

## セムブリックス錠 20 mg, 同錠 40 mgに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は,  
ノバルティスファーマ株式会社にあります。  
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を  
利用することはできません。

ノバルティスファーマ株式会社

「起源又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料

## **1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯**

## 目 次

目 次 .....	2
1 起原又は発見の経緯 .....	3
2 慢性骨髄性白血病について .....	4
2.1 定義, 診断基準及び患者数 .....	4
2.2 慢性骨髄性白血病に対する治療の現状 .....	4
2.3 ABL001 の治療上の位置付け .....	6
3 開発の経緯 .....	6
3.1 品質に関する開発の経緯 .....	8
3.2 非臨床に関する開発の経緯 .....	8
3.3 臨床に関する開発の経緯 .....	9
3.3.1 海外における開発 .....	9
3.3.2 国内での開発経緯 .....	10
3.3.3 今後の臨床開発計画 .....	10
4 特徴及び有用性 .....	11
5 まとめ .....	11
6 参考文献 .....	13

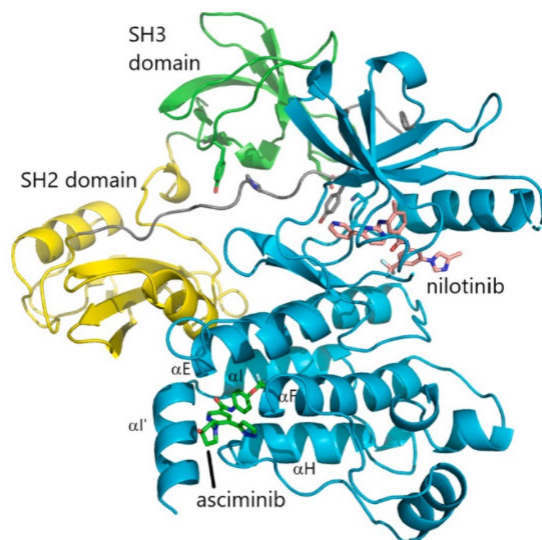


## 1 起原又は発見の経緯

ABL001（アシミニブ塩酸塩）は既存の BCR-ABL1 チロシンキナーゼ阻害剤（以下、TKI）とは異なる、新規作用機序を有する強力かつ経口投与可能な BCR-ABL ミリストイル結合ポケット標的阻害剤であり（Wylie et al. 2017），ノバルティスファーマ社は慢性骨髄性白血病（CML）及びフィラデルフィア染色体陽性（Ph+）急性リンパ性白血病（ALL）の治療薬として開発を進めてきた。

既存の TKI であるイマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、及びボナチニブは、いずれも BCR-ABL1 チロシンキナーゼのキナーゼ SH1 ドメインのアデノシン三リン酸（ATP）結合部位を標的とするが、ABL001 はキナーゼ SH1 ドメインの異なるアロステリック調節部位（ミリストイル結合ポケット）を標的としている（Figure 1-1）。ATP 結合部位に生じる点突然変異は既存の TKI に対して薬剤抵抗性をきたすことが知られているが、ABL001 は ATP 結合部位に作用せず、既存の TKI に抵抗性を示す変異を発現する細胞に対しても活性を維持することから、既存の TKI に抵抗性の患者に対しても有効性が期待される。加えて、ATP 結合部位は異なるキナーゼ間で類似しており、既存の TKI ではオフターゲットキナーゼの阻害が有害事象に関与している。ABL001 は ABL キナーゼファミリー（ABL1, ABL2, BCR-ABL1）を選択的に阻害するため、既存の TKI に比べて高い安全性及び忍容性が期待される（Manley et al. 2020）。

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



Source: Manley et al. 2020

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

## 2 慢性骨髄性白血病について

### 2.1 定義、診断基準及び患者数

CML は、形質転換した多能性造血幹細胞のクローン性骨髄増殖性腫瘍であり、CML 患者の約 95% に染色体相互転座 (t(9;22)(q34;q11)) により形成されるフィラデルフィア (Ph) 染色体がみられる。Ph 染色体上の BCR-ABL1 融合遺伝子にコードされる BCR-ABL1 チロシンキナーゼが恒常的に活性化することで白血病細胞の増殖、不死化、ゲノム不安定化等が惹起される。CML は慢性期 (CP)、移行期 (AP)、急性転化期 (BP) の 3 つの病期を経て進行する。多くの患者は白血球や血小板の増加を認めるものの自覚症状に乏しい CP に診断され、白血病細胞を適切にコントロールできない場合、顆粒球の分化異常が進行する AP、未分化な芽球が増加して急性白血病に類似する BP に進展し、最終的に死に至る。AP 又は BP に進行すると全生存期間 (OS) や治療成功生存期間 (FFS) は短くなり、極めて予後不良である (Apperley 2015, Jain et al. 2017)。

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

国内外で、CML は 10 万人年あたりの罹患率が 1~2 人程度の希少がんであり、全白血病罹患数の 15% 程度を占める。CML は女性に比べて男性でやや多く発症し、診断時の年齢の中央値は 50~60 代と中高年以降に好発する (Howlader et al. 2020, Hochhaus et al. 2017, 国立がん研究センターがん対策情報センター 2021)。厚生労働省が実施した平成 29 年患者調査によると BCR-ABL 陽性の CML 総患者数は約 12,000 人であり、Kantar Health 社の調査によると、2020 年の国内の CML 罹患数は約 2,000 人、10 年有病者数は約 12,000 人であった (厚生労働省 2019, Kantar Health 2020)。

### 2.2 慢性骨髄性白血病に対する治療の現状

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

CML-CP 患者での TKI 療法の目標は、白血病細胞をコントロールし、生命予後不良な AP 又は BP への病期進行を防ぐことである。これを踏まえ、TKI 療法の効果判定基準が BCR-ABL1 比率 (% IS) に基づき評価時点別に設定されており、至適奏効の場合は治療継続、要注意の場合は頻

回にモニタリングし、不成功の場合は TKI を切り替える (Hochhaus et al. 2020, NCCN 2020, 日本血液学会 2020)。一次及び二次治療の至適奏効の基準として、ELN ガイドライン 2020 (Hochhaus et al. 2020) では3 ヶ月時点は 10% IS 以下が、6 ヶ月時点は 1% IS 以下 [細胞遺伝学的完全奏効 (CCyR) に相当] が、12 ヶ月時点は 0.1% IS 以下 [分子遺伝学的大奏効 (MMR)] が設定されている。これらの至適奏効の達成は良好な長期転帰 [OS 及び無増悪生存期間 (PFS) 等] の代替指標と考えられている (Hehlmann et al. 2017)。三次治療以降の効果判定基準は結論づけられていないものの、1% IS 超又は CCyR 未満の細胞遺伝学的奏効 (CyR) は病期進行のリスクが高く、至適生存には不十分とされている (Hochhaus et al. 2020, NCCN 2020)。

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

また、有効性欠如又は不耐容等の理由により治療を中止する被験者の割合は、一次治療では5年追跡完了時点で約 40% (Druker et al. 2006, Cortes et al. 2016, Hochhaus et al. 2016)、二次治療では4~6年追跡完了時点で 60%~72% (Giles et al. 2013, Shah et al. 2014, Gambacorti-Passerini et al. 2018) であり、二次治療で一次治療に比べて高い。治療ラインが進むにつれて、病勢進行リスクも含めた治療不成功率が高くなる傾向も認められている (Cortes et al. 2013, Soverini et al. 2014, Soverini et al. 2016)。加えて、第二世代の TKI に抵抗性となった場合は未使用の第二世代 TKI に切り替えても長期奏効が得られる可能性が低いため、ポナチニブの使用が推奨されるものの、ポナチニブ投与時の血管閉塞性事象の発現割合は約 30% と高いことから、心血管リスク因子を有する患者への使用は推奨されていない (Cortes et al. 2018, Hochhaus et al. 2020, NCCN 2020)。したがって、二次治療以降での TKI の有効性及び安全性は十分ではない。

また、二次治療以降の設定で第二及び第三世代の TKI を比較する臨床試験は実施されておらず、TKI の選択や使用順については、安全性・忍容性の問題が複雑に絡み、結論は得られていない (Mauro et al. 2013, Cortes and Kantarjian 2016)。

2 又は 3 剤以上の TKI 治療に抵抗性又は不耐容な患者に対しては、同種造血幹細胞移植も考慮されるが (Hochhaus et al. 2020)、重大な合併症又は死亡リスクを伴うため、全身状態が極めて良好かつ臓器機能が充実している極めて限られた患者に対する限定的な選択肢とされている (Jabbour et al. 2018)。

## 2.3 ABL001 の治療上の位置付け

前述のように、TKIの開発により CML 患者の生命予後は大幅に改善し、治療選択肢の拡充が図られてきたにもかかわらず、二次治療以降では BCR-ABL1 融合遺伝子の点突然変異クローンの薬剤感受性や薬剤の安全性プロファイルを踏まえた TKI の選択が必要であり、治療選択肢が限られていること、並びに使用可能な TKI の有効性及び安全性についてもいまだ十分でないこと、等の課題がある。したがって、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者において、強力な抗腫瘍効果により病勢をコントロールでき、かつ忍容性に優れた、投与継続可能な薬剤が求められている。

ABL001 は既存の TKI であるボスチニブと直接比較した検証的試験（A2301 試験）の結果、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者において、ボスチニブと比べ高い有効性が認められた。A2301 試験の主要評価項目である Week 24 の MMR 率は ABL001 群でボスチニブ群と比べ約 2 倍高かった。また、ABL001 の安全性プロファイルはボスチニブに比べ良好であった。このことから、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者にとって、ABL001 は新たな治療選択肢となり得る。

## 3 開発の経緯

開発の経緯を [Figure 3-1](#) に示す。

Figure 3-1 開発の経緯図

試験項目		年
品質 原薬	物理的・化学的性質	外国/物理的・化学的性質に関する試験
	規格及び試験方法	外国/規格試験方法
	安定性	外国/安定性試験
品質 製剤	規格及び試験方法	外国/規格試験方法
	安定性	外国/安定性試験
薬理	効力を裏付ける試験	外国/効力を裏付ける試験
	副次的薬理試験	外国/副次的薬理試験
	安全性薬理試験	外国/安全性薬理試験
薬物 動態	分析法及びバリデーション報告書	外国/分析法及びバリデーション
	吸収、分布、代謝、排泄	外国/吸収、分布、代謝、排泄に関する試験
毒性	単回	外国/単回投与毒性試験
	反復	外国/反復投与毒性試験
	遺伝毒性	外国/遺伝毒性試験
	生殖発生毒性	外国/生殖発生毒性試験
	局所刺激性試験	外国/局所刺激性試験
	その他の毒性試験	外国/その他の毒性試験
生物 薬理 学	バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書	外国/E2101試験：Ph1/イマチニブとの薬物相互作用及び食事の影響
	比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書	外国/A2101試験：Ph1/2種類の錠剤とカプセル剤の相対的BA及び食事の影響 外国/A2104試験：Ph1/カプセル剤と最終製剤の相対的BA
	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書	外国/In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験
	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	外国/生物学的及び理化学的分析法検討
	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	外国/ヒト生体試料を用いたPK
臨床 薬物 動態	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	外国/A2102試験：Ph1/ABL001経口単回
	内因性要因を検討したPK試験報告書	外国/A2103試験：Ph1/肝機能障害
		外国/A2105試験：Ph1/腎機能障害
	外因性要因を検討したPK試験報告書	国内/A1101試験：Ph1/制酸剤との薬物相互作用
		外国/A2106試験：Ph1/ミダゾラム、フルファリン、レバグリニドとの薬物相互作用
		外国/A2107試験：Ph1/イトラコナゾール、クラリスロマイシン、キニジン、リファンピシンとの薬物相互作用
臨床	比較対照試験報告書	国際共同/A2301試験：Ph3/実薬対照、慢性骨髄性白血病
	非対照試験報告書	国際共同/X2101試験：Ph1/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

### 3.1 品質に関する開発の経緯

アシミニブは難水溶性で高い膜透過性を有する化合物であり、Biopharmaceutics Classification System (BCS) クラス II に分類される。アシミニブの原薬は水溶液中で pH 依存性の溶解度プロファイルを示し、pH 1 で高い溶解度を示し、pH が上昇すると溶解度が急速に低下する。

アシミニブは、開発の過程で [REDACTED] ために [REDACTED] から塩酸塩へ変更した。アシミニブ [REDACTED] を用いた CSF カプセルを最初に開発し、X2101 試験等に使用した。その後、フィルムコーティング錠である FCT ([REDACTED])、アシミニブ塩酸塩を用いた FCT に続き、さらに改良した FCT 市販予定製剤 [FMI FCT (塩酸塩)] を開発した。主要な国際第 III 相試験である A2301 試験には FMI FCT を使用した。

本医薬品製造販売承認申請においては、FMI FCT の 20 mg 錠 及び 40 mg 錠の 2 用量規格を申請する。

#### 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ/生物学的同等性

最初に開発した CSF カプセルに対し、その後に開発した 3 つのフィルムコーティング錠の相対的バイオアベイラビリティ (BA) を評価した。

健康被験者を対象とした A2101 試験では、CSF カプセル及び FCT (塩酸塩及び [REDACTED]) を用いてアシミニブの相対的 BA を評価した。アシミニブの AUC 及び C<sub>max</sub> は、CSF カプセルと比較して FCT (塩酸塩) では約 12%、FCT ([REDACTED]) では約 20% 高かった。

健康被験者を対象とした A2104 試験では、空腹条件下での FMI FCT と CSF カプセルの相対的 BA を評価した。FMI FCT 及び CSF カプセルの曝露量は同程度であったことから、CSF カプセルから FMI FCT への切替えに用量調節は不要と判断した。

#### FMI FCT の 20 mg 錠と 40 mg 錠の生物学的同等性

FMI FCT の 20 mg 錠と 40 mg 錠は [REDACTED] であり、製剤間の処方変更の水準は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (令和 2 年 3 月 19 日、薬生薬審発 0319 第 1 号)」(以下、「含量違い BE ガイドライン」) に従うと [REDACTED] 水準である。そこで、同ガイドラインに従って溶出挙動の同等性を評価した。その結果、すべての試験条件で評価基準に適合したことから、20 mg 錠と 40 mg 錠は生物学的に同等であると判断した。

### 3.2 非臨床に関する開発の経緯

#### 薬理試験

*In vitro* による評価において、アシミニブは野生型 BCR-ABL1 を発現した BaF3 細胞の増殖を強力に阻害し、既存の TKI への耐性変異を導入した BaF3 細胞に対しても増殖抑制作用を示した。また、BCR-ABL1 がん遺伝子を発現するヒト由来白血病細胞に対して、BCR-ABL1 依存の増殖を強力に阻害した。

*In vivo* による評価では、BCR-ABL1 を発現した CML 急性転化細胞株である KCL-22 を異種移植したマウスモデルにおいて、腫瘍退縮作用を示した。

## 薬物動態試験

アシミニブの薬物動態特性を明らかにするために、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、及びサルにおける吸収・分布・代謝・排泄（ADME）を *in vivo* 及び *in vitro* で検討した。また、毒性試験におけるトキシコキネティクスを評価した。

アシミニブは検討したすべての動物種で吸収は良好であり、BA は中程度、蛋白結合率は高かった。アシミニブ及び代謝物は大部分の組織に分布し、脳への移行はほとんど認められなかった。ヒトで同定されたすべての代謝物は 1 種以上の動物種でも確認された。すべての動物種で、主な排泄経路は糞中であり、腎排泄はわずかであった。

## 毒性試験

アシミニブの毒性試験として、単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験（皮膚感作性試験）、並びにその他の毒性試験（光毒性試験、毒性の発現機序に関する試験、及び不純物の毒性試験）を実施したが、ABL001 の臨床使用を妨げる毒性変化は認められなかった。

また安全性薬理試験として、心血管系、呼吸系及び中枢神経系に関する試験を実施したが臨床上懸念となる有害な影響は認められなかった。

## 3.3 臨床に関する開発の経緯

### 3.3.1 海外における開発

ABL001 の臨床開発は、CML-CP/AP/BP 患者及び Ph+ALL 患者を対象とした first-in-human 試験である国際共同第 I 相試験（X2101 試験）より開始した。X2101 試験において、ABL001 単剤療法は MTD に到達せず、CML-CP 患者（T315I 変異を有する場合以外）に対する推奨用量は 40 mg BID に決定された。

X2101 試験の結果から、2 剤以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容な CML-CP 患者を対象に、ボスチニブ 500 mg QD を対照薬とした ABL001 40 mg BID 単剤療法を評価する国際共同第 III 相試験である A2301 試験を計画した。A2301 試験に先立ち、米国食品医薬品局（FDA）及び [REDACTED] と [REDACTED] 及び [REDACTED] について合意を得た。A2301 試験の主要解析の結果、ABL001 のボスチニブに対する優越性が検証され、かつ良好な安全性プロファイルが確認された。また、X2101 試験の主要解析では、A2301 試験成績を裏付ける成績が得られ、加えて T315I 変異を有する CML-CP 患者に対する ABL001 200 mg BID での有効性も確認された。以上のことから、FDA 及び [REDACTED] と協議の上、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

今後の計画として、初発 CML に対する開発を予定している。また、小児開発も計画しており、前治療薬に抵抗性又は不耐容の小児 CML を対象とした試験を 2020 年 1 月より開始している。



## 4 特徴及び有用性

ABL001 は、以下の特徴を有し、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者の治療薬として有用性が期待できる。ABL001 のベネフィット及びリスクは、2.5 臨床に関する概括評価に示した。

- ABL001 は既存の TKI とは異なる、新規作用機序を有する強力かつ経口投与可能な BCR-ABL ミリストイル結合ポケット標的阻害剤である。BCR-ABL1 蛋白の ATP 結合部位に生じる点突然変異は既存の TKI に薬剤抵抗性を示す一方で、ABL001 は BCR-ABL1 に対する阻害活性を維持することができ、既存の TKI に抵抗性を示す患者に対しても有効性が期待される。また、既存の TKI に比べオフターゲット作用が小さいため、優れた忍容性が期待される。
- A2301 試験で ABL001 は前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者に対し、高い有効性及び安全性を示した。
  - 主要評価項目である Week 24 の MMR 率の主解析の結果、ボスチニブに対する ABL001 の優越性が検証された。Week 24 の MMR 率は、ABL001 群で 25.48%、ボスチニブ群で 13.16%と約 2 倍高く、群間で有意な差 [共通リスク差 12.24% (95% CI : 2.19%, 22.30%) ,  $p = 0.029$  (ランダム化層別因子を用いた層別 CMH カイ二乗検定)] が認められた。
  - Week 24 の MMR 率に関するベースラインの背景因子別の部分集団解析では、検討したほとんどの部分集団で ABL001 のボスチニブとの比較に対する有用性が認められた。
  - ベースラインの BCR-ABL1 比率が 1% IS 超であった被験者のうち、Week 24 の BCR-ABL1 比率が 1% IS 以下であった被験者の割合は ABL001 群で 44.37%、ボスチニブ群で 20.83%であった。
  - 主要解析時点で、投与継続中の被験者の割合は ABL001 群 (61.8%) でボスチニブ群 (28.9%) に比べて約 2 倍高かった。
  - 主要解析で認められた Week 24 時点の ABL001 の有効性の持続が示されている。Week 48 の MMR 率は ABL001 群 (29.30%) でボスチニブ群 (13.16%) に比べて約 2 倍高かった。
  - A2301 試験での全有害事象、Grade 3 以上の有害事象、用量調節を要する有害事象、投与中止に至った有害事象の発現率は ABL001 でボスチニブに比べて低く、ABL001 の安全性プロファイルはボスチニブに比べて良好であった。
  - 日本人部分集団においても、全体集団と同様に ABL001 の有効性及び安全性が確認された。

## 5 まとめ

CML 治療の主体は TKI 療法であり、現在 5 剤の TKI が承認されているものの、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者では選択可能な TKI は限定的かつ有効性及び安全性が十分ではなく、

特に、三次治療は標準治療も確立していない。したがって、これらの患者集団では、強力な抗腫瘍効果により病勢をコントロールでき、かつ忍容性に優れた、投与継続可能な薬剤が求められている。

ABL001 は新規作用機序を有する強力かつ経口投与可能な BCR-ABL ミリストイル結合ポケット標的阻害剤であり、既存の TKI に抵抗性の患者に対しても有効性が期待され、かつ既存の TKI に比べて優れた忍容性が期待される。

A2301 試験においては、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者に対して優れた有効性が認められ、安全性プロファイルは良好であった。日本人でも全体集団と同様に ABL001 の有効性が示され、日本人特有の安全性の懸念は認められていない。

以上より、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者で、ABL001 の期待されるベネフィットはリスクを上回ると考え、慢性骨髄性白血病治療における新たな治療選択肢を提供するため、以下の内容で承認申請することとした。

### 申請品目

セムブリックス錠 20 mg, 同 40 mg

### 効能又は効果（案）

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

### 用法及び用量（案）

通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40 mg を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 6 参考文献

- [Apperley JF (2015)] Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*; 385(9976):1447-59.
- [Cortes J and Kantarjian H (2016)] Chronic myeloid leukemia: sequencing of TKI therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2016(1):164-9.
- [Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. (2013)] A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*; 369(19):1783-96.
- [Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. (2016)] Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*; 34(20):2333-40.
- [Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. (2018)] Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*; 132(4):393-404.
- [Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. (2006)] Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*; 355(23):2408-17.
- [Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, et al. (2018)] Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase I/II study. *Haematologica*; 103(8):1298-307.
- [Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. (2013)] Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*; 27(1):107-12.
- [Hehlmann R, Lausker M, Saübele S, et al. (2017)] Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*; 31(11):2398-406.
- [Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. (2016)] Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*; 30(5):1044-54.
- [Hochhaus A] Saussele S, Rosti G, et al. (2017) Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 28(4\_Suppl):iv41-iv51.
- [Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. (2020)] European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*; 34(4):966-84.
- [Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (2020)] SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020. (Internet) Available from: <[https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/)> (Accessed 7 July 2021).
- [Jabbour E and Kantarjian H (2018)] Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*; 93(3):442-59.
- [Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, et al. (2017)] Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. *Cancer*; 123(22):4391-402.
- [Kantar Health (2020)] Treatment Architecture: Japan-Leukemia, Chronic Myelogenous. CancerMPact® Japan, 2020, October 2020.
- [Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW (2020)] The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res*; 98:106458.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **1.6 外国における使用状況等に関する資料**

## 目 次

目 次 .....	2
1 外国における使用状況等 .....	3
2 外国の添付文書等の概要 .....	3
2.1 米国の添付文書 .....	3
2.2 EU 共通の添付文書案 .....	17

- ## 1 効能・効果

この適応症は分子遺伝学的大奏効（MMR）の結果に基づき、accelerated approval で承認された。この適応症に対する継続的な承認は、検証的試験における臨床的ベネフィットの確認及び説明を条件とする。

- T315I 変異を有する Ph+CML-CP

## 2 用法・用量

### 2.1 2 剤以上の TKI による前治療歴を有する Ph+CML-CP 患者における推奨用量

SCEMBLIX の推奨用量、1 回 80 mg を 1 日 1 回おおよそ同じ時刻に経口投与、又は 1 回 40 mg を 1 日 2 回約 12 時間毎に経口投与である。SCEMBLIX は空腹時に経口投与する。服用前最低 2 時間から服用後最低 1 時間は、食物の摂取を避けること。

臨床的ベネフィットが認められる限り、又は許容できない毒性が発現するまで、SCEMBLIX の投与を継続すること。

### 2.2 T315I 変異を有する Ph+CML-CP 患者における推奨用量

SCEMBLIX の推奨用量は 1 回 200 mg を 1 日 2 回約 12 時間毎の経口投与である。SCEMBLIX は空腹時に経口投与する。服用前最低 2 時間から服用後最低 1 時間は、食物の摂取を避けること。

### 2.3 飲み忘れ

1 日 1 回投与レジメン：予定投与時刻より約 12 時間以上投与が遅れた場合、その回の投与をスキップし、次の回の投与を予定どおりに行うこと。

1 日 2 回投与レジメン：予定投与時刻より約 6 時間以上投与が遅れた場合、その回の投与をスキップし、次の回の投与を予定どおりに行うこと。

### 2.4 用量調節

#### 2 剤以上の TKI による前治療歴を有する Ph+CML-CP 患者に対する用量調節

副作用の管理のため、Table 1 に示す用量に減量する。

#### T315I 変異を有する Ph+CML-CP 患者に対する用量調節

副作用の管理のため、Table 1 に示す用量に減量する。

**Table 1 副作用のための推奨減量用量**

減量基準	2 剤以上の TKI による前治療歴を有する Ph+CML-CP 患者に対する用量調節	T315I 変異を有する Ph+CML-CP 患者に対する用量調節
初回	・ 40 mg 1 日 1 回 又は ・ 20 mg 1 日 2 回	160 mg 1 日 2 回



減量基準	2 剤以上の TKI による前治療歴を有する Ph+ CML-CP 患者に対する用量調節	T315I 変異を有する Ph+ CML-CP 患者に対する用量調節
次の減量	1 日 1 回 40 mg 又は 1 日 2 回 20 mg の投与が忍容でない患者は、投与を中止すること。	1 日 2 回 160 mg の投与が忍容でない患者は、投与を中止すること。

