP3A4 inhibitor cannot be avoided *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

7.2 Drugs That May Decrease Dasatinib Plasma Concentrations

CYP3A4 Inducers: When a single morning dose of SPRYCEL was administered following 8 days of continuous evening administration of 600 mg of rifampin, a potent CYP3A4 inducer, the mean C_{max} and AUC of dasatinib were decreased by 81% and 82%, respectively. Alternative agents with less enzyme induction potential should be considered. If SPRYCEL must be administered with a CYP3A4 inducer, a dose increase in SPRYCEL should be considered *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Antacids: Nonclinical data demonstrate that the solubility of dasatinib is pH dependent. In a study of 24 healthy subjects, administration of 30 mL of aluminum

hydroxide/magnesium hydroxide 2 hours prior to a single 50-mg dose of SPRYCEL was associated with no relevant change in dasatinib AUC; however, the dasatinib C_{max} increased 26%. When 30 mL of aluminum hydroxide/magnesium hydroxide was administered to the same subjects concomitantly with a 50-mg dose of SPRYCEL, a 55% reduction in dasatinib AUC and a 58% reduction in C_{max} were observed. Simultaneous administration of SPRYCEL with antacids should be avoided. If antacid therapy is needed, the antacid dose should be administered at least 2 hours prior to or 2 hours after the dose of SPRYCEL.

H_2 Antagonists/Proton Pump Inhibitors: Long-term suppression of gastric acid secretion by H_2 antagonists or proton pump inhibitors (eg, famotidine and omeprazole) is likely to reduce dasatinib exposure. In a study of 24 healthy subjects, administration of a single 50-mg dose of SPRYCEL 10 hours following famotidine reduced the AUC and C_{max} of dasatinib by 61% and 63%, respectively. The concomitant use of H_2 antagonists or proton pump inhibitors with SPRYCEL is not recommended. The use of antacids should be considered in place of H_2 antagonists or proton pump inhibitors in patients receiving SPRYCEL therapy.

7.3 Drugs That May Have Their Plasma Concentration Altered By Dasatinib

CYP3A4 Substrates: Single-dose data from a study of 54 healthy subjects indicate that the mean C_{max} and AUC of simvastatin, a CYP3A4 substrate, were increased by 37% and 20%, respectively, when simvastatin was administered in combination with a single 100-mg dose of SPRYCEL. Therefore, CYP3A4 substrates known to have a narrow therapeutic index such as alfentanil, astemizole, terfenadine, cisapride, cyclosporine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus, or ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine) should be administered with caution in patients receiving SPRYCEL.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

8.3 Nursing Mothers

It is unknown whether SPRYCEL is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from SPRYCEL, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of SPRYCEL in patients <18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 2182 patients in clinical studies of SPRYCEL, 547 (25%) were 65 years of age and over, and 105 (5%) were 75 years of age and over. While the safety profile of SPRYCEL in the geriatric population was similar to that in the younger population, patients aged 65 years and older are more likely to experience fluid retention events and should be monitored closely. No differences in efficacy were observed between older and younger patients. However, in the two randomized studies in patients with chronic phase CML, the rates of major cytogenetic response (MCyR) were lower among patients aged 65 years and over.

8.6 Hepatic Impairment

There are currently no clinical studies with SPRYCEL in patients with impaired liver function (clinical studies excluded patients with ALT or AST >2.5 times the upper limit of the normal range or total bilirubin >2 times the upper limit of the normal range). Metabolism of dasatinib is mainly hepatic. Caution is recommended in patients with hepatic impairment.

8.7 Renal Impairment

There are currently no clinical studies with SPRYCEL in patients with impaired renal function. Less than 4% of dasatinib and its metabolites are excreted via the kidney.

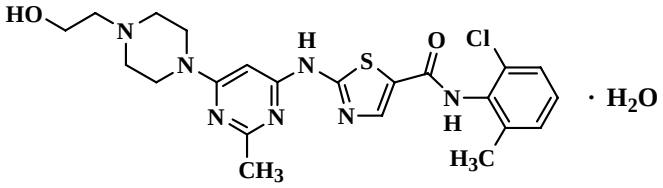
10 OVERDOSAGE

Experience with overdose of SPRYCEL in clinical studies is limited to isolated cases. The highest reported dosage ingested was 280 mg per day for 1 week in two patients and both developed severe myelosuppression and bleeding. Since SPRYCEL is associated with severe myelosuppression *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*, patients who ingested more than the recommended dosage should be closely monitored for myelosuppression and appropriate supportive treatment given.

Acute overdose in animals was associated with cardiotoxicity. Evidence of cardiotoxicity included ventricular necrosis and valvular/ventricular/atrial hemorrhage at single doses ≥100 mg/kg (600 mg/m^2) in rodents. There was a tendency for increased systolic and diastolic blood pressure in monkeys at single doses ≥10 mg/kg (120 mg/m^2).

11 DESCRIPTION

SPRYCEL (dasatinib) is an inhibitor of multiple tyrosine kinases. The chemical name for dasatinib is N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-5-thiazolecarboxamide, monohydrate. The molecular formula is $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S \bullet H_2O$, which corresponds to a formula weight of 506.02 (monohydrate). The anhydrous free base has a molecular weight of 488.01. Dasatinib has the following chemical structure:



Dasatinib is a white to off-white powder. The drug substance is insoluble in water and slightly soluble in ethanol and methanol. SPRYCEL tablets are white to off-white, biconvex, film-coated tablets containing dasatinib, with the following inactive ingredients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, and magnesium stearate. The tablet coating consists of hypromellose, titanium dioxide, and polyethylene glycol.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Dasatinib, at nanomolar concentrations, inhibits the following kinases: BCR-ABL, SRC family (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2, and PDGFRβ. Based on modeling studies, dasatinib is predicted to bind to multiple conformations of the ABL kinase.

In vitro, dasatinib was active in leukemic cell lines representing variants of imatinib mesylate sensitive and resistant disease. Dasatinib inhibited the growth of chronic myeloid leukemia (CML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) cell lines overexpressing BCR-ABL. Under the conditions of the assays, dasatinib was able to overcome imatinib resistance resulting from BCR-ABL kinase domain mutations, activation of alternate signaling pathways involving the SRC family kinases (LYN, HCK), and multi-drug resistance gene overexpression.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Maximum plasma concentrations (C_{max}) of dasatinib are observed between 0.5 and 6 hours (T_{max}) following oral administration. Dasatinib exhibits dose proportional increases in AUC and linear elimination characteristics over the dose range of 15 mg to 240 mg/day. The overall mean terminal half-life of dasatinib is 3–5 hours.

Data from a study of 54 healthy subjects administered a single, 100-mg dose of dasatinib 30 minutes following consumption of a high-fat meal resulted in a 14% increase in the mean AUC of dasatinib. The observed food effects were not clinically relevant.

Distribution

In patients, dasatinib has an apparent volume of distribution of 2505 L, suggesting that the drug is extensively distributed in the extravascular space. Binding of dasatinib and its active metabolite to human plasma proteins *in vitro* was approximately 96% and 93%, respectively, with no concentration dependence over the range of 100–500 ng/mL.

Metabolism

Dasatinib is extensively metabolized in humans, primarily by the cytochrome P450 enzyme 3A4. CYP3A4 was the primary enzyme responsible for the formation of the active metabolite. Flavin-containing monooxygenase 3 (FMO-3) and uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes are also involved in the formation of dasatinib metabolites. In human liver microsomes, dasatinib was a weak time-dependent inhibitor of CYP3A4.

The exposure of the active metabolite, which is equipotent to dasatinib, represents approximately 5% of the dasatinib AUC. This indicates that the active metabolite of dasatinib is unlikely to play a major role in the observed pharmacology of the drug. Dasatinib also had several other inactive oxidative metabolites.

Dasatinib is a time-dependent inhibitor of CYP3A4. At clinically relevant concentrations, dasatinib does not inhibit CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, or 2E1. Dasatinib is not an inducer of human CYP enzymes.

Elimination

Elimination is primarily via the feces. Following a single oral dose of [^{14}C]-labeled dasatinib, approximately 4% and 85% of the administered radioactivity was recovered in the urine and feces, respectively, within 10 days. Unchanged dasatinib accounted for 0.1% and 19% of the administered dose in urine and feces, respectively, with the remainder of the dose being metabolites.

Effects of Age and Gender

Pharmacokinetic analyses of demographic data indicate that there are no clinically relevant effects of age and gender on the pharmacokinetics of dasatinib.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies were not performed with dasatinib.

Dasatinib was clastogenic when tested *in vitro* in Chinese hamster ovary cells, with and without metabolic activation. Dasatinib was not mutagenic when tested in an *in vitro*

bacterial cell assay (Ames test) and was not genotoxic in an *in vivo* rat micronucleus study.

The effects of dasatinib on male and female fertility have not been studied. However, results of repeat-dose toxicity studies in multiple species indicate the potential for dasatinib to impair reproductive function and fertility. Effects evident in male animals included reduced size and secretion of seminal vesicles, and immature prostate, seminal vesicle, and testis. The administration of dasatinib resulted in uterine inflammation and mineralization in monkeys, and cystic ovaries and ovarian hypertrophy in rodents.

14 CLINICAL STUDIES

Phase 2 Single-Arm Studies

Four Phase 2, single-arm, multicenter studies were conducted to determine the efficacy and safety of SPRYCEL in patients with CML or Ph+ ALL resistant to or intolerant of treatment with imatinib. Resistance to imatinib included failure to achieve a complete hematologic response (within 3–6 months) or major cytogenetic response (by month 12) or progression of disease after a previous cytogenetic or hematologic response. Imatinib intolerance included inability to tolerate 400 mg or more of imatinib per day or discontinuation of imatinib because of toxicity. The chronic phase CML study enrolled 186 patients, the accelerated phase CML study 107 patients, the myeloid blast phase study 74 patients, and the lymphoid blast phase CML/Ph+ ALL study 78 patients. The studies are ongoing. The results are based on a minimum of 6 months follow-up after the start of SPRYCEL therapy. Across all studies, 49% of patients were women, 89% were white, 10% were black or Asian, 23% were over the age of 65 years, and 3% were over the age of 75 years. Most patients had long disease histories with extensive prior treatment, including imatinib, cytotoxic chemotherapy, interferon, and stem cell transplant (Table 7). The maximum imatinib dose had been 400–600 mg/day in about one-half of the patients and >600 mg/day in the other half.

Table 7: Disease History Characteristics, Phase 2 Single-Arm Studies

	Chronic (n=186)	Accelerated (n=107)	Myeloid Blast (n=74)	Lymphoid Blast (n=42)	Ph+ ALL (n=36)
Median time since diagnosis in months (range)	64 (4–251)	91 (4–355)	49 (3–216)	28 (2–186)	20 (3–97)
Imatinib					
Resistant	68%	93%	92%	88%	94%
Intolerant	32%	7%	8%	12%	6%
Imatinib					
>3 years	54%	68%	47%	24%	3%
>1 year	80%	92%	85%	52%	56%
Cytotoxic chemotherapy	42%	67%	66%	79%	92%
Interferon	70%	75%	55%	48%	8%
Stem cell transplant	9%	18%	12%	33%	42%

All patients were treated with SPRYCEL 70 mg twice daily on a continuous basis. The median durations of treatment are shown in Table 8.

Table 8: Duration of Treatment with SPRYCEL, Phase 2 Single-Arm Studies

	Chronic (n=186)	Accelerated (n=107)	Myeloid Blast (n=74)	Lymphoid Blast (n=42)	Ph+ ALL (n=36)
Median duration of therapy in months (range)	**5.6** (0.03–8.3)	**5.5** (0.2–10.1)	**3.5** (0.03–9.2)	**2.8** (0.1–6.4)	**3.2** (0.2–8.1)

The primary efficacy endpoint in chronic phase CML was major cytogenetic response (MCyR), defined as elimination (complete cytogenetic response, CCyR) or substantial diminution (by at least 65%, partial cytogenetic response) of Ph+ hematopoietic cells. The primary endpoint in accelerated phase, myeloid blast phase, and lymphoid blast phase CML, and Ph+ ALL was major hematologic response (MaHR), defined as either a complete hematologic response (CHR) or no evidence of leukemia (NEL) (defined in Table 9).

SPRYCEL treatment resulted in cytogenetic and hematologic responses in patients with all phases of CML and with Ph+ ALL. The response rates for the single-arm studies are reported in Table 9. In chronic phase CML patients, the MCyR rate was 45% with a complete response (0% Ph+ cells) rate of 33%. The MaHR rate was 59% in accelerated

phase patients, 32% in myeloid phase patients, 31% in lymphoid blast phase patients, and 42% in Ph+ ALL patients.

Most cytogenetic responses occurred after 12 weeks of treatment, when the first cytogenetic analyses were performed. Hematologic and cytogenetic responses were stable during the 6-month follow-up of patients with chronic phase, accelerated phase, and myeloid blast phase CML. The median durations of MaHR were 3.7 months in lymphoid blast CML and 4.8 months in Ph+ ALL.

There were no age- or gender-related response differences.

Table 9: Efficacy of SPRYCEL in Phase 2 Single-Arm Clinical Studies[a]

	Chronic (n=186)	Accelerated (n=107)	Myeloid Blast (n=74)	Lymphoid Blast (n=42)	Ph+ ALL (n=36)
Hematologic Response Rate[b] (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	**59 (49–68)**	**32 (22–44)**	**31 (18–47)**	**42 (26–59)**
CHR (95% CI)	**90 (85–94)**	33 (24–42)	24 (15–36)	26 (14–42)	31 (16–48)
NEL (95% CI)	n/a	26 (18–36)	8 (3–17)	5 (0.6–16)	11 (3.1–26)
Cytogenetic Response[c] (%)					
MCyR (95% CI)	**45 (37–52)**	31 (22–41)	30 (20–42)	50 (34–66)	58 (41–74)
CCyR (95% CI)	33 (26–40)	21 (14–30)	27 (17–39)	43 (28–59)	58 (41–74)

[a] Numbers in bold font are the results of primary endpoints.

[b] Hematologic response criteria (all responses confirmed after 4 weeks): Major hematologic response: (MaHR) = complete hematologic response (CHR) + no evidence of leukemia (NEL).

CHR (chronic CML): WBC ≤ institutional ULN, platelets <450,000/mm^3, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, <5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils in peripheral blood <20%, and no extramedullary involvement.

CHR (advanced CML/Ph+ ALL): WBC ≤ institutional ULN, ANC ≥1000/mm^3, platelets ≥100,000/mm^3, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, bone marrow blasts ≤5%, <5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils in peripheral blood <20%, and no extramedullary involvement.

NEL: same criteria as for CHR but ANC ≥500/mm^3 and <1000/mm^3, or platelets ≥20,000/mm^3 and ≤100,000/mm^3.

[c] Cytogenetic response criteria: complete (0% Ph+ metaphases) or partial (>0%–35%). MCyR (0%–35%) combines both complete and partial responses.

n/a = not applicable.

Randomized Studies

Phase 2 randomized study of SPRYCEL 70 mg twice daily or imatinib 800 mg daily (400 mg twice daily). A randomized, open-label study was conducted in patients with chronic phase CML whose disease was resistant to prior imatinib therapy at doses of 400

or 600 mg. The primary endpoint was MCyR at 12 weeks. One hundred fifty patients were randomized in a 2:1 ratio to either SPRYCEL 70 mg twice daily or imatinib 800 mg daily (400 mg twice daily). Crossover to the alternate therapy was permitted in the event of disease progression or intolerable toxicity. Median follow-up was 15 months. Median duration of treatment prior to crossover was 14 months for SPRYCEL and 3 months for imatinib.

Prior to crossover, 93% of the SPRYCEL-treated patients and 82% of the imatinib-treated patients achieved a CHR. At 12 weeks, MCyR was achieved in 36% of the SPRYCEL-treated patients (CCyR in 22%) and 29% of the imatinib-treated patients (CCyR in 8%). With longer treatment and follow-up, MCyR was achieved in 52% of the SPRYCEL-treated patients (CCyR in 40%) and 33% of the imatinib-treated patients (CCyR in 16%) prior to crossover. Since the median follow-up was 15 months, there were too few progressions to reliably estimate the duration of MCyR.

Phase 3 dose-optimization study in chronic phase CML: A randomized, open-label study was conducted in patients with chronic phase CML, whose disease was resistant to or who were intolerant to imatinib, to evaluate the efficacy of SPRYCEL administered once daily compared with SPRYCEL administered twice daily. Patients with significant cardiac diseases including myocardial infarction within 6 months, congestive heart failure within 3 months, significant arrhythmias, or QTc prolongation were excluded from the study. The primary endpoint was MCyR in patients with imatinib-resistant chronic phase CML. The main secondary endpoint was MCyR by total daily dose level in the same population. A total of 670 patients, of whom 498 had imatinib resistant disease, were randomized to the SPRYCEL 100 mg once daily, 140 mg once daily, 50 mg twice daily, or 70 mg twice daily group. Minimum follow-up was 6 months and median duration of treatment was approximately 8 months.

Response rates are presented in Table 10. Efficacy was achieved across all SPRYCEL treatment groups with the once daily schedule demonstrating comparable efficacy (non-inferiority) to the twice daily schedule on the primary efficacy endpoint (difference in MCyR 2.8%; 95% confidence interval [-6.0%–11.6%]). The main secondary endpoint of the study also showed comparable efficacy (non-inferiority) between the 100 mg total daily dose and the 140 mg total daily dose (difference in MCyR -0.8%; 95% confidence interval [-9.6%–8.0%]). Since the minimum follow-up was only 6 months, there were too few progressions to estimate the duration of MCyR.

Table 10: Efficacy of SPRYCEL in Phase 3 Dose-Optimization Study (Chronic Phase CML)

	100 mg QD (N=167)	50 mg BID[a] (N=168)	140 mg QD[a] (N=167)	70 mg BID[a] (N=168)
Hematologic Response Rate[b] (%)				
CHR	90%	92%	86%	87%
Cytogenetic Response[c] (%)				
MCyR				
All patients (95% CI)	59% (51–66)	54% (46–61)	56% (48–63)	55% (48–63)
Imatinib-resistant patients (95% CI) (n/N)	53% (44–62) (66/124)	47% (38–56) (58/124)	50% (41–60) (62/123)	51% (42–60) (65/127)
CCyR				
All patients	41%	42%	44%	45%
Imatinib-resistant patients (95% CI) (n/N)	34% (26–43) (42/124)	35% (26–44) (43/124)	36% (27–45) (44/123)	39% (31–48) (50/127)

[a] Not a recommended starting dosage of SPRYCEL for chronic phase CML.

[b] Hematologic response criteria (confirmed after 4 weeks):

CHR (chronic CML): WBC ≤ institutional ULN, platelets <450,000/mm^3, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, <5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils in peripheral blood <20%, and no extramedullary involvement.

[c] Cytogenetic response criteria: complete (0% Ph+ metaphases) or partial (>0%–35%). MCyR (0%–35%) combines both complete and partial responses.

15 REFERENCES

1. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH Alert 2004–165.

2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999, http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.

3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. (2006) 63:1172–1193.

4. Polovich M, White JM, Kelleher LO (eds). 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd ed). Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

SPRYCEL® (dasatinib) tablets are available as described in Table 11.

Table 11: SPRYCEL Trade Presentations

NDC Number	Strength	Description	Tablets per Bottle
0003-0527-11	20 mg	white to off-white, biconvex, round, film-coated tablet with “BMS” debossed on one side and “527” on the other side	60
0003-0528-11	50 mg	white to off-white, biconvex, oval, film-coated tablet with “BMS” debossed on one side and “528” on the other side	60
0003-0524-11	70 mg	white to off-white, biconvex, round, film-coated tablet with “BMS” debossed on one side and “524” on the other side	60
0003-0852-22	100 mg	white to off-white, biconvex, oval, film-coated tablet with “BMS 100” debossed on one side and “852” on the other side	30

16.2 Storage

SPRYCEL tablets should be stored at 25° C (77° F); excursions permitted between 15°–30° C (59°–86° F) [see USP Controlled Room Temperature].

16.3 Handling and Disposal

Procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. Several guidelines on this subject have been published *[see References (15)]*.

SPRYCEL (dasatinib) tablets consist of a core tablet (containing the active drug substance), surrounded by a film coating to prevent exposure of pharmacy and clinical personnel to the active drug substance. However, if tablets are inadvertently crushed or broken, pharmacy and clinical personnel should wear disposable chemotherapy gloves. Personnel who are pregnant should avoid exposure to crushed or broken tablets.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-Approved Patient Labeling (17.10).

17.1 Bleeding

Patients should be informed of the possibility of serious bleeding and to report immediately any signs or symptoms suggestive of hemorrhage (unusual bleeding or easy bruising).

17.2 Myelosuppression

Patients should be informed of the possibility of developing low blood cell counts; they should be instructed to report immediately should fever develop, particularly in association with any suggestion of infection.

17.3 Fluid Retention

Patients should be informed of the possibility of developing fluid retention (swelling, weight gain, or shortness of breath) and to seek medical attention if those symptoms arise.

17.4 Pregnancy

Patients should be informed that dasatinib may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Women should be advised of the potential hazard to the fetus and to avoid becoming pregnant. If SPRYCEL is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking SPRYCEL, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

17.5 Gastrointestinal Complaints

Patients should be informed that they may experience nausea, vomiting, or diarrhea with SPRYCEL. If these symptoms are significant, they should seek medical attention.

17.6 Pain

Patients should be informed that they may experience headache or musculoskeletal pain with SPRYCEL. If these symptoms are significant, they should seek medical attention.

17.7 Fatigue

Patients should be informed that they may experience fatigue with SPRYCEL. If this symptom is significant, they should seek medical attention.

17.8 Rash

Patients should be informed that they may experience skin rash with SPRYCEL. If this symptom is significant, they should seek medical attention.

17.9 Lactose

Patients should be informed that SPRYCEL contains 135 mg of lactose monohydrate in a 100-mg daily dose and 189 mg of lactose monohydrate in a 140-mg daily dose.

Manufactured by:
Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA

US Patent No 6,596,746

Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA

1237674A1 Rev May 2008

17.10 FDA-Approved Patient Labeling

SPRYCEL® (dasatinib) Tablets

What is SPRYCEL?

SPRYCEL (dasatinib) is a prescription medicine used to treat adults who have chronic myeloid leukemia (CML) and to treat adults who have a particular form of acute lymphoblastic leukemia (ALL) called Philadelphia chromosome positive or Ph+ ALL. It is intended for use in patients who are no longer benefiting from treatment with the current available therapies for these diseases (resistance), including a medicine called

GLEEVEC® (imatinib mesylate). It may also be used in patients who experience severe side effects from GLEEVEC and are no longer able to take it (intolerance). The long-term benefits and toxicities of SPRYCEL are currently still being studied. SPRYCEL has not been studied in children.

What is Leukemia?

Leukemia is a cancer of white blood cells, which grow in the bone marrow. In leukemia, white blood cells multiply in an uncontrolled manner, occupying the bone marrow space and spilling out into the bloodstream. As a consequence, the production of normal red blood cells (oxygen carrying cells), white blood cells (cells which fight infection), and platelets (cells which help blood clot) is compromised. Therefore, patients with leukemia are at risk of serious anemia, infections, and bleeding.

Chronic myeloid leukemia or CML is one form of leukemia. In CML, *myeloid* white blood cells multiply in an uncontrolled manner. It may take years for CML to progress because it is a slow-growing or chronic cancer. As CML progresses, patients advance through three phases: chronic phase, accelerated phase, and blast crisis phase. Ph+ acute *lymphoblastic* leukemia or Ph+ ALL is another form of leukemia. Acute leukemias progress faster than chronic leukemias. In Ph+ ALL, lymphoblastic white blood cells multiply in an uncontrolled manner.

How does SPRYCEL work?

The active ingredient of SPRYCEL is dasatinib. Dasatinib reduces the activity of one or more proteins responsible for the uncontrolled growth of the leukemia cells of patients with CML or Ph+ ALL. This reduction allows the bone marrow to resume production of normal red cells, white cells, and platelets.

Who should not take SPRYCEL?

- SPRYCEL is currently not recommended for patients who have not previously had a trial of GLEEVEC® (imatinib mesylate).

- Women who are pregnant or planning to become pregnant should not take SPRYCEL (see below).

What should I tell my healthcare provider before I take SPRYCEL?

Tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- **are pregnant or planning to become pregnant.** SPRYCEL may harm the fetus when given to a pregnant woman. Women should avoid becoming pregnant while undergoing treatment with SPRYCEL. Tell your healthcare provider *immediately* if you become pregnant or plan to become pregnant while taking SPRYCEL.

- **are breast-feeding.** It is not known if SPRYCEL can pass into your breast milk or if it can harm your baby. Do not breast-feed if you are taking SPRYCEL.

- **are a sexually active male.** Men who take SPRYCEL are advised to use a condom to avoid pregnancy in their partner.

- have a liver or heart problem.

- are lactose intolerant.

Can I take other medicines with SPRYCEL?

Tell your healthcare provider about all the medicines you take including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, antacids, and herbal supplements.

SPRYCEL is eliminated from your body through the liver. The use of certain other medicines may alter the levels of SPRYCEL in your bloodstream. Likewise, levels of other medicines in your bloodstream can be affected by SPRYCEL. Such changes can increase the side effects, or reduce the activity of the medicines you are taking, including SPRYCEL.

- Medicines that increase the amount of SPRYCEL in your bloodstream are NIZORAL® (ketoconazole), SPORANOX® (itraconazole), NORVIR® (ritonavir), REYATAZ® (atazanavir sulfate), CRIXIVAN® (indinavir), VIRACEPT® (nelfinavir), INVIRASE® (saquinavir), KETEK® (telithromycin), E-MYCIN® (erythromycin), and BIAXIN® (clarithromycin).

- Medicines that decrease the amount of SPRYCEL in your bloodstream are DECADRON® (dexamethasone), DILANTIN® (phenytoin), TEGRETOL® (carbamazepine), RIMACTANE® (rifampin), and LUMINAL® (phenobarbital).

- Medicines whose blood levels might be altered by SPRYCEL are SANDIMMUNE® (cyclosporine), ALFENTA® (alfentanil), FENTANYL® (fentanyl), ORAP® (pimozide), RAPAMUNE® (sirolimus), PROGRAF® (tacrolimus), and ERGOMAR® (ergotamine).

SPRYCEL is best absorbed from your stomach into your bloodstream in the presence of stomach acid. You should avoid taking medicines that reduce stomach acid such as TAGAMET® (cimetidine), PEPCID® (famotidine), ZANTAC® (ranitidine), PRILOSEC® (omeprazole), PROTONIX® (pantoprazole sodium), NEXIUM® (esomeprazole), ACIPHEX® (rabeprazole), or PREVACID® (lansoprazole) while taking SPRYCEL. Medicines that neutralize stomach acid, such as MAALOX® (aluminum hydroxide/magnesium hydroxide), TUMS® (calcium carbonate), or ROLAIDS® (calcium carbonate and magnesia) may be taken up to 2 hours before or 2 hours after SPRYCEL.

Since SPRYCEL therapy may cause bleeding, tell your healthcare provider if you are using blood thinners, such as COUMADIN® (warfarin sodium) or aspirin.

How should I take SPRYCEL?

- If you have chronic phase CML, the usual dose is 100 mg (one 100-mg tablet or two 50-mg tablets) once daily, either in the morning or in the evening.

- If you have accelerated or blast crisis CML or Ph+ ALL, the usual dose is 70 mg (one 70-mg tablet) twice daily, once in the morning and once in the evening.

- SPRYCEL can be taken with or without a meal. Try to take SPRYCEL at the same time each day.

- Take SPRYCEL whole. Do not break, cut, or crush the tablets.

- Do not drink grapefruit juice while taking SPRYCEL.

- **Depending on your response to treatment and any side effects that you may experience, your healthcare provider may adjust your dose of SPRYCEL upward or downward, or may temporarily discontinue SPRYCEL.**

- **You should not change your dose or stop taking SPRYCEL without first talking with your healthcare provider.**

- **If you miss a dose of SPRYCEL**, take your next scheduled dose at its regular time. Do not take two doses at the same time. Call your healthcare provider or pharmacist if you are not sure what to do.

- **If you accidentally take more than the prescribed dose of SPRYCEL**, call your healthcare provider right away.

What are the possible side effects of SPRYCEL?

The following information describes the most important side effects of SPRYCEL. It is not a comprehensive list of all side effects recorded in clinical trials with SPRYCEL. You should report any unusual symptoms to your healthcare provider.

- **Low Blood Counts:** SPRYCEL may cause low red blood cell counts (anemia), low white blood cell counts (neutropenia), and low platelet counts (thrombocytopenia). Your healthcare provider will monitor your blood counts frequently after you start SPRYCEL and may adjust your dose of SPRYCEL or withhold the drug temporarily in the event your blood counts drop too low. In some cases, you may need to receive transfusions of red blood cells or platelets. **Notify your healthcare provider immediately if you develop a fever while taking SPRYCEL.**

- **Bleeding:** SPRYCEL may cause bleeding. The most serious bleeding events observed in clinical studies included bleeding into the brain leading to death in <1% of patients, and bleeding from the gastrointestinal tract. Less severe events included bleeding from the nose, the gums, bruising of the skin, and excessive menstrual bleeding. **Notify your healthcare provider immediately if you experience bleeding or easy bruising while taking SPRYCEL.**

- **Fluid Retention:** SPRYCEL may cause fluid to accumulate in your legs and around your eyes. In more severe cases, fluid may accumulate in the lining of your lungs, the sac around your heart, or your abdominal cavity. **Notify your healthcare provider immediately if you experience swelling, weight gain, or increasing shortness of breath while taking SPRYCEL.**

Other common side effects of SPRYCEL therapy include diarrhea, headache, skin rash, nausea, fatigue, and shortness of breath.

In clinical trials of 2182 patients, 10% (10 out of 100) of patients permanently stopped SPRYCEL therapy because of side effects.

How will I know if SPRYCEL is working?

How well you respond to SPRYCEL therapy may depend on several factors, including the phase of your disease, prior treatments, or other factors your healthcare provider may discuss with you. General treatment goals for patients treated with SPRYCEL include a reduction in the number of leukemia cells and improvement or normalization of the white blood cell, red blood cell, and platelet counts.

While you are on SPRYCEL, your healthcare provider will monitor these responses through routine blood tests. The type and frequency of these tests will be determined by your healthcare provider and may vary depending on the status of your disease.

How should I store SPRYCEL?

- Store SPRYCEL (dasatinib) Tablets at room temperature, 59° to 86° F (15° to 30° C). SPRYCEL Tablets do not require refrigeration.
- Keep the container tightly closed.
- Throw away SPRYCEL when it is outdated. Ask your pharmacist how to properly dispose of SPRYCEL.
- **Keep SPRYCEL and all medicines out of the reach of children and pets.**

General information about SPRYCEL: This medicine was prescribed for your particular condition and should be used only by you under the close supervision of your healthcare provider. The leaflet summarizes the most important information about SPRYCEL. If you would like more information, talk with your healthcare provider. If you have questions or concerns, or want more information about SPRYCEL, your healthcare provider and pharmacist have the complete prescribing information upon which this guide is based. You may want to read it and discuss it with your healthcare provider. Remember, no written summary can replace careful discussion with your healthcare provider.

What are the ingredients in SPRYCEL?

Active Ingredient: dasatinib

Inactive Ingredients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, and magnesium stearate. The tablet coating consists of hypromellose, titanium dioxide, and polyethylene glycol.

Manufactured by:
Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA

US Patent No 6,596,746

Bristol-Myers Squibb Company

Princeton, NJ 08543 USA

1237674A1 Rev May 2008

米国添付文書 - 2008 年 5 月版

SPRYCEL®（ダサチニブ）錠

米国初回承認：2006 年

全処方情報

1　効能･効果

SPRYCEL®（ダサチニブ）は、成人の慢性期、移行期、骨髄芽球性あるいはリンパ芽球性急性期慢性骨髄性白血病（CML）で、イマチニブを含む既存治療に抵抗性又は不耐容のものを適応とする。SPRYCEL の有効性は血液学的あるいは細胞遺伝学的効果を指標とした *（臨床試験成績（14）参照）*。症状の改善あるいは延命効果のような臨床的な有用性を示す比較試験を実施していない。

SPRYCEL は既存治療に抵抗性又は不耐容の成人フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）も適応とする *（臨床試験成績（14）参照）*。

2　用法･用量

慢性期 CML に対する SPRYCEL（ダサチニブ）の推奨初回用量は、1 回 100mg を 1 日 1 回（QD）朝夕どちらかに経口投与する。移行期 CML、骨髄芽球性あるいはリンパ芽球性急性期 CML、又は Ph+ ALL に対する SPRYCEL の推奨初回用量は、1 日量 140mg を 1 日 2 回朝夕に分けて（70mg 1 日 2 回［BID］）経口投与する。錠剤を割ったり、切ったりせず、そのまま飲み込むこと。SPRYCEL の投与に食事の有無は問わない。

臨床試験では、増悪がみられるか、耐容不能な場合を除き、SPRYCEL 投与を続行した。細胞遺伝学的完全寛解（CCyR）到達後、投与を中止した場合の影響は不明である。

2.1　用量調整

強力な CYP3A4 誘導剤との併用：強力な CYP3A4 誘導剤はダサチニブの血漿中濃度を低下させるおそれがあり、併用は避ける（例：デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピン、リファブチン、フェノバルビタール）。セントジョンズワートはダサチニブの血漿中濃度を低下させるおそれがあり、併用は避ける。SPRYCEL を強力な CYP3A4 誘導剤と併用する場合には、薬物動態試験成績をもとに増量を考慮すること。SPRYCEL を増量する際には、副作用に十分注意すること *（薬物相互作用（7.2）参照）*。

強力な CYP3A4 阻害剤との併用： CYP3A4 阻害薬（例：ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、アタザナビル、インジナビル、ネファゾドン、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、テリスロマイシン及びボリコナゾール）は、ダサチニブの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。グレープフルーツジュースもダサチニブの血漿中濃度を上昇させるおそれがあり、併用は避ける。

CYP3A4 を阻害する可能性がない、又は低い代替薬の使用を推奨する。SPRYCEL と強力な

CYP3A4 阻害剤と併用する場合には、1 日あたり投与量を 20mg まで減量することを考慮すること。1 日 20mg が耐容不能な場合は、その強力な CYP3A4 阻害剤の投与を中止するか、その阻害剤の投与を中止するまで SPRYCEL の投与を行わない。強力な CYP3A4 阻害剤の投与を中止する場合、SPRYCEL を増量する前に約 1 週間の休薬期間を設けること *（薬物相互作用（7.1）参照）*。

2.2　増量

成人 CML 及び Ph+ ALL 患者を対象にした臨床試験においては、推奨初回用量で血液学的又は細胞遺伝学的寛解に至らない場合には、慢性期 CML では 1 回 140mg 1 日 1 回まで、進行期 CML あるいは Ph+ ALL では 1 回 100mg 1 日 2 回まで増量可能とした。

2.3　副作用による用量調節

骨髄抑制

臨床試験においては、骨髄抑制は投与中断あるいは減量もしくは投与中止により管理可能であった。 抵抗性の骨髄抑制には造血成長因子の投与が行われた。用量調整について、表 1 に指標を示す。

表 1：好中球減少症、血小板減少症発現時の用量調整

慢性期 CML （初回用量 1 回 100mg1 日 1 回）	好中球 500/mm^3 未満 又は 血小板 50,000/mm^3 未満	1. 好中球が 1,000/mm^3、血小板が 50,000/mm^3 以上に回復するまで投与を中断する。 2. 7 日以内に回復する場合、中断前の用量で再開する。 3. 血小板が 25,000/mm^3 未満に減少するか、好中球減少が再度発現し 500/mm^3 未満が 7 日間を超えて持続する場合には、1 へ戻り、1 回 80mg1 日 1 回で投与を再開する。再度発現した場合には投与を中止する。
移行期・急性期 CML 及び Ph+ ALL （初回用量 1 回 70mg1 日 2 回）	好中球 500/mm^3 未満 又は 血小板 10,000/mm^3 未満	1. 血球減少が白血病に由来するものか骨髄検査（穿刺又は生検）で確認する。 2. 白血病によるものではない場合には、好中球が 1,000/mm^3、血小板が 20,000/mm^3 以上に回復するまで投与を中断し、中断前の用量で再開する。 3. 再度発現した場合には、1 へ戻り、1 回 50mg 1 日 2 回に減量して投与を再開する。再度発現した場合には 1 回 40mg1 日 2 回投与に減量する。 4. 血球減少が、白血病によるものである場合には、1 回 100mg 1 日 2 回投与への増量を考慮する。

非血液毒性

SPRYCEL 投与により重篤な非血液毒性が発現した場合には、その有害事象が回復又は軽快するまで投与を中断する。その後、発現した有害事象の程度により減量が適切であれば、減量して投与を再開する。

3　剤形及び含量

SPRYCEL（ダサチニブ）錠 20mg、50mg、70mg 及び 100mg は白色～微黄白色、両凸のフィルム

コート錠である（*製剤の性状・包装（16.1）参照*）。

4　禁忌

情報は得られていない。

5　警告及び使用上の注意

5.1　骨髄抑制

SPRYCEL 投与により高度の（NCI CTC Grade 3 又は 4）の血小板減少症、好中球減少症及び貧血が発現するが、慢性期 CML に比べ、移行期・急性期 CML あるいは Ph+ ALL でより高頻度に発現する。血算については、投与開始 2 ヵ月間は毎週、その後は毎月行い、臨床的に必要な場合にも行う。骨髄抑制は一般に可逆的であり、休薬あるいは減量により管理可能である（*用法･用量（2.3）*、*副作用（6.1）参照*）。慢性期 CML の患者を対象にした第 3 相至適用法・用量検討試験において、1 回 70mg 1 日 2 回投与した患者より 1 回 100mg 1 日 1 回投与した患者の方が、グレード 3 又は 4 の骨髄抑制の発現頻度が低かった（*表 6*、*副作用（6.1）参照*）。

5.2　出血関連事象

臨床的に血小板減少症が発現する他に、*in vitro* 試験において、血小板機能の異常が認められた。全ての臨床試験において、死亡のおそれのあるものを含めた高度の脳出血が 1%未満に発現した。重度の消化器出血は 4%にみられ、投与中断あるいは輸血を必要とした。また、他の出血が 2%にみられた。多くの出血は高度の血小板減少と関連していた（*副作用（6.1）参照*）。
血小板機能を制限する薬剤、抗凝固薬を使用している患者での使用経験はない。数試験において、血小板数が 50,000 を超える場合は、抗凝固薬、アスピリン及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）との併用は許容された。こうした薬剤の使用が必要な場合には注意が必要である。

5.3　体液貯留

SPRYCEL の投与により体液貯留がみられる。全臨床試験において、重度の体液貯留が 8%にみられ、うち胸水は 5%、心嚢液貯留は 1%であった。重度の腹水及び全身浮腫は各 1%未満にみられた。重度の肺水腫も 1%にみられた（*副作用（6.1）参照*）。呼吸困難、空咳等の胸水を疑う所見がみられた場合は胸部 X 線で検査すべきである。重度の胸水は、穿刺、酸素吸入を必要とすることがある。体液貯留は利尿薬、短期間のステロイド等の対症療法で管理可能であった。
慢性期 CML の患者を対象にした第 3 相至適用法・用量検討試験において、1 回 70mg 1 日 2 回投与より、1 回 100mg 1 日 1 回投与した患者の方が、体液貯留の発現率が低かった（*表 4*、*副作用（6.1）参照*）。

5.4　QT 延長

In vitro 試験の成績により、ダサチニブは心室再分極時間（QT 間隔）を延長する可能性が示唆された。白血病患者を対象とした単一アーム臨床試験において、QT 間隔を Fridericia 法により補正した QTcF 値の投与前値からの平均延長時間は 3～6msec であり、95%信頼区間の上限は 8msec 未

満であった。9 例に有害事象として QTc 延長が報告された。3 例（1%未満）の患者では 500msec を超える QTcF 値が認められた。
QTc 延長を有する患者又はその可能性のある患者（低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者、先天性 QT 延長症候群の患者、抗不整脈薬又は QT 延長を惹起する他の薬剤を投与中の患者、高用量のアントラサイクリン系薬剤による治療を過去に受けている患者等）に SPRYCEL を投与する場合は注意が必要である。低カリウム血症又は低マグネシウム血症の治療は本剤投与前に行うことが必要である。

5.5　妊娠

妊娠（Category D）

SPRYCEL を妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。非臨床試験において、臨床用量で得られる血漿中濃度以下で、ラットで胚致死作用及び胎児毒性、ウサギで胎児毒性がみられた。ラット及びウサギでは、ダサチニブの低用量（ラット：2.5mg/kg/日[15mg/m^2/日]、ウサギ：0.5mg/kg/日[6mg/m^2/日]）でも、胚・胎児毒性が認められた。これらの投与量における母動物の AUC は、ラットでは 1 回 70mg を 1 日 2 回投与した場合のヒト女性における AUC の 0.3 倍に相当する 105ng•hr/mL、ウサギではヒト AUC の 0.1 倍に相当する 44ng•hr/mL であった。胚・胎児毒性としては、複数部位での骨格異常（肩甲骨、上腕骨、大腿骨、橈骨、肋骨、鎖骨）、骨化遅延（胸骨、胸椎・腰椎・仙椎、前肢指節骨、骨盤、舌骨)、浮腫及び小肝が観察された。
女性には、胎児への影響及び避妊することを忠告する。万一、SPRYCEL を妊婦に投与する場合、あるいは投与中に患者が妊娠した場合には、胎児への影響について知らせるべきである。

6　副作用

以下の副作用の詳細は他項に記載している。

- 骨髄抑制（用法・用量（2.3）及び警告及び使用上の注意（5.1））
- 出血関連事象（警告及び使用上の注意（5.2））
- 体液貯留（警告及び使用上の注意（5.3））
- QT 延長（警告及び使用上の注意（5.4））

6.1　臨床試験成績

臨床試験（初回用量 1 回 100mg 1 日 1 回、1 回 140mg 1 日 1 回、1 回 50mg 1 日 2 回、又は 1 回 70mg 1 日 2 回）において、白血病患者 2,182 例が SPRYCEL の投与を受けた。投与期間（中央値）は 11 ヵ月（0.03-26 ヵ月）であった。
ほぼ全例で何らかの副作用が発現しており、投与中止にいたったものは慢性期 CML の 9%、移行期 CML の 10% 、骨髄芽球性急性期 CML で 15%、リンパ芽球性急性期 CML 又は Ph+ ALL の 8%であった。慢性期 CML の患者を対象にした第 3 相至適用法・用量検討試験において、1 回 70mg 1 日 2 回投与より、1 回 100mg 1 日 1 回投与した患者の方が、副作用により投与を中止した割合が低かった（それぞれ 4%及び 12%）。
主な（20%以上の患者で報告された）副作用は、体液貯留、下痢、頭痛、皮疹、悪心、出血、疲

労及び呼吸困難などであった。
また、主な重篤な副作用は、発熱（3%）、胸水（9%）、発熱性好中球減少症（4%）、胃腸出血（4%）、肺炎（3%）、感染（2%）、呼吸困難（3%）、敗血症（1%）、貧血（3%）、心不全（3%）、下痢（2%）、うっ血性心不全（2%）及び心嚢液貯留（1%）であった。
10%以上の患者でみられた臨床検査値異常変動以外の副作用を表 2 に示す。

表 2：全被験者における副作用（10%以上、全グレード）発現率（%）

副作用名（PT）	全症例		慢性期 CML[a]	移行期 CML	骨髄芽球性急性期 CML	リンパ芽球性急性期 CML 及び Ph+ALL
	(n=2,182)		(n=1,150)	(n=502)	(n=280)	(n=250)
	全 Grade	Grades 3/4	Grades 3/4	Grades 3/4	Grades 3/4	Grades 3/4
体液貯留	37	8	6	7	13	7
表在性局所性浮腫	20	<1	<1	1	1	<1
胸水	22	5	4	5	10	6
その他の体液貯留	10	3	3	3	6	2
全身性浮腫	3	<1	<1	1	<1	1
うっ血性心不全/心機能障害[b]	2	1	2	<1	2	1
心嚢液貯留	3	1	1	1	2	0
肺水腫	2	1	1	1	1	1
腹水	<1	<1	0	0	1	<1
肺高血圧症	1	<1	<1	0	1	1
下痢	31	3	3	4	5	4
頭痛	24	1	1	1	1	2
出血	21	6	2	11	12	8
胃腸出血	7	4	1	8	9	5
中枢神経系出血	1	<1	0	<1	<1	2
筋骨格痛	14	1	2	1	1	<1
発熱	13	1	1	2	3	1
疲労	21	2	2	3	1	2
皮疹[c]	22	1	1	1	1	1
悪心	22	1	1	1	2	2
呼吸困難	20	4	5	4	5	2
腹痛	10	1	1	<1	1	2
嘔吐	13	1	1	1	1	2

a 慢性期のデータは全用量の SPRYCEL を投与した患者を含む。推奨初回用量である 1 回 100mg1 日 1 回を投与した慢性期 CML の患者における特定の副作用については表 4 参照。
b 左室機能不全、心不全、うっ血性心不全、心筋症、うっ血性心筋症、拡張機能障害、駆出率減少、心室不全等
紅斑、多形紅斑、剥脱性発疹、全身紅斑、紅色汗疹、稗粒腫、発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、全身性皮疹、
c 斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚剥脱、皮膚刺激、全身性エリテマトーデス様皮疹、小水疱性蕁麻疹、小水疱性皮疹.

慢性期 CML 患者を対象として、無作為化第 2 相試験において、101 例の患者に SPRYCEL（初回用量 1 回 70mg 1 日 2 回）を、49 例の患者にイマチニブ（初回用量 1 日 800mg（1 回 400mg 1 日 2 回））を投与した。本試験では、もうひとつの投与群にクロスオーバーを認めた。クロスオーバーまでの投与期間（中央値）は、SPRYCEL 群（19 ヵ月）の方がイマチニブ群（3 ヵ月）より長かった。特定の副作用を表 3 に示す。

表 3：第 2 相無作為化試験（慢性期 CML）における特定の副作用

	SPRYCEL[a](n=101)		イマチニブ [a](n=49)	
	全 Grade	**Grade 3/4**	**全 Grade**	**Grade 3/4**
副作用名（PT）	発現率（%）			
下痢	37	2	29	2
体液貯留	36	7	43	0
胸水	23	5	0	0
表在性局所性浮腫	17	1	41	0
全身浮腫	2	0	4	0
うっ血性心不全/心機能障害 [b]	2	1	0	0
心嚢液貯留	1	0	0	0
肺水腫	3	2	0	0
肺高血圧症	1	0	0	0
悪心	24	0	33	0
出血	18	1	8	0
胃腸出血	3	1	0	0
嘔吐	10	0	24	0

a　初回用量：SPRYCEL1 回 70mg1 日 2 回；イマチニブ 1 日 800mg（1 回 400mg1 日 2 回）
b　左室機能不全、心不全、うっ血性心不全、心筋症、うっ血性心筋症、拡張機能障害、駆出率減少、心室不全等

慢性期 CML の患者を対象にした第 3 相至適用法・用量検討試験において、投与期間の中央値は約 12 ヵ月（範囲：<1～20 ヵ月）であった。特定の副作用を用法用量毎に表 4 に示す。

表 4：第 3 相至適用法・用量検討試験（慢性期 CML）における特定の副作用

	発現率（%）							
	100 mg1 日 1 回 (N = 165)		140 mg1 日 1 回 [a] (N = 163)		50 mg 1 日 2 回 [a] (N = 167)		70 mg 1 日 2 回 [a] (N = 167)	
副作用名（PT）	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
下痢	23	1	26	3	26	3	25	4
体液貯留	24	2	33	4	27	4	32	5
表在性局所性浮腫	14	0	14	1	14	0	16	0
胸水	10	2	20	2	16	3	18	2
全身性浮腫	2	0	3	0	0	0	1	0
うっ血性心不全/心機能不全	0	0	2	1	1	1	4	2
心嚢液貯留	1	1	4	1	2	1	2	1
肺水腫	0	0	0	0	1	0	2	1
肺高血圧症	0	0	0	0	0	0	1	1
出血	10	1	12	1	9	2	14	2
胃腸出血	1	1	2	0	4	2	4	2

a　慢性期 CML に対する推奨初回用量ではない
b　左室機能不全、心不全、うっ血性心不全、心筋症、うっ血性心筋症、拡張機能障害、駆出率減少、心室不全等

臨床検査値異常

一般に骨髄抑制が発現し、grade 3 又は 4 の好中球減少症、血小板減少症及び貧血の発現頻度は慢性期 CML に比べ、移行期･急性期 CML あるいは Ph+ ALL で高かった（表 5）。また、投与前に異常値であった患者だけではなく、正常値であった患者でも同様にみられた。

重度の骨髄抑制が発現した患者では、一般に投与中断又は減量により回復し、投与中止に至ったものは 1%であった*（警告及び使用上の注意（5.1）参照）*。

Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ、ビリルビンの上昇及び Grade 3 又は 4 の低カルシウム血症、低リン酸血症はいずれの病態でも発現したが、骨髄芽球性又はリンパ芽球性急性期 CML 及び Ph+ ALL で発現頻度が高かった。トランスアミナーゼ又はビリルビンの上昇は減量、投与中断により管理可能であった。Grade 3 又は 4 の低カルシウム血症は、多くの場合カルシウム経口投与で回復がみられた。

第 2 相無作為化試験において、Grade 3 又は 4 の好中球減少症、血小板減少症及び貧血の発現率は、SPRYCEL 群ではそれぞれ 63%、56%及び 19%であったのに対し、イマチニブ群ではそれぞれ 39%、14%及び 8%であった。Grade 3 又は 4 の低カルシウム血症の発現率は、SPRYCEL 群では 4%、イマチニブ群では 0%であった。慢性期 CML 患者を対象にした第 3 相至適用法・用量検討試験においてみられた臨床検査値異常を表 5 に示す。

表 5：CTC Grade 3/4 の臨床検査値異常変動（%）

	慢性期 CML[a] **(n=1,150)**	移行期 CML **(n=502)**	骨髄芽球性急性期 CML **(n=280)**	リンパ芽球性急性期 CML 及び Ph+ALL **(n=250)**
血液				
好中球減少症	46	68	80	78
血小板減少症	41	71	81	78
貧血	18	55	75	45
血清生化学				
低リン酸血症	10	12	19	20
低カルシウム血症	2	7	16	11
SGPT（ALT）上昇	1	3	6	7
SGOT（AST）上昇	1	1	4	5
ビリルビン値上昇	1	1	4	5
クレアチニン値上昇	1	2	3	1

[a] 慢性期のデータは全用量の SPRYCEL を投与した患者を含む。推奨初回用量である 1 回 100mg1 日 1 回を投与した慢性期 CML の患者における臨床検査値異常については表 6 参照。

CTC grades: 好中球減少症(Grade 3 ≥0.5–1.0 × 10^3/mm^3, Grade 4 <0.5 × 10^3/mm^3); 血小板減少症(Grade 3 ≥10–50 × 10^3/mm^3, Grade 4 <10 × 10^3/mm^3); 貧血(ヘモグロビン値≥6.5–8.0 g/dL, Grade 4 <6.5 g/dL); クレアチニン値上昇(Grade 3 >3–6 × 正常値上限, Grade 4 >6 ×正常値上限); ビリルビン値上昇(Grade 3 >3–10 ×正常値上限, Grade 4 >10 ×正常値上限); ALT 又は AST 上昇(Grade 3 >5–20 ×正常値上限, Grade 4 >20 ×正常値上限); 低カルシウム血症(Grade 3 <7.0–6.0 mg/dL, Grade 4 <6.0 mg/dL); 低リン酸血症(Grade 3 <2.0–1.0 mg/dL, Grade 4 <1.0 mg/dL).

表 6：第 3 相至適用法・用量検討試験（慢性期 CML）における CTC Grade 3/4 の臨床検査値異常変動（%）

	100mg1 日 1 回 (n=165)	140mg1 日 1 回 [a] (n=163)	50mg1 日 2 回 [a] (n=167)	70mg1 日 2 回 [a] (n=167)
血液				
好中球減少症	34	43	46	43
血小板減少症	22	40	34	38
貧血	10	19	18	17
血清生化学				
低リン酸血症	8	6	7	7
低カルシウム血症	2	3	1	2
SGPT（ALT）上昇	0	1	1	1
SGOT（AST）上昇	1	1	0	0
ビリルビン値上昇	1	2	0	1
クレアチニン値上昇	0	1	0	1

a　慢性期 CML に対する推奨初回用量ではない

CTC grades: 好中球減少症(Grade 3 ≥0.5–1.0 × 10^3/mm^3, Grade 4 <0.5 × 10^3/mm^3); 血小板減少症(Grade 3 ≥10–50 × 10^3/mm^3, Grade 4 <10 × 10^3/mm^3); 貧血(ヘモグロビン値≥6.5–8.0 g/dL, Grade 4 <6.5 g/dL); クレアチニン値上昇(Grade 3 >3–6 × 正常値上限, Grade 4 >6 ×正常値上限); ビリルビン値上昇(Grade 3 >3–10 ×正常値上限, Grade 4 >10 ×正常値上限); ALT 又は AST 上昇(Grade 3 >5–20 ×正常値上限, Grade 4 >20 ×正常値上限); 低カルシウム血症(Grade 3 <7.0–6.0 mg/dL, Grade 4 <6.0 mg/dL); 低リン酸血症(Grade 3 <2.0–1.0 mg/dL, Grade 4 <1.0 mg/dL).

その他

SPRYCEL の臨床試験において 10%未満（1%～<10%、0.1%～<1%又は<0.1%）にみられた副作用を、以下に示す。臨床的関連性に基づきこれらの事象を記載した。

胃腸障害： 1%～<10% –粘膜の炎症（粘膜炎/口内炎など）、消化不良、腹部膨満、便秘、胃炎、口腔内軟部組織障害、大腸炎（好中球減少性大腸炎など）；0.1%～<1%－嚥下障害、裂肛、上部胃腸潰瘍、膵炎；<0.1% – 食道炎

全身障害及び投与局所様態： 1%～<10% – 無力症、疼痛、胸痛、悪寒；0.1%～<1%－倦怠感；<0.1% – 温度変化不耐症

皮膚および皮下組織障害： 1%～<10% – そう痒症、ざ瘡、脱毛症、皮膚乾燥、多汗症、蕁麻疹、皮膚炎（湿疹等）；0.1%～<1%－皮膚潰瘍、水疱形成、色素沈着障害、爪の障害、光線過敏、急性熱性好中球性皮膚症、脂肪織炎；<0.1% – 手掌・足底発赤知覚不全症候群

呼吸器、胸郭および縦隔障害： 1%～<10% –咳嗽、肺浸潤、肺臓炎；0.1%～<1%－喘息、気管支痙攣；<0.1% –急性呼吸窮迫症候群

神経系障害： 1%～<10% –ニューロパシー（末梢性ニューロパシーなど）、浮動性めまい、味覚異常、傾眠；0.1%～<1%－振戦、失神、健忘；<0.1% – 痙攣、脳血管発作、一過性脳虚血発作

血液およびリンパ系障害： 1%～<10% – 発熱性好中球減少症、汎血球減少症；<0.1% – 赤芽球癆

筋骨格系および結合組織障害： 1%～<10% – 関節痛、筋痛、筋肉の炎症、筋力低下；0.1%～<1% － 筋骨格硬直、横紋筋融解； <0.1% – 腱炎

臨床検査： 1%～<10% –体重減少、体重増加；0.1%～<1% －血中クレアチンホスホキナーゼ増加

感染症および寄生虫症： 1%～<10% – 感染（細菌性、ウィルス性、真菌性、不特定）、肺炎（細菌性、ウィルス性、真菌性を含む）、上気道感染／炎症、ヘルペスウィルス感染、感染性腸炎；

0.1%～<1% －敗血症（致命的転帰を含む）
代謝および栄養障害： 1%～<10% – 食欲不振、食欲障害；0.1%～<1% －高尿酸血症
心臓障害： 1%～<10% –不整脈（頻脈など）、動悸；0.1%～<1% －狭心症、心拡大、心膜炎、心室性不整脈（心室性頻脈など）、心筋梗塞；<0.1% －心筋炎、急性冠動脈症候群
眼障害： 1%～<10% – 視覚障害、眼乾燥；0.1%～<1% －結膜炎
血管障害： 1%～<10% –潮紅、高血圧；0.1%～<1% –低血圧、血栓性静脈炎；<0.1% －網状皮斑
精神障害： 1%～<10% – 不眠症、うつ病；0.1%～<1% –不安、錯乱状態、感情不安定、リビドー減退
生殖系および乳房障害： 0.1%～<1% – 女性化乳房、不規則月経
障害、中毒および処置合併症： 1%～<10% – 挫傷
耳および迷路障害： 0.1%～<1% – 耳鳴、回転性めまい
肝胆道系障害： 0.1%～<1% – 胆嚢炎、肝炎；<0.1% －胆汁うっ滞
腎および尿路障害： 0.1%～<1% – 頻尿、腎不全、蛋白尿
良性、悪性および詳細不明の新生物： 0.1%～<1% – 腫瘍崩壊症候群
免疫系障害： 0.1%～<1% – 過敏症（結節性紅斑など）

7　薬物相互作用

7.1　ダサチニブの血漿中濃度を上昇させるおそれのある薬剤

CYP3A4 阻害薬：ダサチニブは CYP3A4 の基質である。18 例の固形がん患者に、ダサチニブ（1 日 1 回 20mg）をケトコナゾール（1 日 2 回 200mg）と併用投与したところ、ダサチニブの Cmax 及び AUC がそれぞれ 4 倍及び 5 倍上昇した。CYP3A4 活性を阻害する薬剤との併用により、ダサチニブの曝露量を増加させるおそれがあるので、併用を避けること。強力な CYP3A4 阻害薬の投与が必要な場合には、有害事象を詳細にモニタリングし、減量等を考慮すること *（用法・用量（2.1）参照）*。

7.2　ダサチニブの血漿中濃度を低下させるおそれのある薬剤

CYP3A4 誘導薬：強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピン 600mg を夕方に 8 日間連日投与後、SPRYCEL を朝に単回投与した結果、ダサチニブの平均 Cmax 及び AUC はそれぞれ 81%及び 82%低下した。酵素活性を誘導する可能性がより低い代替薬の使用を考慮すること。CYP3A4 誘導薬との併用が必要な場合には、SPRYCEL の増量を考慮すること *（用法・用量（2.1）参照）*。
制酸薬：非臨床試験結果から、ダサチニブは pH に依存して溶解することが示された。24 例の健康成人に水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤 30 mL を投与し、その 2 時間後に SPRYCEL 50mg を単回投与した結果、ダサチニブの AUC には大きな影響はみられなかったが、Cmax は 26%上昇した。同時に併用投与した場合には、ダサチニブの AUC は 55%低下し、Cmax は 58%低下した。SPRYCEL と制酸薬の同時服用は避けること。制酸薬の使用が必要な場合には、SPRYCEL の服薬と 2 時間以上間を空けて服薬すること。
H_2 受容体拮抗薬及びプロトンポンプインヒビター：H_2 受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプインヒビター（ファモチジン、オメプラゾール等）による長時間にわたる胃酸分泌抑制は、ダサチ

ニブの曝露量を低下させる可能性がある。24 例の健康成人にファモチジンを投与し、その 10 時間後に SPRYCEL 50mg を単回投与した結果、ダサチニブの Cmax 及び AUC はそれぞれ 61%及び 63%低下した。H_2受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプインヒビターとの併用は推奨できない。制酸剤の使用を考慮すること。

7.3　ダサチニブにより血漿中濃度が変化するおそれのある薬剤

CYP3A4 基質：54 例の健康成人に CYP3A4 の基質であるシンバスタチンを SPRYCEL 100mg と同時に単回投与したところ、シンバスタチンの平均 Cmax 及び AUC はそれぞれ 37%及び 20%上昇した。したがって、したがって、CYP3A4 の基質であり、治療域の狭い薬剤（アルフェンタニル、アステミゾール、テルフェナジン、シサプリド、シクロスポリン、フェンタニル、ピモジド、キニジン、シロリムス、タクロリムス、麦角アルカロイド（エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン）を併用する場合には、注意すること。

8　特殊な患者集団

8.1　妊婦

妊娠 Category D *（警告及び使用上の注意（5.5）参照）*。

8.2　授乳婦

SPRYCEL の乳汁中への移行に関する情報はない。乳汁中へ移行する薬剤は多く、SPRYCEL が乳児に重篤な副作用を引き起こす可能性があるため、母体に対する SPRYCEL の重要性を考慮に入れて、授乳を中止するか、SPRYCEL の投与を中止すること。

8.4　小児

18 歳未満の患者での SPRYCEL の有効性及び安全性は確立していない。

8.5　高齢者

臨床試験で SPRYCEL（ダサチニブ）の投与を受けた 2,182 例中、547 例（25%）が 65 歳以上、105 例（5%）が 75 歳以上であった。これら高齢者においても、安全性はより若い患者と類似していたが、65 歳以上の患者では体液貯留がより多く見られる可能性があり、注意深くモニターすること。有効性については、高齢者と非高齢者の間に差はみられなかった。しかし、慢性期 CML を対象とした、2 つの無作為化試験において、細胞遺伝学的 Major 寛解（MCyR）率は、65 歳以上の高齢者において低かった。

8.6　肝機能障害

肝機能障害患者への使用経験はない。これまでに実施した臨床試験では、ALT 又は AST が正常値上限の 2.5 倍を超える患者、総ビリルビン値が正常値上限の 2 倍を超える患者を組み入れていない。ダサチニブは主に肝で代謝される。肝機能障害患者への投与は注意が必要である。

8.7　腎機能障害

腎機能障害患者への使用経験はない。ダサチニブ及びその代謝物の尿中排泄率は 4%未満である。

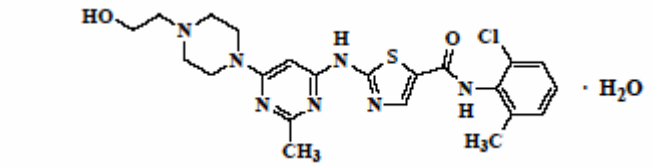
10　過量投与

臨床試験における過量投与の経験は特殊な症例に限られている。最高投与量として 1 日 280mg を 1 週間投与した 2 例が報告されており、両患者ともに重度の骨髄抑制及び出血がみられた。SPRYCEL は重度の骨髄抑制に関与していることから*（警告及び使用上の注意（5.1）及び副作用（6.1）参照）*、推奨用量を超えて投与した患者については、骨髄抑制について十分に観察し、必要な処置を行う。

動物では、急性の過量投与として心毒性がみられている。げっ歯類に 100mg/kg（600 mg/m^2）以上を単回投与したところ、心室壊死、弁/心室/心房出血が報告された。サルに 10mg/kg（120mg/m^2）以上を単回投与したところ、収縮期及び拡張期血圧の上昇傾向がみられた。

11　性状

SPRYCEL（ダサチニブ）は、広範囲なスペクトラムを有するチロシンキナーゼ阻害薬で、化学名は *N*-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-[[6-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-メチル-4-ピリミジニル]アミノ]-5-チアゾールカルボキサミド 一水和物、分子式は $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S \cdot H_2O$ である。一水和物の分子量は 506.02、フリー体の分子量は 488.01 である。ダサチニブの化学構造を以下に示す。



ダサチニブは白色ないし微黄白色の粉末である。原薬は水にほとんど溶けず、エタノール及びメタノールに溶けにくい。

SPRYCEL 錠は、白色ないし微黄白色で両面が凸面のフィルムコート錠で、ダサチニブ及び、添加物として乳糖一水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを含有する。錠剤のコーティングにはヒプロメロース、二酸化チタン、ポリエチレングリコールが含まれる。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

ダサチニブはナノモル濃度レベルで BCR-ABL、SRC ファミリー（SRC, LCK, YES, FYN）、c-KIT、EPHA2 受容体及び PDGFRβ 受容体の各種キナーゼを阻害する。構造解析試験より、ダサチニブは ABL キナーゼの活性型と不活性型の立体構造に結合可能であると考えられた。*In vitro* 試験において、ダサチニブはメシル酸イマチニブ感受性及び抵抗性の白血病細胞株に活性を示し、BCR-ABL を過剰発現している慢性骨髄性白血病（CML）及び急性リンパ性白血病（ALL）細胞の増殖を阻害した。同一条件下で、ダサチニブは BCR-ABL キナーゼドメインの変異、SRC ファ

ミリーキナーゼ（LYN, HCK）を含む情報伝達経路の活性化及び多剤耐性遺伝子の過剰発現が原因となるイマチニブ耐性株でも阻害作用を示した。

12.3　薬物体内動態

吸収

ダサチニブは経口投与後 0.5～6 時間（Tmax）の間に最高血中濃度（Cmax）に達した。1 日 15mg～240mg の用量範囲内で AUC は投与量に比例して増加し、消失特性は投与量間で同様であった。平均消失半減期は 3～5 時間であった。

54 例の健康成人に対して高脂肪食摂食 30 分後にダサチニブ 100mg を単回投与した際に、平均 AUC が 14%増加したが、食事の影響は臨床的に重要ではないものと考えられた。

分布

患者でのダサチニブのみかけの分布容積は 2505L であり、血管外に広く分布していると考えられた。ダサチニブ及び活性代謝物のヒト血漿タンパクへの結合率は、*in vitro* において 100～500ng/mL の濃度範囲で濃度依存的ではなく、それぞれ約 96%及び 93%であった。

代謝

ダサチニブはヒトにおいて主に CYP3A4 により代謝され、活性代謝物は主にこの CYP3A4 を介して生成される。フラビン含有モノオキシゲナーゼ 3（FMO-3）及びウリジンジホスフェート－グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）酵素もダサチニブの代謝に関与している。ヒト肝ミクロソームを用いた試験において、ダサチニブは時間依存的な弱い CYP3A4 阻害作用を示した。

ダサチニブと同程度の薬理活性を有する代謝物の AUC は、ダサチニブの約 5%であった。この結果から、この活性代謝物はダサチニブを投与したときに観察される薬理作用にあまり寄与しないと考えられる。この他にも、薬理活性を有していない酸化代謝物が数種類存在する。

ダサチニブは CYP3A4 を時間依存的に阻害する。臨床試験で観察された濃度で、ダサチニブは CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 あるいは 2E1 を阻害しない。ダサチニブはヒト CYP3A4 酵素の誘導剤ではない。

排泄

主な消失経路は糞便への排泄である。[^{14}C]ダサチニブを単回経口投与後、10 日間で尿及び糞便中に排泄された投与量に対する総放射能はそれぞれ約 4%及び 85%であった。このうち、尿中及び糞便中の排泄された未変化体は投与した放射能のそれぞれ 0.1%及び 19%であり、尿中及び糞便中に排泄された放射能の大部分が代謝物であった。

年齢及び性別の影響

薬物動態に対する被験者背景の影響を検討した結果、臨床的に意義のある年齢、性別の影響は認められなかった。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性、受胎能への影響

がん原性試験は実施していない。

チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる *in vitro* 細胞遺伝学試験では、代謝活性化系の有無に

かかわらず染色体異常誘発性が認められた。また、細菌を用いる *in vitro* の復帰突然変異試験（Ames 試験）では変異原性を示さず、ラット小核試験でも遺伝毒性を示さなかった。
SPRYCEL の受胎能に及ぼす影響については検討していないが、複数の動物種を用いた反復投与毒性試験成績から、SPRYCEL は生殖機能及び受胎能に影響を及ぼす可能性が示唆された。雄動物への影響としては、精嚢サイズの縮小及び精嚢分泌液の減少、並びに前立腺、精嚢及び精巣の発達障害が認められた。サルでは子宮の炎症及び鉱質沈着が認められ、げっ歯類では嚢胞性卵巣及び卵巣肥大が観察された。

14　臨床試験成績

第 2 相単一アーム試験

イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病を対象として、SPRYCEL の有効性及び安全性を検討する目的で 4 つの第 2 相単一アーム多施設共同試験が実施された。イマチニブに抵抗性の定義としては、3-6 ヵ月の投与で血液学的完全寛解を達成しなかったもの、12 ヵ月の投与で細胞遺伝学的 Major 寛解を達成しなかったもの、細胞遺伝学的寛解又は血液学的寛解から悪化したものが含まれる。イマチニブに不耐容の定義としては、1 日 400mg 以上の投与ができないもの、有害事象により投与を中止したものが含まれる。慢性期慢性骨髄性白血病患者 186 例、移行期慢性骨髄性白血病患者 107 例、骨髄芽球性急性期慢性骨髄性白血病患者 74 例、リンパ芽球性急性期慢性骨髄性白血病あるいはフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者 78 例が組み入れられ、試験は実施中である。以下の成績は SPRYCEL 投与が 6 ヵ月間以上の被験者について集計した。試験全体で、女性が 49%、白人が 89%、黒人又はアジア人が 10%、65 歳以上が 23%、75 歳以上が 3%であった。ほとんどの被験者がイマチニブ、化学療法、インターフェロン、骨髄移植等の治療を長期間にわたって受けていた(表 7)。前治療イマチニブの 1 日最高用量は、約半数の被験者が 400～600mg、残る約半数が 600mg 超であった。

表 7：被験者背景、第 2 相単一アーム試験

	慢性期 CML (n=186)	移行期 CML (n=107)	骨髄芽球性急性期 CML (n=74)	リンパ芽球性急性期 CML (n=42)	Ph+ ALL (n=36)
診断からの期間（月） 中央値（範囲）	64 (4-251)	91 (4-355)	49 (3-216)	28 (2-186)	20 (3-97)
イマチニブ抵抗性	68%	93%	92%	88%	94%
イマチニブ不耐容	32%	7%	8%	12%	6%
イマチニブ投与期間 3 年超	54%	68%	47%	24%	3%
イマチニブ投与期間 1 年超	80%	92%	85%	52%	56%
化学療法あり	42%	67%	66%	79%	92%
インターフェロン投与あり	70%	75%	55%	48%	8%
骨髄移植あり	9%	18%	12%	33%	42%

全例に対し、SPRYCEL を 1 回 70mg 1 日 2 回連日投与した。ダサチニブの投与期間（中央値）を表 8 に示す。

表 8：SPRYCEL の投与期間、第 2 相単一アーム試験

	慢性期 CML (n=186)	移行期 CML (n=107)	骨髄芽球性急性期 CML (n=74)	リンパ芽球性急性期 CML (n=42)	Ph+ ALL (n=36)
投与期間（月）中央値（範囲）	**5.6** (0.03-8.3)	**5.5** (0.2-10.1)	**3.5** (0.03-9.2)	**2.8** (0.1-6.4)	**3.2** (0.2-8.1)

慢性期 CML の主要有効性評価項目は細胞遺伝学的 Major 寛解（MCyR）であり、フィラデルフィア染色体陽性細胞が消失した完全寛解（CCyR）あるいは 65%以上減少した部分寛解とした。移行期、骨髄芽球性急性期及びリンパ芽球性急性期 CML 及び Ph+ ALL の主要評価項目は血液学的 Major 寛解（MaHR）であり、血液学的完全寛解（CHR）又は血液学的部分寛解（NEL）とした(表 9)。

SPRYCEL 投与によりすべての病態で細胞遺伝学的寛解、血液学的寛解が得られた。単一アーム試験での奏効率を表 9 に示した。慢性期 CML では、MCyR 率は 45%、CCyR（Ph+細胞 0%）率は 33%であった。MaHR 率は、移行期 CML で 59%、骨髄芽球性急性期 CML で 32%、リンパ芽球性急性期 CML で 31%、Ph+ ALL で 42%であった。

細胞遺伝学的寛解は主に初回の検査日である投与 12 週で得られた。血液学的効果及び細胞遺伝学的効果は、慢性期 CML、移行期 CML、骨髄芽球性急性期 CML では 6 ヵ月間の追跡期間中持続していた。MaHR の持続期間(中央値)は、リンパ芽球性急性期 CML で 3.7 ヵ月、Ph+ ALL で 4.8 ヵ月であった。

これらの効果に年齢、性別による差はみられなかった。

表 9：第 2 相単一アーム試験における SPRYCEL の有効性 [a]