特定の副作用に対する推奨される用量調節を Table 2 に示す。

**Table 2 副作用管理のための用量調節**

副作用	用量調節
血小板減少症及び／又は好中球減少症 [警告及び注意 (5.1 項) 参照]	
ANC が $1.0 \times 10^9$ /L 未満及び／又は PLT が $50 \times 10^9$ /L 未満	ANC が $1 \times 10^9$ /L 以上及び／又は PLT が $50 \times 10^9$ /L 以上に回復するまで休薬すること。 回復した場合、 2 週間以内であれば、開始用量で投与を再開する。 2 週間を超えていれば、減量用量で再開する。 再発性の重度の血小板減少症及び／又は好中球減少症の場合、ANC が $1 \times 10^9$ /L 以上及び PLT が $50 \times 10^9$ /L 以上に回復するまで休薬し、減量用量で再開すること。
無症候性の血清アミラーゼ及び／又は血清リパーゼの増加 [警告及び注意 (5.2 項) 参照]	
$2.0 \times \text{ULN}$ 超	ULN $\times 1.5$ 未満に回復するまで休薬すること。 回復した場合： 減量用量で再開する。減量用量で事象が再発した場合は、投与を中止する。 回復しない場合： 投与を中止する。膵炎の可能性を除外するために診断検査を行う。
非血液学的副作用 [警告及び注意 (5.3 項, 5.4 項, 5.5 項) 参照]	
グレード 3 <sup>1</sup> 以上	グレード 1 以下に回復するまで休薬すること。 回復した場合： 減量用量で再開する。 回復しない場合： 投与を中止する。

略語 ANC：好中球絶対数，PLT：血小板数，ULN：基準値上限

<sup>1</sup> CTCAE v4.03 に基づく。

## 2.5 投与方法

SCEMBLIX 錠はそのまま服用し、割ったり、砕いたり、嚙んだりしないよう患者に指示すること。

## 4 禁忌

なし。

## 5 警告及び注意

### 5.1 骨髄抑制

SCEMBLIX が投与された患者に血小板減少症、好中球減少症及び貧血が発現した。血小板減少症は投与患者 356 名中 98 名（28%）に発現し、このうちグレード 3 及びグレード 4 の血小板減少症はそれぞれ 24 名（7%）及び 42 名（12%）に発現した。グレード 3 又はグレード 4 の血小板減少症が発現した患者で、初回発現までの期間の中央値（範囲）は 6（0.1 ～ 64）週間であった。血小板減少症が発現した 98 名のうち、投与中止は 7 名（2%）、有害事象による休薬は 45 名（13%）であった。

好中球減少症は 69 名（19%）に発現し、このうちグレード 3 及びグレード 4 の好中球減少症はそれぞれ 27 名（8%）及び 29 名（8%）に発現した。グレード 3 又はグレード 4 の好中球減少症が発現した患者で、初回発現までの期間の中央値（範囲）は 6（0.1 ～ 180）週間であった。好中球減少症が発現した 69 名のうち、投与中止は 4 名（1.1%）、有害事象による休薬は 34 名（10%）であった。

貧血は 45 名（13%）に発現し、このうちグレード 3 の貧血は 19 名（5%）に発現した。グレード 3 又はグレード 4 の貧血が認められた患者では、初回発現までの期間の中央値（範囲）は 30（0.4 ～ 207）週間であった。貧血が認められた 45 名のうち 2 名（0.6%）は有害事象のため休薬した〔副作用（6.1 項）参照〕。

投与開始後 3 ヶ月間は 2 週間毎、その後は 1 ヶ月毎に、また臨床的に必要な場合に全血球数を測定すること。骨髄抑制の徴候及び症状について患者をモニタリングすること。

血小板減少症及び／又は好中球減少症の重症度に応じて、減量、休薬又は中止すること〔用法・用量（2.4 項）参照〕。

### 5.2 膵毒性

SCEMBLIX が投与された患者 356 名中 9 名（2.5%）に膵炎が発現し、このうちグレード 3 の事象が 4 名（1.1%）に発現した。これらの事象はすべて第 I 相試験（X2101 試験）で発現した。膵炎が発現した 9 名のうち、投与中止は 2 名（0.6%）、有害事象による休薬は 4 名（1.1%）であった。無症候性の血清リパーゼ増加及び血清アミラーゼ増加が 356 名中 76 名（21%）に発現し、このうちグレード 3 及びグレード 4 の膵酵素増加はそれぞれ 36 名（10%）及び 8 名（2.2%）に発現した。膵酵素上昇が認められた 76 名のうち 7 名（2%）が有害事象により投与を中止した〔副作用（6.1 項）参照〕。

SCEMBLIX の投与中は毎月、並びに臨床的に必要な場合に、血清リパーゼ及び血清アミラーゼ値を評価すること。膵毒性の徴候及び症状について患者をモニタリングすること。膵炎の既往のある患者ではより頻回にモニタリングすること。血清リパーゼ及び血清アミラーゼ増加に腹部症状を伴う場合は休薬し、膵炎の可能性を除外するための適切な診断検査を検討すること〔用法・用量（2.4 項）参照〕。

血清リパーゼ及び血清アミラーゼ増加の重症度に応じて、減量、休薬又は中止すること〔用法・用量（2.4 項）参照〕。

### 5.3 高血圧

SCEMBLIX が投与された患者 356 名中 66 名（19%）に高血圧が発現し、このうちグレード 3 及びグレード 4 の高血圧はそれぞれ 31 名（9%）及び 1 名（0.3%）に発現した。グレード 3 又はグレード 4 の高血圧が発現した患者では、初回発現までの期間の中央値（範囲）は 14（0.1 ～ 156）週間であった。高血圧が発現した患者 66 名のうち 3 名（0.8%）は有害事象のため休薬した〔副作用（6.1 項）参照〕。

投与中は患者をモニタリングし、臨床的に必要な場合には標準的な降圧薬を用いて高血圧を管理すること。グレード 3 以上の高血圧では、高血圧の持続状況により、休薬、減量、又は中止すること〔用法・用量（2.4 項）参照〕。

### 5.4 過敏症

SCEMBLIX が投与された 356 名中 113 名（32%）に過敏症が発現し、このうちグレード 3 又はグレード 4 の過敏症が 6 名（1.7%）に発現した〔副作用（6.1 項）参照〕。過敏反応には発疹、浮腫及び気管支痙攣を含む。過敏症の徴候及び症状をモニタリングし、臨床的に必要な場合は適切な治療を開始すること。グレード 3 以上の過敏症では、過敏症の持続状況により、休薬、減量、又は中止すること〔用量調節（2.4 項）参照〕。

### 5.5 心血管毒性

SCEMBLIX が投与された 356 名中、心血管障害（虚血性心疾患及び中枢神経系疾患、動脈血栓塞栓症及び塞栓症を含む）が 46 名（13%）に、心不全が 8 名（2.2%）に発現した。このうち、グレード 3 の心血管障害は 12 名（3.4%）に、グレード 3 の心不全は 4 名（1.1%）に発現した。グレード 4 の心血管障害は 2 名（0.6%）に発現し、3 名（0.8%）の患者で死亡が認められた。心血管障害により 3 名（0.8%）、心不全により 1 名（0.3%）が、それぞれ投与を中止した。心血管毒性は、心血管疾患の既往又は危険因子を有する患者、あるいは本剤投与前に複数の TKI に曝露された患者で発現していた。

SCEMBLIX が投与された 356 名中、QTc 延長を含む不整脈が 23 名（7%）に発現し、このうちグレード 3 の不整脈は 7 名（2%）に報告された。SCEMBLIX が投与された 356 名中、QTc 延長は 3 名（0.8%）に認められ、このうちグレード 3 の QTc 延長は 1 名（0.3%）に認められた〔副作用（6.1 項）参照〕。

心血管危険因子の既往がある患者では、心血管毒性の徴候及び症状をモニタリングすること。臨床的に必要な場合は適切な治療を開始すること。グレード 3 以上の心血管毒性では、心血管毒性の持続状況により、SCEMBLIX を休薬、減量、又は中止すること〔用量調節（2.4 項）参照〕。

。

## 5.6 生殖毒性

動物試験の結果及び本剤の作用機序から、妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。動物を用いた生殖発生試験において、器官形成期の妊娠ラット及び妊娠ウサギにアシミニブを投与したところ、母体曝露量（AUC）が推奨用量でのヒト曝露量と同等又はそれ以下の曝露量で、胚・胎児の死亡及び奇形などの生殖発生毒性が認められた。妊婦及び妊娠可能な女性には、妊娠中に使用した場合又は投与中に妊娠した場合の、胎児への潜在的リスクについて説明すること。投与開始前に、妊娠可能な女性の妊娠状態を確認すること。生殖能を有する女性は、投与中及び最終投与後 1 週間は有効な避妊法を実施すること〔特別な患者集団への投与（8.1 項及び 8.3 項）参照〕。

## 6 副作用

SCEMBLIX の投与により以下の臨床的に重要な副作用が発現する可能性があり、添付文書の他の項で詳細に考察している。

- 骨髄抑制〔警告及び注意（5.1 項）参照〕
- 瘰毒性〔警告及び注意（5.2 項）参照〕
- 高血圧〔警告及び注意（5.3 項）参照〕
- 過敏症〔警告及び注意（5.4 項）参照〕
- 心血管毒性〔警告及び注意（5.5 項）参照〕

### 6.1 臨床試験成績

臨床試験は特定の条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた有害事象の発現率を他の薬剤の臨床試験で発生した発現率と直接比較することはできない。また、実臨床で認められる発現率を反映していない可能性がある。

警告及び注意に記載した併合安全性解析対象集団は、慢性期（CP）の Ph+CML 患者を対象として実施した 2 つの臨床試験、すなわち CABL001A2301（ASCEMBL）試験及び CABL001X2101 試験のいずれかで、SCEMBLIX 単剤を 10 mg から 200 mg で 1 日 2 回（推奨 1 日投与量 80 mg の 0.25 倍から 5 倍、及び推奨用量 200 mg 1 日 2 回投与の 0.05 倍から 1 倍の用量）投与された 356 名の患者での安全性情報を示している。SCEMBLIX が投与された 356 名における曝露期間の中央値（範囲）は 89（0.1 ～ 342）週間であった。

### 2 剤以上の TKI による前治療歴を有する Ph+CML-CP 患者における有害事象

ASCEMBL 試験では、2 剤以上の TKI による前治療歴のある Ph+CML-CP 患者 232 名を無作為割付けし、SCEMBLIX 1 日 2 回 40 mg 又はボスチニブ 1 日 1 回 500 mg を投与した。安全性解析対象集団（SCEMBLIX が 1 回以上投与された患者）には 2 剤以上の TKI による前治療歴を有する Ph+CML-CP 患者 156 名が含まれる。SCEMBLIX 投与患者の曝露期間は、83%は 24 週以上、67%は 48 週以上であった。

SCEMBLIX が投与された患者の 15%に重篤な有害事象が発現した。1%以上の患者に発現した重篤な有害事象は、発熱（1.9%），うつ血性心不全（1.3%），血小板減少症（1.3%）及び尿路感染（1.3%）であった。腸間膜動脈血栓症及び虚血性脳卒中が各 1 名，計 2 名（1.3%）が当該有害事象により死亡に至った。

有害事象による投与中止は 7%の患者で認められた。2%超の患者で発現した投与中止に至った有害事象は，血小板減少症（3.2%）及び好中球減少症（2.6%）であった。

有害事象による休薬は 38%の患者で認められた。5%超の患者で発現した休薬を要した有害事象は，血小板減少症（19%）及び好中球減少症（18%）であった。

減量に至った有害事象は 7%の患者で発現した。1%超の患者で発現した減量を要した有害事象は血小板減少症（4.5%）及び好中球減少症（1.3%）であった。

SCEMBLIX 投与患者の 20%以上に報告された有害事象は，上気道感染及び筋骨格痛であった。

SCEMBLIX 投与患者の 20%以上に報告されたベースラインから悪化した臨床検査値異常は，血小板数減少，トリグリセリド増加，好中球数減少，ヘモグロビン減少，クレアチンキナーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加であった。

ASCEMBLE 試験の有害事象を Table 3 に示す。

**Table 3 ASCEMBLE 試験で SCEMBLIX が投与された 2 剤以上の TKI による前治療歴を有する Ph+CML-CP 患者の 10%以上に発現した有害事象**

有害事象	SCEMBLIX N = 156		ボスチニブ N = 76	
	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)
<b>感染症および寄生虫症</b>				
上気道感染 <sup>a</sup>	26	0.6	12	1.3
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>				
筋骨格痛 <sup>b</sup>	22	2.6	16	1.3
関節痛	12	0	3.9	0
<b>神経系障害</b>				
頭痛	19	1.9	15	0
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>				
疲労 <sup>c</sup>	17	0.6	11	1.3
<b>皮膚および皮下組織障害</b>				
発疹 <sup>d</sup>	17	0.6	30	8
<b>血管障害</b>				
高血圧 <sup>e</sup>	13	6	5	3.9
<b>胃腸障害</b>				
下痢 <sup>f</sup>	12	0	71	11
悪心	12	0.6	46	0
腹痛 <sup>g</sup>	10	0	24	2.6

ASSEMBLE 試験で SCEMBLIX を投与された患者のうち、10%未満に発現した臨床的に関連のある有害事象は咳嗽、呼吸困難、胸水、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、浮腫、発熱、嘔吐、便秘、脂質異常症、食欲減退、そう痒症、蕁麻疹、下気道感染、インフルエンザ、尿路感染、肺炎、出血、不整脈（心電図 QT 延長を含む）、動悸、うっ血性心不全、霧視、ドライアイ、甲状腺機能低下症及び発熱性好中球減少症であった。

ASSEMBLE 試験の臨床検査値異常を Table 4 に示す。

**Table 4**                    **ASSEMBLE 試験において 2 剤以上の TKI による前治療歴のある Ph+CML-CP 患者で、10%以上の患者に発現したベースラインから悪化した臨床検査値異常**

臨床検査値異常	SCEMBLIX <sup>1</sup>		ボスチニブ <sup>1</sup>	
	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)
<b>血液学的パラメータ</b>				
血小板数減少	46	24	36	12
好中球数減少	39	17	33	13
ヘモグロビン減少	35	2	54	5
リンパ球数減少	18	2	34	2.6
<b>生化学的パラメータ</b>				
トリグリセリド増加	44	5	29	2.6
クレアチンキナーゼ増加	27	2.6	22	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	23	0.6	50	16
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	19	1.9	46	7
尿酸増加	19	6	17	2.6
リン酸塩減少	17	6	18	7
リパーゼ増加	14	3.9	18	7
補正カルシウム減少	14	0.6	20	0
クレアチニン増加	14	0	26	0
アミラーゼ増加	12	1.3	13	0
ビリルビン増加	12	0	4.2	0
コレステロール増加	11	0	8	0
カリウム減少	10	0	9	0

<sup>1</sup>SCEMBLIX 群及びボスチニブ群の発現率を計算するのに使用した母数は、ベースラインにおける臨床検査値と治療開始後に少なくとも 1 回の臨床検査値を有する患者数によって、それぞれ 145 名から 156 名、及び 71 名から 76 名の幅がある。

CTCAE 第 4.03 版

**T315I 変異を有する Ph+CML-CP 患者における有害事象**

単群試験に、T315I 変異を有する Ph+CML-CP 患者が登録された。安全性解析対象集団（SCEMBLIX が 1 回以上投与された患者）には、200 mg 1 日 2 回で投与された T315I 変異を有する Ph+CML-CP 患者 48 名が含まれた。これらの患者の 83%は 24 週以上、75%は 48 週以上の投与を受けた。

SCEMBLIX が投与された患者の 23%に重篤な有害事象が発現した。1%超の患者に発現した重篤な有害事象は、腹痛（4.2%）、嘔吐（4.2%）、肺炎（4.2%）、筋骨格痛（2.1%）、頭痛（2.1%）、出血（2.1%）、便秘（2.1%）、不整脈（2.1%）及び胸水（2.1%）であった。

有害事象による投与中止は 10%の患者で認められた。2%超の患者で発現した投与中止に至った有害事象は、膵酵素増加（2.1%）であった。

有害事象による休薬は 31%の患者で認められた。5%超の患者で発現した休薬を要した有害事象は、膵酵素増加（17%）及び血小板減少症（8%）であった。

減量に至った有害事象は 23%の患者で発現した。1%超の患者で発現した減量を要した有害事象は、膵酵素増加（10%）、腹痛（4.2%）、貧血（2.1%）、血中ビリルビン増加（2.1%）、浮動性めまい（2.1%）、疲労（2.1%）、肝酵素上昇（2.1%）、筋骨格痛（2.1%）、悪心（2.1%）、好中球減少症（2.1%）、そう痒症（2.1%）及び血小板減少症（2.1%）であった。

SCEMBLIX が投与された患者の 20%以上に報告された有害事象は、筋骨格痛、疲労、悪心、発疹及び下痢であった。

SCEMBLIX 投与患者の 20%以上に報告されたベースラインから悪化した臨床検査値異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、リパーゼ増加、トリグリセリド増加、ヘモグロビン減少、好中球数減少、リンパ球数減少、リン酸減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、アミラーゼ増加、血小板数減少、ビリルビン増加であった。

X2101 試験の有害事象を Table 5 に示す。

**Table 5 X2101 試験で SCEMBLIX が投与された T315I 変異を有する Ph+CML-CP 患者の 10%以上に発現した有害事象**

有害事象	SCEMBLIX 200 mg 1 日 2 回 N = 48	
	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>		
筋骨格痛 <sup>a</sup>	42	4.2
関節痛	17	0
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>		
疲労 <sup>b</sup>	31	2.1
浮腫	10	4.2
<b>胃腸障害</b>		
悪心	27	0

	SCEMBLIX 200 mg 1 日 2 回 N = 48	
有害事象	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)
下痢	21	2.1
嘔吐	19	6
腹痛 <sup>c</sup>	17	8
<b>皮膚および皮下組織障害</b>		
発疹 <sup>d</sup>	27	0
そう痒症	13	0
<b>神経系障害</b>		
頭痛 <sup>e</sup>	19	2.1
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>		
咳嗽 <sup>f</sup>	15	0
<b>血管障害</b>		
出血 <sup>g</sup>	15	2.1
高血圧 <sup>h</sup>	13	8
<b>感染症および寄生虫症</b>		
上気道感染 <sup>i</sup>	13	0

<sup>a</sup> 筋骨格痛は、四肢痛、背部痛、筋肉痛、筋骨格痛、非心臓性胸痛、骨痛、関節炎及び筋骨格系胸痛を含む。

<sup>b</sup> 疲労は、疲労及び無力症を含む。

<sup>c</sup> 腹痛は、腹痛及び肝痛を含む。

<sup>d</sup> 発疹は、発疹、斑状丘疹状皮疹、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、丘疹性皮疹、皮膚剥脱及び異汗性湿疹を含む。

<sup>e</sup> 頭痛は、頭痛及び偏頭痛を含む。

<sup>f</sup> 咳嗽は、咳嗽及び湿性咳嗽を含む。

<sup>g</sup> 出血は、鼻出血、耳出血、口腔内出血、処置後出血、皮膚出血及び腔出血を含む。

<sup>h</sup> 高血圧は、高血圧及び高血圧クリーゼを含む。

<sup>i</sup> 上気道感染は、上気道感染、鼻咽頭炎、鼻炎及び咽頭炎を含む。

X2101 試験で SCEMBLIX を投与された患者のうち、10%未満に発現した臨床的に関連のある有害事象は便秘、肺炎、発熱、浮動性めまい、末梢性ニューロパシー、肺炎、下気道感染、呼吸困難、胸水、ドライアイ、霧視、不整脈、動悸、うつ血性心不全、食欲減退、脂質異常症及び蕁麻疹であった。

X2101 試験の臨床検査値異常を Table 6 に示す。

**Table 6 X2101 試験において T315I 変異を有する Ph+CML-CP 患者で、10% 以上の患者に発現したベースラインから悪化した臨床検査値異常**

	SCEMBLIX <sup>1</sup> 200 mg 1 日 2 回	
臨床検査値異常	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)
<b>血液学的パラメータ</b>		
ヘモグロビン減少	44	4.2



臨床検査値異常	SCEMBLIX <sup>1</sup> 200 mg 1 日 2 回	
	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)
好中球数減少	44	15
リンパ球数減少	42	4.2
血小板数減少	25	15
<b>生化学的パラメータ</b>		
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	48	6
カリウム増加	48	2.1
トリグリセリド増加	46	2.1
リパーゼ増加	46	21
リン酸塩減少	40	6
尿酸増加	40	4.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	35	2.1
補正カルシウム減少	33	0
クレアチニン増加	31	0
アミラーゼ増加	29	10
ビリルビン増加	23	0
コレステロール増加	15	0
アルカリホスファターゼ (ALP) 増加	13	0

<sup>1</sup> ベースラインにおける臨床検査値と治療開始後に少なくとも 1 回の臨床検査値を有する患者数に基づき、発現率を計算するのに使用した母数は 48 名である。

CTCAE 第 4.03 版

## 7 薬物相互作用

### 7.1 他の薬剤が SCEMBLIX に及ぼす影響

#### 強力な CYP3A 阻害剤

アシミニブは CYP3A4 の基質である。強力な CYP3A4 阻害剤と併用投与するとアシミニブの C<sub>max</sub> 及び AUC は増加し、副作用の発現リスクが上昇することがある。強力な CYP3A4 阻害剤との併用下で、SCEMBLIX を 1 日 2 回 200 mg で投与する場合は、患者の副作用を綿密にモニタリングすること。

#### ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを含むイトラコナゾール内用液

ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを含むイトラコナゾール内用液と SCEMBLIX を併用投与すると、アシミニブの C<sub>max</sub> 及び AUC が減少し、有効性が減弱する可能性がある。ヒドロキ

シプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンを含むイトラコナゾール内用液との併用投与は、いずれの推奨用量でも避けること。

## 7.2 SCEMBLIX が他の薬剤に及ぼす影響

### 特定の CYP3A4 の基質

アシミニブは CYP3A4 の阻害剤である。SCEMBLIX と併用投与すると、CYP3A4 の基質の C<sub>max</sub> 及び AUC が増加し、副作用の発現リスクが上昇することがある。

1 日投与量 80 mg の SCEMBLIX と特定の CYP3A4 の基質を併用する際は、少しの薬物濃度変化が重篤な副作用を起こす可能性があるため、患者の副作用を綿密にモニタリングすること。SCEMBLIX 200 mg の 1 日 2 回投与と特定の CYP3A4 の基質との併用は、少しの薬物濃度変化が重篤な副作用を起こす可能性があるため、避けること。

### CYP2C9 の基質

アシミニブは CYP2C9 の阻害剤である。SCEMBLIX と併用投与すると、CYP2C9 の基質の C<sub>max</sub> 及び AUC が増加し、副作用の発現リスクが上昇することがある。

1 日投与量 80 mg の SCEMBLIX と特定の CYP2C9 の基質との併用は、少しの薬物濃度変化が重篤な副作用を起こす可能性があるため、避けること。併用を避けられない場合は、CYP2C9 の基質となる薬剤の用量を当該基質の添付文書の推奨に沿って減量すること。

SCEMBLIX 200 mg の 1 日 2 回投与と CYP2C9 感受性基質及び特定の CYP2C9 の基質との併用は、少しの薬物濃度変化が重篤な副作用を起こす可能性があるため、避けること。併用を避けられない場合は、CYP2C9 の基質ではない薬剤による代替治療を考慮すること。

### 特定の P-gp 基質

アシミニブは P-gp の阻害剤である。SCEMBLIX と併用投与すると、P-gp の基質の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現リスクが上昇することがある。

P-gp の基質と SCEMBLIX を併用する際は、少しの薬物濃度変化が重篤な毒性を起こす可能性があるため、いずれの推奨用量でも患者の副作用を綿密にモニタリングすること。

## 8 特別な患者集団への投与

### 8.1 妊娠

動物試験の結果及び作用機序から、妊婦に投与すると胚胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。製品関連リスクを評価できる、妊婦への使用に関するデータはない。

妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた動物生殖試験において、器官形成期の経口投与で形態異常、胚胎児死亡及び成長変化が認められた。

妊婦及び妊娠可能な女性には、胎児への潜在的リスクについて説明すること。

米国の一般集団では、妊娠における重大な先天異常及び流産の推定潜在リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

## 8.2 授乳婦

アシミニブ又はその代謝物のヒト乳汁中への移行、及び母乳で育てられている小児又は母乳産生に対するアシミニブの影響に関するデータはない。

乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、投与期間中及び最終投与後 1 週間は授乳しないことが望ましい。

## 8.3 生殖能を有する男女

動物試験の結果から、妊婦に投与すると胚胎児に悪影響を及ぼす可能性がある [特別な患者集団への投与 (8.1 項) 参照]。

### 妊娠検査

投与開始前に、妊娠可能な女性の妊娠状態を確認すること。

### 避妊

#### 女性

生殖能を有する女性は、投与期間中及び最終投与後 1 週間は有効な避妊法を用いること。

### 不妊症

動物試験の結果から、生殖能力を有する女性の受胎能を損なう可能性がある。受胎能に対する影響の可逆性は不明である。

## 8.4 小児への投与

小児患者における SCEMBLIX の安全性及び有効性は確立されていない。

## 8.5 高齢者への投与

ASCEMBL 試験では、患者 233 名中 44 名 (19%) が 65 歳以上、6 名 (2.6%) が 75 歳以上であった。

X2101 試験では、T315I 変異を有する患者 48 名中 16 名 (33%) が 65 歳以上、4 名 (8%) が 75 歳以上であった。

全体として、65 歳以上と他の年齢の患者との間で安全性及び有効性に差は認められなかった。75 歳以上の患者数は、安全性又は有効性に差があるかどうかを評価するには不十分である。

## 8.6 腎機能障害

軽度から重度の腎機能障害患者 [推定糸球体濾過量 (eGFR) が 15～89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>] で、本剤投与中に人工透析を必要としない患者では、用量調節は不要である。

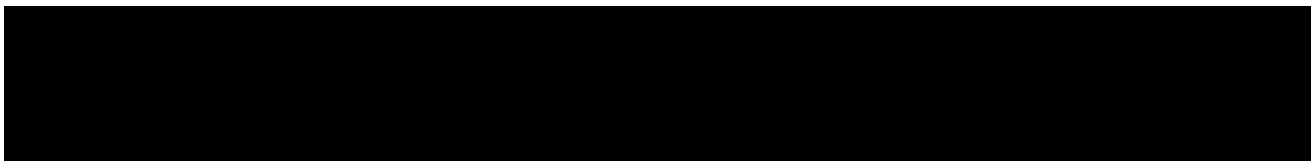
## 8.7 肝機能障害

軽度（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超，又は AST 値にかかわらず総ビリルビンが ULN 超かつ  $1.5 \times \text{ULN}$  以下）から，重度（AST 値にかかわらず総ビリルビンが  $3 \times \text{ULN}$  超）の肝機能障害患者では，用量調節は不要である。

## 2.2 EU 共通の添付文書案

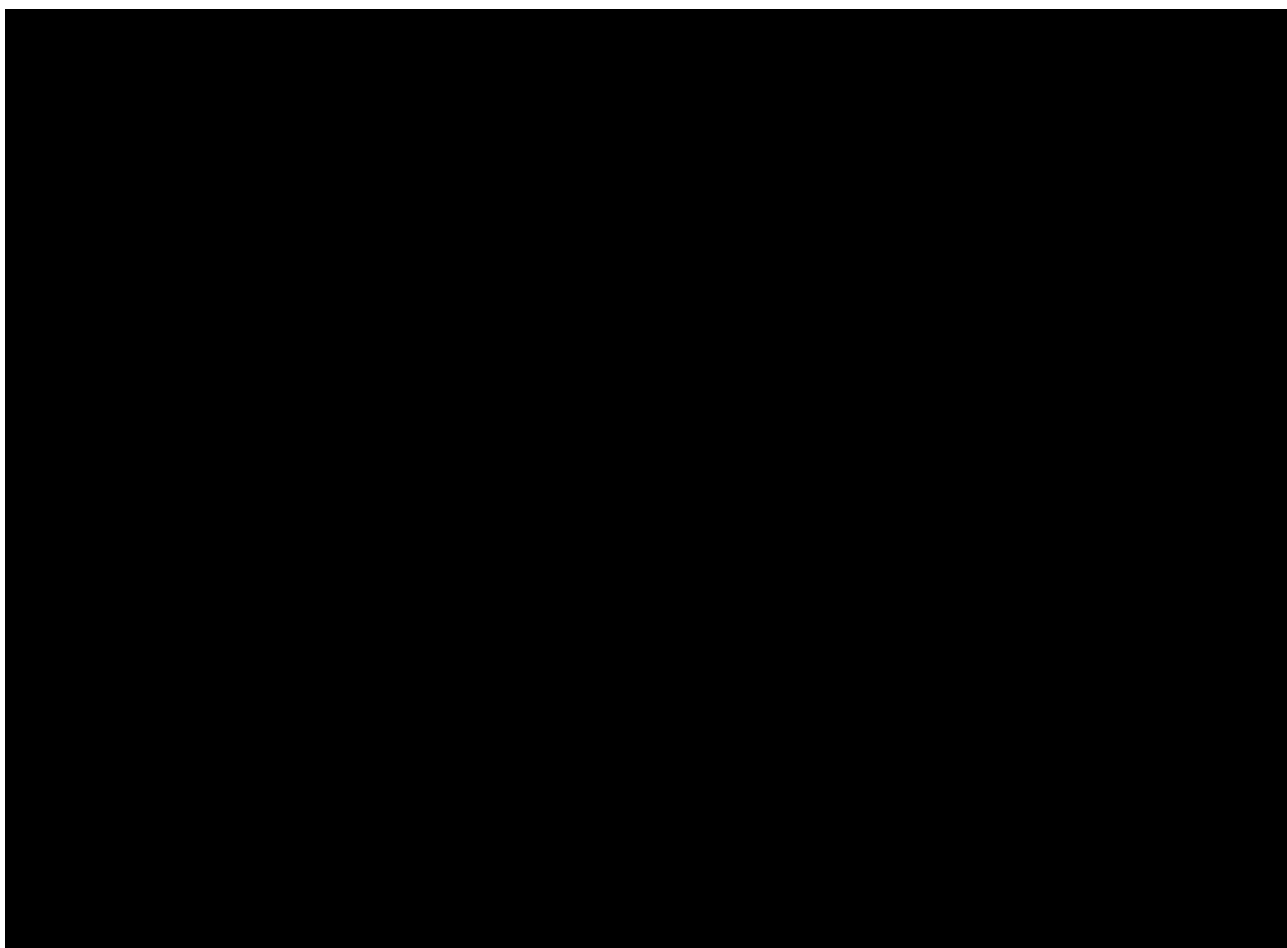


## **Core Data Sheet**



**{TRADENAME}<®/TM>** (asciminib)  
20 mg and 40 mg Film-coated tablets

### Core Data Sheet (CDS)



## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

SCEMBLIX® (asciminib) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2021

### INDICATIONS AND USAGE

SCEMBLIX is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with:

- Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP), previously treated with two or more tyrosine kinase inhibitors (TKIs). (1)  
This indication is approved under accelerated approval based on major molecular response (MMR). Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).
- Ph+ CML in CP with the T315I mutation. (1)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended Dosage in Ph+ CML in CP:** 80 mg orally once daily or 40 mg twice daily. (2.1)
- Recommended Dosage in Ph+ CML in CP with the T315I Mutation:** 200 mg orally twice daily. (2.2)
- Avoid food for at least 2 hours before and 1 hour after taking SCEMBLIX. (2.5)
- Swallow tablets whole. Do not break, crush, or chew the tablets. (2.5)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Film-coated tablets: 20 mg and 40 mg (3)

### CONTRAINDICATIONS

None. (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Myelosuppression:** Severe thrombocytopenia and neutropenia events may occur. Monitor complete blood counts regularly during therapy and manage by treatment interruption or dose reduction. (2.4, 5.1)
- Pancreatic Toxicity:** Monitor serum lipase and amylase. Interrupt, then resume at reduced dose or discontinue SCEMBLIX based on severity. Evaluate for pancreatitis when lipase elevation is accompanied by abdominal symptoms. (2.4, 5.2)
- Hypertension:** Monitor blood pressure and manage hypertension as clinically indicated. Interrupt, dose reduce, or stop SCEMBLIX if hypertension is not medically controlled. (2.4, 5.3)

- Hypersensitivity:** May cause hypersensitivity reactions. Monitor patients for signs and symptoms and initiate appropriate treatment as clinically indicated. (5.4)
- Cardiovascular Toxicity:** Cardiovascular toxicity may occur. Monitor patients with history of cardiovascular risk factors for cardiovascular signs and symptoms. Initiate appropriate treatment as clinically indicated. (5.5)
- Embryo-Fetal Toxicity:** Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.6, 8.1, 8.3)

### ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions ( $\geq 20\%$ ) are upper respiratory tract infections, musculoskeletal pain, fatigue, nausea, rash, and diarrhea. (6.1)  
Most common laboratory abnormalities ( $\geq 20\%$ ) are platelet count decreased, triglycerides increased, neutrophil count decreased, hemoglobin decreased, creatine kinase increased, alanine aminotransferase increased, lipase increased, and amylase increased. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### DRUG INTERACTIONS

- Strong CYP3A4 Inhibitors:** Closely monitor for adverse reactions during concomitant use of SCEMBLIX at 200 mg twice daily. (7.1)
- Itraconazole Oral Solution Containing Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin:** Avoid concomitant use of SCEMBLIX at all recommended doses. (7.1)
- Certain Substrates of CYP3A4:** Closely monitor for adverse reactions during concomitant use of SCEMBLIX at 80 mg total daily dose. Avoid use of SCEMBLIX at 200 mg twice daily. (7.2)
- Substrates of CYP2C9:** Avoid concomitant use of SCEMBLIX at all recommended doses.
  - 80 mg total daily dose:** If unavoidable, reduce the CYP2C9 substrate dosage as necessary. (7.2)
  - 200 mg twice daily:** If unavoidable, consider alternative therapy with non-CYP2C9 substrate. (7.2)
- Certain P-gp Substrates:** Closely monitor for adverse reactions during concomitant use of SCEMBLIX at all recommended doses. (7.2)

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

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

Revised: 10/2021

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage in Patients with Ph+ CML-CP, Previously Treated with Two or More TKIs
- 2.2 Recommended Dosage in Patients with Ph+ CML-CP with the T315I Mutation
- 2.3 Missed Dose
- 2.4 Dosage Modifications
- 2.5 Administration

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Myelosuppression
- 5.2 Pancreatic Toxicity
- 5.3 Hypertension
- 5.4 Hypersensitivity
- 5.5 Cardiovascular Toxicity
- 5.6 Embryo-Fetal Toxicity

### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

### 7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effect of Other Drugs on SCEMBLIX
- 7.2 Effect of SCEMBLIX on Other Drugs

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

### 11 DESCRIPTION

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

### 14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Ph+ CML-CP, Previously Treated With Two or More TKIs
- 14.2 Ph+ CML-CP with the T315I mutation

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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



## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

SCEMBLIX is indicated for the treatment of adult patients with:

- Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP), previously treated with two or more tyrosine kinase inhibitors (TKIs).

This indication is approved under accelerated approval based on major molecular response (MMR) [see *Clinical Studies (14.1)*]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

- Ph+ CML in CP with the T315I mutation.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Recommended Dosage in Patients with Ph+ CML-CP, Previously Treated with Two or More TKIs

The recommended dose of SCEMBLIX is 80 mg taken orally once daily at approximately the same time each day or 40 mg twice daily at approximately 12-hour intervals. The recommended dose of SCEMBLIX is taken orally without food. Avoid food consumption for at least 2 hours before and 1 hour after taking SCEMBLIX [see *Clinical Pharmacology (12.2)*].

Continue treatment with SCEMBLIX as long as clinical benefit is observed or until unacceptable toxicity occurs.

#### 2.2 Recommended Dosage in Patients with Ph+ CML-CP with the T315I Mutation

The recommended dose of SCEMBLIX is 200 mg taken orally twice daily at approximately 12-hour intervals. The recommended dose of SCEMBLIX is taken orally without food. Avoid food consumption for at least 2 hours before and 1 hour after taking SCEMBLIX [see *Clinical Pharmacology (12.2)*].

#### 2.3 Missed Dose

Once Daily Dosage Regimen: If a SCEMBLIX dose is missed by more than approximately 12 hours, skip the dose and take the next dose as scheduled.

Twice Daily Dosage Regimens: If a SCEMBLIX dose is missed by more than approximately 6 hours, skip the dose and take the next dose as scheduled.

#### 2.4 Dosage Modifications

Dosage Modifications for Patients with Ph+ CML-CP, Previously Treated with Two or More TKIs

For the management of adverse reactions, reduce the SCEMBLIX dose as described in Table 1.

Dosage Modifications for Patients with Ph+ CML-CP with the T315I Mutation

For the management of adverse reactions, reduce the SCEMBLIX dose as described in Table 1.

**Table 1: Recommended Dosage Reductions for SCEMBLIX for Adverse Reactions**

Dosage Reduction	Dosage for Patients with CP-CML, Previously Treated with Two or More TKIs	Dosage for Patients with Ph+ CML-CP with the T315I Mutation
First	<ul style="list-style-type: none"><li>40 mg once daily</li><li>OR</li><li>20 mg twice daily</li></ul>	160 mg twice daily
Subsequent Reduction	Permanently discontinue SCEMBLIX in patients unable to tolerate 40 mg once daily OR 20 mg twice daily.	Permanently discontinue SCEMBLIX in patients unable to tolerate 160 mg twice daily.

The recommended dosage modifications for the management of selected adverse reactions is shown in Table 2.

**Table 2: SCEMBLIX Dosage Modification for the Management of Adverse Reactions**

Adverse Reaction	Dosage Modification
<b>Thrombocytopenia and/or neutropenia</b> [see Warnings and Precautions (5.1)]	
ANC less than $1.0 \times 10^9/L$ and/or PLT less than $50 \times 10^9/L$	<p>Withhold SCEMBLIX until resolved to ANC greater than or equal to <math>1 \times 10^9/L</math> and/or PLT greater than or equal to <math>50 \times 10^9/L</math>.</p> <p>If resolved:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Within 2 weeks: resume SCEMBLIX at starting dose.</li> <li>• After more than 2 weeks: resume SCEMBLIX at reduced dose.</li> </ul> <p>For recurrent severe thrombocytopenia and/or neutropenia, withhold SCEMBLIX until resolved to ANC greater than or equal to <math>1 \times 10^9/L</math> and PLT greater than or equal to <math>50 \times 10^9/L</math>, then resume at reduced dose.</p>
<b>Asymptomatic amylase and/or lipase elevation</b> [see Warnings and Precautions (5.2)]	
Elevation greater than $2.0 \times ULN$	<p>Withhold SCEMBLIX until resolved to less than <math>1.5 \times ULN</math>.</p> <p>If resolved:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resume SCEMBLIX at reduced dose. If events reoccur at reduced dose, permanently discontinue SCEMBLIX.</li> </ul> <p>If not resolved:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permanently discontinue SCEMBLIX. Perform diagnostic tests to exclude pancreatitis.</li> </ul>
<b>Non-hematologic adverse reactions</b> [see Warnings and Precautions (5.3, 5.4, 5.5)]	
Grade 3 <sup>1</sup> or higher	<p>Withhold SCEMBLIX until recovery to Grade 1 or less.</p> <p>If resolved:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resume SCEMBLIX at reduced dose.</li> </ul> <p>If not resolved:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permanently discontinue SCEMBLIX.</li> </ul>
Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; PLT, platelets; ULN, upper limit of normal.	
<sup>1</sup> Based on Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.03.	

## 2.5 Administration

Advise patients to swallow SCEMBLIX tablets whole. Do not break, crush, or chew the tablets.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 20 mg film-coated tablets: pale yellow, unscored, round, biconvex, with beveled edges, film-coated tablet debossed with “20” on one side and “Novartis logo” on the other side.
- 40 mg film-coated tablets: violet white, unscored, round, biconvex, with beveled edges, film-coated tablet debossed with “40” on one side and “Novartis logo” on the other side.

## 4 CONTRAINDICATIONS

None.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Myelosuppression

Thrombocytopenia, neutropenia, and anemia have occurred in patients receiving SCEMBLIX. Thrombocytopenia occurred in 98 of 356 (28%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 or 4 thrombocytopenia reported in 24 (7%) and 42 (12%) of patients, respectively. Among the patients with Grade 3 or 4 thrombocytopenia, median time to first occurrence of events was 6 weeks (range, 0.1 to 64 weeks). Of the 98 patients with thrombocytopenia, 7 (2%) patients permanently discontinued SCEMBLIX, while SCEMBLIX was temporarily withheld in 45 (13%) patients due to the adverse reaction.

Neutropenia occurred in 69 (19%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 and 4 neutropenia reported in 27 (8%) and 29 (8%) patients, respectively. Among the patients with Grade 3 or 4 neutropenia, median time to first occurrence of events was 6 weeks (range, 0.1 to 180 weeks). Of the 69 patients with neutropenia, 4 (1.1%) patients permanently discontinued SCEMBLIX, while SCEMBLIX was temporarily withheld in 34 (10%) patients due to the adverse reaction.

Anemia occurred in 45 (13%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 anemia occurring in 19 (5%) patients. Among the patients with Grade 3 or 4 anemia, median time to first occurrence of events was 30 weeks (range, 0.4 to 207 weeks). Of the 45 patients with anemia, SCEMBLIX was temporarily withheld in 2 (0.6%) patients due to the adverse reaction [see Adverse Reactions (6.1)].

Perform complete blood counts every two weeks for the first 3 months of treatment and monthly thereafter or as clinically indicated. Monitor patients for signs and symptoms of myelosuppression.

Based on the severity of thrombocytopenia and/or neutropenia, reduce dose, temporarily withhold, or permanently discontinue SCEMBLIX [see Dosage and Administration (2.4)].

### 5.2 Pancreatic Toxicity

Pancreatitis occurred in 9 of 356 (2.5%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 pancreatitis occurring in 4 (1.1%) patients. All cases of pancreatitis occurred in the Phase I study (X2101). Of the 9 patients with pancreatitis, two (0.6%) patients permanently discontinued SCEMBLIX, while SCEMBLIX was temporarily withheld in 4 (1.1%) patients due to the adverse reaction. Asymptomatic elevation of serum lipase and amylase occurred in 76 of 356 (21%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 and Grade 4 pancreatic enzyme elevations occurring in 36 (10%) and 8 (2.2%) patients, respectively. Of the 76 patients with pancreatic enzymes elevated, SCEMBLIX was permanently discontinued in 7 (2%) patients due to the adverse reaction [see Adverse Reactions (6.1)].

Assess serum lipase and amylase levels monthly during treatment with SCEMBLIX, or as clinically indicated. Monitor patients for signs and symptoms of pancreatic toxicity. Perform more frequent monitoring in patients with a history of pancreatitis. If lipase and amylase elevation are accompanied by abdominal symptoms, temporarily withhold SCEMBLIX and consider appropriate diagnostic tests to exclude pancreatitis [see Dosage and Administration (2.4)].

Based on the severity of lipase and amylase elevation, reduce dose, temporarily withhold, or permanently discontinue SCEMBLIX [see Dosage and Administration (2.4)].

### 5.3 Hypertension

Hypertension occurred in 66 of 356 (19%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 or 4 hypertension reported in 31 (9%) and 1 (0.3%) patients, respectively. Among the patients with Grade 3 or 4 hypertension, median time to first occurrence was 14 weeks (range, 0.1 to 156 weeks). Of the 66 patients with hypertension, SCEMBLIX was temporarily withheld in 3 (0.8%) patients due to the adverse reaction [see Adverse Reactions (6.1)].

Monitor and manage hypertension using standard antihypertensive therapy during treatment with SCEMBLIX as clinically indicated; for Grade 3 or higher hypertension, temporarily withhold, reduce dose, or permanently discontinue SCEMBLIX depending on persistence of hypertension [see Dosage and Administration (2.4)].

### 5.4 Hypersensitivity

Hypersensitivity occurred in 113 of 356 (32%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 or 4 hypersensitivity reported in 6 (1.7%) patients [see Adverse Reactions (6.1)]. Reactions included rash, edema, and bronchospasm. Monitor

patients for signs and symptoms of hypersensitivity and initiate appropriate treatment as clinically indicated; for Grade 3 or higher hypersensitivity, temporarily withhold, reduce dose, or permanently discontinue SCEMBLIX depending on persistence of hypersensitivity [see *Dosage and Administration* (2.4)].

## **5.5 Cardiovascular Toxicity**

Cardiovascular toxicity (including ischemic cardiac and CNS conditions, arterial thrombotic and embolic conditions) and cardiac failure occurred in 46 (13%) and in 8 (2.2%) of 356 patients receiving SCEMBLIX, respectively [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Grade 3 cardiovascular toxicity was reported in 12 (3.4%) patients, while grade 3 cardiac failure was observed in 4 (1.1%) patients. Grade 4 cardiovascular toxicity occurred in 2 (0.6%) patients, with fatalities occurring in 3 (0.8%) patients. Permanent discontinuation of SCEMBLIX occurred in 3 (0.8%) patients due to cardiovascular toxicity and in 1 (0.3%) patient due to cardiac failure, respectively. Cardiovascular toxicity occurred in patients with pre-existing cardiovascular conditions or risk factors, and/or prior exposure to multiple TKIs.

Arrhythmia, including QTc prolongation, occurred in 23 of 356 (7%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 arrhythmia reported in 7 (2%) patients. QTc prolongation occurred in 3 of 356 (0.8%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 QTc prolongation reported in 1 (0.3%) patient [see *Adverse Reactions* (6.1)].

Monitor patients with history of cardiovascular risk factors for cardiovascular signs and symptoms. Initiate appropriate treatment as clinically indicated; for Grade 3 or higher cardiovascular toxicity, temporarily withhold, reduce dose, or permanently discontinue SCEMBLIX depending on persistence of cardiovascular toxicity [see *Dosage and Administration* (2.4)].

## **5.6 Embryo-Fetal Toxicity**

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, SCEMBLIX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of asciminib to pregnant rats and rabbits during the period organogenesis caused adverse developmental outcomes including embryo-fetal mortality and malformations at maternal exposures (AUC) equivalent to or less than those in patients at the recommended doses. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus if SCEMBLIX is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking SCEMBLIX. Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to starting treatment with SCEMBLIX. Females of reproductive potential should use effective contraception during treatment with SCEMBLIX and for 1 week after the last dose [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

# **6 ADVERSE REACTIONS**

The following clinically significant adverse reactions can occur with SCEMBLIX and are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Myelosuppression [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Pancreatic Toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Hypertension [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Hypersensitivity [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Cardiovascular Toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.5)]

## **6.1 Clinical Trials Experience**

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The pooled safety population described in the WARNING AND PRECAUTIONS reflect exposure to SCEMBLIX at 10 mg to 200 mg orally twice daily (between 0.25 to 5 times the recommended dosage for the 80 mg daily dosage and between 0.05 times and up to the recommended dosage for the 200 mg twice daily dosage) in 356 patients enrolled in one of two clinical trials, including patients with Ph+ CML in chronic (CP) receiving SCEMBLIX as monotherapy: study CABL001A2301 (ASCEMBL) and study CABL001X2101 [see *Clinical Studies* (14)]. Among the 356 patients receiving SCEMBLIX, the median duration of exposure to SCEMBLIX was 89 weeks (range, 0.1 to 342 weeks).

## Adverse Reactions in Patients with Ph+ CML-CP, Previously Treated with Two or More TKIs

The clinical trial randomized and treated 232 patients with Ph+ CML-CP, previously treated with two or more TKIs to receive SCEMBLIX 40 mg twice daily or bosutinib 500 mg once daily (ASCEMBL) [see *Clinical Studies (14.1)*]. The safety population (received at least 1 dose of SCEMBLIX) included 156 patients with Ph+ CML-CP, previously treated with two or more TKIs. Among patients who received SCEMBLIX, 83% were exposed for 24 weeks or longer and 67% were exposed for 48 weeks or longer.

Serious adverse reactions occurred in 15% of patients who received SCEMBLIX. Serious adverse reactions in  $\geq 1\%$  included pyrexia (1.9%), cardiac failure congestive (1.3%), thrombocytopenia (1.3%), and urinary tract infection (1.3%). Two patients (1.3%) had a fatal adverse reaction, one each for mesenteric artery thrombosis and ischemic stroke.

Permanent discontinuation of SCEMBLIX due to an adverse reaction occurred in 7% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of SCEMBLIX in  $> 2\%$  of patients included thrombocytopenia (3.2%) and neutropenia (2.6%).

Dosage interruptions of SCEMBLIX due to an adverse reaction occurred in 38% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in  $> 5\%$  of patients included thrombocytopenia (19%) and neutropenia (18%).

Dose reductions of SCEMBLIX due to an adverse reaction occurred in 7% of patients. Adverse reactions which required dose reductions in  $> 1\%$  of patients included thrombocytopenia (4.5%) and neutropenia (1.3%).

The most common ( $\geq 20\%$ ) adverse reactions in patients who received SCEMBLIX were upper respiratory tract infections and musculoskeletal pain.

The most common select laboratory abnormalities that worsened from baseline in  $\geq 20\%$  of patients who received SCEMBLIX were platelet count decreased, triglycerides increased, neutrophil count decreased, hemoglobin decreased, creatine kinase increased, and alanine aminotransferase (ALT) increased.

Table 3 summarizes the adverse reactions in ASCEMBL.