	慢性期 CML (n=186)	移行期 CML (n=107)	骨髄芽球性急性期 CML (n=74)	リンパ芽球性急性期 CML (n=42)	Ph+ ALL (n=36)
血液学的寛解 [b]	**(%)**				
MaHR (95% CI)	n/a	**59 (49-68)**	**32 (22-44)**	**31 (18-47)**	**42 (26-59)**
CHR (95% CI)	**90 (85-94)**	33 (24-42)	24 (15-36)	26 (14-42)	31 (16-48)
NEL (95% CI)	n/a	26 (18-36)	8 (3-17)	5 (0.6-16)	11 (3.1-26)
細胞遺伝学的寛解 [c]	**(%)**				
MCyR (95% CI)	**45 (37-52)**	31 (22-41)	30 (20-42)	50 (34-66)	58 (41-74)
CCyR (95% CI)	33 (26-40)	21 (14-30)	27 (17-39)	43 (28-59)	58 (41-74)

a 太字の数字は主要評価項目の結果

b 血液学的寛解の基準(いずれも 4 週間の持続が必要)：血液学的 Major 寛解（MaHR）：血液学的完全寛解（CHR）+血液学的部分寛解（NEL）

CHR（慢性期 CML）：白血球が施設上限値上限以下、血小板が 450,000/mm^3 未満、末梢血中に芽球あるいは前骨髄球を認めない、末梢血中の骨髄球と後骨髄球の和が 5%未満、末梢血中の好塩基球が 20%未満、髄外白血病を認めない

CHR（移行期・急性期 CML/Ph+ ALL）：白血球が施設上限値以下、好中球が 1000/mm^3 以上、血小板が 100,000/mm^3 以上、末梢血中に芽球あるいは前骨髄球を認めない、骨髄中の芽球が 5%以下、末梢血中の骨髄球と後骨髄球の和が 5%未満、末梢血中の好塩基球が 20%未満、髄外白血病を認めない

NEL：好中球が 500/mm^3 以上 1000/mm^3 未満又は血小板が 20,000/mm^3 以上又は 100,000/mm^3 以下以外は CHR と同じ基準

c 細胞遺伝学的寛解：CCyR（Ph+が 0%）又は PCyR（Ph+が>0%–35%）。MCyR（Ph+が 0%–35%）は CCyR と PCyR の和。

n/a = 該当せず

無作為化試験

*SPRYCEL 1 回 70mg 1 日 2 回投与又はイマチニブ 1 回 400mg 1 日 2 回の第 2 相無作為化試験。*イマチニブ 400mg あるいは 600mg に抵抗性の慢性期 CML 患者を対象として、無作為化、非盲検試験を実施した。主要評価項目は 12 週時の MCyR とした。150 例を SPRYCEL 1 回 70mg 1 日 2 回投与とイマチニブ 1 日 800mg（1 回 400mg 1 日 2 回）投与に 2:1 の比で割り付けた。原疾患の増悪、あるいは不耐容であった場合には、もうひとつの投与群にクロスオーバーを認めた。フォローアップ期間の中央値は 15 ヵ月であった。クロスオーバー前の投与期間の中央値は、SPRYCEL が 14 ヵ月及びイマチニブが 3 ヵ月であった。

クロスオーバー前の CHR 率は、SPRYCEL 群では 93%、イマチニブ群では 82%であった。12 週時の MCyR 率は、SPRYCEL 群で 36%（CCyR 率は 22%）、イマチニブ群で 29%（CCyR 率は 8%）であった。より長期投与及びフォローアップ時に、クロスオーバー前で、SPRYCEL 群で 52%（CCyR 率は 40%）、イマチニブ群で 33%（CCyR 率は 16%）であった。フォローアップ期間の中央値は 15 ヵ月であったため、あまり増悪がみられず、MCyR 期間を確実に算定できなかった。

***慢性期 CML を対象にした第 3 相至適用法・用量検討試験*：**イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者において、SPRYCEL の 1 日 1 回投与時の有効性を 1 日 2 回投与時の有効性と比較して評価するために、無作為化非盲検試験を実施した。6 ヵ月以内に心筋梗塞などの重大な心疾患、3 ヵ月以内にうっ血性心不全、重度の不整脈、あるいは QTc 延長を有する患者は除外した。主要評価項目は、イマチニブ抵抗性の慢性期 CML 患者における MCyR とした。主な副次的評価項目は、同患者における総 1 日用量ごとの MCyR とした。合計で 670 例（うち 498 例はイマチニブ抵抗性）を SPRYCEL の 100mg 1 日 1 回、140mg 1 日 1 回、50mg 1 日 2 回、70mg 1 日 2 回の投与群に無作為割付した。フォローアップ期間は 6 ヵ月以上とし、投与期間の中央値は約 8 ヵ月であった。

寛解率を表 10 に示した。全ての SPRYCEL 投与群において有効性が認められ、主要評価項目において 1 日 1 回投与でみられた有効性は 1 日 2 回投与でみられた有効性と同程度（非劣性）であった（MCyR 率の差は 2.8%；95%信頼区間［-6%～11.6%］）。主な副次的評価項目においても、1 日投与量 100mg 投与と 1 日投与量 140mg 投与で同等の有効性（非劣性）がみられた（MCyR 率の差は-0.8%；95%信頼区間［-9.6%～8.0%］）。フォローアップ期間が 6 ヵ月以上しかなかったため、あまり増悪がみられず、MCyR 期間を確実に算定できなかった。

表 10：第 3 相至適用法・用量検討試験における SPRYCEL の有効性（慢性期 CML）

	症例数（%）			
	100 mg1 日 1 回 N = 167	50 mg1 日 2 回 [a] N = 168	140 mg1 日 1 回 [a] N = 167	70 mg1 日 2 回 [a] N = 168
血液学的寛解 [b]（%）				
CHR	90	92	86	87
細胞遺伝学的寛解 [c]（%）				
MCyR				
全症例（95%信頼区間）	59 (51-66)	54 (46-61)	56 (48-63)	55 (48-63)
イマチニブ抵抗性症例（95%信頼区間）	53 (44-62)	47 (38-56)	50 (41-60)	51 (42-60)
（n/N）	(66/124)	(58/124)	(62/123)	(65/127)
CCyR				
全症例	41	42	44	45
イマチニブ抵抗性症例（95%信頼区間）	34 (26-43)	35 (26-44)	36 (27-45)	39 (31-48)
（n/N）	(42/124)	(43/124)	(44/123)	(50/127)

a　慢性期 CML に対する SPRYCEL の推奨初回用量ではない
b　血液学的寛解の定義（いずれも 4 週間の持続が必要）：
CHR（慢性期 CML）：白血球数が施設上限値以下、血小板数が 450,000/mm^3 未満、末梢血中に芽球あるいは前骨髄球を認めない、末梢血中の骨髄球数と後骨髄球数の和が 5%未満、末梢血中の好塩基球数が 20%未満、髄外白血病を認めない
c　細胞遺伝学的寛解の定義：CCyR（Ph+が 0%）、PCyR（Ph+が>0%～35%）。MCyR（Ph+が 0%～35%）は CCyR と PCyR の和。

15　参考文献

1. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH Alert 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999, http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. (2006) 63:1172-1193.
4. Polovich, M., White, J. M., Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

16　製剤の性状・包装

16.1　製剤の性状

SPRYCEL（ダサチニブ）錠の性状・包装を表 11 に示す。

表 11：SPRYCEL の性状

NDC Number	含量	性状	1 ボトルあたりの錠数
0003-0527-11	20 mg	白色ないしは微黄白色で両面が凸面の円形フィルムコート錠で片面に“BMS”、反対面に“527”の刻印がある。	60 錠
0003-0528-11	50 mg	白色ないしは微黄白色で両面が凸面の楕円形フィルムコート錠で片面に“BMS”、反対面に“528”の刻印がある。	60 錠
0003-0524-11	70 mg	白色ないしは微黄白色で両面が凸面の円形フィルムコート錠で片面に“BMS”、反対面に“524”の刻印がある。	60 錠
0003-0852-22	100 mg	白色ないしは微黄白色で両面が凸面の楕円形フィルムコート錠で片面に“BMS 100”、反対面に“852”の刻印がある。	30 錠

16.2　貯法

SPRYCEL（ダサチニブ）錠は 25°C（77°F）で保存する。SPRYCEL（ダサチニブ）錠は、15°–30°C（59°～86°F）で保存すること（USP 室温制御参照）。

16.3　取り扱い上の注意及び廃棄

抗がん薬として適切に取り扱い、廃棄すること。抗がん薬の取り扱いに関しては、いくつかのガイドラインがあるので参照すること（*参考文献（15）参照*）。

SPRYCEL（ダサチニブ）錠は、活性物質を含有する錠剤に、薬剤師や臨床職員等が直接活性物質に触れることがないように、周りをフィルムコートでコーティングしてある。しかし、不注意で、割ったり、破壊したりした場合には、使い捨ての化学療法薬用の手袋を着用すること。妊婦が、割ったり、破壊したりした錠剤に触れないようにすること。

17　患者への情報

FDA が承認した患者用説明文書（17.10）参照。

17.1　出血

重度の出血が見られる可能性があり、出血を示唆するような兆候や症状（異常な出血や挫傷）が現れた場合は迅速に報告するように患者に伝える。

17.2　骨髄抑制

血球数が減少する可能性があることを患者に伝える。発熱、特に感染を示唆する場合には迅速に報告するよう指示する。

17.3　体液貯留

体液貯留（腫脹、体重増加又は息切れ）がみられる可能性があり、これらの症状が現れた場合は治療するよう伝える。

17.4　妊娠

ダサチニブを妊婦に投与すると、胎児に致死的な悪影響を及ぼす可能性があることを患者に伝え

る。女性には、胎児への影響及び避妊することを忠告する。万一、SPRYCEL を妊婦に投与する場合、あるいは投与中に患者が妊娠した場合には、胎児への影響について知らせる（*警告及び使用上の注意（5.5）参照*）。

17.5　胃腸障害

SPRYCEL により、悪心、嘔吐又は下痢がみられる可能性を患者に伝える。これらの症状が重い場合、治療が必要である。

17.6　疼痛

SPRYCEL により、頭痛や筋骨格痛がみられる可能性があることを患者に伝える。これらの症状が重い場合、治療が必要である。

17.7　疲労

SPRYCEL により、疲労がみられる可能性があることを患者に伝える。これらの症状が重い場合、治療が必要である。

17.8　皮疹

SPRYCEL により、皮疹がみられる可能性があることを患者に伝える。これらの症状が重い場合、治療が必要である。

17.9　乳糖の含有

SPRYCEL は、1 日 100mg 投与の場合、乳糖一水和物 135mg を含有し、1 日 140mg 投与の場合、乳糖一水和物 189mg を含有することを患者に伝える。

製造元：

Bristol-Myers Squibb Company

Princeton, NJ 08543 USA

US Patent No 6,596,746

17.10　FDA が承認した患者用説明文書

SPRYCEL®（ダサチニブ）錠

SPRYCEL とは何か？

SPRYCEL®（ダサチニブ）は、処方箋薬で、成人の慢性骨髄性白血病（CML）及びフィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）の治療に用いられます。特に、グリベック®（メシル酸イマチニブ）などこれまで使用可能であったで薬剤で効果が得られない患者で使用します。 また、グリベックの高度の副作用で投与を続けられない患者でも使用します。SPRYCEL の長期間投与による有用性と安全性に関しては検討中です。SPRYCEL の、小児での臨床試験の結果はまだありません。

白血病とは何か？

白血病は、白血球細胞のがんで、骨髄中で増殖します。白血病では、白血球が制御不能な状態で増殖し、骨髄中を占めてしまい、末梢血中に溢れ出します。続いて、正常な赤血球（酸素を運ぶ細胞）、白血球（感染と戦う細胞）、血小板（血が固まるのを助ける細胞）の産生を困難にします。そのため、白血病患者は重篤な貧血、感染、出血の危険性があります。慢性骨髄性白血病(CML)は白血病のひとつで、骨髄系の白血球が制御不能な状態で増殖します。増殖が遅いあるいは慢性のがんですので、増悪するのに数年かかります。CML は、慢性期から移行期、急性期へと 3 つの病態を経て進みます。フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）は別の白血病です。急性白血病は、慢性白血病に比べ、急速に増悪し、Ph+ ALL では、リンパ芽球性の白血球が制御不能の状態で増殖します。

SPRYCEL はどのように効くのか？

SPRYCEL の有効成分はダサチニブです。ダサチニブは、CML 又は Ph+ ALL 患者の白血病細胞の制御不能な増殖に関連しているたんぱく質のいくつかの働きを抑えます。白血病細胞の増殖抑制により、骨髄中の正常赤血球、白血球、血小板を産生することが可能になります。

誰が服用するのか？

- 現在、SPRYCEL は、グリベック®（メシル酸イマチニブ）を使用したことのない患者への使用は推奨されていません。
- 妊婦あるいは妊娠する予定のある女性は服用できません。（以下参照）

SPRYCEL を服用する前に主治医に相談すべきことは？

以下に示すものを含め、現在の症状等をすべて話してください：

- 妊娠中ですか、妊娠の予定はありますか。SPRYCEL を妊娠中に服用すると胎児に影響があるかもしれません。SPRYCEL 服用中は妊娠しないように心がけてください。もし、SPRYCEL 服用中に妊娠したら、あるいは妊娠を考えたら、主治医にすぐに話してください。
- 授乳中ですか。SPRYCEL が母乳中に分泌し、乳児に影響があるのかわかっていません。

SPRYCEL 服用中は、授乳を避けてください。
- 父親になる可能性のある男性ですか。SPRYCEL 服用中の男性は、パートナーが妊娠しないようにコンドームを使用してください。
- 肝臓、心臓に病気がありますか
- 乳糖不耐症ですか

他の薬を一緒に飲んでもよいですか？

他の病院でもらっている薬、薬局で購入した薬を、ビタミン剤、制酸薬、ハーブ等を含め、すべて主治医等に知らせてください。

SPRYCEL は、服薬後肝臓を介して消失します。ある種の薬は SPRYCEL の血液中の濃度を変化させます。また、SPRYCEL が他の薬の血液中の濃度に影響することもあります。こうした影響で、副作用が増えたり、効果が出にくくなったりします。
- SPRYCEL の血液中の濃度を高くするかもしれない薬：ニゾラール®（ケトコナゾール）、SPORANOX®（イトラコナゾール）、ノービア®（リトナビル）、レイアタッツ®（硫酸アタザナビル）、クリキシバン®（インジナビル）、ビラセプト®（ネルフィナビル）、インビラーゼ®（サキナビル）、ケテック®（テリスロマイシン）、E-MYCIN®（エリスロマイシン）、BIAXIN®（クラリスロマイシン）。
- SPRYCEL の血液中の濃度を低くするかもしれない薬剤：デカドロン®（デキサメサゾン）、DILANTIN®（フェニトイン）、テグレトール®（カルバマゼピン）、RIMACTANE®（リファンピシン）、ルミナール®（フェノバルビタール）。
- SPRYCEL により血液中の濃度が変わるかもしれない薬剤：サンディミュン®（シクロスポリン）、ALFENTA®（alfentanil）、フェンタニル®（フェンタニル）、オーラップ®（ピモジド）、RAPAMUNE®（シロリムス）、プログラフ®（タクロリムス）、ERGOMAR®（エルゴタミン）。

SPRYCEL が胃から吸収されるのに最も良い状態は、胃酸が十分に分泌されている状態です。胃酸を抑える次のような薬は避けてください。タガメット®（シメチジン）、PEPCID®（ファモチジン）、ザンタック®（ラニチジン）、PRILOSEC®（オメプラゾール）、PROTONIX®（pantoprazole sodium）、NEXIUM®（esomeprazole）、ACIPHEX®（rabeprazole）、PREVACID®（lansoprazole）。胃酸を中和する次のような薬剤は、SPRYCEL 服薬の前後 2 時間を避けて服用してください。マーロックス®（水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム）、TUMS®（炭酸カルシウム）、ROLAIDS®（炭酸カルシウム、マグネシウム）。

SPRYCEL 投与により出血の可能性があるので、血液をさらさらにする、クマジン®（ワーファリンナトリウム）等を使用している場合は、主治医に話してください。

SPRYCEL をどのように服薬するか？

- 慢性期 CML の場合、通常 1 回 100mg（100mg を 1 錠又は 50-mg 錠を 2 錠）を 1 日 1 回、朝又は夜に服用してください。
- 移行期、芽球性急性期 CML 又は Ph+ALL の場合、通常 1 回 70mg（70mg 錠を 1 錠）を 1 日 2 回、朝と夜に服用してください。食前・食後についてはいずれでも構いませんが、毎日同じ時

間に服薬するよう心がけてください。

- SPRYCEL を服用する際には、割ったり、切ったり、つぶしたりしないで、そのまま飲んでください。
- SPRYCEL 服用中はグレープフルーツジュースを飲まないでください。
- 効果と副作用によりますが、あなたの主治医が SPRYCEL の投与量を調整し、変更や中断をすることもあります。
- SPRYCEL の量を変更したり、やめたいときには、主治医に相談してください。
- SPRYCEL を飲み忘れたときには、次の薬を予定通りに服薬してください。決して、2 回分をまとめて 1 回で飲まないでください。どうしたらよいかわからないときには、主治医に相談してください。
- 誤って、SPRYCEL を処方された量よりも多く服用してしまったときには、すぐに主治医に連絡して相談してください。

SPRYCEL で起きそうな副作用は？

SPRYCEL の副作用で最も重要なものは次のとおりです。SPRYCEL の臨床試験でおきた副作用すべてをここに記載しているわけではありません。 何か変わったことがおきたら、主治医に相談してください。

- 血球数の減少：SPRYCEL 投与により、赤血球が減って貧血がおきたり、白血球が減って好中球減少症が起きたり、血小板が減って血小板減少症が起きたりします。あなたの主治医は、SPRYCEL 投与開始後、頻繁に血液検査をし、血球数を調べます。その結果、投与量を変えたり、投与をしばらくやめたりすることがあります。大きく減った場合には、赤血球や血小板を輸血することもあります。SPRYCEL 服薬中に熱が出た場合は、すぐに主治医に連絡してください。
- 出血：SPRYCEL により出血することがあります。臨床試験でみられたもっとも重い出血は脳出血・胃腸出血等で、脳出血では 1%の患者で死亡につながりました。比較的軽度の出血としては、鼻、歯肉、皮下出血、月経時の過剰出血等がありました。SPRYCEL 服薬中に出血やあざができやすい場合には、すぐに主治医に連絡してください。
- 水分貯留：SPRYCEL 投与により、足や眼の回りに水分がたまることがあります。重い場合には、肺や心臓の周りやおなかの中にたまることもあります。SPRYCEL 服薬中にむくんだり、体重が増えたり息切れがした場合は、すぐに主治医に連絡してください。

他の主な SPRYCEL の副作用は、下痢、皮疹、頭痛、疲労、悪心、息切れです。
臨床試験に参加した 2,182 人以上の中で 10%（100 人中 10 人）が、副作用で SPRYCEL の治療を取りやめました。

SPRYCEL がよく効くかどうやって分かるのか？

SPRYCEL がよく効くかどうかはいろいろなことからわかります。病気の状態の変化、これまでの治療あるいは他の点について主治医から説明があります。一般的に、治療の目指すところは、白血病細胞が減り、白血球数、赤血球数、血小板数が正常になることです。

SPRYCEL 治療中には、あなたの主治医はこれらの効果について、通常の血液検査等で調べます。検査の種類や回数は主治医があなたの病気の状態をみて決めます。

SPRYCEL をどのように保管するか？

- SPRYCEL（ダサチニブ）錠は、冷蔵庫には入れないで、59～86°F（15～30°C）の室温の場所に保管してください。
- ビンのふたはきちんと閉めてください。
- 古くなった SPRYCEL は、薬局に相談して捨ててください。
- SPRYCEL 等の薬剤は子供やペットの手の届かないところに保管してください。

SPRYCEL についての一般的な情報: この薬は、あなたの病気のために処方したもので、あなたの治療のためだけに、主治医の注意深い観察下で使用する必要があります。SPRYCEL のもっとも重要な事柄については、小冊子に書いてあります。他に知りたいこと、心配なことがありましたら、主治医にお尋ねください。主治医や薬局にはすべての処方に必要な情報を持っています。主治医とともに、それを読み、話し合うことができます。しかし、主治医と話し合うことは、読むことよりさらに重要です。

SPRYCEL は何でできているのか？

有効成分：ダサチニブ

その他：乳糖一水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム。錠剤のフィルムコートには、ヒプロメロース、二酸化チタン、ポリエチレングリコールが入っています。

製造元：

Bristol-Myers Squibb Company

Princeton, NJ 08543 USA

US Patent No 6,596,746

Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA

1237674A1　Rev May 2008

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SPRYCEL 20 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 20 mg dasatinib (as monohydrate).

Excipients: each tablet contains 27 mg of lactose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

White to off-white, biconvex, round tablet with “BMS” debossed on one side and "527" on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

SPRYCEL is indicated for the treatment of adults with chronic, accelerated or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML) with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib mesilate.

SPRYCEL is also indicated for the treatment of adults with Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and lymphoid blast CML with resistance or intolerance to prior therapy.

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be initiated by a physician experienced in the diagnosis and treatment of patients with leukaemia.

The recommended starting dosage of SPRYCEL for chronic phase CML is 100 mg once daily, administered orally, consistently either in the morning or in the evening (see sections 4.4, 4.8 and 5.1). The recommended starting dosage of SPRYCEL for accelerated, myeloid or lymphoid blast phase (advanced phase) CML or Ph+ALL is 70 mg twice daily administered orally, one tablet in the morning and one in the evening (see sections 4.8 and 5.1).
Tablets must not be crushed or cut, they must be swallowed whole. SPRYCEL can be taken with or without a meal.
To achieve the recommended dosage, SPRYCEL is available as 20 mg, 50 mg and 70 mg film-coated tablets. Dose increase or reduction is recommended based on patient response and tolerability.

Treatment duration: in clinical trials, treatment with SPRYCEL was continued until disease progression or until no longer tolerated by the patient. The effect of stopping treatment after the achievement of a complete cytogenetic response (CCyR) has not been investigated.

Dose escalation:
In clinical trials of adult CML and Ph+ ALL patients, dose escalation to 140 mg once daily (chronic phase CML) or 100 mg twice daily (advanced phase CML or Ph+ ALL) was allowed in patients who did not achieve a haematologic or cytogenetic response at the recommended starting dosage.

Dose adjustment for undesirable effects:

Myelosuppression:
In clinical trials, myelosuppression was managed by dose interruption, dose reduction, or discontinuation of study therapy. Platelet transfusion and red cell transfusion were used as appropriate. Haematopoetic growth factor has been used in patients with resistant myelosuppression. Guidelines for dose modifications are summarized in Table 1.

Table 1: Dose adjustments for neutropenia and thrombocytopenia

Chronic Phase CML (starting dose 100 mg once daily)	ANC $< 0.5 \times 10^9$/l and/or Platelets $< 50 \times 10^9$/l	1 Stop treatment until ANC $\geq 1.0 \times 10^9$/l and platelets $\geq 50 \times 10^9$/l. 2 Resume treatment at the original starting dose. 3 If platelets $< 25 \times 10^9$/l and/or recurrence of ANC $< 0.5 \times 10^9$/l for > 7 days, repeat step 1 and resume treatment at a reduced dose of 80 mg once daily (second episode) or discontinue (third episode).
Accelerated and Blast Phase CML and Ph+ ALL (starting dose 70 mg twice daily)	ANC $< 0.5 \times 10^9$/l and/or Platelets $< 10 \times 10^9$/l	1 Check if cytopenia is related to leukaemia (marrow aspirate or biopsy). 2 If cytopenia is unrelated to leukaemia, stop treatment until ANC $\geq 1.0 \times 10^9$/l and platelets $\geq 20 \times 10^9$/l and resume at the original starting dose. 3 If recurrence of cytopenia, repeat step 1 and resume treatment at a reduced dose of 50 mg twice daily (second episode) or 40 mg twice daily (third episode). 4 If cytopenia is related to leukaemia, consider dose escalation to 100 mg twice daily.

ANC: absolute neutrophil count

Non-haematological adverse reactions:
If a severe non-haematological adverse reaction develops with SPRYCEL, treatment must be withheld until the event has resolved. Thereafter, treatment can be resumed as appropriate at a reduced dose depending on the initial severity of the event.

Paediatric use: SPRYCEL is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age due to a lack of data on safety and efficacy (see section 5.1).

Elderly patients: no clinically relevant age-related pharmacokinetic differences have been observed in these patients. No specific dose recommendation is necessary in the elderly.

Hepatic impairment: no clinical trials were conducted with SPRYCEL in patients with decreased liver function (trials excluded patients with ALT and/or AST > 2.5 times the upper limit of the normal range and/or total bilirubin > 2 times the upper limit of the normal range). Since dasatinib is mainly metabolised through the liver, exposure to dasatinib is expected to increase if liver function is impaired.

SPRYCEL should be used with caution in patients with moderate to severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 4.8).

Renal impairment: no clinical trials were conducted with SPRYCEL in patients with decreased renal function (trials excluded patients with serum creatinine concentration > 1.5 times the upper limit of the normal range). Since the renal clearance of dasatinib and its metabolites is < 4%, a decrease in total body clearance is not expected in patients with renal insufficiency.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Clinically relevant interactions:
Dasatinib is a substrate and an inhibitor of CYP3A4. Therefore, there is a potential for interaction with other concomitantly administered medicinal products that are metabolized primarily by or modulate the activity of CYP3A4 (see section 4.5).

Concomitant use of dasatinib and medicinal products that potently inhibit CYP3A4 (e.g. ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin) may increase exposure to dasatinib. Therefore, in patients receiving SPRYCEL, coadministration of a potent CYP3A4 inhibitor is not recommended (see section 4.5).

Concomitant use of dasatinib and medicinal products that induce CYP3A4 (e.g. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital or *Hypericum perforatum*, also known as St. John's Wort) may substantially reduce exposure to dasatinib, potentially increasing the risk of therapeutic failure. Therefore, in patients receiving SPRYCEL, coadministration of alternative therapeutic agents with less potential for CYP3A4 induction should be selected (see section 4.5).

Concomitant use of dasatinib and a CYP3A4 substrate may increase exposure to the CYP3A4 substrate. Therefore, caution is warranted when SPRYCEL is coadministered with CYP3A4 substrates of narrow therapeutic index, such as astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil or ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine) (see section 4.5).

The concomitant use of dasatinib and a H_2 antagonist (e.g. famotidine), proton pump inhibitor (e.g. omeprazole), or aluminium hydroxide/magnesium hydroxide may reduce the exposure to dasatinib. Thus, H_2 antagonists and proton pump inhibitors are not recommended and aluminium hydroxide/magnesium hydroxide products should be administered up to 2 hours prior to, or 2 hours following the administration of dasatinib (see section 4.5).

Special groups:
There are currently no data available from clinical trials with SPRYCEL in patients with moderately to severely impaired liver function. Caution is recommended when administering SPRYCEL to patients with moderate to severe hepatic impairment (see section 4.2).

Important Adverse Reactions:
Myelosuppression: treatment with SPRYCEL is associated with anaemia, neutropenia and thrombocytopenia. Their occurrence is more frequent in patients with advanced phase CML or Ph+ ALL than in chronic phase CML. Complete blood counts should be performed weekly for the first 2 months, and then monthly thereafter, or as clinically indicated. Myelosuppression was generally reversible and usually managed by withholding SPRYCEL temporarily or by dose reduction (see sections 4.2 and 4.8 Laboratory Test Abnormalities, Haematology).
In a Phase III dose-optimisation study in patients with chronic phase CML, grade 3 or 4 myelosuppression was reported more frequently in patients treated with 70 mg twice daily than in patients treated with 100 mg once daily; fluid retention was also reported more frequently in patients treated with twice daily schedule compared to once daily (see section 4.8).

Therefore, the starting dose of 100 mg once daily is the recommended initial dosage for patients with chronic phase CML.

Bleeding: in all clinical studies, severe central nervous system (CNS) haemorrhage occurred in < 1% of patients. Eight cases were fatal and 5 of them were associated with CTC grade 4 thrombocytopenia. Severe gastrointestinal haemorrhage occurred in 4% of patients and generally required drug interruptions and transfusions. Other severe haemorrhage occurred in 2% of patients. Most bleeding related events were typically associated with severe thrombocytopenia (see section 4.8).

Patients were excluded from participation in SPRYCEL clinical trials if they took medicinal products that inhibit platelet function or anticoagulants. In some trials, the use of anticoagulants, acetylsalicylic acid, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was allowed concurrently with SPRYCEL if the platelet count was > 50,000/mm^3. Caution should be exercised if patients are required to take medicinal products that inhibit platelet function or anticoagulants.

Fluid retention: SPRYCEL is associated with fluid retention. In all clinical studies, severe fluid retention was reported in 9% of patients, including severe pleural and pericardial effusion reported in 6% and 1% of patients, respectively. Severe ascites and generalised oedema were each reported in < 1% of patients. Severe non-cardiogenic pulmonary oedema was reported in 1% of patients. Patients who develop symptoms suggestive of pleural effusion such as dyspnoea or dry cough should be evaluated by chest X-ray. Severe pleural effusion may require thoracocentesis and oxygen therapy. Fluid retention events were typically managed by supportive care measures that include diuretics and short courses of steroids. While the safety profile of SPRYCEL in the elderly population was similar to that in the younger population, patients aged 65 years and older are more likely to experience fluid retention events and should be monitored closely (see section 4.8).

QT Prolongation: *in vitro* data suggest that dasatinib has the potential to prolong cardiac ventricular repolarization (QT Interval) (see section 5.3). In 865 patients with leukaemia treated with SPRYCEL in Phase II clinical trials, the mean changes from baseline in QTc interval using Fridericia's method (QTcF) were 4 - 6 msec; the upper 95% confidence intervals for all mean changes from baseline were < 7 msec (see section 4.8). Of the 2,182 patients who received SPRYCEL in Phase II/III clinical trials, 18 had QTc prolongation reported as an adverse event. Seventeen patients (< 1%) experienced a QTcF > 500 msec. SPRYCEL should be administered with caution to patients who have or may develop prolongation of QTc. These include patients with hypokalemia or hypomagnesemia, patients with congenital long QT syndrome, patients taking anti-arrhythmic medicinal products or other medicinal products which lead to QT prolongation, and cumulative high dose anthracycline therapy. Hypokalemia or hypomagnesemia should be corrected prior to SPRYCEL administration.

Patients with uncontrolled or significant cardiovascular disease were not included in the clinical studies.

Lactose:
This medicinal product contains 135 mg of lactose monohydrate in a 100 mg daily dose and 189 mg of lactose monohydrate in a 140 mg daily dose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Active substances that may increase dasatinib plasma concentrations:
In vitro studies indicate that dasatinib is a CYP3A4 substrate. Concomitant use of dasatinib and medicinal products which potently inhibit CYP3A4 (e.g. ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin) may increase exposure to dasatinib. Therefore, in patients receiving SPRYCEL, systemic administration of a potent CYP3A4 inhibitor is not recommended.

At clinically relevant concentrations, dasatinib's binding to plasma proteins is approximately 96% on the basis of *in vitro* experiments. No studies have been performed to evaluate dasatinib interaction

with other protein-bound medicinal products. The potential for displacement and its clinical relevance are unknown.

Active substances that may decrease dasatinib plasma concentrations:
When dasatinib was administered following 8 days of continuous evening administration with 600 mg of rifampicin, a potent CYP3A4 inducer, the AUC of dasatinib was decreased by 82%. Also other medicinal products that induce CYP3A4 activity (e.g. dexamethazone, phenytoin, carbamazepine, Phenobarbital or *Hypericum perforatum*, also known as St. John´s Wort) may increase metabolism and decrease dasatinib plasma concentrations. Therefore, concomitant use of potent CYP3A4 inducers with SPRYCEL is not recommended. In patients in whom rifampicin or other CYP3A4 inducers are indicated, alternative agents with less enzyme induction potential should be used.

Histamine-2 antagonists and proton pump inhibitors:
Long-term suppression of gastric acid secretion by H_2 antagonists or proton pump inhibitors (e.g. famotidine and omeprazole) is likely to reduce dasatinib exposure. In a single dose study in healthy subjects, the administration of famotidine 10 hours prior to a single dose of SPRYCEL reduced dasatinib exposure by 61%. The use of antacids should be considered in place of H_2 antagonists or proton pump inhibitors in patients receiving SPRYCEL therapy (see section 4.4).

Antacids:
Nonclinical data demonstrate that the solubility of dasatinib is pH dependent. In healthy subjects, the concomitant use of aluminium hydroxide/magnesium hydroxide antacids with SPRYCEL reduced the AUC of a single dose of SPRYCEL by 55% and the C_{max} by 58%. However, when antacids were administered 2 hours prior to a single dose of SPRYCEL, no relevant changes in dasatinib concentration or exposure were observed. Thus, antacids may be administered up to 2 hours prior to or 2 hours following SPRYCEL (see section 4.4).

Active substances that may have their plasma concentrations altered by SPRYCEL:
Concomitant use of dasatinib and a CYP3A4 substrate may increase exposure to the CYP3A4 substrate. In a study in healthy subjects, a single 100 mg dose of SPRYCEL increased AUC and C_{max} exposure to simvastatin, a known CYP3A4 substrate, by 20 and 37% respectively. It cannot be excluded that the effect is larger after multiple doses of dasatinib. Therefore, CYP3A4 substrates known to have a narrow therapeutic index (e.g. astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil or ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine)) should be administered with caution in patients receiving SPRYCEL (see section 4.4).
In vitro data indicate a potential risk for interaction with CYP2C8 substrates, such as glitazones.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy:
There are no adequate data from the use of dasatinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.
SPRYCEL should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If it is used during pregnancy, the patient must be informed of the potential risk to the foetus. The effect of dasatinib on sperm is unknown, therefore both sexually active men and women should use effective methods of contraception during treatment.

Lactation:
There is insufficient/limited information on the excretion of dasatinib in human or animal breast milk. Physico-chemical and available pharmacodynamic/toxicological data on dasatinib point to excretion in breast milk and a risk to the suckling child cannot be excluded.
Breast-feeding must be stopped during treatment with SPRYCEL.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Patients should be advised that they may experience undesirable effects such as dizziness or blurred vision

during treatment with dasatinib. Therefore caution should be recommended when driving a car or operating machines.

4.8 Undesirable effects

The data described below reflect exposure to SPRYCEL in 2,182 patients in clinical trials (starting dosage 100 mg once daily, 140 mg once daily, 50 mg twice daily, or 70 mg twice daily). Of the 2,182 patients treated, 25% were ≥ 65 years of age, while 5% were ≥ 75 years of age. The median duration of therapy was 11 months (range 0.03 -31 months).

The majority of SPRYCEL-treated patients experienced adverse reactions at some time. Most reactions were of mild-to-moderate grade. Treatment was discontinued for adverse reactions in 11% of patients in chronic phase CML, 12% in accelerated phase CML, 15% in myeloid blast phase CML, and 8% in lymphoid blast phase CML or Ph+ ALL. In the Phase III dose-optimisation study in patients with chronic phase CML, the rate of discontinuation for adverse drug reaction was lower for patients treated with 100 mg once daily than for those treated with 70 mg twice daily (3% and 11%, respectively).

The majority of imatinib-intolerant patients with chronic phase CML were able to tolerate treatment with dasatinib. In the Phase II single-arm study in chronic phase CML, 3 of the 99 imatinib-intolerant patients had the same grade 3 or 4 non-hematological toxicity with SPRYCEL as they did with prior imatinib; all 3 patients continued SPRYCEL treatment after dose reduction.

The most frequently reported adverse reactions were fluid retention (including pleural effusion), diarrhoea, headache, nausea, skin rash, dyspnoea, haemorrhage, fatigue, musculoskeletal pain, infection, vomiting, cough, abdominal pain and pyrexia (Table 3). Drug-related febrile neutropenia was reported in 5% of patients.

Miscellaneous adverse reactions such as pleural effusion, ascites, pulmonary oedema and pericardial effusion with or without superficial oedema may be collectively described as “fluid retention”. The use of dasatinib is associated with fluid retention with severe cases in 9% of patients. Severe pleural and pericardial effusion were reported in 6% and 1% of patients, respectively. Severe ascites and generalised oedema were each reported in < 1%. One percent of patients experienced severe non-cardiogenic pulmonary oedema. Fluid retention events were typically managed by supportive care measures that include diuretics or short courses of steroids. While the safety profile of SPRYCEL in the elderly population was similar to that in the younger population, patients aged 65 years and older are more likely to experience fluid retention events and should be monitored closely (see section 4.4).

Bleeding drug-related events, ranging from petechiae and epistaxis to severe gastrointestinal haemorrhage and CNS bleeding, were reported in patients taking SPRYCEL (see section 4.4). Severe CNS haemorrhage occurred in < 1% of patients; 8 cases were fatal and 5 of them were associated with CTC grade 4 thrombocytopenia. Severe gastrointestinal haemorrhage occurred in 4% of patients and generally required treatment interruption and transfusions. Other severe haemorrhage occurred in 2% of patients. Most bleeding related events were typically associated with severe thrombocytopenia. Treatment with SPRYCEL is associated with anaemia, neutropenia and thrombocytopenia. Their occurrence is more frequent in patients with advanced phase CML or Ph+ ALL than in chronic phase CML (see section 4.4).

In the Phase III dose-optimisation study in patients with chronic phase CML (median duration of treatment approximately 8 months), the incidence of pleural effusion and congestive heart failure/cardiac dysfunction was lower in patients treated with SPRYCEL 100 mg once daily than in those treated with SPRYCEL 70 mg twice daily (Table 2a). Myelosuppression was also reported less frequently with the 100 mg once daily (see Laboratory test abnormalities).

Table 2a: Selected Adverse Drug Reactions Reported in Phase III Dose-Optimisation Study: Chronic Phase CML

	100 mg once daily n = 166		140 mg once daily n = 163		50 mg twice daily n = 166		70 mg twice daily n = 167	
	All Grades	**Grade 3/4**	**All Grades**	**Grade 3/4**	**All Grades**	**Grade 3/4**	**All Grades**	**Grade 3/4**
Preferred Term	**Percent (%) of Patients**							
Diarrhoea	24	1	23	2	24	2	22	4
Fluid Retention	21	1	26	4	22	2	28	4
Superficial Oedema	14	0	12	1	13	0	14	0
Pleural Effusion	7	1	15	3	11	2	16	1
Generalised oedema	2	0	2	0	1	0	1	0
Congestive heart failure/cardiac dysfunction	0	0	1	1	1	1	3	2
Pericardial effusion	1	0	3	1	1	1	1	1
Pulmonary oedema	0	0	1	0	1	0	1	1
Pulmonary hypertension	0	0	0	0	0	0	1	1
Haemorrhage								
Gastrointestinal bleeding	1	1	1	0	4	2	4	2

In the Phase III dose-optimisation study in patients with advanced phase CML and Ph+ ALL, fluid retention (pleural effusion and pericardial effusion) was reported less frequently in patients treated with SPRYCEL 140 mg once daily than in those treated with 70 mg twice daily (Table 2b).

Table 2b: Selected Adverse Drug Reactions Reported in Phase III Dose-Optimisation Study: Advanced Phase CML and Ph+ALL

	140 mg once daily n = 304		70 mg twice daily n = 305	
	All Grades	**Grade 3/4**	**All Grades**	**Grade 3/4**
Preferred Term	**Percent (%) of Patients**			
Diarrhoea	27	3	27	3
Fluid Retention	26	5	34	9
Superficial oedema	12	< 1	16	1
Pleural Effusion	16	4	23	6
Generalised oedema	1	0	2	1
Congestive heart failure/ cardiac dysfunction	1	0	2	1
Pericardial effusion	1	0	4	1
Pulmonary oedema	1	1	3	1
Ascites	0	0	1	0
Pulmonary hypertension	0	0	1	< 1
Haemorrhage				
Gastrointestinal bleeding	7	6	12	6

In clinical trials, it was recommended that treatment with imatinib be discontinued at least 7 days before starting treatment with SPRYCEL.

Adverse reactions:

The following adverse reactions were reported in patients in SPRYCEL clinical trials. These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: *very common*

(≥ 1/10); *common* (≥ 1/100 to < 1/10); *uncommon* (≥ 1/1,000 to < 1/100); *rare* (≥ 1/10,000 to < 1/1,000). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse drug reactions, excluding laboratory abnormalities, that were reported in ≥ 5% of patients in SPRYCEL clinical trials are shown in Table 3:

Table 3: Adverse Drug Reactions (ADR) reported ≥ 5% in clinical trials

	All Patients (n= 2,182) Percent (%) of Patients	
	All Grades	**Grades 3/4**
Blood and lymphatic system disorders		
Common: febrile neutropenia	5	5
Nervous system disorders		
Very common: headache	25	1
Common: neuropathy (including peripheral neuropathy)	6	< 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Very common: pleural effusion,	25	6
dyspnoea,	21	4
cough	10	< 1
Gastrointestinal disorders		
Very common: diarrhoea,	32	4
nausea,	22	1
vomiting,	13	1
abdominal pain	10	1
Common: gastrointestinal bleeding,	8	4
mucosal inflammation (including mucositis/stomatitis),	7	< 1
dyspepsia,	5	0
abdominal distension	5	0
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very common: skin rash[a]	22	1
Common: pruritus	7	< 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Very common: musculoskeletal pain	14	1
Common: arthralgia,	8	1
myalgia	8	< 1
Metabolism and nutrition disorders		
Common: anorexia	9	< 1
Infections and infestations		
Very common: infection (including bacterial, viral, fungal, non-specific)	10	3
Vascular disorders		
Very common: haemorrhage[b]	15	2

General disorders and administration site conditions		
Very common: superficial oedema[c],	21	< 1
fatigue,	21	2
pyrexia	13	1
Common: pain,	7	< 1
asthenia,	9	1
chest pain	5	1

[a] Includes drug eruption, erythema, erythema multiforme, erythrosis, exfoliative rash, fungal rash, generalised erythema, genital rash, heat rash, milia, rash, rash erythematous, rash follicular, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, rash vesicular, skin exfoliation, skin irritation, and urticaria vesiculosa.

[b] Excludes gastrointestinal bleeding and CNS bleeding; these ADRs are reported under the gastrointestinal disorders system organ class and the nervous system disorders system organ class, respectively.

[c] Includes auricular swelling, conjunctival oedema, eye oedema, eye swelling, eyelid oedema, face oedema, gravitational oedema, lip oedema, localised oedema, macular oedema, oedema genital, oedema mouth, oedema peripheral, orbital oedema, penile oedema, periorbital oedema, pitting oedema, scrotal oedema, swelling face, and tongue oedema.

The following adverse drug reactions were reported in patients in the SPRYCEL clinical trials at a frequency of < 5%:

Investigations
Common: weight decreased, weight increased
Uncommon: blood creatine phosphokinase increased

Cardiac disorders
Common: congestive heart failure/cardiac dysfunction, pericardial effusion, arrhythmia (including tachycardia), palpitations
Uncommon: myocardial infarction, pericarditis, ventricular arrhythmia (including ventricular tachycardia), angina pectoris, cardiomegaly
Rare: cor pulmonale, myocarditis, acute coronary syndrome

Blood and lymphatic system disorders
Common: pancytopenia
Rare: aplasia pure red cell

Nervous system disorders
Common: dizziness, dysgeusia, somnolence
Uncommon: CNS bleeding, syncope, tremor, amnesia
Rare: cerebrovascular accident, transient ischaemic attack, convulsion

Eye disorders
Common: visual disorder (including visual disturbance, vision blurred, and visual acuity reduced), dry eye
Uncommon: conjunctivitis

Ear and labyrinth disorders
Common: tinnitus
Uncommon: vertigo

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Common: pulmonary oedema, lung infiltration, pneumonitis
Uncommon: bronchospasm, pulmonary hypertenstion, asthma
Rare: acute respiratory distress syndrome

Gastrointestinal disorders
Common: colitis (including neutropenic colitis), gastritis, constipation, oral soft tissue disorder
Uncommon: pancreatitis, upper gastrointestinal ulcer, oesophagitis, ascites, anal fissure, dysphagia

Renal and urinary disorders
Uncommon: renal failure, urinary frequency, proteinuria

Skin and subcutaneous tissue disorders
Common: alopecia, dermatitis (including eczema), acne, dry skin, urticaria, hyperhidrosis
Uncommon: acute febrile neutrophilic dermatosis, photosensitivity, pigmentation disorder, panniculitis, skin ulcer, bullous conditions, nail disorder, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Common: muscle inflammation, muscular weakness
Uncommon: rhabdomyolysis, musculoskeletal stiffness
Rare: tendonitis

Metabolism and nutrition disorders
Common: appetite disturbances
Uncommon: hyperuricaemia

Infections and infestations
Common: sepsis (including fatal outcome), pneumonia (including bacterial, viral, and fungal), upper respiratory tract infection/inflammation, herpes viral infection, enterocolitis infection

Injury, poisoning, and procedural complications
Common: contusion

Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)
Uncommon: tumour lysis syndrome

Vascular disorders
Common: hypertension, flushing
Uncommon: hypotension, thrombophlebitis
Rare: livedo reticularis

General disorders and administration site conditions
Common: generalised oedema, chills
Uncommon: malaise
Rare: temperature intolerance

Immune System Disorders
Uncommon: hypersensitivity (including erythema nodosum)

Hepatobiliary disorders
Uncommon: hepatitis, cholestasis
Rare: cholecystitis

Reproductive system and breast disorders
Uncommon: gynecomastia, irregular menstruation

Psychiatric disorders
Common: depression, insomnia
Uncommon: anxiety, confusional state, affect lability, libido decreased

Laboratory test abnormalities:
Haematology:
In CML, cytopenias (thrombocytopenia, neutropenia, and anaemia) were a consistent finding. However, the occurrence of cytopenias was also clearly dependent on the stage of the disease. The frequency of grade 3 and 4 haematological abnormalities is presented in Table 4.

Table 4: CTC Grades 3/4 Haematological Laboratory Abnormalities in Clinical Studies

	Chronic Phase[a] (n= 1150)	Accelerated Phase (n= 502)	Myeloid Blast Phase (n= 280)	Lymphoid Blast Phase and Ph+ ALL (n= 250)
	Percent (%) of Patients			
Haematology Parameters				
Neutropenia	46	68	80	78
Thrombocytopenia	41	71	81	78
Anaemia	19	55	75	45

[a] The chronic phase data include patients treated with any dose of SPRYCEL.

CTC grades: neutropenia (Grade 3 ≥ 0.5–1.0 × 10^9/l, Grade 4 < 0.5 × 10^9/l); thrombocytopenia (Grade 3 ≥ 10–50 × 10^9/l, Grade 4 < 10 × 10^9/l); anaemia (hemoglobin Grade 3 ≥ 65–80 g/l, Grade 4 < 65 g/l).

In the Phase III dose-optimisation study in patients with chronic phase CML, the frequency of neutropenia, thrombocytopenia and anaemia was lower in the SPRYCEL 100 mg once daily than in the SPRYCEL 70 mg twice daily group.

In patients who experienced severe myelosuppression, recovery generally occurred following brief dose interruptions and/or reductions and permanent discontinuation of treatment occurred in 1% of patients. Most patients continued treatment without further evidence of myelosuppression.

Biochemistry:
Grade 3 or 4 elevations of transaminases or bilirubin were reported in < 5% of patients with chronic or accelerated phase CML but elevations were reported with an increased frequency of 4 to 7% in patients with myeloid or lymphoid blast CML and Ph+ ALL. It was usually managed with dose reduction or interruption. In the phase III dose optimisation studies, grade 3 or 4 elevations of transaminases or bilirubin were reported in ≤ 1% of patients with chronic phase CML with similar low incidence in the four treatment groups; elevations were reported in 1% to 4% of patients with advanced phase CML and Ph+ALL.

Approximately 5% of the dasatinib-treated patients who had normal baseline levels experienced grade 3 or 4 transient hypocalcemia at some time during the course of the study. In general; there was no association of decreased calcium with clinical symptoms. Patients developing grade 3 or 4 hypocalcemia often had recovery with oral supplementation. Grade 3 and 4 hypocalcemia and hypophosphatemia were reported in patients with all phases of CML but were reported with an increased frequency in patients with myeloid or lymphoid blast phase CML and Ph+ ALL.

Electrocardiogram:
In 5 Phase II clinical trials in patients with leukaemia, repeated baseline and on-treatment ECGs were obtained at pre-specified time points and read centrally for 865 patients receiving SPRYCEL 70 mg twice daily. QT interval was corrected for heart rate by Fridericia's method. At all post-dose time points on day 8, the mean changes from baseline in QTcF interval were 4 -6 msec, with associated upper 95% confidence intervals < 7 msec. Of the 2,182 patients who received SPRYCEL in clinical

trials, 18 had QTc prolongation reported as an adverse event. Seventeen patients (< 1%) experienced a QTcF > 500 msec (see section 4.4).

4.9 Overdose

Experience with overdose of SPRYCEL in clinical studies is limited to isolated cases. The highest reported dosage ingested was 280 mg per day for one week with no associated clinical symptoms. Since SPRYCEL is associated with severe myelosuppression (see section 4.4), patients who ingested more than the recommended dosage should be closely monitored for myelosuppression and appropriate supportive treatment given.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE06

Dasatinib inhibits the activity of the BCR-ABL kinase and SRC family kinases along with a number of other selected oncogenic kinases including c-KIT, ephrin (EPH) receptor kinases, and PDGFβ receptor. Dasatinib is a potent, subnanomolar inhibitor of the BCR-ABL kinase with potency at concentration of 0.6-0.8 nM. It binds to both the inactive and active conformations of the BCR-ABL enzyme.

In vitro, dasatinib is active in leukaemic cell lines representing variants of imatinib sensitive and resistant disease. These nonclinical studies show that dasatinib can overcome imatinib resistance resulting from BCR-ABL overexpression, BCR-ABL kinase domain mutations, activation of alternate signaling pathways involving the SRC family kinases (LYN, HCK), and multidrug resistance gene overexpression. Additionally, dasatinib inhibits SRC family kinases at subnanomolar concentrations.

In vivo, in separate experiments using murine models of CML, dasatinib prevented the progression of chronic CML to blast phase and prolonged the survival of mice bearing patient-derived CML cell lines grown at various sites, including the central nervous system.

Clinical trials:
In the Phase I study, haematologic and cytogenetic responses were observed in all phases of CML and in Ph+ ALL in the first 84 patients treated and followed for up to 27 months. Responses were durable across all phases of CML and Ph+ ALL.

A total of 2,182 patients were evaluated in clinical trials; of these 25% were ≥ 65 years of age and 5% were ≥ 75 years of age. Safety and efficacy of SPRYCEL have not yet been studied in paediatric patients.

Phase II clinical trials in CML:
Four single-arm, uncontrolled, open-label phase II clinical trials were conducted to determine the safety and efficacy of SPRYCEL in patients with CML in chronic, accelerated, or myeloid blast phase, who were either resistant or intolerant to imatinib. One randomized non-comparative trial was conducted in chronic phase patients who failed initial treatment with 400 or 600 mg imatinib. The starting dose of SPRYCEL was 70 mg twice daily. Dose modifications were allowed for improving activity or management of toxicity (see section 4.2).
The efficacy of SPRYCEL is based on haematological and cytogenetic response rates.
Durability of response and estimated survival rates provide additional evidence of SPRYCEL clinical benefit.

Chronic Phase CML:
Two clinical trials were conducted in patients resistant or intolerant to imatinib; the primary efficacy endpoint in these trials was Major Cytogenetic Response (MCyR).

1- An open-label, randomised, non-comparative multicenter study was conducted in patients who failed initial treatment with 400 or 600 mg imatinib. They were randomised (2:1) to either dasatinib (70 mg twice daily) or imatinib (400 mg twice daily). Crossover to the alternative treatment arm was allowed if patients showed evidence of disease progression or intolerance that could not be managed by dose modification. The primary endpoint was MCyR at 12 weeks. Results are available for 150 patients: 101 were randomised to SPRYCEL and 49 to imatinib (all imatinib-resistant). The median time from diagnosis to randomisation was 64 months in the dasatinib group and 52 months in the imatinib group. All subjects were extensively pretreated. Prior complete haematologic response (CHR) to imatinib was achieved in 93% of the overall patient population. A prior MCyR to imatinib was achieved in 28% and 29% of the patients in the dasatinib and imatinib arms, respectively. Median duration of treatment was 23 months for dasatinib (with 44% of patients treated for > 24 months to date) and 3 months for imatinib (with 10% of patients treated for > 24 months to date). Ninety-three percent of patients in the dasatinib arm and 82% of patients in the imatinib arm achieved a CHR prior to crossover.

At 3 months, a MCyR occurred more often in the dasatinib arm (36%) than in the imatinib arm (29%). Notably, 22% of patients reported a complete cytogenetic response (CCyR) in the dasatinib arm while only 8% achieved a CCyR in the imatinib arm. With longer treatment and follow-up (median of 24 months), MCyR was achieved in 53% of the SPRYCEL-treated patients (CCyR in 44%) and 33% of the imatinib-treated patients (CCyR in 18%) prior to crossover. Among patients who had received imatinib 400 mg prior to study entry, MCyR was achieved in 61% of patients in the SPRYCEL arm and 50% in the imatinib arm.
Based on the Kaplan-Meier estimates, the proportion of patients who maintained MCyR for 1 year was 92% (95% CI: [85%-100%]) for SPRYCEL (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]) and 74% (95% CI: [49%-100%]) for imatinib (CCyR 100%). The proportion of patients who maintained MCyR for 18 months was 90% (95% CI: [82%-98%]) for SPRYCEL (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]) and 74% (95% CI: [49%-100%]) for imatinib (CCyR 100%).

Based on the Kaplan-Meier estimates, the proportion of patients who had progression-free survival (PFS) for 1 year was 91% (95% CI: [85%-97%]) for SPRYCEL and 73% (95% CI: [54%-91%]) for imatinib. The proportion of patients who had PFS at 2 years was 86% (95% CI: [78%-93%]) for SPRYCEL and 65% (95% CI: [43%-87%]) for imatinib.

A total of 43% of the patients in the dasatinib arm, and 82% in the imatinib arm had treatment failure, defined as disease progression or cross-over to the other treatment (lack of response, study drug intolerance, etc.).

The rate of major molecular response (defined as BCR-ABL/control transcripts ≤ 0.1% by RQ-PCR in peripheral blood samples) prior to crossover was 29% for SPRYCEL and 12% for imatinib.

2- An open-label, single-arm, multicenter study was conducted in patients resistant or intolerant to imatinib (i.e. patients who experienced significant toxicity during treatment with imatinib that precluded further treatment).
A total of 387 patients received dasatinib 70 mg twice daily (288 resistant and 99 intolerant). The median time from diagnosis to start of treatment was 61 months. The majority of the patients (53%) had received prior imatinib treatment for more than 3 years. Most resistant patients (72%) had received > 600 mg imatinib. In addition to imatinib, 35% of patients had received prior cytotoxic chemotherapy, 65% had received prior interferon, and 10% had received a prior stem cell transplant. Thirty-eight percent of patients had baseline mutations known to confer imatinib resistance. Median duration of treatment on SPRYCEL was 24 months with 51% of patients treated for > 24 months to date. Efficacy results are reported in Table 5. MCyR was achieved in 55% of imatinib-resistant patients and 82% of imatinib-intolerant patients. With a minimum of 24 months follow-up, 21 of the 240 patients who had achieved a MCyR had progressed and the median duration of MCyR had not been reached.

Based on the Kaplan-Meier estimates, 95% (95% CI: [92%-98%]) of the patients maintained MCyR for 1 year and 88% (95% CI: [83%-93%]) maintained MCyR for 2 years. The proportion of patients who maintained CCyR for 1 year was 97% (95% CI: [94%-99%]) and for 2 years was 90% (95% CI: [86%-95%]). Fifty-five percent of the imatinib-resistant patients with no prior MCyR to imatinib (n= 288) achieved a MCyR with dasatinib.
There were 45 different BCR-ABL mutations in 38% of patients enrolled in this trial. Complete haematologic response or MCyR was achieved in patients harboring a variety of BCR-ABL mutations associated with imatinib resistance except T315I. The rates of MCyR at 2 years were similar whether patients had any baseline BCR-ABL mutation, P-loop mutation, or no mutation (63%, 61% and 62%, respectively).

Among imatinib-resistant patients, the estimated rate of PFS was 88% (95% CI: [84%-92%]) at 1 year and 75% (95% CI: [69%-81%]) at 2 years. Among imatinib-intolerant patients, the estimated rate of PFS was 98% (95% CI: [95%-100%]) at 1 year and 94% (95% CI: [88%-99%]) at 2 years.

The rate of major molecular response at 24 months was 45% (35% for imatinib-resistant patients and 74% for imatinib-intolerant patients).

Accelerated Phase CML:
An open-label, single-arm, multicenter study was conducted in patients intolerant or resistant to imatinib. A total of 174 patients received dasatinib 70 mg twice daily (161 resistant and 13 intolerant to imatinib). The median time from diagnosis to start of treatment was 82 months. Median duration of treatment on SPRYCEL was 14 months with 31% of patients treated for > 24 months to date. Efficacy results are reported in Table 5.

Myeloid Blast Phase CML:
An open-label, single-arm, multicenter study was conducted in patients intolerant or resistant to imatinib. A total of 109 patients received dasatinib 70 mg twice daily (99 resistant and 10 intolerant to imatinib). The median time from diagnosis to start of treatment was 48 months. Median duration of treatment on SPRYCEL was 3.5 months with 12% of patients treated for > 24 months to date. Efficacy results are reported in Table 5.

Clinical trials in Lymphoid Blast Phase CML and Ph+ ALL:
An open-label, single-arm, multicenter study was conducted in patients with lymphoid blast phase CML or Ph+ ALL who were resistant or intolerant to prior imatinib therapy. A total of 48 patients with lymphoid blast CML received dasatinib 70 mg twice daily (42 resistant and 6 intolerant to imatinib). The median time from diagnosis to start of treatment was 28 months. Median duration of treatment on SPRYCEL was 3 months with 2% treated for > 24 months to date. In addition, 46 patients with Ph+ ALL received dasatinib 70 mg twice daily (44 resistant and 2 intolerant to imatinib). The median time from diagnosis to start of treatment was 18 months. Median duration of treatment on SPRYCEL was 3 months with 7% of patients treated for > 24 months to date. Efficacy results are reported in Table 5. Of note, major haematologic responses (MaHR) were achieved quickly (most within 35 days of first dasatinib administration for patients with lymphoid blast CML, and within 55 days for patients with Ph+ ALL).

Table 5: Efficacy in Phase II SPRYCEL Single-Arm Clinical Studies[a]

	Chronic (n= 387)	Accelerated (n= 174)	Myeloid Blast (n= 109)	Lymphoid Blast (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Haematologic Response Rate[b] (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	**64% (57–72)**	**33% (24–43)**	**35% (22–51)**	**41% (27–57)**
CHR (95% CI)	**91% (88–94)**	50% (42–58)	26% (18–35)	29% (17–44)	35% (21–50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10–21)	7% (3–14)	6% (1–17)	7% (1–18)
Duration of MaHR (%; Kaplan-Meier Estimates)					
1 Year	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 Year	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Cytogenetic Response[c] (%)					
MCyR (95% CI)	**62% (57–67)**	40% (33–48)	34% (25–44)	52% (37–67)	57% (41–71)
CCyR (95% CI)	54% (48–59)	33% (26–41)	27% (19–36)	46% (31–61)	54% (39–69)
Survival (%; Kaplan-Meier Estimates)					
Progression-Free					
1 Year	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 Year	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Overall					
1 Year	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 Year	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

[a] Numbers in bold font are the results of primary endpoints.

[b] Haematologic response criteria (all responses confirmed after 4 weeks): Major haematologic response: (MaHR) = complete haematologic response (CHR) + no evidence of leukemia (NEL).

CHR (chronic CML): WBC $\leq$ institutional ULN, platelets $< 450{,}000/mm^3$, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, < 5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils in peripheral blood < 20%, and no extramedullary involvement.

CHR (advanced CML/Ph+ ALL): WBC $\leq$ institutional ULN, ANC $\geq 1000/mm^3$, platelets $\geq 100{,}000/mm^3$, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, bone marrow blasts $\leq 5\%$, < 5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils in peripheral blood < 20%, and no extramedullary involvement.

NEL: same criteria as for CHR but ANC $\geq 500/mm^3$ and $< 1000/mm^3$, or platelets $\geq 20{,}000/mm^3$ and $\leq 100{,}000/mm^3$.

[c] Cytogenetic response criteria: complete (0% Ph+ metaphases) or partial (> 0%–35%). MCyR (0%–35%) combines both complete and partial responses.

n/a = not applicable CI = confidence interval ULN = upper limit normal range.

The outcome of patients with bone marrow transplantation after SPRYCEL has not been fully evaluated.

Phase III Clinical Trials

Two randomised, open-label studies were conducted to evaluate the efficacy of SPRYCEL administered once daily compared with SPRYCEL administered twice daily:

1- In the study of chronic phase CML, the primary endpoint was MCyR in imatinib-resistant patients. The main secondary endpoint was MCyR by total daily dose level in the imatinib-resistant patients. Other secondary endpoints included duration of MCyR, progression-free survival, and overall survival. A total of 670 patients, of whom 498 were imatinib-resistant, were randomised to the SPRYCEL 100 mg once daily, 140 mg once daily, 50 mg twice daily, or 70 mg twice daily group. Median duration of treatment was approximately 8 months (range < 1–15 months).

Response rates are presented in Table 6. Efficacy was achieved across all SPRYCEL treatment groups with the once daily schedule demonstrating comparable efficacy (non-inferiority) to the twice daily schedule on the primary efficacy endpoint (difference in MCyR 2.8%; 95% confidence interval [-6% - 11.6%]). The main secondary endpoint of the study also showed comparable efficacy (non-inferiority) between the 100 mg total daily dose and the 140 mg total daily dose (difference in MCyR -0.8%; 95% confidence interval [-9.6% - 8.0%]).

Durations of MCyR, progression-free survival, and overall survival were similar across the four treatment groups. The median overall survival had not been reached for any of the four treatment groups.

Table 6: Efficacy of SPRYCEL in Phase III Dose-Optimisation Study:Chronic Phase CML

	100 mg once daily n = 167	50 mg twice daily n = 168	140 mg once daily n = 167	70 mg twice daily n = 168
	Percent (%) of Patients			
Haematologic Response Rate[a] (%)				
CHR	90	92	86	87
Cytogenetic Response[b] (%)				
MCyR				
All Patients (95% CI)	59 (51-66)	54 (46-61)	56 (48-63)	55 (48-63)
Imatinib-resistant patients (n/N)	53 (66/124)	47 (58/124)	50 (62/123)	51 (65/127)
CCyR				
All Patients	41	42	44	45
Imatinib-resistant patients (n/N)	34 (42/124)	35 (43/124)	36 (44/123)	39 (50/127)

[a] **Haematologic response criteria** (all responses confirmed after 4 weeks):
CHR (chronic CML): WBC ≤ institutional ULN, platelets < 450,000/mm^3, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, < 5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils in peripheral blood < 20%, and no extramedullary involvement.

[b] **Cytogenetic response criteria**: complete (0% Ph+ metaphases) or partial (> 0%–35%). MCyR (0%–35%) combines both complete and partial responses.

2- In the study of advanced phase CML and Ph+ALL, the primary endpoint was MaHR. A total of 611 patients were randomised to either the SPRYCEL 140 mg once daily or 70 mg twice daily group. Median duration of treatment was approximately 6 months (range < 1-16 months).

The once daily schedule demonstrated comparable efficacy (non-inferiority) to the twice daily schedule on the primary efficacy endpoint (difference in MaHR 0.2%; 95% confidence interval [-7.8% - 8.1%]). However, with a follow-up of 6 months, the duration of response seems to favor the twice daily schedule across the different phases of advanced disease, particularly phases with lymphoid transformation. Therefore 70 mg twice daily remains the recommended dose schedule in imatinib-resistant or intolerant patients with advanced phase CML and Ph+ALL.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of dasatinib were evaluated in 229 adult healthy subjects and in 84 patients.

Absorption:
Dasatinib is rapidly absorbed in patients following oral administration, with peak concentrations between 0.5-3 hours. Following oral administration, the increase in the mean exposure (AUC_τ) is approximately proportional to the dose increment across doses ranging from 25 mg to 120 mg twice daily. The overall mean terminal half-life of dasatinib is approximately 5-6 hours in patients.

Data from healthy subjects administered a single, 100 mg dose of dasatinib 30 minutes following a high-fat meal indicated a 14% increase in the mean AUC of dasatinib. A low-fat meal 30 minutes prior to dasatinib resulted in a 21% increase in the mean AUC of dasatinib. The observed food effects do not represent clinically relevant changes in exposure.

Distribution:
In patients, dasatinib has a large apparent volume of distribution (2,505 l) suggesting that the medicinal product is extensively distributed in the extravascular space. At clinically relevant concentrations of dasatinib, binding to plasma proteins was approximately 96% on the basis of *in vitro* experiments.

Metabolism:
Dasatinib is extensively metabolized in humans with multiple enzymes involved in the generation of the metabolites. In healthy subjects administered 100 mg of [^{14}C]-labelled dasatinib, unchanged dasatinib represented 29% of circulating radioactivity in plasma. Plasma concentration and measured *in vitro* activity indicate that metabolites of dasatinib are unlikely to play a major role in the observed pharmacology of the product. CYP3A4 is a major enzyme responsible for the metabolism of dasatinib.

Elimination:
Elimination is predominantly in the faeces, mostly as metabolites. Following a single oral dose of [^{14}C]-labelled dasatinib, approximately 89% of the dose was eliminated within 10 days, with 4% and 85% of the radioactivity recovered in the urine and faeces, respectively. Unchanged dasatinib accounted for 0.1% and 19% of the dose in urine and faeces, respectively, with the remainder of the dose as metabolites.

Organ function impairment:
Dasatinib and its metabolites are minimally excreted via the kidney. Exposure to dasatinib may be expected to increase if liver function is impaired.

5.3 Preclinical safety data

The nonclinical safety profile of dasatinib was assessed in a battery of *in vitro* and *in vivo* studies in mice, rats, monkeys, and rabbits.

The primary toxicities occurred in the gastrointestinal, haematopoietic, and lymphoid systems. Gastrointestinal toxicity was dose limiting in rats and monkeys, as the intestine was a consistent target organ. In rats, minimal to mild decreases in erythrocyte parameters were accompanied by bone marrow changes; similar changes occurred in monkeys at a lower incidence. Lymphoid toxicity in rats consisted of lymphoid depletion of the lymph nodes, spleen, and thymus, and decreased lymphoid organ weights. Changes in the gastrointestinal, haematopoietic, and lymphoid systems were reversible following cessation of treatment.

Renal changes in monkeys treated for up to 9 months were limited to an increase in background kidney mineralization. Cutaneous haemorrhage was observed in an acute, single-dose oral study in monkeys but was not observed in repeat-dose studies in either monkeys or rats. In rats, dasatinib inhibited platelet aggregation *in vitro* and prolonged cuticle bleeding time *in vivo*, but did not invoke spontaneous haemorrhage.

Dasatinib activity *in vitro* in hERG and Purkinje fiber assays suggested a potential for prolongation of cardiac ventricular repolarization (QT interval). However, in an *in vivo* single-dose study in conscious telemetered monkeys, there were no changes in QT interval or ECG wave form.

Dasatinib was not mutagenic in *in vitro* bacterial cell assays (Ames test) and was not genotoxic in an *in vivo* rat micronucleus study. Dasatinib was clastogenic *in vitro* to dividing Chinese hamster ovary cells.

In embryofoetal development studies, dasatinib induced embryolethality with associated decreases in litter size in rats, and foetal skeletal alterations in both rats and rabbits. These effects in both rats and rabbits occurred at doses that did not produce maternal toxicity. The effects of dasatinib on male and female fertility are not known.

In mice, dasatinib induced immunosuppression, which was dose-related and effectively managed by dose reduction and/or changes in dosing schedule. Dasatinib had phototoxic potential in an *in vitro* neutral red uptake phototoxicity assay in mouse fibroblasts.

No carcinogenesis studies were conducted with dasatinib.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:
Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Croscarmellose sodium
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate

Film-coating:
Hypromellose
Titanium dioxide
Macrogol 400

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Alu/Alu blisters (calendar blisters and unit dose blisters) and high-density polyethylene (HDPE) bottle with child resistant closure of polypropylene.

Cartons containing 56 film-coated tablets in 4 blisters of 14 film-coated tablets each.

Cartons containing 60 film-coated tablets in perforated unit dose blisters.

Cartons containing one bottle with 60 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

The tablets consist of a core tablet, surrounded by a film coating to prevent exposure of health care professionals to the active substance. However, if the tablets are unintentionally crushed or broken, health care professionals should wear disposable chemotherapy gloves for appropriate disposal in order to minimize the risk of dermal exposure.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/06/363/004 - 56 film-coated tablets (blisters)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 film-coated tablets (unit-dose blisters)
EU/1/06/363/001 - 60 film-coated tablets (bottle)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

20 November 2006

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SPRYCEL 50 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 50 mg dasatinib (as monohydrate).

Excipients: each tablet contains 67.5 mg of lactose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

White to off-white, biconvex, oval tablet with “BMS” debossed on one side and "528" on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

SPRYCEL is indicated for the treatment of adults with chronic, accelerated or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML) with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib mesilate.

SPRYCEL is also indicated for the treatment of adults with Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and lymphoid blast CML with resistance or intolerance to prior therapy.

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be initiated by a physician experienced in the diagnosis and treatment of patients with leukaemia.

The recommended starting dosage of SPRYCEL for chronic phase CML is 100 mg once daily, administered orally, consistently either in the morning or in the evening (see sections 4.4, 4.8 and 5.1). The recommended starting dosage of SPRYCEL for accelerated, myeloid or lymphoid blast phase (advanced phase) CML or Ph+ALL is 70 mg twice daily administered orally, one tablet in the morning and one in the evening (see sections 4.8 and 5.1).
Tablets must not be crushed or cut, they must be swallowed whole. SPRYCEL can be taken with or without a meal.
To achieve the recommended dosage, SPRYCEL is available as 20 mg, 50 mg and 70 mg film-coated tablets. Dose increase or reduction is recommended based on patient response and tolerability.

Treatment duration: in clinical trials, treatment with SPRYCEL was continued until disease progression or until no longer tolerated by the patient. The effect of stopping treatment after the achievement of a complete cytogenetic response (CCyR) has not been investigated.

Dose escalation:
In clinical trials of adult CML and Ph+ ALL patients, dose escalation to 140 mg once daily (chronic phase CML) or 100 mg twice daily (advanced phase CML or Ph+ ALL) was allowed in patients who did not achieve a haematologic or cytogenetic response at the recommended starting dosage.

Dose adjustment for undesirable effects:

Myelosuppression:
In clinical trials, myelosuppression was managed by dose interruption, dose reduction, or discontinuation of study therapy. Platelet transfusion and red cell transfusion were used as appropriate. Haematopoetic growth factor has been used in patients with resistant myelosuppression. Guidelines for dose modifications are summarized in Table 1.

Table 1: Dose adjustments for neutropenia and thrombocytopenia

Chronic Phase CML (starting dose 100 mg once daily)	ANC < 0.5 x 10^9/l and/or Platelets < 50 x 10^9/l	1 Stop treatment until ANC ≥ 1.0 x 10^9/l and platelets ≥ 50 x 10^9/l. 2 Resume treatment at the original starting dose. 3 If platelets < 25 x 10^9/l and/or recurrence of ANC < 0.5 x 10^9/l for > 7 days, repeat step 1 and resume treatment at a reduced dose of 80 mg once daily (second episode) or discontinue (third episode).
Accelerated and Blast Phase CML and Ph+ ALL (starting dose 70 mg twice daily)	ANC < 0.5 x 10^9/l and/or Platelets < 10 x 10^9/l	1 Check if cytopenia is related to leukaemia (marrow aspirate or biopsy). 2 If cytopenia is unrelated to leukaemia, stop treatment until ANC ≥ 1.0 x 10^9/l and platelets ≥ 20 x 10^9/l and resume at the original starting dose. 3 If recurrence of cytopenia, repeat step 1 and resume treatment at a reduced dose of 50 mg twice daily (second episode) or 40 mg twice daily (third episode). 4 If cytopenia is related to leukaemia, consider dose escalation to 100 mg twice daily.