**Table 3: Adverse Reactions ( $\geq 10\%$ ) in Patients with Ph+ CML in CP, Previously Treated with Two or More TKIs Who Received SCEMBLIX in ASCEMBL**

Adverse Reaction	SCEMBLIX N = 156		Bosutinib N = 76	
	All Grades %	Grade 3 or 4 %	All Grades %	Grade 3 or 4 %
<b>Infections and infestations</b>				
Upper respiratory tract infection <sup>a</sup>	26	0.6	12	1.3
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>				
Musculoskeletal pain <sup>b</sup>	22	2.6	16	1.3
Arthralgia	12	0	3.9	0
<b>Nervous system disorders</b>				
Headache	19	1.9	15	0
<b>General disorders and administration-site conditions</b>				
Fatigue <sup>c</sup>	17	0.6	11	1.3
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>				
Rash <sup>d</sup>	17	0.6	30	8
<b>Vascular disorders</b>				
Hypertension <sup>e</sup>	13	6	5	3.9
<b>Gastrointestinal disorders</b>				
Diarrhea <sup>f</sup>	12	0	71	11
Nausea	12	0.6	46	0
Abdominal pain <sup>g</sup>	10	0	24	2.6
Abbreviations: Ph+ CML in CP, Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP); TKIs, tyrosine kinase inhibitors.				

<sup>a</sup>Upper respiratory tract infection includes: nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, rhinitis, pharyngitis, respiratory tract infection, and pharyngotonsillitis.

<sup>b</sup>Musculoskeletal pain includes: pain in extremity, back pain, myalgia, non-cardiac chest pain, neck pain, bone pain, spinal pain, arthritis, and musculoskeletal pain.

<sup>c</sup>Fatigue includes: fatigue and asthenia.

<sup>d</sup>Rash includes: rash, rash maculopapular, dermatitis acneiform, rash pustular, eczema, dermatitis, skin exfoliation, dermatitis exfoliative generalized, rash morbilliform, drug eruption, erythema multiform, and rash erythematous.

<sup>e</sup>Hypertension includes: hypertension and hypertensive crisis.

<sup>f</sup>Diarrhea includes: diarrhea and colitis.

<sup>g</sup>Abdominal pain includes: abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal discomfort, abdominal pain lower, abdominal tenderness, and epigastric discomfort.

Clinically relevant adverse reactions in < 10% of patients treated with SCEMBLIX in ASCEMBL included: cough, dyspnea, pleural effusion, dizziness, neuropathy peripheral, edema, pyrexia, vomiting, constipation, dyslipidemia, decreased appetite, pruritus, urticaria, lower respiratory tract infection, influenza, urinary tract infection, pneumonia, hemorrhage, arrhythmia (including electrocardiogram QT prolonged), palpitations, cardiac failure congestive, vision blurred, dry eye, hypothyroidism, and febrile neutropenia.

Table 4 summarizes the laboratory abnormalities in ASCEMBL.

**Table 4: Select Laboratory Abnormalities (≥ 10%) That Worsened from Baseline in Patients with Ph+ CML in CP, Previously Treated with Two or More Tyrosine Kinase Inhibitors Who Received SCEMBLIX in ASCEMBL**

	SCEMBLIX <sup>1</sup>		Bosutinib <sup>1</sup>	
Laboratory Abnormality	All Grades %	Grade 3 or 4 %	All Grades %	Grade 3 or 4 %
<b>Hematologic parameters</b>				
Platelet count decreased	46	24	36	12
Neutrophil count decreased	39	17	33	13
Hemoglobin decreased	35	2	54	5
Lymphocyte count decreased	18	2	34	2.6
<b>Biochemical parameters</b>				
Triglycerides increased	44	5	29	2.6
Creatine kinase increased	27	2.6	22	5
Alanine aminotransferase (ALT) increased	23	0.6	50	16
Aspartate aminotransferase (AST) increased	19	1.9	46	7
Uric acid increased	19	6	17	2.6
Phosphate decreased	17	6	18	7
Lipase increased	14	3.9	18	7
Calcium corrected decreased	14	0.6	20	0
Creatinine increased	14	0	26	0
Amylase increased	12	1.3	13	0

Bilirubin increased	12	0	4.2	0
Cholesterol increased	11	0	8	0
Potassium decreased	10	0	9	0

<sup>1</sup> The denominator used to calculate the rate for SCEMBLIX and bosutinib varied from 145 to 156 and 71 to 76, respectively, based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

CTCAE version 4.03.

#### Adverse Reactions in Patients with Ph+ CML-CP with the T315I Mutation

The single-arm clinical trial enrolled patients with Ph+ CML-CP with the T315I mutation [see *Clinical Studies (14.2)*]. The safety population (received at least 1 dose of SCEMBLIX) included 48 patients with Ph+ CML-CP with the T315I mutation who received 200 mg of SCEMBLIX twice daily. Among these patients, 83% were exposed for 24 weeks or longer and 75% were exposed for 48 weeks or longer.

Serious adverse reactions occurred in 23% of patients who received SCEMBLIX. Serious adverse reactions in > 1% included abdominal pain (4.2%), vomiting (4.2%), pneumonia (4.2%), musculoskeletal pain (2.1%), headache (2.1%), hemorrhage (2.1%), constipation (2.1%), arrhythmia (2.1%), and pleural effusion (2.1%).

Permanent discontinuation of SCEMBLIX due to an adverse reaction occurred in 10% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of SCEMBLIX in > 2% of patients included pancreatic enzymes increased (2.1%).

Dosage interruptions of SCEMBLIX due to an adverse reaction occurred in 31% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in > 5% of patients included pancreatic enzymes increased (17%) and thrombocytopenia (8%).

Dose reductions of SCEMBLIX due to an adverse reaction occurred in 23% of patients. Adverse reactions which required dose reductions in > 1% of patients included pancreatic enzymes increased (10%), abdominal pain (4.2%), anemia (2.1%), blood bilirubin increased (2.1%), dizziness (2.1%), fatigue (2.1%), hepatic enzymes increased (2.1%), musculoskeletal pain (2.1%), nausea (2.1%), neutropenia (2.1%), pruritus (2.1%), and thrombocytopenia (2.1%).

The most common (≥ 20%) adverse reactions in patients who received SCEMBLIX were musculoskeletal pain, fatigue, nausea, rash, and diarrhea.

The most common select laboratory abnormalities that worsened from baseline in ≥ 20% of patients who received SCEMBLIX were alanine aminotransferase (ALT) increased, lipase increased, triglycerides increased, hemoglobin decreased, neutrophil count decreased, lymphocyte count decreased, phosphate decreased, aspartate aminotransferase (AST) increased, amylase increased, platelet count decreased, and bilirubin increased.

Table 5 summarizes adverse reactions in study X2101.

**Table 5: Adverse Reactions (≥ 10%) in Patients with Ph+ CML in CP with the T315I Mutation Who Received SCEMBLIX in X2101**

Adverse Reaction	SCEMBLIX 200 mg twice daily N = 48	
	All Grades %	Grade 3 or 4 %
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>		
Musculoskeletal pain <sup>a</sup>	42	4.2
Arthralgia	17	0
<b>General disorders and administration-site conditions</b>		
Fatigue <sup>b</sup>	31	2.1
Edema	10	4.2

<b>Gastrointestinal disorders</b>		
Nausea	27	0
Diarrhea	21	2.1
Vomiting	19	6
Abdominal pain <sup>c</sup>	17	8
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>		
Rash <sup>d</sup>	27	0
Pruritus	13	0
<b>Nervous system disorders</b>		
Headache <sup>e</sup>	19	2.1
<b>Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders</b>		
Cough <sup>f</sup>	15	0
<b>Vascular disorders</b>		
Hemorrhage <sup>g</sup>	15	2.1
Hypertension <sup>h</sup>	13	8
<b>Infections and infestations</b>		
Upper respiratory tract infection <sup>i</sup>	13	0

<sup>a</sup>Musculoskeletal pain includes: pain in extremity, back pain, myalgia, musculoskeletal pain, non-cardiac chest pain, bone pain, arthritis, and musculoskeletal chest pain.

<sup>b</sup>Fatigue includes: fatigue and asthenia.

<sup>c</sup>Abdominal pain includes: abdominal pain and hepatic pain.

<sup>d</sup>Rash includes: rash, rash maculopapular, dermatitis acneiform, eczema, rash papular, skin exfoliation, and dyshidrotic eczema.

<sup>e</sup>Headache includes: headache and migraine.

<sup>f</sup>Cough includes: cough and productive cough.

<sup>g</sup>Hemorrhage includes: epistaxis, ear hemorrhage, mouth hemorrhage, post procedural hemorrhage, skin hemorrhage, and vaginal hemorrhage.

<sup>h</sup>Hypertension includes: hypertension and hypertensive crisis.

<sup>i</sup>Upper respiratory tract infection includes: upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, rhinitis, and pharyngitis.

Clinically relevant adverse reactions in < 10% of patients treated with SCEMBLIX in X2101 included: constipation, pancreatitis, pyrexia, dizziness, neuropathy peripheral, pneumonia, lower respiratory tract infection, dyspnea, pleural effusion, dry eye, vision blurred, arrhythmia, palpitations, cardiac failure congestive, decreased appetite, dyslipidemia, and urticaria.

Table 6 summarizes laboratory abnormalities in X2101.

**Table 6: Select Laboratory Abnormalities (≥ 10%) That Worsened from Baseline in Patients with Ph+ CML in CP with the T315I Mutation in X2101**

	<b>SCEMBLIX<sup>1</sup> 200 mg twice daily</b>	
<b>Laboratory Abnormality</b>	<b>All Grades %</b>	<b>Grade 3-4 %</b>
<b>Hematologic parameters</b>		
Hemoglobin decreased	44	4.2
Neutrophil count decreased	44	15
Lymphocyte count decreased	42	4.2
Platelet count decreased	25	15



<b>Biochemical parameters</b>		
Alanine aminotransferase (ALT) increased	48	6
Potassium increased	48	2.1
Triglycerides increased	46	2.1
Lipase increased	46	21
Phosphate decreased	40	6
Uric acid increased	40	4.2
Aspartate aminotransferase (AST) increased	35	2.1
Calcium corrected decreased	33	0
Creatinine increased	31	0
Amylase increased	29	10
Bilirubin increased	23	0
Cholesterol increased	15	0
Alkaline phosphatase (ALP) increased	13	0

<sup>1</sup>The denominator used to calculate the rate was 48 based on the number of patients with a baseline value and a least one post-treatment value.

CTCAE version 4.03.

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Effect of Other Drugs on SCEMBLIX

#### Strong CYP3A4 Inhibitors

Asciminib is a CYP3A4 substrate. Concomitant use of SCEMBLIX with a strong CYP3A4 inhibitor increases both the asciminib  $C_{max}$  and AUC, which may increase the risk of adverse reactions [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Closely monitor for adverse reactions in patients treated with SCEMBLIX at 200 mg twice daily with concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors.

#### Itraconazole Oral Solution Containing Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin

Concomitant use of SCEMBLIX with itraconazole oral solution containing hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin decreases asciminib  $C_{max}$  and AUC, which may reduce SCEMBLIX efficacy [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Avoid coadministration of SCEMBLIX at all recommended doses with itraconazole oral solution containing hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin.

### 7.2 Effect of SCEMBLIX on Other Drugs

#### Certain CYP3A4 Substrates

Asciminib is a CYP3A4 inhibitor. Concomitant use of SCEMBLIX increases the  $C_{max}$  and AUC of CYP3A4 substrates, which may increase the risk of adverse reactions of these substrates [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Closely monitor for adverse reactions in patients treated with SCEMBLIX at 80 mg total daily dose with concomitant use of certain CYP3A4 substrates, where minimal concentration changes may lead to serious adverse reactions. Avoid coadministration of SCEMBLIX at 200 mg twice daily with certain CYP3A4 substrates, where minimal concentration changes may lead to serious adverse reactions.

#### CYP2C9 Substrates

Asciminib is a CYP2C9 inhibitor. Concomitant use of SCEMBLIX increases the  $C_{max}$  and AUC of CYP2C9 substrates, which may increase the risk of adverse reactions of these substrates [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Avoid coadministration of SCEMBLIX at 80 mg total daily dose with certain CYP2C9 substrates, where minimal concentration changes may lead to serious adverse reactions. If coadministration is unavoidable, reduce the CYP2C9 substrate dosage as recommended in its prescribing information.

Avoid coadministration of SCEMBLIX at 200 mg twice daily with sensitive CYP2C9 substrates and certain CYP2C9 substrates, where minimal concentration changes may lead to serious adverse reactions. If coadministration is unavoidable, consider alternative therapy with non-CYP2C9 substrate.

#### Certain P-gp Substrates

Asciminib is a P-gp inhibitor. Concomitant use of SCEMBLIX increases the plasma concentrations of P-gp substrates, which may increase the risk of adverse reactions of these substrates [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Closely monitor for adverse reactions in patients treated with SCEMBLIX at all recommended doses with concomitant use of P-gp substrates, where minimal concentration changes may lead to serious toxicities.

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

#### Risk Summary

Based on findings from animal studies and the mechanism of action, SCEMBLIX can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology* (12.1)]. There are no available data on SCEMBLIX use in pregnant women to evaluate a drug associated risk.

Animal reproduction studies in pregnant rats and rabbits demonstrated that oral administration of asciminib during organogenesis induced structural abnormalities, embryo-fetal mortality, and alterations to growth (see *Data*).

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

#### Data

##### *Animal Data*

In embryo-fetal development studies, pregnant animals received oral doses of asciminib at 25, 150, and 600 mg/kg/day in rats and at 15, 50, and 300 mg/kg/day in rabbits during the period of organogenesis.

In rats, maternal toxicity at the asciminib dose of 600 mg/kg/day resulted in the early termination of the dose group; a complete embryo-fetal examination was not conducted for this group. Adverse embryo-fetal findings were observed at 25 and 150 mg/kg; these doses did not cause maternal toxicities. Increases in fetal weights at 25 and 150 mg/kg/day were observed, which may be related to increased ossification (i.e. increased rate of development). Malformations were evident at 150 mg/kg and included cleft palate, anasarca (edema), and cardiac abnormalities. Additional fetal findings included urinary tract and skeletal variations, observed primarily at 150 mg/kg/day. At the of 25 mg/kg/day, the area under the curve (AUC) exposures were equivalent to or below those achieved in patients at the 40 mg twice daily or 80 mg once daily doses, respectively. At the dose of 25 mg/kg/day, the AUC exposures were below those achieved in patients at the 200 mg twice daily dose.

In rabbits, maternal toxicities at the asciminib dose of 300 mg/kg/day resulted in the early termination of the dose group; a complete embryo-fetal examination was not conducted for this group. Adverse embryo-fetal findings were observed at 50 mg/kg; this dose did not cause maternal toxicities. Findings at the 50 mg/kg dose included increases in early resorptions and post-implantation loss, decreases in the number of live fetuses, and cardiac malformations. At the dose of 50 mg/kg/day, the AUC exposures were 4-fold those achieved in patients at the 40 mg twice daily or 80 mg once daily doses. At the dose of 50 mg/kg/day, the AUC exposures were below those achieved in patients at the 200 mg twice daily dose.

### **8.2 Lactation**

#### Risk Summary

There are no data on the presence of asciminib or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or milk production.

Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with SCEMBLIX and for 1 week after the last dose.

### 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on findings from animal studies, SCEMBLIX can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

#### Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to starting treatment with SCEMBLIX.

#### Contraception

##### *Females*

Females of reproductive potential should use effective contraception during treatment with SCEMBLIX and for 1 week after the last dose.

#### Infertility

Based on findings in animals, SCEMBLIX may impair fertility in females of reproductive potential [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*]. The reversibility of the effect on fertility is unknown.

### 8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of SCEMBLIX in pediatric patients have not been established.

### 8.5 Geriatric Use

In the ASCEMBL study, 44 of the 233 (19%) patients were 65 years of age or older and 6 (2.6%) were 75 years of age or older.

In the X2101 study, 16 of the 48 (33%) patients with the T315I mutation were 65 years of age or older and 4 (8%) were 75 years of age or older.

Overall, no differences in safety or efficacy of SCEMBLIX were observed between patients 65 years of age or older compared to younger patients. There is an insufficient number of patients 75 years of age or older to assess whether there are differences in safety or efficacy.

### 8.6 Renal Impairment

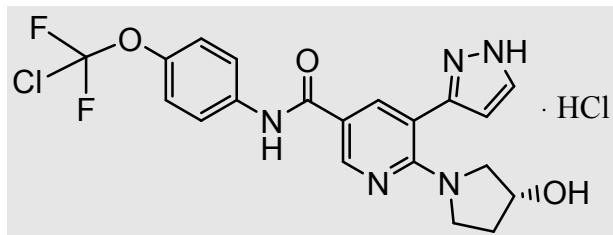
No dose adjustment is required for patients with mild to severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] 15 to 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) and not requiring dialysis receiving SCEMBLIX [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

### 8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is required for patients with mild [total bilirubin  $\leq$  upper limit of normal (ULN) and aspartate aminotransferase (AST)  $>$  ULN or total bilirubin  $>$  1 to 1.5 times ULN and any AST] to severe hepatic impairment (total bilirubin  $>$  3 times ULN and any AST) receiving SCEMBLIX [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 11 DESCRIPTION

SCEMBLIX (asciminib) is a kinase inhibitor. The chemical name of the drug substance is *N*-[4-(Chlorodifluoromethoxy)phenyl]-6-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-(1*H*-pyrazol-3-yl)pyridine-3-carboxamide-hydrogen chloride (1/1). Asciminib hydrochloride is a white to slightly yellow powder. The molecular formula of asciminib hydrochloride is C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·HCl, and the relative molecular mass is 486.30 g/mol for the hydrochloride salt and 449.84 g/mol for the free base. The chemical structure of asciminib hydrochloride is shown below:



SCEMBLIX film-coated tablets are supplied for oral use with two strengths that contain 20 mg and 40 mg of asciminib (equivalent to 21.62 mg and 43.24 mg, respectively, of asciminib hydrochloride). The tablets contain colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, ferric oxide, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, lecithin, magnesium stearate,

microcrystalline cellulose, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, and xanthan gum. The 20 mg tablets contain ferric oxide, yellow and ferric oxide, red. The 40 mg tablets contain ferrousferrous oxide and ferric oxide, red.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Asciminib is an ABL/BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor. Asciminib inhibits the ABL1 kinase activity of the BCR-ABL1 fusion protein, by binding to the ABL myristoyl pocket. In studies conducted *in vitro* or in animal models of CML, asciminib showed activity against wild-type BCR-ABL1 and several mutant forms of the kinase, including the T315I mutation.

### 12.2 Pharmacodynamics

#### Exposure-Response Relationships

Over asciminib dosages of 10 mg to 200 mg twice daily (0.25 to 5 times the recommended 80 mg daily dosage), a lower exposure was associated with a smaller decrease in *BCR-ABL1* level and a lower MMR rate at Week 24.

Over asciminib dosages of 10 mg to 280 mg twice daily (0.25 to 7 times the recommended 80 mg daily dosage), a higher exposure was associated with slightly higher incidence of some adverse reactions (e.g., Grade  $\geq 3$  lipase increase, Grade  $\geq 3$  hemoglobin decrease, Grade  $\geq 2$  ALT increase, Grade  $\geq 2$  AST increase, Grade  $\geq 2$  bilirubin increase, and any grade lipase increase).

#### Cardiac Electrophysiology

Asciminib does not cause a large mean increase in QTc interval (i.e.,  $>20$  msec) at the maximum recommended clinical dosage (200 mg twice daily). Based on available clinical data, small mean QTc increase ( $<10$  msec) cannot be excluded.

### 12.3 Pharmacokinetics

Asciminib steady-state exposure (AUC and  $C_{\max}$ ) increase slightly more than dose proportional across the dose range of 10 to 200 mg (0.25 to 5 times the recommended 80 mg daily dosage) administered once or twice daily.

Pharmacokinetic parameters are presented as geometric mean (CV%) unless otherwise stated. The steady state  $C_{\max}$  and  $AUC_{\tau}$  of asciminib at recommended dosages are listed in Table 7.

**Table 7: Steady State<sup>a</sup> Asciminib Exposure at Recommended Dosages**

Asciminib Dosage	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{\tau}$ <sup>b</sup> (ng*h/mL)	Accumulation Ratio
80 mg once daily	1781 (23%)	15112 (28%)	1.30
40 mg twice daily	793 (49%)	5262 (48%)	1.65
200 mg twice daily	5642 (40%)	37547 (41%)	1.92

<sup>a</sup>Steady state is achieved within 3 days.

<sup>b</sup> $AUC_{\tau}$  represents  $AUC_{0-12h}$  for twice daily dosing and  $AUC_{0-24h}$  for once daily dosing.

#### Absorption

The median (range)  $T_{\max}$  of asciminib is 2.5 hours (2 to 3 hours).

#### *Effect of Food*

The AUC and  $C_{\max}$  of asciminib decreased by 62% and 68%, respectively, with a high-fat meal (1000 calories, 50% fat) and by 30% and 35%, respectively, with a low-fat meal (400 calories, 25% fat) compared to the fasted state following administration of SCEMBLIX.

#### Distribution

The apparent volume of distribution of asciminib at steady state is 151 L (135%). Asciminib is the main circulating component in plasma (93% of the administered dose).

Asciminib is 97% bound to human plasma proteins *in vitro*.

## Elimination

The total apparent clearance of asciminib is 6.7 L/hour (48%) at 40 mg twice daily and 80 mg once daily, and 4.1 L/hour (38%) at 200 mg twice daily. The terminal elimination half-life of asciminib is 5.5 hours (38%) at 40 mg twice daily and 80 mg once daily, and 9.0 hours (33%) at 200 mg twice daily.

## Metabolism

Asciminib is metabolized by CYP3A4-mediated oxidation, UGT2B7- and UGT2B17-mediated glucuronidation.

## Excretion

Eighty percent (57% as unchanged) and 11% (2.5% as unchanged) of the asciminib dose were recovered in the feces and in the urine of healthy subjects, respectively, following oral administration of a single 80 mg dose of radio-labeled asciminib.

Asciminib is eliminated by biliary secretion via breast cancer-resistant protein (BCRP).

## Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of asciminib were observed based on sex, age (20 to 88 years), race (Asian 20%, White 70%, Black/African American 4%), or body weight (42 - 184 kg), mild to moderate renal impairment (eGFR 30 to 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), or mild (total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or total bilirubin > 1 to 1.5 times ULN and any AST) to moderate (total bilirubin > 1.5 to 3 times ULN and any AST) hepatic impairment.

## Patients with Renal Impairment

Asciminib AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> are increased by 57% and 6%, respectively, in subjects with eGFR between 13 to < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and not requiring dialysis compared to subjects with normal renal function (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) following oral administration of a single 40 mg dose of SCEMBLIX. The exposure changes in patients with severe renal impairment are not considered clinically meaningful.

## Patients with Hepatic Impairment

Asciminib AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> are increased by 33% and 4%, respectively, in subjects with severe hepatic impairment (total bilirubin > 3 times ULN and any AST), compared to subjects with normal hepatic function (total bilirubin ≤ ULN and AST ≤ ULN) following oral administration of a single 40 mg dose of SCEMBLIX. The exposure changes are not considered clinically meaningful.

## Drug Interaction Studies

### *Clinical Studies and Model-Informed Approaches*

#### Drugs That Affect Asciminib Plasma Concentration

**Strong CYP3A Inhibitors:** The asciminib AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> increased by 36% and 19%, respectively, following coadministration of a single SCEMBLIX dose of 40 mg with a strong CYP3A4 inhibitor (clarithromycin). No clinically significant differences in the pharmacokinetics of asciminib were observed when coadministered with itraconazole, which is also a strong CYP3A4 inhibitor.

**Strong CYP3A Inducers:** Concomitant use of strong CYP3A inducers with SCEMBLIX has not been fully characterized.

**Itraconazole Oral Solution:** Coadministration of multiple doses of itraconazole oral solution containing hydroxypropyl-β-cyclodextrin with a single SCEMBLIX dose of 40 mg decreased asciminib AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> by 40% and 50%, respectively. Concomitant use of oral products containing hydroxypropyl-β-cyclodextrin with SCEMBLIX other than itraconazole oral solution has not been fully characterized.

**Imatinib:** The asciminib AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> increase by 108% and 59%, respectively following coadministration of a single SCEMBLIX dose of 40 mg with imatinib (an inhibitor of BCRP, CYP3A4, UGT2B17 and UGT1A3/4). The exposure changes are not considered clinically meaningful. Concomitant use of imatinib with SCEMBLIX at 200 mg twice daily has not been fully characterized.

**Other Drugs:** No clinically significant differences in the pharmacokinetics of asciminib were observed when coadministered with rabeprazole (acid-reducing agent) and quinidine (P-gp inhibitor).

## Drugs That are Affected by Asciminib

**CYP3A4 Substrates:** The midazolam AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> increased by 28% and 11%, respectively, following coadministration of a CYP3A4 substrate (midazolam) with SCEMBLIX 40 mg twice daily. The midazolam AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> increased by 24% and 17%, respectively, following coadministration with SCEMBLIX at 80 mg once daily and 88% and 58%, respectively, at 200 mg twice daily.

**CYP2C9 Substrates:** The S-warfarin AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> increased by 41% and 8%, respectively, following coadministration of CYP2C9 substrate (warfarin) with SCEMBLIX at 40 mg twice daily. The S-warfarin AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> increased by 52% and 4%, respectively, following coadministration with SCEMBLIX at 80 mg once daily and 314% and 7%, respectively, at 200 mg twice daily.

**CYP2C8 Substrates:** The repaglinide (substrate of CYP2C8, CYP3A4, and OATP1B) AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> increased by 8% and 14%, respectively, following coadministration of repaglinide with SCEMBLIX 40 mg twice daily. The repaglinide AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> increased by 12% and 8%, respectively, following coadministration with SCEMBLIX at 80 mg once daily and 42% and 25%, respectively, at 200 mg twice daily. The rosiglitazone (substrate of CYP2C8 and CYP2C9) AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> increased by 20% and 3%, respectively, following coadministration of rosiglitazone with SCEMBLIX 40 mg twice daily. The rosiglitazone AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> increased by 24% and 2%, respectively, following coadministration with SCEMBLIX at 80 mg once daily and 66% and 8%, respectively, at 200 mg twice daily.

**P-gp Substrates:** Coadministration of SCEMBLIX with a drug that is a substrate of P-gp may result in a clinically relevant increase in the plasma concentrations of P-gp substrates, where minimal concentration changes may lead to serious toxicities.

## In Vitro Studies

### *CYP450 and UGT Enzymes*

Asciminib may reversibly inhibit UGT1A1 at plasma concentrations reached at a total daily dose of 80 mg and 200 mg twice daily. In addition, asciminib may reversibly inhibit CYP2C19 at concentrations reached at 200 mg twice daily dose.

### *Transporter Systems*

Asciminib is a substrate of BCRP and P-gp. Asciminib inhibits BCRP, P-gp, OATP1B1, OATP1B3, and OCT1.

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Carcinogenicity studies have not been conducted with asciminib.

Asciminib was not genotoxic in an *in vitro* bacterial mutagenicity (Ames) assay, an *in vitro* micronucleus assay in human peripheral blood lymphocytes (HPBL) or an *in vivo* rat peripheral blood reticulocyte micronucleus assay.

In a combined male and female fertility and early embryonic development study in rats, animals were administered asciminib doses of 10, 50, or 200 mg/kg/day orally. Male animals were dosed once daily for at least 28 days prior to mating, during the 2-week mating period, and until terminal necropsy (Days 63-67). Female animals were dosed once daily for the 2-week pre-mating period, during the 2-week mating period, and through gestation day (GD) 6. Decreased sperm count and motility were observed at 200 mg/kg/day. While there were no effects on fertility indices or conception rates, a decreased mean number of live embryos was observed at 200 mg/kg/day and was attributed to a lower number of implantations and an increased number of early resorptions. Increased early resorptions were also observed in the embryo-fetal development study in rabbits [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

At the dose of 200 mg/kg, the AUC exposures were approximately 19-fold, 13-fold, or 2-fold higher than those achieved in patients at the 40 mg twice daily, 80 mg once daily, or 200 mg twice daily doses, respectively.

## **14 CLINICAL STUDIES**

### **14.1 Ph+ CML-CP, Previously Treated With Two or More TKIs**

The efficacy of SCEMBLIX in the treatment of patients with Ph+ CML in chronic phase (Ph+ CML-CP), previously treated with two or more tyrosine kinase inhibitors was evaluated in the multi-center, randomized, active-controlled, and open-label study ASCEMBL (NCT 03106779).

In this study, a total of 233 patients were randomized in a 2:1 ratio and stratified according to major cytogenetic response (MCyR) status to receive either SCEMBLIX 40 mg twice daily (N = 157) or bosutinib 500 mg once daily (N = 76). Patients continued treatment until unacceptable toxicity or treatment failure occurred.

Patients were 52% female and 48% male with a median age of 52 years (range, 19 to 83 years). Of the 233 patients, 19% were 65 years or older, while 2.6% were 75 years or older. Patients were White (75%), Asian (14%), and Black or African American (4.3%). Of the 233 patients, 81% and 18% had Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 or 1, respectively. Patients who had previously received 2, 3, 4, or 5 or more prior lines of TKIs were 48%, 31%, 15%, and 6%, respectively. The median duration of treatment was 67 weeks (range, 0.1 to 162 weeks) for patients receiving SCEMBLIX and 30 weeks (range, 1 to 149 weeks) for patients receiving bosutinib.

The main efficacy outcomes from ASCEMBL are summarized in Table 8.

**Table 8: Efficacy Results in Patients With Ph+ CML-CP, Previously Treated With Two or More Tyrosine Kinase Inhibitors (ASCSEMBL)**

	<b>SCEMBLIX 40 mg twice daily</b>	<b>Bosutinib 500 mg once daily</b>	<b>Difference (95% CI)</b>	<b>p-value</b>
<b>MMR rate, % (95% CI) at 24 weeks</b>	N = 157 25 (19, 33)	N = 76 13 (6.5, 23)	12 <sup>a</sup> (2.2, 22)	0.029 <sup>b</sup>
<b>CCyR rate, % (95% CI) at 24 weeks</b>	N = 103 <sup>c</sup> 41 (31, 51)	N = 62 <sup>c</sup> 24 (14, 37)	17 (3.6, 31)	
Abbreviations: MMR, major molecular response ( $BCR-ABL1^{IS} \leq 0.1\%$ ); CCyR, complete cytogenetic response (0% of Philadelphia-positive metaphases in bone marrow aspirate with at least 20 examined). <sup>a</sup> Estimated using a common risk difference stratified by baseline major cytogenetic response status. <sup>b</sup> Estimated using a Cochrane-Mantel-Haenszel two-sided test stratified by baseline major cytogenetic response status. <sup>c</sup> CCyR analysis based on patients who were not in CCyR at baseline.				

The MMR rate at 48 weeks was 29% (95% CI: 22, 37) in patients receiving SCEMBLIX and 13% (95% CI: 6.5, 23) in patients receiving bosutinib. With a median duration of follow-up of 20 months (range: 1 day to 36 months), the median duration of response had not yet been reached for patients with MMR at any time.

#### 14.2 Ph+ CML-CP with the T315I mutation

The efficacy of SCEMBLIX in the treatment of patients with Ph+ CML-CP with the T315I mutation was evaluated in a multi-center open-label study CABL001X2101 (NCT02081378). Testing for T315I mutation utilized a qualitative p210 BCR-ABL mutation test using Sanger Sequencing.

Efficacy was based on 45 patients with Ph+ CML-CP with the T315I mutation who received SCEMBLIX at a dose of 200 mg twice daily. Patients continued treatment until unacceptable toxicity or treatment failure occurred.

Of the 45 patients, 80% were male and 20% female; 31% were 65 years or older, while 9% were 75 years or older with a median age of 54 years (range, 26 to 86 years). The patients were White (47%), Asian (27%), and Black or African American (2.2%), and 24% were unreported or unknown. Seventy-three percent and 27% of patients had ECOG performance status 0 and 1, respectively. Patients who had previously received 1, 2, 3, 4, and 5 or more TKIs were 18%, 31%, 36%, 13%, and 2.2%, respectively. MMR was achieved by 24 weeks in 42% (19/45, 95% CI: 28% to 58%) of the 45 patients treated with SCEMBLIX. MMR was achieved by 96 weeks in 49% (22/45, 95% CI: 34% to 64%) of the 45 patients treated with SCEMBLIX. The median duration of treatment was 108 weeks (range, 2 to 215 weeks).

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

SCEMBLIX tablets are available as:

**Table 9: SCEMBLIX Package Configurations and NDC Numbers**

Package Configuration	Tablet Strength	NDC Number
Bottle of 60 tablets	20 mg	NDC 0078-1091-20
Bottle of 60 tablets	40 mg	NDC 0078-1098-20
Carton containing 5 bottles. Each bottle contains 60 tablets.	40 mg	NDC 0078-1098-30

- SCEMBLIX (asciminib) 20 mg film-coated tablets are supplied as pale yellow, unscored, round, biconvex, with beveled edges, film-coated tablet containing 20 mg of asciminib (equivalent to 21.62 mg of asciminib HCl). Each tablet is debossed with “20” on one side and “Novartis logo” on the other side.
- SCEMBLIX (asciminib) 40 mg film-coated tablets are supplied as violet white, unscored, round, biconvex, with beveled edges, film-coated tablet containing 40 mg of asciminib (equivalent to 43.24 mg of asciminib HCl). Each tablet is debossed with “40” on one side and “Novartis logo” on the other side.

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Dispense and store in the original container in order to protect from moisture.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

### Myelosuppression

Inform patients of the possibility of developing low blood cell counts. Advise patients to immediately report fever, any suggestion of infection, or signs or symptoms suggestive of bleeding or easy bruising [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

### Pancreatic Toxicity

Inform patients of the possibility of developing pancreatitis that may be accompanied by nausea, vomiting, severe abdominal pain, or abdominal discomfort, and to promptly report these symptoms [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

### Hypertension

Inform patients of the possibility of developing hypertension. Advise patients to contact their healthcare provider for elevated blood pressure or if symptoms of hypertension occur including confusion, headache, dizziness, chest pain, or shortness of breath [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

### Hypersensitivity

Advise the patient to discontinue SCEMBLIX and seek immediate medical attention if any signs or symptoms of a hypersensitivity reaction, such as rash, edema, or bronchospasm occur [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

### Cardiovascular Toxicity

Inform patients of the possibility of the occurrence of cardiovascular toxicity, especially those with a history of cardiovascular risk factors. Advise patients to immediately contact their healthcare provider or get medical help if they develop cardiovascular signs and symptoms [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

### Embryo-Fetal Toxicity

Advise females to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant. Inform female patients of the potential risk to a fetus [see *Use in Specific Populations* (8.1)].



Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 1 week after receiving the last dose of SCEMBLIX [see *Warnings and Precautions* (5.6), *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

#### Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with SCEMBLIX and for 1 week after the last dose [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

#### Drug Interactions

Advise patients that SCEMBLIX and certain other medicines, including over the counter medications or herbal supplements, can interact with each other and may alter the effects of SCEMBLIX [see *Drug Interactions* (7)].

#### Instructions for Taking SCEMBLIX

Advise patients to take SCEMBLIX exactly as prescribed and not to change their dose or schedule or to stop taking SCEMBLIX unless they are told to do so by their healthcare provider.

Advise patients to take SCEMBLIX orally without food. Advise patients to avoid food for at least 2 hours before and 1 hour after taking SCEMBLIX. SCEMBLIX tablets should be swallowed whole. Patients should not break, crush, or chew the tablets [see *Dosage and Administration* (2.5)].

Advise patients that if they take SCEMBLIX once daily and miss a dose by more than 12 hours to skip the missed dose. Advise patients that if they take SCEMBLIX twice daily and miss a dose by more than 6 hours to skip the missed dose. Advise patients to take the next dose as scheduled [see *Dosage and Administration* (2.3)].

Distributed by:  
Novartis Pharmaceuticals Corporation  
One Health Plaza  
East Hanover, New Jersey 07936

© Novartis

T2021-137

## PATIENT INFORMATION

### SCEMBLIX® (sem blix)

#### (asciminib) tablets

#### What is SCEMBLIX?

SCEMBLIX is a prescription medicine used to treat adults with:

- Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitor (TKI) medicines.
- Ph+ CML in CP with the T315I mutation.

It is not known if SCEMBLIX is safe and effective in children.

#### Before taking SCEMBLIX, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have a history of inflammation of your pancreas (pancreatitis)
- have a history of heart problems or blood clots in your arteries and veins (types of blood vessels)
- are pregnant or plan to become pregnant. SCEMBLIX can harm your unborn baby.
  - Your healthcare provider will do a pregnancy test before you start treatment with SCEMBLIX.
  - **Females** who are able to become pregnant should use effective birth control during treatment and for 1 week after your last dose of SCEMBLIX. Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with SCEMBLIX.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if SCEMBLIX passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 1 week after your last dose of SCEMBLIX.

**Tell your healthcare provider about all the medicines you take**, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. SCEMBLIX and other medicines may affect each other causing side effects.

#### How should I take SCEMBLIX?

- Take SCEMBLIX exactly as your healthcare provider tells you.
- **Do not** change your dose or schedule or stop taking SCEMBLIX unless your healthcare provider tells you to.
- Take SCEMBLIX without food. **You should avoid eating** for at least 2 hours before and 1 hour after taking SCEMBLIX.
- Swallow SCEMBLIX tablets whole. **Do not** break, crush, or chew SCEMBLIX tablets.
- If you take SCEMBLIX **1 time a day** and miss a dose by more than 12 hours, skip the missed dose and take your next dose at your regular time.
- If you take SCEMBLIX **2 times a day** and miss a dose by more than 6 hours, skip the missed dose and take your next dose at your regular time.

#### What are the possible side effects of SCEMBLIX?

##### SCEMBLIX may cause serious side effects, including:

- **Low blood cell counts.** SCEMBLIX may cause low platelet counts (thrombocytopenia), low white blood cell counts (neutropenia), and low red blood cell counts (anemia). Your healthcare provider will do blood tests to check your blood cell counts every 2 weeks for the first 3 months of treatment and then monthly or as needed during treatment with SCEMBLIX. Tell your healthcare provider right away if you have unexpected bleeding or easy bruising, blood in your urine or stools, fever, or any signs of an infection.
- **Pancreas problems.** SCEMBLIX may increase enzymes in your blood called amylase and lipase, which may be a sign of pancreatitis. Your healthcare provider may do blood tests monthly or as needed during treatment with SCEMBLIX to check for problems with your pancreas. Tell your healthcare provider right away if you have sudden stomach-area pain or discomfort, nausea, or vomiting.
- **High blood pressure.** Your healthcare provider may check your blood pressure and treat any high blood pressure during treatment with SCEMBLIX as needed. Tell your healthcare provider if you develop elevated blood pressure or symptoms of high blood pressure including confusion, headaches, dizziness, chest pain, or shortness of breath.
- **Allergic reaction.** Stop taking SCEMBLIX and get medical help right away if you get any signs or symptoms of an allergic reaction, including:
  - trouble breathing or swallowing
  - swelling of the face, lips, or tongue
  - skin rash or flushing of your skin
  - feeling dizzy or faint
  - fever
  - fast heartbeat

- **Heart and blood vessel (cardiovascular) problems.** SCEMBLIX may cause heart and blood vessel problems, including heart attack, stroke, blood clots or blockage of your arteries, heart failure, and abnormal heartbeat, which can be serious and may sometimes lead to death. These heart and blood vessel problems can happen in people with risk factors or a history of these problems, and/or previously treated with other TKI medicines. Your healthcare provider may monitor you for heart and blood vessel problems and treat you as needed during treatment with SCEMBLIX. Tell your healthcare provider or get medical help right away if you get:
  - shortness of breath
  - chest pain or pressure
  - feeling like your heart is beating too fast or you feel abnormal heartbeats
  - swelling in your ankles or feet
  - dizziness
  - weight gain
  - numbness or weakness on one side of your body
  - decreased vision or loss of vision
  - trouble talking
  - pain in your arms, legs, back, neck or jaw
  - headache
  - severe stomach area pain

**The most common side effects of SCEMBLIX include:**

- nose, throat, or sinus (upper respiratory tract) infections
- muscle, bone, or joint pain
- tiredness
- nausea
- rash
- diarrhea
- decreased blood platelet counts, white blood cell counts, and red blood cell counts
- increased blood fat (triglycerides) levels
- increased blood creatine kinase levels
- increased blood liver enzyme levels
- increased blood pancreas enzyme (amylase and lipase) levels

Your healthcare provider may change your dose or temporarily or permanently stop treatment with SCEMBLIX if you have certain side effects.

SCEMBLIX may cause fertility problems in females. This may affect your ability to have a child. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.

These are not all of the possible side effects of SCEMBLIX.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

**How should I store SCEMBLIX?**

- Store SCEMBLIX at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Dispense and store SCEMBLIX in the original container to protect it from moisture.

**Keep SCEMBLIX and all medicines out of the reach of children.**

**General information about the safe and effective use of SCEMBLIX.**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use SCEMBLIX for a condition for which it was not prescribed. Do not give SCEMBLIX to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for more information about SCEMBLIX that is written for health professionals.

**What are the ingredients in SCEMBLIX?**

**Active ingredient:** asciminib

**Inactive ingredients:** colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, ferric oxide, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, lecithin, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, and xanthan gum. The 20 mg tablets contain ferric oxide, yellow and ferric oxide, red. The 40 mg tablets contain ferrousferrous oxide and ferric oxide, red.

Distributed by: Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936  
For more information, go to [www.SCEMBLIX.com](http://www.SCEMBLIX.com) or call 1-888-669-6682.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Issued: October 2021

© Novartis

T2021-138

**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

2頁から37頁まで未公表のため削除

## 1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照する

類似の薬効で慢性骨髄性白血病に対する効能・効果を有する承認薬剤として、ボシュリフ、アイクルシグ、タシグナ、スプリセル、グリベックの薬剤情報を以下に示す。

販売名	セムブリックス錠 20 mg, 40 mg	[ボシュリフ錠 100 mg]	[アイクルシグ錠 15 mg]	[タシグナカプセル 50 mg, 150 mg, 200 mg]	[スプリセル錠 20 mg, 50 mg]	[グリベッグ錠 100 mg]
一般的名称	アシミニブ塩酸塩	ボスチニブ水和物	ポナチニブ塩酸塩	ニロチニブ塩酸塩	ダサチニブ水和物	イマチニブメシル酸塩
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	ファイザー株式会社	大塚製薬株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能又は効果	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病	慢性骨髄性白血病	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病 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	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病	慢性骨髄性白血病 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	慢性骨髄性白血病 KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍 フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 FIP1L1-PDGFRα 陽性の好酸球増多症候群, 慢性好酸球性白血病
添付文書改訂日	—	2020 年 6 月改訂 (第 1 版)	2020 年 8 月改訂 (第 1 版)	2020 年 12 月改訂 (第 2 版)	2021 年 7 月改訂 (第 12 版)	2020 年 10 月改訂 (第 1 版)
再審査年月日	—	—	—	2020 年 6 月 25 日	2020 年 12 月 9 日	2019 年 12 月 11 日 (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) 2019 年 12 月 19 日 [KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍]
備考	—	対照薬	—	—	—	—

\*2020年6月改訂（第1版、効能変更、用量変更）

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼインヒビター  
ボスチニブ水和物錠

日本標準商品分類番号

8 7 4 2 9 1

貯 法：室温保存  
有効期間：4年

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

ボシュリフ<sup>®</sup>錠 100mg  
Bosulif<sup>®</sup> tablets

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX01314
販売開始	2014年12月

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）




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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ボシュリフ錠100mg
有効成分	1錠中 ボスチニブ水和物103.40mg（ボスチニブとして100mg）
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm）			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
ボシュリフ錠100mg				100 Pfizer	黄色のフィルムコーティング錠
	長径 約10.6mm	短径 約5.5mm	厚さ 約3.1mm		

\*4. 効能又は効果

慢性骨髄性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。  
\*5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

\*6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- \*7.1 本剤の用法及び用量は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や前治療歴に応じて選択すること。  
7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。  
\*7.3 重篤な（グレード<sup>注)</sup>3以上）副作用がなく、十分な血液学的効果、細胞遺伝学的効果又は分子遺伝学的効果がみられない場合は、100mgずつ1日1回600mgまで本剤を増量することができる。  
\*7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準

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

非血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準

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

注) グレードはNCI-CTCAE ver4.0による。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始後、最初の2ヵ月間は2週間毎、3ヵ月目は1回、また、患者の状態に応じて肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1参照]  
8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に（投与開始後最初の1ヵ月間は1週間毎、その後は1ヵ月毎）、また、患者の状態に応じて血液検査（血球数算定等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]  
8.3 体液貯留があらわれることがあるので、本剤投与中は体重を定期的に測定する等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]  
8.4 経時的に腎機能が低下することがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11参照]  
8.5 心障害があらわれることがあるので、心電図検査や心機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]  
8.6 感染症、出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施する等、観察を十分に行うこと。[11.1.7、11.1.8参照]  
8.7 Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]  
8.8 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[11.1.13参照]  
8.9 浮動性めまい、疲労、視力障害等があらわれることがあるので、このような場合には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者

心疾患が悪化することがある。



9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。

9.1.3 他のチロシキナーゼ阻害剤に不耐容の慢性骨髄性白血病患者  
前治療薬の副作用の内容を確認してから投与すること。本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。前治療薬の投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがある。

9.1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。Bcr-Ablチロシキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.7参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度又は重度の腎機能障害のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物試験（ラット、ウサギ）において臨床曝露量と同等以下の曝露量で生存胎児数の減少、催奇形性等が認められた。[2.2、9.4参照]

\*9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、ボスチニブ又はその代謝物が乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験（ラット）において、臨床曝露量の2.5倍以上の曝露量で出生児への影響（授乳早期での全出生児死亡、出産から生後4日までの生存率低下、出生児の体重及び体重増加量の減少、離乳直後の出生児死亡等）が認められた。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール等） マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、エリスロマイシン等） HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル等） カルシウム拮抗薬（ジルチアゼム塩酸塩、ベラパミル塩酸塩等） 抗がん剤（イマチニブメシル酸塩等） アプレビタント、トフィソバム、シプロフロキサシン等 グレープフルーツ含有食品 [16.7.1、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。また、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導剤 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、ボセンタン、エファビレンツ、モダフィニル、エトラピリン等 セイヨウオトギリソウ含有食品 [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。また、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
胃内pHに影響を及ぼす薬剤 プロトンポンプ阻害剤（ランソプラゾール等） [16.7.4参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。また、プロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤等が胃内pHを上げるため、本剤の吸収が低下し、血中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

\*11.1.1 肝炎（0.5%）、肝機能障害（32.2%）

肝炎、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害等があらわれることがある。[8.1参照]

\*11.1.2 重度の下痢（8.4%<sup>注1</sup>）

\*11.1.3 骨髄抑制（43.2%）

血小板減少（33.9%）、貧血（17.1%）、白血球減少（8.8%）、好中球減少（15.2%）、顆粒球減少（0.2%）等があらわれることがある。[8.2参照]

\*11.1.4 体液貯留（5.0%）

心嚢液貯留（1.6%）、胸水（4.1%）、肺水腫（0.1%）、末梢性浮腫（頻度不明）等があらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与する等、適切な処置を行うこと。[8.3参照]

11.1.5 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがある。

\*11.1.6 心障害（2.3%）

QT間隔延長（0.5%）、不整脈（0.1%）、心筋梗塞（0.1%）、心房細動（0.3%）等があらわれることがある。[8.5参照]

\*11.1.7 感染症（9.7%）

鼻咽頭炎（2.1%）、胃腸炎（1.4%）、肺炎（1.0%）、尿路感染（0.5%）、敗血症（0.2%）等の感染症があらわれることがある。[8.6参照]

\*11.1.8 出血（2.7%）

脳出血（頻度不明）、胃腸出血（0.1%）、膣出血（頻度不明）、眼出血（0.1%）、口腔内出血（0.5%）等があらわれることがある。[8.6参照]

\*11.1.9 腭炎（0.4%）

\*11.1.10 間質性肺疾患（0.1%）

\*11.1.11 腎不全（0.3%）  
[8.4参照]

\*11.1.12 肺高血圧症（0.2%）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

\*11.1.13 腫瘍崩壊症候群（0.3%）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]

\*11.1.14 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、多形紅斑（0.4%）  
注）グレード3以上の副作用

＊11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
＊皮膚	発疹（25.5%）、そ う痒症（7.0%）	丘疹、皮膚乾燥、 ざ瘡、紅斑、脱毛 症、尋麻疹、皮膚 病変	湿疹、光線過敏性反応、皮 膚色素過剰、脂漏性皮膚炎、 皮膚炎、皮膚剥脱、薬疹、 剥脱性発疹、皮脂欠乏性湿 疹、皮膚色素減少、色素沈 着障害、白斑、過角化、手 足症候群、全身紅斑、爪破 損
＊精神神経系	頭痛（8.7%）	浮動性めまい、味 覚異常、不眠症	錯感覚、傾眠、嗜眠、記憶 障害、末梢性ニューロパ チー、不安、末梢性感覚 ニューロパチー、可逆性後 白質脳症症候群、肋間神経 痛
循環器		浮腫、高血圧	末梢冷感
感染症		呼吸器感染、毛包 炎	気管支炎、感染、带状疱疹、 膀胱炎、百日咳、癰疽
＊感覚器		眼部腫脹	眼乾燥、回転性めまい、結 膜炎、結膜充血、メニエー ル病、視神経乳頭浮腫、耳鳴、 難聴、網膜色素沈着
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、発声障害、呼 吸不全、鼻閉、鼻漏
心血管系			心膜炎、心拡大、心室性期 外収縮、僧帽弁閉鎖不全症
血液		リンパ球減少	好酸球増加症、フィブリノ ゲン増加、発熱性好中球減 少症、プロトロンビン時間 延長、白血球増加、INR減少、 INR増加、プロトロンビン 時間短縮
＊消化器	下痢（77.1%）、悪 心（37.3%）、嘔 吐（28.0%）、腹痛 （22.8%）	便秘、消化不良、 腹部膨満、腹部不 快感、鼓腸、胃炎、 口内炎	消化器痛、食道炎、口内乾燥、 肛門周囲痛、菌痢、菌内炎、 口唇炎、菌周炎、裂肛、口 腔内白斑症、消化管びらん、 舌炎、便潜血
＊代謝	食欲減退（9.6%）	低リン酸血症、カ リウム減少、カル シウム減少	脱水、アルブミン減少、高 カリウム血症、ナトリウム 減少、マグネシウム減少、 ナトリウム増加、高血糖、 高脂血症、カルシウム増加、 クロール減少、総蛋白減少、 アルブミン増加、コリンエ ステラーゼ減少、抗利尿ホ ルモン不適合分泌
膀胱	リバーゼ増加 （8.5%）	アミラーゼ増加	アミラーゼ減少
腎臓		クレアチニン増 加、尿酸増加	腎機能障害、BUN増加、尿 中蛋白陽性、尿中糖陽性、 尿比重異常
＊筋骨格系		関節痛、筋肉痛、 クレアチンホスホ キナーゼ増加、四 肢痛、骨痛、筋痙 縮、背部痛、筋骨 格痛	筋力低下、クレアチンホス ホキナーゼ減少、骨壊死、 変形性関節症
＊その他	疲労（13.4%）、発 熱（6.2%）、無力 症（5.3%）	体重減少、胸痛、 疼痛、インフルエ ンザ、悪寒、LDH 増加、挫傷、顔面 浮腫	血尿、薬物過敏症、粘膜の 炎症、感覚消失、体重増加、 多汗症、鼻出血、結膜出血、 寝汗、咯血、関節リウマチ、 胸膜炎、耳新生物、皮下出血、 膀胱癌