ANC: absolute neutrophil count

Non-haematological adverse reactions:
If a severe non-haematological adverse reaction develops with SPRYCEL, treatment must be withheld until the event has resolved. Thereafter, treatment can be resumed as appropriate at a reduced dose depending on the initial severity of the event.

Paediatric use: SPRYCEL is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age due to a lack of data on safety and efficacy (see section 5.1).

Elderly patients: no clinically relevant age-related pharmacokinetic differences have been observed in these patients. No specific dose recommendation is necessary in the elderly.

Hepatic impairment: no clinical trials were conducted with SPRYCEL in patients with decreased liver function (trials excluded patients with ALT and/or AST > 2.5 times the upper limit of the normal range and/or total bilirubin > 2 times the upper limit of the normal range). Since dasatinib is mainly metabolised through the liver, exposure to dasatinib is expected to increase if liver function is impaired.

SPRYCEL should be used with caution in patients with moderate to severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 4.8).

Renal impairment: no clinical trials were conducted with SPRYCEL in patients with decreased renal function (trials excluded patients with serum creatinine concentration > 1.5 times the upper limit of the normal range). Since the renal clearance of dasatinib and its metabolites is < 4%, a decrease in total body clearance is not expected in patients with renal insufficiency.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Clinically relevant interactions:
Dasatinib is a substrate and an inhibitor of CYP3A4. Therefore, there is a potential for interaction with other concomitantly administered medicinal products that are metabolized primarily by or modulate the activity of CYP3A4 (see section 4.5).

Concomitant use of dasatinib and medicinal products that potently inhibit CYP3A4 (e.g. ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin) may increase exposure to dasatinib. Therefore, in patients receiving SPRYCEL, coadministration of a potent CYP3A4 inhibitor is not recommended (see section 4.5).

Concomitant use of dasatinib and medicinal products that induce CYP3A4 (e.g. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital or *Hypericum perforatum*, also known as St. John's Wort) may substantially reduce exposure to dasatinib, potentially increasing the risk of therapeutic failure. Therefore, in patients receiving SPRYCEL, coadministration of alternative therapeutic agents with less potential for CYP3A4 induction should be selected (see section 4.5).

Concomitant use of dasatinib and a CYP3A4 substrate may increase exposure to the CYP3A4 substrate. Therefore, caution is warranted when SPRYCEL is coadministered with CYP3A4 substrates of narrow therapeutic index, such as astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil or ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine) (see section 4.5).

The concomitant use of dasatinib and a H_2 antagonist (e.g. famotidine), proton pump inhibitor (e.g. omeprazole), or aluminium hydroxide/magnesium hydroxide may reduce the exposure to dasatinib. Thus, H_2 antagonists and proton pump inhibitors are not recommended and aluminium hydroxide/magnesium hydroxide products should be administered up to 2 hours prior to, or 2 hours following the administration of dasatinib (see section 4.5).

Special groups:
There are currently no data available from clinical trials with SPRYCEL in patients with moderately to severely impaired liver function. Caution is recommended when administering SPRYCEL to patients with moderate to severe hepatic impairment (see section 4.2).

Important Adverse Reactions:
Myelosuppression: treatment with SPRYCEL is associated with anaemia, neutropenia and thrombocytopenia. Their occurrence is more frequent in patients with advanced phase CML or Ph+ ALL than in chronic phase CML. Complete blood counts should be performed weekly for the first 2 months, and then monthly thereafter, or as clinically indicated. Myelosuppression was generally reversible and usually managed by withholding SPRYCEL temporarily or by dose reduction (see sections 4.2 and 4.8 Laboratory Test Abnormalities, Haematology).
In a Phase III dose-optimisation study in patients with chronic phase CML, grade 3 or 4 myelosuppression was reported more frequently in patients treated with 70 mg twice daily than in patients treated with 100 mg once daily; fluid retention was also reported more frequently in patients treated with twice daily schedule compared to once daily (see section 4.8).

Therefore, the starting dose of 100 mg once daily is the recommended initial dosage for patients with chronic phase CML.

Bleeding: in all clinical studies, severe central nervous system (CNS) haemorrhage occurred in < 1% of patients. Eight cases were fatal and 5 of them were associated with CTC grade 4 thrombocytopenia. Severe gastrointestinal haemorrhage occurred in 4% of patients and generally required drug interruptions and transfusions. Other severe haemorrhage occurred in 2% of patients. Most bleeding related events were typically associated with severe thrombocytopenia (see section 4.8).

Patients were excluded from participation in SPRYCEL clinical trials if they took medicinal products that inhibit platelet function or anticoagulants. In some trials, the use of anticoagulants, acetylsalicylic acid, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was allowed concurrently with SPRYCEL if the platelet count was > 50,000/mm^3. Caution should be exercised if patients are required to take medicinal products that inhibit platelet function or anticoagulants.

Fluid retention: SPRYCEL is associated with fluid retention. In all clinical studies, severe fluid retention was reported in 9% of patients, including severe pleural and pericardial effusion reported in 6% and 1% of patients, respectively. Severe ascites and generalised oedema were each reported in < 1% of patients. Severe non-cardiogenic pulmonary oedema was reported in 1% of patients. Patients who develop symptoms suggestive of pleural effusion such as dyspnoea or dry cough should be evaluated by chest X-ray. Severe pleural effusion may require thoracocentesis and oxygen therapy. Fluid retention events were typically managed by supportive care measures that include diuretics and short courses of steroids. While the safety profile of SPRYCEL in the elderly population was similar to that in the younger population, patients aged 65 years and older are more likely to experience fluid retention events and should be monitored closely (see section 4.8).

QT Prolongation: *in vitro* data suggest that dasatinib has the potential to prolong cardiac ventricular repolarization (QT Interval) (see section 5.3). In 865 patients with leukaemia treated with SPRYCEL in Phase II clinical trials, the mean changes from baseline in QTc interval using Fridericia's method (QTcF) were 4 - 6 msec; the upper 95% confidence intervals for all mean changes from baseline were < 7 msec (see section 4.8). Of the 2,182 patients who received SPRYCEL in Phase II/III clinical trials, 18 had QTc prolongation reported as an adverse event. Seventeen patients (< 1%) experienced a QTcF > 500 msec. SPRYCEL should be administered with caution to patients who have or may develop prolongation of QTc. These include patients with hypokalemia or hypomagnesemia, patients with congenital long QT syndrome, patients taking anti-arrhythmic medicinal products or other medicinal products which lead to QT prolongation, and cumulative high dose anthracycline therapy. Hypokalemia or hypomagnesemia should be corrected prior to SPRYCEL administration.

Patients with uncontrolled or significant cardiovascular disease were not included in the clinical studies.

Lactose:
This medicinal product contains 135 mg of lactose monohydrate in a 100 mg daily dose and 189 mg of lactose monohydrate in a 140 mg daily dose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Active substances that may increase dasatinib plasma concentrations:
In vitro studies indicate that dasatinib is a CYP3A4 substrate. Concomitant use of dasatinib and medicinal products which potently inhibit CYP3A4 (e.g. ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin) may increase exposure to dasatinib. Therefore, in patients receiving SPRYCEL, systemic administration of a potent CYP3A4 inhibitor is not recommended.

At clinically relevant concentrations, dasatinib's binding to plasma proteins is approximately 96% on the basis of *in vitro* experiments. No studies have been performed to evaluate dasatinib interaction

with other protein-bound medicinal products. The potential for displacement and its clinical relevance are unknown.

Active substances that may decrease dasatinib plasma concentrations:
When dasatinib was administered following 8 days of continuous evening administration with 600 mg of rifampicin, a potent CYP3A4 inducer, the AUC of dasatinib was decreased by 82%. Also other medicinal products that induce CYP3A4 activity (e.g. dexamethazone, phenytoin, carbamazepine, Phenobarbital or *Hypericum perforatum*, also known as St. John´s Wort) may increase metabolism and decrease dasatinib plasma concentrations. Therefore, concomitant use of potent CYP3A4 inducers with SPRYCEL is not recommended. In patients in whom rifampicin or other CYP3A4 inducers are indicated, alternative agents with less enzyme induction potential should be used.

Histamine-2 antagonists and proton pump inhibitors:
Long-term suppression of gastric acid secretion by H_2 antagonists or proton pump inhibitors (e.g. famotidine and omeprazole) is likely to reduce dasatinib exposure. In a single dose study in healthy subjects, the administration of famotidine 10 hours prior to a single dose of SPRYCEL reduced dasatinib exposure by 61%. The use of antacids should be considered in place of H_2 antagonists or proton pump inhibitors in patients receiving SPRYCEL therapy (see section 4.4).

Antacids:
Nonclinical data demonstrate that the solubility of dasatinib is pH dependent. In healthy subjects, the concomitant use of aluminium hydroxide/magnesium hydroxide antacids with SPRYCEL reduced the AUC of a single dose of SPRYCEL by 55% and the C_{max} by 58%. However, when antacids were administered 2 hours prior to a single dose of SPRYCEL, no relevant changes in dasatinib concentration or exposure were observed. Thus, antacids may be administered up to 2 hours prior to or 2 hours following SPRYCEL (see section 4.4).

Active substances that may have their plasma concentrations altered by SPRYCEL:
Concomitant use of dasatinib and a CYP3A4 substrate may increase exposure to the CYP3A4 substrate. In a study in healthy subjects, a single 100 mg dose of SPRYCEL increased AUC and C_{max} exposure to simvastatin, a known CYP3A4 substrate, by 20 and 37% respectively. It cannot be excluded that the effect is larger after multiple doses of dasatinib. Therefore, CYP3A4 substrates known to have a narrow therapeutic index (e.g. astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil or ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine)) should be administered with caution in patients receiving SPRYCEL (see section 4.4).
In vitro data indicate a potential risk for interaction with CYP2C8 substrates, such as glitazones.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy:
There are no adequate data from the use of dasatinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.
SPRYCEL should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If it is used during pregnancy, the patient must be informed of the potential risk to the foetus. The effect of dasatinib on sperm is unknown, therefore both sexually active men and women should use effective methods of contraception during treatment.

Lactation:
There is insufficient/limited information on the excretion of dasatinib in human or animal breast milk. Physico-chemical and available pharmacodynamic/toxicological data on dasatinib point to excretion in breast milk and a risk to the suckling child cannot be excluded.
Breast-feeding must be stopped during treatment with SPRYCEL.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Patients should be advised that they may experience undesirable effects such as dizziness or blurred vision

during treatment with dasatinib. Therefore caution should be recommended when driving a car or operating machines.

4.8 Undesirable effects

The data described below reflect exposure to SPRYCEL in 2,182 patients in clinical trials (starting dosage 100 mg once daily, 140 mg once daily, 50 mg twice daily, or 70 mg twice daily). Of the 2,182 patients treated, 25% were ≥ 65 years of age, while 5% were ≥ 75 years of age. The median duration of therapy was 11 months (range 0.03 -31 months).

The majority of SPRYCEL-treated patients experienced adverse reactions at some time. Most reactions were of mild-to-moderate grade. Treatment was discontinued for adverse reactions in 11% of patients in chronic phase CML, 12% in accelerated phase CML, 15% in myeloid blast phase CML, and 8% in lymphoid blast phase CML or Ph+ ALL. In the Phase III dose-optimisation study in patients with chronic phase CML, the rate of discontinuation for adverse drug reaction was lower for patients treated with 100 mg once daily than for those treated with 70 mg twice daily (3% and 11%, respectively).

The majority of imatinib-intolerant patients with chronic phase CML were able to tolerate treatment with dasatinib. In the Phase II single-arm study in chronic phase CML, 3 of the 99 imatinib-intolerant patients had the same grade 3 or 4 non-hematological toxicity with SPRYCEL as they did with prior imatinib; all 3 patients continued SPRYCEL treatment after dose reduction.

The most frequently reported adverse reactions were fluid retention (including pleural effusion), diarrhoea, headache, nausea, skin rash, dyspnoea, haemorrhage, fatigue, musculoskeletal pain, infection, vomiting, cough, abdominal pain and pyrexia (Table 3). Drug-related febrile neutropenia was reported in 5% of patients.

Miscellaneous adverse reactions such as pleural effusion, ascites, pulmonary oedema and pericardial effusion with or without superficial oedema may be collectively described as “fluid retention”. The use of dasatinib is associated with fluid retention with severe cases in 9% of patients. Severe pleural and pericardial effusion were reported in 6% and 1% of patients, respectively. Severe ascites and generalised oedema were each reported in < 1%. One percent of patients experienced severe non-cardiogenic pulmonary oedema. Fluid retention events were typically managed by supportive care measures that include diuretics or short courses of steroids. While the safety profile of SPRYCEL in the elderly population was similar to that in the younger population, patients aged 65 years and older are more likely to experience fluid retention events and should be monitored closely (see section 4.4).

Bleeding drug-related events, ranging from petechiae and epistaxis to severe gastrointestinal haemorrhage and CNS bleeding, were reported in patients taking SPRYCEL (see section 4.4). Severe CNS haemorrhage occurred in < 1% of patients; 8 cases were fatal and 5 of them were associated with CTC grade 4 thrombocytopenia. Severe gastrointestinal haemorrhage occurred in 4% of patients and generally required treatment interruption and transfusions. Other severe haemorrhage occurred in 2% of patients. Most bleeding related events were typically associated with severe thrombocytopenia. Treatment with SPRYCEL is associated with anaemia, neutropenia and thrombocytopenia. Their occurrence is more frequent in patients with advanced phase CML or Ph+ ALL than in chronic phase CML (see section 4.4).

In the Phase III dose-optimisation study in patients with chronic phase CML (median duration of treatment approximately 8 months), the incidence of pleural effusion and congestive heart failure/cardiac dysfunction was lower in patients treated with SPRYCEL 100 mg once daily than in those treated with SPRYCEL 70 mg twice daily (Table 2a). Myelosuppression was also reported less frequently with the 100 mg once daily (see Laboratory test abnormalities).

Table 2a: Selected Adverse Drug Reactions Reported in Phase III Dose-Optimisation Study: Chronic Phase CML

	100 mg once daily n = 166		140 mg once daily n = 163		50 mg twice daily n = 166		70 mg twice daily n = 167	
	All Grades	**Grade 3/4**	**All Grades**	**Grade 3/4**	**All Grades**	**Grade 3/4**	**All Grades**	**Grade 3/4**
Preferred Term	**Percent (%) of Patients**							
Diarrhoea	24	1	23	2	24	2	22	4
Fluid Retention	21	1	26	4	22	2	28	4
Superficial Oedema	14	0	12	1	13	0	14	0
Pleural Effusion	7	1	15	3	11	2	16	1
Generalised oedema	2	0	2	0	1	0	1	0
Congestive heart failure/cardiac dysfunction	0	0	1	1	1	1	3	2
Pericardial effusion	1	0	3	1	1	1	1	1
Pulmonary oedema	0	0	1	0	1	0	1	1
Pulmonary hypertension	0	0	0	0	0	0	1	1
Haemorrhage								
Gastrointestinal bleeding	1	1	1	0	4	2	4	2

In the Phase III dose-optimisation study in patients with advanced phase CML and Ph+ ALL, fluid retention (pleural effusion and pericardial effusion) was reported less frequently in patients treated with SPRYCEL 140 mg once daily than in those treated with 70 mg twice daily (Table 2b).

Table 2b: Selected Adverse Drug Reactions Reported in Phase III Dose-Optimisation Study: Advanced Phase CML and Ph+ALL

	140 mg once daily n = 304		70 mg twice daily n = 305	
	All Grades	**Grade 3/4**	**All Grades**	**Grade 3/4**
Preferred Term	**Percent (%) of Patients**			
Diarrhoea	27	3	27	3
Fluid Retention	26	5	34	9
Superficial oedema	12	< 1	16	1
Pleural Effusion	16	4	23	6
Generalised oedema	1	0	2	1
Congestive heart failure/ cardiac dysfunction	1	0	2	1
Pericardial effusion	1	0	4	1
Pulmonary oedema	1	1	3	1
Ascites	0	0	1	0
Pulmonary hypertension	0	0	1	< 1
Haemorrhage				
Gastrointestinal bleeding	7	6	12	6

In clinical trials, it was recommended that treatment with imatinib be discontinued at least 7 days before starting treatment with SPRYCEL.

Adverse reactions:

The following adverse reactions were reported in patients in SPRYCEL clinical trials. These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: *very common*

(≥ 1/10); *common* (≥ 1/100 to < 1/10); *uncommon* (≥ 1/1,000 to < 1/100); *rare* (≥ 1/10,000 to < 1/1,000). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse drug reactions, excluding laboratory abnormalities, that were reported in ≥ 5% of patients in SPRYCEL clinical trials are shown in Table 3:

Table 3: Adverse Drug Reactions (ADR) reported ≥ 5% in clinical trials

	All Patients (n= 2,182) Percent (%) of Patients	
	All Grades	**Grades 3/4**
Blood and lymphatic system disorders		
Common: febrile neutropenia	5	5
Nervous system disorders		
Very common: headache	25	1
Common: neuropathy (including peripheral neuropathy)	6	< 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Very common: pleural effusion,	25	6
dyspnoea,	21	4
cough	10	< 1
Gastrointestinal disorders		
Very common: diarrhoea,	32	4
nausea,	22	1
vomiting,	13	1
abdominal pain	10	1
Common: gastrointestinal bleeding,	8	4
mucosal inflammation (including mucositis/stomatitis),	7	< 1
dyspepsia,	5	0
abdominal distension	5	0
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very common: skin rash[a]	22	1
Common: pruritus	7	< 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Very common: musculoskeletal pain	14	1
Common: arthralgia,	8	1
myalgia	8	< 1
Metabolism and nutrition disorders		
Common: anorexia	9	< 1
Infections and infestations		
Very common: infection (including bacterial, viral, fungal, non-specific)	10	3
Vascular disorders		
Very common: haemorrhage[b]	15	2

General disorders and administration site conditions		
Very common: superficial oedema[c],	21	< 1
fatigue,	21	2
pyrexia	13	1
Common: pain,	7	< 1
asthenia,	9	1
chest pain	5	1

[a] Includes drug eruption, erythema, erythema multiforme, erythrosis, exfoliative rash, fungal rash, generalised erythema, genital rash, heat rash, milia, rash, rash erythematous, rash follicular, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, rash vesicular, skin exfoliation, skin irritation, and urticaria vesiculosa.

[b] Excludes gastrointestinal bleeding and CNS bleeding; these ADRs are reported under the gastrointestinal disorders system organ class and the nervous system disorders system organ class, respectively.

[c] Includes auricular swelling, conjunctival oedema, eye oedema, eye swelling, eyelid oedema, face oedema, gravitational oedema, lip oedema, localised oedema, macular oedema, oedema genital, oedema mouth, oedema peripheral, orbital oedema, penile oedema, periorbital oedema, pitting oedema, scrotal oedema, swelling face, and tongue oedema.

The following adverse drug reactions were reported in patients in the SPRYCEL clinical trials at a frequency of < 5%:

Investigations
Common: weight decreased, weight increased
Uncommon: blood creatine phosphokinase increased

Cardiac disorders
Common: congestive heart failure/cardiac dysfunction, pericardial effusion, arrhythmia (including tachycardia), palpitations
Uncommon: myocardial infarction, pericarditis, ventricular arrhythmia (including ventricular tachycardia), angina pectoris, cardiomegaly
Rare: cor pulmonale, myocarditis, acute coronary syndrome

Blood and lymphatic system disorders
Common: pancytopenia
Rare: aplasia pure red cell

Nervous system disorders
Common: dizziness, dysgeusia, somnolence
Uncommon: CNS bleeding, syncope, tremor, amnesia
Rare: cerebrovascular accident, transient ischaemic attack, convulsion

Eye disorders
Common: visual disorder (including visual disturbance, vision blurred, and visual acuity reduced), dry eye
Uncommon: conjunctivitis

Ear and labyrinth disorders
Common: tinnitus
Uncommon: vertigo

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Common: pulmonary oedema, lung infiltration, pneumonitis
Uncommon: bronchospasm, pulmonary hypertenstion, asthma
Rare: acute respiratory distress syndrome

Gastrointestinal disorders
Common: colitis (including neutropenic colitis), gastritis, constipation, oral soft tissue disorder
Uncommon: pancreatitis, upper gastrointestinal ulcer, oesophagitis, ascites, anal fissure, dysphagia

Renal and urinary disorders
Uncommon: renal failure, urinary frequency, proteinuria

Skin and subcutaneous tissue disorders
Common: alopecia, dermatitis (including eczema), acne, dry skin, urticaria, hyperhidrosis
Uncommon: acute febrile neutrophilic dermatosis, photosensitivity, pigmentation disorder, panniculitis, skin ulcer, bullous conditions, nail disorder, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Common: muscle inflammation, muscular weakness
Uncommon: rhabdomyolysis, musculoskeletal stiffness
Rare: tendonitis

Metabolism and nutrition disorders
Common: appetite disturbances
Uncommon: hyperuricaemia

Infections and infestations
Common: sepsis (including fatal outcome), pneumonia (including bacterial, viral, and fungal), upper respiratory tract infection/inflammation, herpes viral infection, enterocolitis infection

Injury, poisoning, and procedural complications
Common: contusion

Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)
Uncommon: tumour lysis syndrome

Vascular disorders
Common: hypertension, flushing
Uncommon: hypotension, thrombophlebitis
Rare: livedo reticularis

General disorders and administration site conditions
Common: generalised oedema, chills
Uncommon: malaise
Rare: temperature intolerance

Immune System Disorders
Uncommon: hypersensitivity (including erythema nodosum)

Hepatobiliary disorders
Uncommon: hepatitis, cholestasis
Rare: cholecystitis

Reproductive system and breast disorders
Uncommon: gynecomastia, irregular menstruation

Psychiatric disorders
Common: depression, insomnia
Uncommon: anxiety, confusional state, affect lability, libido decreased

Laboratory test abnormalities:
Haematology:
In CML, cytopenias (thrombocytopenia, neutropenia, and anaemia) were a consistent finding. However, the occurrence of cytopenias was also clearly dependent on the stage of the disease. The frequency of grade 3 and 4 haematological abnormalities is presented in Table 4.

Table 4: CTC Grades 3/4 Haematological Laboratory Abnormalities in Clinical Studies

	Chronic Phase[a] (n= 1150)	Accelerated Phase (n= 502)	Myeloid Blast Phase (n= 280)	Lymphoid Blast Phase and Ph+ ALL (n= 250)
	Percent (%) of Patients			
Haematology Parameters				
Neutropenia	46	68	80	78
Thrombocytopenia	41	71	81	78
Anaemia	19	55	75	45

[a] The chronic phase data include patients treated with any dose of SPRYCEL.

CTC grades: neutropenia (Grade 3 ≥ 0.5–1.0 × 10^9/l, Grade 4 < 0.5 × 10^9/l); thrombocytopenia (Grade 3 ≥ 10–50 × 10^9/l, Grade 4 < 10 × 10^9/l); anaemia (hemoglobin Grade 3 ≥ 65–80 g/l, Grade 4 < 65 g/l).

In the Phase III dose-optimisation study in patients with chronic phase CML, the frequency of neutropenia, thrombocytopenia and anaemia was lower in the SPRYCEL 100 mg once daily than in the SPRYCEL 70 mg twice daily group.

In patients who experienced severe myelosuppression, recovery generally occurred following brief dose interruptions and/or reductions and permanent discontinuation of treatment occurred in 1% of patients. Most patients continued treatment without further evidence of myelosuppression.

Biochemistry:
Grade 3 or 4 elevations of transaminases or bilirubin were reported in < 5% of patients with chronic or accelerated phase CML but elevations were reported with an increased frequency of 4 to 7% in patients with myeloid or lymphoid blast CML and Ph+ ALL. It was usually managed with dose reduction or interruption. In the phase III dose optimisation studies, grade 3 or 4 elevations of transaminases or bilirubin were reported in ≤ 1% of patients with chronic phase CML with similar low incidence in the four treatment groups; elevations were reported in 1% to 4% of patients with advanced phase CML and Ph+ALL.

Approximately 5% of the dasatinib-treated patients who had normal baseline levels experienced grade 3 or 4 transient hypocalcemia at some time during the course of the study. In general; there was no association of decreased calcium with clinical symptoms. Patients developing grade 3 or 4 hypocalcemia often had recovery with oral supplementation. Grade 3 and 4 hypocalcemia and hypophosphatemia were reported in patients with all phases of CML but were reported with an increased frequency in patients with myeloid or lymphoid blast phase CML and Ph+ ALL.

Electrocardiogram:
In 5 Phase II clinical trials in patients with leukaemia, repeated baseline and on-treatment ECGs were obtained at pre-specified time points and read centrally for 865 patients receiving SPRYCEL 70 mg twice daily. QT interval was corrected for heart rate by Fridericia's method. At all post-dose time points on day 8, the mean changes from baseline in QTcF interval were 4 -6 msec, with associated upper 95% confidence intervals < 7 msec. Of the 2,182 patients who received SPRYCEL in clinical

trials, 18 had QTc prolongation reported as an adverse event. Seventeen patients (< 1%) experienced a QTcF > 500 msec (see section 4.4).

4.9 Overdose

Experience with overdose of SPRYCEL in clinical studies is limited to isolated cases. The highest reported dosage ingested was 280 mg per day for one week with no associated clinical symptoms. Since SPRYCEL is associated with severe myelosuppression (see section 4.4), patients who ingested more than the recommended dosage should be closely monitored for myelosuppression and appropriate supportive treatment given.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE06

Dasatinib inhibits the activity of the BCR-ABL kinase and SRC family kinases along with a number of other selected oncogenic kinases including c-KIT, ephrin (EPH) receptor kinases, and PDGFβ receptor. Dasatinib is a potent, subnanomolar inhibitor of the BCR-ABL kinase with potency at concentration of 0.6-0.8 nM. It binds to both the inactive and active conformations of the BCR-ABL enzyme.

In vitro, dasatinib is active in leukaemic cell lines representing variants of imatinib sensitive and resistant disease. These nonclinical studies show that dasatinib can overcome imatinib resistance resulting from BCR-ABL overexpression, BCR-ABL kinase domain mutations, activation of alternate signaling pathways involving the SRC family kinases (LYN, HCK), and multidrug resistance gene overexpression. Additionally, dasatinib inhibits SRC family kinases at subnanomolar concentrations.

In vivo, in separate experiments using murine models of CML, dasatinib prevented the progression of chronic CML to blast phase and prolonged the survival of mice bearing patient-derived CML cell lines grown at various sites, including the central nervous system.

Clinical trials:
In the Phase I study, haematologic and cytogenetic responses were observed in all phases of CML and in Ph+ ALL in the first 84 patients treated and followed for up to 27 months. Responses were durable across all phases of CML and Ph+ ALL.

A total of 2,182 patients were evaluated in clinical trials; of these 25% were ≥ 65 years of age and 5% were ≥ 75 years of age. Safety and efficacy of SPRYCEL have not yet been studied in paediatric patients.

Phase II clinical trials in CML:
Four single-arm, uncontrolled, open-label phase II clinical trials were conducted to determine the safety and efficacy of SPRYCEL in patients with CML in chronic, accelerated, or myeloid blast phase, who were either resistant or intolerant to imatinib. One randomized non-comparative trial was conducted in chronic phase patients who failed initial treatment with 400 or 600 mg imatinib. The starting dose of SPRYCEL was 70 mg twice daily. Dose modifications were allowed for improving activity or management of toxicity (see section 4.2).
The efficacy of SPRYCEL is based on haematological and cytogenetic response rates.
Durability of response and estimated survival rates provide additional evidence of SPRYCEL clinical benefit.

Chronic Phase CML:
Two clinical trials were conducted in patients resistant or intolerant to imatinib; the primary efficacy endpoint in these trials was Major Cytogenetic Response (MCyR).

1- An open-label, randomised, non-comparative multicenter study was conducted in patients who failed initial treatment with 400 or 600 mg imatinib. They were randomised (2:1) to either dasatinib (70 mg twice daily) or imatinib (400 mg twice daily). Crossover to the alternative treatment arm was allowed if patients showed evidence of disease progression or intolerance that could not be managed by dose modification. The primary endpoint was MCyR at 12 weeks. Results are available for 150 patients: 101 were randomised to SPRYCEL and 49 to imatinib (all imatinib-resistant). The median time from diagnosis to randomisation was 64 months in the dasatinib group and 52 months in the imatinib group. All subjects were extensively pretreated. Prior complete haematologic response (CHR) to imatinib was achieved in 93% of the overall patient population. A prior MCyR to imatinib was achieved in 28% and 29% of the patients in the dasatinib and imatinib arms, respectively. Median duration of treatment was 23 months for dasatinib (with 44% of patients treated for > 24 months to date) and 3 months for imatinib (with 10% of patients treated for > 24 months to date). Ninety-three percent of patients in the dasatinib arm and 82% of patients in the imatinib arm achieved a CHR prior to crossover.

At 3 months, a MCyR occurred more often in the dasatinib arm (36%) than in the imatinib arm (29%). Notably, 22% of patients reported a complete cytogenetic response (CCyR) in the dasatinib arm while only 8% achieved a CCyR in the imatinib arm. With longer treatment and follow-up (median of 24 months), MCyR was achieved in 53% of the SPRYCEL-treated patients (CCyR in 44%) and 33% of the imatinib-treated patients (CCyR in 18%) prior to crossover. Among patients who had received imatinib 400 mg prior to study entry, MCyR was achieved in 61% of patients in the SPRYCEL arm and 50% in the imatinib arm.
Based on the Kaplan-Meier estimates, the proportion of patients who maintained MCyR for 1 year was 92% (95% CI: [85%-100%]) for SPRYCEL (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]) and 74% (95% CI: [49%-100%]) for imatinib (CCyR 100%). The proportion of patients who maintained MCyR for 18 months was 90% (95% CI: [82%-98%]) for SPRYCEL (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]) and 74% (95% CI: [49%-100%]) for imatinib (CCyR 100%).

Based on the Kaplan-Meier estimates, the proportion of patients who had progression-free survival (PFS) for 1 year was 91% (95% CI: [85%-97%]) for SPRYCEL and 73% (95% CI: [54%-91%]) for imatinib. The proportion of patients who had PFS at 2 years was 86% (95% CI: [78%-93%]) for SPRYCEL and 65% (95% CI: [43%-87%]) for imatinib.

A total of 43% of the patients in the dasatinib arm, and 82% in the imatinib arm had treatment failure, defined as disease progression or cross-over to the other treatment (lack of response, study drug intolerance, etc.).

The rate of major molecular response (defined as BCR-ABL/control transcripts ≤ 0.1% by RQ-PCR in peripheral blood samples) prior to crossover was 29% for SPRYCEL and 12% for imatinib.

2- An open-label, single-arm, multicenter study was conducted in patients resistant or intolerant to imatinib (i.e. patients who experienced significant toxicity during treatment with imatinib that precluded further treatment).
A total of 387 patients received dasatinib 70 mg twice daily (288 resistant and 99 intolerant). The median time from diagnosis to start of treatment was 61 months. The majority of the patients (53%) had received prior imatinib treatment for more than 3 years. Most resistant patients (72%) had received > 600 mg imatinib. In addition to imatinib, 35% of patients had received prior cytotoxic chemotherapy, 65% had received prior interferon, and 10% had received a prior stem cell transplant. Thirty-eight percent of patients had baseline mutations known to confer imatinib resistance. Median duration of treatment on SPRYCEL was 24 months with 51% of patients treated for > 24 months to date. Efficacy results are reported in Table 5. MCyR was achieved in 55% of imatinib-resistant patients and 82% of imatinib-intolerant patients. With a minimum of 24 months follow-up, 21 of the 240 patients who had achieved a MCyR had progressed and the median duration of MCyR had not been reached.

Based on the Kaplan-Meier estimates, 95% (95% CI: [92%-98%]) of the patients maintained MCyR for 1 year and 88% (95% CI: [83%-93%]) maintained MCyR for 2 years. The proportion of patients who maintained CCyR for 1 year was 97% (95% CI: [94%-99%]) and for 2 years was 90% (95% CI: [86%-95%]). Fifty-five percent of the imatinib-resistant patients with no prior MCyR to imatinib (n= 288) achieved a MCyR with dasatinib.
There were 45 different BCR-ABL mutations in 38% of patients enrolled in this trial. Complete haematologic response or MCyR was achieved in patients harboring a variety of BCR-ABL mutations associated with imatinib resistance except T315I. The rates of MCyR at 2 years were similar whether patients had any baseline BCR-ABL mutation, P-loop mutation, or no mutation (63%, 61% and 62%, respectively).

Among imatinib-resistant patients, the estimated rate of PFS was 88% (95% CI: [84%-92%]) at 1 year and 75% (95% CI: [69%-81%]) at 2 years. Among imatinib-intolerant patients, the estimated rate of PFS was 98% (95% CI: [95%-100%]) at 1 year and 94% (95% CI: [88%-99%]) at 2 years.

The rate of major molecular response at 24 months was 45% (35% for imatinib-resistant patients and 74% for imatinib-intolerant patients).

Accelerated Phase CML:
An open-label, single-arm, multicenter study was conducted in patients intolerant or resistant to imatinib. A total of 174 patients received dasatinib 70 mg twice daily (161 resistant and 13 intolerant to imatinib). The median time from diagnosis to start of treatment was 82 months. Median duration of treatment on SPRYCEL was 14 months with 31% of patients treated for > 24 months to date. Efficacy results are reported in Table 5.

Myeloid Blast Phase CML:
An open-label, single-arm, multicenter study was conducted in patients intolerant or resistant to imatinib. A total of 109 patients received dasatinib 70 mg twice daily (99 resistant and 10 intolerant to imatinib). The median time from diagnosis to start of treatment was 48 months. Median duration of treatment on SPRYCEL was 3.5 months with 12% of patients treated for > 24 months to date. Efficacy results are reported in Table 5.

Clinical trials in Lymphoid Blast Phase CML and Ph+ ALL:
An open-label, single-arm, multicenter study was conducted in patients with lymphoid blast phase CML or Ph+ ALL who were resistant or intolerant to prior imatinib therapy. A total of 48 patients with lymphoid blast CML received dasatinib 70 mg twice daily (42 resistant and 6 intolerant to imatinib). The median time from diagnosis to start of treatment was 28 months. Median duration of treatment on SPRYCEL was 3 months with 2% treated for > 24 months to date. In addition, 46 patients with Ph+ ALL received dasatinib 70 mg twice daily (44 resistant and 2 intolerant to imatinib). The median time from diagnosis to start of treatment was 18 months. Median duration of treatment on SPRYCEL was 3 months with 7% of patients treated for > 24 months to date. Efficacy results are reported in Table 5. Of note, major haematologic responses (MaHR) were achieved quickly (most within 35 days of first dasatinib administration for patients with lymphoid blast CML, and within 55 days for patients with Ph+ ALL).

Table 5: Efficacy in Phase II SPRYCEL Single-Arm Clinical Studies[a]

	Chronic (n= 387)	Accelerated (n= 174)	Myeloid Blast (n= 109)	Lymphoid Blast (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Haematologic Response Rate[b] (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	**64% (57–72)**	**33% (24–43)**	**35% (22–51)**	**41% (27–57)**
CHR (95% CI)	**91% (88–94)**	50% (42–58)	26% (18–35)	29% (17–44)	35% (21–50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10–21)	7% (3–14)	6% (1–17)	7% (1–18)
Duration of MaHR (%; Kaplan-Meier Estimates)					
1 Year	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 Year	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Cytogenetic Response[c] (%)					
MCyR (95% CI)	**62% (57–67)**	40% (33–48)	34% (25–44)	52% (37–67)	57% (41–71)
CCyR (95% CI)	54% (48–59)	33% (26–41)	27% (19–36)	46% (31–61)	54% (39–69)
Survival (%; Kaplan-Meier Estimates)					
Progression-Free					
1 Year	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 Year	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Overall					
1 Year	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 Year	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

[a] Numbers in bold font are the results of primary endpoints.

[b] Haematologic response criteria (all responses confirmed after 4 weeks): Major haematologic response: (MaHR) = complete haematologic response (CHR) + no evidence of leukemia (NEL).

CHR (chronic CML): WBC $\leq$ institutional ULN, platelets $< 450{,}000/mm^3$, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, < 5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils in peripheral blood < 20%, and no extramedullary involvement.

CHR (advanced CML/Ph+ ALL): WBC $\leq$ institutional ULN, ANC $\geq 1000/mm^3$, platelets $\geq 100{,}000/mm^3$, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, bone marrow blasts $\leq 5\%$, < 5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils in peripheral blood < 20%, and no extramedullary involvement.

NEL: same criteria as for CHR but ANC $\geq 500/mm^3$ and $< 1000/mm^3$, or platelets $\geq 20{,}000/mm^3$ and $\leq 100{,}000/mm^3$.

[c] Cytogenetic response criteria: complete (0% Ph+ metaphases) or partial (> 0%–35%). MCyR (0%–35%) combines both complete and partial responses.

n/a = not applicable CI = confidence interval ULN = upper limit normal range.

The outcome of patients with bone marrow transplantation after SPRYCEL has not been fully evaluated.

Phase III Clinical Trials

Two randomised, open-label studies were conducted to evaluate the efficacy of SPRYCEL administered once daily compared with SPRYCEL administered twice daily:

1- In the study of chronic phase CML, the primary endpoint was MCyR in imatinib-resistant patients. The main secondary endpoint was MCyR by total daily dose level in the imatinib-resistant patients. Other secondary endpoints included duration of MCyR, progression-free survival, and overall survival. A total of 670 patients, of whom 498 were imatinib-resistant, were randomised to the SPRYCEL 100 mg once daily, 140 mg once daily, 50 mg twice daily, or 70 mg twice daily group. Median duration of treatment was approximately 8 months (range < 1–15 months).

Response rates are presented in Table 6. Efficacy was achieved across all SPRYCEL treatment groups with the once daily schedule demonstrating comparable efficacy (non-inferiority) to the twice daily schedule on the primary efficacy endpoint (difference in MCyR 2.8%; 95% confidence interval [-6% - 11.6%]). The main secondary endpoint of the study also showed comparable efficacy (non-inferiority) between the 100 mg total daily dose and the 140 mg total daily dose (difference in MCyR -0.8%; 95% confidence interval [-9.6% - 8.0%]).

Durations of MCyR, progression-free survival, and overall survival were similar across the four treatment groups. The median overall survival had not been reached for any of the four treatment groups.

Table 6: Efficacy of SPRYCEL in Phase III Dose-Optimisation Study:Chronic Phase CML

	100 mg once daily n = 167	50 mg twice daily n = 168	140 mg once daily n = 167	70 mg twice daily n = 168
	Percent (%) of Patients			
Haematologic Response Rate[a] (%)				
CHR	90	92	86	87
Cytogenetic Response[b] (%)				
MCyR				
All Patients (95% CI)	59 (51-66)	54 (46-61)	56 (48-63)	55 (48-63)
Imatinib-resistant patients (n/N)	53 (66/124)	47 (58/124)	50 (62/123)	51 (65/127)
CCyR				
All Patients	41	42	44	45
Imatinib-resistant patients (n/N)	34 (42/124)	35 (43/124)	36 (44/123)	39 (50/127)

[a] **Haematologic response criteria** (all responses confirmed after 4 weeks):
CHR (chronic CML): WBC ≤ institutional ULN, platelets < 450,000/mm^3, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, < 5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils in peripheral blood < 20%, and no extramedullary involvement.

[b] **Cytogenetic response criteria**: complete (0% Ph+ metaphases) or partial (> 0%–35%). MCyR (0%–35%) combines both complete and partial responses.

2- In the study of advanced phase CML and Ph+ALL, the primary endpoint was MaHR. A total of 611 patients were randomised to either the SPRYCEL 140 mg once daily or 70 mg twice daily group. Median duration of treatment was approximately 6 months (range < 1-16 months).

The once daily schedule demonstrated comparable efficacy (non-inferiority) to the twice daily schedule on the primary efficacy endpoint (difference in MaHR 0.2%; 95% confidence interval [-7.8% - 8.1%]). However, with a follow-up of 6 months, the duration of response seems to favor the twice daily schedule across the different phases of advanced disease, particularly phases with lymphoid transformation. Therefore 70 mg twice daily remains the recommended dose schedule in imatinib-resistant or intolerant patients with advanced phase CML and Ph+ALL.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of dasatinib were evaluated in 229 adult healthy subjects and in 84 patients.

Absorption:
Dasatinib is rapidly absorbed in patients following oral administration, with peak concentrations between 0.5-3 hours. Following oral administration, the increase in the mean exposure (AUC_τ) is approximately proportional to the dose increment across doses ranging from 25 mg to 120 mg twice daily. The overall mean terminal half-life of dasatinib is approximately 5-6 hours in patients.

Data from healthy subjects administered a single, 100 mg dose of dasatinib 30 minutes following a high-fat meal indicated a 14% increase in the mean AUC of dasatinib. A low-fat meal 30 minutes prior to dasatinib resulted in a 21% increase in the mean AUC of dasatinib. The observed food effects do not represent clinically relevant changes in exposure.

Distribution:
In patients, dasatinib has a large apparent volume of distribution (2,505 l) suggesting that the medicinal product is extensively distributed in the extravascular space. At clinically relevant concentrations of dasatinib, binding to plasma proteins was approximately 96% on the basis of *in vitro* experiments.

Metabolism:
Dasatinib is extensively metabolized in humans with multiple enzymes involved in the generation of the metabolites. In healthy subjects administered 100 mg of [^{14}C]-labelled dasatinib, unchanged dasatinib represented 29% of circulating radioactivity in plasma. Plasma concentration and measured *in vitro* activity indicate that metabolites of dasatinib are unlikely to play a major role in the observed pharmacology of the product. CYP3A4 is a major enzyme responsible for the metabolism of dasatinib.

Elimination:
Elimination is predominantly in the faeces, mostly as metabolites. Following a single oral dose of [^{14}C]-labelled dasatinib, approximately 89% of the dose was eliminated within 10 days, with 4% and 85% of the radioactivity recovered in the urine and faeces, respectively. Unchanged dasatinib accounted for 0.1% and 19% of the dose in urine and faeces, respectively, with the remainder of the dose as metabolites.

Organ function impairment:
Dasatinib and its metabolites are minimally excreted via the kidney. Exposure to dasatinib may be expected to increase if liver function is impaired.

5.3 Preclinical safety data

The nonclinical safety profile of dasatinib was assessed in a battery of *in vitro* and *in vivo* studies in mice, rats, monkeys, and rabbits.

The primary toxicities occurred in the gastrointestinal, haematopoietic, and lymphoid systems. Gastrointestinal toxicity was dose limiting in rats and monkeys, as the intestine was a consistent target organ. In rats, minimal to mild decreases in erythrocyte parameters were accompanied by bone marrow changes; similar changes occurred in monkeys at a lower incidence. Lymphoid toxicity in rats consisted of lymphoid depletion of the lymph nodes, spleen, and thymus, and decreased lymphoid organ weights. Changes in the gastrointestinal, haematopoietic, and lymphoid systems were reversible following cessation of treatment.

Renal changes in monkeys treated for up to 9 months were limited to an increase in background kidney mineralization. Cutaneous haemorrhage was observed in an acute, single-dose oral study in monkeys but was not observed in repeat-dose studies in either monkeys or rats. In rats, dasatinib inhibited platelet aggregation *in vitro* and prolonged cuticle bleeding time *in vivo*, but did not invoke spontaneous haemorrhage.

Dasatinib activity *in vitro* in hERG and Purkinje fiber assays suggested a potential for prolongation of cardiac ventricular repolarization (QT interval). However, in an *in vivo* single-dose study in conscious telemetered monkeys, there were no changes in QT interval or ECG wave form.

Dasatinib was not mutagenic in *in vitro* bacterial cell assays (Ames test) and was not genotoxic in an *in vivo* rat micronucleus study. Dasatinib was clastogenic *in vitro* to dividing Chinese hamster ovary cells.

In embryofoetal development studies, dasatinib induced embryolethality with associated decreases in litter size in rats, and foetal skeletal alterations in both rats and rabbits. These effects in both rats and rabbits occurred at doses that did not produce maternal toxicity. The effects of dasatinib on male and female fertility are not known.

In mice, dasatinib induced immunosuppression, which was dose-related and effectively managed by dose reduction and/or changes in dosing schedule. Dasatinib had phototoxic potential in an *in vitro* neutral red uptake phototoxicity assay in mouse fibroblasts.

No carcinogenesis studies were conducted with dasatinib.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:
Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Croscarmellose sodium
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate

Film-coating:
Hypromellose
Titanium dioxide
Macrogol 400

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Alu/Alu blisters (calendar blisters and unit dose blisters) and high-density polyethylene (HDPE) bottle with child resistant closure of polypropylene.

Cartons containing 56 film-coated tablets in 4 blisters of 14 film-coated tablets each.

Cartons containing 60 film-coated tablets in perforated unit dose blisters.

Cartons containing one bottle with 60 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

The tablets consist of a core tablet, surrounded by a film coating to prevent exposure of health care professionals to the active substance. However, if the tablets are unintentionally crushed or broken, health care professionals should wear disposable chemotherapy gloves for appropriate disposal in order to minimize the risk of dermal exposure.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/06/363/005 - 56 film-coated tablets (blisters)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 film-coated tablets (unit-dose blisters)
EU/1/06/363/002 - 60 film-coated tablets (bottle)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

20 November 2006

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SPRYCEL 70 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 70 mg dasatinib (as monohydrate).

Excipients: each tablet contains 94.5 mg of lactose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

White to off-white, biconvex, round tablet with “BMS” debossed on one side and "524" on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

SPRYCEL is indicated for the treatment of adults with chronic, accelerated or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML) with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib mesilate.

SPRYCEL is also indicated for the treatment of adults with Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and lymphoid blast CML with resistance or intolerance to prior therapy.

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be initiated by a physician experienced in the diagnosis and treatment of patients with leukaemia.

The recommended starting dosage of SPRYCEL for chronic phase CML is 100 mg once daily, administered orally, consistently either in the morning or in the evening (see sections 4.4, 4.8 and 5.1). The recommended starting dosage of SPRYCEL for accelerated, myeloid or lymphoid blast phase (advanced phase) CML or Ph+ALL is 70 mg twice daily administered orally, one tablet in the morning and one in the evening (see sections 4.8 and 5.1).
Tablets must not be crushed or cut, they must be swallowed whole. SPRYCEL can be taken with or without a meal.
To achieve the recommended dosage, SPRYCEL is available as 20 mg, 50 mg and 70 mg film-coated tablets. Dose increase or reduction is recommended based on patient response and tolerability.

Treatment duration: in clinical trials, treatment with SPRYCEL was continued until disease progression or until no longer tolerated by the patient. The effect of stopping treatment after the achievement of a complete cytogenetic response (CCyR) has not been investigated.

Dose escalation:
In clinical trials of adult CML and Ph+ ALL patients, dose escalation to 140 mg once daily (chronic phase CML) or 100 mg twice daily (advanced phase CML or Ph+ ALL) was allowed in patients who did not achieve a haematologic or cytogenetic response at the recommended starting dosage.

Dose adjustment for undesirable effects:

Myelosuppression:
In clinical trials, myelosuppression was managed by dose interruption, dose reduction, or discontinuation of study therapy. Platelet transfusion and red cell transfusion were used as appropriate. Haematopoetic growth factor has been used in patients with resistant myelosuppression. Guidelines for dose modifications are summarized in Table 1.

Table 1: Dose adjustments for neutropenia and thrombocytopenia

Chronic Phase CML (starting dose 100 mg once daily)	ANC < 0.5 x 10^9/l and/or Platelets < 50 x 10^9/l	1 Stop treatment until ANC ≥ 1.0 x 10^9/l and platelets ≥ 50 x 10^9/l. 2 Resume treatment at the original starting dose. 3 If platelets < 25 x 10^9/l and/or recurrence of ANC < 0.5 x 10^9/l for > 7 days, repeat step 1 and resume treatment at a reduced dose of 80 mg once daily (second episode) or discontinue (third episode).
Accelerated and Blast Phase CML and Ph+ ALL (starting dose 70 mg twice daily)	ANC < 0.5 x 10^9/l and/or Platelets < 10 x 10^9/l	1 Check if cytopenia is related to leukaemia (marrow aspirate or biopsy). 2 If cytopenia is unrelated to leukaemia, stop treatment until ANC ≥ 1.0 x 10^9/l and platelets ≥ 20 x 10^9/l and resume at the original starting dose. 3 If recurrence of cytopenia, repeat step 1 and resume treatment at a reduced dose of 50 mg twice daily (second episode) or 40 mg twice daily (third episode). 4 If cytopenia is related to leukaemia, consider dose escalation to 100 mg twice daily.

ANC: absolute neutrophil count

Non-haematological adverse reactions:
If a severe non-haematological adverse reaction develops with SPRYCEL, treatment must be withheld until the event has resolved. Thereafter, treatment can be resumed as appropriate at a reduced dose depending on the initial severity of the event.

Paediatric use: SPRYCEL is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age due to a lack of data on safety and efficacy (see section 5.1).

Elderly patients: no clinically relevant age-related pharmacokinetic differences have been observed in these patients. No specific dose recommendation is necessary in the elderly.

Hepatic impairment: no clinical trials were conducted with SPRYCEL in patients with decreased liver function (trials excluded patients with ALT and/or AST > 2.5 times the upper limit of the normal range and/or total bilirubin > 2 times the upper limit of the normal range). Since dasatinib is mainly metabolised through the liver, exposure to dasatinib is expected to increase if liver function is impaired.

SPRYCEL should be used with caution in patients with moderate to severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 4.8).

Renal impairment: no clinical trials were conducted with SPRYCEL in patients with decreased renal function (trials excluded patients with serum creatinine concentration > 1.5 times the upper limit of the normal range). Since the renal clearance of dasatinib and its metabolites is < 4%, a decrease in total body clearance is not expected in patients with renal insufficiency.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Clinically relevant interactions:
Dasatinib is a substrate and an inhibitor of CYP3A4. Therefore, there is a potential for interaction with other concomitantly administered medicinal products that are metabolized primarily by or modulate the activity of CYP3A4 (see section 4.5).

Concomitant use of dasatinib and medicinal products that potently inhibit CYP3A4 (e.g. ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin) may increase exposure to dasatinib. Therefore, in patients receiving SPRYCEL, coadministration of a potent CYP3A4 inhibitor is not recommended (see section 4.5).

Concomitant use of dasatinib and medicinal products that induce CYP3A4 (e.g. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital or *Hypericum perforatum*, also known as St. John's Wort) may substantially reduce exposure to dasatinib, potentially increasing the risk of therapeutic failure. Therefore, in patients receiving SPRYCEL, coadministration of alternative therapeutic agents with less potential for CYP3A4 induction should be selected (see section 4.5).

Concomitant use of dasatinib and a CYP3A4 substrate may increase exposure to the CYP3A4 substrate. Therefore, caution is warranted when SPRYCEL is coadministered with CYP3A4 substrates of narrow therapeutic index, such as astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil or ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine) (see section 4.5).

The concomitant use of dasatinib and a H_2 antagonist (e.g. famotidine), proton pump inhibitor (e.g. omeprazole), or aluminium hydroxide/magnesium hydroxide may reduce the exposure to dasatinib. Thus, H_2 antagonists and proton pump inhibitors are not recommended and aluminium hydroxide/magnesium hydroxide products should be administered up to 2 hours prior to, or 2 hours following the administration of dasatinib (see section 4.5).

Special groups:
There are currently no data available from clinical trials with SPRYCEL in patients with moderately to severely impaired liver function. Caution is recommended when administering SPRYCEL to patients with moderate to severe hepatic impairment (see section 4.2).

Important Adverse Reactions:
Myelosuppression: treatment with SPRYCEL is associated with anaemia, neutropenia and thrombocytopenia. Their occurrence is more frequent in patients with advanced phase CML or Ph+ ALL than in chronic phase CML. Complete blood counts should be performed weekly for the first 2 months, and then monthly thereafter, or as clinically indicated. Myelosuppression was generally reversible and usually managed by withholding SPRYCEL temporarily or by dose reduction (see sections 4.2 and 4.8 Laboratory Test Abnormalities, Haematology).
In a Phase III dose-optimisation study in patients with chronic phase CML, grade 3 or 4 myelosuppression was reported more frequently in patients treated with 70 mg twice daily than in patients treated with 100 mg once daily; fluid retention was also reported more frequently in patients treated with twice daily schedule compared to once daily (see section 4.8).

Therefore, the starting dose of 100 mg once daily is the recommended initial dosage for patients with chronic phase CML.

Bleeding: in all clinical studies, severe central nervous system (CNS) haemorrhage occurred in < 1% of patients. Eight cases were fatal and 5 of them were associated with CTC grade 4 thrombocytopenia. Severe gastrointestinal haemorrhage occurred in 4% of patients and generally required drug interruptions and transfusions. Other severe haemorrhage occurred in 2% of patients. Most bleeding related events were typically associated with severe thrombocytopenia (see section 4.8).

Patients were excluded from participation in SPRYCEL clinical trials if they took medicinal products that inhibit platelet function or anticoagulants. In some trials, the use of anticoagulants, acetylsalicylic acid, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was allowed concurrently with SPRYCEL if the platelet count was > 50,000/mm^3. Caution should be exercised if patients are required to take medicinal products that inhibit platelet function or anticoagulants.

Fluid retention: SPRYCEL is associated with fluid retention. In all clinical studies, severe fluid retention was reported in 9% of patients, including severe pleural and pericardial effusion reported in 6% and 1% of patients, respectively. Severe ascites and generalised oedema were each reported in < 1% of patients. Severe non-cardiogenic pulmonary oedema was reported in 1% of patients. Patients who develop symptoms suggestive of pleural effusion such as dyspnoea or dry cough should be evaluated by chest X-ray. Severe pleural effusion may require thoracocentesis and oxygen therapy. Fluid retention events were typically managed by supportive care measures that include diuretics and short courses of steroids. While the safety profile of SPRYCEL in the elderly population was similar to that in the younger population, patients aged 65 years and older are more likely to experience fluid retention events and should be monitored closely (see section 4.8).

QT Prolongation: *in vitro* data suggest that dasatinib has the potential to prolong cardiac ventricular repolarization (QT Interval) (see section 5.3). In 865 patients with leukaemia treated with SPRYCEL in Phase II clinical trials, the mean changes from baseline in QTc interval using Fridericia's method (QTcF) were 4 - 6 msec; the upper 95% confidence intervals for all mean changes from baseline were < 7 msec (see section 4.8). Of the 2,182 patients who received SPRYCEL in Phase II/III clinical trials, 18 had QTc prolongation reported as an adverse event. Seventeen patients (< 1%) experienced a QTcF > 500 msec. SPRYCEL should be administered with caution to patients who have or may develop prolongation of QTc. These include patients with hypokalemia or hypomagnesemia, patients with congenital long QT syndrome, patients taking anti-arrhythmic medicinal products or other medicinal products which lead to QT prolongation, and cumulative high dose anthracycline therapy. Hypokalemia or hypomagnesemia should be corrected prior to SPRYCEL administration.

Patients with uncontrolled or significant cardiovascular disease were not included in the clinical studies.

Lactose:
This medicinal product contains 135 mg of lactose monohydrate in a 100 mg daily dose and 189 mg of lactose monohydrate in a 140 mg daily dose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Active substances that may increase dasatinib plasma concentrations:
In vitro studies indicate that dasatinib is a CYP3A4 substrate. Concomitant use of dasatinib and medicinal products which potently inhibit CYP3A4 (e.g. ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin) may increase exposure to dasatinib. Therefore, in patients receiving SPRYCEL, systemic administration of a potent CYP3A4 inhibitor is not recommended.

At clinically relevant concentrations, dasatinib's binding to plasma proteins is approximately 96% on the basis of *in vitro* experiments. No studies have been performed to evaluate dasatinib interaction

with other protein-bound medicinal products. The potential for displacement and its clinical relevance are unknown.

Active substances that may decrease dasatinib plasma concentrations:
When dasatinib was administered following 8 days of continuous evening administration with 600 mg of rifampicin, a potent CYP3A4 inducer, the AUC of dasatinib was decreased by 82%. Also other medicinal products that induce CYP3A4 activity (e.g. dexamethazone, phenytoin, carbamazepine, Phenobarbital or *Hypericum perforatum*, also known as St. John´s Wort) may increase metabolism and decrease dasatinib plasma concentrations. Therefore, concomitant use of potent CYP3A4 inducers with SPRYCEL is not recommended. In patients in whom rifampicin or other CYP3A4 inducers are indicated, alternative agents with less enzyme induction potential should be used.

Histamine-2 antagonists and proton pump inhibitors:
Long-term suppression of gastric acid secretion by H_2 antagonists or proton pump inhibitors (e.g. famotidine and omeprazole) is likely to reduce dasatinib exposure. In a single dose study in healthy subjects, the administration of famotidine 10 hours prior to a single dose of SPRYCEL reduced dasatinib exposure by 61%. The use of antacids should be considered in place of H_2 antagonists or proton pump inhibitors in patients receiving SPRYCEL therapy (see section 4.4).

Antacids:
Nonclinical data demonstrate that the solubility of dasatinib is pH dependent. In healthy subjects, the concomitant use of aluminium hydroxide/magnesium hydroxide antacids with SPRYCEL reduced the AUC of a single dose of SPRYCEL by 55% and the C_{max} by 58%. However, when antacids were administered 2 hours prior to a single dose of SPRYCEL, no relevant changes in dasatinib concentration or exposure were observed. Thus, antacids may be administered up to 2 hours prior to or 2 hours following SPRYCEL (see section 4.4).

Active substances that may have their plasma concentrations altered by SPRYCEL:
Concomitant use of dasatinib and a CYP3A4 substrate may increase exposure to the CYP3A4 substrate. In a study in healthy subjects, a single 100 mg dose of SPRYCEL increased AUC and C_{max} exposure to simvastatin, a known CYP3A4 substrate, by 20 and 37% respectively. It cannot be excluded that the effect is larger after multiple doses of dasatinib. Therefore, CYP3A4 substrates known to have a narrow therapeutic index (e.g. astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil or ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine)) should be administered with caution in patients receiving SPRYCEL (see section 4.4).
In vitro data indicate a potential risk for interaction with CYP2C8 substrates, such as glitazones.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy:
There are no adequate data from the use of dasatinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.
SPRYCEL should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If it is used during pregnancy, the patient must be informed of the potential risk to the foetus. The effect of dasatinib on sperm is unknown, therefore both sexually active men and women should use effective methods of contraception during treatment.

Lactation:
There is insufficient/limited information on the excretion of dasatinib in human or animal breast milk. Physico-chemical and available pharmacodynamic/toxicological data on dasatinib point to excretion in breast milk and a risk to the suckling child cannot be excluded.
Breast-feeding must be stopped during treatment with SPRYCEL.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Patients should be advised that they may experience undesirable effects such as dizziness or blurred vision

during treatment with dasatinib. Therefore caution should be recommended when driving a car or operating machines.

4.8 Undesirable effects

The data described below reflect exposure to SPRYCEL in 2,182 patients in clinical trials (starting dosage 100 mg once daily, 140 mg once daily, 50 mg twice daily, or 70 mg twice daily). Of the 2,182 patients treated, 25% were ≥ 65 years of age, while 5% were ≥ 75 years of age. The median duration of therapy was 11 months (range 0.03 -31 months).

The majority of SPRYCEL-treated patients experienced adverse reactions at some time. Most reactions were of mild-to-moderate grade. Treatment was discontinued for adverse reactions in 11% of patients in chronic phase CML, 12% in accelerated phase CML, 15% in myeloid blast phase CML, and 8% in lymphoid blast phase CML or Ph+ ALL. In the Phase III dose-optimisation study in patients with chronic phase CML, the rate of discontinuation for adverse drug reaction was lower for patients treated with 100 mg once daily than for those treated with 70 mg twice daily (3% and 11%, respectively).

The majority of imatinib-intolerant patients with chronic phase CML were able to tolerate treatment with dasatinib. In the Phase II single-arm study in chronic phase CML, 3 of the 99 imatinib-intolerant patients had the same grade 3 or 4 non-hematological toxicity with SPRYCEL as they did with prior imatinib; all 3 patients continued SPRYCEL treatment after dose reduction.

The most frequently reported adverse reactions were fluid retention (including pleural effusion), diarrhoea, headache, nausea, skin rash, dyspnoea, haemorrhage, fatigue, musculoskeletal pain, infection, vomiting, cough, abdominal pain and pyrexia (Table 3). Drug-related febrile neutropenia was reported in 5% of patients.

Miscellaneous adverse reactions such as pleural effusion, ascites, pulmonary oedema and pericardial effusion with or without superficial oedema may be collectively described as “fluid retention”. The use of dasatinib is associated with fluid retention with severe cases in 9% of patients. Severe pleural and pericardial effusion were reported in 6% and 1% of patients, respectively. Severe ascites and generalised oedema were each reported in < 1%. One percent of patients experienced severe non-cardiogenic pulmonary oedema. Fluid retention events were typically managed by supportive care measures that include diuretics or short courses of steroids. While the safety profile of SPRYCEL in the elderly population was similar to that in the younger population, patients aged 65 years and older are more likely to experience fluid retention events and should be monitored closely (see section 4.4).

Bleeding drug-related events, ranging from petechiae and epistaxis to severe gastrointestinal haemorrhage and CNS bleeding, were reported in patients taking SPRYCEL (see section 4.4). Severe CNS haemorrhage occurred in < 1% of patients; 8 cases were fatal and 5 of them were associated with CTC grade 4 thrombocytopenia. Severe gastrointestinal haemorrhage occurred in 4% of patients and generally required treatment interruption and transfusions. Other severe haemorrhage occurred in 2% of patients. Most bleeding related events were typically associated with severe thrombocytopenia. Treatment with SPRYCEL is associated with anaemia, neutropenia and thrombocytopenia. Their occurrence is more frequent in patients with advanced phase CML or Ph+ ALL than in chronic phase CML (see section 4.4).

In the Phase III dose-optimisation study in patients with chronic phase CML (median duration of treatment approximately 8 months), the incidence of pleural effusion and congestive heart failure/cardiac dysfunction was lower in patients treated with SPRYCEL 100 mg once daily than in those treated with SPRYCEL 70 mg twice daily (Table 2a). Myelosuppression was also reported less frequently with the 100 mg once daily (see Laboratory test abnormalities).

Table 2a: Selected Adverse Drug Reactions Reported in Phase III Dose-Optimisation Study: Chronic Phase CML

	100 mg once daily n = 166		140 mg once daily n = 163		50 mg twice daily n = 166		70 mg twice daily n = 167	
	All Grades	**Grade 3/4**	**All Grades**	**Grade 3/4**	**All Grades**	**Grade 3/4**	**All Grades**	**Grade 3/4**
Preferred Term	**Percent (%) of Patients**							
Diarrhoea	24	1	23	2	24	2	22	4
Fluid Retention	21	1	26	4	22	2	28	4
Superficial Oedema	14	0	12	1	13	0	14	0
Pleural Effusion	7	1	15	3	11	2	16	1
Generalised oedema	2	0	2	0	1	0	1	0
Congestive heart failure/cardiac dysfunction	0	0	1	1	1	1	3	2
Pericardial effusion	1	0	3	1	1	1	1	1
Pulmonary oedema	0	0	1	0	1	0	1	1
Pulmonary hypertension	0	0	0	0	0	0	1	1
Haemorrhage								
Gastrointestinal bleeding	1	1	1	0	4	2	4	2

In the Phase III dose-optimisation study in patients with advanced phase CML and Ph+ ALL, fluid retention (pleural effusion and pericardial effusion) was reported less frequently in patients treated with SPRYCEL 140 mg once daily than in those treated with 70 mg twice daily (Table 2b).

Table 2b: Selected Adverse Drug Reactions Reported in Phase III Dose-Optimisation Study: Advanced Phase CML and Ph+ALL

	140 mg once daily n = 304		70 mg twice daily n = 305	
	All Grades	**Grade 3/4**	**All Grades**	**Grade 3/4**
Preferred Term	**Percent (%) of Patients**			
Diarrhoea	27	3	27	3
Fluid Retention	26	5	34	9
Superficial oedema	12	< 1	16	1
Pleural Effusion	16	4	23	6
Generalised oedema	1	0	2	1
Congestive heart failure/ cardiac dysfunction	1	0	2	1
Pericardial effusion	1	0	4	1
Pulmonary oedema	1	1	3	1
Ascites	0	0	1	0
Pulmonary hypertension	0	0	1	< 1
Haemorrhage				
Gastrointestinal bleeding	7	6	12	6

In clinical trials, it was recommended that treatment with imatinib be discontinued at least 7 days before starting treatment with SPRYCEL.

Adverse reactions:

The following adverse reactions were reported in patients in SPRYCEL clinical trials. These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: *very common*

(≥ 1/10); *common* (≥ 1/100 to < 1/10); *uncommon* (≥ 1/1,000 to < 1/100); *rare* (≥ 1/10,000 to < 1/1,000). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse drug reactions, excluding laboratory abnormalities, that were reported in ≥ 5% of patients in SPRYCEL clinical trials are shown in Table 3:

Table 3: Adverse Drug Reactions (ADR) reported ≥ 5% in clinical trials

	All Patients (n= 2,182) Percent (%) of Patients	
	All Grades	**Grades 3/4**
Blood and lymphatic system disorders		
Common: febrile neutropenia	5	5
Nervous system disorders		
Very common: headache	25	1
Common: neuropathy (including peripheral neuropathy)	6	< 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Very common: pleural effusion,	25	6
dyspnoea,	21	4
cough	10	< 1
Gastrointestinal disorders		
Very common: diarrhoea,	32	4
nausea,	22	1
vomiting,	13	1
abdominal pain	10	1
Common: gastrointestinal bleeding,	8	4
mucosal inflammation (including mucositis/stomatitis),	7	< 1
dyspepsia,	5	0
abdominal distension	5	0
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very common: skin rash[a]	22	1
Common: pruritus	7	< 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Very common: musculoskeletal pain	14	1
Common: arthralgia,	8	1
myalgia	8	< 1
Metabolism and nutrition disorders		
Common: anorexia	9	< 1
Infections and infestations		
Very common: infection (including bacterial, viral, fungal, non-specific)	10	3
Vascular disorders		
Very common: haemorrhage[b]	15	2

General disorders and administration site conditions		
Very common: superficial oedema[c],	21	< 1
fatigue,	21	2
pyrexia	13	1
Common: pain,	7	< 1
asthenia,	9	1
chest pain	5	1

[a] Includes drug eruption, erythema, erythema multiforme, erythrosis, exfoliative rash, fungal rash, generalised erythema, genital rash, heat rash, milia, rash, rash erythematous, rash follicular, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, rash vesicular, skin exfoliation, skin irritation, and urticaria vesiculosa.

b Excludes gastrointestinal bleeding and CNS bleeding; these ADRs are reported under the gastrointestinal disorders system organ class and the nervous system disorders system organ class, respectively.

[c] Includes auricular swelling, conjunctival oedema, eye oedema, eye swelling, eyelid oedema, face oedema, gravitational oedema, lip oedema, localised oedema, macular oedema, oedema genital, oedema mouth, oedema peripheral, orbital oedema, penile oedema, periorbital oedema, pitting oedema, scrotal oedema, swelling face, and tongue oedema.

The following adverse drug reactions were reported in patients in the SPRYCEL clinical trials at a frequency of < 5%:

Investigations
Common: weight decreased, weight increased
Uncommon: blood creatine phosphokinase increased

Cardiac disorders
Common: congestive heart failure/cardiac dysfunction, pericardial effusion, arrhythmia (including tachycardia), palpitations
Uncommon: myocardial infarction, pericarditis, ventricular arrhythmia (including ventricular tachycardia), angina pectoris, cardiomegaly
Rare: cor pulmonale, myocarditis, acute coronary syndrome

Blood and lymphatic system disorders
Common: pancytopenia
Rare: aplasia pure red cell

Nervous system disorders
Common: dizziness, dysgeusia, somnolence
Uncommon: CNS bleeding, syncope, tremor, amnesia
Rare: cerebrovascular accident, transient ischaemic attack, convulsion

Eye disorders
Common: visual disorder (including visual disturbance, vision blurred, and visual acuity reduced), dry eye
Uncommon: conjunctivitis

Ear and labyrinth disorders
Common: tinnitus
Uncommon: vertigo

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Common: pulmonary oedema, lung infiltration, pneumonitis
Uncommon: bronchospasm, pulmonary hypertenstion, asthma
Rare: acute respiratory distress syndrome

Gastrointestinal disorders
Common: colitis (including neutropenic colitis), gastritis, constipation, oral soft tissue disorder
Uncommon: pancreatitis, upper gastrointestinal ulcer, oesophagitis, ascites, anal fissure, dysphagia

Renal and urinary disorders
Uncommon: renal failure, urinary frequency, proteinuria

Skin and subcutaneous tissue disorders
Common: alopecia, dermatitis (including eczema), acne, dry skin, urticaria, hyperhidrosis
Uncommon: acute febrile neutrophilic dermatosis, photosensitivity, pigmentation disorder, panniculitis, skin ulcer, bullous conditions, nail disorder, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Common: muscle inflammation, muscular weakness
Uncommon: rhabdomyolysis, musculoskeletal stiffness
Rare: tendonitis

Metabolism and nutrition disorders
Common: appetite disturbances
Uncommon: hyperuricaemia

Infections and infestations
Common: sepsis (including fatal outcome), pneumonia (including bacterial, viral, and fungal), upper respiratory tract infection/inflammation, herpes viral infection, enterocolitis infection

Injury, poisoning, and procedural complications
Common: contusion

Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)
Uncommon: tumour lysis syndrome

Vascular disorders
Common: hypertension, flushing
Uncommon: hypotension, thrombophlebitis
Rare: livedo reticularis

General disorders and administration site conditions
Common: generalised oedema, chills
Uncommon: malaise
Rare: temperature intolerance

Immune System Disorders
Uncommon: hypersensitivity (including erythema nodosum)

Hepatobiliary disorders
Uncommon: hepatitis, cholestasis
Rare: cholecystitis

Reproductive system and breast disorders
Uncommon: gynecomastia, irregular menstruation

Psychiatric disorders
Common: depression, insomnia
Uncommon: anxiety, confusional state, affect lability, libido decreased

Laboratory test abnormalities:
Haematology:
In CML, cytopenias (thrombocytopenia, neutropenia, and anaemia) were a consistent finding. However, the occurrence of cytopenias was also clearly dependent on the stage of the disease. The frequency of grade 3 and 4 haematological abnormalities is presented in Table 4.

Table 4: CTC Grades 3/4 Haematological Laboratory Abnormalities in Clinical Studies

	Chronic Phase[a] (n= 1150)	Accelerated Phase (n= 502)	Myeloid Blast Phase (n= 280)	Lymphoid Blast Phase and Ph+ ALL (n= 250)
	Percent (%) of Patients			
Haematology Parameters				
Neutropenia	46	68	80	78
Thrombocytopenia	41	71	81	78
Anaemia	19	55	75	45

[a] The chronic phase data include patients treated with any dose of SPRYCEL.

CTC grades: neutropenia (Grade 3 ≥ 0.5–1.0 × 10^9/l, Grade 4 < 0.5 × 10^9/l); thrombocytopenia (Grade 3 ≥ 10–50 × 10^9/l, Grade 4 < 10 × 10^9/l); anaemia (hemoglobin Grade 3 ≥ 65–80 g/l, Grade 4 < 65 g/l).

In the Phase III dose-optimisation study in patients with chronic phase CML, the frequency of neutropenia, thrombocytopenia and anaemia was lower in the SPRYCEL 100 mg once daily than in the SPRYCEL 70 mg twice daily group.

In patients who experienced severe myelosuppression, recovery generally occurred following brief dose interruptions and/or reductions and permanent discontinuation of treatment occurred in 1% of patients. Most patients continued treatment without further evidence of myelosuppression.