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

＊16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人慢性期慢性骨髄性白血病患者17例に本剤400mg、500mg、又は600mgを食後単回及び反復経口投与したとき<sup>(注)</sup>、本剤は緩やかに吸収されT<sub>max</sub>4時間でC<sub>max</sub>に達した。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>は500mgまでは概ね用量増加に伴い増加した。定常状態（15日目）における累積係数（R）は1.7～2.5であった<sup>1,2)</sup>。

単回及び反復投与後のPKパラメータ

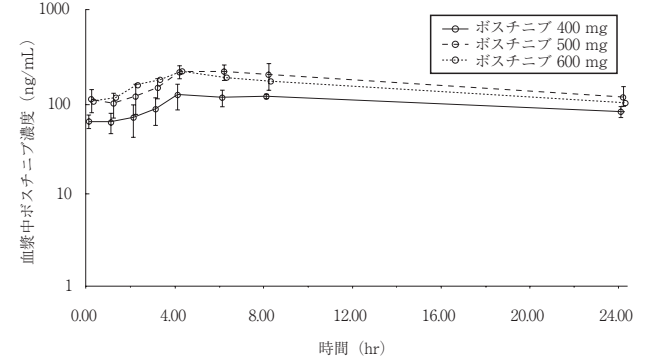
投与量 (mg)	投与日	N	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (h)	AUC <sub>0-24</sub> <sup>c)</sup> (ng・h/mL)	R <sup>c)</sup>
400	1日目	7	131 (23)	4.0	1503 (21)	
	15日目	5	129 (19)	4.0	2235 (10)	1.7
500	1日目	7	128 (18)	4.0	1617 (16)	
	15日目	4	226 (22)	4.0	3690 (26)	2.2
600	1日目	3	155 (29)	4.0	1692 (33)	
	15日目	2	214 (NC)	4.0	3371 (NC)	2.5

NC=Not calculated.

a) 算術平均値（変動係数%）

b) 中央値

c) AUCから算出した累積係数



日本人慢性期慢性骨髄性白血病患者に本剤を1日1回400mgから600mgで投与したとき<sup>(注)</sup>の投与後15日目における血漿中濃度推移（算術平均値±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

本剤の絶対的バイオアベイラビリティは34%であった<sup>3)</sup>（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人24例に本剤400mgをクロスオーバー法により、空腹時又は食後単回経口投与した<sup>(注)</sup>。食後のC<sub>max</sub>及びAUCは空腹時に比較してそれぞれ、1.5倍及び1.4倍であった<sup>4)</sup>（外国人データ）。

16.3 分布

日本人慢性期慢性骨髄性白血病患者7例に本剤500mgを食後単回経口投与したときの見かけの分布容積は平均約4570Lであった<sup>2)</sup>。本剤のヒト血漿中タンパク結合率は*in vitro*で94%、及び健康成人の*ex vivo*で96%であり、濃度に依存しなかった<sup>5)</sup>。

16.4 代謝

*In vitro*及び*in vivo*試験より、本剤は主に肝で代謝を受ける。本剤400mg又は500mgを単回又は反復投与後<sup>(注)</sup>のヒト血漿中の主要代謝物は酸化的脱クロル体（M2）及びN-脱メチル体（M5）であり、N-オキシド体（M6）はわずかであった。M5の血漿中曝露量は本剤の25%でM2は19%であった。これらの3つの代謝物の活性は本剤の5%以下であった。糞中には主にM5及び未変化体が存在した。ヒト肝ミクロソームによる*in vitro*試験より、本剤の代謝に関与する主な薬物代謝酵素はCYP3A4であった<sup>6,7)</sup>（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性6例に<sup>14</sup>Cで標識した本剤を単回経口投与したとき、投与後9日までに、投与放射能の94.6%が回収され、投与放射能の91.3%が糞中に、3.29%が尿中に排泄された。健康成人に本剤を単回経口投与したとき、尿中に排泄された未変化体は投与量の約1%であった<sup>8)</sup>（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害（軽度：クレアチニンクリアランス（CrCL）51～80mL/min以下、中等度：CrCL 30～50mL/min以下、重度：CrCL 30mL/min未満）を有する被験者26例及び健康被験者8例に本剤200mgを食後単回経口投与した<sup>(注)</sup>。中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者のAUCはそれぞれ、健康被験者に比較し35%及び60%上昇した。軽度の腎機能障害を有する被験者のAUCは変化しなかった。また、腎機能障害を有する被験者のt<sub>1/2</sub>は健康被験者と類似していた<sup>9)</sup>（外国人データ）。[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害（軽度：Child-Pugh分類A、中等度：Child-Pugh分類B、重度：Child-Pugh分類C）を有する被験者18例及び健康被験者9例に本剤200mgを食後単回経口投与した<sup>(注)</sup>。本剤のC<sub>max</sub>はChild-Pugh分類A、B、及びCの被験者でそれぞれ、142%、99%、及び52%上昇し、AUCは125%、100%及び91%上昇した。また、肝機能障害を有する被験者ではt<sub>1/2</sub>が健康被験者よりも延長した<sup>10)</sup>（外国人データ）。[9.3参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人24例に本剤100mgをクロスオーバー法により、単独又はケトコナゾール400mg 5日間反復投与との併用で単回空腹時投与した<sup>10)</sup>。本剤とケトコナゾールを併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ5.2倍及び8.6倍増加した<sup>11)</sup> (外国人データ)。<sup>10.2参照</sup>

16.7.2 アプレピタント

健康成人20例に本剤500mgをクロスオーバー法により、単独又はアプレピタント125mgとの併用で単回食後投与した。本剤とアプレピタントを併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ1.5倍及び2倍増加した<sup>12)</sup> (外国人データ)。<sup>10.2参照</sup>

16.7.3 リファンピシン

健康成人24例に本剤500mgをクロスオーバー法により、単独又はリファンピシン600mg 6日間反復投与との併用で単回食後投与した。本剤とリファンピシンを併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ86%及び94%減少した<sup>13)</sup> (外国人データ)。<sup>10.2参照</sup>

16.7.4 ランソプラゾール

健康成人24例に本剤400mgをクロスオーバー法により、単独又はランソプラゾール60mg 2日間反復投与との併用で単回空腹時投与した<sup>10)</sup>。本剤とランソプラゾールを併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ46%及び26%減少した<sup>14)</sup> (外国人データ)。<sup>10.2参照</sup>

16.7.5 その他

本剤はP-糖タンパク (P-gp)、乳癌耐性タンパク (BCRP) の基質であり、P-gp、有機カチオントランスポーター (OCT) 1及び消化管のBCRPを阻害した (*in vitro*試験) <sup>15)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は1日1回500mg又は1日1回400mg (初発の慢性期慢性骨髄性白血病の場合) の食後経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

\* 17.1.1 海外第Ⅲ相試験

初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者<sup>16)</sup> (536例) に、本剤400mg又はイマチニブ400mgを1日1回経口投与した。主要評価項目である12ヵ月時点の分子遺伝学的大寛解 (MMR) 率は以下のとおりであり、イマチニブ群に対する本剤群の優越性が検証された (2016年8月11日データカットオフ)。

	本剤群	イマチニブ群
例数 <sup>a)</sup>	246	241
MMR <sup>b)</sup> 達成例	116	89
MMR <sup>b)</sup> 率[95%信頼区間] (%)	47.2 [40.9, 53.4]	36.9 [30.8, 43.0]
オッズ比 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	1.547 [1.072, 2.233]	
p値 (片側) <sup>c), d)</sup>	0.010	

- a) 評価対象：b2a2又はb3a2の転写産物を有するPh+慢性骨髄性白血病患者 (487例)  
b) MMR：ABLのコピー数が3000以上検出され、かつ末梢血中のBCR-ABL転写量比が標準化されたベースライン値の0.1%以下に低下  
c) 無作為割り付け時のSokalスコア及び地域で層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定より算出  
d) 有意水準片側0.025

また、本剤群の安全性評価対象例268例中、250例 (93.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主な副作用は下痢176例 (65.7%)、悪心82例 (30.6%)、ALT上昇76例 (28.4%) 等であった<sup>16)</sup>。

\* 17.1.2 国内第Ⅱ相試験

初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者<sup>17)</sup> (60例) に、本剤400mgを1日1回経口投与した。主要評価項目<sup>a)</sup>である12ヵ月時点のMMR<sup>b)</sup>率 [90%信頼区間] は55.0% [44.4, 65.6] であった。

また、安全性評価対象例60例中、59例 (98.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主な副作用は下痢52例 (86.7%)、ALT上昇33例 (55.0%)、AST上昇28例 (46.7%) 等であった<sup>17)</sup>。

- a) 評価対象は、b2a2又はb3a2の転写産物を有するPh+慢性骨髄性白血病患者  
b) ABLのコピー数が3000以上検出され、かつ末梢血中のBCR-ABL転写量比が標準化されたベースライン値の0.1%以下に低下

17.1.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

他のチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性又は不耐容の慢性期/移行期/急性転化期慢性骨髄性白血病患者<sup>18)</sup>に、本剤500mgを1日1回経口投与した。主要評価項目であるイマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象とした本剤の投与開始から24週までの累積細胞遺伝学的大寛解 (MCyR) 及び各副次評価項目の成績は以下のとおりであった。

対象			評価項目	寛解例数/ 評価例数
病期	前治療	前治療の反応性		
慢性期	IM	抵抗性又は不耐容	24週までの累積MCyR	35.7% (10/28)
移行期又は急性転化期	IM	抵抗性又は不耐容	24週までの累積MCyR	42.9% (3/7)
慢性期、移行期又は急性転化期	IM及び <sup>*</sup> (NI又はDA)	抵抗性又は不耐容	24週までの累積MCyR	18.2% (2/11)

IM=イマチニブ、DA=ダサニブ、NI=ニロチニブ  
MCyR (細胞遺伝学的大寛解)：CCyR (細胞遺伝学的完全寛解) とPCyR (細胞遺伝学的部分寛解) 両方を含む。  
CCyR：Ph+分裂中期細胞<1%  
PCyR：Ph+分裂中期細胞1%～35%

また、安全性評価対象例63例中、63例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主な副作用は下痢59例 (93.7%)、発疹30例 (47.6%)、ALT上昇24例 (38.1%) 等であった<sup>2)</sup>。

17.1.4 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

他のチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性又は不耐容の慢性期/移行期/急性転化期慢性骨髄性白血病患者<sup>19)</sup>に、本剤500mgを1日1回経口投与した。主要評価項目であるイマチニブ抵抗性の慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象とした本剤の投与開始24週時点の細胞遺伝学的大寛解 (MCyR) 及び各副次評価項目の成績は以下のとおりであった。

対象			評価項目	寛解例数/ 評価例数
病期	前治療	前治療の反応性		
慢性期	IM	抵抗性	24週時点のMCyR	35.5% (66/186)
		不耐容	24週時点のMCyR	30.0% (24/80)
	IM及びDA	抵抗性	24週までの累積MCyR	25.7% (9/35)
		不耐容	24週までの累積MCyR	25.6% (11/43)
	IM及びNI	抵抗性	24週までの累積MCyR	26.9% (7/26)
	IM及びNI	不耐容	24週までの累積MCyR	50.0% (2/4)
移行期	IM	抵抗性又は不耐容	48週までの累積OHR	64.1% (25/39)
	IM及び <sup>*</sup> (NI又はDA)	抵抗性又は不耐容	48週までの累積OHR	43.3% (13/30)
急性転化期	IM	抵抗性又は不耐容	48週までの累積OHR	36.4% (12/33)
	IM及び <sup>*</sup> (NI又はDA)	抵抗性又は不耐容	48週までの累積OHR	18.5% (5/27)

IM=イマチニブ、DA=ダサニブ、NI=ニロチニブ  
MCyR (細胞遺伝学的大寛解)：CCyR (細胞遺伝学的完全寛解) とPCyR (細胞遺伝学的部分寛解) 両方を含む。  
CCyR：Ph+分裂中期細胞<1%  
PCyR：Ph+分裂中期細胞1%～35%

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

また、安全性評価対象例570例中、560例 (98.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主な副作用は下痢453例 (79.5%)、悪心237例 (41.6%)、嘔吐196例 (34.4%) 等であった<sup>18)</sup>。

注) 臨床試験では、病勢進行中のB型及びC型肝炎の患者は除外された。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボスチニブは、Abl及びSrcチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、*BCR-ABL*融合遺伝子陽性の腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

18.2 抗腫瘍効果

ボスチニブは、*in vitro*において、*BCR-ABL*融合遺伝子陽性のヒト慢性骨髄性白血病由来細胞株 (KU812、K562、Meg-01、Lama 84及びKCL22) の増殖を阻害した。また、K562細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、ボスチニブ投与により腫瘍増殖抑制作用及び生存期間の延長が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ボスチニブ水和物 (Bosutinib Hydrate)

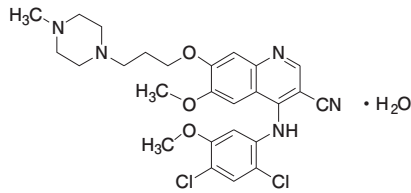
化学名：4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl) amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyloxy]quinoline-3-carbonitrile monohydrate  
分子式：C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O  
分子量：548.46



性状：本品は白色～黄褐色の粉末である。

本品はジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、アセトニトリル、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



分配係数（logD）：3.1（pH7.4、1-オクタノール/水）

#### \*21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### 22. 包装

50錠 [10錠（PTP）×5]

#### \*23. 主要文献

- 1) Nakaseko C, et al. : Int J Hematol.2015 ; 101 (2) : 154-164
- 2) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007試験）（2014年9月26日承認、CTD2.7.6.17） [L20140908169]
- 3) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（B1871044試験） [L20150903011]
- 4) 社内資料：最終製剤を用いた食事の影響試験（2014年9月26日承認、CTD2.7.6.2.1） [L20140908174]
- 5) 社内資料：血漿タンパク結合試験（2014年9月26日承認、CTD2.6.4.4.2） [L20140908179]
- 6) 社内資料：*in vitro*代謝試験（2014年9月26日承認、CTD2.6.2.2.2、2.6.4.5.2、2.7.2.3.5.1） [L20140908183]
- 7) 社内資料：*in vivo*代謝試験（2014年9月26日承認、CTD2.6.2.2.2、2.6.4.5.1、2.7.2.2.2.1） [L20140908184]
- 8) 社内資料：<sup>14</sup>C ポスチニブ単回投与試験（2014年9月26日承認、CTD2.7.2.2.2.6、2.7.6.6） [L20140908185]
- 9) 社内資料：慢性腎機能障害患者における試験（2014年9月26日承認、CTD2.7.6.10） [L20140908173]
- 10) 社内資料：慢性肝機能障害患者における試験（2014年9月26日承認、CTD2.7.6.9） [L20140908172]
- 11) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（2014年9月26日承認、CTD2.7.6.11） [L20140908175]
- 12) 社内資料：アプレビタントとの薬物相互作用試験 [L20150526227]
- 13) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験（2014年9月26日承認、CTD2.7.6.12） [L20140908176]
- 14) 社内資料：ランソプラゾールとの薬物相互作用試験（2014年9月26日承認、CTD2.7.6.13） [L20140908177]
- 15) 社内資料：*in vitro*膜透過試験（2014年9月26日承認、CTD2.6.4.3.1） [L20140908178]
- 16) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（B1871053/AV001試験）
- 17) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（B1871048試験）
- 18) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006試験）（2014年9月26日承認、CTD2.7.6.18）

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元



ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7





貯法：室温保存  
有効期間：36箇月

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋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  
ボナチニブ塩酸塩錠

**アイクルシグ<sup>®</sup>錠 15mg**  
ICLUSIG<sup>®</sup> tablets 15mg

日本標準商品分類番号

874291

承認番号 22800AMX00707

販売開始 2016年11月



HD130A2B06

## 1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 心筋梗塞、脳梗塞、網膜動脈閉塞症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓塞栓症等の重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。本剤の投与開始前に、虚血性疾患(心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患等)、静脈血栓塞栓症等の既往歴の有無、心血管系疾患の危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症等)の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、胸痛、腹痛、四肢痛、片麻痺、視力低下、息切れ、しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。[8.2、11.1.1-11.1.4 参照]
- 1.3 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、9.3、11.1.7 参照]

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)


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

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
アイクルシグ錠15mg	1錠中 ボナチニブ塩酸塩 16.03mg(ボナチニブとして15mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分ケン化物)、酸化チタン

### 3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	識別コード
アイクルシグ錠15mg	白色のフィルムコーティング錠		6.4	3.2	約103	A5

## 4. 効能又は効果

- 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病
- 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

## 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用すること。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはボナチニブとして45mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 血管閉塞性事象又はGrade 3以上の心不全が発現した場合は、直ちに本剤を投与中止すること。なお、副作用が消失し、治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合は、本剤投与を再開できるが、再開する際には、本剤の減量を考慮すること。[8.2、8.4、9.1.2-9.1.5、11.1.1-11.1.4、11.1.13 参照]
- 7.3 血管閉塞性事象及びGrade 3以上の心不全以外の副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は投与中止すること。

### 7.3.1 血液系の副作用と投与量調節基準

副作用	好中球数/血小板数	投与量調節
骨髄抑制(好中球減少症、血小板減少症)	好中球絶対数(ANC)<1.0×10 <sup>9</sup> /L又は血小板数<50×10 <sup>9</sup> /L	45mg投与時の最初の発現： ・ANC≥1.5×10 <sup>9</sup> /L及び血小板数≥75×10 <sup>9</sup> /Lに回復するまで本剤を休薬し、回復後は45mgで再開する。 45mg投与時の再発： ・ANC≥1.5×10 <sup>9</sup> /L及び血小板数≥75×10 <sup>9</sup> /Lに回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ・ANC≥1.5×10 <sup>9</sup> /L及び血小板数≥75×10 <sup>9</sup> /Lに回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ・本剤を投与中止する。

### 7.3.2 非血液系の副作用と投与量調節基準

副作用	重症度	投与量調節
肝機能障害	肝トランスアミナーゼ値 $>3\times$ 基準値上限 (ULN) (Grade 2以上)	発現時の用量が45mg： ・Grade 1以下( $<3\times$ ULN)に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ・Grade 1以下( $<3\times$ ULN)に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ・本剤を投与中止する。
	以下の3つを満たす場合 ・肝トランスアミナーゼ値 $\geq 3\times$ ULN ・ビリルビン値 $>2\times$ ULN ・アルカリホスファターゼ値 $<2\times$ ULN	本剤を投与中止する。
膵炎/リパーゼ及びアミラーゼの増加	無症候性のGrade 3又は4のリパーゼ又はアミラーゼ増加( $>2\times$ ULN)のみ	発現時の用量が45mg： ・Grade 1以下( $\leq 1.5\times$ ULN)に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ・Grade 1以下( $\leq 1.5\times$ ULN)に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ・本剤を投与中止する。
	Grade 3の膵炎	発現時の用量が45mg： ・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ・本剤を投与中止する。
	Grade 4の膵炎	本剤を投与中止する。
心不全	Grade 2	45mg投与時の最初の発現： ・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は45mgで再開する。 45mg投与時の再発： ・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ・本剤を投与中止する。

副作用	重症度	投与量調節
その他非血液系の副作用	7日間を超えて持続するGrade 2	45mg投与時の最初の発現： ・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は45mgで再開する。 45mg投与時の再発： ・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ・本剤を投与中止する。
	Grade 3又は4	発現時の用量が45mg： ・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は30mgで再開する。 発現時の用量が30mg： ・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後は15mgで再開する。 発現時の用量が15mg： ・本剤を投与中止する。

GradeはNCI-CTCAE ver4.0による。

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を漫然と投与しないよう、定期的に血液検査、骨髄検査、染色体検査等を行い、本剤の投与継続の要否を検討すること。
- 8.2 重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあるので、本剤投与中は心血管系疾患の危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症等)を管理するとともに、患者の状態を十分に観察し、胸痛、腹痛、四肢痛、片麻痺、視力低下、息切れ、しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。また、血管閉塞性事象が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[1.2、7.2、9.1.3-9.1.5、11.1.1-11.1.4 参照]
- 8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に(投与開始後3箇月間は2週間ごと、その後は1箇月ごと)、また、患者の状態に応じて肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.3、11.1.7 参照]
- 8.4 心不全があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。[7.2、9.1.2、11.1.13 参照]
- 8.5 血圧の上昇があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行うこと。[11.1.6 参照]
- 8.6 膵炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に(投与開始後3箇月間は2週間ごと、その後は1箇月ごと)、また、患者の状態に応じて膵酵素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1、11.1.8 参照]
- 8.7 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に(投与開始後3箇月間は2週間ごと、その後は1箇月ごと)、また、患者の状態に応じて血液検査(血球数算定等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]
- 8.8 体液貯留があらわれることがあるので、本剤投与中は体重を定期的に測定する等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9 参照]



- 8.9 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15 参照]
- 8.10 眼乾燥、霧視、眼痛、結膜出血等の眼障害があらわれることがあり、網膜動脈閉塞により失明に至った例も報告されているので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 8.11 Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.6 参照]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 肺炎又はその既往歴のある患者  
肺炎が悪化又は再発するおそれがある。[8.6、11.1.8 参照]
- 9.1.2 心疾患又はその既往歴のある患者  
心疾患が悪化又は再発するおそれがある。[7.2、8.4、11.1.13 参照]
- 9.1.3 虚血性疾患(心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患等)の既往歴のある患者  
血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。[7.2、8.2、11.1.1、11.1.3 参照]
- 9.1.4 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症等)の既往歴のある患者  
血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。[7.2、8.2、11.1.4 参照]
- 9.1.5 心血管系疾患の危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症等)のある患者  
血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。[7.2、8.2 参照]
- 9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBe抗体又はHBs抗体陽性)  
本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.11 参照]
- 9.1.7 他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者  
前治療薬の副作用の内容を確認してから投与すること。本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。前治療薬の投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者  
肝機能障害が悪化するおそれがある。[1.3、8.3、11.1.7 参照]
- 9.4 生殖能を有する者
- 9.4.1 妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験(サル)において、子宮内膜萎縮を伴う卵胞への影響等が認められた<sup>1)</sup>。[9.5 参照]
- 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験(サル)において、精巣への影響(生殖細胞の変性)等が認められた<sup>1)</sup>。
- 9.5 妊婦  
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット)において、催奇形性等が認められた<sup>1)</sup>。[2.2、9.4.1 参照]

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行については不明である。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。高齢者では血管閉塞性事象の発現リスクが高くなるおそれがある。また、一般に生理機能が低下していることが多い。

## 10. 相互作用

本剤は、主としてCYP3Aで代謝される。[16.4 参照]

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)、イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、リトナビル、ジルチアゼム、ベラパミル等 グレープフルーツジュース [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A誘導剤 リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ含有食品 [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 冠動脈疾患(3.8%)

心筋梗塞(2.1%)、狭心症(0.8%)、急性冠症候群(0.4%)、心筋虚血(0.4%)、不安定狭心症(0.2%)等の冠動脈疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、徴候や症状が認められた場合には速やかに検査を行い、本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.2、9.1.3 参照]

#### 11.1.2 脳血管障害(2.9%)

脳梗塞(1.1%)、脳血管発作(0.8%)、脳動脈狭窄(0.4%)、一過性脳虚血発作(0.2%)、大脳動脈狭窄(0.2%)、脳虚血(0.2%)、脳幹梗塞(0.2%)等の脳血管障害があらわれることがある。[1.2、7.2、8.2 参照]