Biochemistry:
Grade 3 or 4 elevations of transaminases or bilirubin were reported in < 5% of patients with chronic or accelerated phase CML but elevations were reported with an increased frequency of 4 to 7% in patients with myeloid or lymphoid blast CML and Ph+ ALL. It was usually managed with dose reduction or interruption. In the phase III dose optimisation studies, grade 3 or 4 elevations of transaminases or bilirubin were reported in ≤ 1% of patients with chronic phase CML with similar low incidence in the four treatment groups; elevations were reported in 1% to 4% of patients with advanced phase CML and Ph+ALL.

Approximately 5% of the dasatinib-treated patients who had normal baseline levels experienced grade 3 or 4 transient hypocalcemia at some time during the course of the study. In general; there was no association of decreased calcium with clinical symptoms. Patients developing grade 3 or 4 hypocalcemia often had recovery with oral supplementation. Grade 3 and 4 hypocalcemia and hypophosphatemia were reported in patients with all phases of CML but were reported with an increased frequency in patients with myeloid or lymphoid blast phase CML and Ph+ ALL.

Electrocardiogram:
In 5 Phase II clinical trials in patients with leukaemia, repeated baseline and on-treatment ECGs were obtained at pre-specified time points and read centrally for 865 patients receiving SPRYCEL 70 mg twice daily. QT interval was corrected for heart rate by Fridericia's method. At all post-dose time points on day 8, the mean changes from baseline in QTcF interval were 4 -6 msec, with associated upper 95% confidence intervals < 7 msec. Of the 2,182 patients who received SPRYCEL in clinical

trials, 18 had QTc prolongation reported as an adverse event. Seventeen patients (< 1%) experienced a QTcF > 500 msec (see section 4.4).

4.9 Overdose

Experience with overdose of SPRYCEL in clinical studies is limited to isolated cases. The highest reported dosage ingested was 280 mg per day for one week with no associated clinical symptoms. Since SPRYCEL is associated with severe myelosuppression (see section 4.4), patients who ingested more than the recommended dosage should be closely monitored for myelosuppression and appropriate supportive treatment given.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE06

Dasatinib inhibits the activity of the BCR-ABL kinase and SRC family kinases along with a number of other selected oncogenic kinases including c-KIT, ephrin (EPH) receptor kinases, and PDGFβ receptor. Dasatinib is a potent, subnanomolar inhibitor of the BCR-ABL kinase with potency at concentration of 0.6-0.8 nM. It binds to both the inactive and active conformations of the BCR-ABL enzyme.

In vitro, dasatinib is active in leukaemic cell lines representing variants of imatinib sensitive and resistant disease. These nonclinical studies show that dasatinib can overcome imatinib resistance resulting from BCR-ABL overexpression, BCR-ABL kinase domain mutations, activation of alternate signaling pathways involving the SRC family kinases (LYN, HCK), and multidrug resistance gene overexpression. Additionally, dasatinib inhibits SRC family kinases at subnanomolar concentrations.

In vivo, in separate experiments using murine models of CML, dasatinib prevented the progression of chronic CML to blast phase and prolonged the survival of mice bearing patient-derived CML cell lines grown at various sites, including the central nervous system.

Clinical trials:
In the Phase I study, haematologic and cytogenetic responses were observed in all phases of CML and in Ph+ ALL in the first 84 patients treated and followed for up to 27 months. Responses were durable across all phases of CML and Ph+ ALL.

A total of 2,182 patients were evaluated in clinical trials; of these 25% were ≥ 65 years of age and 5% were ≥ 75 years of age. Safety and efficacy of SPRYCEL have not yet been studied in paediatric patients.

Phase II clinical trials in CML:
Four single-arm, uncontrolled, open-label phase II clinical trials were conducted to determine the safety and efficacy of SPRYCEL in patients with CML in chronic, accelerated, or myeloid blast phase, who were either resistant or intolerant to imatinib. One randomized non-comparative trial was conducted in chronic phase patients who failed initial treatment with 400 or 600 mg imatinib. The starting dose of SPRYCEL was 70 mg twice daily. Dose modifications were allowed for improving activity or management of toxicity (see section 4.2).
The efficacy of SPRYCEL is based on haematological and cytogenetic response rates.
Durability of response and estimated survival rates provide additional evidence of SPRYCEL clinical benefit.

Chronic Phase CML:
Two clinical trials were conducted in patients resistant or intolerant to imatinib; the primary efficacy endpoint in these trials was Major Cytogenetic Response (MCyR).

1- An open-label, randomised, non-comparative multicenter study was conducted in patients who failed initial treatment with 400 or 600 mg imatinib. They were randomised (2:1) to either dasatinib (70 mg twice daily) or imatinib (400 mg twice daily). Crossover to the alternative treatment arm was allowed if patients showed evidence of disease progression or intolerance that could not be managed by dose modification. The primary endpoint was MCyR at 12 weeks. Results are available for 150 patients: 101 were randomised to SPRYCEL and 49 to imatinib (all imatinib-resistant). The median time from diagnosis to randomisation was 64 months in the dasatinib group and 52 months in the imatinib group. All subjects were extensively pretreated. Prior complete haematologic response (CHR) to imatinib was achieved in 93% of the overall patient population. A prior MCyR to imatinib was achieved in 28% and 29% of the patients in the dasatinib and imatinib arms, respectively. Median duration of treatment was 23 months for dasatinib (with 44% of patients treated for > 24 months to date) and 3 months for imatinib (with 10% of patients treated for > 24 months to date). Ninety-three percent of patients in the dasatinib arm and 82% of patients in the imatinib arm achieved a CHR prior to crossover.

At 3 months, a MCyR occurred more often in the dasatinib arm (36%) than in the imatinib arm (29%). Notably, 22% of patients reported a complete cytogenetic response (CCyR) in the dasatinib arm while only 8% achieved a CCyR in the imatinib arm. With longer treatment and follow-up (median of 24 months), MCyR was achieved in 53% of the SPRYCEL-treated patients (CCyR in 44%) and 33% of the imatinib-treated patients (CCyR in 18%) prior to crossover. Among patients who had received imatinib 400 mg prior to study entry, MCyR was achieved in 61% of patients in the SPRYCEL arm and 50% in the imatinib arm.
Based on the Kaplan-Meier estimates, the proportion of patients who maintained MCyR for 1 year was 92% (95% CI: [85%-100%]) for SPRYCEL (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]) and 74% (95% CI: [49%-100%]) for imatinib (CCyR 100%). The proportion of patients who maintained MCyR for 18 months was 90% (95% CI: [82%-98%]) for SPRYCEL (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]) and 74% (95% CI: [49%-100%]) for imatinib (CCyR 100%).

Based on the Kaplan-Meier estimates, the proportion of patients who had progression-free survival (PFS) for 1 year was 91% (95% CI: [85%-97%]) for SPRYCEL and 73% (95% CI: [54%-91%]) for imatinib. The proportion of patients who had PFS at 2 years was 86% (95% CI: [78%-93%]) for SPRYCEL and 65% (95% CI: [43%-87%]) for imatinib.

A total of 43% of the patients in the dasatinib arm, and 82% in the imatinib arm had treatment failure, defined as disease progression or cross-over to the other treatment (lack of response, study drug intolerance, etc.).

The rate of major molecular response (defined as BCR-ABL/control transcripts ≤ 0.1% by RQ-PCR in peripheral blood samples) prior to crossover was 29% for SPRYCEL and 12% for imatinib.

2- An open-label, single-arm, multicenter study was conducted in patients resistant or intolerant to imatinib (i.e. patients who experienced significant toxicity during treatment with imatinib that precluded further treatment).
A total of 387 patients received dasatinib 70 mg twice daily (288 resistant and 99 intolerant). The median time from diagnosis to start of treatment was 61 months. The majority of the patients (53%) had received prior imatinib treatment for more than 3 years. Most resistant patients (72%) had received > 600 mg imatinib. In addition to imatinib, 35% of patients had received prior cytotoxic chemotherapy, 65% had received prior interferon, and 10% had received a prior stem cell transplant. Thirty-eight percent of patients had baseline mutations known to confer imatinib resistance. Median duration of treatment on SPRYCEL was 24 months with 51% of patients treated for > 24 months to date. Efficacy results are reported in Table 5. MCyR was achieved in 55% of imatinib-resistant patients and 82% of imatinib-intolerant patients. With a minimum of 24 months follow-up, 21 of the 240 patients who had achieved a MCyR had progressed and the median duration of MCyR had not been reached.

Based on the Kaplan-Meier estimates, 95% (95% CI: [92%-98%]) of the patients maintained MCyR for 1 year and 88% (95% CI: [83%-93%]) maintained MCyR for 2 years. The proportion of patients who maintained CCyR for 1 year was 97% (95% CI: [94%-99%]) and for 2 years was 90% (95% CI: [86%-95%]). Fifty-five percent of the imatinib-resistant patients with no prior MCyR to imatinib (n= 288) achieved a MCyR with dasatinib.
There were 45 different BCR-ABL mutations in 38% of patients enrolled in this trial. Complete haematologic response or MCyR was achieved in patients harboring a variety of BCR-ABL mutations associated with imatinib resistance except T315I. The rates of MCyR at 2 years were similar whether patients had any baseline BCR-ABL mutation, P-loop mutation, or no mutation (63%, 61% and 62%, respectively).

Among imatinib-resistant patients, the estimated rate of PFS was 88% (95% CI: [84%-92%]) at 1 year and 75% (95% CI: [69%-81%]) at 2 years. Among imatinib-intolerant patients, the estimated rate of PFS was 98% (95% CI: [95%-100%]) at 1 year and 94% (95% CI: [88%-99%]) at 2 years.

The rate of major molecular response at 24 months was 45% (35% for imatinib-resistant patients and 74% for imatinib-intolerant patients).

Accelerated Phase CML:
An open-label, single-arm, multicenter study was conducted in patients intolerant or resistant to imatinib. A total of 174 patients received dasatinib 70 mg twice daily (161 resistant and 13 intolerant to imatinib). The median time from diagnosis to start of treatment was 82 months. Median duration of treatment on SPRYCEL was 14 months with 31% of patients treated for > 24 months to date. Efficacy results are reported in Table 5.

Myeloid Blast Phase CML:
An open-label, single-arm, multicenter study was conducted in patients intolerant or resistant to imatinib. A total of 109 patients received dasatinib 70 mg twice daily (99 resistant and 10 intolerant to imatinib). The median time from diagnosis to start of treatment was 48 months. Median duration of treatment on SPRYCEL was 3.5 months with 12% of patients treated for > 24 months to date. Efficacy results are reported in Table 5.

Clinical trials in Lymphoid Blast Phase CML and Ph+ ALL:
An open-label, single-arm, multicenter study was conducted in patients with lymphoid blast phase CML or Ph+ ALL who were resistant or intolerant to prior imatinib therapy. A total of 48 patients with lymphoid blast CML received dasatinib 70 mg twice daily (42 resistant and 6 intolerant to imatinib). The median time from diagnosis to start of treatment was 28 months. Median duration of treatment on SPRYCEL was 3 months with 2% treated for > 24 months to date. In addition, 46 patients with Ph+ ALL received dasatinib 70 mg twice daily (44 resistant and 2 intolerant to imatinib). The median time from diagnosis to start of treatment was 18 months. Median duration of treatment on SPRYCEL was 3 months with 7% of patients treated for > 24 months to date. Efficacy results are reported in Table 5. Of note, major haematologic responses (MaHR) were achieved quickly (most within 35 days of first dasatinib administration for patients with lymphoid blast CML, and within 55 days for patients with Ph+ ALL).

Table 5: Efficacy in Phase II SPRYCEL Single-Arm Clinical Studies[a]

	Chronic (n= 387)	Accelerated (n= 174)	Myeloid Blast (n= 109)	Lymphoid Blast (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Haematologic Response Rate[b] (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	**64% (57–72)**	**33% (24–43)**	**35% (22–51)**	**41% (27–57)**
CHR (95% CI)	**91% (88–94)**	50% (42–58)	26% (18–35)	29% (17–44)	35% (21–50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10–21)	7% (3–14)	6% (1–17)	7% (1–18)
Duration of MaHR (%; Kaplan-Meier Estimates)					
1 Year	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 Year	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Cytogenetic Response[c] (%)					
MCyR (95% CI)	**62% (57–67)**	40% (33–48)	34% (25–44)	52% (37–67)	57% (41–71)
CCyR (95% CI)	54% (48–59)	33% (26–41)	27% (19–36)	46% (31–61)	54% (39–69)
Survival (%; Kaplan-Meier Estimates)					
Progression-Free					
1 Year	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 Year	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Overall					
1 Year	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 Year	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

[a] Numbers in bold font are the results of primary endpoints.

[b] Haematologic response criteria (all responses confirmed after 4 weeks): Major haematologic response: (MaHR) = complete haematologic response (CHR) + no evidence of leukemia (NEL).

CHR (chronic CML): WBC $\leq$ institutional ULN, platelets $< 450{,}000/mm^3$, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, < 5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils in peripheral blood < 20%, and no extramedullary involvement.

CHR (advanced CML/Ph+ ALL): WBC $\leq$ institutional ULN, ANC $\geq 1000/mm^3$, platelets $\geq 100{,}000/mm^3$, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, bone marrow blasts $\leq 5\%$, < 5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils in peripheral blood < 20%, and no extramedullary involvement.

NEL: same criteria as for CHR but ANC $\geq 500/mm^3$ and $< 1000/mm^3$, or platelets $\geq 20{,}000/mm^3$ and $\leq 100{,}000/mm^3$.

[c] Cytogenetic response criteria: complete (0% Ph+ metaphases) or partial (> 0%–35%). MCyR (0%–35%) combines both complete and partial responses.

n/a = not applicable CI = confidence interval ULN = upper limit normal range.

The outcome of patients with bone marrow transplantation after SPRYCEL has not been fully evaluated.

Phase III Clinical Trials

Two randomised, open-label studies were conducted to evaluate the efficacy of SPRYCEL administered once daily compared with SPRYCEL administered twice daily:

1- In the study of chronic phase CML, the primary endpoint was MCyR in imatinib-resistant patients. The main secondary endpoint was MCyR by total daily dose level in the imatinib-resistant patients. Other secondary endpoints included duration of MCyR, progression-free survival, and overall survival. A total of 670 patients, of whom 498 were imatinib-resistant, were randomised to the SPRYCEL 100 mg once daily, 140 mg once daily, 50 mg twice daily, or 70 mg twice daily group. Median duration of treatment was approximately 8 months (range < 1–15 months).

Response rates are presented in Table 6. Efficacy was achieved across all SPRYCEL treatment groups with the once daily schedule demonstrating comparable efficacy (non-inferiority) to the twice daily schedule on the primary efficacy endpoint (difference in MCyR 2.8%; 95% confidence interval [-6% - 11.6%]). The main secondary endpoint of the study also showed comparable efficacy (non-inferiority) between the 100 mg total daily dose and the 140 mg total daily dose (difference in MCyR -0.8%; 95% confidence interval [-9.6% - 8.0%]).

Durations of MCyR, progression-free survival, and overall survival were similar across the four treatment groups. The median overall survival had not been reached for any of the four treatment groups.

Table 6: Efficacy of SPRYCEL in Phase III Dose-Optimisation Study:Chronic Phase CML

	100 mg once daily n = 167	50 mg twice daily n = 168	140 mg once daily n = 167	70 mg twice daily n = 168
	Percent (%) of Patients			
Haematologic Response Rate[a] (%)				
CHR	90	92	86	87
Cytogenetic Response[b] (%)				
MCyR				
All Patients (95% CI)	59 (51-66)	54 (46-61)	56 (48-63)	55 (48-63)
Imatinib-resistant patients (n/N)	53 (66/124)	47 (58/124)	50 (62/123)	51 (65/127)
CCyR				
All Patients	41	42	44	45
Imatinib-resistant patients (n/N)	34 (42/124)	35 (43/124)	36 (44/123)	39 (50/127)

[a] **Haematologic response criteria** (all responses confirmed after 4 weeks):
CHR (chronic CML): WBC ≤ institutional ULN, platelets < 450,000/mm^3, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, < 5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils in peripheral blood < 20%, and no extramedullary involvement.

[b] **Cytogenetic response criteria**: complete (0% Ph+ metaphases) or partial (> 0%–35%). MCyR (0%–35%) combines both complete and partial responses.

2- In the study of advanced phase CML and Ph+ALL, the primary endpoint was MaHR. A total of 611 patients were randomised to either the SPRYCEL 140 mg once daily or 70 mg twice daily group. Median duration of treatment was approximately 6 months (range < 1-16 months).

The once daily schedule demonstrated comparable efficacy (non-inferiority) to the twice daily schedule on the primary efficacy endpoint (difference in MaHR 0.2%; 95% confidence interval [-7.8% - 8.1%]). However, with a follow-up of 6 months, the duration of response seems to favor the twice daily schedule across the different phases of advanced disease, particularly phases with lymphoid transformation. Therefore 70 mg twice daily remains the recommended dose schedule in imatinib-resistant or intolerant patients with advanced phase CML and Ph+ALL.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of dasatinib were evaluated in 229 adult healthy subjects and in 84 patients.

Absorption:
Dasatinib is rapidly absorbed in patients following oral administration, with peak concentrations between 0.5-3 hours. Following oral administration, the increase in the mean exposure (AUC_τ) is approximately proportional to the dose increment across doses ranging from 25 mg to 120 mg twice daily. The overall mean terminal half-life of dasatinib is approximately 5-6 hours in patients.

Data from healthy subjects administered a single, 100 mg dose of dasatinib 30 minutes following a high-fat meal indicated a 14% increase in the mean AUC of dasatinib. A low-fat meal 30 minutes prior to dasatinib resulted in a 21% increase in the mean AUC of dasatinib. The observed food effects do not represent clinically relevant changes in exposure.

Distribution:
In patients, dasatinib has a large apparent volume of distribution (2,505 l) suggesting that the medicinal product is extensively distributed in the extravascular space. At clinically relevant concentrations of dasatinib, binding to plasma proteins was approximately 96% on the basis of *in vitro* experiments.

Metabolism:
Dasatinib is extensively metabolized in humans with multiple enzymes involved in the generation of the metabolites. In healthy subjects administered 100 mg of [^{14}C]-labelled dasatinib, unchanged dasatinib represented 29% of circulating radioactivity in plasma. Plasma concentration and measured *in vitro* activity indicate that metabolites of dasatinib are unlikely to play a major role in the observed pharmacology of the product. CYP3A4 is a major enzyme responsible for the metabolism of dasatinib.

Elimination:
Elimination is predominantly in the faeces, mostly as metabolites. Following a single oral dose of [^{14}C]-labelled dasatinib, approximately 89% of the dose was eliminated within 10 days, with 4% and 85% of the radioactivity recovered in the urine and faeces, respectively. Unchanged dasatinib accounted for 0.1% and 19% of the dose in urine and faeces, respectively, with the remainder of the dose as metabolites.

Organ function impairment:
Dasatinib and its metabolites are minimally excreted via the kidney. Exposure to dasatinib may be expected to increase if liver function is impaired.

5.3 Preclinical safety data

The nonclinical safety profile of dasatinib was assessed in a battery of *in vitro* and *in vivo* studies in mice, rats, monkeys, and rabbits.

The primary toxicities occurred in the gastrointestinal, haematopoietic, and lymphoid systems. Gastrointestinal toxicity was dose limiting in rats and monkeys, as the intestine was a consistent target organ. In rats, minimal to mild decreases in erythrocyte parameters were accompanied by bone marrow changes; similar changes occurred in monkeys at a lower incidence. Lymphoid toxicity in rats consisted of lymphoid depletion of the lymph nodes, spleen, and thymus, and decreased lymphoid organ weights. Changes in the gastrointestinal, haematopoietic, and lymphoid systems were reversible following cessation of treatment.

Renal changes in monkeys treated for up to 9 months were limited to an increase in background kidney mineralization. Cutaneous haemorrhage was observed in an acute, single-dose oral study in monkeys but was not observed in repeat-dose studies in either monkeys or rats. In rats, dasatinib inhibited platelet aggregation *in vitro* and prolonged cuticle bleeding time *in vivo*, but did not invoke spontaneous haemorrhage.

Dasatinib activity *in vitro* in hERG and Purkinje fiber assays suggested a potential for prolongation of cardiac ventricular repolarization (QT interval). However, in an *in vivo* single-dose study in conscious telemetered monkeys, there were no changes in QT interval or ECG wave form.

Dasatinib was not mutagenic in *in vitro* bacterial cell assays (Ames test) and was not genotoxic in an *in vivo* rat micronucleus study. Dasatinib was clastogenic *in vitro* to dividing Chinese hamster ovary cells.

In embryofoetal development studies, dasatinib induced embryolethality with associated decreases in litter size in rats, and foetal skeletal alterations in both rats and rabbits. These effects in both rats and rabbits occurred at doses that did not produce maternal toxicity. The effects of dasatinib on male and female fertility are not known.

In mice, dasatinib induced immunosuppression, which was dose-related and effectively managed by dose reduction and/or changes in dosing schedule. Dasatinib had phototoxic potential in an *in vitro* neutral red uptake phototoxicity assay in mouse fibroblasts.

No carcinogenesis studies were conducted with dasatinib.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:
Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Croscarmellose sodium
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate

Film-coating:
Hypromellose
Titanium dioxide
Macrogol 400

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Alu/Alu blisters (calendar blisters and unit dose blisters) and high-density polyethylene (HDPE) bottle with child resistant closure of polypropylene.

Cartons containing 56 film-coated tablets in 4 blisters of 14 film-coated tablets each.

Cartons containing 60 film-coated tablets in perforated unit dose blisters.

Cartons containing one bottle with 60 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

The tablets consist of a core tablet, surrounded by a film coating to prevent exposure of health care professionals to the active substance. However, if the tablets are unintentionally crushed or broken, health care professionals should wear disposable chemotherapy gloves for appropriate disposal in order to minimize the risk of dermal exposure.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/06/363/006 - 56 film-coated tablets (blisters)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 film-coated tablets (unit-dose blisters)
EU/1/06/363/003 - 60 film-coated tablets (bottle)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

20 November 2006

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

欧州連合製品概要 –2008 年 7 月版

（SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS）

20mg 錠、50mg 錠及び 70mg 錠のうち、20mg 錠について以下に全訳を示す。

1. 名称

SPRYCEL 20 mg フィルムコート錠

2. 組成

1 錠中ダサチニブ（水和物として）20 mg を含有する。

添加物：乳糖を 1 錠中に 27 mg 含有する。他の添加物については、6.1 項に示す。

3. 製剤の性状

白色ないしは微黄白色で両面が凸面の円形フィルムコート錠（錠剤）で片面に“BMS”、反対面に“527”の刻印がある。

4. 臨床使用

4.1 効能・効果

SPRYCEL は、成人の慢性期、移行期及び急性期慢性骨髄性白血病（CML）で、メシル酸イマチニブを含む既存治療に抵抗性又は不耐容のものを適応とする。

また、SPRYCEL は既存治療に抵抗性又は不耐容の成人リンパ芽球性急性期 CML 及び成人フィラデルフィア染色体陽性（Ph＋）急性リンパ性白血病（ALL）も適応とする。

4.2 用法・用量

本薬の使用は、白血病の診断及び治療の経験のある医師が行うこと。

SPRYCEL の慢性期 CML に対する推奨初回用量として、朝夕のどちらかに一貫して 1 日 1 回 100 mg を経口投与する（4.4 項、4.8 項及び 5.1 項参照）。

SPRYCEL の移行期、骨髄芽球性又はリンパ芽球性急性期（進行期）CML、又は Ph＋ ALL に対する推奨初回用量として、朝夕それぞれ 1 錠、70mg を 1 日 2 回経口投与する（4.8 項及び 5.1 項参照）。

錠剤を割ったり、切ったりせず、そのまま飲み込むこと。食事の有無は問わない。

この投与量のため、SPRYCEL には 20 mg、50 mg 及び 70 mg フィルムコート錠がある。患者の反応性や忍容性に基づき増減量が推奨される。

投与期間：臨床試験では、増悪がみられるか、耐容不能な場合を除き、SPRYCEL 投与を続行した。細胞遺伝学的完全寛解到達後、投与を中止した場合の影響は不明である。

増量：

成人の CML 及び Ph+ ALL を対象とした臨床試験においては、上記推奨初回用量で血液学的又は細胞遺伝学的寛解に至らない場合には、慢性期 CML では 1 回 140 mg 1 日 1 回まで、進行期 CML あるいは Ph+ ALL では 1 回 100 mg 1 日 2 回まで増量可能とした。

有害事象による用量調節：

骨髄抑制：

臨床試験においては、骨髄抑制は投与中断あるいは減量もしくは投与中断により管理可能であった。 必要に応じ、血小板輸血、赤血球輸血を行った。抵抗性の骨髄抑制には造血成長因子の投与が行われた。用量調整について、表 1 に指標を示す。

表 1：好中球減少症、血小板減少症発現時の用量調整

慢性期 CML （初回用量 1 回 100 mg 1 日 1 回）	好中球数 500/mm^3 未満 又は 血小板数 50,000/mm^3 未満	1. 好中球が 1,000/mm^3、血小板が 50,000/mm^3 以上に回復するまで投与を中断する。 2. 投与中断前の用量で再開する。 3. 血小板が 25,000/mm 未満に減少するか、好中球減少が再度発現し 500/mm^3 未満が 7 日間を超えて持続する場合には、1 へ戻り、2 回目の発現時は 1 回 80mg 1 日 1 回に減量して投与を再開し、3 回目の発現時は投与を中止する。
移行期･急性期 CML 及び Ph+ ALL （初回用量 1 回 70 mg 1 日 2 回）	好中球数 500/mm^3 未満 又は 血小板数 10,000/mm^3 未満	1. 血球減少が白血病に由来するものか骨髄検査（穿刺又は生検）で確認する。 2. 血球減少が白血病によるものではない場合には、好中球が 1,000/mm^3、血小板が 20,000/mm^3 以上に回復するまで投与を中断し、投与中断前の用量で再開する。 3. 血球減少が再度発現した場合には、1 へ戻り、2 回目の発現時は 1 回 50mg 1 日 2 回、3 回目の発現時は 1 回 40mg 1 日 2 回に減量して投与を再開する。 4. 血球減少が白血病によるものである場合には、1 回 100mg 1 日 2 回投与への増量を考慮する。

非血液毒性：

SPRYCEL 投与により重篤な非血液毒性が発現した場合には、その有害事象が回復するまで投与を中断する。その後、必要に応じて発現した有害事象の程度により減量して投与を再開する。

*小児：*SPRYCEL の有効性及び安全性のデータが無いため、18 歳未満の小児及び青年期の患者での使用は推奨されない（5.1 項参照）。

*高齢者：*年齢に関連した臨床上意義のある薬物動態の変化は観察されておらず、高齢者に対して用量調節の必要はない。

*肝機能障害：*肝機能障害患者での試験は実施されていない。実施した臨床試験では、ALT 又は AST が正常値上限の 2.5 倍を超える患者、総ビリルビン値が正常値上限の 2 倍を超える患者を組み入れていない。ダサチニブは主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者においてはダサチニブの曝露量が増加するおそれがある。中等度から重度の肝機能障害患者に投与する際には、注意が必要である（4.4 及び 4.8 項参照）

*腎機能障害：*腎機能障害患者での試験は実施されていない。これまで実施した臨床試験では、血清クレアチニン値が正常値上限の 1.5 倍を超える患者を組み入れていない。 ダサチニブ及びその代謝物の尿中排泄率は 4%未満であるため、腎障害により全身クリアランスが低下することはないと考えられる。

4.3 禁忌

ダサチニブあるいは SPRYCEL 錠の含有物に過敏反応のある患者。

4.4 使用上の注意

臨床的に意義のある薬物相互作用：

ダサチニブは CYP3A4 の基質、かつ阻害剤であるため、CYP3A4 で主に代謝される薬物あるいは CYP3A4 の活性に影響する薬物との併用では、薬物間相互作用が発現するおそれがある（4.5 項参照）。

強力な CYP3A4 の阻害薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、リトナビル、テリスロマイシン等）との併用時には、ダサチニブの曝露量が増加するおそれがある。したがって、強力な CYP3A4 阻害薬との併用は避けること（4.5 項参照）。

CYP3A4 の誘導薬（デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール、セントジョンズワート等）との併用では、ダサチニブの曝露量が低下するおそれがあり、有効性が得られない可能性が高くなる。したがって、SPRYCEL 投与時には、CYP3A4 誘導作用がより弱い代替薬の選択を考慮すること（4.5 項参照）。

CYP3A4 の基質との併用では、CYP3A4 の基質の曝露量が増加するおそれがある。したがって、治療域の狭い CYP3A4 の基質（アステミゾール、テルフェナジン、シサプリド、ピモジド、キニジン、ベプリジルあるいはエルゴタミン製剤等）との併用は避けること（4.5 項参照）。

H_2 拮抗薬（ファモチジン等）、プロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール等）あるいは水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤との併用は、ダサチニブの曝露量を低下させるおそれがある。したがって、H_2 拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬との併用は避け、水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤との併用時には、ダサチニブ服用と 2 時間以上間を空けて制酸剤を服薬すること（4.5 項参照）。

特殊な集団：

中等度から重度の肝機能障害患者への使用経験はない。当該患者に投与する際には、注意が必

要である（4.2 項参照）

重要な有害事象：

骨髄抑制：SPRYCEL 投与により貧血、好中球減少症及び血小板減少症が発現する。慢性期 CML に比べ、移行期・急性期 CML あるいは Ph+ ALL でより高頻度に発現する。完全血球算定については、投与開始 2 ヵ月間は毎週、その後は毎月行い、臨床的に必要な場合にも行う。骨髄抑制は一般に可逆的であり、休薬あるいは減量により管理可能である（4.2 項及び 4.8 項 臨床検査値異常、血液参照）。

慢性期 CML の患者を対象にした第 3 相至適用量検討試験において、1 回 100 mg 1 日 1 回投与より 1 回 70 mg 1 日 2 回投与した患者の方が、グレード 3 又は 4 の骨髄抑制をより多く発現しており、水分貯留も 1 日 1 回投与より 1 日 2 回投与した患者の方がより多く発現していた（4.8 項参照）。したがって、1 回 100 mg 1 日 1 回投与を慢性期 CML 患者の推奨初回用量とする。

出血：全臨床試験において、中枢神経系で重度の出血が 1%未満に発現した。8 例は致死的で、うち 5 例は CTC grade 4 の血小板減少症を伴った。重度の消化器出血は 4%にみられ、そのほとんどが投与中断あるいは輸血を必要とした。また、他の重度の出血が 2%にみられた。多くの出血は高度の血小板減少と関連していた（4.8 項参照）。

血小板機能を制限する薬剤、抗凝固薬を使用している患者での使用経験はない。数試験において、血小板数が 50,000 を超える場合、抗凝固薬、アセチルサリチル酸及び非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）と SPRYCEL との同時併用を可能としていた。こうした薬剤の使用が必要な場合には注意が必要である。

水分貯留：SPRYCEL 投与により水分貯留がみられる。全臨床試験において、重度の水分貯留が 9%で、うち胸水は 6%、心嚢液貯留は 1%であった。重度の腹水及び全身浮腫は各 1%未満にみられた。重度の非心原性肺水腫も 1%にみられた。呼吸困難、空咳等の胸水を疑う所見がみられた場合は胸部 X 線で検査すべきである。重度の胸水は、穿刺、酸素吸入を必要とすることがある。水分貯留は利尿薬あるいはステロイドの短期間投与等の対症療法で管理可能であった。高齢者における SPRYCEL の安全性プロファイルは非高齢者のそれと類似していたが、65 歳以上の患者ではより体液貯留事象が現れやすいため、注意深くモニターすること（4.8 項参照）。

QT 延長：*In vitro* 試験の成績により、SPRYCEL は心室再分極時間（QT 間隔）を延長する可能性が示唆された（5.3 項参照）。865 例の SPRYCEL を投与した白血病患者を対象とした第 2 相臨床試験において、QT 間隔を Fridericia 法により補正した QTcF 値の投与前値からの平均延長時間は 4～6 msec であり、95%信頼区間の上限は 7 msec 未満であった（4.8 項参照）。第 2 相及び第 3 相臨床試験で SPRYCEL を投与した 2,182 例のうち 18 例に有害事象として QTc 延長が報告された。17 例の患者（1%未満）では 500 msec を超える QTcF 値が認められた。QT 延長を有する患者又は QT 延長の可能性のある患者（低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者、先天性 QT 延長

症候群の患者、抗不整脈薬又は QT 延長を惹起する他の薬剤を投与中の患者、高用量のアントラサイクリン系薬剤による治療を過去に受けている患者等）に SPRYCEL を投与する場合は注意が必要である。低カリウム血症又は低マグネシウム血症の治療は本剤投与前に行うことが必要である。

コントロール不可能あるいは重篤な心疾患を有する患者への投与の経験はない。

乳糖：

1 日投与量 100 mg 及び 140 mg 当り、それぞれ 135 mg 及び 189 mg の乳糖一水和物を含有している。遺伝性のガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠損、グルコース-ガラクトース吸収異常患者には投与しないこと。

4.5 薬物相互作用

ダサチニブの血漿中濃度を上昇させるおそれのある薬剤：

In vitro 試験の結果、ダサチニブは CYP3A4 基質であった。強力な CYP3A4 活性阻害物質（ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、リトナビル、テリスロマイシン等）との併用により、ダサチニブの曝露が増加するおそれがある。したがって、CYP3A4 活性阻害物質との併用は避けること。

In vitro 試験の結果より、臨床使用用量におけるデサチニブの血漿蛋白結合率は、約 96%である。蛋白結合率の高い薬物との薬物相互作用は検討しておらず、結合の置換とその臨床上の重要性は不明である。

ダサチニブの血清中濃度を低下させるおそれのある薬剤：

強力な CYP3A4 誘導作用のあるリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回夕方に 8 日間連日投与後、ダサチニブを投与した結果、ダサチニブの AUC が 82%低下した。CYP3A4 を誘導する薬物（デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール、セントジョンズワート等）と併用すると、代謝が促進され、ダサチニブの曝露量が低下するおそれがある。したがって、CYP3A4 を強力に誘導する薬物との併用は避けること。リファンピシン等の CYP3A4 を誘導する薬物が処方されている場合には、CYP3A4 誘導能の低い代替薬の選択を考慮すること

H_2 拮抗薬及びプロトンポンプ阻害薬：

H_2 拮抗薬及びプロトンポンプ阻害薬（ファモチジン、オメプラゾール等）により長時間にわたり胃酸分泌が抑制されていると、ダサチニブの曝露量が低下するおそれがある。健康成人における単回投与試験において、ファモチジン投与の 10 時間後に SPRYCEL を単回投与した結果、ダサチニブの曝露量は 61%低下した。SPRYCEL 投与に際しては、H_2 拮抗薬及びプロトンポンプ阻害薬に代えて、制酸剤の投与を考慮すること（4.4 項参照）。

制酸剤：

非臨床試験結果から、ダサチニブの溶解性は pH に依存することが示唆された。健康成人に水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤と SPRYCEL を併用した結果、単回投与時の SPRYCEL の AUC が 55%低下し、C_{max} が 58%低下したが、制酸剤を SPRYCEL 投与に先立ち 2 時間前に投与した場合には、C_{max} 及び AUC に重要な変化はみられなかった。したがって、制酸剤の投与は、SPRYCEL と 2 時間以上間を空けて行うこと（4.4 項参照）。

SPRYCEL により血漿中濃度が変化するおそれのある薬剤：

CYP3A4 基質とダサチニブを併用すると、CYP3A4 基質の曝露量が増加するおそれがある。健康成人における試験において、SPRYCEL 100mg を単回投与することにより、CYP3A4 の基質であるシンバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 37%及び 20%上昇した。ダサチニブの反復投与により、その影響は大きくなるおそれがある。したがって、治療域の狭い CYP3A4 の基質（アステミゾール、テルフェナジン、シサプリド、ピモジド、キニジン、ベプリジルあるいはエルゴタミン製剤等）との併用は注意を要する（4.4 項参照）。

In vitro 試験の結果、グリタゾン等の CYP2C8 基質との薬物相互作用のおそれが示唆された。

4.6 妊婦及び授乳婦

妊婦：

妊婦への投与について、十分な情報は得られていない。動物実験では生殖発生毒性が認められた（5.3 項参照）。臨床上の危険性は知られていない。

妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性への SPRYCEL 投与は推奨されない。万一、SPRYCEL を妊婦に投与する場合には、胎児への危険性について知らせる必要がある。精子への影響は知られていないので、妊娠する可能のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に投与する際には、適切な避妊法を用いるべきである。

授乳婦：

ヒトあるいは動物でのダサチニブの乳汁中への移行に関する情報は十分ではない。

物理化学的あるいは得られている薬力学・毒性試験成績から、ダサチニブが乳汁中に移行する可能性は否定できず、乳児に対する危険性があるため、SPRYCEL 服用中は授乳を避けること。

4.7 運転、機械操作能への影響

運転、機械操作に対する影響は検討していない。ダサチニブ投与中に、めまい、複視等の副作用の可能性があることを患者に知らせること。したがって、運転、機械操作を避けるような注意が必要である。

4.8 副作用

以下に、臨床試験において SPRYCEL に曝露された 2,182 例のデータを示す（初回用量は 100 mg 1 日 1 回、140 mg 1 日 1 回、50 mg 1 日 2 回又は 70 mg 1 日 2 回投与）。投与を受けた 2,182 例のうち、25%が 65 歳以上であり、5%が 75 歳以上であった。投与期間の中央値は 11 ヵ月（0.03～31 ヵ月）であった。

ほぼ全例で何らかの副作用が発現していたが、多くは軽度ないしは中等度であった。副作用により投与中止にいたったものは慢性期 CML の 11%、移行期 CML の 12%、骨髄芽球性急性期 CML で 15%、リンパ芽球性急性期 CML 又は Ph+ ALL で 8%であった。慢性期 CML の患者を対象にした第 3 相至適用量検討試験において、1 回 70 mg 1 日 2 回投与より、1 回 100 mg 1 日 1 回投与した患者の方が、副作用により投与を中止した割合が低かった（それぞれ 3%及び 11%）。

慢性期 CML のイマチニブ不耐容例の多くは、ダサチニブ投与に耐容性があり、慢性期 CML における第 2 相単一アーム試験において、99 例のイマチニブ不耐容患者のうち 3 例にイマチニブ投与時と同様のグレード 3 または 4 の非血液毒性を認めたが、その 3 例全てが減量したものの、SPRYCEL 投与中止には至らなかった。

主な副作用は、胸水等の体液貯留、下痢、頭痛、悪心、発疹、呼吸困難、出血、疲労、筋骨格痛、感染、嘔吐、咳嗽、腹痛及び発熱であった（表 3）。因果関係の否定できない発熱性好中球減少症は 5%にみられた。

胸水、腹水、肺水腫及び心嚢液貯留については、表在性の浮腫の有無にかかわらず、体液貯留としてまとめた。ダサチニブ投与と関連した重度の水分貯留は 9%にみられた。重度の胸水及び心嚢液貯留はそれぞれ 6%及び 1%にみられた。重度の腹水及び全身性浮腫はそれぞれ 1%未満にみられた。重度の非心原性肺水腫は 1%にみられた。体液貯留は利尿薬あるいはステロイドの短期間投与等の対症療法で管理可能であった。高齢者における SPRYCEL の安全性プロファイルは非高齢者のそれと類似していたが、65 歳以上の患者ではより体液貯留事象が現れやすいため、注意深くモニターすること（4.4 項参照）。

因果関係の否定できない出血としては、点状出血及び鼻出血から重度の消化管出血及び中枢神経系における出血までみられた（4.4 項参照）。重度の中枢神経系の出血は 1%未満で、8 例は致死性、うち 5 例は CTC grade 4 の血小板減少症を伴っていた。重度の消化器出血は 4%にみられ、投与中断及び輸血を必要とすることが多かった。また、他の重度の出血が 2%にみられた。多くの出血は重度の血小板減少と関連していた。

SPRYCEL の投与が貧血、好中球減少症及び血小板減少症に関与している。慢性期 CML より進行期 CML 及び Ph+ ALL の患者でその発現がより多く認められる（4.4 項参照）。

慢性期 CML の患者を対象にした第 3 相至適用量検討試験において（投与期間の中央値は約 8 ヵ月）、1 回 70 mg 1 日 2 回投与より、1 回 100 mg 1 日 1 回投与した患者の方が、胸水およびうっ血性心不全/心機能不全の発現率が低かった（表 2a）。骨髄抑制の発現率も 1 回 100 mg 1 日 1 回投与群の方が低かった（臨床検査異常値参照）。

表 2a：第 3 相至適用量検討試験で報告された特定の副作用：慢性期 CML

	発現率（%）							
	100 mg1 日 1 回 (N = 166)		140 mg1 日 1 回 (N = 163)		50 mg 1 日 2 回 (N = 166)		70 mg 1 日 2 回 (N = 167)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
下痢	24	1	23	2	24	2	22	4
体液貯留	21	1	26	4	22	2	28	4
表在性浮腫	14	0	12	1	13	0	14	0
胸水	7	1	15	3	11	2	16	1
全身性浮腫	2	0	2	0	1	0	1	0
うっ血性心不全/心機能不全	0	0	1	1	1	1	3	2
心嚢液貯留	1	0	3	1	1	1	1	1
肺水腫	0	0	1	0	1	0	1	1
肺高血圧症	0	0	0	0	0	0	1	1
出血								
胃腸出血	1	1	1	0	4	2	4	2

進行期 CML 及び Ph+ ALL の患者を対象にした第 3 相至適用量検討試験において、1 回 70 mg 1 日 2 回投与より、1 回 140 mg 1 日 1 回投与した患者の方が、体液貯留（胸水および心嚢液貯留）の発現率が低かった（表 2b）。

表 2b：第 3 相至適用量検討試験で報告された特定の副作用：進行期 CML 及び Ph+ ALL

	発現率（%）			
	140 mg 1 日 1 回 (N =304)		70 mg 1 日 2 回 (N = 305)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
下痢	27	3	27	3
体液貯留	26	5	34	9
表在性浮腫	12	<1	16	1
胸水	16	4	23	6
全身性浮腫	1	0	2	1
うっ血性心不全/心機能不全	1	0	2	1
心嚢液貯留	1	0	4	1
肺水腫	1	1	3	1
腹水	0	0	1	0
肺高血圧症	0	0	1	<1
出血				
胃腸出血	7	6	12	6

臨床試験においては、SPRYCEL 投与に際して、7 日間以上前にイマチニブの投与を中止することが推奨された。

副作用：

SPRYCEL の臨床試験でみられた副作用を器官ごと、頻度ごとに以下に示す。10%以上にみられたものを *very common*、1%以上 10%未満を *common*、0.1%以上 1%未満を *uncommon*、0.01%以上 0.1%未満を rare とした。頻度が同じ場合は、程度の順に示した。SPRYCEL の臨床試験において、臨床検査値の異常変動を除く 5%以上にみられた副作用を表 3 に示す。

表 3：臨床試験で 5%以上みられた副作用発現率（%）

有害事象名（PT）	全症例**(n=2,182)**	
	全 Grade	**Grade 3/4**
血液及びリンパ管疾患		
Common: 発熱性好中球減少症	5	5
神経系障害		
Very common:頭痛	25	1
*Common:*ニューロパチー（末梢性ニューロパチーを含む）	6	<1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
Very common: 胸水	25	6
呼吸困難	21	4
Common: 咳嗽	10	<1
胃腸障害		
Very common: 下痢	32	4
悪心	22	1
嘔吐	13	1
腹痛	10	1
*Common:*胃腸管出血	8	4
粘膜の炎症（粘膜炎/口内炎）	7	<1
消化不良	5	0
腹部膨満	5	0
皮膚及び皮下組織障害		
Very common: 皮疹 [a]	22	1
Common: そう痒症	7	<1
筋骨格系及び結合組織障害		
Very common: 筋骨格痛	14	1
Common: 関節痛	8	1
筋痛	8	<1
代謝及び栄養障害		
Very common: 食欲不振	9	<1
感染症及び寄生虫症		
Very common: 感染（細菌、ウィルス、真菌、その他）	10	3
血管障害		
Very common: 出血 [b]	15	2
全身障害及び投与局所様態		
Very common: 表在性浮腫 [c]	21	<1
疲労	21	2
発熱	13	1
Common: 疼痛	7	<1
無力症	9	1
胸痛	5	1

[a] 紅斑、剥奪性皮疹、全身紅斑、稗粒種、紅斑性皮疹、真菌性皮疹、毛孔性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚剥奪、小水疱蕁麻疹、薬疹、小水疱性皮疹、多形紅斑、紅色症、性器発疹、紅色汗疹、皮膚刺激、など

[b] 胃腸管出血及び中枢神経系出血を除く。これら副作用は胃腸障害器官系群及び神経系障害器官系群としてそれぞれ報告される。

[c] 耳介腫脹、眼球浮腫、眼部腫脹、眼瞼浮腫、眼窩浮腫、顔面浮腫、眼窩周囲浮腫、顔面腫脹、重力性浮腫、口唇浮腫、限局性浮腫、黄斑浮腫、末梢性浮腫、陰茎浮腫、圧痕浮腫、性器浮腫、陰嚢浮腫、結膜浮腫、口腔浮腫、舌浮腫など

SPRYCEL の臨床試験で 5%未満にみられた副作用を以下に示す。

臨床検査

*Common：*体重減少、体重増加

*Uncommon：*血中クレアチンホスホキナーゼ増加

心臓障害

*Common：*うっ血性心不全/心機能不全、心嚢液貯留、不整脈（頻脈など）、動悸

*Uncommon：*心筋梗塞、心膜炎、心室性不整脈（心室性頻脈など）、狭心症、心拡大

*Rare：*肺性心、心筋炎、急性冠動脈症候群

血液およびリンパ系障害

*Common：*汎血球減少症

*Rare：*赤芽球癆

神経系障害

*Common：*めまい、味覚異常、傾眠

*Uncommon：*中枢神経系出血、失神、振戦、健忘 *Rare：*脳血管発作、一過性脳虚血発作、痙攣

眼障害

*Common：*視覚異常（視覚障害、霧視、視力低下）、眼乾燥

*Uncommon：*結膜炎

耳および迷路障害

*Common：*耳鳴

*Uncommon：*回転性めまい

呼吸器、胸郭および縦郭障害

*Common：*肺水腫、肺浸潤、肺臓炎

*Uncommon：*気管支痙攣、肺高血圧症、喘息 *Rare：*急性呼吸窮迫症候群

胃腸障害

*Common：*腸炎（好中球減少性大腸炎など）、胃炎、便秘、口腔内軟組織障害

*Uncommon：*膵炎、上部胃腸潰瘍、食道炎、腹水、裂肛、嚥下障害

腎および尿路障害

*Uncommon：*腎不全、頻尿、蛋白尿

皮膚及び皮下組織障害

*Common：*脱毛症、皮膚炎（湿疹等）、ざ瘡、皮膚乾燥、蕁麻疹、多汗症

*Uncommon：*急性熱性好中球性皮膚症、光線過敏性反応、色素沈着障害、脂肪織炎、皮膚潰瘍、水疱形成、爪の障害､手掌・足底発赤知覚不全症候群

筋骨格系および結合組織障害

*Common：*筋肉の炎症、筋力低下

*Uncommon：*横紋筋融解、筋骨格硬直

*Rare：*腱炎

代謝および栄養障害

*Common：*食欲障害

*Uncommon：*高尿酸血症

感染症および寄生虫症

*Common：*敗血症（致死性を含む）、肺炎（細菌性、ウィルス性、真菌性を含む）、上気道感染/炎症、 ヘルペスウィルス感染、感染性腸炎

障害、中毒および処置合併症

*Common：*挫傷

良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞、ポリープなど）

*Uncommon：*腫瘍崩壊症候群

血管障害

*Common：*高血圧、潮紅

*Uncommon：*低血圧、血栓性静脈炎

*Rare：*網状皮斑

全身障害及び投与局所様態

*Common：*全身性浮腫、悪寒

*Uncommon：*倦怠感

*Rare：*温度変化不耐症

免疫系障害

*Uncommon：*過敏症（結節性紅斑など）

肝胆道系障害

*Uncommon：*肝炎、胆汁うっ滞

*Rare：*胆嚢炎

生殖系および乳房障害

*Uncommon：*女性化乳房、不規則月経

精神障害

*Common：*うつ病、不眠症

*Uncommon：*不安、錯乱状態、感情不安定、リビドー減退

臨床検査値異常：

血液：

慢性骨髄性白血病では、一般に血球減少（血小板減少症、好中球減少症及び貧血）が発現する。しかし、血球減少の頻度は病態に依存していた。

グレード 3 または 4 の血液学的異常の頻度を表 4 に示す。

表 4：臨床試験における CTC グレード 3/4 の血液学的臨床検査値異常

	慢性期 [a]（n=1150）	移行期（n=502）	骨髄芽球性急性期（n=280）	リンパ芽球性急性期及び Ph+ ALL（n=250）
	患者（%）			
血液学的パラメータ				
好中球減少症	46	68	80	78
血小板減少症	41	71	81	78
貧血	19	55	75	45

[a] 慢性期のデータはあらゆる用量の SPRYCEL を投与した患者を含む。
CTC グレード：好中球減少症（グレード 3：≥ 0.5～1.0 x 10^9 /l、グレード 4：<0.5 x 10^9 /l）、血小板減少症（グレード 3：≥10～50 x 10^9 /l、グレード 4：<10 x 10^9 /l）、貧血（ヘモグロビン：≥65～80 g /l、グレード 4：<65 g /l）

慢性期 CML の患者を対象にした第 3 相至適用量検討試験において、SPRYCEL を 1 回 70 mg 1 日 2 回投与より、1 回 100 mg 1 日 1 回投与した患者の方が、好中球減少症、血小板減少症及び貧血の発現率が低かった。

高度の骨髄抑制が発現した患者では、一般に短期間の投与中断又は減量により回復し、投与中止に至ったものは 1%であった。多くの患者では、骨髄抑制がさらにみられることなく投与を継続できた。

生化学：

Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ又はビリルビンの上昇は慢性期・移行期 CML で 5%未満にみられたが、骨髄芽球性又はリンパ芽球性急性期 CML 及び Ph+ ALL では 4～7%にみられた。これらの上昇は減量、投与中断により管理可能であった。第 3 相至適用量検討試験において、grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ又はビリルビンの上昇が慢性期 CML の患者では 1%以下、進行期 CML 及び Ph+ ALL の患者では 1～4%に認められ、4 投与群とも同様に低い発現率であった。

投与前正常値であった患者の約 5%で、グレード 3 または 4 の一過性の低カルシウム血症がみられた。一般に、カルシウムの減少に伴う症状はみられず、grade 3 又は 4 の低カルシウム血症は、カルシウム経口投与で回復がみられた。Grade 3 又は 4 の低カルシウム血症及び低リン酸血症は全病期の CML 患者においてみられたが、骨髄芽球性及びリンパ芽球性急性期 CML 及び Ph+ ALL の患者でより多くみられた。

心電図：

白血病を対象とした 5 つの臨床第 II 相試験において、投与前及び投与中に複数回心電図検

査が予め規定された時間に実施され、1 回 70mg の 1 日 2 回投与の 865 例の結果が中央で検討された。QT 間隔は Fridericia 法により心拍数で補正した。QTcF 間隔の投与前からの変化の平均値は、投与 8 日目のいずれの測定時点においても 4～6msec であり、95%信頼区間の上限は 7 msec 未満であった。臨床試験で SPRYCEL を投与した 2,182 例中 18 例において、QTc 間隔の延長が有害事象として報告された。17 例（1%未満）で、QTcF が 500 msec を超えていた（4.4 項参照）。

4.9 過量投与

臨床試験における過量投与の経験は特殊な症例に限られている。最高投与量として 1 日 280 mg を 1 週間投与した例が報告されているが、関連した臨床症状はみられなかった。SPRYCEL は重度の骨髄抑制に関与していることから（4.4 項参照）、推奨用量を超えて投与した場合は、骨髄抑制について十分にモニターし、必要な処置を行う。

5. 薬理

5.1 薬力学

薬効群：蛋白キナーゼ阻害薬、ATC code：L01XE06

ダサチニブは BCR-ABL キナーゼ及び SRC ファミリーキナーゼに加えて、c-KIT、ephrin（EPH）受容体及び PDGFβ受容体を含む他の多くの発癌性キナーゼの活性を阻害する。ダサチニブの作用は強力で、BCR-ABL キナーゼを 0.6～0.8 nM で阻害する。本剤は BCR-ABL 酵素の不活性型及び活性型のいずれの立体構造にも結合する。

*In vitro試験：*ダサチニブはイマチニブ感受性及び抵抗性の白血病細胞株に対し活性を示した。これらの非臨床試験は、ダサチニブがBCR-ABLの過剰発現、BCR-ABLキナーゼドメインの変異、SRCファミリーキナーゼ（LYN, HCK）を含む情報伝達経路の活性化及び多剤耐性遺伝子の過剰発現が原因となるイマチニブ耐性株にも有効であることを示している。また、ダサチニブはSRCファミリーキナーゼをナノモル濃度以下で阻害した。

*In vivo 試験：*マウス CML モデルを用いた試験において、ダサチニブは慢性期 CML の急性転化期への進展を阻害し、また、患者由来の CML 細胞株を CNS を含む種々の部位で増殖させた坦癌マウスの生存期間を延長させた。

臨床試験：

臨床第 I 相試験において、最初の 84 例の CML の全期及び Ph+ ALL 患者で血液学的及び細胞遺伝学的効果がみられ、27 ヵ月間追跡している。いずれの病態においても効果は持続的であった。

臨床試験全体では、2,182 例で検討され、うち 25%が 65 歳以上で、5%が 75 歳以上であった。小児においては、有効性、安全性は確立していない。

CML における第 2 相試験：

イマチニブに抵抗性か不耐容の慢性期、移行期又は急性期の慢性骨髄性白血病を対象として、

SPRYCEL の有効性及び安全性を検討する目的で、4 つの単一アーム非比較非盲検第Ⅱ相試験が実施された。また、イマチニブ 400 あるいは 600mg の初期治療に抵抗性の慢性期 CML 患者を対象として、1 つの無作為化非比較試験を実施した。SPRYCEL の初回投与量は、1 回 70mg の 1 日 2 回投与で、有効性、安全性の面から用量調節を可とした（4.2 項参照）。

SPRYCEL の有効性は、血液学的及び細胞遺伝学的効果によって検討した。

効果の持続性及び予測生存率を検討することにより、SPRYCEL のさらなる臨床的有用性を示すことができる。

慢性期 CML：

イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者を対象とした試験を 2 試験実施した。これら試験の主要評価項目は細胞遺伝学的 Major 寛解（MCyR）とした。

1-イマチニブ 400mg あるいは 600mg の初期治療に抵抗性の慢性期 CML 患者を対象として、非盲検無作為化非比較、多施設共同試験を実施した。ダサチニブ 1 回 70mg の 1 日 2 回投与とイマチニブ 1 回 400mg の 1 日 2 回投与に 2:1 の比で割り付けた。用量調節によっても、原疾患の増悪、あるいは不耐容であった場合には、もうひとつの投与群にクロスオーバーを認めた。主要評価項目は 12 週目の MCyR とした。SPRYCEL 群 101 例、イマチニブ群 49 例（全てイマチニブ抵抗性）計 150 例の成績では、診断から無作為割付までの期間がダサチニブ群では 64 ヵ月、イマチニブでは 52 ヵ月であり、全症例に前治療が施されていた。前治療のイマチニブ投与時の血液学的完全寛解率（CHR）は 93%で、MCyR 率はダサチニブ群で 28%、イマチニブ群で 29%であった。

投与期間は、ダサチニブ群で 23 ヵ月（44%が 24 ヵ月超の投与）、イマチニブ群で 3 ヵ月（10%が 24 ヵ月超の投与）であった。

クロスオーバー前の CHR 率は、ダサチニブ群では 93%、イマチニブ群では 82%であった。3 ヵ月間の観察での MCyR 率は、ダサチニブ群で 36%と、イマチニブ群の 29%よりも高かった。また、CCyR 率は、ダサチニブ群で 22%であったのに対し、イマチニブ群では 8%に過ぎなかった。より長く投与し、追跡調査を行ったところ（中央値：24 ヵ月）、クロスオーバー前の MCyR は、SPRYCEL 群で 53%（CCyR は 44%）、イマチニブ群で 33%（CCyR は 18%）であった。試験開始前にイマチニブ 400 mg を投与した患者の MCyR は、SPRYCEL 群で 61%、イマチニブ群で 50%であった。Kaplan-Meier 法に基づき MCyR を 1 年間維持した患者割合を推定したところ、SPRYCEL 群で 92%（95%CI：［85%～100%］、CCyR：97%、95% CI：［92%～100%］）、イマチニブ群で 74%（95% CI：［49%～100%］、CCyR：100%）であった。MCyR を 18 ヵ月維持した患者割合を推定したところ、SPRYCEL 群で 90%（95%CI：［82%～98%］、CCyR：94%、95% CI：［87%～100%］）、イマチニブ群で 74%（95% CI：［49%～100%］、CCyR：100%）であった。

Kaplan-Meier 法により 1 年間の無増悪生存率（PFS）を推定したところ、SPRYCEL 群で 91%（95% CI：［85%～97%］）、イマチニブ群で 73%（95% CI：［54%～91%］）であった。2 年後

の PFS は SPRYCEL 群で 86%（95% CI：［78%～93%］）、イマチニブ群で 65%（95% CI：［43%～87%］）であった。

SPRYCEL 群の 43%及びイマチニブ群の 82%で、治療効果が得られず、原疾患の増悪あるいは他治療へのクロスオーバーが行われた（効果不十分、治験薬への不耐容など）。

クロスオーバー前の分子遺伝学的 Major 寛解率（末梢血液検体において RQ-PCR により BCR-ABL/対照転写物 ≤0.1%として定義）は SPRYCEL 群で 29%、イマチニブ群で 12% であった。

2- イマチニブに抵抗性又は不耐容（イマチニブの投与により重大な有害事象が発現し、それ以上の投与を行えないもの）の患者を対象とした非盲検単一アーム多施設共同試験を実施した。

イマチニブ抵抗性 288 例、不耐容 99 例の計 387 例に SPRYCEL 1 回 70mg の 1 日 2 回投与を投与した。診断から投与までの期間は中央値で 61 ヵ月であった。53%はイマチニブを 3 年間以上投与されていた。また、抵抗性例の 72%はイマチニブを 1 日 600 mg 超投与されていた。また、イマチニブ以外に 35%が化学療法を、65%がインターフェロン、10%が幹細胞移植の前治療を受けていた。投与開始前に 38%の患者がイマチニブ抵抗性の突然変異を有していた。SPRYCEL の投与期間は、中央値で 24 ヵ月であり、51%が 24 ヵ月超の投与を受けていた。有効性については、表 5 に示す。イマチニブ抵抗性例の 55%、イマチニブ不耐容例の 82%で MCyR が確認された。最低 24 ヵ月の観察により、MCyR を達成した 240 例中 21 例が悪化しており、MCyR 持続期間の中央値は得られていない。

Kaplan-Meier 法に基づき推定したところ、MCyR の 1 年間維持率は 95%（95% CI：［92%～98%］）、2 年間維持率は 88%（95% CI：［83%～93%］）であった。CCyR の 1 年間維持率は 97% （95% CI：［94%～99%］）、 2 年間維持率は 90%（95% CI：［86%～95%］）であった。イマチニブ前治療に対し MCyR を示さない、イマチニブ抵抗性例（n= 288）の 55%が SPRYCEL に対し MCyR を示した。

本試験の登録患者の 38%において、45 種類の異なった BCR-ABL 変異が確認された。T315I を除く、イマチニブ抵抗性に関連した、様々な BCR-ABL 変異を有する患者において、血液学的完全寛解または MCyR がみられた。いずれの BCR-ABL 変異や P-loop 変異を有していても、また変異を有していなくても、2 年後の MCyR 率は類似していた（それぞれ 63%、61%及び 62%）。

イマチニブ抵抗性例において、推定 PFS 率は 1 年後で 88%（95% CI：［84%～92%］）、2 年後で 75%（95% CI：［69%～81%］）であった。イマチニブ不耐容例において、推定 PFS 率は 1 年後で 98%（95% CI：［95%～100%］)、2 年後で 94%（95% CI：［88%～99%］）であった。

24 ヵ月後の分子遺伝学的 Major 寛解率は 45%（イマチニブ抵抗性例で 35%、イマチニブ不耐容例で 74%）であった。

移行期 CML：

イマチニブに抵抗性又は不耐容の患者を対象とした非盲検単一アーム多施設共同試験を実施した。イマチニブ抵抗性 161 例、不耐容 13 例の計 174 例に SPRYCEL 1 回 70mg の 1 日 2 回投与を投与した。診断から投与までの期間は中央値で 82 ヵ月であった。SPRYCEL の投与期間は、中央

値で 14 ヵ月であり、31%が 24 ヵ月超の投与を受けていた。有効性については、表 5 に示す。

骨髄芽球性急性期 CML：

イマチニブの抵抗性又は不耐容の患者を対象とした非盲検単一アーム多施設共同試験を実施した。イマチニブ抵抗性 99 例、不耐容 10 例の計 109 例に SPRYCEL 1 回 70mg の 1 日 2 回投与を投与した。診断から投与開始までの期間は中央値で 48 ヵ月であった。SPRYCEL の投与期間は、中央値で 3.5 ヵ月であり、12%が 24 ヵ月超の投与を受けていた。有効性については、表 5 に示す。

リンパ芽球性急性期 CML 及び Ph+ALL：

イマチニブ抵抗性又は不耐容のリンパ芽球性急性期 CML あるいは Ph+ALL を対象とした非盲検単一アーム多施設共同試験を 1 試験実施した。イマチニブ抵抗性 42 例、不耐容 6 例の計 48 例のリンパ芽球性急性期 CML に SPRYCEL 1 回 70mg の 1 日 2 回投与を投与した。診断から投与開始までの期間は中央値で 28 ヵ月であった。SPRYCEL の投与期間は、中央値で 3 ヵ月であり、2%が 24 ヵ月超の投与を受けていた。また、イマチニブ抵抗性 44 例、不耐容 2 例の計 46 例の Ph+ALL に SPRYCEL 1 回 70mg の 1 日 2 回投与を投与した。診断から投与開始までの期間は中央値で 18 ヵ月であった。SPRYCEL の投与期間は、中央値で 3 ヵ月で、7%が 24 ヵ月超の投与を受けていた。有効性については、表 5 に示す。リンパ芽球性急性期 CML では 35 日以内に、Ph+ALL では 55 日以内に多くの患者は速やかに MaHR に到達した。

表 5：第 2 相臨床試験での SPRYCEL 単一アームの有効性 [a]

	慢性期 CML (n=387)	移行期 CML (n=174)	骨髄性急性期 CML (n=109)	リンパ性急性期 CML (n=48)	Ph+ALL (n=46)
血液学的寛解率 [b]（%）					
MaHR（95%CI）	n/a	**64% (57-72)**	**33% (24-43)**	**35% (22-51)**	**41% (27-57)**
CHR（95%CI）	**91% (88-94)**	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL （95%CI）	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6 % (1-17)	7% (1-18)
MaHR 期間（%：Kaplan-Meier 推定値）					
1 年間	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 年間	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
細胞遺伝学的寛解 [c]（%）					
MCyR（95% CI）	**62% (57-67)**	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR （95% CI）	53% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
生存率（%：Kaplan-Meier 推定値）					
無増悪生存率					
1 年間	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 年間	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
全生存率					
1 年間	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 年間	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

a 太字で示した数字は主要評価項目

b **血液学的寛解の定義**（いずれも 4 週間の持続が必要）：

血液学的 Major 寛解（MaHR）：血液学的完全寛解（CHR）+ 血液学的部分寛解（NEL）
CHR（慢性期 CML）：白血球数が施設上限値以下、血小板数が 450,000/mm^3 未満、末梢血中に芽球あるいは前骨髄球を認めない、末梢血中の骨髄球数と後骨髄球数の和が 5%未満、末梢血中の好塩基球数が 20%未満、髄外白血病を認めない
CHR（移行期・急性期 CML/Ph+ ALL）：白血球数が施設上限値以下、好中球数が 1000/mm^3 以上、血小板数が 100,000/mm^3 以上、末梢血中に芽球あるいは前骨髄球を認めない、骨髄中の芽球数が 5%以下、末梢血中の骨髄球数と後骨髄球数の和が 5%未満、末梢血中の好塩基球数が 20%未満、髄外白血病を認めない
NEL：CHR と同じ基準だが好中球数が 500/mm^3 以上 1000/mm^3 未満又は血小板数が 20,000/mm^3 以上 100,000/mm^3 以下

c **細胞遺伝学的寛解の定義**：CCyR（Ph+が 0%）、PCyR（Ph+が>0%–35%）。MCyR （Ph+が 0%–35%）は CCyR と PCyR の和。
n/a：該当せず、CI：信頼区間

SPRYCEL 投与後の骨髄移植については、完全には評価されていない。

第 3 相試験

SPRYCEL の 1 日 1 回投与時の有効性を 1 日 2 回投与時の有効性と比較して評価するために、2 種類の無作為化非盲検試験を実施した。

1- 慢性期 CML を対象とした試験において、主要評価項目はイマチニブ抵抗性の患者における MCyR であった。主な副次的評価項目はイマチニブ抵抗性の患者における総 1 日投与量別の MCyR であった。その他の副次的評価項目は MCyR の期間、無増悪生存期間及び全生存期間などであった。合計で 670 例（うち 498 例はイマチニブ抵抗性）の患者を SPRYCEL の 100 mg 1 日 1 回投与、140 mg の 1 日 1 回投与、50 mg の 1 日 2 回投与又は 70 mg の 1 日 2 回投与群に無作為に割り付けた。投与期間の中央値は約 8 ヵ月であった（範囲：＜1～15 ヵ月）。

表 6 に寛解率を示す。全ての SPRYCEL 投与群において有効性が認められ、主要評価項目において 1 日 1 回投与でみられた有効性は 1 日 2 回投与でみられた有効性と同程度（非劣性）であった（MCyR 率の差は 2.8%；95%信頼区間［-6%～11.6%］）。主な副次的評価項目においても、1 日投与量 100 mg 投与と 1 日投与量 140 mg 投与で同等の有効性（非劣性）がみられた（MCyR 率の差は-0.8%；95%信頼区間［-9.6%～8.0%］）。

4 投与群において MCyR の期間、無増悪生存期間及び全生存期間は同等であった。全生存期間の中央値は 4 投与群ともに達していない。

表 6：第 3 相至適用量検討試験における SPRYCEL の有効性：慢性期 CML

	患者の割合（%）			
	100 mg1 日 1 回 N = 167	50 mg1 日 2 回 N = 168	140 mg1 日 1 回 N = 167	70 mg1 日 2 回 N = 168
血液学的寛解 [a]（%）				
CHR	90	92	86	87
細胞遺伝学的寛解 [b]（%）				
MCyR				
全症例（95%信頼区間）	59 (51-66)	54 (46-61)	56 (48-63)	55 (48-63)
イマチニブ抵抗性症例（n/N）	53 (66/124)	47 (58/124)	50 (62/123)	51 (65/127)
CCyR				
全症例	41	42	44	45
イマチニブ抵抗性症例（n/N）	34 (42/124)	35 (43/124)	36 (44/123)	39 (50/127)

a **血液学的寛解の定義**（いずれも 4 週間の持続が必要）：
CHR（慢性期 CML）：白血球数が施設上限値以下、血小板数が 450,000/mm^3 未満、末梢血中に芽球あるいは前骨髄球を認めない、末梢血中の骨髄球数と後骨髄球数の和が 5%未満、末梢血中の好塩基球数が 20%未満、髄外白血病を認めない

b **細胞遺伝学的寛解の定義**：CCyR（Ph+が 0%）、PCyR（Ph+が>0%～35%）。MCyR（Ph+が 0%～35%）は CCyR と PCyR の和。

2- 進行期 CML 及び Ph+ ALL を対象とした試験において、主要評価項目は MaHR であった。合計で 611 例の患者を SPRYCEL の 1 回 140 mg 1 日 1 回投与群又は 1 回 70 mg 1 日 2 回投与群に無作為に割り付けた。投与期間の中央値は約 6 ヵ月であった（範囲：＜1～16 ヵ月）。

主要評価項目において、1 日 1 回投与は 1 日 2 回投与と同等の有効性（非劣性）を示した

（MaHR の差 0.2%；95%信頼区間［-7.8%～8.1%］）。しかし、6 ヵ月の追跡調査時に、いずれの進行期（特にリンパ球の形質転換がみられる病期）CML においても、1 日 2 回投与でより長い寛解持続時間がみられた。したがって、イマチニブ抵抗性又は不耐容の進行期 CML 及び Ph+ ALL 患者への推奨用量は 1 回 70 mg1 日 2 回投与のままとする。

5.2 薬物体内動態

ダサチニブの薬物体内動態を 229 例の健康成人及び 84 例の患者で検討した。

吸収：

ダサチニブは経口投与後 0.5～3 時間の間に最高血中濃度（Cmax）に達し、1 回当たり 25mg～120mg の 1 日 2 回投与の用量範囲内で、AUC_{τ}は投与量に比例して増加した。平均消失半減期は 5～6 時間であった。

健康成人に高脂肪食摂食 30 分後にダサチニブ 100mg を単回投与した際に、平均 AUC が 14%増加し、低脂肪食摂取 30 分後にダサチニブを投与した際には、平均 AUC が 21%増加したが、食事の影響は臨床的に重要ではないものと考えられた。

分布：

患者でのダサチニブのみかけの分布容積は大きく（2505L）、血管外に広く分布していると考えられた。ダサチニブを投与したときに観察される濃度で、*in vitro* におけるダサチニブのヒト血漿タンパクへの結合率は約 96%であった。

代謝：

投与されたダサチニブは、体内において複数の酵素により大部分が代謝される。健康成人に対して[^{14}C]ダサチニブ 100 mg を単回経口投与後、血漿中放射能の 29%が未変化体として検出された。血漿中濃度と *in vitro* での薬理活性成績から、ダサチニブの代謝物はダサチニブを投与したときに観察される薬理作用にほとんど寄与しないと考えられる。また、CYP3A4 が主たる代謝酵素である。

排泄：

主な消失経路は糞便へ主に代謝物として排泄される。[^{14}C] ダサチニブを単回経口投与後、10 日間で尿及び糞便中に排泄された投与量に対する総放射能はそれぞれ約 4%及び 85%であった。このうち、尿中及び糞便中の排泄された未変化体は投与した放射能のそれぞれ 0.1%及び 19%であり、尿中及び糞便中に排泄された放射能の大部分が代謝物であった。

臓器機能障害：

ダサチニブとその代謝物は腎からほとんど排泄されない。肝機能障害患者においてはダサチニブの曝露量が増加するおそれがある。

5.3 前臨床での安全性データ

一連の *in vitro* 試験並びにマウス、ラット、サル及びウサギを用いた *in vivo* 試験で、ダサチニブの非臨床安全性プロファイルについて検討した。

主な毒性学的標的器官は消化器、骨髄及びリンパ系器官であり、ラット及びサルにおける用量制限毒性は消化器毒性であり、標的臓器は小腸で一致していた。ラットでは、赤血球パラメータの軽微ないし軽度の減少を伴う骨髄毒性がみられ、サルでも頻度は低いものの同様な変化が認められた。ラットでは、リンパ系器官の毒性として、リンパ節、脾臓及び胸腺のリンパ球枯渇並びにリンパ系器官の重量減少がみられた。消化器毒性、骨髄毒性及びリンパ系器官の毒性は可逆的であった。

サルの 9 ヵ月間投与試験では腎臓の変化として、自然発生病変である腎臓の鉱質沈着の出現頻度及び程度の上昇がみられた。サルの単回投与試験では皮下出血が認められたが、ラット及びサルの反復投与試験では観察されなかった。*In vitro* 試験では血小板凝集抑制作用、*in vivo* 試験ではラット皮膚からの出血時間の延長がみられたが、自然出血は誘発されなかった。hERG 及びプルキンエ線維モデルを用いた *in vitro* 試験では、ダサチニブは心室再分極時間（QT 間隔）を延長させる可能性が示唆されたが、覚醒下サルの単回投与テレメトリー試験では、QT 間隔及び心電図波形に変化は認められなかった。

ダサチニブは、細菌を用いる *in vitro* の復帰突然変異試験（Ames 試験）では変異原性を示さず、ラット小核試験でも遺伝毒性を示さなかったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる *in vitro* 細胞遺伝学試験では、染色体異常誘発性が認められた。

胚・胎児発生に関する試験では、母動物に毒性を発現しない投与量で、ラットで同腹児数の減少を伴う胚致死作用、ラット及びウサギで胎児の骨格異常が認められた。雌雄動物の受胎能に及ぼす影響については検討されていない。

マウスを用いた免疫毒性試験では、用量相関性のある免疫抑制作用が認められたが、投与量の減量あるいは投与スケジュールの変更により管理可能であることが示された。マウス線維芽細胞へのニュートラルレッドの取り込みを指標とする *in vitro* 光毒性試験の結果は陽性であった。

がん原性試験は実施していない。

6. 製剤

6.1 含有成分

*錠剤：*乳糖一水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム

*コーティング剤：*ヒプロメロース、二酸化チタン、マクロゴール 400

6.2 配合禁忌

該当せず

6.3 使用期限

2 年

6.4 保存上の注意

特別な保存条件はない。

6.5 包装

両面アルミニウムのブリスター（calendar blisters 及び unit dose blisters）あるいは高密度ポリエチレン（HDPE）のチャイルドプルーフ瓶（ポリプロピレン被包付）にて供給される。

ブリスターでは、1 箱に 14 フィルムコート錠が入ったブリスターが 4 つ、計 56 錠入っている。又は、1 箱に 60 フィルムコート錠が入ったミシン目入りの unit dose blister が 1 つ、計 60 錠はいっている。

ボトルは、1 箱に 1 ボトルにつき 60 フィルムコート錠が入っている。

すべての包装が供給されるとは限らない。

6.6 廃棄時の取り扱い上の注意

SPRYCEL 錠は、薬剤師等が直接活性物質に触れることがないように、活性物質を含有する錠剤の周りをフィルムコートでコーティングしている。しかし、割ったり、破壊したりした場合には、皮膚への曝露の危険性を最小限にするため、化学療法薬用の使い捨て手袋を着用すること。

未使用薬の取り扱い及び廃棄については、地域の法律に従うこと。

7. 医薬品市販承認取得者

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/06/363/004-56 フィルムコート錠（ブリスター）
EU/1/06/363/007-60 x 1 フィルムコート錠（単用量ブリスター）
EU/1/06/363/001-60 フィルムコート錠（ボトル）

9. 初回製造承認日/製造承認更新日

2006 年 11 月 20 日

10. 本文改訂年月

BRISTOL- MYERS SQUIBB COMPANY

COMPANY CORE DATA SHEET

(CCDS)

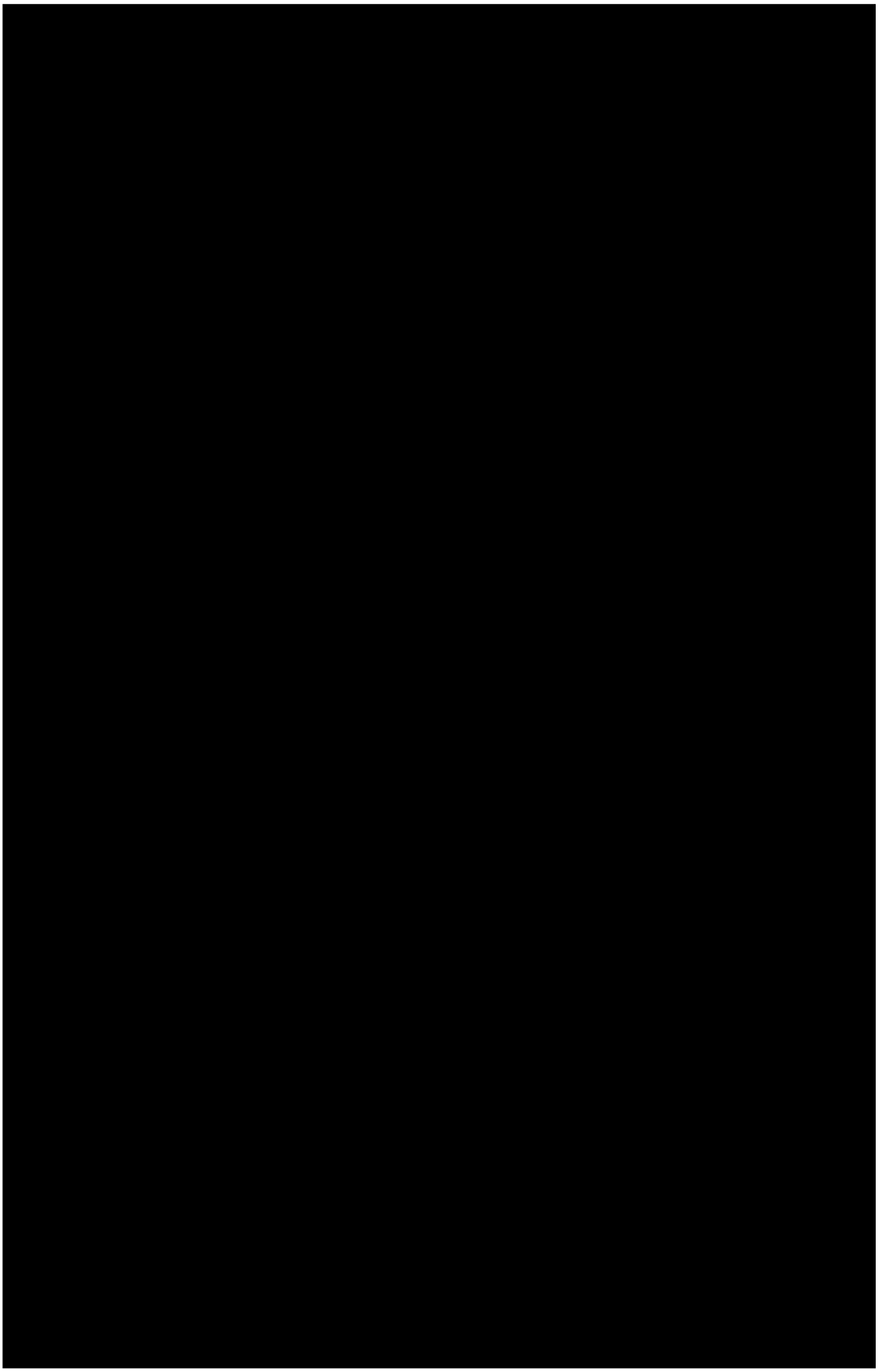
<DASATINIB>

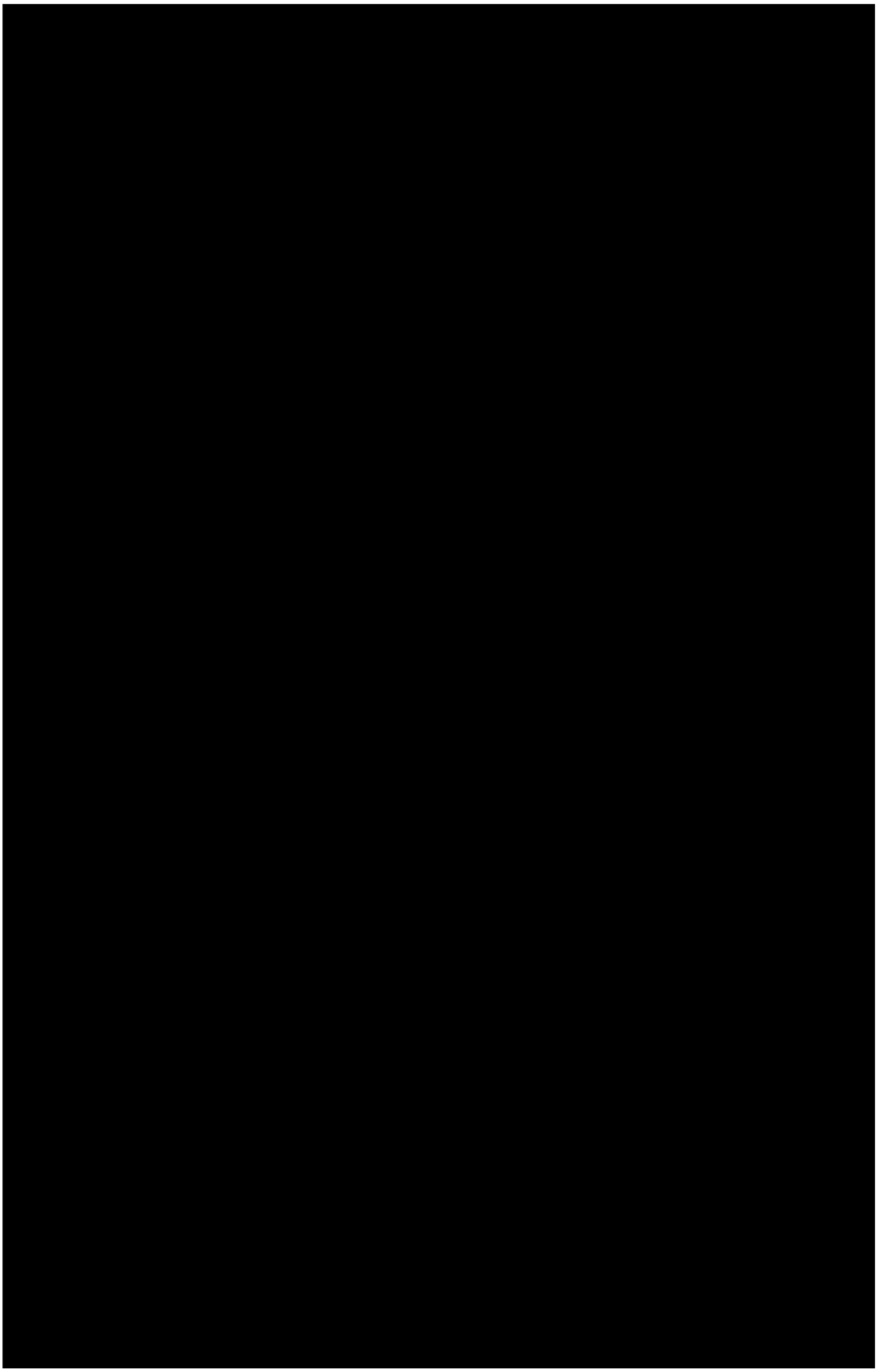
CONFIDENTIAL

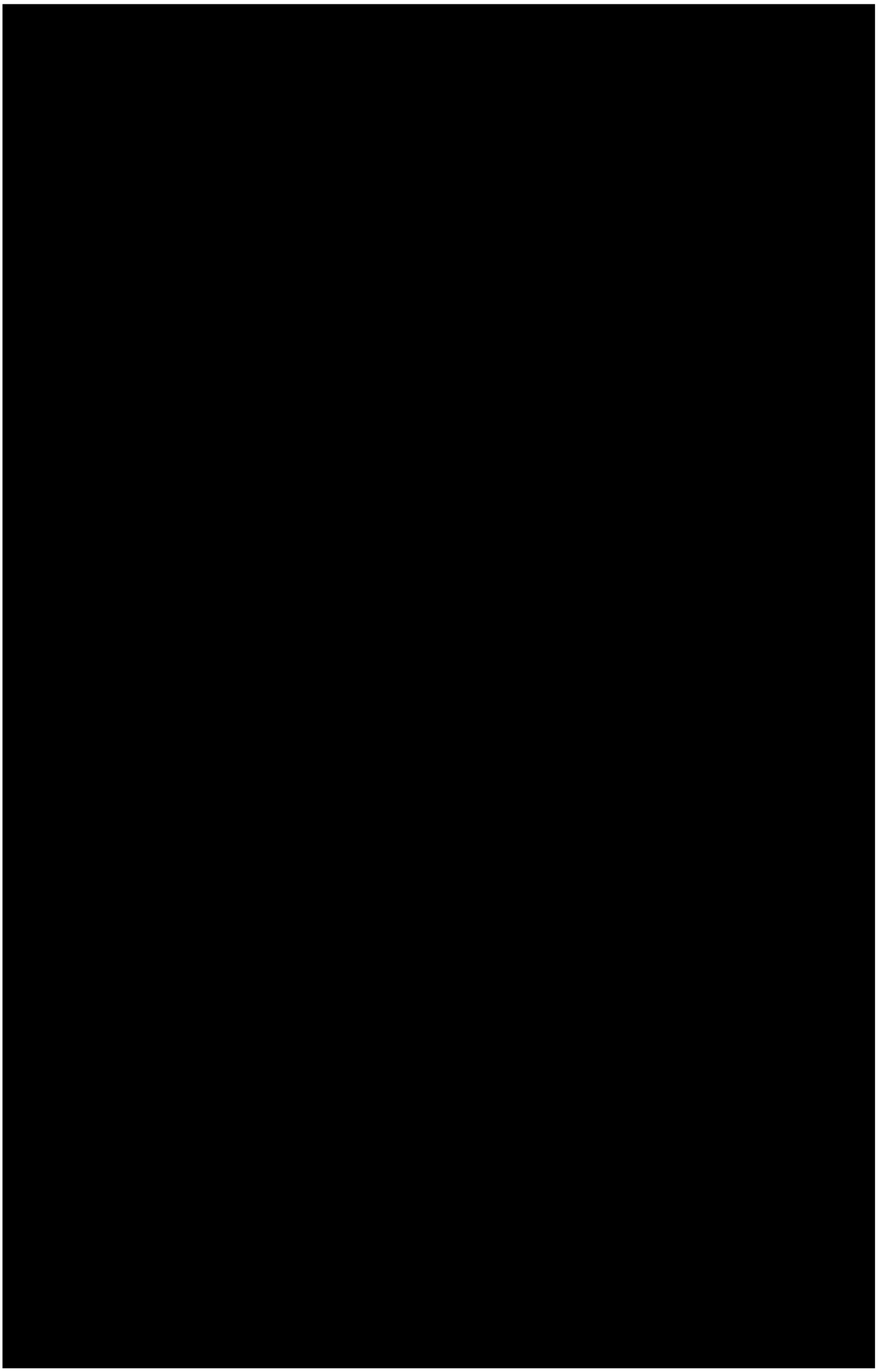
Approval Date: [redacted]

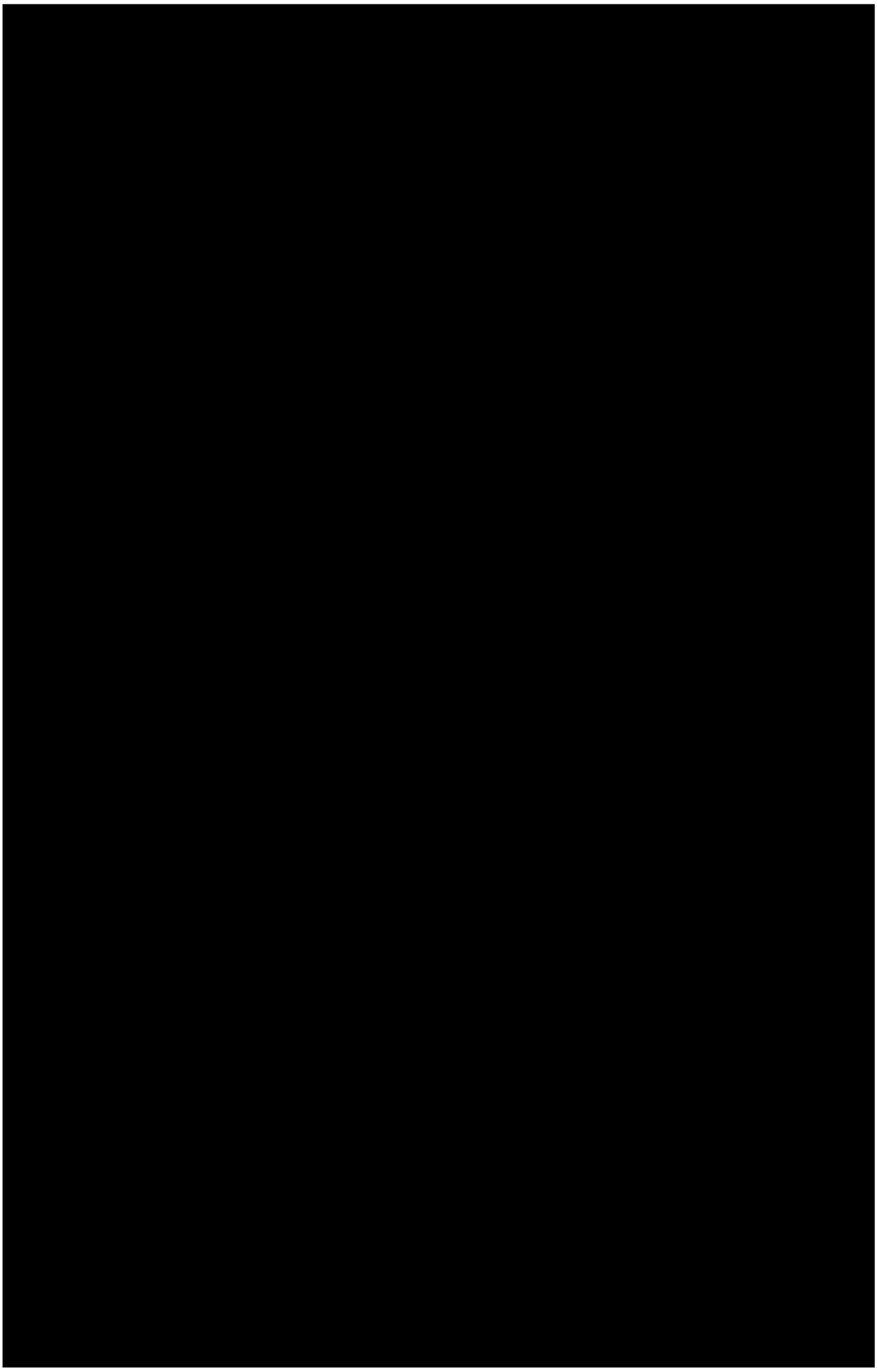
Replaces Document Dated: [redacted]

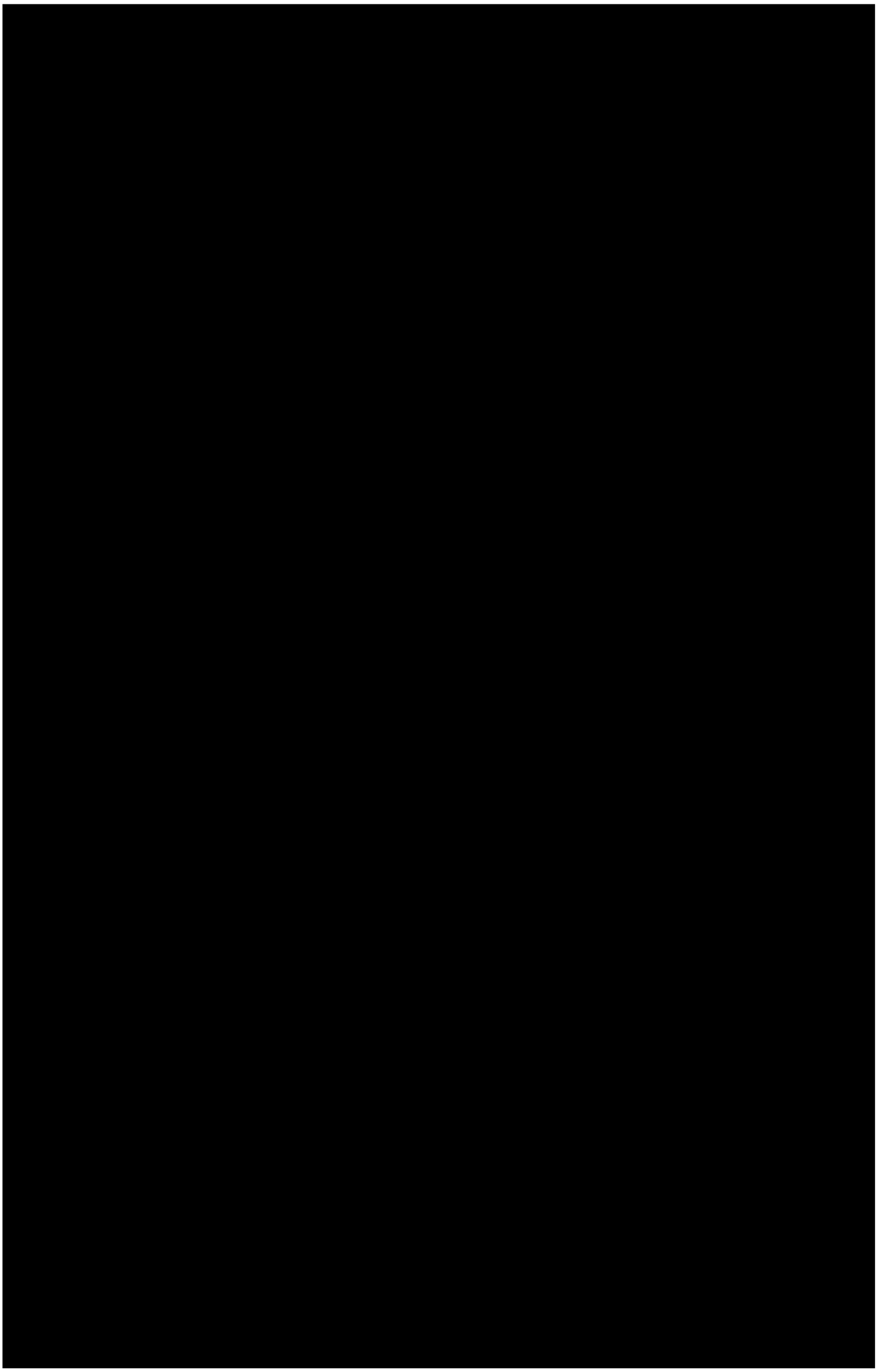
注）以降、当該頁を含む 36 頁を不開示

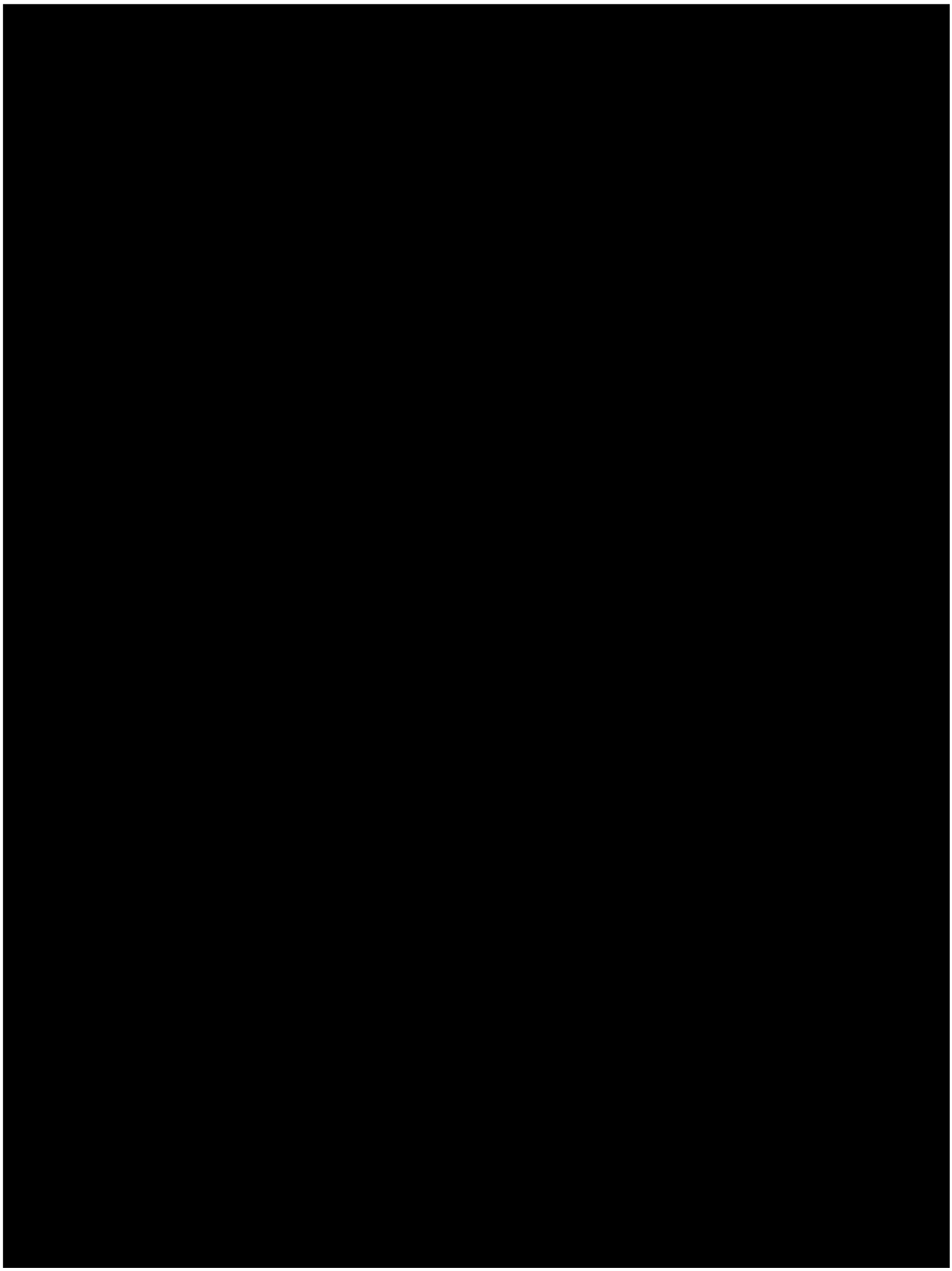


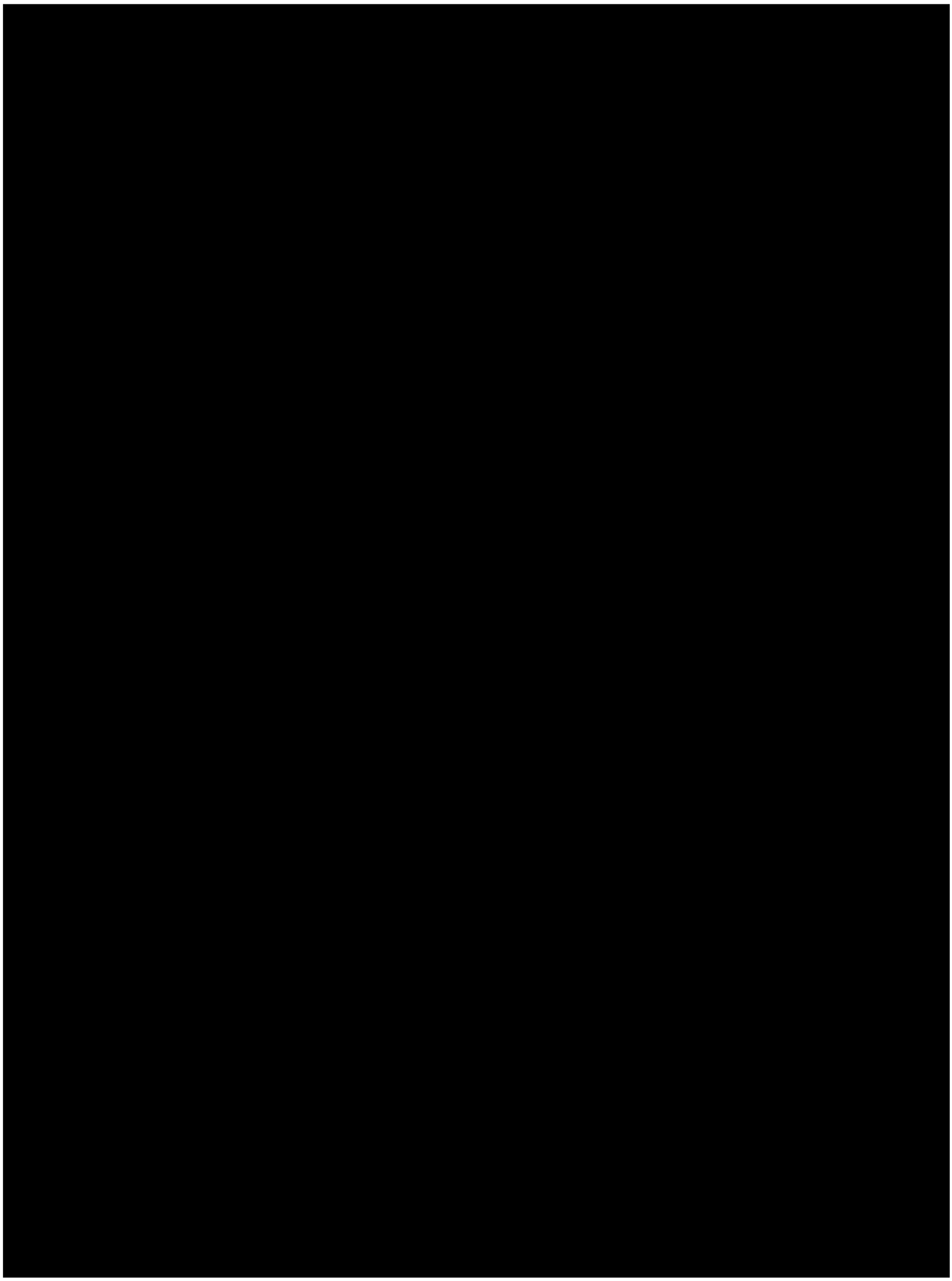


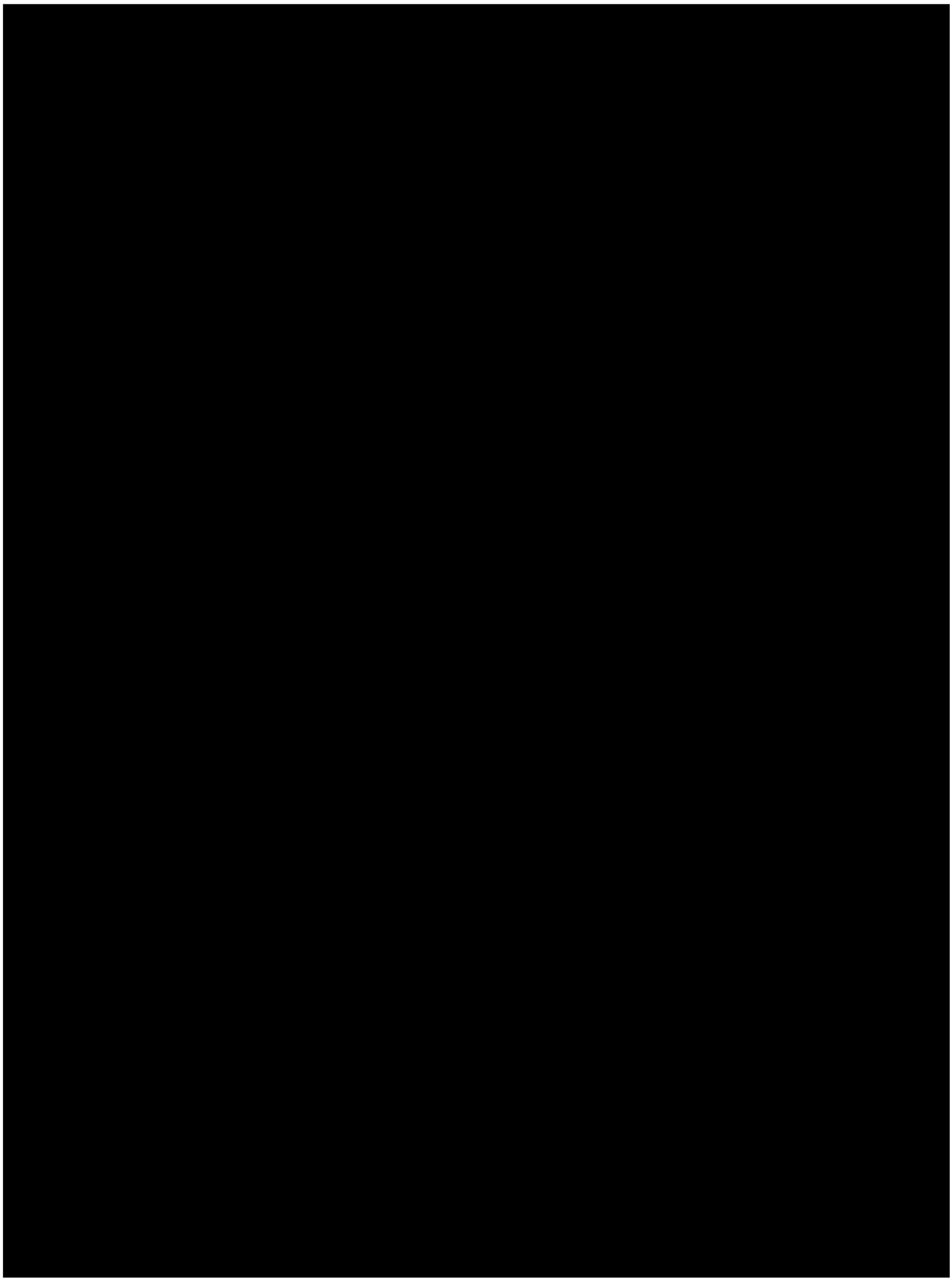


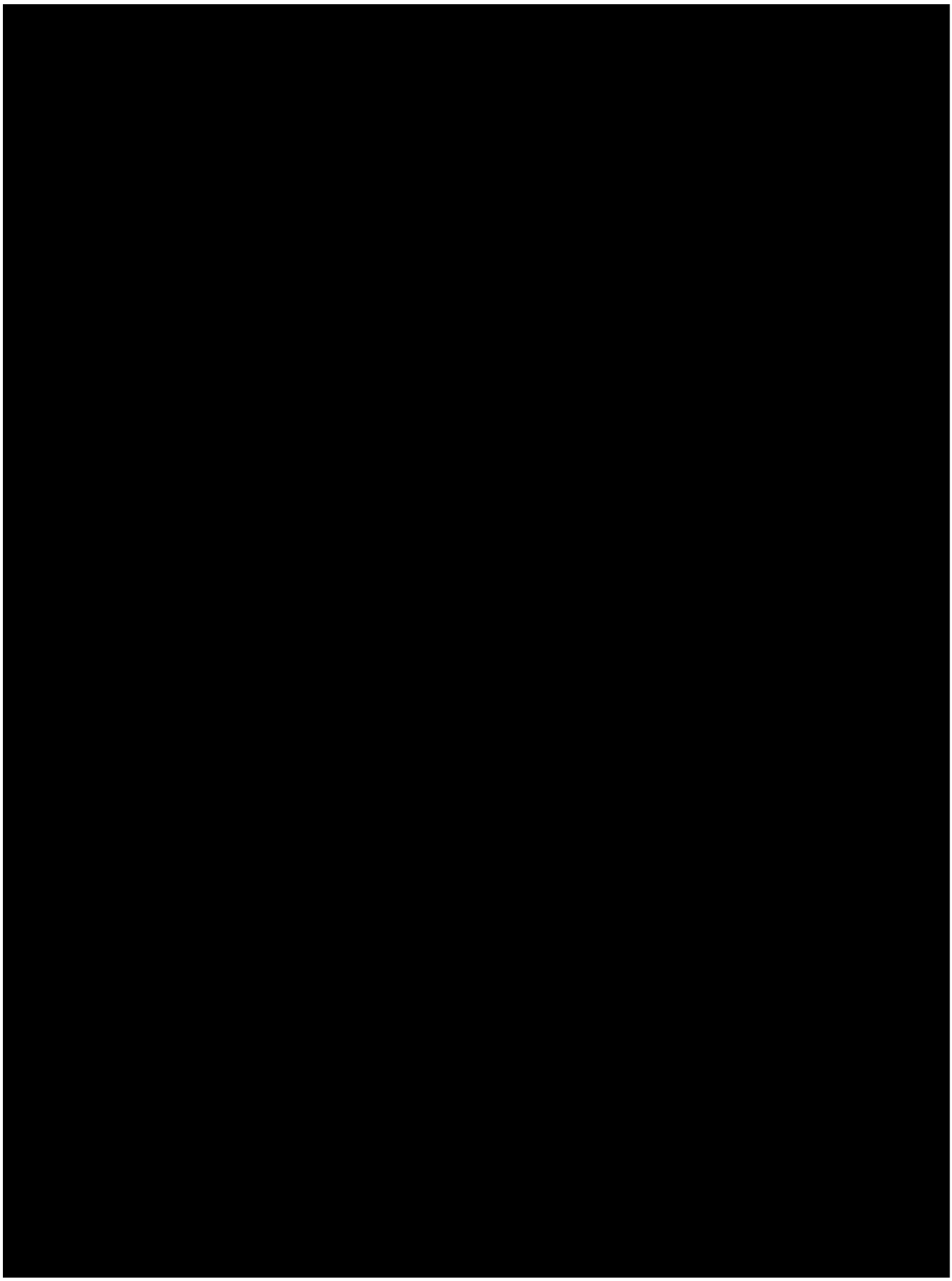


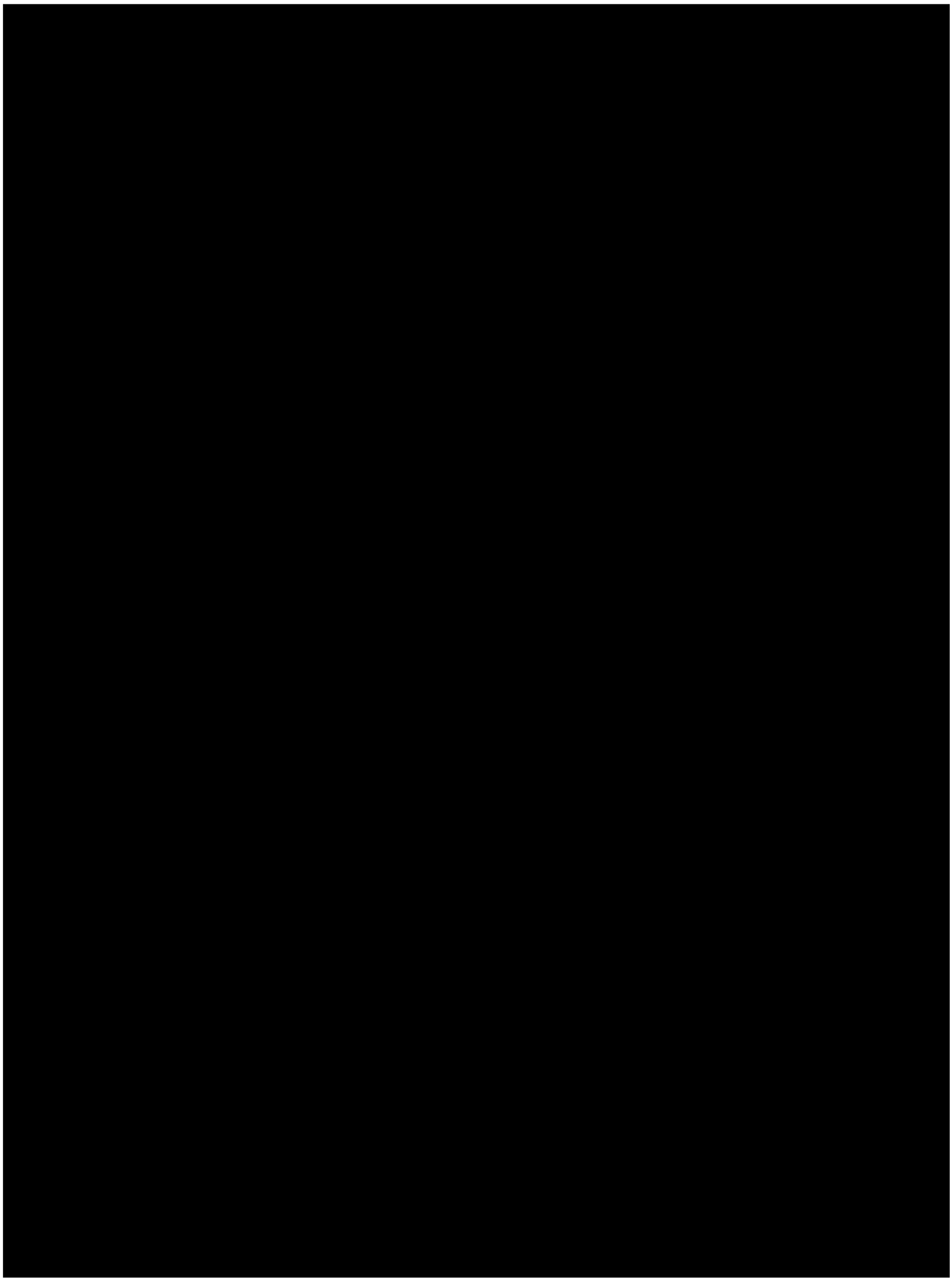


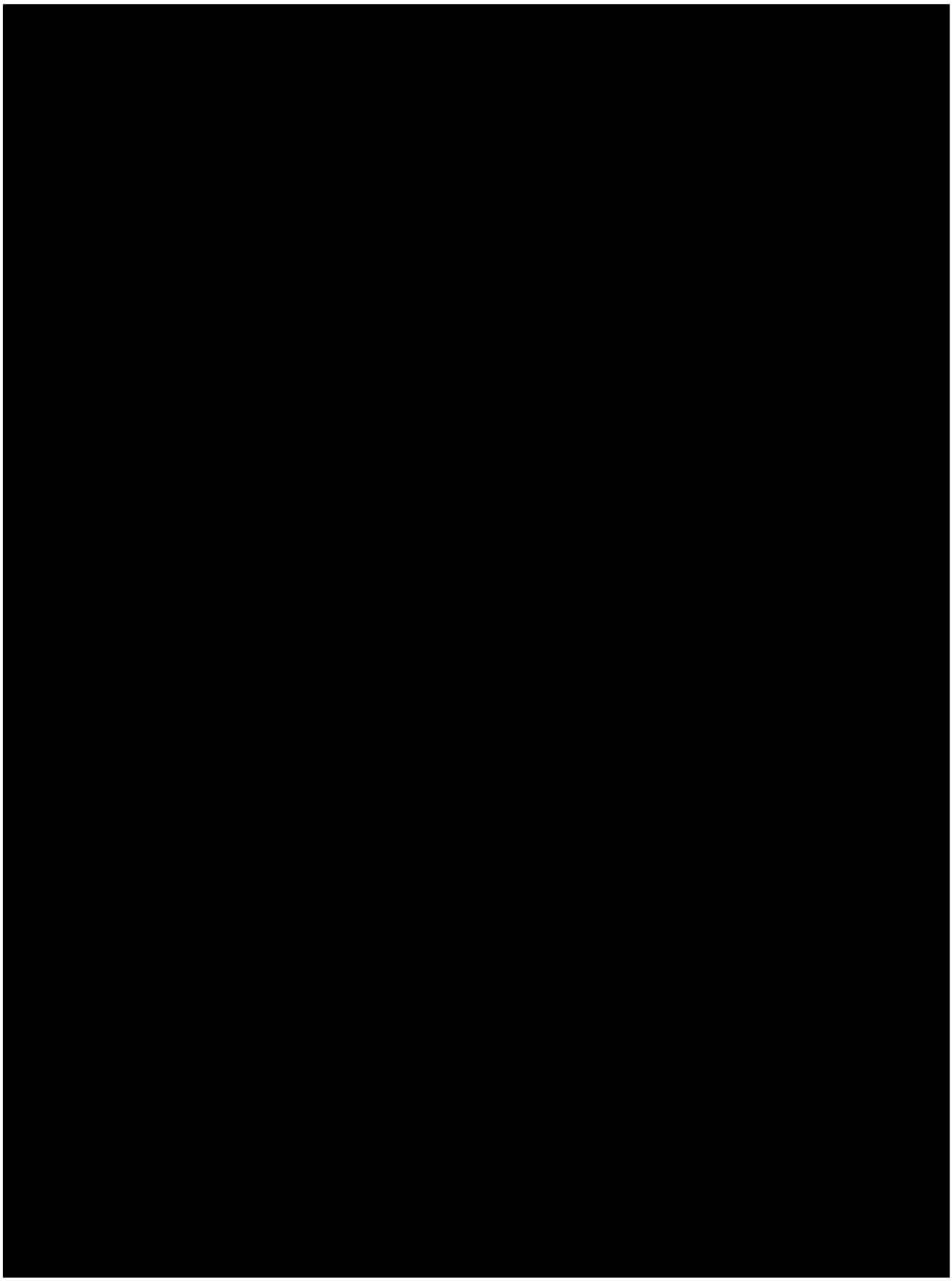


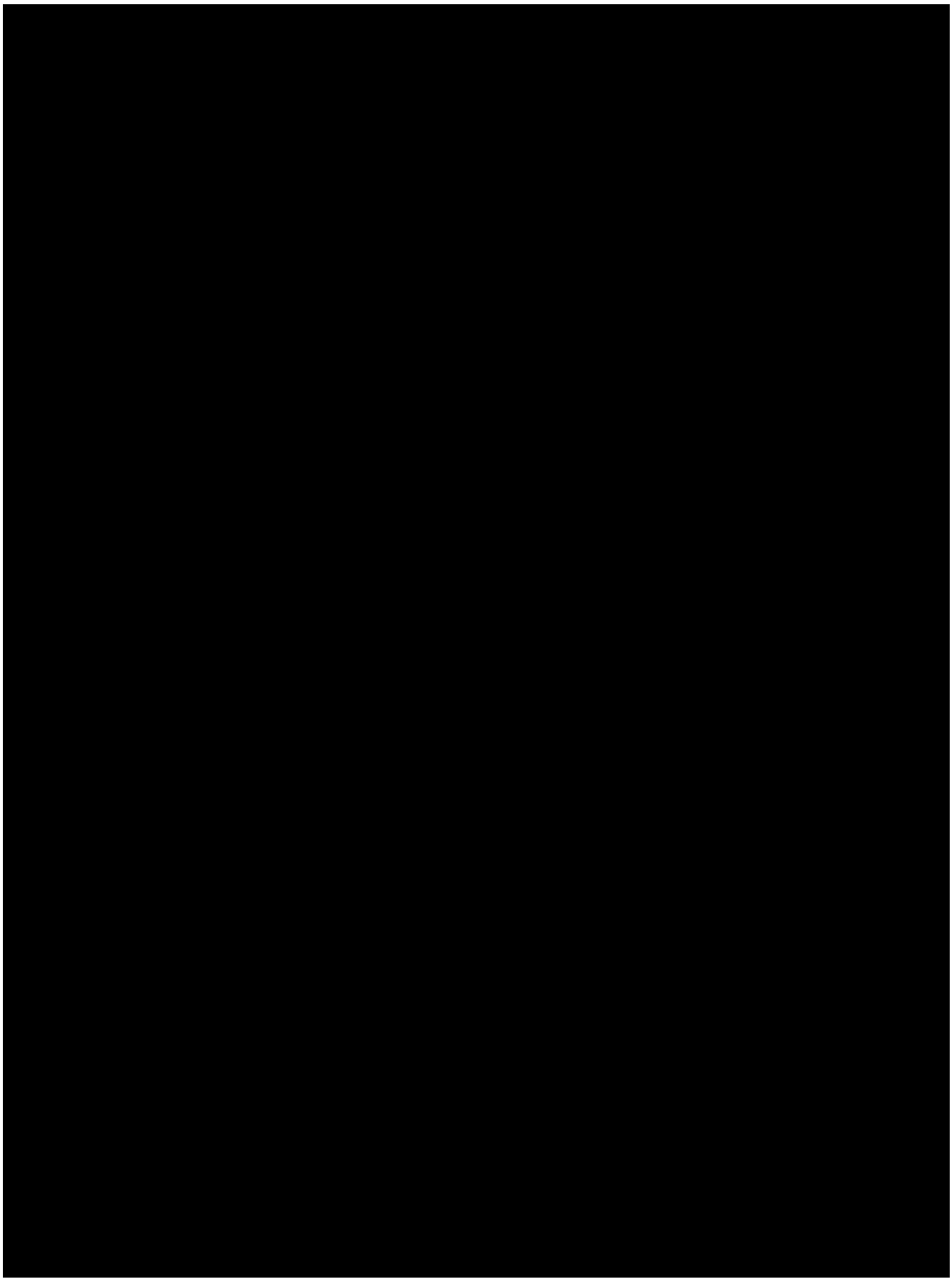


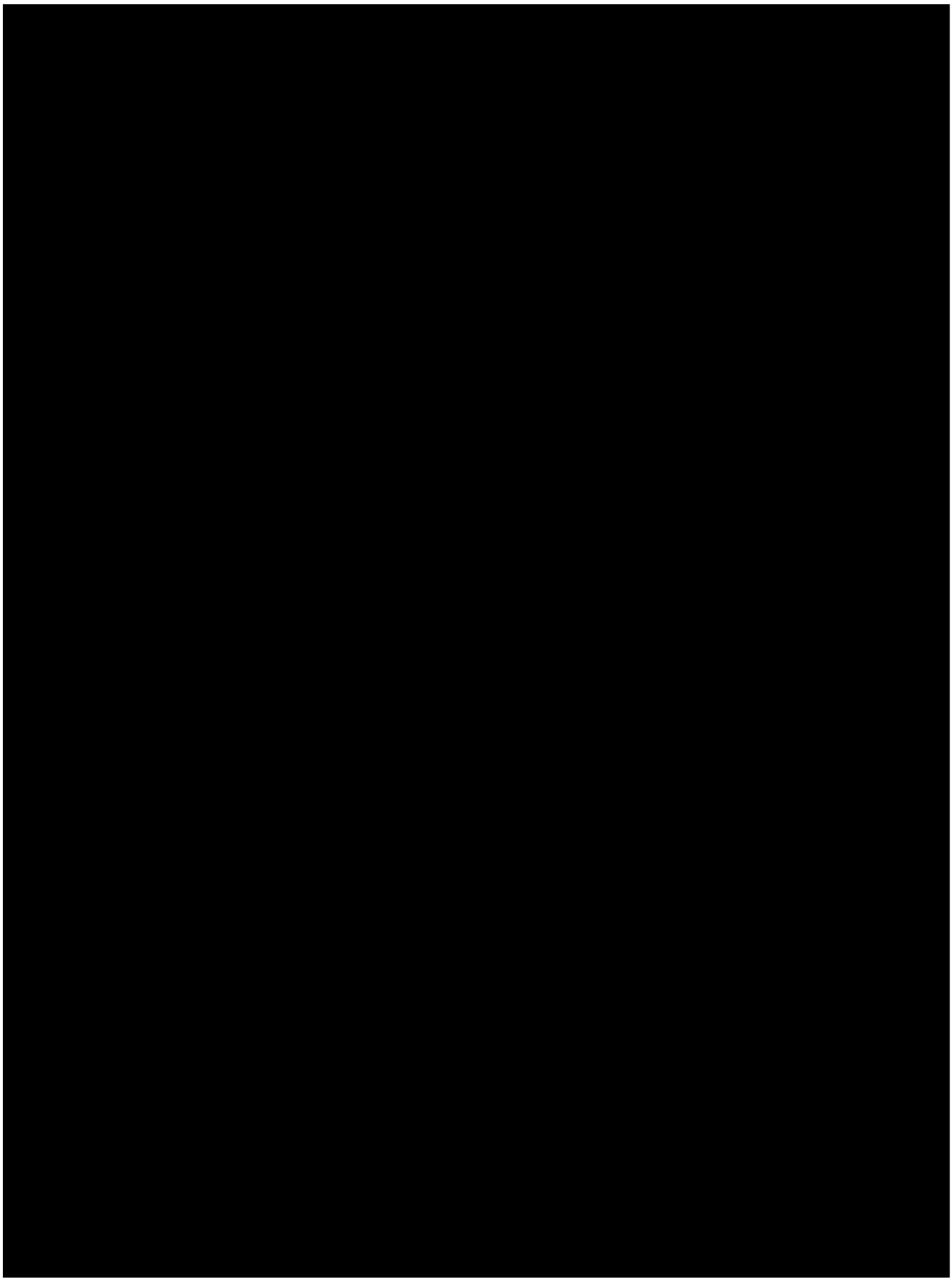


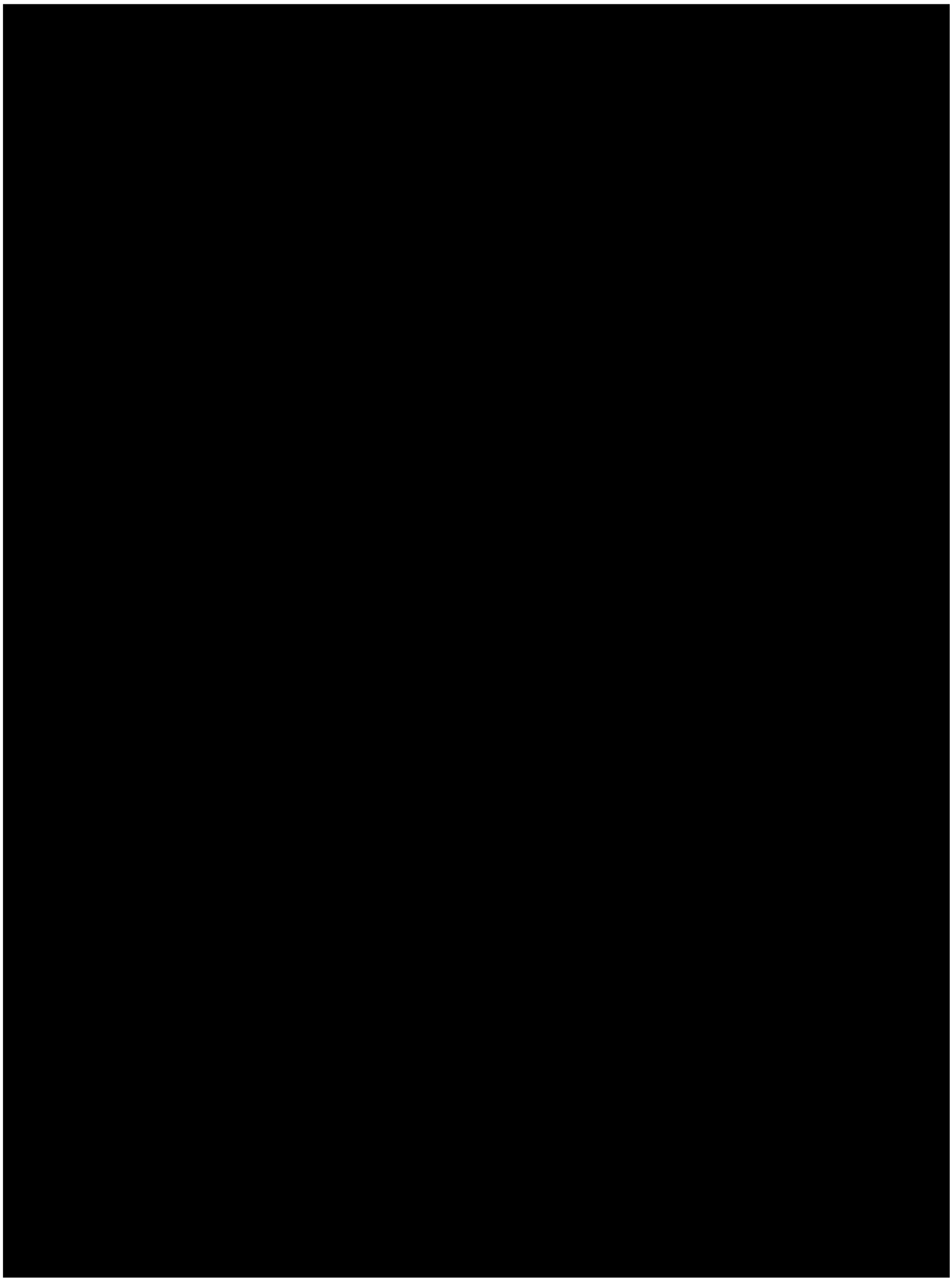


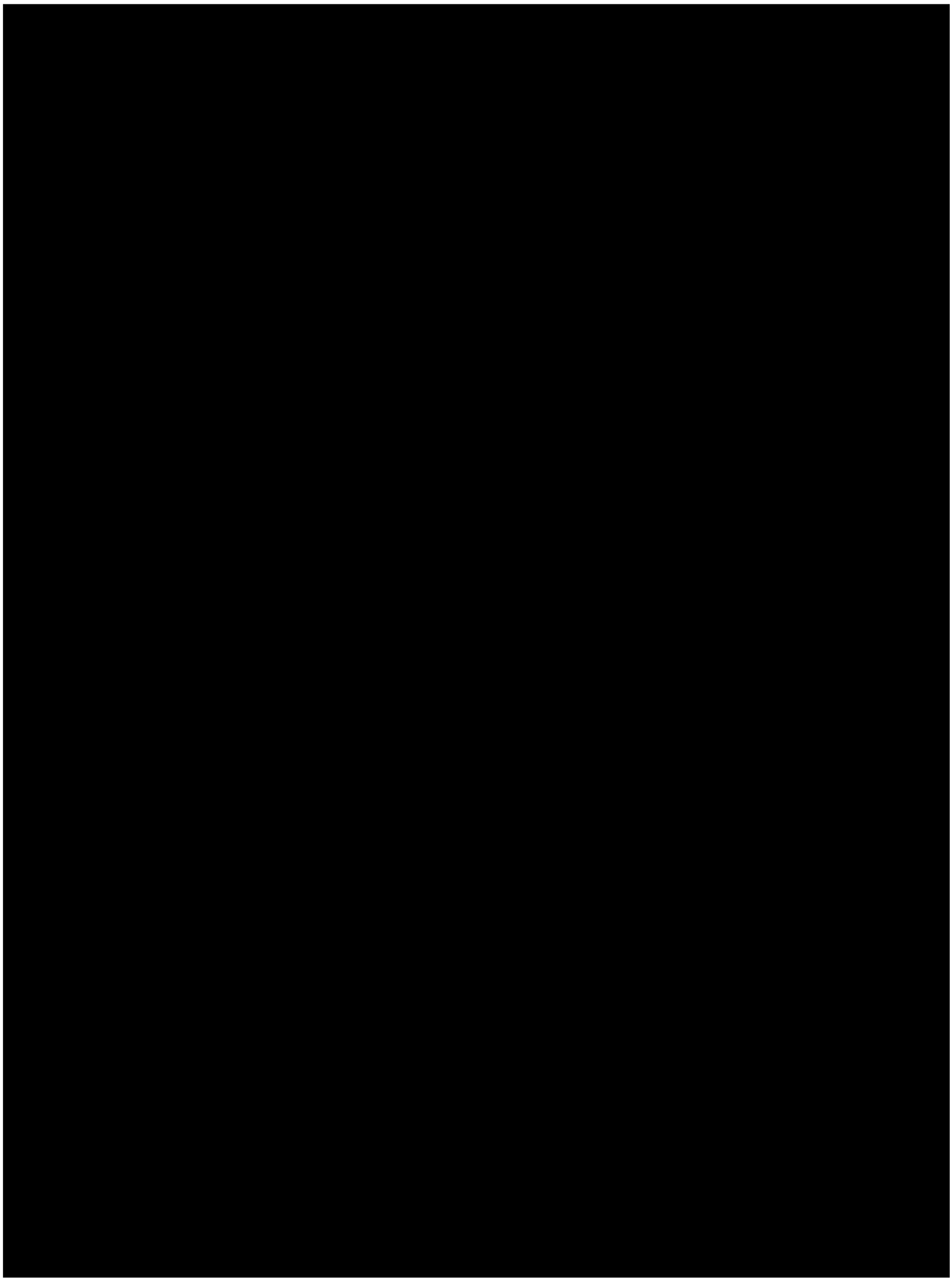


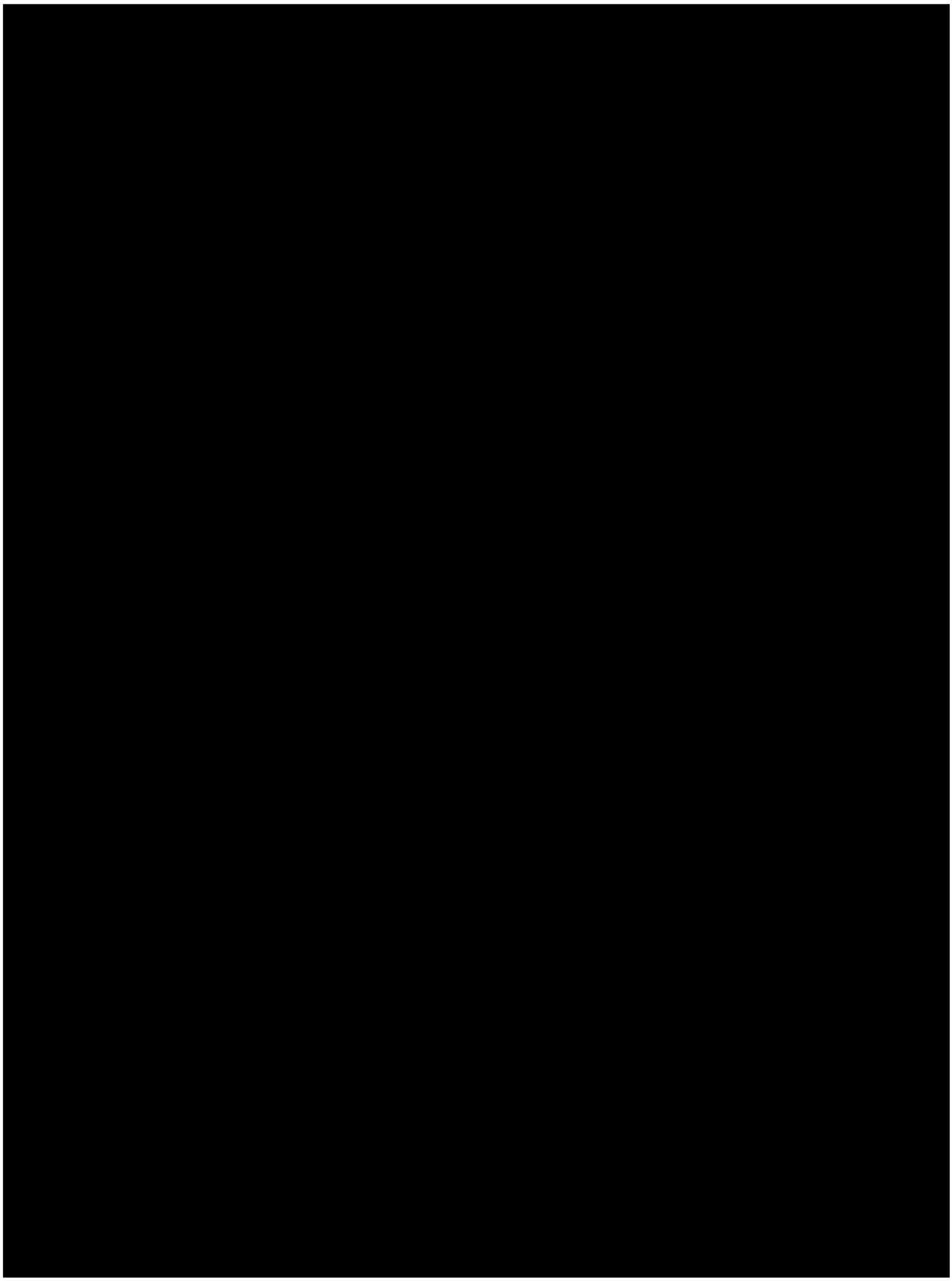


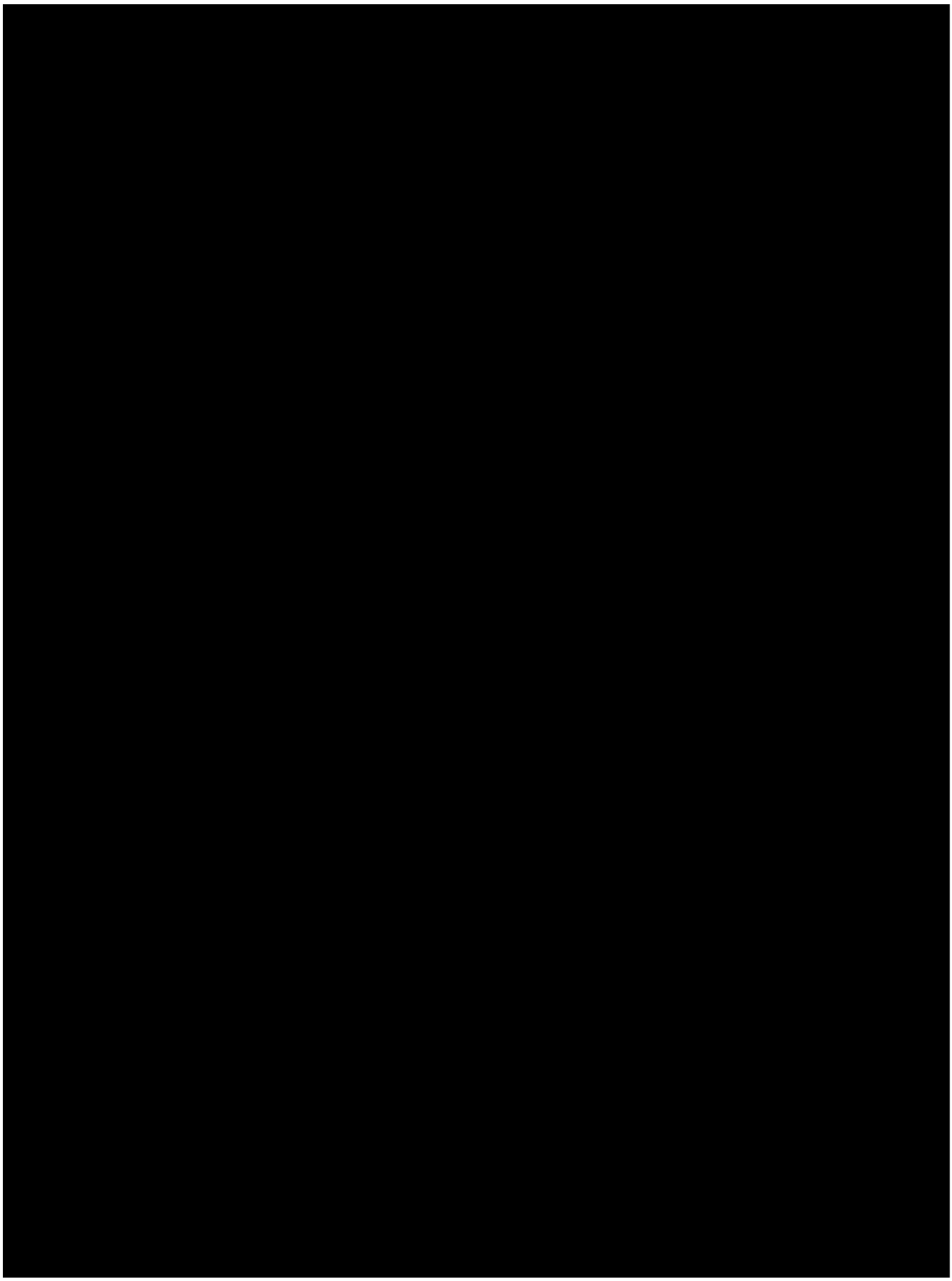


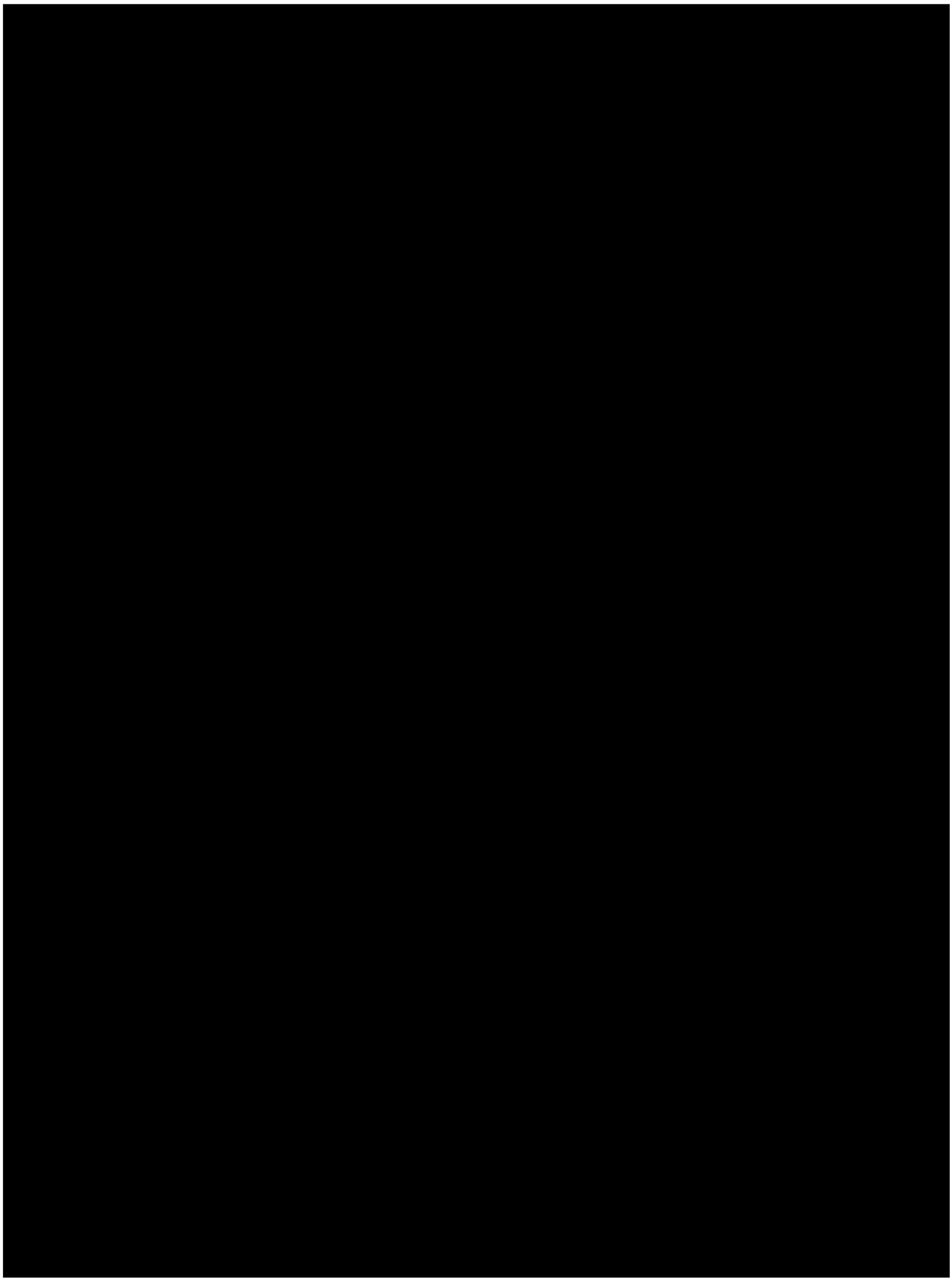


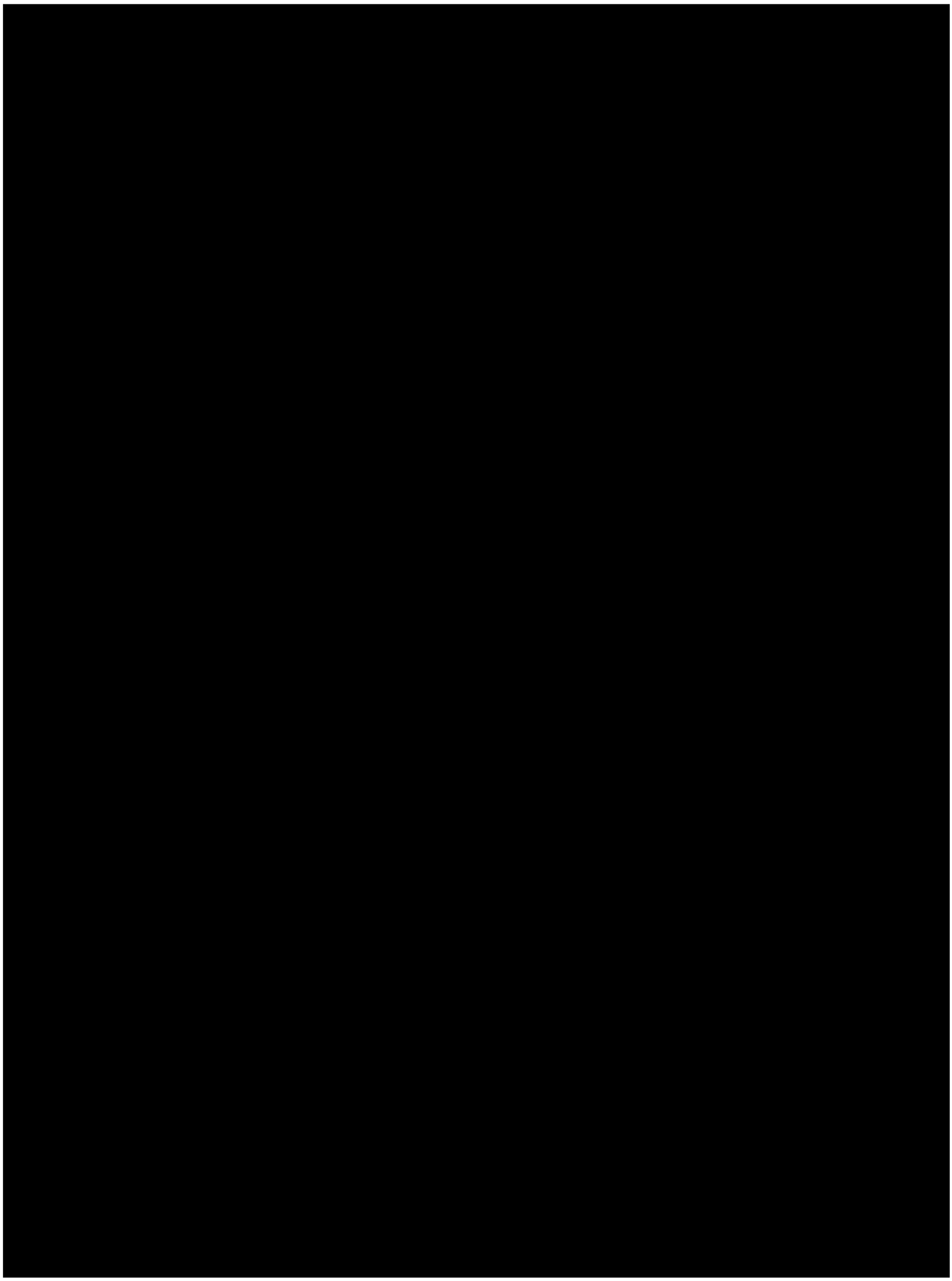


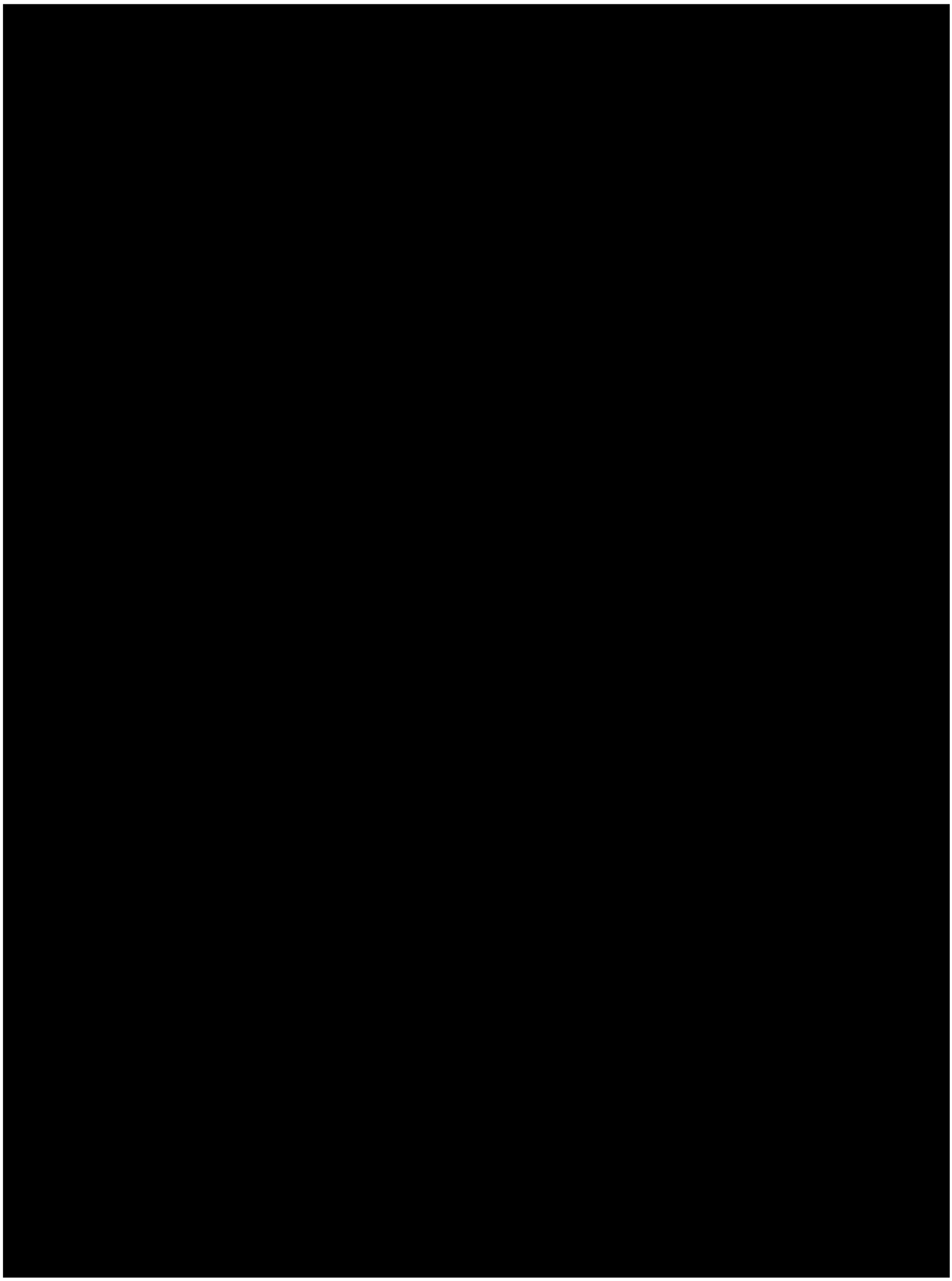


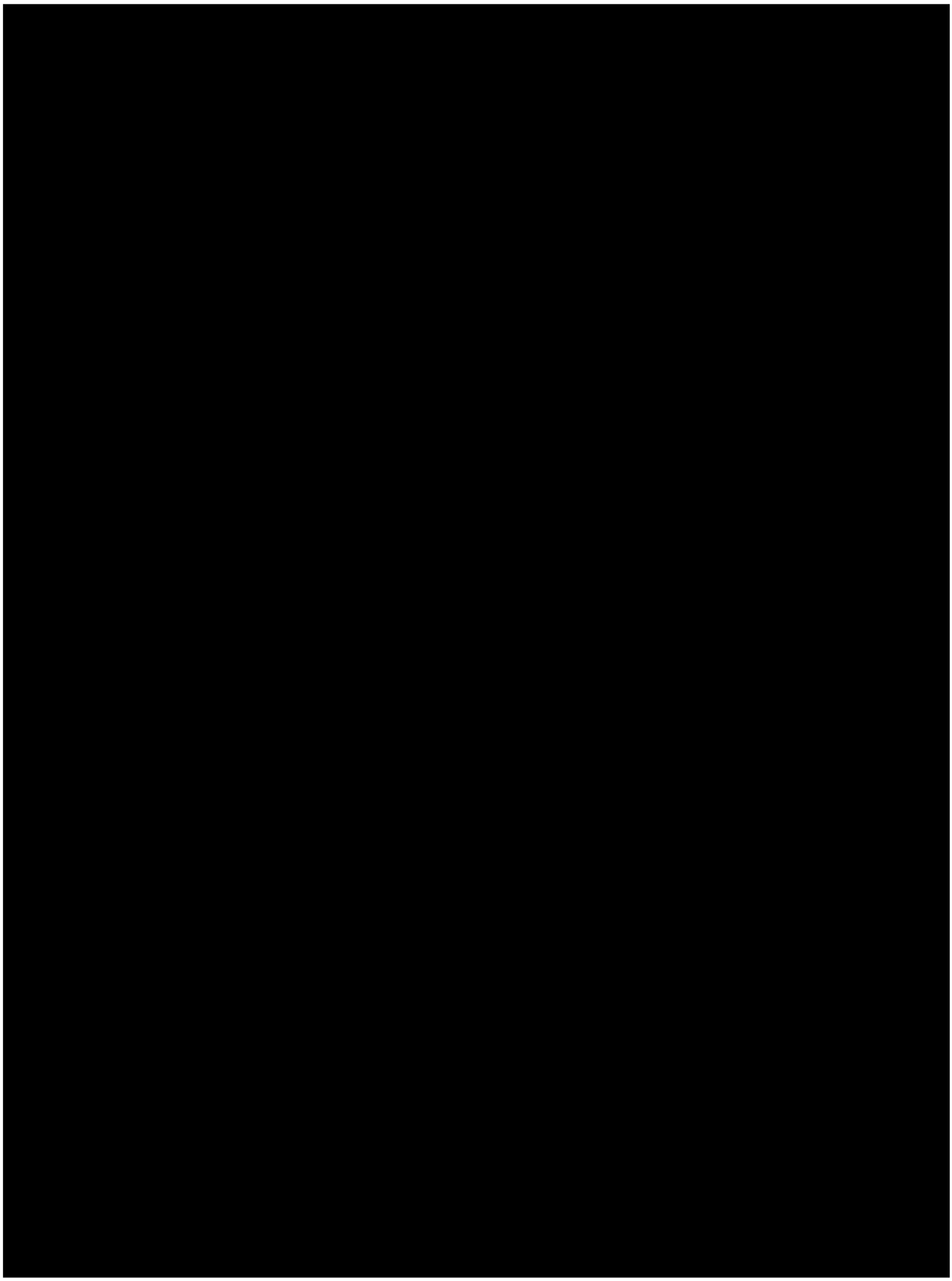


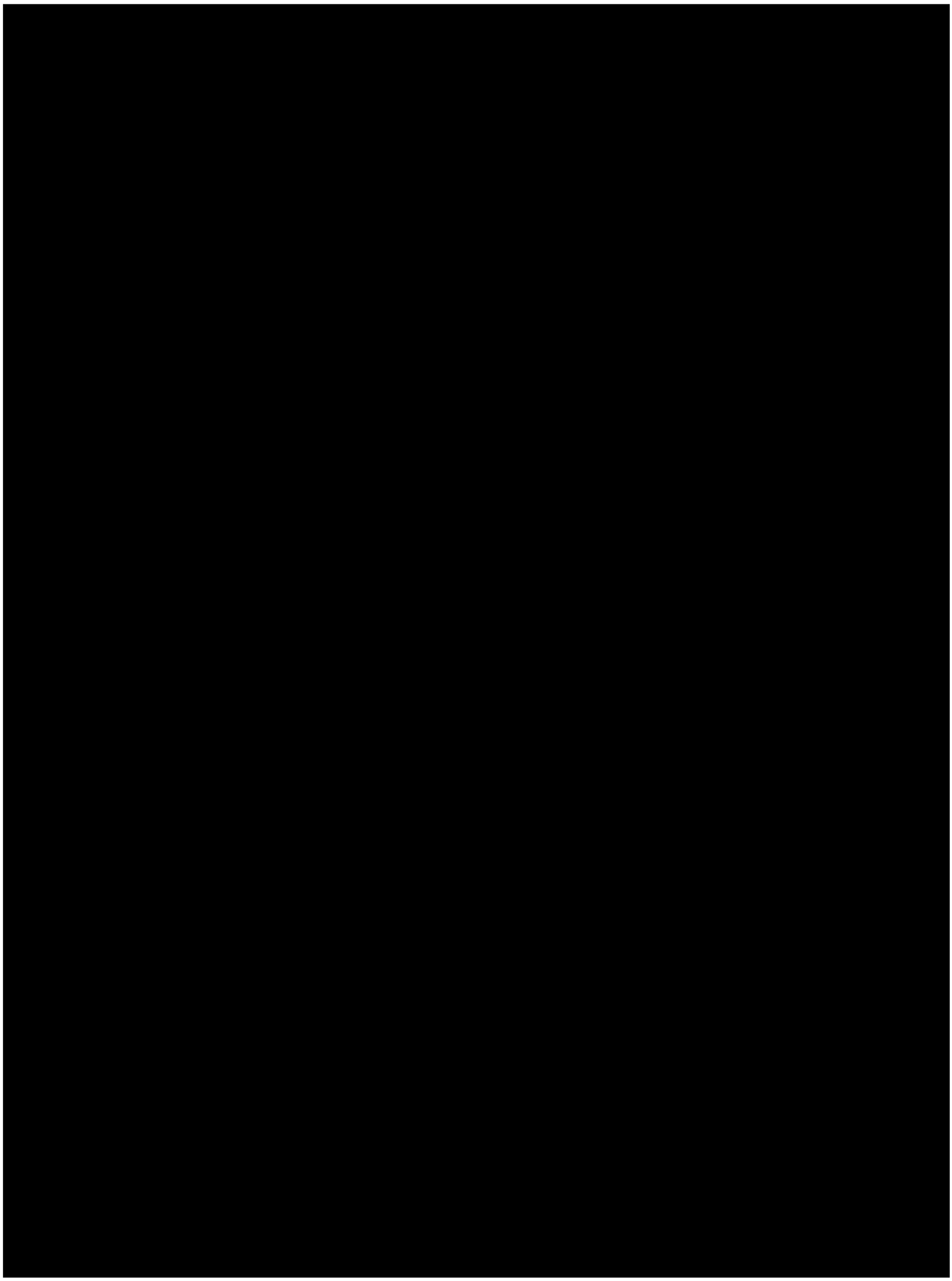


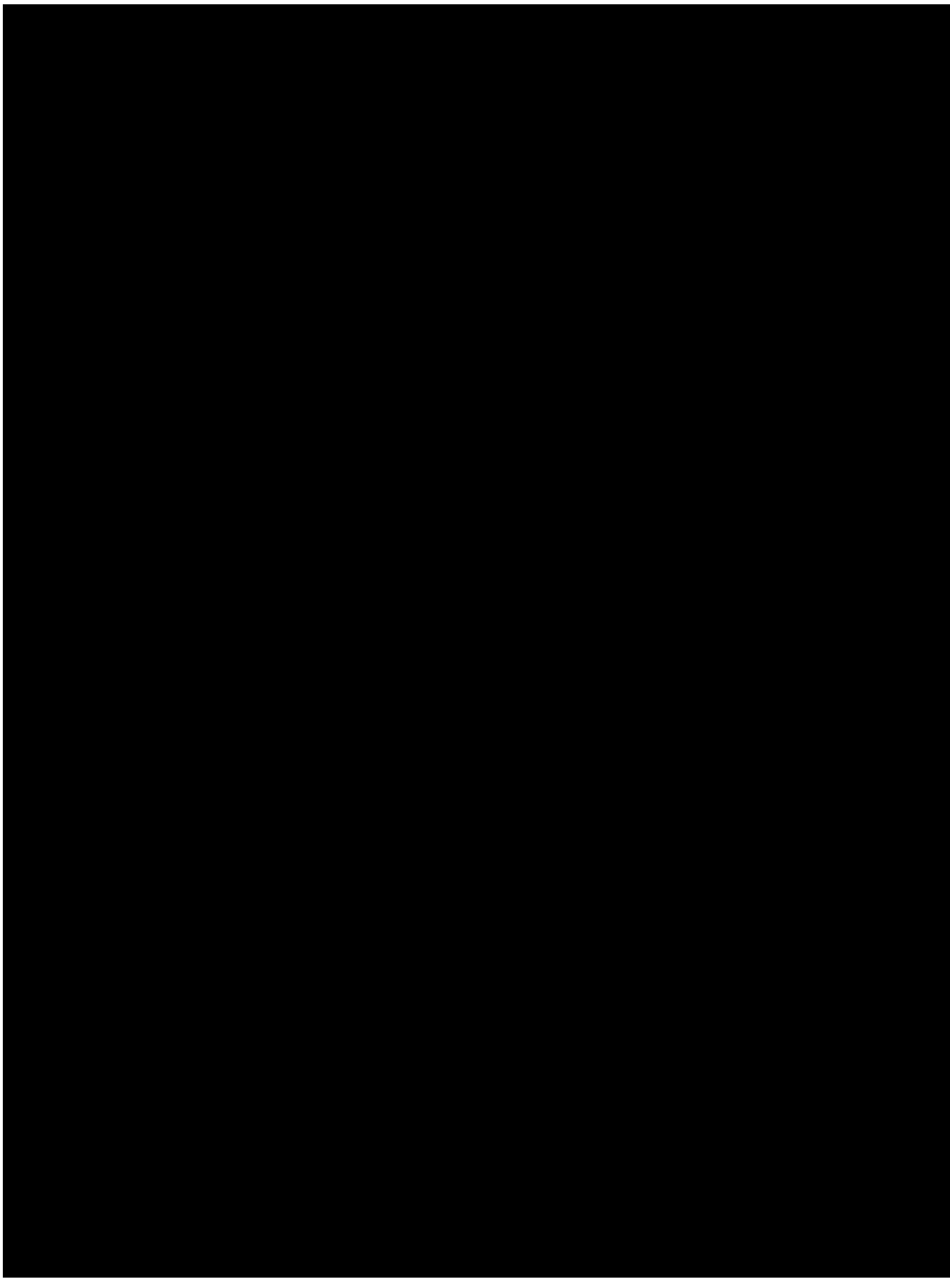


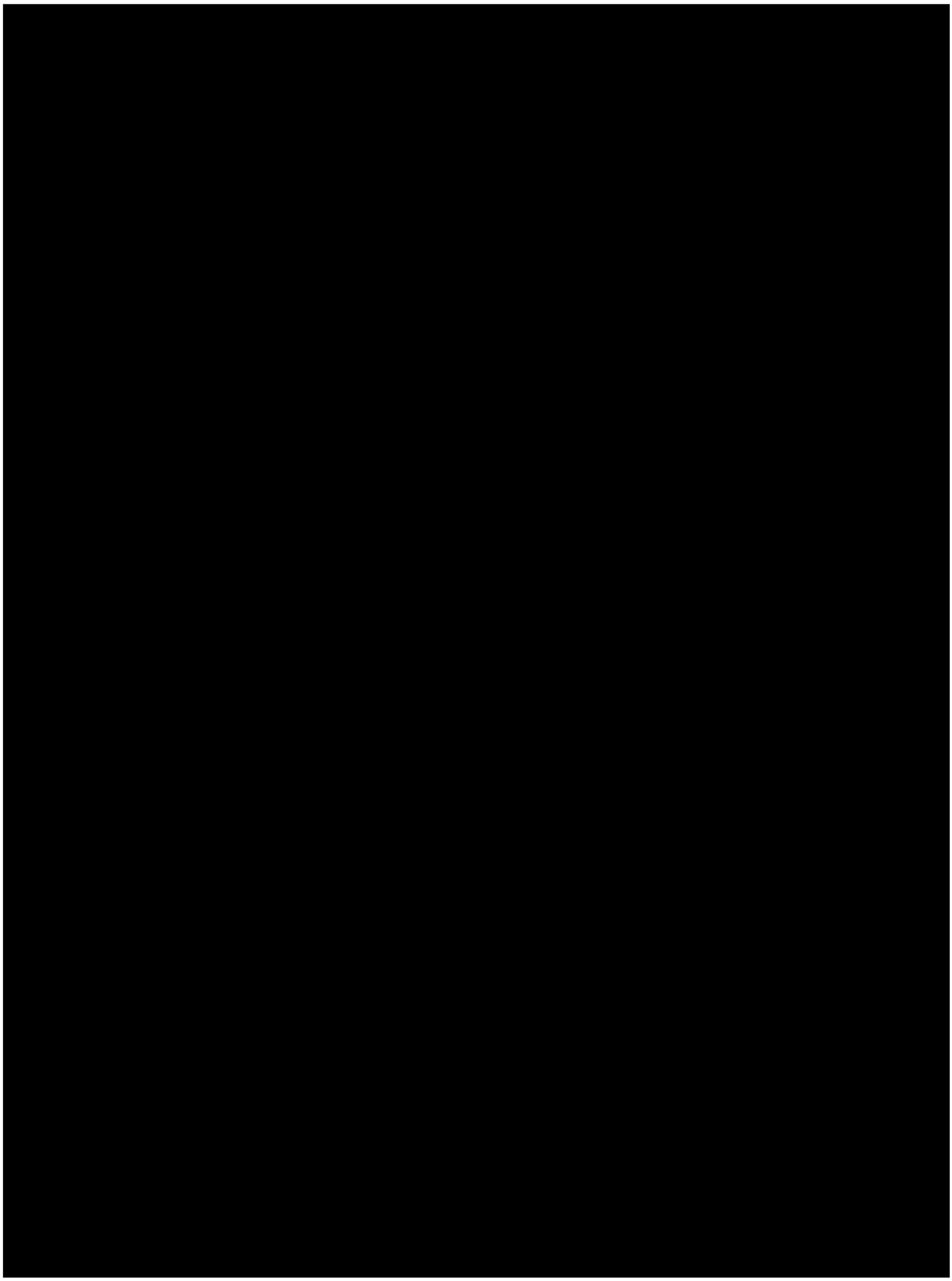


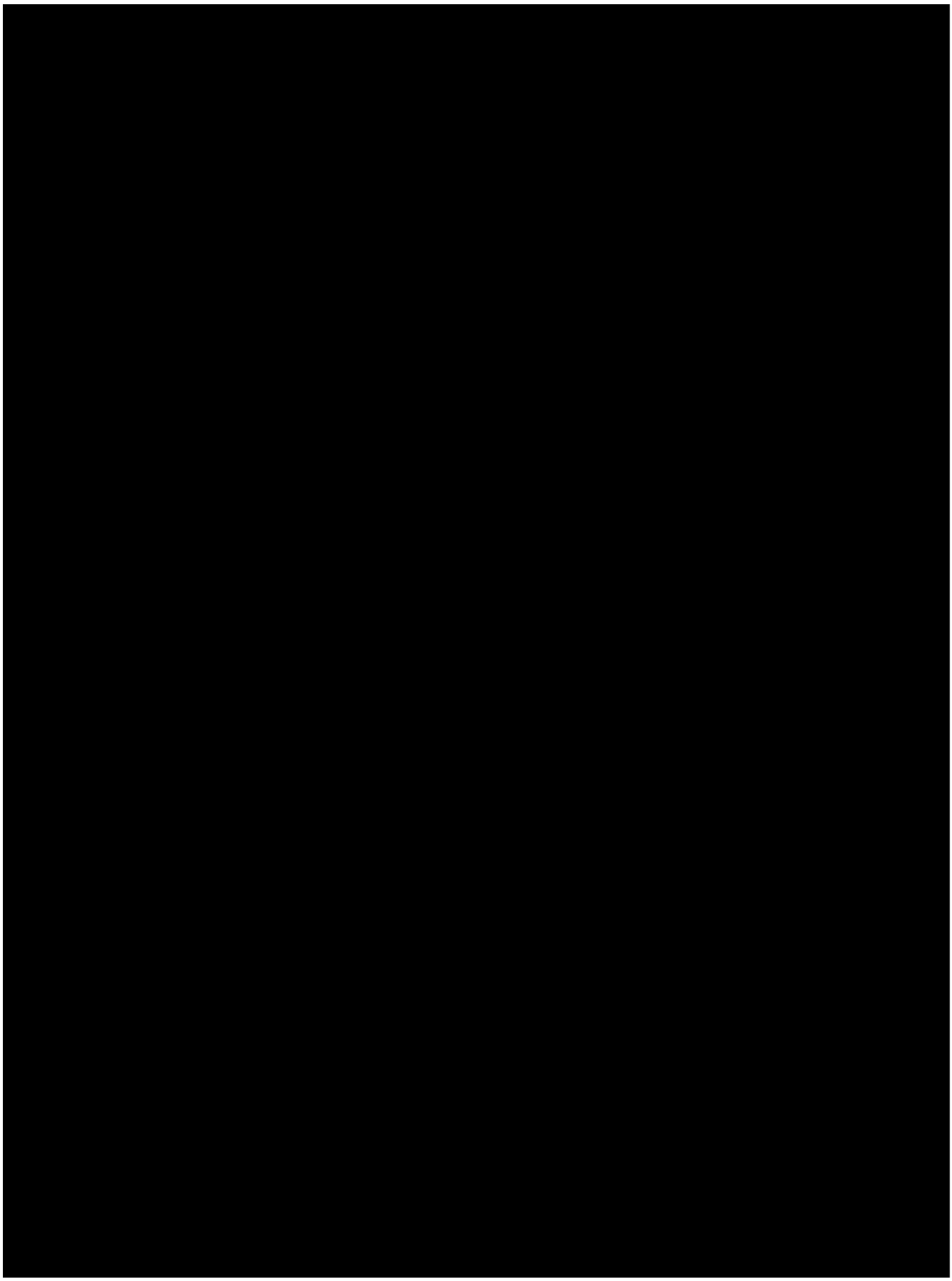


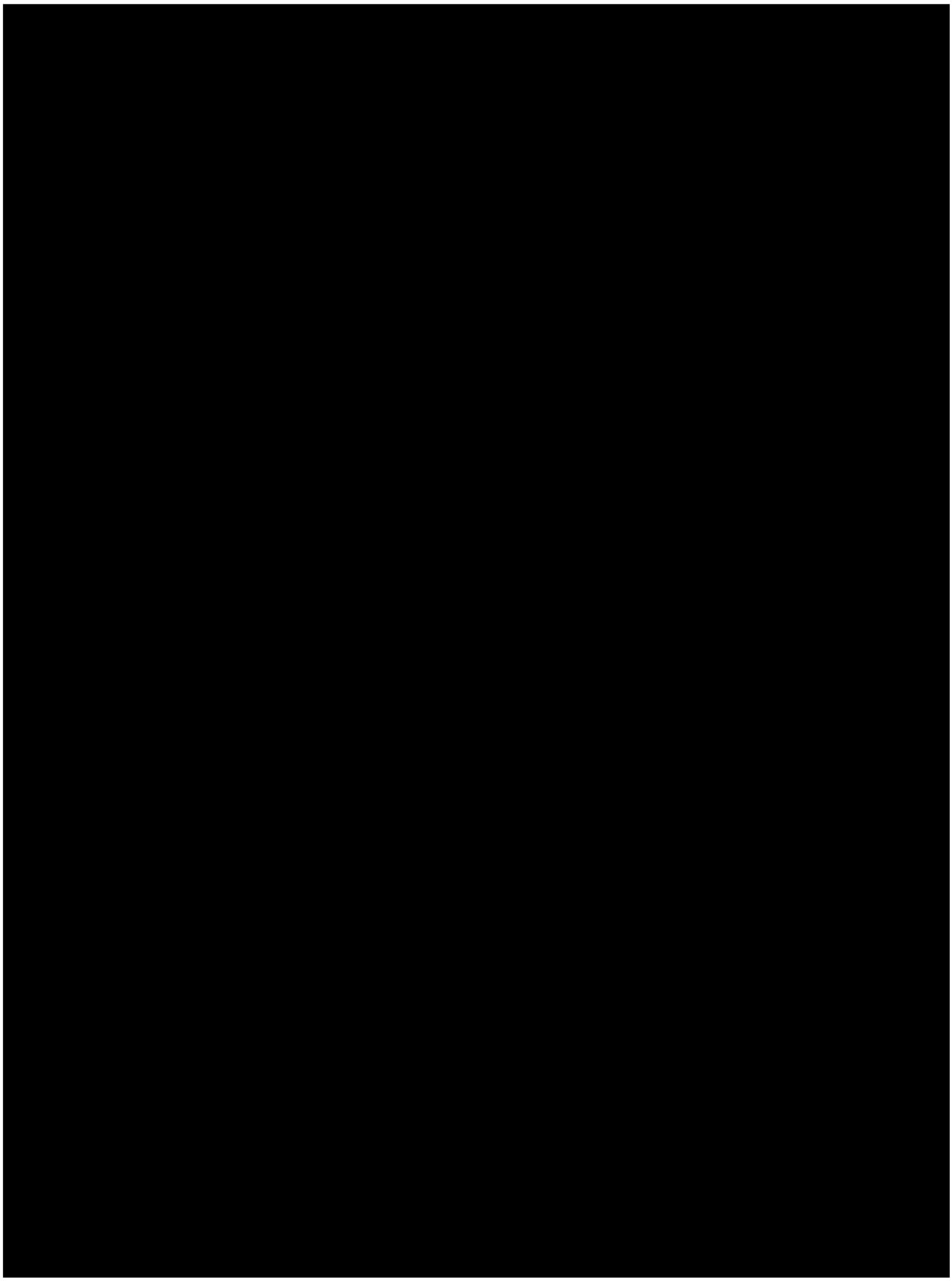


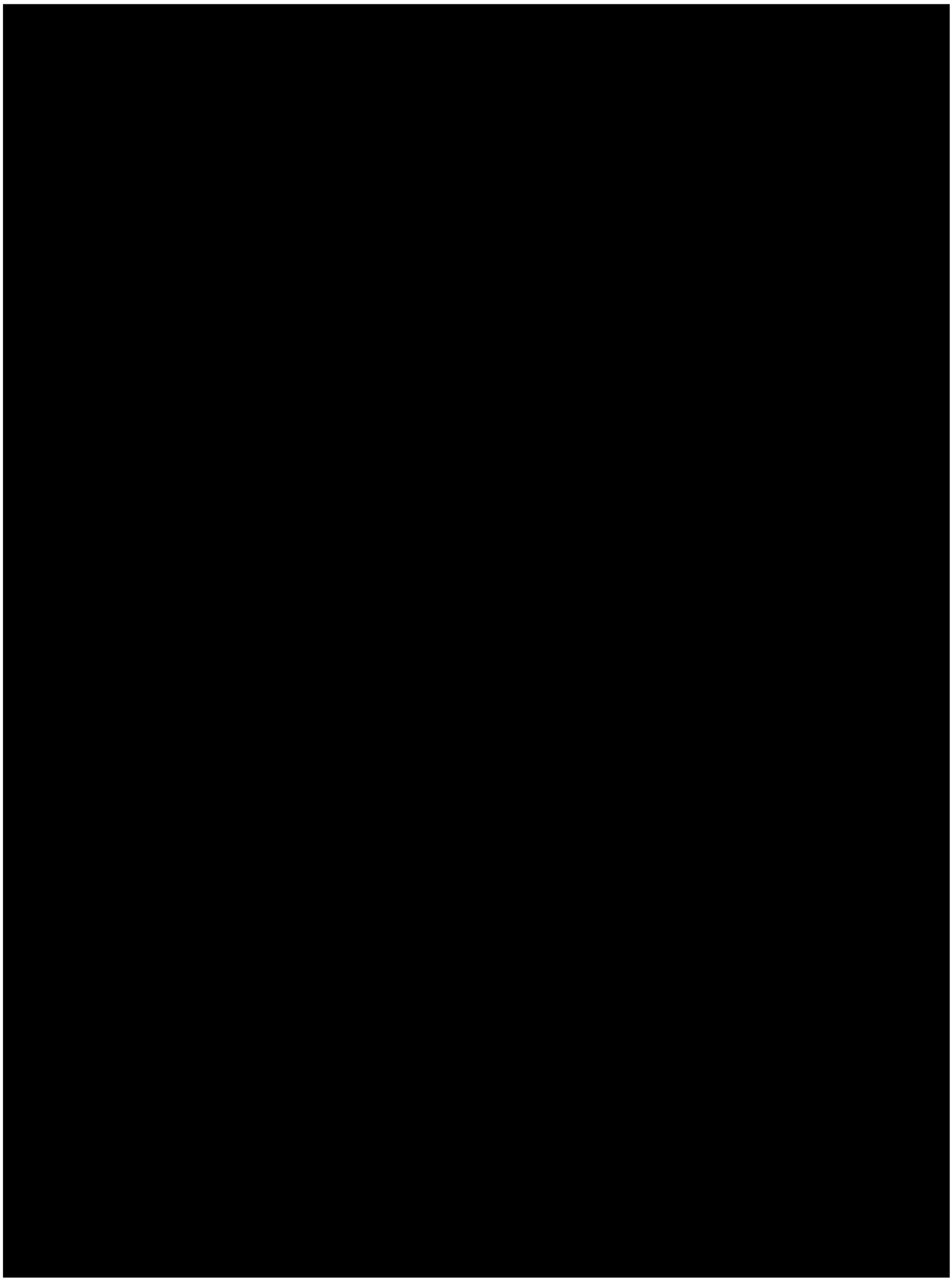


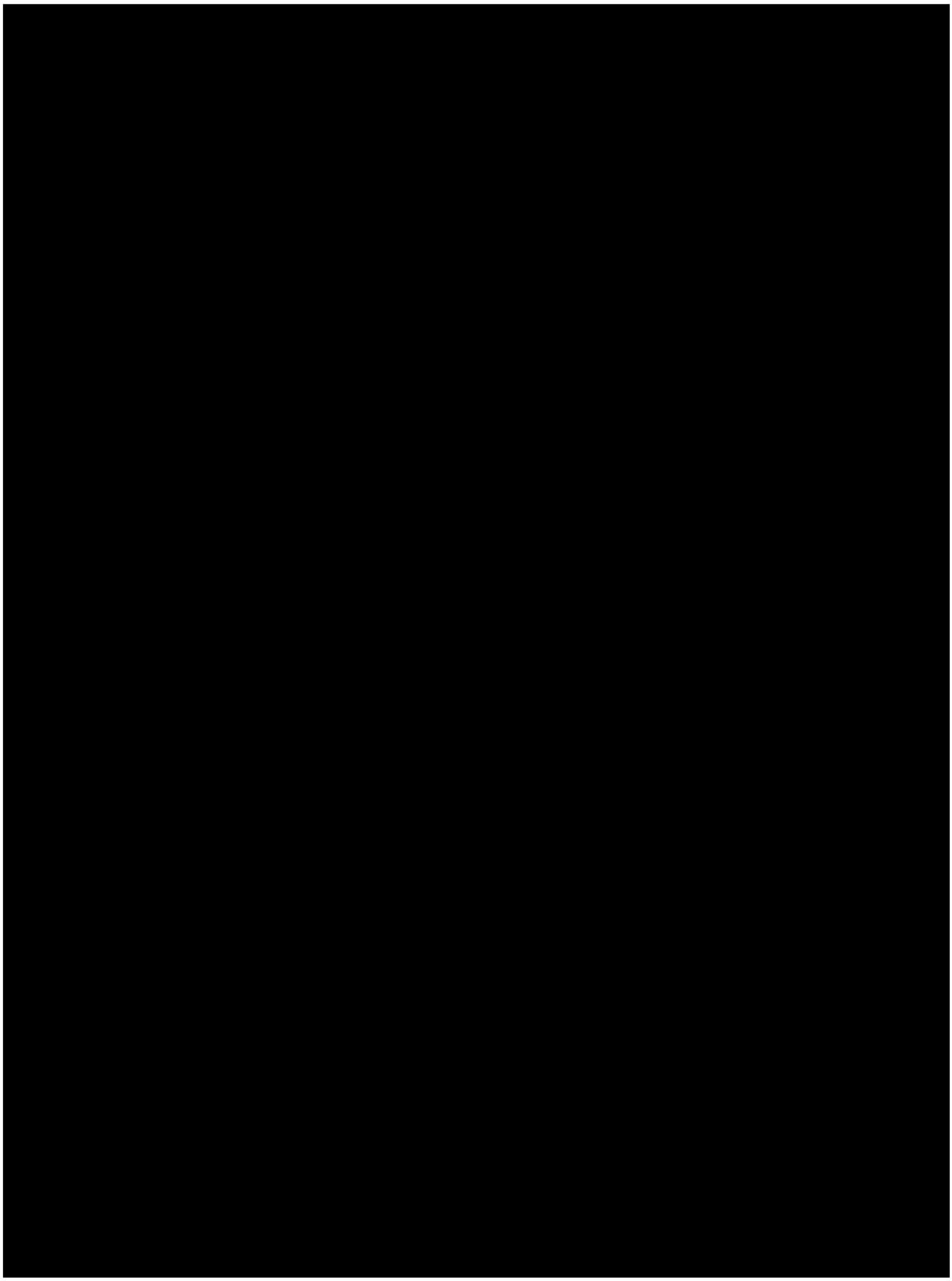


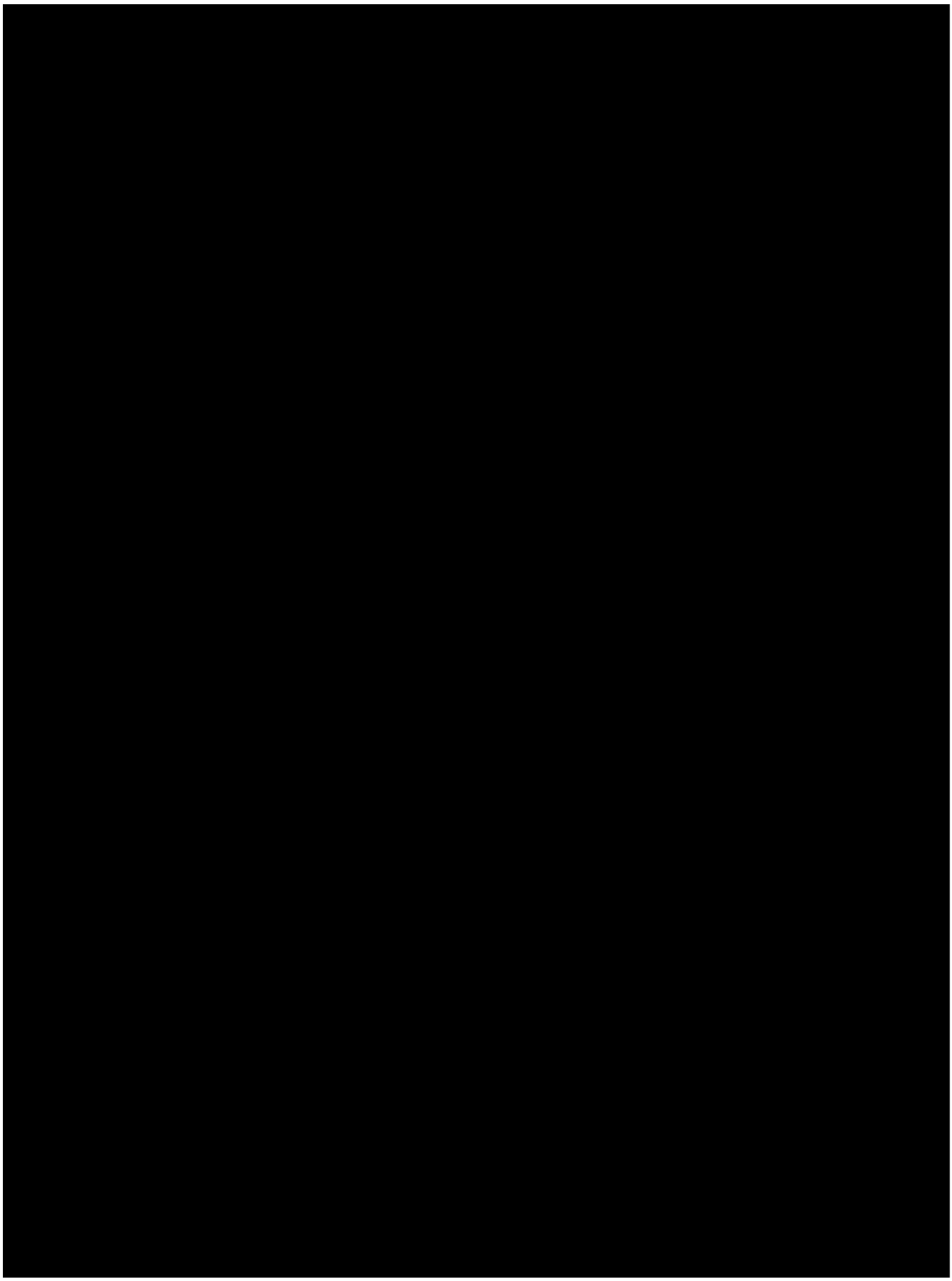


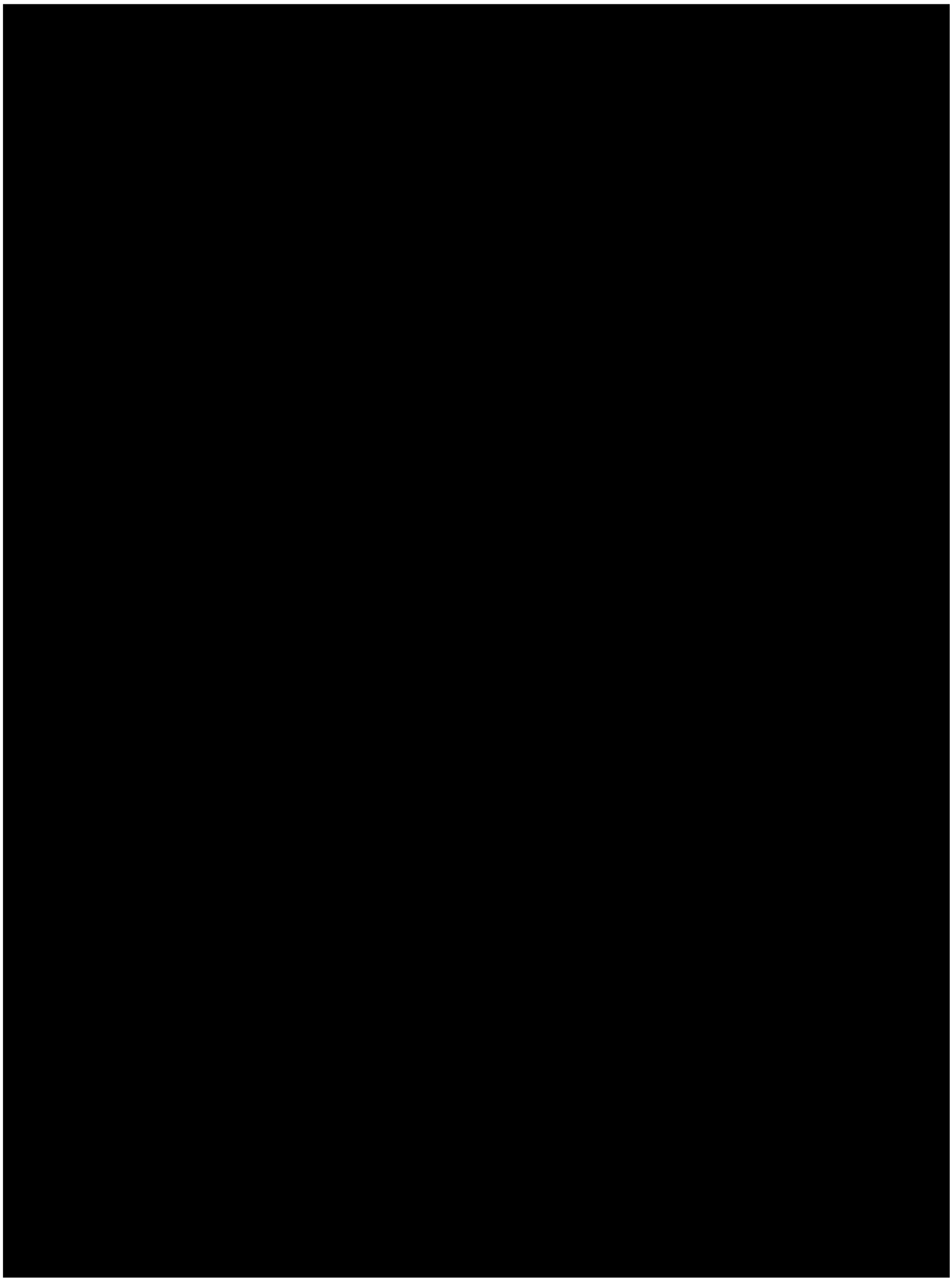


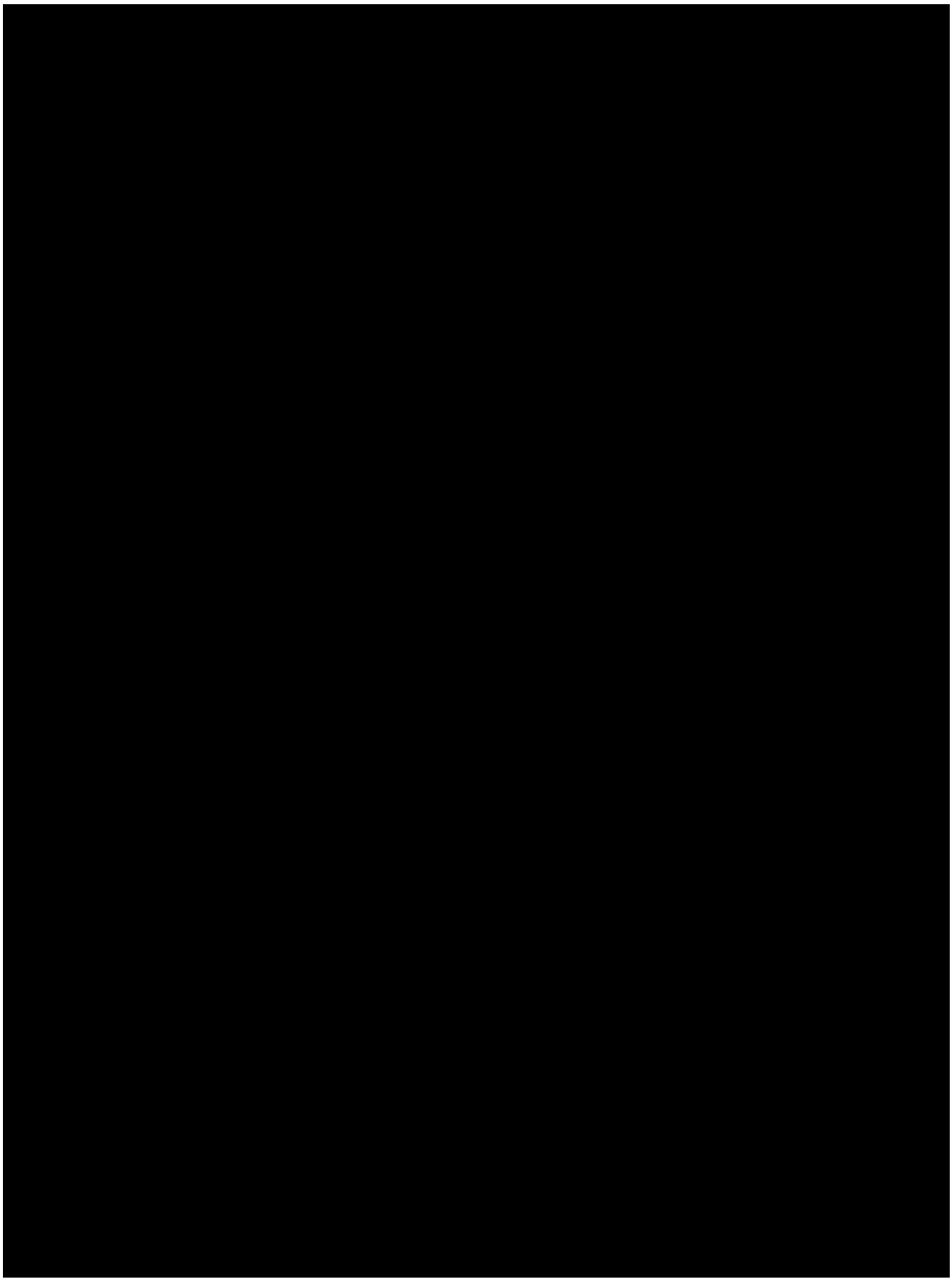


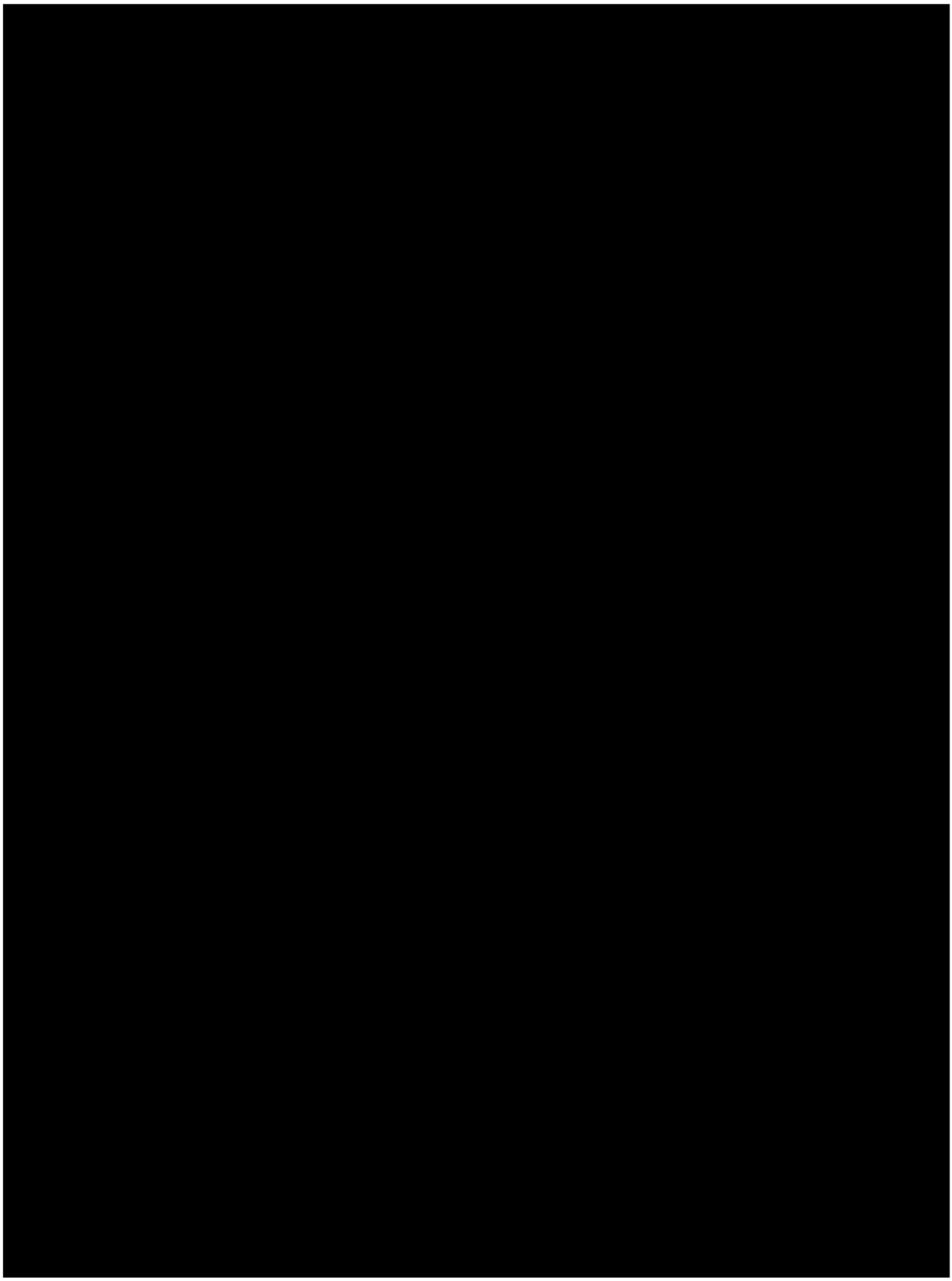


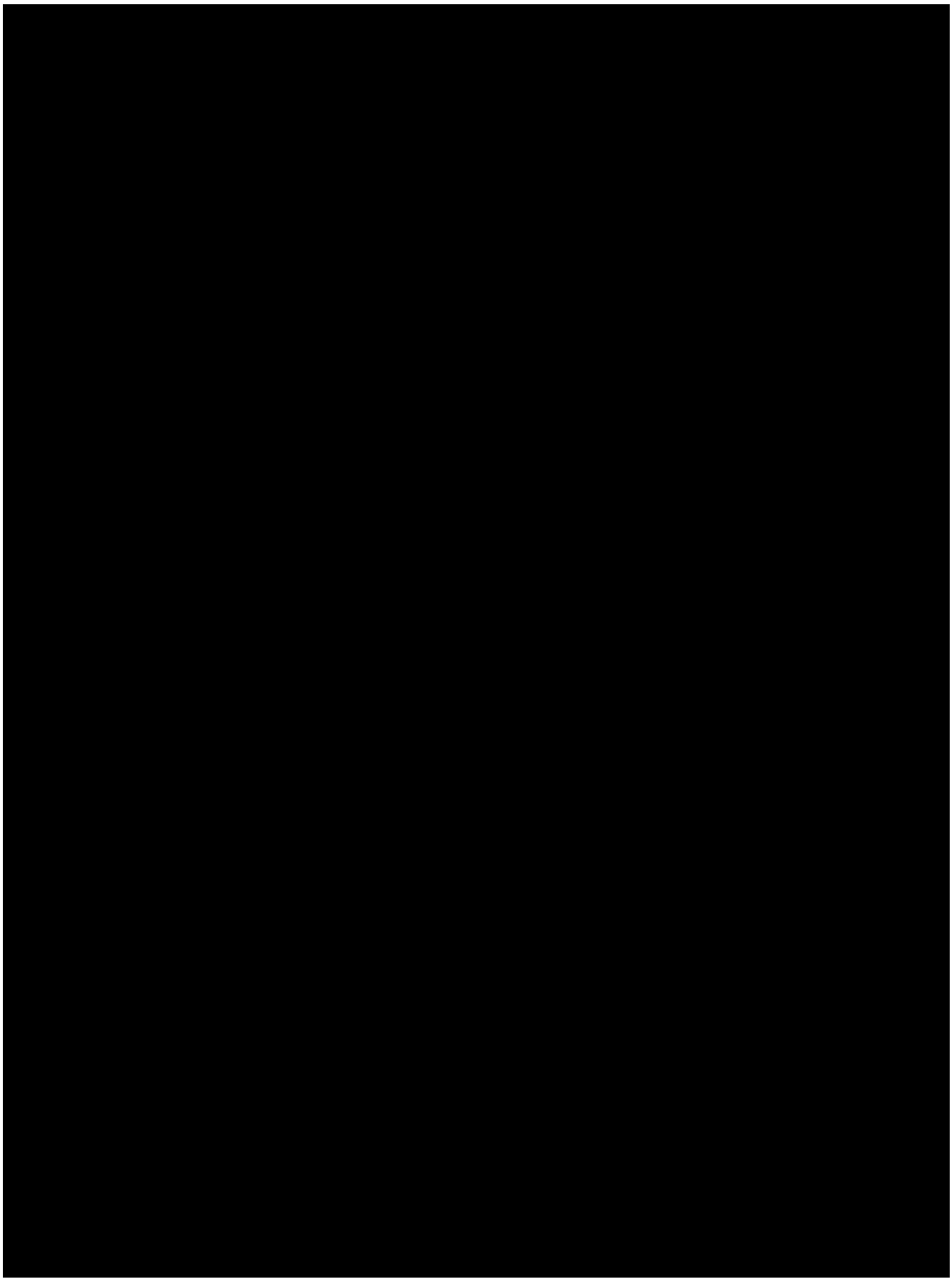


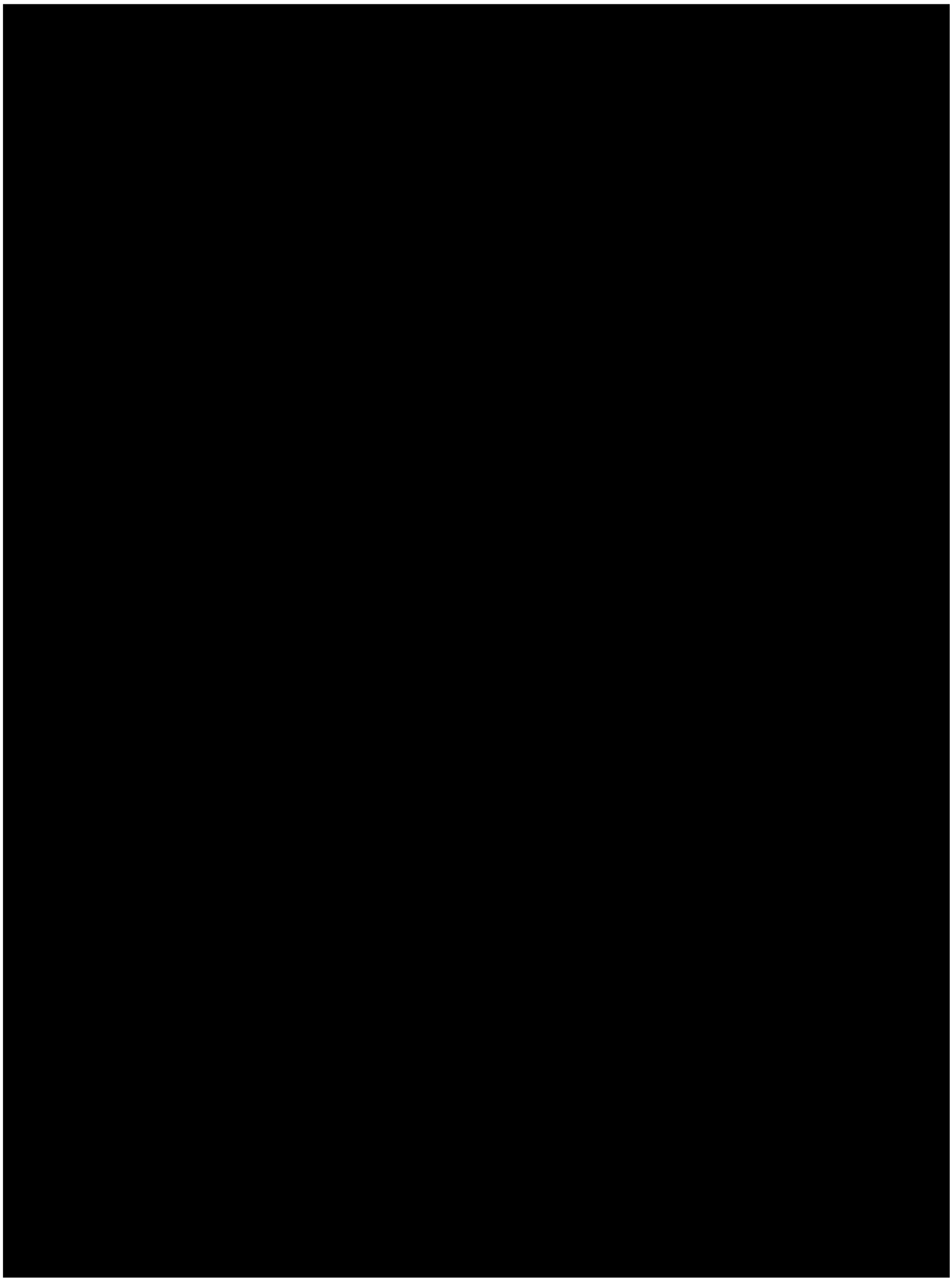


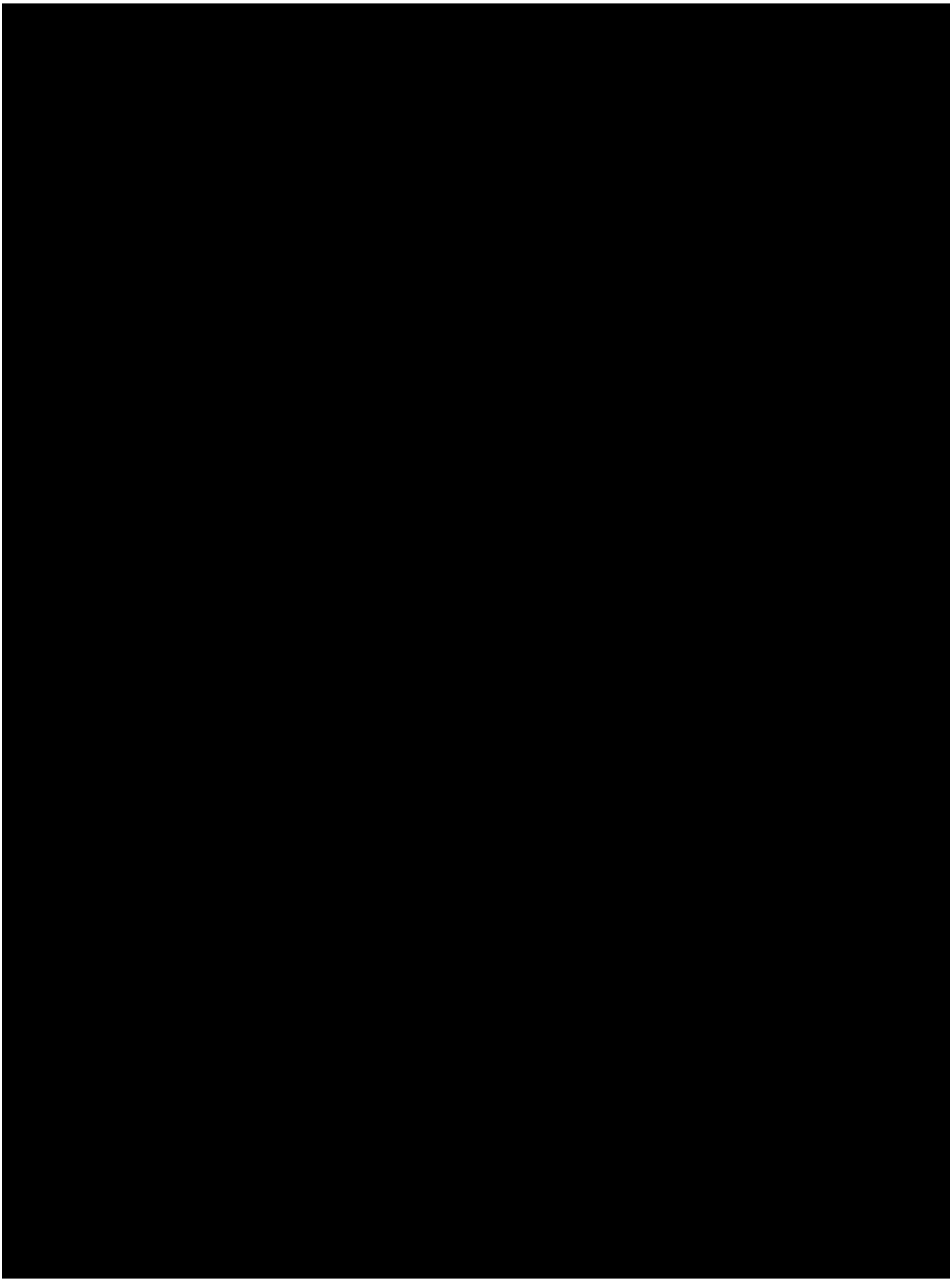








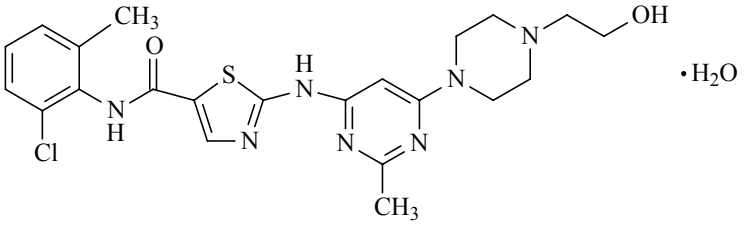




CTD 第 1 部

1.7　同種同効品一覧表

ブリストル・マイヤーズ株式会社

一般的名称	ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）	イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）
販売名	スプリセル®錠 20 mg、スプリセル®錠 5 0mg	
会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社	
承認年月日		
再審査期間	10 年	
規制区分	劇薬、指定医薬品､処方せん医薬品	
化学名	*N*-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-({6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl}amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide monohydrate	
化学構造式		
分子式	$C_{22}H_{26}ClN_7O_2S \cdot H_2O$	
剤型・含量	スプリセル錠 20 mg、スプリセル錠 50 mg はそれぞれ 1 錠中、ダザチニブ 20 mg、50 mg（ダサチニブ水和物として 20.7 mg、51.8 mg）を含有する。	
効能・効果	**１．イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病** **２．再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病** **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** 1. 慢性骨髄性白血病患者に本剤を使用する際には、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない患者を選択すること。 2. イマチニブに忍容性のない患者に本剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること（「慎重投与」の項参照）。	
添付文書作成年月	2008 年 11 月作成	

一般的名称	ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）	イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）
用法・用量	1．イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病 (1) 慢性期 通常、成人にはダサチニブとして 1 日 1 回 100 mg を経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。 (2) 移行期又は急性期 通常、成人にはダサチニブとして 1 回 70 mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 90 mg を 1 日 2 回まで増量できる。 2．再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 通常、成人にはダサチニブとして 1 回 70 mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 90 mg を 1 日 2 回まで増量できる。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1) 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。	[redacted]

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）</th><th>イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>(2) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。
1) 血液系の副作用と投与量調節の基準
<table>
<tr><th>疾患と病期</th><th>好中球数/
血小板数</th><th>投与量調節</th></tr>
<tr><td>慢性期慢性骨髄性白血病（CML）（初回用量1日1回100 mg ）</td><td>好中球数
<1,000/mm^3
又は
血小板数
<50,000/mm^3</td><td>①好中球数1,000/mm^{3}以上及び血小板数50,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。
②1日1回100 mgで治療を再開する。
③血小板数が25,000/mm^{3}を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて500/mm^{3}を下回った場合は、①へ戻り、2回目の発現時は1日1回80 mg で治療を再開し、3回目の発現時は投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>移行期CML、急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph＋ALL）（初回用量1回70 mg を1日2回）</td><td>注1) 好中球数
<500/mm^3
又は
血小板数
<10,000/mm^3</td><td>①血球減少が白血病に関連しているかを確認（骨髄穿刺又は生検）する。
②白血病に関連しない場合は、好中球数1,000/mm^{3}以上及び血小板数20,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。
③1回70 mgを1日2回で治療を再開する。
④再度発現した場合には、①へ戻り、2回目の発現時は1回50 mg を1日2回、3回目の発現時は1回40 mg を1日2回で治療を再開する。
⑤白血病に関連する場合は、1回90 mgを1日2回までの増量を考慮する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">注1：原則として、患者の全身状態に十分注意し、少なくとも投与開始（第1日）から第14日までは治療を継続した後の検査値</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）</th><th>イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>
2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準
<table>
<tr><th>疾患と病期</th><th>副作用の重症度</th><th>投与量調節</th></tr>
<tr><td>慢性期慢性骨髄性白血病（CML）
（初回用量1日1回100 mg）</td><td>グレード3又は4</td><td>①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。
②1日1回80 mgで治療を再開する。
③再び同じ副作用（グレード3又は4）が発現した場合には、原則として投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>移行期CML、急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph＋ALL）
（初回用量1回70 mgを1日2回）</td><td>グレード3又は4</td><td>①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。
②1回50 mgを1日2回で治療を再開する。
③再び同じ副作用（グレード3又は4）が発現した場合には、原則として投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">グレードはNCI-CTCに準じる。</td></tr>
</table>
(3) 移行期慢性骨髄性白血病、急性期慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病では、患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、【用法及び用量】に従って、1回90 mgまで増量することができる。
① 病状が進行した場合
② 少なくとも1ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合
</td><td></td></tr>
</table>

一般的名称	ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）	イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）
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。**	
禁忌	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	
原則禁忌	－	
使用上の注意	**１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) イマチニブに忍容性のない慢性骨髄性白血病患者［同様の副作用が起こるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。］ (2) 間質性肺疾患の既往歴のある患者［間質性肺疾患を増悪させるおそれがある。］ (3) 肝障害のある患者［本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。］ (4) 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（「重要な基本的注意」の項参照）。］ (5) 血小板機能を抑制する薬剤あるいは抗凝固剤を投与中の患者［出血傾向を増強するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。］ (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	

一般的名称	ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）	イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）
	２．重要な基本的注意 (1) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、イマチニブ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ので、前治療の副作用の内容を確認してから投与すること。 (2) **本剤投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。** 本剤投与により、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、血液検査は投与開始前と投与後の 2 ヵ月間は毎週、その後は 1 ヵ月毎に、また、患者の状態に応じて適宜行うこと。これらの血球減少は疾患の病期にも依存し、慢性期慢性骨髄性白血病に比べて移行期・急性期慢性骨髄性白血病やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の患者での頻度が高い。重篤な好中球減少又は血小板減少があらわれた場合には減量又は休薬すること（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。 (3) 血小板減少時に出血が生じることがあるので、定期的に血液検査と患者の観察を十分に行い、重篤な出血が生じた場合には減量又は休薬とともに適切な支持療法を行うこと。 (4) 体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等）があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部 X 線の検査を実施し、重篤な胸水は必要に応じ胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。 (5) QT 間隔延長が報告されているため、QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では適切な心電図モニタリングを行い、QT 間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）の補正を行うこと（「慎重投与」の項参照）。	[redacted]

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）</th><th>イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
３．相互作用
CYP3A4 を時間依存的に阻害し、CYP3A4 で主に代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性がある。
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A4 阻害剤
アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール等）
マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等）
HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル等）</td><td>本剤とケトコナゾールの併用により、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 4 倍及び 5 倍増加した。CYP3A4 阻害作用のない又は低い代替薬の使用が推奨される。CYP3A4 阻害作用の強い薬剤との併用が避けられない場合は、有害事象の発現に十分注意して観察を行い、本剤を減量して投与することを考慮すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A4 活性を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A4 誘導剤
デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>本剤の血中濃度が低下する可能性がある。リファンピシン 8 日間投与後に本剤を投与した場合、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 81％及び 82％低下した。CYP3A4 誘導作用の強い薬との併用は推奨されない。CYP3A4 誘導剤を処方する場合、誘導作用のない又は低い代替薬を考慮すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A4 を誘導し、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

一般的名称	ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）			イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）
使用上の注意	制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤と制酸剤の同時投与は避けること。 制酸剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも2時間前又は2時間後に投与すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。	[redacted]
	H_2受容体拮抗剤 ファモチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	H_2受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。本剤投与中は、これらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。	
	CYP3A4の基質となる薬剤 シンバスタチン シクロスポリン ピモジド キニジン タクロリムス エルゴタミン	CYP3A4の基質となる薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とシンバスタチンの併用により、シンバスタチンのCmax及びAUCはそれぞれ37%及び20%上昇した。本剤を治療係数が低いCYP3A4の基質となる薬剤と併用する場合には注意すること。	本剤のCYP3A4阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
	QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等	QT間隔延長作用を増強する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。	
	抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド ジソピラミド ソタロール等			

一般的名称	ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）	イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）
	４．副作用 **副作用の概要（承認時まで）** 国内の臨床試験において本剤（初回用量 50 mg*、70 mg 又は 90 mg*1 日 2 回、100 mg 1 日 1 回）の投与を受けた白血病の患者 77 例の成績を以下に示す（*:承認外用法用量）。投与期間は慢性期慢性骨髄性白血病に対しては 6 ヵ月、移行期･急性期慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対しては 3 ヵ月とした。ほぼ全例に副作用が認められたが、投与中止に至ったものは慢性期慢性骨髄性白血病の 1 例（2%）、移行期・急性期慢性骨髄性白血病の 1 例（9%）、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の 1 例（8%）であった。20%以上の患者にみられた副作用は、血小板数減少（73%）、好中球数減少（66%）、白血球数減少（61%）、リンパ球数減少（45%）、ALT（GPT）増加（45%）、AST（GOT）増加（43%）、LDH 増加（42%）、貧血（36%）、ヘモグロビン減少（36%）、赤血球数減少（35%）、発疹（34%）、ヘマトクリット減少（32%）、頭痛（32%）、CPK 増加（32%）、下痢（30%）、発熱（26%）、浮腫（25%）、胸水（25%）、γ-GTP 増加（25%）、血中リン減少（23%）、倦怠感（22%）、血中アルブミン減少（22%）、ALP 増加（21%）であった。	[redacted]

一般的名称	ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）	イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）
使用上の注意		[redacted]

一般的名称	ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）	イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）
使用上の注意	（1）**重大な副作用** **1)骨髄抑制**：汎血球減少（1.1%[注1)]）、白血球減少（61.0%）、好中球減少（66.2%）、血小板減少（72.7%）、貧血（36.4%）があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。 **2)出血（脳出血・硬膜下出血、消化管出血）**：脳出血・硬膜下出血（0.9%[注1)]）、消化管出血（3.9%）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など観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **3)体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等）**：胸水（24.7%）、肺水腫（1.3%）、心嚢液貯留（2.6%）、腹水（1.3%）、全身性浮腫（3.3%注1)）等があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部 X 線の検査を実施すること。重篤な胸水は、必要に応じて胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。 **4)感染症**：肺炎（5.2%）、敗血症（1.3%）等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **5)間質性肺疾患**：間質性肺疾患（2.6%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 **6)腫瘍崩壊症候群**：腫瘍崩壊症候群（3.9%）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など、患者の状態を十分に観察すること。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、高尿酸血症治療剤等の投与、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。 **7)心電図 QT 延長**：心電図 QT 延長（7.8%）があらわれることがあるので、適切な心電図モニタリングを行い、QT 間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）の補正を行うこと。 **8)心不全**：心不全（2.6%）があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **9)急性腎不全**：急性腎不全（1.3%）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、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注 1）：海外臨床試験における副作用発現頻度	[redacted]

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）</th><th>イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明注2)</th></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td>感染、鼻咽頭炎、気管支炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、毛包炎、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、眼感染、インフルエンザ、膣カンジダ症</td><td>感染性小腸結腸炎</td></tr>
<tr><td>良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）</td><td></td><td>腫瘍熱</td><td></td></tr>
</table>

</td><td></td></tr>
</table>

一般的名称	ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）	イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）

使用上の注意

血液及びリンパ系障害	リンパ球数減少、CD4 リンパ球数減少、網状赤血球数減少	発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、CD4 リンパ球数増加、プロトロンビン時間延長、網状赤血球数増加、APTT 延長、白血球数増加、好中球数増加、血小板数増加、リンパ球数増加、好酸球数増加、INR 増加、単球数減少、プロトロンビン時間短縮	赤芽球癆
免疫系障害		移植片対宿主病、過敏症	結節性紅斑
代謝及び栄養障害	食欲不振、血中尿酸増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、電解質異常（リン、カリウム、カルシウム注3)、マグネシウム、ナトリウム、クロール)	甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、BNP 増加、CRP 増加、脱水、総蛋白増加	
精神障害		不眠症、抑うつ気分	不安、感情不安定、錯乱状態、リビド一減退
神経系障害	頭痛	味覚異常、浮動性めまい、意識消失、傾眠、肋間神経痛、感覚鈍麻、振戦、手根管症候群	失神、健忘、痙攣、脳血管発作、一過性脳虚血発作

一般的名称	ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）				イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）
使用上の注意	眼障害		霧視、角膜炎、眼球乾燥、結膜充血、羞明、アレルギー性結膜炎		[redacted]
	耳及び迷路障害		耳不快感	耳鳴、回転性めまい	
	心臓障害		心拡大、動悸、頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症、洞性徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、左室肥大、不整脈、第一度房室ブロック	心機能障害、狭心症、心膜炎、心室性不整脈、心室性頻脈、心筋梗塞、心筋炎、急性冠動脈症候群、肺性心	
	血管障害	出血（肺出血、歯肉出血、結膜出血、鼻出血、皮下出血、点状出血、カテーテル留置部位出血）	低血圧、高血圧、ほてり	血栓性静脈炎、網状皮斑	
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	呼吸困難、低酸素症、発声障害、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、咽頭紅斑、咽喉頭不快感、湿性咳嗽、鼻漏、痰貯留、鼻炎	肺浸潤、肺臓炎、肺高血圧症、喘息、気管支痙攣、急性呼吸窮迫症候群	

一般的名称	ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）				イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）
使用上の注意	胃腸障害	下痢、便秘、悪心、嘔吐、口内炎	腹痛、腹部膨満、口唇炎、歯肉炎、胃不快感、異常便、変色便、胃炎、痔核、口唇水疱、心窩部不快感、口内乾燥、歯肉腫脹、口唇乾燥、口の感覚鈍麻	粘膜炎、消化不良、大腸炎、嚥下障害、裂肛、上部消化管潰瘍、食道炎、膵炎	[redacted]
	肝胆道系障害	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇	胆嚢炎、ビリルビン上昇	胆汁うっ滞、肝炎	
	皮膚及び皮下組織障害	発疹	紅斑、ざ瘡、脱毛症、湿疹、そう痒症、紫斑、皮膚乾燥、多汗症、爪の障害、丘疹、皮膚剥脱、皮膚肥厚、全身性そう痒症、蕁麻疹	皮膚潰瘍、水疱形成、色素沈着障害、光線過敏性反応、急性熱性好中球性皮膚症、脂肪織炎、手足症候群	
	筋骨格系及び結合組織障害	筋痛、CK(CPK)上昇	関節痛、四肢痛、背部痛、筋力低下、筋骨格硬直、側腹部痛、関節腫脹、骨関節炎、滑液嚢腫、腱痛、CK(CPK)減少、筋痙縮、頸部痛	筋骨格痛、筋肉の炎症、横紋筋融解、腱炎	
	腎及び尿路障害		血尿、蛋白尿、夜間頻尿、クレアチニン上昇、血中尿素増加、頻尿		

一般的名称	ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）	イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）

生殖系及び乳房障害		乳房痛、女性化乳房、月経困難症	不規則月経
全身障害及び投与局所様態	発熱、表在性浮腫（浮腫、眼瞼浮腫、咽頭浮腫、顔面腫脹、末梢性浮腫、顔面浮腫、腫脹、口腔浮腫）、倦怠感	胸痛、悪寒、疲労、熱感、疼痛、胸部不快感、口渇	無力症、温度変化不耐症
臨床検査	体重増加	体重減少、尿沈渣異常、潜血、血中アミラーゼ増加、尿中ウロビリン陽性、尿中ブドウ糖陽性	
その他			挫傷

注 2）：海外で認められている副作用のため頻度不明
注 3）：グレード 3 又は 4 の低カルシウム血症があらわれた場合には、経口のカルシウム剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

使用上の注意

５．高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。なお、海外臨床試験において、65 歳未満の患者と比較し、65 歳以上の患者で体液貯留の発現頻度が高かった。

６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験において、ヒトでの臨床用量で得られる血漿中濃度以下で、ラットで胚致死作用及び胎児毒性、ウサギで胎児毒性が報告されている。従って、本剤を妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがある。]
(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。]

７．小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

一般的名称	ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）	イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）
使用上の注意	８．過量投与 臨床試験の本剤の過量投与の経験は限られている。海外の臨床試験において、1 日 280 mg を 1 週間服用した過量投与例が報告されており、重度の骨髄抑制がみられた。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、必要な対症療法を実施すること。 **９．適用上の注意** (1) **服用時**：本剤は、かまずにそのまま服用するように注意すること。 (2) **薬剤交付時**：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報告されている。］ **１０．その他の注意** (1) サルの 9 ヵ月間投与試験では腎臓の変化として、自然発症病変である腎臓の鉱質沈着の出現頻度及び程度の上昇がみられた。	[redacted]

CTD 第 1 部

1.8　添付文書（案）

ブリストル・マイヤーズ株式会社

1. 添付文書（案）

2008 年 11 月作成（案）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
使用期限：3 年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）

承認番号	
薬価収載	年　月
販売開始	年　月
国際誕生	2006 年 6 月

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
注意－医師等の処方せんにより
使用すること

抗悪性腫瘍剤　チロシンキナーゼインヒビター

スプリセル®錠20mg
スプリセル®錠50mg

SPRYCEL® TABLETS
（ダサチニブ錠）

【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。

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組　成

スプリセル錠 20 mg、スプリセル錠 50 mg はそれぞれ 1 錠中、ダサチニブ 20 mg、50 mg（ダサチニブ水和物として 20.7 mg、51.8 mg）を含有する。
なお、添加剤として、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール 400 を含有する。

2. 製剤の性状

製　剤	性　状	識別コード	外　観	直径 長径・短径	厚さ	重さ
スプリセル錠 20 mg	白色～微黄白色の円形のフィルムコート錠	BMS 527		直径 5.6mm	3.3 mm	83.2 mg
スプリセル錠 50 mg	白色～微黄白色の楕円形のフィルムコート錠	BMS 528		長径 10.9 mm 短径 5.8 mm	3.6 mm	207.0 mg

【効能又は効果】

1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病
2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 慢性骨髄性白血病患者に本剤を使用する際には、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない患者を選択すること。
2. イマチニブに忍容性のない患者に本剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること（「慎重投与」の項参照）。

【用法及び用量】

1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病

(1)　慢性期
通常、成人にはダサチニブとして 1 日 1 回 100 mg を経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

(2)　移行期又は急性期
通常、成人にはダサチニブとして 1 回 70 mg を 1 日 2 回経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 90 mg を 1 日 2 回まで増量できる。

2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
通常、成人にはダサチニブとして 1 回 70 mg を 1 日 2 回経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 90 mg を 1 日 2 回まで増量できる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 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。
(2) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

1) 血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	好中球数/血小板数	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病（CML） (初回用量 1 日 1 回 100 mg)	好中球数 <1,000/mm^3 又は 血小板数 <50,000/mm^3	① 好中球数 1,000/mm3 以上及び血小板数 50,000/mm3 以上に回復するまで休薬する。 ② 1 日 1 回 100 mg で治療を再開する。 ③ 血小板数が 25,000/mm3 を下回るか、再び好中球数が 7 日間を超えて 500/mm3 を下回った場合は、①へ戻り、2 回目の発現時は 1 日 1 回 80 mg で治療を再開し、3 回目の発現時は投与を中止する。
移行期 CML、急性期 CML 又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph＋ALL） （初回用量 1 回 70 mg を 1 日 2 回）	注 1) 好中球数 <500/mm^3 又は 血小板数 <10,000/mm^3	① 血球減少が白血病に関連しているかを確認（骨髄穿刺又は生検）する。 ② 白血病に関連しない場合は、好中球数 1,000/mm3 以上及び血小板数 20,000/mm3 以上に回復するまで休薬する。 ③ 1 回 70 mg を 1 日 2 回で治療を再開する。 ④ 再度発現した場合には、①へ戻り、2 回目の発現時は 1 回 50 mg を 1 日 2 回、3 回目の発現時は 1 回 40 mg を 1 日 2 回で治療を再開する。 ⑤ 白血病に関連する場合は、1 回 90 mg を 1 日 2 回までの増量を考慮する。
注 1：原則として、患者の全身状態に十分注意し、少なくとも投与開始（第 1 日）から第 14 日までは治療を継続した後の検査値		

2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	副作用の重症度	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病（CML） (初回用量 1 日 1 回 100 mg)	グレード 3 又は 4	① グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ② 1 日 1 回 80 mg で治療を再開する。 ③ 再び同じ副作用（グレード 3 又は 4）が発現した場合には、原則として投与を中止する。
移行期 CML、急性期 CML 又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph＋ALL） （初回用量 1 回 70 mg を 1 日 2 回）	グレード 3 又は 4	① グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ② 1 回 50 mg を 1 日 2 回で治療を再開する。 ③ 再び同じ副作用（グレード 3 又は 4）が発現した場合には、原則として投与を中止する。
グレードは NCI-CTC に準じる。		

(3) 移行期慢性骨髄性白血病、急性期慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病では、患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、【用法及び用量】に従って、1 回 90 mg まで増量することができる。
①　病状が進行した場合
②　少なくとも 1 ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) イマチニブに忍容性のない慢性骨髄性白血病患者［同様の副作用が起こるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。］
(2) 間質性肺疾患の既往歴のある患者［間質性肺疾患を増悪させるおそれがある。］
(3) 肝障害のある患者［本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある（「薬物動態」

の項参照)。]
(4) 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（「重要な基本的注意」の項参照)。]
(5) 血小板機能を抑制する薬剤あるいは抗凝固剤を投与中の患者［出血傾向を増強するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照)。]
(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）重要な基本的注意

2．重要な基本的注意

(1) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、イマチニブ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ので、前治療の副作用の内容を確認してから投与すること。
(2) **本剤投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。**
本剤投与により、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、血液検査は投与開始前と投与後の 2 ヵ月間は毎週、その後は 1 ヵ月毎に、また、患者の状態に応じて適宜行うこと。
これらの血球減少は疾患の病期にも依存し、慢性期慢性骨髄性白血病に比べて移行期・急性期慢性骨髄性白血病やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の患者での頻度が高い。重篤な好中球減少又は血小板減少があらわれた場合には減量又は休薬すること（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)。本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
(3) 血小板減少時に出血が生じることがあるので、定期的に血液検査と患者の観察を十分に行い、重篤な出血が生じた場合には減量又は休薬とともに適切な支持療法を行うこと。
(4) 体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等）があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部 X 線の検査を実施し、重篤な胸水は必要に応じ胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。
(5) QT 間隔延長が報告されているため、QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では適切な心電図モニタリングを行い、QT 間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）の補正を行うこと（「慎重投与」の項参照)。

3．相互作用

CYP3A4 を時間依存的に阻害し、CYP3A4 で主に代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性がある。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール等） マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等） HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル等）	本剤とケトコナゾールの併用により、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 4 倍及び5倍増加した。CYP3A4 阻害作用のない又は低い代替薬の使用が推奨される。CYP3A4 阻害作用の強い薬剤との併用が避けられない場合は、有害事象の発現に十分注意して観察を行い、本剤を減量して投与することを考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A4 活性を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。リファンピシン 8 日間投与後に本剤を投与した場合、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 81%及び 82%低下した。CYP3A4 誘導作用の強い薬との併用は推奨されない。CYP3A4 誘導剤を処方する場合、誘導作用のない又は低い代替薬を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A4 を誘導し、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤と制酸剤の同時投与は避けること。 制酸剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも 2 時間前又は 2 時間後に投与すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。
H_2 受容体拮抗剤 ファモチジン等	H_2 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。本剤投与中は、これらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。	性がある。
CYP3A4 の基質となる薬剤 シンバスタチン シクロスポリン ピモジド キニジン タクロリムス エルゴタミン	CYP3A4 の基質となる薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とシンバスタチンの併用により、シンバスタチンの Cmax 及び AUC はそれぞれ 37%及び 20%上昇した。本剤を治療係数が低い CYP3A4 の基質となる薬剤と併用する場合には注意すること。	本剤の CYP3A4 阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等 抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド ジソピラミド ソタロール等	QT 間隔延長作用を増強する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

4．副作用

副作用の概要（承認時まで）

国内の臨床試験において本剤（初回用量 50 mg*、70 mg 又は 90 mg*1 日 2 回、100 mg 1 日 1 回）の投与を受けた白血病の患者 77 例の成績を以下に示す（*:承認外用法用量)。投与期間は慢性期慢性骨髄性白血病に対しては 6 ヵ月、移行期・急性期慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対しては 3 ヵ月とした。ほぼ全例に副作用が認められたが、投与中止に至ったものは慢性期慢性骨髄性白血病の 1 例 (2%)、移行期・急性期慢性骨髄性白血病の 1 例 (9%)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の 1 例（8%）であった。20%以上の患者にみられた副作用は、血小板数減少（73%)、好中球数減少（66%)、白血球数減少（61%)、リンパ球数減少（45%)、ALT（GPT）増加（45%)、AST（GOT）増加（43%)、LDH 増加（42%)、貧血（36%)、ヘモグロビン減少（36%)、赤血球数減少（35%)、発疹（34%)、ヘマトクリット減少（32%)、頭痛（32%)、CPK 増加（32%)、下痢（30%)、発熱（26%)、浮腫（25%)、胸水（25%)、γ-GTP 増加（25%)、血中リン減少（23%)、倦怠感（22%)、血中アルブミン減少（22%)、ALP 増加（21%）であった。

(1) **重大な副作用**

1) **骨髄抑制**：汎血球減少（1.1%[注 1)])、白血球減少（61.0%)、好中球減少（66.2%)、血小板減少（72.7%)、貧血（36.4%）があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。
2) **出血（脳出血・硬膜下出血、消化管出血）**：脳出血・硬膜下出血（0.9%[注 1)])、消化管出血（3.9%）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など観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3) **体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等）**：胸水（24.7%)、肺水腫（1.3%)、心嚢液貯留（2.6%)、腹水（1.3%)、全身性浮腫（3.3%[注 1)]）等があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部 X 線の検査を実施すること。重篤な胸水は、必要に応じて胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。
4) **感染症**：肺炎（5.2%)、敗血症（1.3%）等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
5) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患（2.6%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
6) **腫瘍崩壊症候群**：腫瘍崩壊症候群（3.9%）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など、患者の状態を十分に観察すること。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、高尿酸血症治療剤等の投与、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。

7) **心電図 QT 延長**：心電図 QT 延長（7.8%）があらわれることがあるので、適切な心電図モニタリングを行い、QT 間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）の補正を行うこと。

8) **心不全**：心不全（2.6%）があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) **急性腎不全**：急性腎不全（1.3%）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、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 1）：海外臨床試験における副作用発現頻度

(2) **その他の副作用**

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	10%以上	10%未満	頻度不明[注 2)]
感染症及び寄生虫症		感染、鼻咽頭炎、気管支炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、毛包炎、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、眼感染、インフルエンザ、膣カンジダ症	感染性小腸結腸炎
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		腫瘍熱	
血液及びリンパ系障害	リンパ球数減少、CD4 リンパ球数減少、網状赤血球数減少	発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、CD4 リンパ球数増加、プロトロンビン時間延長、網状赤血球数増加、APTT 延長、白血球数増加、好中球数増加、血小板数増加、リンパ球数増加、好酸球数増加、INR 増加、単球数減少、プロトロンビン時間短縮	赤芽球癆
免疫系障害		移植片対宿主病、過敏症	結節性紅斑
代謝及び栄養障害	食欲不振、血中尿酸増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、電解質異常（リン、カリウム、カルシウム[注 3)]、マグネシウム、ナトリウム、クロール）	甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、BNP 増加、CRP 増加、脱水、総蛋白増加	
精神障害		不眠症、抑うつ気分	不安、感情不安定、錯乱状態、リビドー減退
神経系障害	頭痛	味覚異常、浮動性めまい、意識消失、傾眠、肋間神経痛、感覚鈍麻、振戦、手根管症候群	失神、健忘、痙攣、脳血管発作、一過性脳虚血発作
眼障害		霧視、角膜炎、眼球乾燥、結膜充血、羞明、アレルギー性結膜炎	
耳及び迷路障害		耳不快感	耳鳴、回転性めまい
心臓障害		心拡大、動悸、頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症、洞性徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、左室肥大、不整脈、第一度房室ブロック	心機能障害、狭心症、心膜炎、心室性不整脈、心室性頻脈、心筋梗塞、心筋炎、急性冠動脈症候群、肺性心
血管障害	出血（肺出血、歯肉出血、結膜出血、鼻出血、皮下出血、点状出血、カテーテル留置部位出血）	低血圧、高血圧、ほてり	血栓性静脈炎、網状皮斑
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	呼吸困難、低酸素症、発声障害、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、咽頭紅斑、咽喉頭不快感、湿性咳嗽、鼻漏、痰貯留、鼻炎	肺浸潤、肺臓炎、肺高血圧症、喘息、気管支痙攣、急性呼吸窮迫症候群
胃腸障害	下痢、便秘、悪心、嘔吐、口内炎	腹痛、腹部膨満、口唇炎、歯肉炎、胃不快感、異常便、変色便、胃炎、痔核、口唇水疱、心窩部不快感、口内乾燥、歯肉腫脹、口唇乾燥、口のしびれ感	粘膜炎、消化不良、大腸炎、嚥下障害、裂肛、上部消化管潰瘍、食道炎、膵炎
肝胆道系障害	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇	胆嚢炎、ビリルビン上昇	胆汁うっ滞、肝炎
皮膚及び皮下組織障害	発疹	紅斑、ざ瘡、脱毛症、湿疹、そう痒症、紫斑、皮膚乾燥、多汗症、爪の障害、丘疹、皮膚剥脱、皮膚肥厚、全身性そう痒症、蕁麻疹	皮膚潰瘍、水疱形成、色素沈着障害、光線過敏性反応、急性熱性好中球性皮膚症、脂肪織炎、手足症候群
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛、CK（CPK）上昇	関節痛、四肢痛、背部痛、筋力低下、筋骨格硬直、側腹部痛、関節腫脹、骨関節炎、滑液嚢腫、腱痛、CK（CPK）減少、筋痙縮、頸部痛	筋骨格痛、筋肉の炎症、横紋筋融解、腱炎
腎及び尿路障害		血尿、蛋白尿、夜間頻尿、クレアチニン上昇、血中尿素増加、頻尿	
生殖系及び乳房障害		乳房痛、女性化乳房、月経困難症	不規則月経
全身障害及び投与局所様態	発熱、表在性浮腫（浮腫、眼瞼浮腫、咽頭浮腫、顔面腫脹、末梢性浮腫、顔面浮腫、腫脹、口腔浮腫）、倦怠感	胸痛、悪寒、疲労、熱感、疼痛、胸部不快感、口渇	無力症、温度変化不耐症
臨床検査	体重増加	体重減少、尿沈渣異常、潜血、血中アミラーゼ増加、尿中ウロビリン陽性、尿中ブドウ糖陽性	
その他			挫傷

注 2）:海外で認められている副作用のため頻度不明

注 3）：グレード 3 又は 4 の低カルシウム血症があらわれた場合には、経口のカルシウム剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

５．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。なお、海外臨床試験において、65 歳未満の患者と比較し、65 歳以上の患者で体液貯留の発現頻度が高かった。

６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては適切な避妊を行うよう指導すること。［動物実験において、ヒトでの臨床用量で得られる血漿中濃度以下で、ラットで胚致死作用及び胎児毒性、ウサギで胎児毒性が報告されている。従って、本剤を妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがある。］

(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。］授乳婦への投与

授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で、乳汁中に移行することが報告されている。本剤がヒトの乳汁中に分泌されるか否かは不明である。］

７．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

８．過量投与

臨床試験の本剤の過量投与の経験は限られている。海外の臨床試験において、1 日 280 mg を 1 週間服用した過量投与例が報告されており、重度の骨髄抑制がみられた。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、必要な対症療法を実施すること。

９．適用上の注意

(1) **服用時**：本剤は、かまずにそのまま服用するように注意すること。

(2) **薬剤交付時**：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報告されている。］

１０．その他の注意

(1) サルの 9 ヵ月間投与試験では腎臓の変化として、自然発症病変である腎臓の鉱質沈着の出現頻度及び程度の上昇がみられた。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 国内データ（慢性骨髄性白血病患者）[1)]

慢性期の慢性骨髄性白血病患者に 50 mg、70 mg 又は 90 mg のダサチニブを 1 日 2 回（承認外用法用量）反復経口投与した時、ダサチニブは速やかに吸収され、投与後 1 時間付近で最高血漿中濃度（Cmax）に達した。Cmax 到達後、血漿中濃度はおおむね 4～5 時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で比較的速やかに低下した。Cmax 及び投与間隔当たりの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}12h}$）は投与量に依存して増加した。

表 1　日本人の慢性骨髄性白血病患者（慢性期）にダサチニブ 50 mg、70 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

1 回投与量（mg）	投与日	n	Cmax[a]（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$[a]（ng･h/mL）	$t_{1/2}$[b]（h）	Tmax[c]（h）
50	1	7	94.10（37）	283.17（28）	4.90（1.86）	0.97（0.50, 1.05）
	28	5	117.83（50）	342.87（41）	4.53（1.30）	0.93（0.50, 1.07）
70	1	7	113.89（53）	304.78（53）	3.85（0.36）	0.95（0.50, 1.97）
	28	5	129.14（72）	398.80（55）	3.99（1.17）	0.98（0.50, 1.97）
90	1	4	150.55（57）	384.75（30）	3.51（0.65）	0.75（0.48, 1.00）
	28	2	65.90	285.95	11.70	0.52（0.50, 0.53）

[a] 幾何平均値（変動係数 %）
[b] 算術平均値（標準偏差）
[c] 中央値（最小, 最大）

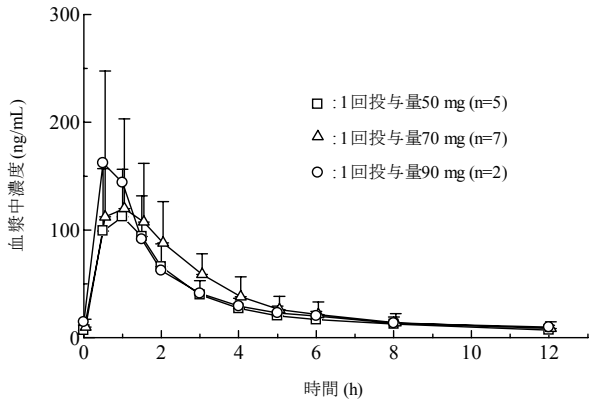


図 1 日本人の慢性骨髄性白血病患者（慢性期）にダサチニブ 50 mg、70 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の定常状態（28 日目）における平均血漿中濃度（平均値+標準偏差）

(2) 海外データ（健康成人及び慢性骨髄性白血病患者）[2),3)]

健康成人（229 例）及び白血病患者（137 例）から 1 日 1 回又は 2 回投与時のダサチニブの薬物動態成績が得られている。ダサチニブを経口投与後、0.5～6 時間で Cmax に到達した。15～240 mg/日の投与量範囲で AUC は投与量比例的に増加し、$t_{1/2}$ は投与量によらずおおむね 3～5 時間であった。また、54 例の健康成人を対象に食事の影響を検討した結果、絶食時投与と比較して高脂肪食を摂取 30 分後に 100 mg を単回経口投与した時には、AUC の平均値が 14%増加した。

2. 分布[4)]

白血病患者における見かけの分布容積は大きく、ダサチニブは血管外に広く分布することが示唆された。*In vitro* 試験において、ヒト血漿に対するダサチニブ及び活性代謝物の蛋白結合率は、100～500 ng/mL の濃度範囲でそれぞれ約 96%及び 93%であり、濃度に依存しなかった。

3. 代謝[2),5)]

ダサチニブは主に CYP3A4 により代謝され、活性代謝物は主にこの CYP3A4 を介して生成される。その他にも、ダサチニブはフラビン含有モノオキシゲナーゼ酵素 3（FMO-3）及び UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ（UGT）により代謝される。ヒト肝ミクロソームを用いた試験では、ダサチニブは時間依存的な弱い阻害作用を示した。
ダサチニブと同程度の薬理活性を示す代謝物の AUC はダサチニブの約 5%である。したがって、この活性代謝物は本剤を服用することにより観察される薬理作用にあまり寄与しないと考えられる。また、この他にも薬理活性を有していない代謝物が数種類存在する。

4. 排泄（海外データ）[6)]

主要な消失経路は糞便中への排泄である。[^{14}C]ダサチニブを単回経口投与後、10 日以内に投与放射能の約 4%が尿中に、約 85%が糞便中に排泄された。尿中及び糞便中に排泄された未変化体は、投与放射能のそれぞれ 0.1%及び 19%であり、尿中及び糞便中に排泄された放射能の大部分が代謝物であった。

5. 特殊集団における薬物動態

ダサチニブの薬物動態に対する年齢及び性別の影響は認められていない（海外データ）。また、小児患者における薬物動態については評価されていない。

肝機能障害患者

肝機能障害患者におけるダサチニブの薬物動態の成績は得られていない。中等度～重度の肝機能障害患者での使用経験はない。本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。肝障害のある患者に投与する場合には十分注意すること（【使用上の注意】の項参照）。

【臨床成績】

1．国内臨床試験成績[7),8)]

イマチニブに対し治療抵抗性又は忍容性のない慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者を対象として、臨床第 I/II 相試験及び臨床第 II 相試験を実施した。

表 2　国内臨床試験における慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する効果

	慢性骨髄性白血病		フィラデルフィア染色体陽性リンパ性白血病
	慢性期	移行期・急性期	
例数（例）	11	11	13
投与量	100mg1 日 1 回	70mg1 日 2 回	70mg1 日 2 回
投与期間（月）	6	3	3
血液学的完全寛解	90.9%（10/11）	—	—
血液学的 Major 寛解	—	63.6%（7/11）	38.5%（5/13）
細胞遺伝学的完全寛解	27.3%（3/11）	9.1%（1/11）	46.2%（6/13）
細胞遺伝学的 Major 寛解	45.5%（5/11）	27.3%（3/11）	53.8%（7/13）

2．海外臨床試験成績[9)-14)]

イマチニブに対し治療抵抗性又は忍容性のない慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の患者を対象として、臨床第 II 相試験（2 年間成績）及び臨床第 III 相試験を実施した。

表 3　海外臨床試験における慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する効果

	慢性期慢性骨髄性白血病	移行期慢性骨髄性白血病	骨髄芽球性急性期慢性骨髄性白血病	リンパ芽球性急性期慢性骨髄性白血病	フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
例数（例）	167	174	109	48	46
投与量	100 mg 1 日 1 回	70mg 1 日 2 回	70mg 1 日 2 回	70mg 1 日 2 回	70mg 1 日 2 回
血液学的完全寛解[注 1]	89.8%（150/167）	50.0%（87/174）	25.7%（28/109）	29.2%（14/48）	34.8%（16/46）
血液学的 Major 寛解[注 1]	—	64.4%（112/174）	33.0%（29/109）	35.4%（17/48）	41.3%（19/46）
細胞遺伝学的 Major 寛解[注 2]	58.7%（98/167）	40.2%（70/174）	33.9%（37/109）	52.0%（25/48）	56.5%（26/46）
細胞遺伝学的完全寛解[注 2]	41.3%（69/167）	33.3%（58/174）	26.6%（29/109）	45.8%（22/48）	54.3%（25/46）

注 1　血液学的効果判定基準（いずれも 4 週間以上の持続確認を必須とする）
血液学的完全寛解：
慢性期 CML［白血球数が施設基準値上限以下、血小板数が 450,000/mm^3 未満、末梢血中の骨髄球と後骨髄球の和が 5%未満、末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない、末梢血中の好塩基球が 20%未満、髄外白血病所見なし］
移行期・急性期 CML 及び Ph+ ALL［白血球数が基準値上限以下、好中球数が 1,000/mm^3 以上、血小板数が 100,000/mm^3 以上、末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない、骨髄中の芽球が 5%以下、末梢血中の骨髄球及び後骨髄球の和が 5%未満、末梢血中の好塩基球が 20%未満、髄外白血病所見なし］
血液学的 Major 寛解（移行期・急性期慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病）：
血液学的完全寛解と異なるのは、好中球数が 500/mm^3 以上 1,000/mm^3 未満又は血小板数が、20,000/mm^3 以上 100,000/mm^3 未満、(移行期・急性期及び Ph+ ALL)
注 2　細胞遺伝学的寛解判定基準
細胞遺伝学的完全寛解：
骨髄中のフィラデルフィア染色体陽性分裂中期細胞観察（20 細胞分析）において、フィラデルフィア染色体陽性細胞を認めない
細胞遺伝学的 Major 寛解：
骨髄中フィラデルフィア染色体陽性分裂中期細胞観察（20 細胞分析）において、フィラデルフィア染色体陽性細胞の割合が 35%以下

【薬効薬理】

1．作用機序[15)]

ダサチニブは特定の蛋白チロシンキナーゼのキナーゼドメインにある ATP 結合部位において ATP と競合する。BCR-ABL のみならず SRC ファミリーキナーゼ（SRC, LCK, YES, FYN）、c-KIT、EPH（エフリン）

A2 受容体及び PDGF（血小板由来増殖因子）β受容体を阻害する（IC_{50}=0.2～28 nM）。

２．抗腫瘍作用

In vitro 試験 [15),16)]：

(1) ダサチニブは、慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病の両細胞型を含む 4 種のヒト BCR-ABL 依存性白血病細胞に対し細胞障害作用又は増殖阻害作用を示した（IC_{50} ≤1 nM）。

(2) ダサチニブは、BCR-ABL の過剰発現、BCR-ABL キナーゼドメインの変異、SRC ファミリーキナーゼ（FYN, LYN, HCK）を含む代替情報伝達経路の活性化及び多剤耐性遺伝子の過剰発現がその要因である非臨床及び臨床由来の広範なイマチニブ耐性慢性骨髄性白血病細胞株に対しても増殖阻害活性を示した。

In vivo 試験 [17)]：

ダサチニブ（5～50 mg/kg）は、イマチニブ感受性及び耐性のヒト慢性骨髄性白血病細胞を皮下移植した重症複合免疫不全症（SCID）マウスにおいて、治癒あるいは腫瘍増殖遅延作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダサチニブ水和物（Dasatinib Hydrate）

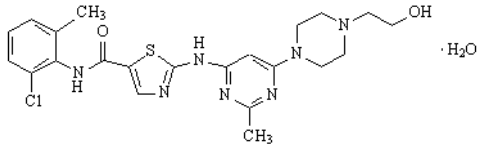
化学名：

N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-({6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl}amino) -1,3-thiazole-5-carboxamide monohydrate

分子式：$C_{22}H_{26}ClN_7O^2S \cdot H_2O$

分子量：488.01（無水物）
506.02（一水和物）

構造式：



性　状：ダサチニブ水和物は白色～微黄白色の粉末である。
ジメチルスルホキシド又は N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

スプリセル錠 20 mg：30 錠
スプリセル錠 50 mg：30 錠

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

1) 社内資料：日本人における反復経口投与試験 [SP200901]
2) 社内資料：外国人における単回経口投与試験 [SP200902]
3) 社内資料：外国人における薬物動態に及ぼす低脂肪食及び高脂肪食の影響 [SP200903]
4) 社内資料：分布 [SP200904]
5) 社内資料：代謝（動物間の比較） [SP200905]
6) 社内資料：排泄 [SP200906]
7) 社内資料：Philadelphia 染色体陽性慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病患者における国内臨床第 I/II 相試験 [SP200907]
8) 社内資料：Philadelphia 染色体陽性または BCR-ABL 陽性の慢性期慢性骨髄性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験 -1 回 100mg（1 日 1 回）または 1 回 50mg（1 日 2 回）投与における検討-中間成績[SP200908]
9) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者における海外臨床第 II 相試験 [SP200909]
10) 社内資料：イマチニブに抵抗性の慢性期慢性骨髄性白血病患者におけるダサチニブ又は高用量イマチニブの海外無作為化臨床第 II 相試験 [SP200910]
11) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者におけるダサチニブ 100mg 1 日 1 回投与法設定のための海外無作為化臨床第 II 相試験 [SP200911]
12) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容の移行期慢性骨髄性白血病患者における海外臨床第 II 相試験 [SP200912]
13) J. Cortes, et al.: Leukemia, in press（2008） [SP200913]
14) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容の Philadelphia 染色体陽性急性リンパ性白血病患者における海外臨床第 II 相試験[SP200914]
15) 社内資料：細胞アッセイ [SP200915]
16) N.J. Donato, et al.: Blood, 101(2), 690（2003）
17) 社内資料：CML モデルにおける抗腫瘍活性（*In vivo*）[SP200916]

文献請求先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ブリストル・マイヤーズ株式会社　メディカル情報部
（住所）東京都新宿区西新宿 6-5-1
（TEL）0120-093-507

製造販売元　ブリストル・マイヤーズ株式会社
東京都新宿区西新宿 6-5-1

2　効能・効果（案）及びその設定根拠

2.1　効能・効果（案）

１．イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病
２．再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

2.2　設定根拠

第 9 番染色体及び第 22 番染色体の長腕での相互転座による融合遺伝子（bcr-abl）は、常時活性タイプの細胞質チロシンキナーゼをコードしており、癌発生の原因であることが知られている。上記 2 疾患はこの融合遺伝子を有しており、ダサチニブの主たる作用は、このチロシンキナーゼを阻害することである。チロシンキナーゼ阻害薬としては、イマチニブメシル酸塩（以下、イマチニブ）がその高い有効性と安全性から、現在標準的治療として汎用されているが、イマチニブ治療が十分有効ではない抵抗性例、あるいは有害事象のため投与継続が困難な不耐容例に対しては、有効な治療法がないのが現状である。ダサチニブはイマチニブ抵抗性あるいは不耐容の慢性骨髄性白血病（CML）の各病態及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）に対し、有効であることが非臨床並びに臨床試験成績から確認されている。本邦においては、2005 年 3 月 18 日に対面助言相談を行った上で、臨床第 I/II 相試験を実施した。第 I 相部分においては、海外臨床第 II 相試験の開始用量である 70 mg 1 日 2 回投与の忍容性を検討するため、その 1 段階下の 50 mg BID から開始し、増量可能な用量として海外での慢性期 CML に対する 1 日 2 回投与での最高用量である 90 mg BID までの 3 用量で実施した。日本人の慢性期 CML 患者において、最大耐量（MTD）に達することはなく、日本人においても、海外と同じ投与量に対する忍容性が確認された。一方、本邦での臨床試験は組み入れ症例数が少なかったことに加え、投与期間も慢性期 CML では 6 ヵ月、移行期･急性期 CML 及び Ph+ALL では 3 ヵ月と、海外の臨床試験と比べて投与期間が短かったことより、安全性プロファイルを国内外で厳密に比較することは困難であったが、下表に示すように日本人及び外国人における安全性プロファイルはおおむね類似していたと考えられた。

表 1:　　臨床試験における安全性の比較

	慢性期 CML		移行期･急性期 CML		Ph+ALL	
	国内	海外	国内	海外	国内	海外 [a]
症例数	53	1150	11	782	13	250
有害事象発現頻度 [b]	53 (100)	1125 (98)	11 (100)	774 (99)	13 (100)	247 (99)
重篤な有害事象発現頻度	13 (17)	470 (41)	5 (45)	553 (71)	5 (38)	205 (82)
死亡	1 (2)	53 (5)	0	149 (19)	2 (15)	149 (60)
投与中止	1 (2)	156 (14)	2 (18)	195 (25)	2 (15)	94 (38)
浮腫	11 (21)	232 (20)	1 (9)	172 (22)	7 (54)	45 (18)
胸水	11 (21)	269 (23)	4 (36)	210 (27)	4 (31)	56 (22)

[a] リンパ芽球性急性期 CML 及び Ph+ALL

[b] 国内：臨床検査血異常変動を含む、海外：自他覚症状のみ

表 2:　国内臨床試験（第 II 相部分）と海外臨床試験における主な臨床検査値異常変動（Grade 3 以上）

	慢性期 CML		移行期･急性期 CML		Ph+ALL	
	国内	海外	国内	海外	国内	海外
症例数	53	1,150	11	782	13	250
血小板減少	24 (45)	452 (40)	8 (73)	577 (75)	8 (62)	189 (77)
好中球減少	22 (42)	505 (44)	9 (82)	548 (71)	10 (77)	189 (77)
白血球減少	12 (23)	252 (22)	6 (55)	403 (52)	10 (77)	165 (67)
AST 増加	1 (2)	7 (0.6)	0	14 (1.8)	4 (31)	11 (4.5)
ALT 増加	3 (6)	7 (0.6)	0	30 (3.9)	1 (8)	17 (6.9)

発現頻度は、それぞれの検査項目の測定例数に対する割合。

以上のことより、安全性の面から効能･効果を検討することにおいて、日本人のデータに加え、同様の用量を使用している海外の臨床データを用いることは可能であると判断し、以下に示す国内 1 試験（Study CA180-031）成績及び海外の主要な臨床試験（Study CA180-002、CA180-005、CA180-006、CA180-013、CA180-015 及び CA180-017）成績に基づき設定した。

なお、国内及び海外の各臨床試験における有効性の評価項目は、慢性期 CML に対しては細胞遺伝学的効果、移行期･急性期 CML 及び Ph+ALL に対しては血液学的効果を使用した。

(1) **国内臨床試験**

臨床第 I/II 相試験（Study CA180-031）

第 I 相部分では、慢性期 CML を対象に、1 回 50 mg、70 mg 又は 90 mg の 1 日 2 回投与を 6 ヵ月間行い、第 II 相部分では、1 回 70 mg の 1 日 2 回投与を初回用量として、慢性期 CML に対しては 6 ヵ月間、移行期･急性期 CML 及び Ph+ALL に対しては 3 ヵ月間の投与を行った。

表 3:　慢性期 CML に対する細胞遺伝学的効果

	第 I 相部分			第 II 相部分
初回投与量	50 mg 1 日 2 回	70 mg 1 日 2 回	90 mg 1 日 2 回	70 mg 1 日 2 回
症例数	7	7	4	12
細胞遺伝学的 Major 寛解	4 (57.1)	3 (42.9)	2 (50.0)	7 (58.3)
細胞遺伝学的完全寛解	3 (42.9)	3 (42.9)	2 (50.0)	5 (41.7)

慢性期 CML 患者 30 例（第 I 相部分 18 例、第 II 相部分 12 例）において、細胞遺伝学的 Major 寛解が 53.3%（16/30）に得られた。

臨床第 II 相試験（Study CA180-138）

慢性期 CML を対象として、1 回 50 mg の 1 日 2 回投与又は 1 回 100 mg の 1 日 1 回投与を 6 ヵ月間行った。

表 4:　　慢性期 CML に対する細胞遺伝学的効果

初回投与量	50 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 1 回
症例数	12	11
細胞遺伝学的 Major 寛解	11 (91.7)	5 (45.5)
細胞遺伝学的完全寛解	7 (58.3)	3 (27.3)

慢性期 CML 患者 23 例において、細胞遺伝学的 Major 寛解が 1 回 50 mg の 1 日 2 回投与では 91.7%（11/12）に、1 回 100 mg の 1 日 1 回投与では 45.5%（5/11）に得られた。

表 5:　　移行期・急性期 CML 及び Ph+ALL に対する血液学的及び細胞遺伝学的効果

		移行期・急性期 CML	Ph+ALL
症例数		11	13
血液学的効果	血液学的 Major 寛解	7 (63.6)	5 (38.5)
	血液学的完全寛解	2 (18.2)	1 (7.7)
細胞遺伝学的効果	細胞遺伝学的 Major 寛解	3 (27.3)	7 (53.8)
	細胞遺伝学的完全寛解	1 (9.1)	6 (46.2)

移行期・急性期 CML 患者 11 例及び Ph+ALL 患者 13 例で、血液学的 Major 寛解がそれぞれ 63.6%（7/11）及び 38.5%（5/13）に、細胞遺伝学的 Major 寛解が 27.3%（3/11）及び 53.8%（7/13）に得られた。

(2) 海外臨床試験成績のまとめ

海外で実施された臨床試験成績について、病態別に集計した。初回投与量はいずれも 1 回 70 mg の 1 日 2 回投与であった。

慢性期 CML

イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者を対象とした臨床第 II 相試験（Study CA180-013）において、387 例中 240 例（62.0%）に MCyR が得られた。

また、イマチニブの 1 日 600 mg 投与までに抵抗性の慢性期 CML 患者を対象とし、イマチニブの 1 回 400 mg の 1 日 2 回投与への増量とダサチニブ 1 回 70 mg の 1 日 2 回投与を比較検討した（Study CA180-017)。ダサチニブ投与群では 53.5%（54/101）、イマチニブ投与群では 32.7%（16/49）の MCyR 率が得られ、統計学的に有意にダサチニブ投与群が優っていた（95%信頼区間 3.6, 36.8, p=0.0169）。また細胞遺伝学的完全寛解率はダサチニブ投与群（43.6%）でイマチニブ投与群（18.4%）より統計学的に有意に高かった（p=0.0025）。Study CA180-017 試験では、割り付けされた薬剤に対して効果不十分又は不耐容の場合、もう一方の治療法にクロスオーバーすることを可能としていたが、ダサチニブ投与群ではイマチニブ投与に切り替えられた症例は 20 例（19.8%）であったのに対し、イマチニブ投与群では 39 例（79.6%）の症例がダサチニブ投与に切り替えられた。さらに、イマチニブからダサチニブに変更した症例では 48.7%（19/39）で細胞遺伝学的 Major 寛解、

38.5%（15/39）で細胞遺伝学的完全寛解が得られたのに対し、ダサチニブからイマチニブに切り替えた症例では細胞遺伝学的 Major 寛解は 3 例（15.0%）にのみ得られ、細胞遺伝学的完全寛解が得られた症例はなかった。また、ダサチニブ投与から開始した被験者の多くは治療薬を切り替えることなく投与を継続しており治療変更までの期間の中央値は算出できなかった。イマチニブ投与から開始した被験者の多くが治療を変更し、治療変更までの期間の中央値は 3.5 ヵ月であった。

移行期 CML

イマチニブ抵抗性又は不耐容の移行期 CML を対象とした臨床試験（Study CA180-005）において、174 例中血液学的 Major 寛解率は 64.4%（112/174）、CHR 率は 50.0%（87/174）であり、MCyR 率は 40.2%（70/174）であった。

骨髄芽球性急性期 CML

イマチニブ抵抗性又は不耐容の骨髄芽球性急性期 CML を対象とした臨床試験（Study CA180-006）において、109 例中血液学的 Major 寛解率は 33.0%（36/109）、血液学的完全寛解率は 25.7%（28/109）であり、細胞遺伝学的 Major 寛解率は 33.9%（37/109）であった。

リンパ芽球性急性期 CML

イマチニブ抵抗性又は不耐容のリンパ芽球性急性期 CML を対象とした臨床試験（Study CA180-015）において、48 例中血液学的 Major 寛解率は 35.4%（17/48）、血液学的完全寛解率は 29.2%（14/48）であり、細胞遺伝学的 Major 寛解率は 52.1 %（25/48）であった。

Ph+ALL

イマチニブ抵抗性又は不耐容の Ph+ALL を対象とした臨床試験（Study CA180-015）において、46 例中血液学的 Major 寛解率は 41.3%（19/46）、血液学的完全寛解率は 34.8%（16/46）であり、細胞遺伝学的 Major 寛解率は 56.5%（26/46）であった。

以上より、本薬は国内臨床試験における症例数は少数であったものの、海外で実施された臨床試験と同様の有効性が得られているものと考えられた。これらの臨床試験の主たる対象患者である、他に有効な治療法がない、イマチニブに抵抗性の CML 患者あるいは、既存の治療に抵抗性の Ph+ALL 患者に対する、本薬の有効性が確認されたと考え、類薬の効能・効果を参考として本薬の効能・効果を「イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病並びに再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」と設定した。なお、イマチニブに不耐容の慢性骨髄性白血病も臨床試験の対象として組み入れられており、その有効性及び安全性が確認できたことから、その旨効能効果に関する使用上の注意に記載した。

3　用法・用量（案）及びその設定根拠

3.1　用法・用量（案）

１．イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病

(1)　慢性期

通常、成人にはダサチニブとして 1 日 1 回 100 mg を経口投与する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

(2)　移行期又は急性期

通常、成人にはダサチニブとして 1 回 70 mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 90 mg を 1 日 2 回まで増量できる。

２．再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

通常、成人にはダサチニブとして 1 回 70 mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 90 mg を 1 日 2 回まで増量できる。

3.2　用法（案）の設定根拠

(1)　1日投与回数の妥当性について

海外で臨床第 II 相試験を開始するに当たり、臨床第 I 相試験（Study CA180-002）における薬物体内動態及び薬力学成績に基づき、推奨用量を決定した。ダサチニブはチロシンキナーゼ阻害作用を有し、イマチニブ感受性及び抵抗性の CML 細胞株に殺細胞効果を示した。*In vitro* 試験において、イマチニブ感受性の細胞株に対する IC_{50} 値は、0.7 nM～1.8 nM で、イマチニブ抵抗性株に対しては、1 nM～2.1 nM であった。蛋白結合により補正すると、*in vivo* での IC_{50} 値は 17.5～52.5 nM となる。1 回 70 mg の 1 日 2 回投与により、投与 5 日目又は 8 日目の Cmax の幾何平均値は、この IC_{50} 値より 2.4 ないしは 7.4 倍高く、平均血中濃度は各投与後 10～12 時間に亘りこの IC_{50} 値を上回っている。1 回 50 mg の 1 日 2 回投与では、平均血中濃度は各投与後 4～12 時間、1 回 140 mg の 1 日 1 回投与では 12～24 時間、それぞれこの IC_{50} 値を上回っている。また、薬力学的検討により、BCR-ABL の基質であるリン酸化 CRKL が、1 日 1 回投与よりも 1 日 2 回投与の方がより長く阻害されることから、1 回 70 mg の 1 日 2 回投与を選択し、海外臨床第 II 相試験を実施した。

海外臨床第 II 相試験の中間成績において、ダサチニブは 1 回 70 mg 1 日 2 回投与により、慢性期、移行期及び急性期 CML 並びに Ph+ALL のいずれの患者に対しても、持続的な血液学的及び細胞遺伝学的効果を示し、安全性プロファイルも良好で忍容性が高く、安全に治療することが可能であった。以上のことから、この臨床第 II 相試験に用いた 1 回 70 mg 1 日 2 回の用法・用量は、有効性及び安全性の面から有用であると考えられた。

なお、健康成人を対象としたダサチニブの体内動態に対する食事の影響を検討した Study CA180-009 試験の成績より、食事による本薬の体内動態への影響は臨床使用上問題のない程度と判断された。また、後述する薬物相互作用の検討結果から、制酸薬を服用している患者では、その服用と 2 時間以上の間隔をあけて本薬を服用することを推奨していることからも、食間服用の可能性もあるものと考えた。以上より、食前、食後あるいは食間に関する記載は行っていない。

一方、海外臨床第 I 相試験（Study CA180-002）においては、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与により各投与量レベルで検討を行った。海外において、臨床第 II 相試験を開始した時点では、上述のとおり、薬動力学的検討によりリン酸化 Crkl の阻害が、1 日 1 回投与よりも 1 日 2 回投与で 24 時間後までの持続に優れていることが示されたことから、1 日 2 回投与にて海外での臨床第 II 相試験及び国内での臨床第 I/II 相試験を実施した。この海外臨床第 I 相試験においては少数例ではあるが、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で安全性は同様と思われたため、2 つの第 III 相試験（慢性期 CML を対象とした Study CA180-034 及び移行期、急性期 CML 並びに Ph+ALL を対象とした Study CA180-035）を実施し、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与での有効性及び安全性を比較検討した。

慢性期 CML を対象とした試験（Study CA180-034）では、後述するように 1 回 100 mg の 1 日 1 回投与において他の 3 つの用法･用量（140 mg QD、50 mg BID 又は 70 mg BID）と比べ、有効性に差がなく、安全性で優っていると考えられ、慢性期 CML に対しては、1 日 1 回投与がより適切と考えられた。なお、この新用法･用量である 1 回 100 mg の 1 日 1 回投与が、EU においては 2007 年 8 月 22 日に、米国では 11 月 8 日に承認が得られている。

また、国内で実施中の臨床第 II 相試験（Study CA-180-138）の中間成績において、1 回 100 mg の 1 日 1 回投与が有用な投与法であることが示唆された。

移行期・急性期 CML 及び Ph+ALL を対象とした至適用法検討試験（Study CA180-035）においては、承認されている 1 回 70 mg の 1 日 2 回投与と、新たな 1 回 140 mg の 1 日 1 回投与での有効性及び安全性を比較しているが、その中間成績では、1 回 140 mg の 1 日 1 回投与で 1 回 70 mg の 1 日 2 回投与に比較し、血液学的及び細胞遺伝学的な有効性に差はなく、全生存期間についても両投与群で同様であり、病態ごと（移行期、急性期 CML 又は Ph+ALL 別）の解析において、二つの用法で差が見られたが、一部では 1 日 1 回投与が優れ、一部では 1 日 2 回投与が優れていた。現段階では、用法・用量を変更するための十分な結論が得られていないため、今後得られる Study CA180-035 の 2 年間投与による最終成績によって、用法･用量に関してあらためて検討を行う予定である。1 回 70 mg の 1 日 2 回投与は、他の治療法のない移行期、急性期 CML 及び Ph+ALL 患者において、有用であると考えており、至適用法・用量に関する検討結果を待つ間、この用法・用量での使用は問題ないものと考えている。

以上のように、本薬の有効性及び安全性成績により、慢性期 CML に対しては 1 日 1 回投与、移行期・急性期 CML 及び Ph+ALL に対しては、1 日 2 回投与が有用であると考えた。

3.3　用量（案）の設定根拠

(1) **慢性期** CML

上述したように海外の臨床第 II 相試験において、1 回 70 mg の 1 日 2 回投与が選択されたことから、国内臨床試験における臨床第 I 相部分では、この用量を含めた 1 日 2 回投与法により実施した。1 回 50 mg から開始し、70 mg、その後 90 mg まで増量を行ったが、MTD に達することなく、これら 3 用量は臨床使用が可能と判断され、臨床第 II 相部分では、海外の臨床第 II 相試験と同一の 1 回 70 mg の 1 日 2 回投与を初回用量として実施した。

本邦においては、1 回 50 mg の 1 日 2 回投与は臨床第 I 相部分における 7 症例で検討を行った

が、7 例中 4 例で MCyR が得られ、1 回 70 mg の 1 日 2 回投与の 7 例中 3 例と大きな差はないことが示唆された。また、安全性に関しても、1 回用量による差はみられなかったが、臨床第 II 相部分での 12 例中 10 例で有害事象により 1 回 50 mg に減量が行われていた。これらの減量が行われた 10 例における減量時期及び減量前後の有効性を表 7 に示す。

表 6:　減量症例一覧（国内臨床試験における第 II 相期の慢性期 CML）

症例	投与開始	減量開始	減量までの日数	減量理由	細胞遺伝学的寛解		血液学的寛解	
					減量前*	減量後	減量前	減量後
0504	20[redacted]	20[redacted]	81	非血液毒性	完全寛解	完全寛解	完全寛解	完全寛解
0505	20[redacted]	20[redacted]	15	非血液毒性	完全寛解	完全寛解	完全寛解**	完全寛解
1001	20[redacted]	20[redacted]	78	非血液毒性	Minimal 寛解	Minor 寛解	完全寛解	完全寛解
1302	20[redacted]	20[redacted]	84	血液毒性	Minimal 寛解	Partial 寛解	完全寛解	完全寛解
1304	20[redacted]	20[redacted]	113	非血液毒性	非寛解	Partial 寛解	完全寛解	完全寛解
1903	20[redacted]	20[redacted]	138	血液毒性	非寛解	非寛解	非寛解	非寛解
2203	20[redacted]	20[redacted]	44	血液毒性	Minimal 寛解	完全寛解	完全寛解	完全寛解
2402	20[redacted]	20[redacted]	84	血液毒性	非寛解	Minimal 寛解	完全寛解	完全寛解
2501	20[redacted]	20[redacted]	85	血液毒性	非寛解	完全寛解	完全寛解	完全寛解
2701	20[redacted]	20[redacted]	169	血液毒性	非寛解	Minor 寛解	完全寛解	完全寛解

* 投与開始前値
** 投与開始 15 日目のため、4 週間の寛解維持確認期間を欠く

これら 10 例における減量までの日数は、中央値 84.0 日（15-169 日）であった。試験期間最終日に減量を行った症例 2701 では減量後の細胞遺伝学的寛解又は血液学的寛解の状態は不明であるものの、その他の全症例において、減量後に細胞遺伝学的寛解又は血液学的寛解が悪化した症例はなかった。また、減量後に新たに生じた有害事象により治験薬投与を中止した症例はなく、減量の原因となった有害事象は､継続投与試験に移行時に持続していた症例 1302 及び 2501 の｢血小板数減少｣を除き、いずれも減量後、投与期間内に回復しており、忍容性は良好であったと考えられた。

平均 1 日投与量は、臨床第 I 相部分では、初回用量 50 mg の 1 日 2 回投与で 95 mg/日、70 mg の 1 日 2 回投与で 114 mg/日、90 mg の 1 日 2 回投与で 107 mg/日であった。臨床第 II 相部分の慢性期 CML で 81 mg/日であった。

海外の臨床第 II 相試験（Study CA180-013 及び CA180-017）においても、血液毒性により 41.4%（202/488）の症例において、非血液毒性により 29.7%（145/488）の症例において、減量が行われていた。増量は、25.2%（123/488）の症例で行われた。平均 1 日投与量は、Study CA180-013 では 97 mg/日、Study CA180-017 では 105 mg/日であった。

また、海外臨床第 III 相試験（Study CA180-034）において、1 回 50 mg 又は 70 mg の 1 日 2 回

と 1 回 100 mg 又は 140 mg の 1 日 1 回の 4 つの用法・用量を用いて至適用法・用量の検討を行った。その成績の概略を以下に示す。

表 7:　　Study CA180-034 の成績

			1 日 2 回投与		1 日 1 回投与	
1 回投与量			50 mg	70 mg	100 mg	140 mg
症例数			168	168	167	167
有効性	MCyR		90 (54)	93 (55)	98 (59)	93 (56)
	CCyR		70 (42)	75 (45)	69 (41)	74 (44)
安全性	重篤な有害事象		54 (33)	57 (34)	42 (24)	52 (32)
	投与中止		7 (4)	21 (13)	7 (4)	14 (9)
	有害事象	下痢	56 (34)	56 (34)	53 (32)	57 (35)
		悪心	40 (24)	50 (30)	32 (19)	39 (24)
		嘔吐	21 (13)	36 (22)	16 (10)	22 (14)
		消化管出血	7 (4)	9 (5)	5 (3)	6 (4)
		末梢性浮腫	12 (7)	20 (12)	19 (11)	15 (9)
		発疹	31 (19)	32 (19)	24 (15)	43 (26)
		胸水	19 (11)	30 (18)	12 (7)	26 (16)
		好中球減少症	124/165 (75)	121/163 (74)	105/166 (63)	119/162 (73)
		(grade 3, 4)	72/165 (44)	68/163 (42)	55/166 (33)	68/162 (42)
		血小板減少症	110/165 (67)	122/165 (74)	100/166 (60)	122/162 (75)
		(grade 3, 4)	52/165 (32)	61/165 (37)	37/166 (22)	64/162 (40)
副作用による減量／中断			98 (59)	114 (68)	78 (47)	102 (63)
平均 1 日投与量			92.5 mg	108 mg	99.5 mg	126 mg

有効性の面では、4 投与群で同様であり、安全性に関しては、1 回 100 mg の 1 日 1 回投与群で最も良好であり、特に重篤な有害事象発現頻度、胸水の発現頻度が低く、それぞれ 24%及び 7%で、1 回 50 mg の 1 日 2 回投与群では、33%及び 11%、1 回 70 mg の 1 日 2 回投与群では 34%及び 18%であった。また、副作用による減量／中断は 1 回 100 mg の 1 日 1 回投与群で 47%であったのに対し、1 回 50 mg の 1 日 2 回投与群で 59%、1 回 70 mg の 1 日 2 回投与群で 68%にみられた。平均 1 日投与量は、1 回 100 mg の 1 日 1 回投与群で 99.5 mg とほぼ予定投与量が投与されたが、1 回 50 mg の 1 日 2 回投与群では 92.5 mg、1 回 70 mg の 1 日 2 回投与群では 108 mg であった。

国内においても 1 回 100 mg の 1 日 1 回投与の検討を行い、その中間成績では、MCyR が 11 例中 5 例（45%）に得られ、胸水は 11 例中 1 例に見られたが Grade 2 以下であり、平均 1 日投与量は 81 mg であった。

以上より、慢性期 CML 患者に対しては、1 日 1 回投与により 1 日 2 回投与と同様の有効性が得られ、安全性が優れていることが期待されることから、また中断、減量を含めた平均投与量は 1 日 100 mg に近いことから、「1 日 1 回 100 mg」と設定した。

(2) **移行期･急性期** CML **及び** Ph+ALL

国内試験においては、臨床第 I 相試験を実施していない。

海外の臨床第 I 相試験で、慢性期 CML と移行期･急性期 CML、Ph+ALL の各病態で同じ初回用量が使用できることが確認されている（Study CA180-002）。そこで、慢性期 CML の臨床第 I 相試験を持って、それ以外の病態に対しても 1 回 70 mg の 1 日 2 回投与を初回用量として実施した。

国内の臨床試験において、移行期･急性期 CML の 11 例中 3 例で、Ph+ALL の 13 例中 5 例で減量が行われ、Ph+ALL の 1 例で増量が行われた。平均 1 日投与量は、移行期･急性期 CML で 134 mg/日、Ph+ALL で 135 mg/日であった。

海外臨床第 II 相試験（Study CA180-005、CA180-006 及び CA180-015）においても、血液毒性によりそれぞれ 30.5%（53/174）、17.4%（19/109）及び 4%（4/94）、非血液毒性によりそれぞれ 26.4%（46/174）、21.1%（23/109）及び 12.8%（12/94）において減量が行われていた。平均 1 日投与量は、Study CA180-005（移行期 CML）では 107 mg/日、Study CA180-006（骨髄芽球性急性期 CML）では 136mg/日、Study CA180-015（リンパ芽球性急性期 CML 及び Ph+ALL）では 140 mg/日であった。また、増量は、それぞれ 40.8%（71/174）、53.2%（58/109）及び 43.6%（41/94）で行われた。

海外においては、移行期･急性期 CML 及び Ph+ALL を対象とした至適用量の検討を行い、現在米国及び EU において用法･用量を 1 回 140 mg の 1 日 1 回投与への変更申請中であるが、臨床第 II 相試験においては、1 回 70 mg の 1 日 2 回投与が初回用量として投与され、1 日平均用量としては、ほぼ初回用量が維持されていた。慢性期 CML に比べ、進行した病期の患者に対しては、より高用量の投与が必要とされていると考えられた。

なお、海外においては、最大 1 回 100 mg の 1 日 2 回投与までの増量を可としているが、本邦の臨床試験における最高用量が 1 回 90 mg の 1 日 2 回投与であることから、増量可能な最高用量を使用経験のある 1 回 90 mg までとした。

以上より、移行期又は急性期 CML あるいは Ph+ALL 患者に対しては、「1 回 70 mg を 1 日 2 回投与とし、1 回 90 mg まで増量可」と設定した。

3.4　特別な患者集団における使用

(1) 年齢及び性別

本邦の臨床試験では、少数例であったため、年齢、性別による解析を行っていない。海外臨床試験では、年齢層別に安全性の検討を有害事象全般、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象に関して行ったが、75 歳超の患者集団において、有害事象全般、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象が他の年齢層に比べ多かった以外には年齢層による差はみられなかった。また、これらに性別による差はみられなかった。

薬物体内動態については、海外の臨床第 I 相試験において検討したが、年齢、性別による差はみられなかった。

したがって、年齢・性別に基づく用量の調節は不要であるが、高齢者に関しては、安全性についてより注意する必要があることが示唆された。

(2) 肝機能障害患者

肝機能障害患者におけるダサチニブの薬物動態については、検討結果が得られていないが、ダサチニブは主に肝で代謝されることから、肝機能障害患者ではダサチニブの曝露量が増加するおそれがあるため、中等度ないしは高度の肝機能障害患者にダサチニブを投与する際には、注意が必要である＜使用上の注意 1.慎重投与＞。

(3) 腎機能障害患者

腎機能障害患者におけるダサチニブの薬物動態については、検討結果が得られていないが、ダサチニブの腎からの排泄はほとんどなく、ダサチニブとその代謝物を合わせて 4%未満である。したがって、腎機能障害患者にダサチニブを投与する際には特別な注意は必要ないものと考えられた。

4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

【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。

類薬の添付文書の記載を参考に設定した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

(1)　米国添付文書及び CCDS に基づき、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした（医薬品の一般的な注意事項）。

(2)　動物実験において、ヒトでの臨床用量で得られる血漿中濃度以下で、ラットで胚致死作用及び胎児毒性、ウサギで胎児毒性が報告されているため、本剤を妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがあるため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は禁忌とした。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1．慢性骨髄性白血病患者に本剤を使用する際には、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない患者を選択すること。

2．イマチニブに忍容性のない患者に本剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること（「慎重投与」の項参照）。

米国添付文書及び CCDS に基づき、また下記を考慮し設定した。

1. 既存の標準的治療が存在し、その抵抗性例及び不耐容例を対象として臨床試験を実施していることから、設定した。

2. イマチニブ投与により血液毒性などで忍容性のない患者に本剤を使用した場合、同様の副作用が発現する恐れがあることから設定した。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 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。

(2) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

1) 血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	好中球数/血小板数	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病（CML）	好中球数<1,000/mm^3 又は	① 好中球数 1,000/mm^3 以上及び血小板数 50,000/mm^3 以上

（初回用量 1 日 1 回 100 mg ）	血小板数<50,000/mm^3	に回復するまで休薬する。 ② 1 日 1 回 100 mg で治療を再開する。 ③ 血小板数が 25,000/mm^3 を下回るか、再び好中球数が 7 日間を超えて 500/mm^3 を下回った場合は、①へ戻り、2 回目の発現時は 1 日 1 回 80 mg で治療を再開し、3 回目の発現時は投与を中止する。
移行期 CML、急性期 CML 又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph＋ALL） （初回用量 1 回 70 mg を 1 日 2 回）	注 1) 好中球数 <500/mm^3 又は 血小板数<10,000/mm^3	① 血球減少が白血病に関連しているかを確認（骨髄穿刺又は生検）する。 ② 白血病に関連しない場合は、好中球数 1,000/mm^3 以上及び血小板数 20,000/mm^3 以上に回復するまで休薬する。 ③ 1 回 70 mg を 1 日 2 回で治療を再開する。 ④ 再度発現した場合には、①へ戻り、2 回目の発現時は 1 回 50 mg を 1 日 2 回、3 回目の発現時は 1 回 40 mg を 1 日 2 回で治療を再開する。 ⑤ 白血病に関連する場合は、1 回 90 mg を 1 日 2 回までの増量を考慮する。
注 1：原則として、患者の全身状態に十分注意し、少なくとも投与開始（第 1 日）から第 14 日までは治療を継続した後の検査値		

2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	副作用の重症度	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病（CML） （初回用量 1 日 1 回 100 mg）	グレード 3 又は 4	① グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ② 1 日 1 回 80 mg で治療を再開する。 ③ 再び同じ副作用（グレード 3 又は 4）が発現した場合には、原則として投与を中止する。
移行期 CML、急性期 CML 又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph＋ALL） （初回用量 1 回 70 mg を 1 日 2 回）	グレード 3 又は 4	① グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ② 1 回 50 mg を 1 日 2 回で治療を再開する。 ③ 再び同じ副作用（グレード 3 又は 4）が発現した場合に

		は、原則として投与を中止する。
グレードは NCI-CTC に準じる。		

(3) 移行期慢性骨髄性白血病、急性期慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病では、患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、【用法及び用量】に従って、1 回 90 mg まで増量することができる。

① 病状が進行した場合

② 少なくとも 1 ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合

米国添付文書及び CCDS に基づき、また治験実施計画書に定めた用量調節の基準を考慮し設定した。

(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用については、海外において検討を開始したところであり、その成績が得られていないことから、有効性及び安全性は確立していないため、注意喚起した。

(2) 臨床試験において、骨髄抑制は減量又は休薬により管理可能であったことから、臨床試験において、設定した休薬、減量の基準及び米国添付文書及び CCDS の記載を参考として、血液系の副作用に関して、定期的に行う血液検査値（好中球数、血小板数）を参考に本剤の投与量を調節する基準を設定した。なお、米国添付文書及び CCDS では、慢性期慢性骨髄性白血病に対する好中球数に基づく休薬、減量の規定を「< 500/mm^3」としているが、国内での本剤の使用経験が少ないこと等を考慮し、臨床試験における規定と同じく好中球数「< 1,000/mm^3」と規定した。また、臨床試験において、設定した休薬、減量の基準を参考として、非血液系の副作用に関しても同様の基準を設定した。

(3) 移行期慢性骨髄性白血病、急性期慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病では、病状が進行した場合及び本剤の投与量が十分でないと考えられる場合には、安全性と忍容性を考慮した積極的な投与が必要なため、増量（最大 1 回 90 mg まで）の基準を設定した。

① 類薬（グリベック）の添付文書を参考に、国内外で実施した臨床試験の増量規定に準じて、各病態の病状進行の目安としては、移行期 CML、急性期 CML 及び Ph+ALL については、「最も改善した時点で CHR、MaHR 又は MiHR を達成後、悪化して 2 週間以上の期間寛解の基準を満たさなくなった場合」、「急性期 CML の基準を満たした場合」、「末梢血又は骨髄中の芽球の割合が減少しない場合」、「肝臓又は脾臓以外に髄外病変が生じた場合」あるいは「2 週間以上の期間で末梢血芽球数が 50%以上増加した場合」と考えている。

② 増悪の有無を検討する期間としては、類薬（グリベック）の添付文書を参考に、国内で実施した臨床第 I/II 相試験 CA180-031 の増量規定に準じて設定した。

国内で実施した臨床第 I/II 相試験 CA180-031 の増量規定は、ダサチニブの臨床試験以前に

得られていた臨床的知見に基づき設定した。CML及びPh+ ALLの治療の初期の目標はCHRであり、新規のCML患者ではイマチニブ投与開始後CHRに到達する期間の中央値は1ヵ月である。進行期CMLではイマチニブ抵抗性又は不耐容の症例の大部分が4週間以内にCHRに達する。また、再発した急性期CML及びPh+ ALLでは疾患の進行は急速であることから、治療により白血球数及び芽球数が急激に減少しない場合は、治験責任医師は緊急に治療法を変更する必要がある。これらのイマチニブのデータを基に、ダサチニブの海外臨床試験において、進行期CML及びPh+ALLでは1ヵ月でCHRが得られない場合に増量することとした。試験の結果としては、進行期CML及びPh+ ALLを対象とした海外臨床試験（Study CA180-005、CA180-006及びCA180-015）では血液学的寛解までの期間の中央値は、移行期CML、骨髄芽球性急性期CML、リンパ芽球性急性期CML及びPh+ALLでそれぞれ、1.9、1.9、1.1及び1.8ヵ月であった。末梢血中の血液状態の検査によっても治療効果の判断は可能であり、1ヵ月は進行期CML及びPh+ALLに対する治療効果の観察に十分な期間と考えられ、この観察期間でダサチニブによる効果が見られない場合は増量等、治療上必要な措置を講じることを考慮するべきと考えられる。

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) イマチニブに忍容性のない慢性骨髄性白血病患者［同様の副作用が起こるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。］

(2) 間質性肺疾患の既往歴のある患者［間質性肺疾患を増悪させるおそれがある。］

(3) 肝障害のある患者［本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。］

(4) 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（「重要な基本的注意」の項参照）。］

(5) 血小板機能を抑制する薬剤あるいは抗凝固剤を投与中の患者［出血傾向を増強するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。］

(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

米国添付文書及びCCDSに基づき設定した。

(1) <効能・効果に関連する使用上の注意>(2)の設定根拠を参照

(2) 間質性肺疾患の既往歴のある患者に対して本剤を投与する場合には、間質性肺疾患を増悪させる可能性を否定できないので、十分な注意が必要なことから設定した。

(3) 中等度～重度の肝機能障害患者での使用経験はない。臨床試験において、肝トランスアミラーゼ、ビリルビンの上昇は、通常、減量又は休薬により管理可能であった。肝機能障害患者におけるダサチニブの薬物動態については、検討結果が得られていないが、ダサチニブは主に肝で代謝されることから、肝機能障害患者ではダサチニブの曝露量が増加するおそれがあるため、注意が必要である。

(4) 米国添付文書及びCCDSに基づき設定した。*In vitro*試験成績より本剤は心室再分極時間（QT

間隔）を延長させる可能性が示唆されている。一方、サルでの試験では、心臓への影響は認められなかったが、臨床試験 2,182 例のうち 18 例に有害事象として QT 延長が報告されたが、QTcF 値が 500 msec 超となったものは 17 例（1%未満）であり、この異常値に関連した意味のある心臓障害は認められていない。また、Torsades de pointes の報告はない。以上のことから、QT 間隔延長を有する患者への本剤の投与は注意が必要であると判断し慎重投与とした。

(5) 米国添付文書及び CCDS に基づき設定した。本剤による出血及び関連有害事象は高度の血小板減少と関連していた。血小板機能を抑制する薬剤、抗凝固剤を投与中の患者での使用経験がないことから、このような薬剤を投与中の患者は慎重投与とした。

(6) 米国添付文書及び CCDS に基づき設定した。臨床試験において、65 歳以上の患者では体液貯留がより多くみられる可能性があり、高齢者は注意深くモニターする必要があることから慎重投与とした。

２．重要な基本的注意

(1) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、イマチニブ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ので、前治療の副作用の内容を確認してから投与すること。

(2) **本剤投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。**
本剤投与により、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、血液検査は投与開始前と投与後の 2 ヵ月間は毎週、その後は 1 ヵ月毎に、また、患者の状態に応じて適宜行うこと。
これらの血球減少は疾患の病期にも依存し、慢性期慢性骨髄性白血病に比べて移行期・急性期慢性骨髄性白血病やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の患者での頻度が高い。重篤な好中球減少又は血小板減少があらわれた場合には減量又は休薬すること（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

(3) 血小板減少時に出血が生じることがあるので、定期的に血液検査と患者の観察を十分に行い、重篤な出血が生じた場合には減量又は休薬とともに適切な支持療法を行うこと。

(4) 体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等）があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部 X 線の検査を実施し、重篤な胸水は必要に応じ胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。

(5) QT 間隔延長が報告されているため、QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では適切な心電図モニタリングを行い、QT 間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）の補正を行うこと（「慎重投与」の項参照）。

(1) <効能・効果に関連する使用上の注意>(2)の設定根拠を参照

(2)～(5)　米国添付文書及び CCDS の Product specific warning and precation に基づき、本剤投与に関連して注意を要する重要な有害事象である「骨髄抑制、体液貯留、出血、QT 間隔延長」について注意喚起した。

３．相互作用

CYP3A4 を時間依存的に阻害し、CYP3A4 で主に代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性がある。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール等） マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等） HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル等）	本剤とケトコナゾールの併用により、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 4 倍及び 5 倍増加した。CYP3A4 阻害作用のない又は低い代替薬の使用が推奨される。CYP3A4 阻害作用の強い薬剤との併用が避けられない場合は、有害事象の発現に十分注意して観察を行い、本剤を減量して投与することを考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A4 活性を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。リファンピシン 8 日間投与後に本剤を投与した場合、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 81%及び 82%低下した。CYP3A4 誘導作用の強い薬との併用は推奨されない。CYP3A4 誘導剤を処方する場合、誘導作用のない又は低い代替薬を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A4 を誘導し、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤と制酸剤の同時投与は避けること。 制酸剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも 2 時間前又は 2 時間後に投与すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。
H_2 受容体拮抗剤 ファモチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	H_2 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。本剤投与中は、これらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4 の基質となる薬剤	CYP3A4 の基質となる薬剤の	本剤の CYP3A4 阻害作用によ

シンバスタチン シクロスポリン ピモジド キニジン タクロリムス エルゴタミン	血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とシンバスタチンの併用により、シンバスタチンの Cmax 及び AUC はそれぞれ 37%及び 20%上昇した。本剤を治療係数が低い CYP3A4 の基質となる薬剤と併用する場合には注意すること。	りこれら薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等 抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド ジソピラミド ソタロール等	QT 間隔延長作用を増強する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

米国添付文書及び CCDS に基づき、また下記を考慮し設定した。

*In vitro*試験においてダサチニブはCYP酵素活性を誘導しないが、CYP3A4を時間依存的に阻害し、CYP3A4で主に代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性がある。CYPが阻害又は誘導され、本剤あるいは相手薬剤の血中濃度に影響を及ぼすことが報告されているが、本剤とこれら薬剤との相互作用により、致死的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現したとの報告はなく、併用禁忌とした場合に代替薬がない可能性があることから、「併用注意」とした。

*In vitro*試験において、ダサチニブは心室再分極時間（QT間隔）を延長させる可能性が示唆されていることから、本剤とQT間隔延長のリスクを有する薬剤と併用する場合には、Torsade de pointes等の心伝導系事象を含め、心臓関連事象の発現に十分注意する必要があることから、「併用注意」とした。

４．副作用

副作用の概要（承認時まで）

国内の臨床試験において本剤（初回用量 50 mg*、70 mg 又は 90 mg*1 日 2 回、100 mg 1 日 1 回）の投与を受けた白血病の患者 77 例の成績を以下に示す（*:承認外用法用量）。投与期間は慢性期慢性骨髄性白血病に対しては 6 ヵ月、移行期･急性期慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対しては 3 ヵ月とした。ほぼ全例に副作用が認められたが、投与中止に至ったものは慢性期慢性骨髄性白血病の 1 例（2%）、移行期・急性期慢性骨髄性白血病の 1 例（9%）、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の 1 例（8%）であった。20%以上の患者にみられた副作用は、血小板数減少（73%）、好中球数減少（66%）、白血球数減少（61%）、リンパ球数減少（45%）、ALT（GPT）増加（45%）、AST（GOT）増加（43%）、LDH 増加（42%）、貧血（36%）、ヘモグロビン減少（36%）、赤血球数減少（35%）、発疹（34%）、ヘマトクリット減少（32%）、頭痛（32%）、CPK 増加（32%）、下痢（30%）、発熱（26%）、浮腫（25%）、胸水（25%）、

γ-GTP 増加（25%）、血中リン減少（23%）、倦怠感（22%）、血中アルブミン減少（22%）、ALP 増加（21%）であった。

国内の臨床試験成績について概要を記載した。

国内の臨床試験において本剤の投与を受けた 77 例において認められた主な副作用（20%以上）とその発現頻度を記載した。また、慢性期慢性骨髄性白血病、移行期・急性期慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病について、副作用により投与中止に至った症例数（%）をそれぞれ記載した。

(1) **重大な副作用**

1) **骨髄抑制**：汎血球減少（1.1%[注 1)]）、白血球減少（61.0%）、好中球減少（66.2%）、血小板減少（72.7%）、貧血（36.4%）があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。

2) **出血（脳出血・硬膜下出血、消化管出血）**：脳出血・硬膜下出血（0.9%[注 1)]）、消化管出血（3.9%）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など観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等）**：胸水（24.7%）、肺水腫（1.3%）、心嚢液貯留（2.6%）、腹水（1.3%）、全身性浮腫（3.3%[注 1)]）等があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部 X 線の検査を実施すること。重篤な胸水は、必要に応じて胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。

4) **感染症**：肺炎（5.2%）、敗血症（1.3%）等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患（2.6%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

6) **腫瘍崩壊症候群**：腫瘍崩壊症候群（3.9%）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など、患者の状態を十分に観察すること。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、高尿酸血症治療剤等の投与、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。

7) **心電図 QT 延長**：心電図 QT 延長（7.8%）があらわれることがあるので、適切な心電図モニタリングを行い、QT 間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）の補正を行うこと。

8) **心不全**：心不全（2.6%）があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9)　**急性腎不全**：急性腎不全（1.3%）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、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 1）：海外臨床試験における副作用発現頻度

1)～3)、7)　米国添付文書及び CCDS の Product specific warning and precation の項に基づき、本剤投与に関連して注意を要する重要な有害事象のうち「骨髄抑制、体液貯留、出血、QT 間隔延長」について、重大な副作用として注意喚起し、初期症状及び措置方法を記載した。

4)～6)、8)、9)　国内及び海外の臨床試験において認められた副作用のうち、**感染症**（肺炎、敗血症等）、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、心不全、急性腎不全については重大な副作用として注意喚起し、初期症状及び措置方法を記載した。

(2)　その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	10%以上	10%未満	頻度不明[注 2)]
感染症及び寄生虫症		感染、鼻咽頭炎、気管支炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、毛包炎、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、眼感染、インフルエンザ、膣カンジダ症	感染性小腸結腸炎
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		腫瘍熱	
血液及びリンパ系障害	リンパ球数減少、CD4 リンパ球数減少、網状赤血球数減少	発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、CD4 リンパ球数増加、プロトロンビン時間延長、網状赤血球数増加、APTT 延長、白血球数増加、好中球数増加、血小板数増加、リンパ球数増加、好酸球数増加、INR 増加、単球数減少、プロトロンビン時間短縮	赤芽球癆
免疫系障害		移植片対宿主病、過敏症	結節性紅斑
代謝及び栄養障害	食欲不振、血中尿酸増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、電解質異常（リン、カリウム、カルシウム[注 3)]、マグネシウム、ナトリウム、クロール）	甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、BNP 増加、CRP 増加、脱水、総蛋白増加	

精神障害		不眠症、抑うつ気分	不安、感情不安定、錯乱状態、リビドー減退
神経系障害	頭痛	味覚異常、浮動性めまい、意識消失、傾眠、肋間神経痛、感覚鈍麻、振戦、手根管症候群	失神、健忘、痙攣、脳血管発作、一過性脳虚血発作
眼障害		霧視、角膜炎、眼球乾燥、結膜充血、羞明、アレルギー性結膜炎	
耳及び迷路障害		耳不快感	耳鳴、回転性めまい
心臓障害		心拡大、動悸、頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症、洞性徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、左室肥大、不整脈、第一度房室ブロック	心機能障害、狭心症、心膜炎、心室性不整脈、心室性頻脈、心筋梗塞、心筋炎、急性冠動脈症候群、肺性心
血管障害	出血（肺出血、歯肉出血、結膜出血、鼻出血、皮下出血、点状出血、カテーテル留置部位出血）	低血圧、高血圧、ほてり	血栓性静脈炎、網状皮斑
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	呼吸困難、低酸素症、発声障害、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、咽頭紅斑、咽喉頭不快感、湿性咳嗽、鼻漏、痰貯留、鼻炎	肺浸潤、肺臓炎、肺高血圧症、喘息、気管支痙攣、急性呼吸窮迫症候群
胃腸障害	下痢、便秘、悪心、嘔吐、口内炎	腹痛、腹部膨満、口唇炎、歯肉炎、胃不快感、異常便、変色便、胃炎、痔核、口唇水疱、心窩部不快感、口内乾燥、歯肉腫脹、口唇乾燥、口の感覚鈍麻	粘膜炎、消化不良、大腸炎、嚥下障害、裂肛、上部消化管潰瘍、食道炎、膵炎
肝胆道系障害	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇	胆嚢炎、ビリルビン上昇	胆汁うっ滞、肝炎
皮膚及び皮下組織障害	発疹	紅斑、ざ瘡、脱毛症、湿疹、そう痒症、紫斑、皮膚乾燥、多汗症、爪の障害、丘疹、皮膚剥脱、皮膚肥厚、全身性そう痒症、蕁麻疹	皮膚潰瘍、水疱形成、色素沈着障害、光線過敏性反応、急性熱性好中球性皮膚症、脂肪織炎、手足症候群

筋骨格系及び結合組織障害	筋痛、CK（CPK）上昇	関節痛、四肢痛、背部痛、筋力低下、筋骨格硬直、側腹部痛、関節腫脹、骨関節炎、滑液嚢腫、腱痛、CK（CPK）減少、筋痙縮、頸部痛	筋骨格痛、筋肉の炎症、横紋筋融解、腱炎
腎及び尿路障害		血尿、蛋白尿、夜間頻尿、クレアチニン上昇、血中尿素増加、頻尿	
生殖系及び乳房障害		乳房痛、女性化乳房、月経困難症	不規則月経
全身障害及び投与局所様態	発熱、表在性浮腫（浮腫、眼瞼浮腫、咽頭浮腫、顔面腫脹、末梢性浮腫、顔面浮腫、腫脹、口腔浮腫）、倦怠感	胸痛、悪寒、疲労、熱感、疼痛、胸部不快感、口渇	無力症、温度変化不耐症
臨床検査	体重増加	体重減少、尿沈渣異常、潜血、血中アミラーゼ増加、尿中ウロビリン陽性、尿中ブドウ糖陽性	
その他			挫傷

注 2）:海外で認められている副作用のため頻度不明

注 3）:グレード 3 又は 4 の低カルシウム血症があらわれた場合には、経口のカルシウム剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

国内臨床試験（77 例）で認められた副作用について、頻度別（10%以上・10%未満）に表中に記載した。また、海外臨床試験（2,182 例）でのみ認められた副作用については、「頻度不明」として表中に記載した。なお、「重大な副作用」として記載した事象は、表中には反映していない。

５．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。なお、海外臨床試験において、65 歳未満の患者と比較し、65 歳以上の患者で体液貯留の発現頻度が高かった。

米国添付文書及び CCDS に基づき記載した。

本邦の臨床試験では、少数例であったため、年齢、性別による解析を行っていない。

海外の臨床試験（2,182 例）において、21 歳未満、21～45 歳、46～65 歳、66～75 歳及び 75 歳超に分類して、有害事象全般の発現頻度、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象について検討したところ、75 歳超（83 例）において、有害事象全般、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象が他の年齢層に比べ多かった以外には年齢による差はみられなかった。また、薬物体内動態については、海外の臨床第 I 相試験において検討したが、年齢による差はみられなかったことより、高齢者への投与に際し減量等の用量調節の必要性はない。しかしながら、海外臨床試験において、65 歳未満の患者と比較し、65 歳以上の患者で体液貯留の発現頻度が高かったこ

とから、高齢者に本剤を投与する際には注意深くモニターする必要がある。

６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては適切な避妊を行うよう指導すること。［動物実験において、ヒトでの臨床用量で得られる血漿中濃度以下で、ラットで胚致死作用及び胎児毒性、ウサギで胎児毒性が報告されている。従って、本剤を妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがある。］

(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。］

米国添付文書及び CCDS に基づき記載した。

(1) 本剤を妊婦に投与した場合、胎児障害の可能性がある。非臨床試験において、ダサチニブのヒトでの臨床用量で得られる曝露により､妊娠ラット及びウサギで重篤な胎児障害がみられた。また、ラットでは胚致死作用がみられた。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与禁忌とした。

(2) 動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。ダサチニブの母乳への移行に関する情報はないため、本剤投与中は授乳を避けるよう注意喚起した。

７．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない)。

米国添付文書及び CCDS に基づき記載した。なお、国内臨床試験において対象とした患者は 20 歳以上のため、小児の使用経験はない。海外においては、小児の臨床試験は現在実施中であり、現時点で小児に対する有効性・安全性は確立していないため設定した。

８．過量投与

臨床試験の本剤の過量投与の経験は限られている。海外の臨床試験において、1 日 280 mg を 1 週間服用した過量投与例が報告されており、重度の骨髄抑制がみられた。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、必要な対症療法を実施すること。

米国添付文書及びCCDSを参考に記載した。国内で、1日最大700 mgを服薬した可能性があるという報告があるが、全体での曝露量としては、海外で報告された1日280 mgの1週間投与の方が多いと考えた。1日280mgを1週間投与された2例の患者に重度の骨髄抑制がみられたことから、過量投与が認められた場合には、骨髄抑制等の発現に注意し、患者の状態を十分に観察する必要がある。

９．適用上の注意

(1) **服用時**：本剤は、かまずにそのまま服用するように注意すること。

(2) **薬剤交付時**：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報告されている。]

(1) 米国添付文書及び CCDS に基づき記載した。

(2) PTP の誤飲対策のため記載した（平成 8 年 3 月 27 日　日薬連発第 240 号）。

１０．その他の注意

(1) サルの 9 ヵ月間投与試験では腎臓の変化として、自然発症病変である腎臓の鉱質沈着の出現頻度及び程度の上昇がみられた。

米国添付文書及び CCDS に基づき記載した。

CTD 第２部

1.9 一般的名称に係る文書

ブリストル・マイヤーズ株式会社

1　国内の一般的名称（JAN）

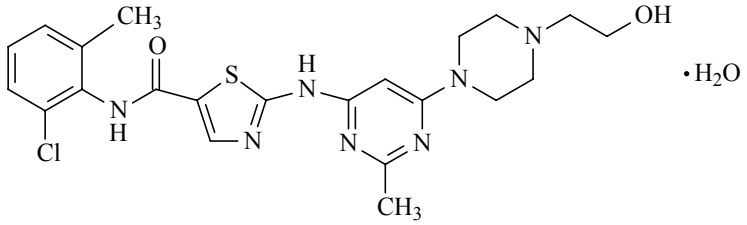
本薬の一般的名称（JAN）については、本薬が国際一般的名称（INN）に収載された品目であることから、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に厚生労働省へ届け出、次のとおり決定され、平成 19 年 4 月 9 日付け薬食審査発第 0409001 号で通知された（添付資料参照）。

登録番号：18-3-B7

一般的名称：　（日本名）　ダサチニブ水和物
　　（英　名）　Dasatinib Hydrate

化学名：　　（日本名）　*N*-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-({6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イル}アミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド 一水和物
　　（英　名）　*N*-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-({6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl}amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide monohydrate

化学構造式：



2　国際一般的名称（INN）

国際一般的名称（INN）については、無水物が「dasatinib」として Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 56 に収載された（添付資料参照）。

添付資料：

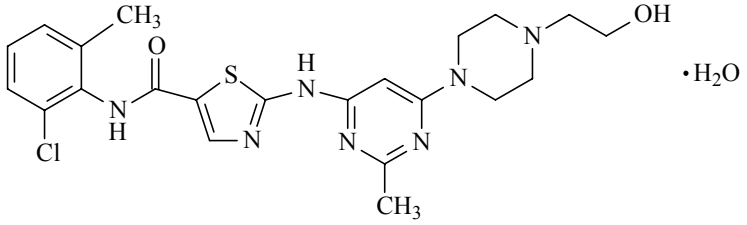
- 平成 19 年 4 月 9 日付 薬食審査発第 0409001 号通知「医薬品の一般的名称について」
- International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, WHO Drug Information, 2006; 20 (3), Rec. INN: List 56, p210

CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ブリストル・マイヤーズ株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名 ・別名	*N*-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-({6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2 -methylpyrimidin-4-yl}amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide monohydrate
構造式	
効能・効果	１．イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病 ２．再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
用法・用量	１．イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病 （１）慢性期 通常、成人にはダサチニブとして 1 日 1 回 100 mg を経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。 （２）移行期又は急性期 通常、成人にはダサチニブとして 1 回 70 mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 90 mg を 1 日 2 回まで増量できる。 ２．再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 通常、成人にはダサチニブとして 1 回 70 mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 90 mg を 1 日 2 回まで増量できる。
劇薬等の 指定	
市販名及び 有効成分 ・分量	スプリセル錠 20 mg、スプリセル錠 50 mg

毒　性

単回投与毒性

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の 致死量 (mg/kg)	主な所見
ラット	経口	30, 100, 300	100	≥30 mg/kg：胃の潰瘍･出血、骨髄細胞数減少、胸腺･脾臓･リンパ節のリンパ球枯渇 ≥100 mg/kg：心臓の出血/凝固壊死、腎尿細管の空胞化･拡張
サル	経口	15, 25, 45	25～45	≥15 mg/kg：皮膚の出血 ≥25 mg/kg : 便の変化（軟便、液状便、血便）、脾臓･リンパ節のリンパ球枯渇 45 mg/kg：腎尿細管の拡張

毒　性	反復投与毒性				
	動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
	ラット	1 ヵ月間 ／経口	0.9, 15, 25	0.9	≥0.9 mg/kg：摂餌量減少 ≥15 mg/kg：体重増加抑制、赤血球パラメータ･アルカリフォスファターゼ･総蛋白･アルブミンの減少、総白血球数･単球数･血小板数の増加、脾臓重量減少、胸腺のリンパ球枯渇･浮腫･出血、小腸の腸管障害 25 mg/kg：死亡/切迫屠殺（雄 10 例、 雌 3 例）、円背位、削痩、活動性低下、蒼白化、呼吸困難/不整呼吸、液状便、無形便、ALT･AST･尿素窒素･塩素の増加、カルシウムの減少、胃･小腸･盲腸の拡張、腸間膜リンパ節の赤色化、脾臓サイズの縮小、胃の出血、盲腸の浮腫、脾臓のリンパ球枯渇、骨髄細胞数減少
	ラット	6 ヵ月間 ／経口	1.5, 4, 15/10/8	<1.5	≥1.5 mg/kg : 心臓重量増加、腸絨毛の平坦化･融合･分枝化･上皮過形成･頂部の微小乳頭状突起、腸間膜リンパ節の出血・網内系細胞の過形成・髄質内肥満細胞の増加、副腎皮質球状帯の空胞化、卵巣黄体数増加、卵胞発育停止･子宮内膜腺の扁平上皮化生を示す動物数減少 ≥4 mg/kg : 卵巣･肝臓･副腎･甲状腺/上皮小体重量の増加、下垂体重量の減少、盲腸の線維化、腸陰窩の拡張/膿瘍、甲状腺のコロイド増加 15/10/8 mg/kg : 死亡/切迫屠殺（雄 16 例、雌 2 例）、腹部腫脹、削痩、不整呼吸、便の変化、粗毛/赤色被毛、体重･摂餌量減少、赤血球パラメータ･総蛋白･アルブミン･グロブリンの減少、血小板凝集抑制、血小板数･好中球数･フィブリノーゲンの増加、腸管腔拡張
	サル	1 ヵ月間 ／経口	1, 5, 15	5	≥5 mg/kg：便の変化（液状便、無形便/無便） 15 mg/kg：嘔吐、円背位、削痩、脱水症状、体重増加抑制、ALT 上昇、胸腺重量の減少、盲腸･結腸のガス/内容物の充満、脾臓･胸腺のリンパ球枯渇

	動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
	サル	9 ヵ月間 ／経口	1, 3/2, 10/6/4.5	<1	≥1 mg/kg : 便の変化（便の変色、液状便、粘液便、無形便、排糞量減少）、摂餌量減少/廃絶、大腸のびらん/潰瘍･表層上皮の平坦化、腎臓の鉱質沈着 ≥3/2 mg/kg : 切迫屠殺（中投与量群で雄 2 例･雌 4 例、高投与量群で雄 2 例･雌 3 例）、嘔吐、円背位、活動性低下、大腸･胃の赤色病巣、胃のびらん/潰瘍･炎症、腸絨毛の平坦化･炎症、胸腺･脾臓のリンパ球枯渇、骨髄の赤血球系細胞数減少 10/6/4.5 mg/kg : 歩行失調、振戦、月経回数減少、体重減少、ガスの充満を伴う消化管拡張、胃･小腸の赤色液状内容物
副作用 （ダサチニブと関連あり）	国内の臨床試験において本剤（初回用量 50 mg、70 mg 又は 90 mg1 日 2 回、100 mg 1 日 1 回）の投与を受けた白血病の患者 77 例の成績を以下に示す。投与期間は慢性期慢性骨髄性白血病に対しては 6 ヵ月、移行期･急性期慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対しては 3 ヵ月とした。ほぼ全例に副作用が認められたが、投与中止に至ったものは慢性期慢性骨髄性白血病の 1 例（2%）、移行期・急性期慢性骨髄性白血病の 1 例（9%）、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の 1 例（8%）であった。20%以上の患者にみられた副作用は、血小板数減少（73%）、好中球数減少（66%）、白血球数減少（61%）、リンパ球数減少（45%）、AST（GOT）増加（43%）、LDH 増加（42%）、ALT（GPT）増加（45%）、貧血（36%）、ヘモグロビン減少（36%）、赤血球数減少（35%）、ヘマトクリット減少（32%）、頭痛（32%）、CPK 増加（32%）、下痢（30%）、発熱（26%）、浮腫（25%）、発疹（34%）、胸水（25%）、γ-GTP 増加（25%）、血中リン減少（23%）、倦怠感（22%）、血中アルブミン減少（22%）であった。				

CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覧

ブリストル・マイヤーズ株式会社

1 添付資料一覧

第３部

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
3	品質に関する文書 ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

第４部

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.1.1-1	Study 930003300 -- Preclinical Pharmacology of BMS-354825, a SRC Protein Tyrosine Kinase Inhibitor ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.1.1-2	Study 910072849 -- *In Vitro* Human Umbilical Vein Endothelial Cell (HUVEC) Migration Assay Protocol ([redacted])	[redacted] (BMS)	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月
4.2.1.1-3	Study 930012327 -- Further Studies on the Preclinical Pharmacology of Dasatinib (BMS-354825), a Multi-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.1.1-4 参考資料	Study 930003220 -- Activity of a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor BMS-354825 on STI571 Sensitive and Resistant CML Cells ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.1.1-5	Study 930011745 -- Structural Basis for Inhibition of ABL Kinase by BMS-354825 (DASATINIB), a Dual SRC/ABL Kinase Inhibitor ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.1.1-6	Study 920036261 -- Antitumor Activity of Dasatinib (BMS-354825) in a Preclinical Model of Intracranial CML ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.2.1.2 副次的薬理試験

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.1.2-1	Study 930003470 -- Effect of SRC Kinase Inhibitor BMS-354825 on Bone Resorption Both *In Vitro* and *In Vivo* ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.1.2-2	Study 930003221 -- Identification of Genes for Predicting Activity of Compounds that Interact with SRC Tyrosine Kinases and the SRC Tyrosine Kinase Pathway in Cancer Cells ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.1.2-3	Study 920035967 -- Pharmacokinetics- and Pharmacodynamics-Guided Optimization of the Dose and Treatment Schedule for the Multi-Oncogenic Tyrosine Kinase Inhibitor Dasatinib (BMS-354825) ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.1.2-4	Study 920036247 -- Prediction of the Optimal Dose and Exposure of the Novel panSRC Kinase Inhibitor Dasatinib (BMS-354825) for Phase I/II Clinical Studies in Cancer Patients Using Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Biomarker Approach ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.2.1.3 安全性薬理試験

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.1.3-1	Study DS03027 -- BMS-354825: *In Vitro* Evaluation of Effects on Receptor and Ion-Channel Binding and Enzyme Activity ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.1.3-2	Study 920018211 -- BMS-354825: Effects on HERG/IKr Currents and Rabbit, Purkinje Fiber Action Potentials ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.1.3-3	Study DS03098 -- BMS-354825: Single-Dose Oral Cardiovascular Safety Pharmacology Study in Monkeys ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.1.3-4	Study DS05124 -- BMS-573188, BMS-582691, and BMS-606181: *In Vitro* Evaluation of Effects on Receptor and Ion-Channel Binding and Enzyme Activity ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.1.3-5	Study DT05071 -- Effects of BMS-573188, BMS-582691 and BMS-606181 on hERG/IKr and Rabbit Purkinje Fiber Action Potentials ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.2.1-1	Study DDBS008 -- Quantitative Determination of BMS-354825 in Rat K_3EDTA Plasma by LC/MS/MS ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.2.1-2	Study 930010742 -- Quantitative Determination of BMS-354825 in Rabbit EDTA Plasma by LC/MS/MS ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.2.1-3	Study DDBS007 -- Quantitative Determination of BMS-354825 in Monkey K_3EDTA Plasma by LC/MS/MS ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.2.1-4	Study 930011548 -- Determination of BMS-354825 and BMS-582691 in 1:1 Human Serum/Dialysis Buffer in an *In Vitro* Protein Binding Study ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.2.1-5	Study 930011547 -- Partial Method Validation for the Quantitative Determination of BMS-354825 and BMS-582691 in 1:1 Human Serum/Dialysis Buffer by LC/MS/MS ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.2.2.3 分布

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.2.3-1	Study MBA00038 -- Tissue Distribution of Radioactivity in Male Long-Evans Rats Following Oral Administration of [^{14}C]BMS-354825 ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.2.3-2	Study 930011593 -- *In Vitro* Protein Binding Determination of BMS-582691 in Human Serum Using Equilibrium Dialysis ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.2.3-3	Study Covance 6108-518 -- Lacteal Excretion and Fetal Tissue Distribution of Radioactivity in Pregnant Female Sprague Dawley Rats and Tissue Distribution of Radioactivity in Male and Non-Pregnant Female Sprague Dawley Rats Following Oral Administration of [^{14}C]BMS-354825-08 ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.2.2.4 代謝

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.2.4-1	Study 930010531 -- Biotransformation of [^{14}C]BMS-354825 After Intravenous and Oral Administration to Bile Duct Cannulated Rats ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.2.4-2	Study 930011321 -- Biotransformation of [^{14}C]Dasatinib (BMS-354825) in Rats, Monkeys, and Humans ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.2.4-3	Study 930011324 -- Biotransformation of [^{14}C]Dasatinib in Hepatocyte and Liver Microsomal Preparations from Rat, Monkey and Human ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.2.4-4	Study 930011323 -- Identification of Enzymes Involved in the Oxidative Metabolism of [^{14}C]Dasatinib (BMS-354825) ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.2.4-5	Study 930011325 -- *In Vitro* Assessment of BMS-354825 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.2.4-6	Study 930011322 -- *In Vitro* Evaluation of BMS-354825 as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.2.2.5 排泄

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.2.5-1	Study MBA00096 -- Mass Balance of Radioactivity after Oral Administration of [^{14}C]BMS-354825 to Male Rats ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.2.5-2	Study MBA00097 -- Pharmacokinetics of Radiolabeled BMS-354825 and Excretion of Radioactivity after Oral Administration of [^{14}C]BMS-354825 to Male Cynomolgus Monkeys ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.2.5-3	Study MBA00127 -- Biliary Excretion of Radioactivity After Intravenous Administration of [^{14}C]BMS-354825 to Male Cynomologus Monkeys ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.2.7-1	Study MAP005 -- Preclinical Evaluation of the Pharmacokinetics and Metabolism of BMS-354825 ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.3.1-1	Study DS02138 -- BMS-354825: Single-Dose Oral Toxicity Study in Rats ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.1-2	Study DS02147 -- BMS-354825: Single-Dose Oral Toxicity Study in Monkeys ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.2.3.2 反復投与毒性試験

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.3.2-1 参考資料	Study 930003311 -- Toxicity Studies in Rats Administered BMS-354825 Orally with Various Doses, Interrupted Dosing Schedules and Recovery Periods ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.2-2 参考資料	Study DS02047 -- BMS-354825: Two-Week Oral Exploratory Study in Rats ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.2-3	Study DS02158 -- BMS-354825: One-Month Intermittent Dose Oral Toxicity Study in Rats ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.2-4	Study DS03072 -- BMS-354825: Six-Month Oral Toxicity Study in Rats ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.2-5 参考資料	Study DS02050 -- BMS-354825: Ten-Day Oral Exploratory Toxicity Study in Dogs ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.2-6 参考資料	Study DS02062 -- BMS-354825: Ten-Day Oral Exploratory Toxicity Study in Monkeys ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.3.2-7	Study DS02159 -- BMS-354825: One-Month Intermittent Dose Oral Toxicity Study in Monkeys ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.2-8	Study DS03073 -- BMS-354825: Nine-Month Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In vitro* 試験

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.3.3.1-1 参考資料	Study DS01124 -- BMS-354825: Spiral Ames Reverse-Mutation Study in Salmonella ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.3.1-2 参考資料	Study DS02066 -- BMS-354825: Exploratory Ames Reverse-Mutation Study in Salmonella ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.3.1-3	Study DS02193 -- BMS-354825: Reverse-Mutation Study in *Salmonella typhimurium and Escherichia coli* ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.3.1-4	Study DS03025 -- BMS-354825: Cytogenetics Study in Chinese Hamster Ovary Cells ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.2.3.3.2 *In vivo* 試験

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.3.3.2-1	Study DS02177 -- BMS-354825: Oral Micronucleus Study in Rats ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.3.5.2-1	Study DN04078 -- BMS-354825: Oral Study of Embryo-Fetal Development in Rats ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.5.2-2 参考資料	Study DN04062 -- BMS-354825: Thirteen-Day Oral Range-Finding Study in Pregnant Rabbits ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.5.2-3	Study DN04080 -- BMS-354825: Oral Study of Embryo-Fetal Development in Rabbits ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.3.7.2-1	Study 930003471 -- Report on Analysis of Immunosuppressive Potential of BMS-354825 ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.3.7.3-1	Study 930004015 -- Effects of BMS-354825 on Platelet Function ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.7.3-2	Study 930008306 -- Effects of BMS-354825 on Bleeding Time and *Ex Vivo* Platelet Function ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.7.3-3	Study DS03170 -- BMS-354825: Two-Week Oral Investigative Toxicity Study in Monkeys ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.2.3.7.7 その他の試験

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
4.2.3.7.7-1	Study DS05008 -- BMS-354825: Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.7.7-2	Study DS07138 -- Dasatinib (BMS-354825): Single-Dose Oral Phototoxicity Study in Hairless Mice ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

4.3 参考文献

項目番号	標 題	著者・書誌事項等
4.3-1	Banker, 1996, The Role of Src Family Kinases in the Normal and Neoplastic Gastrointestinal Tract	Banker N, Surgical Oncology, 1996; 5: 201-10
4.3-2	Beghini, 1998, *In Vivo* Differentiation of Mast Cells from Acute Myeloid Leukemia Blasts Carrying a Novel Activating Ligand-Independent C-kit Mutation	Beghini A, BCMD, 1998; 24: 262-70
4.3-3	Bjornsson, 2003, The Conduct of *In Vitro* and *In Vivo* Drug-Drug Interaction Studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) Perspective	Bjornsson TD, Drug Metabolism and Disposition, 2003; 31(7): 815-832
4.3-4	Bornhauser, 2004, CNS Blast Crisis of Chronic Myelogenous Leukemia in a Patient with a Major Cytogenetic Response in Bone Marrow Associated with Low Levels of Imatinib Mesylate and Its *N*-Desmethylated Metabolite in Cerebral Spinal Fluid	Bornhauser M, Annals of Hematology, 2004; 83: 401-2

項目番号	標 題	著者・書誌事項等
4.3-5	Bujassoum, 2004, Isolated Central Nervous System Relapse in Lymphoid Blast Crisis Chronic Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia in Patients on Imatinib Therapy	Bujassoum S, Leukemia and Lymphoma, 2004; 45: 401-3
4.3-6	Capdeville, 2002, Glivec (STI571, IMATINIB), a Rationally Developed, Targeted Anticancer Drug	Capdeville R, Nature Reviews, 2002; 1: 493-502
4.3-7	Cartwright, 1993, Intestinal Crypt Cells Contain Higher Levels of Cytoskeletal-Associated pp60 Protein Tyrosine Kinase Activity than Do Differentiated Enterocytes	Cartwright CA, Oncogene, 1993; 8: 1033-9
4.3-8	Cools, 2003, A Tyrosine Kinase Created by Fusion of the PDGFRA and FIP1L1 Genes as a Therapeuitic Target of Imatinib in Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome	Cools J, N Engl J Med, 2003; 348: 1201-14
4.3-9	Dai, 2003, Distribution of STI-571 to the Brain Is Limited by P-Glycoprotein-Mediated Efflux	Dai H, J Pharmacol Exp Ther, 2003; 304: 1085-92
4.3-10	Dai, 2004, A Bcr/Abl-independent, Lyn-dependent Form of Imatinib Mesylate (STI-571) Resistance Is Associated with Altered Expression of Bcl-2	Dai Y, J Biol Chem, 2003; 279: 34227-39
4.3-11	Danhauser-Riedl, 1996, Activation of Src Kinases $p53/56^{lyn}$ and $p59^{hck}$ by $p210^{bcr/abl}$ in Myeloid Cells	Danhauser-Riedl S, Cancer Res, 1996; 56: 3589-96
4.3-12	DeGeorge, 1998, Regulatory Considerations for Preclinical Development of Anticancer Drugs	DeGeorge JJ, Cancer Chemother Pharmacol, 1998; 41: 173-185
4.3-13	Donato, 2003, BCR-ABL Independence and LYN Kinase Overexpression in Chronic Myelogenous Leukemia Cells Selected for Resistance to STI571	Donato NJ, Blood, 2003; 101: 690-8
4.3-14	Donato, 2004, The SRC/ABL Inhibitor BMS-354825 Overcomes Resistance to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia Cells through Multiple Mechanisms	Donato NJ, Blood, 2004; 104: Abstract #1989
4.3-15	Gorre, 2001, Clinical Resistance to STI-571 Cancer Therapy Caused by BCR-ABL Gene Mutation or Amplification	Gorre ME, Science, 2001; 293: 876-80
4.3-16	Hu, 2004, Requirement of Src Kinases Lyn, Hck and Fgr for BCR-ABL1-Induced B-Lymphoblastic Leukemia but not Chronic Myeloid Leukemia	Hu Y, Nature Genetics, 2004; 36: 453-61
4.3-17	ICH Expert Working Group, 1996, The Need for Long-Term Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals. Guideline for Industry. ICH-S1A. March 1996	ICH-S1A Harmonised Tripartite Guideline, 1996; 1-5
4.3-18	Leis, 2004, Central Nervous System Failure in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia Lymphoid Blast Crisis and Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Imatinib (STI-571)	Leis JF, Leukmia and Lymphoma, 2004; 45: 695-8
4.3-19	Lowenstine, 2003, A Primer of Primate Pathology Lesions and Nonlesions	Lowenstine LJ, Toxicol Pathol, 2003; 31: 92-102
4.3-20	Mahon, 2000, Selection and Characterization of BCR-ABL Positive Cell Lines with Differential Sensitivity to the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571: Diverse Mechanisms of Resistance	Mahon FX, Blood, 2000; 96: 1070-9

項目番号	標 題	著者・書誌事項等
4.3-21	Motomura, 1998, Inhibition of P-Glycoprotein and Recovery of Drug Sensitivity of Human Acute Leukemic Blast Cells by Multidrug Resistance Gene (mdr1) Antisense Oligonucleotides	Motomura S, Blood, 1998; 91: 3163-71
4.3-22	Mukai, 2003, Reversal of the Resistance to STI571 in Human Chronic Myelogenous Leukemia K562 Cells	Mukai M, Cancer Science, 2003; 94: 557-63
4.3-23	Nagar, 2002, Crystal Structures of the Kinase Domain of c-Abl in Complex with the Small Molecule Inhibitors PD173955 and Imatinib (STI-571)	Nagar B, Cancer Res, 2002; 62: 4236-43
4.3-24	O'Hare, 2005, Combined Abl Inhibitor Therapy for Minimizing Drug Resistance in Chronic Myeloid Leukemia: Src/Abl Inhibitors Are Compatible with Imatinib	O'Hare T, Clin Cancer Res, 2005; 11: 6987-93
4.3-25	O'Hare, 2005, *In Vitro* Activity of Bcr-Abl Inhibitors AMN107 and BMS-354825 against Clinically Relevant Imatinib-Resistant Abl Kinase Domain Mutants	O'Hare T, Cancer Res, 2005; 65: 4500-5
4.3-26	Physicians' Desk Reference, 2005, Gleevec® (Imatinib Mesylate)	Physician's Desk Reference, 2005; Gleevec: 1-19
4.3-27	Shah, 2004, Overriding Imatinib Resistance with a Novel ABL Kinase Inhibitor	Shah NP, Science, 2004; 305: 399-401
4.3-28	Shah, 2002, Multiple BCR-ABL Kinase Domain Mutations Confer Polyclonal Resistance to the Tyrosine Kinase Inhibitor Imatinib (STI571) in Chronic Phase and Blast Crisis Chronic Myeloid Leukemia	Shah NP, Cancer Cell, 2002; 2: 117-25
4.3-29	Study CA180-002 -- Ascending Dose- Studies in Chronic Myelogenous Leukemia Patients Resistant or Intolerant to Imatinib Mesylate - Preliminary Pharmacokinetic Data for CA180002 (As of [redacted], 20[redacted]) ([redacted])	BMS Internal, Preliminary summary of CA180002; DCN [redacted]
4.3-30	Šuša, 2000, Tyrosine Kinase Src Inhibitors: Potential Therapeutic Applications	Šuša M, Drug News and Perspectives, 2000; 13: 169-75
4.3-31	Tsuruo, 1986, Characteristics of Resistance to Adriamycin in Human Myelogenous Leukemia K562 Resistant to Adriamycin and in Isolated Clones	Tsuruo T, Jpn J Cancer Res, 1986; 77: 682-92
4.3-32	Zhou, 2005, Mechanism-Based Inhibition of Cytochrome P450 3A4 by Therapeutic Drugs	Zhou S, Clin Pharmacokinet, 2005; 44: 279-304

第５部

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.1.2-1	Study CA180-037 -- Bioequivalence Study of a Single 70 mg Dasatinib Tablet Relative to One 50 mg Plus One 20 mg Dasatinib Tablet in Healthy Adult Subjects ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.1.2-2	Study CA180-037 Chromatograms -- Quantitation of BMS-354825 in Human K_3EDTA Plasma in Study CA180037 ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.1.4-1	Study 930010828 Validation -- Quantitative Determination of BMS-354825 and the Metabolite, BMS-606181, in human EDTA plasma by LC/MS/MS ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.1.4-2	Study 930012006 Validation -- Determination of BMS-354825 and BMS-606181 in Human EDTA Plasma by LC-MS-MS - Validation of the Analytical Method ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.1.4-3	Amendment 01 to Study 930012006 Validation -- Determination of BMS-354825 and BMS-606181 in Human EDTA Plasma by LC-MS-MS - Validation of the Analytical Method ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.1.4-4	Study 11-996-V1 Validation -- Determination of BMS-354825, BMS-606181, and BMS-582691 in EDTA Human Plasma by LC-MS-MS - Validation of the Analytical Method ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.1.4-4.1	Addendum 01 to Study 11-996-V1 Validation -- Determination of BMS-354825, BMS-606181 and BMS-582691 in EDTA Human Plasma by LC-MS-MS - Validation of the Analytical Method ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.1.4-5	Study 930011912 Validation -- Quantitative determination of BMS-354825 and the metabolite, BMS-606181, in human urine by LC/MS/MS ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.1.4-6	Study 930012616 Validation -- Method Validation for the Quantitative Determination of BMS-354825, BMS-582691, and BMS-606181 in EDTA Human Plasma by LC/MS/MS ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.1.4-6.1	Addendum 01 to Study 930012616 Validation -- Method Validation for the Quantitative Determination of BMS-354825, BMS-582691, and BMS-606181 in EDTA Human Plasma by LC/MS/MS ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.1.4-6.2	Addendum 02 to Study 930012616 Validation -- Method Validation for the Quantitative Determination of BMS-354825, BMS-582691, and BMS-606181 in EDTA Human Plasma by LC/MS/MS ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.1.4-7	Study 930013135 Partial Validation -- Partial Method Validation for the Quantitation of BMS-354825 in EDTA Human Plasma by LC/MS/MS ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.1.4-8	Study 930010247 Validation -- Determination of Simvastatin and Simvastatin Acid in Heparinized Human Plasma by LC-MS-MS ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.1.4-9	Study 930010247 Partial Validation -- Determination of Simvastatin and Simvastatin Acid in Heparinized Human Plasma by LC-MS-MS - Partial Validation of the Analytical Method ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.1.4-10	Amendment 01 to Study 930010247 Validation -- Determination of Simvastatin and Simvastatin Acid in Heparinized Human Plasma by LC-MS-MS - Validation of the Analytical Method ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.1.4-11	Study 930010250 Validation --Determination of Ketoconazole in Heparinized Human Plasma by LC-MS-MS - Validation of the Analytical Method ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.1.4-12	Amendment 01 to Study 930010250 Validation --Determination of Ketoconazole in Heparinized Human Plasma by LC-MS-MS - Validation of the Analytical Method ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.3.1-1	Study CA180-019 -- Mass Balance, Pharmacokinetics and Metabolism of [^{14}C]BMS-354825 in Healthy Male Subjects ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.3.1-2	Study CA180-019 Chromatograms -- Summary of Representative Chromatograms of BMS-354825 and BMS-606181 in Human EDTA Plasma and Urine for BMS Protocol No. CA180019 ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.1-3	Study CA180-019 Total Radioactivity -- [^{14}C]BMS-354825: Total Radioactivity Analysis of Clinical Trial Samples for Clinical Protocol Number CA180019 ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.1-4	Study CA180-016 -- A Formulation Comparability Study of BMS-354825 in Healthy Subjects ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.1-5	Study CA180-016 Chromatograms -- Summary of Representative Chromatograms of BMS-354825 in Human EDTA Plasma, Urine and BMS-606181 in Human Urine for BMS Protocol No. CA180016 ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.3.2-1	Study CA180-002 PK -- A Phase I Dose-Escalation Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BMS-354825 in the Treatment of Patients with Chronic, Accelerated, or Blast Phase Chronic Myelogenous Leukemia, or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Who Have Hematologic Resistance to Imatinib Mesylate (Gleevec®): Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study Report ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.2-2	Study CA180-002 Chromatograms -- Summary of Representative Chromatograms of BMS-354825 and Its Metabolite, BMS-606181, in Human EDTA Plasma for BMS Protocol No. CA180002 ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.2-3	Study CA180-002 Metabolites -- Determination of Metabolites of Dasatinib (M4, M6, M20, M24) in Human EDTA Plasma From Subjects 115, 116 and 216 From CA180002 Using Non-Validated Analytical Methods ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.2-4	Study CA180-005 PK -- A Phase 2 Study of BMS-354825 in Subjects with Accelerated Phase Chronic Myeloid Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate: Pharmacokinetic Report ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.2-5	Study CA180-005 Chromatograms -- Determination of BMS-354825 and BMS-582691 in Human EDTA Plasma by LC-MS-MS in study CA180005 ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.3.2-6	Addendum 01 to Study CA180-005 Chromatograms -- Determination of BMS-354825 and BMS-582691 in Human EDTA Plasma by LC-MS-MS in Study CA180005 ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.2-7	Study CA180-006 PK -- A Phase 2 Study of Dasatinib (BMS-354825) in Subjects with Myeloid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate: Pharmacokinetic Report ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.2-8	Study CA180-006 Chromatograms -- Determination of BMS-354825 and BMS-582691 in Human EDTA Plasma by LC-MS-MS in study CA180006 ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.2-9	Addendum 01 to Study CA180-006 Chromatograms -- Determination of BMS-354825 and BMS-582691 in Human EDTA Plasma by LC-MS-MS in study CA180006 ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.3.3-1 参考資料	Study CA180-051 -- Single-Dose Pharmacokinetics of Dasatinib in Subjects with Hepatic Impairment Compared to Healthy Adult Subjects ([redacted])	[redacted] (BMS)	2006 年 10 月～ 2007 年 8 月

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.3.4-1	Study CA180-009 -- The Effect of a Light Fat and a High Fat Meal on the Pharmacokinetics of BMS-354825 in Healthy Subjects ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.4-2	Study CA180-009 Chromatograms -- Determination of BMS-354825 and BMS-606181 in Human EDTA Plasma by LC-MS-MS in Study CA180009 ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.4-3	Study CA180-022 -- The Effects of BMS-354825 on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Subjects ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.4-4	Study CA180-022 Chromatograms -- Determination of BMS-354825, Simvastatin, and Simvastatin Acid in Human Plasma by LC-MS-MS in Study CA180022 ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.4-5	Study CA180-032 -- The Effects of Rifampin on the Oral Pharmacokinetics of BMS-354825 in Healthy Subjects ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.3.4-6	Study CA180-032 Chromatograms -- Determination of BMS-354825 and BMS-606181 in Human EDTA Plasma by LC-MS-MS in study CA180032 ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.4-7	Study CA180-032 Metabolite -- Determination of BMS-582691 in Human EDTA Plasma by LC-MS-MS in Study CA180032 ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.4-8	Study CA180-020 -- A Phase 1 Study of the Effect of Gastric Acid pH Modulators on the Oral Bioavailability of BMS-354825 in Healthy Subjects ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.4-9	Study CA180-020 Chromatograms -- Determination of BMS-354825 in Human EDTA Plasma by LC-MS-MS in Study CA180020 ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.4-10	Study CA180-021 Interim Report -- Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Dasatinib and the Effect of Dasatinib on Pharmacodynamic Markers in Patients with Advanced Solid Tumors ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.4-10.1	Study CA180-021 ECG -- ECG Results for Segment 1 for Study CA180021; Phase 1 Study to Evaluate the Effect of ketoconazole on the Pharmacokinetics of Dasatinib and the Effect of Dasatinib on Pharmacodynamic Markers in Patients with Advanced Solid Tumors ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.4-11	Study CA180-021 Chromatograms 1 -- Determination of BMS-354825, BMS-606181, BMS-582691, and Ketoconazole in Human Plasma in Segment 1 of BMS Protocol No. CA180021 ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.3.4-12	Study CA180-021 Chromatograms 2 -- Summary of Representative Chromatograms of BMS-354825, BMS-606181, BMS-582691, and Ketoconazole in Human Plasma for Segment 1 of BMS Protocol No. CA180021 ([redacted])	[redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Analysis for Dasatinib (BMS-354825) ([redacted])	[redacted] (BMS)
5.3.3.5-2 参考資料	Dasatinib Population Pharmacokinetic Analysis in Subjects with Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia and Exposure-Response Analysis for Efficacy and Safety in Subjects with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia ([redacted])	[redacted] (BMS)

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1a 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 －慢性骨髄性白血病－

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.5.1a-1	Study CA180-017 -- A Randomized Multicenter Open Label Study of BMS-354825 vs Imatinib Mesylate (Gleevec®, Glivec®) 800 mg/day in Subjects with Chronic Phase Philadelphia Chromosome-positive Chronic Myeloid Leukemia Who Have Disease That Is Resistant to Imatinib at a Dose of 400 - 600 mg/day ([redacted])	[redacted] (BMS)	2005年2月～ 2007年11月
5.3.5.1a-1.1 参考資料	Study CA180-017 - 2 Year Follow-up -- A Randomized Multicenter Open Label Study of BMS-354825 vs Imatinib Mesylate (Gleevec®, Glivec®) 800 mg/day in Subjects with Chronic Phase Philadelphia Chromosome-positive Chronic Myeloid Leukemia Who Have Disease That Is Resistant to Imatinib at a Dose of 400 - 600 mg/day ([redacted])	[redacted] (BMS)	
5.3.5.1a-2	Study CA180-034 Interim Report -- A Randomized Two-by-Two, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of BMS-354825 Administered Orally at a Dose of 50 mg or 70 mg Twice Daily or 100 mg or 140 mg Once Daily in Subjects with Chronic Phase Philadelphia Chromosome or BCR-ABL Positive Chronic Myelogenous Leukemia Who are Resistant or Intolerant to Imatinib Mesylate ([redacted])	[redacted] (BMS)	2005年7月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.5.1a-2.1 参考資料	Study CA180-034 -- A Randomized Two-by-Two, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of BMS-354825 Administered Orally at a Dose of 50 mg or 70 mg Twice Daily or 100 mg or 140 mg Once Daily in Subjects with Chronic Phase Philadelphia Chromosome or BCR-ABL Positive Chronic Myelogenous Leukemia Who are Resistant or Intolerant to Imatinib Mesylate ([redacted])	[redacted] (BMS)	
5.3.5.1a-3 参考資料	Study CA180-035 Interim Report -- A Randomized Two-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of BMS-354825 Administered Orally at a Dose of 70 mg Twice Daily or 140 mg Once Daily in Subjects with Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase or in Myeloid or Lymphoid Blast Phase or with Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia who are Resistant or Intolerant to Imatinib Mesylate ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
5.3.5.1a-3.1 参考資料	Study CA180-035 -- A Randomized Two-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of BMS-354825 Administered Orally at a Dose of 70 mg Twice Daily or 140 mg Once Daily in Subjects with Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase or in Myeloid or Lymphoid Blast Phase or with Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia who are Resistant or Intolerant to Imatinib Mesylate ([redacted])	[redacted] (BMS)	

5.3.5.2a 非対照試験報告書 －慢性骨髄性白血病－

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.5.2a-1	Study CA180-002 -- A Phase 1 Dose-Escalation Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BMS-354825 in the Treatment of Patients with Chronic, Accelerated, or Blast Phase Chronic Myelogenous Leukemia, or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Who Have Hematologic Resistance to Imatinib Mesylate (Gleevec®) ([redacted])	[redacted] (BMS)	2003 年 11 月～ 2006 年 3 月
5.3.5.2a-2	Study CA180-005 Interim Report -- A Phase 2 Study of Dasatinib (BMS-354825) in Subjects with Accelerated Phase Chronic Myeloid Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate ([redacted])	[redacted] (BMS)	2004 年 12 月～ 2007 年 8 月
5.3.5.2a-2.1	Study CA180-005 Efficacy Summary -- A Phase 2 Study of Dasatinib (BMS-354825) in Subjects with Accelerated Phase Chronic Myeloid Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate ([redacted])	[redacted] (BMS)	
5.3.5.2a-2.2 参考資料	Study CA180-005 -- A Phase 2 Study of Dasatinib (BMS-354825) in Subjects with Accelerated Phase Chronic Myeloid Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate ([redacted])	[redacted] (BMS)	
5.3.5.2a-3	Study CA180-006 Interim Report -- A Phase 2 Study of Dasatinib (BMS-354825) in Subjects with Myeloid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate ([redacted])	[redacted] (BMS)	2004 年 12 月～ 2007 年 7 月
5.3.5.2a-3.1	Study CA180-006 Efficacy Summary -- A Phase 2 Study of Dasatinib (BMS-354825) in Subjects with Myeloid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate ([redacted])	[redacted] (BMS)	
5.3.5.2a-3.2 参考資料	Study CA180-006 -- A Phase 2 Study of Dasatinib (BMS-354825) in Subjects with Myeloid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate ([redacted])	[redacted] (BMS)	
5.3.5.2a-4	Study CA180-013 Interim Report -- A Phase 2 Study to Determine the Activity of BMS-354825 in Subjects with Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia who have Disease that is Resistant to High Dose Imatinib Mesylate (Gleevec®) or who are Intolerant of Imatinib ([redacted])	[redacted] (BMS)	2005 年 2 月～ 2007 年 8 月

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.5.2a-4.1	Study CA180-013 Efficacy Summary -- A Phase 2 Study to Determine the Activity of BMS-354825 in Subjects with Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia who have Disease that is Resistant to High Dose Imatinib Mesylate (Gleevec®) or who are Intolerant of Imatinib ([redacted])	[redacted] (BMS)	2005 年 2 月～ 2007 年 8 月
5.3.5.2a-4.2 参考資料	Study CA180-013 -- A Phase 2 Study to Determine the Activity of BMS-354825 in Subjects with Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia who have Disease that is Resistant to High Dose Imatinib Mesylate (Gleevec®) or who are Intolerant of Imatinib ([redacted])	[redacted] (BMS)	
5.3.5.2a-5	Study CA180-031 -- BMS-354825 の Philadelphia 染色体陽性慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病に対する臨床第 1/2 相試験 ([redacted])	[redacted] （ﾌﾞﾘｽﾄﾙ・ﾏｲﾔｰｽﾞ㈱）	2005 年 7 月～ 2007 年 3 月
5.3.5.2a-6 参考資料	Study CA180-036 Status Report -- BMS-354825 の Philadelphia 染色体陽性慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病に対する継続投与試験 ([redacted])	[redacted] （ﾌﾞﾘｽﾄﾙ・ﾏｲﾔｰｽﾞ㈱）	20[redacted]年[redacted]月～ 継続中
5.3.5.2a-6.1 参考資料	Study CA180-036 Interim Report -- BMS-354825 の Philadelphia 染色体陽性慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病に対する継続投与試験 ([redacted])	[redacted] （ﾌﾞﾘｽﾄﾙ・ﾏｲﾔｰｽﾞ㈱）	
5.3.5.2a-7 参考資料	Study CA180-138 Interim Report -- BMS-354825 の Philadelphia 染色体陽性または BCR-ABL 陽性慢性期慢性骨髄性白血病に対する臨床第Ⅱ相試験－1 回 100mg（1 日 1 回）または 1 回 50mg（1 日 2 回）投与における検討－ ([redacted])	[redacted] （ﾌﾞﾘｽﾄﾙ・ﾏｲﾔｰｽﾞ㈱）	20[redacted]年[redacted]月～ 継続中
5.3.5.2a-7.1 参考資料	Study CA180-138 Interim Report 2 -- BMS-354825 の Philadelphia 染色体陽性または BCR-ABL 陽性慢性期慢性骨髄性白血病に対する臨床第Ⅱ相試験－1 回 100mg（1 日 1 回）または 1 回 50mg（1 日 2 回）投与における検討－ ([redacted])	[redacted] （ﾌﾞﾘｽﾄﾙ・ﾏｲﾔｰｽﾞ㈱）	

5.3.5.2b 非対照試験報告書 －フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病－

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.5.2b-1	Study CA180-015 Interim Report -- A Phase 2 Study of BMS-354825 in Subjects with Lymphoid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate ([redacted])	[redacted] (BMS)	2005 年 1 月～ 2007 年 5 月

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.5.2b-1.1	Study CA180-015 Efficacy Summary - Disease Status: Lymphoid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia -- A Phase 2 Study of BMS-354825 in Subjects with Lymphoid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate ([redacted])	[redacted] (BMS)	
5.3.5.2b-1.2	Study CA180-015 Efficacy Summary - Disease Status: Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia -- A Phase 2 Study of BMS-354825 in Subjects with Lymphoid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate ([redacted])	[redacted] (BMS)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
5.3.5.2b-1.3 参考資料	Study CA180-015 - Lymphoid Blast Phase CML -- A Phase 2 Study of BMS-354825 in Subjects with Lymphoid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate - Subjects with Lymphoid Blast Phase CML ([redacted])	[redacted] (BMS)	
5.3.5.2b-1.4 参考資料	Study CA180-015 - Ph+ ALL -- A Phase 2 Study of BMS-354825 in Subjects with Lymphoid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate - Subjects with Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Resistant ([redacted])	[redacted] (BMS)	

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）
5.3.5.3-1	6-Month Efficacy Summary of Phase 2 Single-Arm Studies ([redacted])	[redacted] (BMS)
5.3.5.3-2	Efficacy Analysis in Patients with Mutations in the BCR-ABL Domain at Baseline ([redacted])	[redacted] (BMS)
5.3.5.3-3	Integrated Analysis for Dasatinib of Changes in ECG Intervals, and of Adverse Events Potentially Related to QT/QTC Intervals Prolongation and Arrhythmias ([redacted])	[redacted] (BMS)
5.3.5.3-4	Efficacy of Interferon alpha-2A (IFN) in Subjects with Chronic Myeloid Leukemia who were Previously Treated with Imatinib ([redacted])	[redacted] (BMS)
5.3.5.3-5	120-Day Safety Update (Data Cutoff 2-January-2006) ([redacted])	[redacted] (BMS)
5.3.5.3-6	120-Day Safety Update - Alternate Dosing for Chronic Phase CML (US-SNDA) ([redacted])	[redacted] (BMS)

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）
5.3.5.3-7	Module 2.5 Clinical Overview (2 Year Follow-up; EU) ([redacted])	[redacted] (BMS)
5.3.5.3-8	Module 2.7.3 Clinical Summary of Efficacy (2 Year Follow-up; EU) ([redacted])	[redacted] (BMS)
5.3.5.3-9	Module 2.7.4 Clinical Summary of Safety (2 Year Follow-up; EU) ([redacted])	[redacted] (BMS)
5.3.5.3-10	Module 2.5 Clinical Overview (2 Year Follow-up; US) ([redacted])	[redacted] (BMS)
5.3.5.3-11	Module 2.7.3 Clinical Summary of Efficacy (2 Year Follow-up; US) ([redacted])	[redacted] (BMS)
5.3.5.3-12	Module 2.7.4 Clinical Summary of Safety (2 Year Follow-up; US) ([redacted])	[redacted] (BMS)

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

項目番号	標 題（文書管理番号）	研究者（所属）	試験期間
5.3.6-1	Six-month Periodic Safety Update Report for Dasatinib; June 28, 2006 - December 27, 2006 ([redacted])	[redacted] (BMS)	2006 年 6 月～12 月
5.3.6-2	Six-month Periodic Safety Update Report for Dasatinib; December 28, 2006 - June 27, 2007 ([redacted])	[redacted] (BMS)	2006 年 12 月～2007 年 6 月
5.3.6-3	Six-month Periodic Safety Update Report for Dasatinib; June 28, 2007 - December 27, 2007 ([redacted])	[redacted] (BMS)	2007 年 6 月～12 月
5.3.6-4	Six-month Periodic Safety Update Report for Dasatinib; December 28, 2007 - June 27, 2008 ([redacted])	[redacted] (BMS)	2007 年 12 月～2008 年 6 月

5.4 参考文献

項目番号	標 題	著者・書誌事項等
5.4.1-1	平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付 薬機審長発第[redacted]号、BMS-354825 医薬品第 I 相試験開始前相談記録、受付日/受付番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日/[redacted]号、相談日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日	PMDA, 20[redacted]
5.4.1-2	平成 19 年 3 月 23 日付 薬食審査発第 0323009 号、希少疾病用医薬品の指定について	MHLW, 2007
5.4-2.1	Allan, 1995, UK medical research council randomised, multicentre trial of interferon-alpha(n1) for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response	Allan NC, Lancet, 1995; 345: 1392-1397
5.4-2.2	Bast, 2000, Pharmacology	Bast RC, Cancer Med 5th ed, Section 13, Principles of Chemotherapy, 44. Pharmacology: Principles of Pharmacokinetics. B.C. Decker, Inc., 2002

項目番号	標 題	著者・書誌事項等
5.4-2.3	Bjornsson, 2003, The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: A pharmaceutical research and manufacturers of America (PhRMA) perspective	Bjornsson TD, Drug Metab Disposition, 2003; 31: 815-832
5.4-2.4	Branford, 2003, Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis	Branford S, Blood, 2003; 102: 276-283
5.4-2.5	CDER, 1999, In vivo drug metabolism/drug interaction studies - study design, data analysis and recommendations for dosing and labeling	CDER, 1999
5.4-2.6	CDER, 2000, Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system	CDER, 2000
5.4-2.7	Daley, 1990, Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210 bcr/abl gene of the philadelphia chromosome	Daley GQ, Science, 1990; 247: 824-830
5.4-2.8	Davies, 1993, Physiological parameters in laboratory animals and humans	Davies B, Pharm Res, 1993; 10: 1093-1095
5.4-2.9	Donato, 2003, BCR-ABL independence and LYN kinase overexpression in chronic myelogenous leukemia cells selected for resistance to STI571	Donato NJ, Blood, 2003; 101: 690-698
5.4-2.10	Druker, 2001, Chronic myelogenous leukemia	Druker BJ, Hamatology (Am Soc Hematol Educ Program), 2001: 87-112
5.4-2.11	Druker, 2006, Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia	Druker BJ, N Engl J Med, 2006; 355: 2408-2417
5.4-2.12	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2001, Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence	EMEA, 2001
5.4-2.13	Fleisher, 1999, Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration: clinical implications	Fleisher D, Clin Pharmacokinet, 1999; 36: 233-254
5.4-2.14	Gibaldi, 1982, Noncompartmental analysis based on statistical moment theory	Gibaldi M, Pharmacokinetics. 2nd ed. Marcel-Dekker, Inc.; New York, NY, 1982; 409-417
5.4-2.15	グリベック®錠 100mg 添付文書, 2007 年 1 月改訂（第 4 版）	ノバルティス ファーマ㈱, 2007
5.4-2.16	Gorre, 2001, Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification	Gorre ME, Science, 2001; 293: 876-880
5.4-2.17	Guengerich, 1989, Characterization of human microsomal cytochrome P-450 enzymes	Guengerich FP, Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1989; 29: 241-264
5.4-2.18	Guilhot, 1997, Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia	Guilhot F, N Engl J Med, 1997; 337: 223-229
5.4-2.19	Hrushesky, 1993, Circadian cancer therapy	Hrushesky WJM, J Clin Oncol, 1993; 11: 1403-1417

項目番号	標 題	著者・書誌事項等
5.4-2.20	Kantarjian, 2001, Response to therapy is independently associated with survival prolongation in chronic myelogenous leukemia in the blastic phase	Kantarjian HM, Cancer, 2001; 92: 2501-2507
5.4-2.21	Kantarjian, 2003, Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia	Kantarjian HM, Blood, 2003; 101: 473-475
5.4-2.22	Kantarjian, 2005, Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia - comparison with historic experience	Kantarjian HM, Cancer, 2005; 103: 2099-2108
5.4-2.23	黒石哲生, 2004, がん・統計白書, 罹患／死亡／予後, 第 1 章 日本におけるがん死亡（1950～2000）	黒石哲生, 篠原出版新社, 東京, 2004; 第 1 章: 1-95
5.4-2.24	Marin, 2003, Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytognetic remissions on conventional doses	Marin D, Blood, 2003; 102: 2702-2703
5.4-2.25	Maurice, 1992, Effects of imidazole derivatives on cytochromes P450 from human hepatocytes in primary culture	Maurice M, FASEB J, 1992; 6: 752-758
5.4-2.26	Nagar, 2002, Crystal structures of the kinase domain of c-Abl in complex with the small molecule inhibitors PD173955 and imatinib (STI-571)	Nagar B, Cancer Res, 2002; 62: 4236- 4243
5.4-2.27	Niemi, 2003, Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance	Niemi M, Clin Pharmacokinet, 2003; 42: 819-850
5.4-2.28	O'Brien, 2003, imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia	O'Brien SG, N Engl J Med, 2003; 348: 994-1004
5.4-2.29	O'Hare, 2005, In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants	O'Hare T, Cancer Res, 2005; 65: 4500-4505
5.4-2.30	大屋敷一馬, 2001, 臨床疫学	大屋敷一馬, 日本臨牀, 2001; 59: 2416-2420
5.4-2.31	Ottmann, 2002, A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias	Ottmann OG, Blood, 2002; 100: 1965-1971
5.4-2.32	Ozer, 1993, Prolonged subcutaneous administration of recombinant alpha 2 b interferon in patients with previously untreated philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myelogenous leukemia: effect on remission duration and survival: cancer and leukemia group B study 8583	Ozer H, Blood, 1993; 82: 2975-2984
5.4-2.33	Physicians' Desk Reference, 2004, Gleevec (imatinib mesylate)	Physicians' Desk Reference, 2004
5.4-2.34	Pietras, 2001, Inhibition of platelet-derived growth factor receptors reduces interstitial hypertension and increases transcapillary transport in tumors	Pietras K, Cancer Res, 2001; 61: 2929-2934
5.4-2.35	Prueksaritanont, 1997, In vitro metabolism of simvastatin in humans [SBT]identification of metabolizing enzymes and effect of the drug on hepatic P450S	Prueksaritanont T, Drug Metab Dispos, 1997; 25, 1191-1199

項目番号	標 題	著者・書誌事項等
5.4-2.36	Roy, 2006, Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials	Roy L, Blood, 2006; 108: 1478-1484
5.4-2.37	Takeuchi J, 2002, Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study	Takeuchi J, Leukemia, 2002; 16: 1259-66
5.4-2.38	Tanimoto M, 1998, Response-oriented individualized induction therapy followed by intensive consolidation and maintenance for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: The ALL-87 Study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)	Tanimoto M, Int J Hem, 1998; 68: 421-429
5.4-2.39	Ueda T, 1998, Response-oriented individualized induction therapy with six drugs followed by four courses of intensive consolidation, 1 year maintenance and intensification therapy: The ALL90 Study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)	Ueda T, Int J Hem, 1998; 68: 279-289
5.4-2.40	Watkins, 1992, Drug metabolism by cytochromes P450 in the liver and small bowel	Watkins PB, Gastrointestinal Pharmacol, 1992; 21: 511-525
5.4-2.41	Wood, 1996, Circadian rhythms and cancer chemotherapy	Wood PA, Critical Reviews in Eukaryotic Expression, 1996; 6: 299-343
5.4-2.42	Wu, 2005, Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system	Wu CY, Pharmaceutical Res, 2005; 22: 11-23
5.4-2.43	Zonder, 2003, The effect of dose increase of imatinib mesylate in patients with chronic or accelerated phase chronic myelogenous leukemia with inadequate hematologic or cytogenetic response to initial treatment	Zonder JA, Clinical Cancer Res, 2003; 9: 2092-2097
5.4-2.44	Apperley, 2007, Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia	Apperley JF, Lancet Oncol. 2007; 8: 1018-1029
5.4-2.45	Apperley, 2007, Part II: Management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia	Apperley JF, Lancet Oncol. 2007; 8: 1116-1128
5.4-2.46	Baccarani, 2006, Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet	Baccarani M, Blood, 2006; 108:1809-1820
5.4-2.47	Bergeron, 2007, Lung Abnoprmalities After Dasatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia	Bergeron A, Am Repir Crit Care Med 2007; 176: 814-818
5.4-2.48	Physicians' Desk Reference, 2007, gleevec (imatinib mesylate)	Physicians' Desk Reference, 2007, Gleevec (imatinib mesylate)
5.4-2.49	Guilhot, 2004, Sustained Durability of Responses Plus High Rates of Cytogenetic Responses Result in ong-Term Benefit for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) Treated with Imatinib (IM) Therapy: Update from the IRIS Study.	Guilhot F, Blood 2004; 104 Abstract #211

項目番号	標 題	著者・書誌事項等
5.4-2.50	Hiwase, 2007, In Contrast to Imatinib, OCT-1 Mediated Influx Has Minimal Impact on Cellular Uptake of Dasatinib in CML Patients at Diagnosis.	Hiwase DK, Blood 2007; 110 Abstract#1937
5.4-2.51	Jayson, 2005, Blockade of Platelet-Derived Growth Factor Receptor-Beta by CDP860, a Humanized, PEGylated di-Fab', Leads to Fluid Accumulation and Is Associated With Increased Tumor Vascularized Volume	Jayson GC, J Clin Oncol 2005; 23: 973-981
5.4-2.52	JSCO, 2005, 抗がん剤適正使用のガイドライン No.2	JSCO, 2005, Int J Clin Oncol 2005; 10 Suppl
5.4-2.53	Kantarjian, 2002, Hematologic and Cytogenetic Responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia	Kantarjian HM, N Engl J Med. 2002; 346(9): 645-652
5.4-2.54	Kantarjian, 2007, Important Therapeutic Targets in ChronicMyelogenous Leukemia	Kantarjian HM, Clin Cancer Res 2007; 13:1089-1097
5.4-2.55	Leveen, 1994, Mice deficient for PDGF B show renal, cardiovascular, and hematological abnormalities	Leveen P, Genes & Dev 1994; 8: 1875-1887
5.4-2.56	Maekawa, 2007, The Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor imatinib and promising new agents against Philadelphia chromosome-positive leukemias	Maekawa T, Int J Clin Oncol, 2007; 12: 327-340
5.4-2.57	NCCN, 2008, NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia V.2.2008	NCCN, http://www.nccn.org/profesionals/physician_gls/PDF/cml.pdf
5.4-2.58	PDQ, 2007, Chronic Myelogenous Leukemia Treatment	PDQ Guideline for CML, http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CML/healthprofessional
5.4-2.59	Quintas-Cardama 2007, Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib After Imatinib Failure	Quintas-Cardama A, J Clin Oncol, 2007; 25: 3908-3914
5.4-2.60	Ravandi, 2007, Phase II Study of Combination of the HyperCVAD Regimen with Dasatinib in Patients with Philadelphia Chromosome (Ph) or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Lymphoid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-LB).	Ravandi F, Blood 2007; 110 Abstract #2814
5.4-2.61	Rodt, 1996, A novel physiological function for platelet-derived growth factor-BB in rat dermis	Rodt SA, J Physiol 1996; 495: 193-200
5.4-2.62	Sawyers, 2002, Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic yelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study	Sawyers SA, Blood 2002; 99: 3530-3539
5.4-2.63	Shah, 2004, Overriding Imatinib Resistance with a Novel ABL Kinase Inhibitor	Shah NP, Science 2004; 305: 399-401
5.4-2.64	Talpaz, 2002, Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study	Talpaz M, Blood 2002; 99: 1928-1937

項目番号	標 題	著者・書誌事項等
5.4-2.65	Travis, 2002, American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias	Travis WD, Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304

2　提出すべき資料がない項目リスト（太字が該当項目）

第４部

項目番号	項目名
4.2.1	薬理試験
4.2.1.4	**薬力学的薬物相互作用試験** （4.2.1.1-1 Study 930003300 を参照）
4.2.2	薬物動態試験
4.2.2.2	**吸収** （4.2.2.7-1 Study MAP005 を参照）
4.2.2.6	**薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）** （4.2.2.4-5 Study 930011325、4.2.2.4.6 Study 930011322 を参照）
4.2.3	毒性試験
4.2.3.4	**がん原性試験**
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1	**受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験**
4.2.3.5.3	**出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験**
4.2.3.5.4	**新生児を用いた試験**
4.2.3.6	**局所刺激性試験**
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.2.3.7.1	**免疫原性試験**
4.2.3.7.4	**依存性試験**
4.2.3.7.5	**代謝物の毒性試験**
4.2.3.7.6	**不純物の毒性試験**

第５部

項目番号	項目名
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1	**バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書**
5.3.1.3	***In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書**
5.3.2	**ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書**
5.3.4	**臨床薬力学（PD）試験報告書**
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.4	**その他の試験報告書**