#### 11.1.3 末梢動脈閉塞性疾患(2.7%)

間欠性跛行(1.3%)、末梢動脈狭窄(0.4%)、四肢壊死(0.2%)、網膜動脈閉塞症(0.2%)、腎動脈狭窄(頻度不明)等の末梢動脈閉塞性疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、疼痛、冷感、しびれ等が認められた場合には、本剤を投与中止する等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.2、9.1.3 参照]

#### 11.1.4 静脈血栓塞栓症(1.7%)

網膜静脈血栓症(0.6%)、深部静脈血栓症(0.4%)、肺塞栓症(0.4%)、静脈塞栓症(0.2%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[1.2、7.2、8.2、9.1.4 参照]



### 11.1.5 骨髄抑制(48.8%)

血小板数減少(38.3%)、好中球数減少(20.6%)、貧血(13.9%)、白血球数減少(5.1%)、発熱性好中球減少症(2.1%)、汎血球減少症(1.9%)、リンパ球数減少(1.9%)、骨髄機能不全(0.2%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.7 参照]

### 11.1.6 高血圧(14.1%)

高血圧クリーゼ(頻度不明)を含む高血圧があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与を行う等の適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には本剤を休薬、減量又は投与中止すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.5 参照]

### 11.1.7 肝機能障害(17.5%)

ALT、AST、ビリルビン、 $\gamma$ -GTP等の上昇を伴う肝機能障害(17.5%)、黄疸(0.4%)、肝不全(頻度不明)があらわれることがある。[1.3、8.3、9.3 参照]

### 11.1.8 肺炎(6.1%)

[8.6、9.1.1 参照]

### 11.1.9 体液貯留(11.6%)

末梢性浮腫(6.3%)、胸水(4.0%)、心嚢液貯留(2.3%)、肺うっ血(0.2%)、肺水腫(0.2%)等の体液貯留があらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与する等、適切な処置を行うこと。[8.8 参照]

### 11.1.10 感染症(12.4%)

肺炎(1.7%)、敗血症(1.1%)等の感染症があらわれることがある。

### 11.1.11 重度の皮膚障害(1.7%)

剥脱性皮膚炎(1.1%)、多形紅斑(0.8%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

### 11.1.12 出血(2.3%)

鼻出血(2.1%)、胃腸出血(0.2%)、咽頭出血(0.2%)、出血性胃炎(0.2%)、性器出血(0.2%)、硬膜下血腫(頻度不明)等の出血があらわれることがある。

### 11.1.13 心不全(1.9%)、うっ血性心不全(0.8%)

[7.2、8.4、9.1.2 参照]

### 11.1.14 不整脈(4.6%)

心房細動(2.3%)、徐脈(1.1%)、QT間隔延長(0.8%)、頻脈(0.4%)、心室性不整脈(0.2%)、心停止(0.2%)、房室ブロック(0.2%)等の不整脈があらわれることがある。

### 11.1.15 腫瘍崩壊症候群(0.2%)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、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。[8.9 参照]

### 11.1.16 ニューロパチー(3.2%)

末梢性ニューロパチー(1.9%)、末梢性感覚ニューロパチー(0.8%)、多発ニューロパチー(0.2%)、末梢性運動ニューロパチー(0.2%)、末梢性感覚運動ニューロパチー(0.2%)等のニューロパチーがあらわれることがある。

### 11.1.17 肺高血圧症(1.3%)

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を投与中止するとともに、他の病因(胸水、肺水腫等)との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液		赤血球増加症、白血球増加症、好塩基球増加症、好酸球増加症、リンパ節症、慢性骨髄単球性白血病、活性化部分トロンボプラスチン時間延長	
精神神経系	頭痛	うつ病、抑うつ気分、運動失調、感覚鈍麻、顔面不全麻痺、筋緊張低下、傾眠、激越、健忘、坐骨神経痛、錯感覚、錯乱状態、失見当識、失神、灼熱感、振戦、神経根痛、神経痛、睡眠障害、知覚過敏、注意力障害、脳神経麻痺、脳震盪、反射消失、不安、不器用、不眠症、浮動性めまい、平衡障害、片頭痛、味覚異常、嗜眠、異常な夢	
眼		黄斑浮腫、黄斑変性、角膜びらん、眼そう痒症、眼の異常感、眼の異物感、眼圧上昇、眼乾燥、眼刺激、眼脂、眼充血、眼痛、眼部腫脹、眼瞼炎、眼瞼浮腫、眼瞼痙攣、眼窩周囲浮腫、結膜炎、結膜充血、結膜出血、視力障害、視力低下、硝子体浮遊物、潰瘍性角膜炎、角膜障害、虹彩毛様体炎、白内障、複視、霧視、網膜出血、流涙増加、緑内障	
感覚器		回転性めまい、耳鳴、耳痛	
心臓		左室肥大、駆出率減少、上室性期外収縮、心不快感、僧帽弁閉鎖不全症、動悸	
血管		ほてり、レイノー現象、起立性低血圧、低血圧、血管炎、血管障害、大動脈狭窄、動脈炎、血腫、脾臓梗塞、内出血、末梢血管障害、末梢循環不良、末梢性虚血、末梢冷感、冷感、耳出血	
呼吸器		呼吸困難、肺浸潤、無気肺、咽喉乾燥、咽喉絞扼感、咽頭潰瘍、口腔咽頭痛、咳嗽、発声障害、鼻部不快感、鼻閉、鼻漏、副鼻腔うっ血、副鼻腔分泌過多、しゃっくり	
消化器	腹痛 (22.3%)、便秘、悪心	胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、食道痙攣、げっぷ、大腸炎、腹部膨満、腹水、嘔吐、下痢、血便、口の感覚鈍麻、口腔内出血、口腔内痛、口腔内潰瘍、口腔粘膜水疱、口唇痛、口内炎、口内乾燥、舌血腫、歯痛、歯肉出血、痔出血、消化管運動障害、消化器痛、消化不良、心窩部不快感、腹部不快感、麻痺性イレウス、嚥下障害、嚥下痛、肛門周囲痛	
肝臓		ALP上昇、肝臓痛、胆道仙痛	

	10%以上	10%未満	頻度不明
腎臓		腎不全、多尿、尿失禁、頻尿、夜間頻尿、排尿困難、尿閉、尿検査異常、クレアチニン上昇、腎機能障害	尿細管間質性腎炎、蛋白尿
皮膚	発疹(39.8%)、皮膚乾燥(31.8%)	ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、アレルギー性皮膚炎、紅斑、紫斑、斑状出血、点状出血、皮膚出血、メラノサイト性母斑、過角化、乾癬、乾癬様皮膚炎、汗腺障害、間擦疹、間質性肉芽腫性皮膚炎、顔面腫脹、基底細胞癌、魚鱗癬、光線過敏性反応、脂漏性角化症、脂漏性皮膚炎、色素沈着障害、寝汗、多汗症、苔癬様角化症、脱毛症、爪ジストロフィー、爪の障害、爪変色、日光性角化症、剥脱性皮膚炎、皮膚炎、皮膚局面、皮膚刺激、皮膚腫脹、皮膚腫瘤、皮膚障害、皮膚色素過剰、皮膚色素脱失、皮膚潰瘍、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚肥厚、皮膚病変、皮膚変色、皮膚疼痛、毛孔性角化症、毛質異常、枇糠疹、丘疹	皮脂欠乏症
筋・骨格系	筋肉痛、関節痛	横紋筋融解症、関節炎、関節可動域低下、関節硬直、関節腫脹、筋骨格系胸痛、筋骨格硬直、筋骨格痛、筋力低下、握力低下、筋痙縮、頸部痛、背部痛、骨痛、骨溶解、四肢痛、脂肪腫、上肢腫瘍、線維筋痛、側腹部痛、軟骨石灰化症、腱炎、腱障害、鼠径部痛、重感	
生殖器		月経過多、月経困難症、頻発月経、無月経、骨盤痛、女性化乳房、精巣腫脹、精巣痛、乳頭痛、乳房炎症、乳房痛、不正子宮出血、膣出血、勃起不全	
内分泌		甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、甲状腺炎、甲状腺腫、血中甲状腺刺激ホルモン増加	
代謝	リパーゼ増加(20.2%)	1型糖尿病、糖尿病、高血糖、アミラーゼ上昇、インスリン必要量増加、LDH上昇、コレステロール上昇、高脂血症、尿酸上昇、高尿酸血症、痛風、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高トリグリセリド血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症、低血糖症、食欲減退、過小食、多飲症、脱水、低アルブミン血症、低リン酸血症、リン上昇、BNP増加	尿素上昇

	10%以上	10%未満	頻度不明
その他	疲労、発熱	CRP上昇、インフルエンザ様疾患、ヘルニア、悪寒、異常感、医療機器関連の血栓症、炎症、温度変化不耐症、過敏症、顔面浮腫、胸痛、胸部不快感、CK上昇、CK低下、倦怠感、挫傷、腫瘤、小結節、全身健康状態低下、全身性炎症反応症候群、体重増加、体重減少、転倒、捻挫、粘膜乾燥、浮腫、無力症、疼痛、膝周囲液貯留	

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた2年間がん原性試験において、臨床曝露量と同等以下の用量で、卵巣の性索間質性過形成及び混合型性索間質性良性腫瘍並びに陰核腺の扁平上皮癌が認められた<sup>1)</sup>。

15.2.2 ラットを用いた光毒性試験において、眼に対する光毒性が認められた<sup>1)</sup>。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回及び反復投与

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患者に本剤15mg<sup>注)</sup>、30mg<sup>注)</sup>又は45mgを単回及び反復経口投与した時の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度を表16-1及び図16-1に示す<sup>2)</sup>。

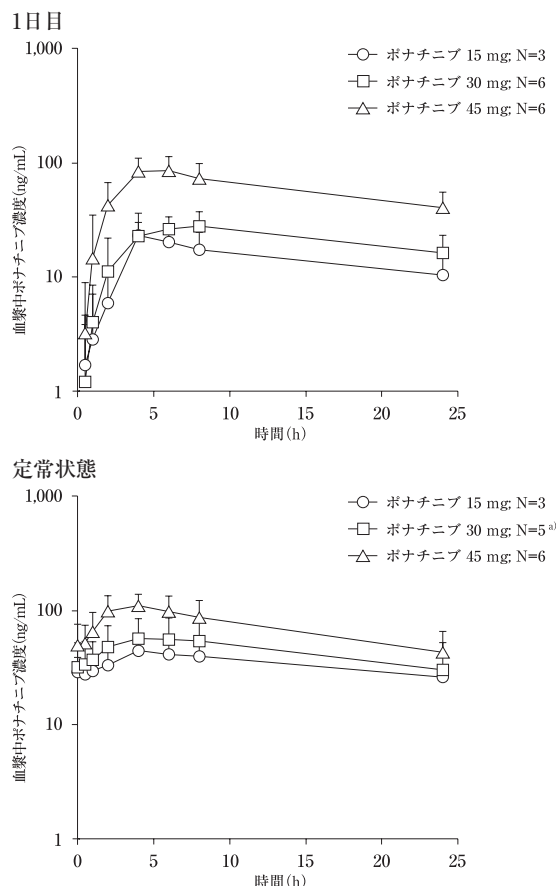
表16-1 単回及び反復投与後の薬物動態パラメータ

投与量	投与日	例数	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (h)	AUC <sub>0-24</sub> <sup>a)</sup> (ng・h/mL)	R <sub>c</sub> <sup>c)</sup>
15mg	1日目	3	22.84 (30.2)	4.0 (4.0-6.2)	316.29 (38.6)	—
	8日目	3	44.18 (22.1)	4.0 (4.0-7.8)	805.82 (26.2)	2.55 (21.2)
30mg	1日目	6	30.42 (28.8)	6.8 (3.9-8.1)	477.07 (31.1)	—
	29日目	5	53.42 (50.1)	4.2 (4.1-6.3)	963.42 (58.8)	2.17 (26.3)
45mg	1日目	6	86.43 (27.6)	5.0 (4.0-6.0)	1,333 (32.9)	—
	29日目	6	110.7 (24.2)	4.1 (2.0-5.9)	1,675.8 (39.1)	1.26 (42.0)

a) 幾何平均値(CV%)

b) 中央値(最小値-最大値)

c) AUC<sub>0-24</sub>に基づく累積係数、幾何平均値(CV%)



a) 30mg群の患者1例は定常時状態の血液試料なし。

図16-1 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患者に本剤を1日1回15mg、30mg、45mgで投与した時の1日目及び定常状態時(15mg：8日目、30mg及び45mg：29日目)における血漿中濃度(平均値±標準偏差)

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

健康成人22例に本剤45mgをクロスオーバー法により、空腹時又は低脂肪食及び高脂肪食の食後に単回経口投与した。低脂肪食の食後の $C_{max}$ 及びAUCは空腹時に比較してそれぞれ0.94倍及び0.98倍であった。高脂肪食の食後の $C_{max}$ 及びAUCは空腹時に比べ、それぞれ0.94倍及び1.1倍であった。本剤は食事に関わらず投与できる<sup>3)</sup>(外国人データ)。

## 16.3 分布

### 16.3.1 分布容積

造血器悪性腫瘍患者20例に本剤45mgを食後反復経口投与した時の定常状態での分布容積は1,101Lであった(幾何平均値、投与29日目)<sup>4)</sup>(外国人データ)。

### 16.3.2 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は99.9%で、濃度に依存しなかった<sup>5)</sup>(*in vitro*、平衡透析法)。

## 16.4 代謝

ポナチニブは、主にCYP3A4により代謝される<sup>6)</sup>(*in vitro*)。健康成人男性6例に<sup>14</sup>Cで標識した本剤を単回経口投与した時、投与24時間後までの血漿中において主な代謝物としてポナチニブの加水分解物であるAP24600が検出された(血漿中の総放射能に対する割合は14.9%)<sup>7)</sup>(外国人データ)。<sup>[10. 参照]</sup>

## 16.5 排泄

健康成人男性6例に<sup>14</sup>Cで標識した本剤を単回経口投与した時、投与後14日までに、投与放射能の92%が回収され、投与放射能の86.6%が糞中に、5.4%が尿中に排泄された<sup>8)</sup>。健康成人に本剤を単回投与した時、投与後72時間までに尿中に排泄された未変化体は投与量の1%未満であった<sup>7)</sup>(外国人データ)。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 肝機能障害患者

肝機能障害被験者(軽度：Child-Pugh分類A、中等度：Child-Pugh分類B、重度：Child-Pugh分類C)16例及び健康成人8例に本剤30mg<sup>注)</sup>を単回経口投与した時の薬物動態パラメータを表16-2に示す<sup>9)</sup>(外国人データ)。

表16-2 肝機能障害被験者の薬物動態パラメータ

	例数	$C_{max}^a)$ (ng/mL)	$T_{max}^b)$ (h)	$t_{1/2}^a)$ (h)	$AUC_{0-inf}^a)$ (ng · h/mL)	$CL/F^a)$ (L/h)
健康成人 (対照)	8	41.1 (40.0)	5.0 (5.0-6.0)	35.6 (22.8)	1,140 (35.3)	26.3 (42.8)
軽度肝機能 障害被験者	6	43.8 (31.7)	6.0 (5.0-6.0)	42.8 (18.3)	1,400 (40.4)	21.4 (66.4)
中等度肝機能 障害被験者	6	25.2 (46.8)	5.0 (2.0-8.0)	46.1 (21.9)	1,033 (30.0)	29.1 (28.4)
重度肝機能 障害被験者	4	25.8 (52.2)	3.0 (1.0-5.0)	43.9 (13.3)	905.6 (33.0)	33.1 (37.5)

a) 幾何平均値(CV%)

b) 中央値(最小値-最大値)

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 ケトコナゾール

健康成人22例に本剤15mg<sup>注)</sup>をクロスオーバー法により、単独又はケトコナゾール(強力なCYP3A4阻害剤)400mgを5日間反復投与との併用で単回空腹時投与した。本剤とケトコナゾールを併用投与した時、単独投与時と比べ、本剤の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-inf}$ はそれぞれ47%、78%増加した<sup>10)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2 参照]</sup>

### 16.7.2 リファンピシン

健康成人19例に本剤45mgをクロスオーバー法により、単独又はリファンピシン(強力なCYP3A4誘導剤)600mgを9日間反復投与との併用で単回食後投与した。本剤とリファンピシンを併用投与した時、単独投与時と比べ、本剤の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-inf}$ はそれぞれ42%、63%減少した<sup>11)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2 参照]</sup>

### 16.7.3 その他

- 健康成人18例に本剤45mgをクロスオーバー法により、単独又はランソプラゾール60mgを2日間反復投与との併用で単回空腹時投与した。本剤とランソプラゾールを併用投与して胃内pHを上昇させた時、単独投与時と比べ、本剤の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-inf}$ はそれぞれ25%、6%減少した<sup>12)</sup>(外国人データ)。
- ポナチニブは、P-糖蛋白(P-gp)及び乳癌耐性蛋白(BCRP)に阻害作用を示した<sup>13)</sup>(*in vitro*)。

注)本剤の承認された用量は1日1回45mgである。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

ダサチニブ若しくはニロチニブによる治療に抵抗性若しくは不耐容の慢性骨髄性白血病患者(CML)、又はチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)による前治療に抵抗性又は不耐容のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者(Ph+ALL)35例を対象に実施した非盲検試験において、本剤45mgを1日1回経口投与した。慢性期慢性骨髄性白血病(CP-CML)患者における主要評価項目である12箇月までの細胞遺伝学的大奏効(MCyR)率は64.7%(11/17例)であり、移行期慢性骨髄性白血病(AP-CML)、急性転化期慢性骨髄性白血病(BP-CML)及びPh+ALLにおける主要評価項目である6箇月までの血液学的大奏効(MaHR)率は61.1%(11/18例)であった<sup>2)</sup>。副作用発現頻度は、35例中34例(97.1%)であった。主な副作用は、発熱17例(48.6%)、血小板数減少16例(45.7%)、高血圧13例(37.1%)、リパーゼ増加11例(31.4%)及び好中球数減少10例(28.6%)であった。

注)MCyR：CCyR(細胞遺伝学的完全奏効)とPCyR(細胞遺伝学的部分奏効)両方を含む。

CCyR(Ph+分裂中期細胞0%)、PCyR(Ph+分裂中期細胞1%~35%)  
MaHR：CHR(血液学的完全奏効)とNEL(白血病の所見なし)両方を含む。



### 17.1.2 海外第Ⅱ相試験

ダサチニブ若しくはニロチニブに抵抗性又は不耐容又は、breakpoint cluster region-abelson(BCR-ABL)複合体T315I変異を有するCML及びPh+ALL患者449例を対象に実施した非盲検試験において、本剤45mgを1日1回経口投与した。CP-CMLにおける主要評価項目である12箇月までのMCyR率、並びにAP-CML、BP-CML及びPh+ALL患者における主要評価項目である6箇月までのMaHR率は、以下のとおりであった<sup>14)</sup>。

CP-CML	R/I	12箇月までのMCyR率	51.2%(104/203例)
	T315I変異		70.3%(45/64例)
AP-CML	R/I	6箇月までのMaHR率	56.9%(37/65例)
	T315I変異		55.6%(10/18例)
BP-CML/ Ph+ALL	R/I		35.4%(17/48例)
	T315I変異		32.6%(15/46例)

R/I：ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容  
MCyR：CCyR(細胞遺伝学的完全奏効)とPCyR(細胞遺伝学的部分奏効)両方を含む。  
CCyR(Ph+分裂中期細胞0%)、PCyR(Ph+分裂中期細胞1%～35%)  
MaHR：CHR(血液学的完全奏効)とNEL(白血病の所見なし)両方を含む。

副作用発現頻度は、449例中419例(93.3%)であった。主な副作用は、血小板減少169例(37.6%)、発疹159例(35.4%)、皮膚乾燥145例(32.3%)、腹痛105例(23.4%)及び好中球数減少89例(19.8%)であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ボナチニブは、T315I等の変異型を含めABLのチロシンキナーゼ活性を阻害する<sup>15)</sup>。

### 18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 ボナチニブは、BCR-ABLを発現するヒト慢性骨髄性白血病由来K562、KY01及びLAMA細胞株並びにT315I等の変異を有するBCR-ABLを発現させたマウスpro-B細胞由来Ba/F3細胞株の増殖を抑制した<sup>16)</sup>(*in vitro*)。

18.2.2 ボナチニブは、K562細胞株及びT315I変異を有するBCR-ABLを発現させたBa/F3細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した<sup>17,18)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ボナチニブ塩酸塩[Ponatinib Hydrochloride(JAN)]

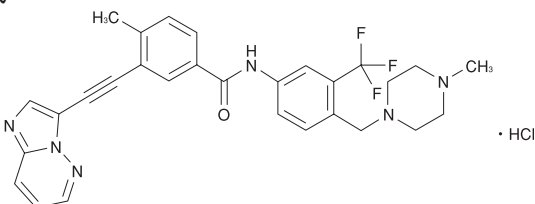
化学名：3-[2-(Imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl-N-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl]benzamide monohydrochloride

分子式：C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O・HCl

分子量：569.02

性状：白色～黄色の粉末で塊を含む。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール及び水に溶けにくい。

構造式：



## 20. 取扱い上の注意

アルミビロー開封後は湿気を避けて遮光保存すること。

## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

## 22. 包装

PTP：20錠(10錠×2)

## 23. 主要文献


- 社内資料：毒性試験(2016年9月28日承認、CTD2.6.6)
- 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.12)
- 社内資料：食事による影響の検討(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料：海外第Ⅰ相試験(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.11)
- 社内資料：血漿蛋白結合試験(2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4)
- 社内資料：*in vitro*代謝試験(2016年9月28日承認、CTD2.6.4.5)
- 社内資料：*in vivo*代謝試験(2016年9月28日承認、CTD2.6.4.5)
- 社内資料：ボナチニブの吸収、代謝及び排泄(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.5)
- 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.9)
- 社内資料：ケトコナゾールとの相互作用(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.6)
- 社内資料：リファンピシンとの相互作用(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.7)
- 社内資料：ランソプラゾールとの相互作用(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.8)
- 社内資料：*in vitro*膜透過試験(2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4)
- 社内資料：海外第Ⅱ相試験(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.13)
- 社内資料：キナーゼ選択性プロファイル(2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2)
- 社内資料：変異型BCR-ABL依存性細胞株に対する細胞増殖抑制試験(2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2)
- 社内資料：野生型BCR-ABL依存性腫瘍皮下移植モデルの腫瘍増殖抑制試験(2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2)
- 社内資料：変異型BCR-ABL依存性腫瘍皮下移植モデルの腫瘍増殖抑制試験(2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター  
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4  
品川グランドセントラルタワー  
電話 0120-189-840  
FAX 03-6717-1414

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

 大塚製薬株式会社  
東京都千代田区神田司町2-9

※2020年12月改訂（第2版）  
※2020年6月改訂

貯法：室温保存

有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤  
(チロシンキナーゼインヒビター)  
ニロチニブ塩酸塩水和物カプセル

# タシグナ<sup>®</sup>カプセル 50mg

# タシグナ<sup>®</sup>カプセル 150mg

# タシグナ<sup>®</sup>カプセル 200mg

## Tasigna<sup>®</sup> Capsules

劇薬、処方箋医薬品  
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

NOVARTIS

日本標準商品分類番号  
874291

	50mg	150mg	200mg
承認番号	22900AMX00950000	22200AMX01019000	22100AMX00394000
販売開始	2017年12月	2011年3月	2009年3月

### 1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 本剤投与後にQT間隔延長が認められており、心タンポナーデによる死亡も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。[7.4.2、8.2、9.1.2、9.1.3、10.2、11.1.2参照]

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）




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

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	タシグナカプセル 50mg	タシグナカプセル 150mg	タシグナカプセル 200mg
有効成分	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 55.15mg（ニロチニブとして50mg）を含有する。	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 165.45mg（ニロチニブとして150mg）を含有する。	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 220.60mg（ニロチニブとして200mg）を含有する。
添加剤	乳糖、クロスボビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムカプセル本体にゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄含有		

#### 3.2 製剤の性状

販売名	タシグナカプセル 50mg	タシグナカプセル 150mg	タシグナカプセル 200mg
性状	外観	キャップが黄赤色不透明、ボディが淡黄色不透明の硬カプセル	黄赤色の不透明の硬カプセル
	内容物	白色～帯黄白色の粉末	白色～帯黄白色の粉末
外形			
識別コード	NVR ABL	NVR BCR	NVR TKI
大きさ（約）	長径：14.5mm 短径：5.3mm 質量：0.14g	長径：19.4mm 短径：6.7mm 質量：0.38g	長径：21.8mm 短径：7.6mm 質量：0.50g

### 4. 効能又は効果

慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。
- 5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 5.3 イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者に対する本剤の投与は、イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない患者を対象とすること。

### 6. 用法及び用量

通常、成人にはニロチニブとして1回400mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は300mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして1回約230mg/m<sup>2</sup>）を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回投与量
0.32m <sup>2</sup> 以下	50mg
0.33～0.54m <sup>2</sup>	100mg
0.55～0.76m <sup>2</sup>	150mg
0.77～0.97m <sup>2</sup>	200mg
0.98～1.19m <sup>2</sup>	250mg
1.20～1.41m <sup>2</sup>	300mg
1.42～1.63m <sup>2</sup>	350mg
1.64m <sup>2</sup> 以上	400mg

### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 成人における本剤の用法・用量は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。
- 7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.3 食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1参照]
- 7.4 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。
  - 7.4.1 血液系の副作用と投与量調節の基準  
白血病に関連しない好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン低下）が認められた場合は、次表を参考に投与量を調節すること。[11.1.1参照]



	休薬・減量基準	投与量調節
300mg1日2回 投与中の初発 の慢性期の慢 性骨髄性白血 病（CML）	好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup> 又は ヘモグロビン<8.0g/dL	1. 好中球数1,500/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数75,000/mm <sup>3</sup> 以上又はヘモグロビン10.0g/dL以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、300mg1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg1日1回に減量する。
400mg1日2回 投与中のイマ チニブ抵抗性 の慢性期CML	好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>	1. 好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400mg1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg1日1回に減量する。
400mg1日2回 投与中のイマ チニブ抵抗性 の移行期CML	好中球数<500/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<10,000/mm <sup>3</sup>	1. 好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数20,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400mg1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg1日1回に減量する。
小児のCML	好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>	1. 好中球数1,500/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、230mg/m <sup>2</sup> 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、230mg/m <sup>2</sup> 1日1回に減量する。 4. 減量後に再発した場合は、本剤の投与を中止する。

#### 7.4.2 非血液系の副作用と投与量調節の基準

肝機能検査値（ビリルビン、AST、ALT）、腎機能検査値（リパーゼ）の上昇、QT間隔延長及びその他の非血液系の副作用が認められた場合は、次表を参考に投与量を調節すること。[1.2、8.2、8.5、11.1.2、11.1.10、11.1.11参照]

##### (1) 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値 (ビリルビン、 AST、ALT)	ビリルビン値>施設正常値上限の1.5倍かつ≧3倍 又は AST値、ALT値>施設正常値上限の2.5倍かつ≧5倍  ビリルビン値>施設正常値上限の3倍 又は AST値、ALT値>施設正常値上限の5倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 300mg1日2回の用量で再開する。  1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg1日1回に減量して再開する。
腎機能検査値 (リパーゼ)	リパーゼ値>施設正常値上限の2倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg1日1回に減量して再開する。
QT間隔延長	480msec以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2週間以内に、450msec未満かつベースライン値からの延長が20msec以内に回復した場合は、300mg1日2回の用量で再開する。 2週間の休薬以降も、450msec以上の場合は、本剤の投与を中止する。 3. 投与を再開した後に、再度、450msec以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
グレード2のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、300mg1日2回の用量で再開する。 グレード3以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、400mg1日1回に減量するなど注意すること（グレードはNCI-CTCに準じる）。		

##### (2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値 (ビリルビン、 AST、ALT)	ビリルビン値>施設正常値上限の3倍 又は AST値、ALT値>施設正常値上限の5倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg1日1回に減量して再開する。
腎機能検査値 (リパーゼ)	リパーゼ値>施設正常値上限の2倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg1日1回に減量して再開する。
QT間隔延長	480msec以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2週間以内に、450msec未満かつベースライン値からの延長が20msec以内に回復した場合は、400mg1日2回の用量で再開する。 2週間の休薬以降も、450msec以上480msec未満の場合は、400mg1日1回に減量して再開する。 3. 400mg1日1回に減量して再開した後に、再度、480msec以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
グレード3以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、400mg1日1回に減量するなど注意すること（グレードはNCI-CTCに準じる）。		

##### (3) 小児の慢性骨髄性白血病

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値 (ビリルビン、 AST、ALT)	ビリルビン値>施設正常値上限の1.5倍 又は AST値、ALT値>施設正常値上限の5倍	1. ビリルビン値については施設正常値上限の1.5倍未満、AST、ALT値については3倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 休薬前に230mg/m <sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230mg/m <sup>2</sup> 1日1回に減量して再開する。休薬前に230mg/m <sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、4週間以内に上記1の値まで回復しなければ本剤の投与を中止する。
腎機能検査値 (リパーゼ)	リパーゼ値>施設正常値上限の2倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 休薬前に230mg/m <sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230mg/m <sup>2</sup> 1日1回に減量して再開する。休薬前に230mg/m <sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、本剤の投与を中止する。
QT間隔延長	480msec以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2週間以内に、450msec未満かつベースライン値からの延長が20msec以内に回復した場合は、230mg/m <sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230mg/m <sup>2</sup> 1日1回に減量して再開する。休薬前に230mg/m <sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、本剤の投与を中止する。 2週間の休薬以降も、450msec以上の場合は、本剤の投与を中止する。 3. 投与を再開した後に、再度、450msec以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
グレード2以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合（グレード2の皮疹の初回発現時は、適切な治療を行っても回復しない場合、下痢、嘔吐の発現時は、グレード3以上が発現した場合）は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、休薬前に230mg/m <sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230mg/m <sup>2</sup> 1日1回に減量して再開すること。休薬前に230mg/m <sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、本剤の投与を中止すること（グレードはNCI-CTCに準じる）。		

## 8. 重要な基本的注意

8.1 血小板減少、好中球減少、貧血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）を行うこと。血液検査を投与開始前と投与後の2ヵ月間は2週毎、その後は1ヵ月毎に行い、また必要に応じて追加すること。こ



これらの血球減少はイマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者において頻度が高く、また慢性期に比べ移行期の慢性骨髄性白血病患者での頻度が高い。[11.1.1参照]

**8.2 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、心電図検査を行うこと。また、本剤投与中は適宜心電図検査等を行うこと。**[1.2、7.4.2、9.1.2、9.1.3、10.2、11.1.2参照]

**8.3 外国において、本剤投与後の突然死が、心疾患又はその既往歴、心リスク因子のある患者で報告されている。QT間隔延長が寄与因子の可能性はある。**[11.1.2、11.1.3参照]

**8.4 体液貯留があらわれることがあるので、体重を定期的に測定するなど観察を十分に行うこと。**[11.1.12参照]

**8.5 血中のビリルビン、肝トランスアミナーゼ、リパーゼ増加があらわれることがあるので、肝機能や酵素に関する血液検査を定期的に行うこと。**[7.4.2、9.1.4、9.3、11.1.10、11.1.11参照]

**8.6 Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。**[9.1.6、11.1.9参照]

**8.7 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するなど観察を十分に行うこと。**[11.1.9参照]

**8.8 高血糖があらわれることがあるため、本剤投与中は、定期的に血糖値の測定を行うこと。**[11.1.6参照]

**8.9 めまい、霧視・視力低下等の視力障害等があらわれることがあるので、このような場合には、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。**

**8.10 頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。**[11.1.8参照]

**8.11 腸瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。**[11.1.16参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者

心疾患が悪化するおそれがある。[11.1.3参照]

#### 9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

#### 9.1.3 電解質異常のある患者（低カリウム血症又は低マグネシウム血症等）

投与開始前に必ず電解質の補正を行い、定期的に血液検査を実施すること。QT間隔延長を起こすおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

#### 9.1.4 肺炎又はその既往歴のある患者

肺炎が悪化又は再発するおそれがある。[8.5、11.1.11参照]

#### 9.1.5 イマチニブに忍容性のない患者

前治療の副作用の内容を確認すること。本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用の発現に注意すること。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発現するおそれがある。

#### 9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.6、11.1.9参照]

### 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。また、肝機能障害により本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[8.5、16.6.1参照]

### \*9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）において、母動物に毒性を示す用量で胚・胎児毒性（吸収胚数の増加、胎児体重の減少、外表及び骨格の変異）が認められたとの報告がある。[2.2、9.4参照]

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行したとの報告がある。

### 9.7 小児等

**9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。**

**\*9.7.2 臨床試験において、本剤が投与された2～18歳未満の患者に、成長遅延の傾向が認められた。**

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

## 10. 相互作用

本剤は主に代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2C8で代謝され、またP糖蛋白（Pgp）の基質であることから、本剤の吸収と消失はCYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

## 10.2 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を阻害する薬剤等 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等） リトナビル クラリスロマイシン グレープフルーツジュース等	本剤の血中濃度が上昇することがあるため、CYP3A4阻害作用がない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、観察を十分に行いQT間隔延長等に注意すること。 また、本剤とアゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール：国内未発売の経口剤）との併用により、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ1.8倍及び3倍に上昇したとの報告がある。	これらの薬剤等はCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4を誘導する薬剤等 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール デキサメタゾン 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）含有食品等	本剤の血中濃度が低下することがあるため、CYP3A4誘導作用が弱い薬剤への代替を考慮すること。 本剤とリファンピシンの併用により、本剤のCmax及びAUCがそれぞれ1/3及び1/5に低下したとの報告がある。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP3A4により代謝される薬剤 ミダゾラム等	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とミダゾラムの併用により、ミダゾラムのCmax及びAUCはそれぞれ2.0倍及び2.6倍に上昇したとの報告がある。	本剤がこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4、P糖蛋白の基質及び阻害する薬剤 イマチニブ等	本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とイマチニブの併用により、イマチニブのAUCは18～39%、本剤のAUCは18～40%上昇したとの報告がある。	これらの薬剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性、及び本剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害してこれらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
抗不整脈剤 アミオダロン ジシプラミド プロカインアミド キニジン ソタロール等 QT間隔延長を起こすおそれのある他の薬剤 クラリスロマイシン ハロペリドール モキシフロキサシン ペブリジル ビモジド等 [1.2、8.2、11.1.2参照]	QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	共にQT間隔延長の副作用を有するため。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胃内のpHを上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剂等	本剤の吸収が低下することがある。 本剤とエソメプラゾールの併用により、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ27%及び34%減少したとの報告がある。 なお、ファモチジン、制酸剤については、本剤と服用時間をずらすことで、本剤のCmax及びAUCに影響はなかったとの報告がある（ファモチジン：本剤投与10時間前及び2時間後に投与、制酸剤：本剤投与2時間前又は2時間後に投与）。	本剤の溶解度はpHの上昇により低下するため。

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少（0.3%）、好中球減少（14.5%）、白血球減少（8.6%）、血小板減少（20.4%）、貧血（11.1%）があらわれることがある。血小板減少、好中球減少、貧血があらわれた場合には休薬、減量又は中止し、必要に応じてG-CSF製剤の投与、輸血を考慮すること。[7.4.1、8.1参照]

##### 11.1.2 QT間隔延長（3.1%）

[1.2、7.4.2、8.2、8.3、9.1.2、9.1.3、10.2参照]

##### 11.1.3 心筋梗塞（1.1%）、狭心症（1.4%）、心不全（0.3%）

症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行うこと。[8.3、9.1.1参照]

##### 11.1.4 末梢動脈閉塞性疾患（0.9%）

閉塞性動脈硬化症、末梢性虚血、四肢動脈血栓症等の末梢動脈閉塞性疾患があらわれることがあり、壊死に至った例が報告されている。観察を十分に行い、間欠性跛行、疼痛、冷感、しびれ等が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

##### 11.1.5 脳梗塞（頻度不明）、一過性脳虚血発作（0.3%）

##### 11.1.6 高血糖（6.8%）

[8.8参照]

##### 11.1.7 心膜炎（0.2%）

##### 11.1.8 出血（頭蓋内出血（頻度不明）、消化管出血（0.2%）、後腹膜出血（頻度不明））

出血性ショックに至ることがある。[8.10参照]

##### 11.1.9 感染症

肺炎（0.5%）、敗血症（0.2%）等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.6、8.7、9.1.6参照]

##### 11.1.10 肝炎（0.2%）、肝機能障害（4.8%）、黄疸（0.6%）

[7.4.2、8.5参照]

##### 11.1.11 膵炎（2.0%）

[7.4.2、8.5、9.1.4参照]

##### 11.1.12 体液貯留（胸水（0.5%）、肺水腫（頻度不明）、心嚢液貯留（0.3%）、うっ血性心不全（頻度不明）、心タンポナーデ（0.2%））

急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4参照]

##### 11.1.13 間質性肺疾患（0.2%）

##### 11.1.14 脳浮腫（頻度不明）

##### 11.1.15 消化管穿孔（頻度不明）

##### 11.1.16 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

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。[8.11参照]

#### 11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5%～1%未満	0.5%未満	頻度不明
皮膚	発疹（41.4%）、そう痒症（15.6%）、脱毛症（11.4%）、皮膚乾燥（9.7%）、紅斑、皮膚炎、湿疹、皮膚色素過剰、多汗症、寝汗、皮膚剥脱、過角化	荨麻疹、挫傷、皮膚乳頭腫、皮膚疼痛、ざ瘡	斑状出血、光線過敏、水疱、結節性紅斑、皮膚囊腫、皮膚萎縮、脂腺過形成、皮膚肥厚、皮膚変色、顔面腫脹、剥脱性発疹、多形紅斑	手足症候群、点状出血、皮膚潰瘍
精神障害	不眠症	不安、うつ病	不快気分、錯乱状態、失見当識	－
<div>＊＊</div> 神経系障害	頭痛（20.8%）、浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常、末梢性ニューロパチー	片頭痛、嗜眠、錯感覚、意識消失、失神、振戦	健忘、知覚過敏、異常感覚、下肢静注不能症候群	注意力障害、視神経炎、顔面神経麻痺
眼	眼乾燥、結膜炎、眼瞼浮腫、眼そう痒症、眼充血	光視症、結膜出血、眼痛、視力低下、眼窩周囲浮腫	眼瞼炎、眼刺激、網脈絡膜症、強膜充血、結膜充血、オキュラーサーフェス疾患、霧視、視力障害、眼出血	複視、眼部腫脹、視神経乳頭浮腫、羞明
耳・迷路障害	回転性めまい	－	聴覚障害、耳痛	耳鳴
筋・骨格系	筋骨格痛（17.1%）、関節痛（8.6%）、筋痙縮（8.3%）、背部痛	筋骨格硬直、筋力低下	関節炎、側腹部痛	関節腫脹、投与中止に伴う筋骨格系疼痛
消化器	悪心（18.1%）、上腹部痛（8.8%）、嘔吐（9.0%）、便秘（7.9%）、下痢（7.6%）、腹痛（5.6%）、消化不良、腹部膨満、鼓腸、腹部不快感、胃腸炎	口内炎、口内乾燥、痔核、胃食道逆流	食道痛、胃潰瘍、裂孔ヘルニア、メレナ、歯肉炎、歯の知覚過敏、口腔内潰瘍形成、潰瘍性食道炎	吐血、亜イレウス
肝臓	ビリルビン増加（29.9%）、ALT増加（26.4%）、A S T 増加（14.5%）、ALP増加、γ-GTP増加	－	肝腫大	胆汁うっ滞
呼吸器	呼吸困難、咳嗽	鼻出血	発声障害、胸膜炎、肺高血圧症、口腔咽頭痛	胸膜痛、咽喉刺激感、喘鳴
心臓障害	動悸	心房細動、頻脈、冠動脈疾患、徐脈、期外収縮	駆出率減少、心拡大、チアノーゼ、房室ブロック、不整脈	心雑音
血液	リンパ球減少症	発熱性好中球減少症、好酸球増加症	血小板血症、白血球増加症	－
血管障害	高血圧、潮紅	低血圧	血腫、血栓症	高血圧クリーゼ
腎臓	血中クレアチニン増加	BUN増加	頻尿、排尿困難、着色尿、血尿	尿意切迫、尿失禁、腎不全
生殖器	－	女性化乳房、勃起不全	月経過多、乳頭腫脹、乳房硬結、乳房痛	－
感染症	毛包炎、鼻咽頭炎、ヘルペスウイルス感染	気道感染、気管支炎、カンジダ症	せつ、皮下組織膿瘍、肛門膿瘍、足部白癬	尿路感染



	1%以上	0.5%～1%未満	0.5%未満	頻度不明
内分泌障害	－	－	甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、続発性副甲状腺機能亢進症	甲状腺炎
代謝障害	高コレステロール血症（5.4%）、糖尿病、食欲不振、高尿酸血症、脂質異常症、高トリグリセリド血症	－	痛風、低血糖	脱水、食欲亢進
全身障害	疲労（10.8%）、無力症（6.6%）、末梢性浮腫（5.6%）、発熱、顔面浮腫、けん怠感、悪寒、胸部不快感、胸痛、疼痛	－	過敏症、熱感、重力性浮腫、限局性浮腫、口腔乳頭腫、冷感	インフルエンザ様疾患
臨床検査	低リン酸血症（14.8%）、リパーゼ増加（10.5%）、血中アミラーゼ増加（6.2%）、低カリウム血症、低カルシウム血症、体重増加、体重減少	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、血中インスリン増加、血中非抱合ビリルビン増加、CK増加、超低比重リポ蛋白（VLDL）増加、高カリウム血症、高カルシウム血症	血中副甲状腺ホルモン増加、トロポニン増加、LDH増加	高リン酸血症

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

好中球減少症、嘔吐、眠気。

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

### 15. その他の注意

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

RasH2トランスジェニックマウスを用いた26週間がん原性試験において、AUC比較で臨床曝露量の約30倍に相当する300mg/kg/日の用量で経口投与したところ、皮膚乳頭腫、皮膚癌が認められたとの報告がある。

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 反復投与

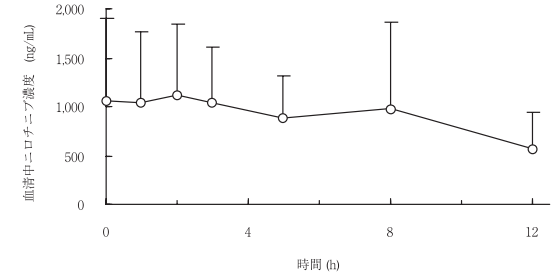
##### (1) 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病

初発の慢性期の慢性骨髄性白血病日本人患者（8例）にニロチニブ300mgを1日2回（1日用量として600mg）反復経口投与したときの定常状態（投与開始8日目以降）でのCmax及びAUC<sub>0-12</sub>はそれぞれ1,292ng/mL及び11,032ng・h/mLであった<sup>1)</sup>。

初発の慢性期の慢性骨髄性白血病日本人患者にニロチニブを1日2回反復経口投与したときの血清中薬物動態パラメータ

	1日用量 (mg)	N	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng・h/mL)
定常状態 (300×2)	600	8	2.04 (0.0～7.95)	1,292±853	1,056±837	11,032±7,173

Tmaxは中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。



初発の慢性期の慢性骨髄性白血病日本人患者にニロチニブ300mgを1日2回反復経口投与したときの血清中ニロチニブ濃度推移（平均値＋標準偏差）

##### (2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない慢性期、移行期、急性期<sup>注1)</sup>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<sup>注1)</sup>の日本人患者（42例）にニロチニブ200mgを1日1回<sup>注2)</sup>、400mgを1日1回<sup>注2)</sup>又は400mgを1日2回（1日用量として800mg）反復経口投与したとき、投与開始6日目には定常状態に到達し、AUCは投与初日のそれぞれ2.1倍、2.0倍及び2.6倍となった。400mgを1日1回投与したときのCmax及びAUCは、200mgを1日1回投与したときの2倍であった。また、400mgを1日2回投与したときの定常状態における1日あたりのAUC（AUC<sub>0-12</sub>を2倍したもの）は、400mgを1日1回投与したときの1.8倍であり、概ね1日用量に比例して増加した<sup>2,3)</sup>。

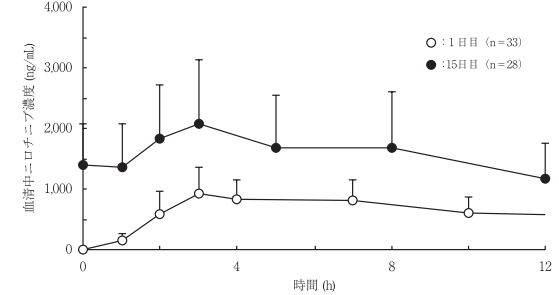
イマチニブ抵抗性の慢性期、移行期、急性期の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の日本人患者にニロチニブを1日1回又は1日2回反復経口投与したときの血清中薬物動態パラメータ

	1日用量 (mg)	N	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Cmin <sup>a)</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng・h/mL)
1日目	200 (200×1)	4	3.1 (3.0～4.0)	491±174	169±96.4	6,410±2,680	－
	400 (400×1)	4	3.5 (1.9～7.0)	818±420	324±164	11,600±5,630	－
	800 (400×2)	33	3.0 (2.0～23.0)	1,070±458	Not measured	－	7,850±2,790
15日目	200 (200×1)	3	3.0 (3.0～7.0)	727±170	322±73.6	11,000±766	－
	400 (400×1)	4	3.0 (2.0～7.1)	1,600±512	575±301	21,200±9,340	－
	800 (400×2)	28	3.0 (1.8～8.0)	2,320±1,070	1,170±588	－	19,000±9,090 <sup>b)</sup>

Tmaxは中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。

a) 1日1回投与では投与後24時間の濃度を、1日2回投与では投与後12時間の濃度を示す。

b) N=26



イマチニブ抵抗性の慢性期、移行期、急性期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の日本人患者にニロチニブ400mgを1日2回反復経口投与したときの血清中ニロチニブ濃度推移（平均値＋標準偏差）

#### 16.2 吸収

ニロチニブの絶対バイオアベイラビリティに関するデータは得られていないが、健康成人に<sup>14</sup>C-標識ニロチニブを経口投与したとき、放射能の68.5%が未変化体として糞中に回収されたことから、ニロチニブが消化管では代謝されず、また吸収されたニロチニブは未変化体として消化管に排泄されないと仮定したとき、ヒトにニロチニブを経口投与したときの吸収率は約30%と推定された<sup>4)</sup>（外国人のデータ）。

16.2.1 食事の影響

ニロチニブを通常食摂取30分後及び2時間後に投与したとき、Cmaxは空腹時に比べてそれぞれ1.55倍及び1.33倍に増加し、AUCは1.32倍及び1.19倍に増加した。また、高脂肪食摂取30分後に投与したとき、Cmax及びAUCは空腹時に比べてそれぞれ2.12倍及び1.82倍に増加した<sup>5)</sup> (外国人のデータ)。

母集団薬物動態解析の結果、胃全摘出及び部分切除を受けた患者では、ニロチニブの吸収 (相対バイオアベイラビリティ) がそれぞれ約48%及び22%低下すると推定された。胃を切除していない患者に対する相対バイオアベイラビリティのバイズ推定値 (中央値 [最小値～最大値]) は、胃全摘出を受けた患者 (n=14) では53% [27～124%]、部分切除を受けた患者 (n=18) では80% [45～193%] であった<sup>6)</sup> (外国人のデータ)。[7.3参照]

16.3 分布

ニロチニブの血漿中蛋白結合率は約98%と高く、また濃度に依存しなかった (*in vitro*)。ニロチニブは血清アルブミン及び $\alpha_2$ -酸性糖蛋白質に結合し、主結合蛋白は $\alpha_2$ -酸性糖蛋白質であると考えられた (*in vitro*)。ヒト血液中のニロチニブの血液-血漿中濃度比は0.68であった (*in vitro*)<sup>7,8)</sup>。

16.4 代謝

健康成人に<sup>14</sup>C-標識ニロチニブ400mgを単回<sup>注3)</sup>経口投与したとき、血清中のニロチニブ由来放射能の87.5%は未変化体であった。主な代謝経路はメチルイミダゾール環のメチル基の水酸化及び水酸基のカルボン酸への更なる酸化であった<sup>4)</sup> (外国人のデータ)。

*In vitro*試験の結果から、ニロチニブの主代謝酵素はCYP3A4であり、CYP2C8も一部寄与すると考えられた<sup>9)</sup>。

16.5 排泄

健康成人に<sup>14</sup>C-標識ニロチニブを経口投与したとき、投与168時間後までに投与放射能の90%以上が糞中に排泄され、尿中にはニロチニブ及びその代謝物由来の放射能は検出されなかった。したがって、ニロチニブの主排泄経路は糞中であると考えられた。糞中放射能は主に未変化体由来のものであった (投与量の68.5%)<sup>4)</sup> (外国人のデータ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者における薬物動態

ニロチニブの血清中濃度は肝機能障害によりわずかに上昇し、軽度 (Child-Pugh分類A)、中等度 (Child-Pugh分類B) 及び重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害を有する被験者にニロチニブを単回経口投与したときのAUCはそれぞれ健康被験者の1.35倍、1.35倍、1.19倍であった。また、単回投与時の血清中濃度推移データを用いて反復投与時の定常状態におけるニロチニブの濃度推移をシミュレーションした結果、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者における定常状態でのニロチニブのCmaxは、健康被験者に比べてそれぞれ1.29倍、1.18倍、1.22倍になると推定された。肝機能障害によるニロチニブの薬物動態への影響は小さいことから、肝機能障害を有する患者における用量調節の必要はないと考えられる<sup>10)</sup> (外国人のデータ)。[9.3参照]

16.6.2 小児患者における薬物動態

小児白血病患者にニロチニブを1回230mg/m<sup>2</sup>を50mg単位の用量 (最大単回投与量400mg) で投与したとき、定常状態における曝露量は、成人患者に400mgを1日2回投与したときと同程度であった。また、母集団薬物動態解析の結果、単回投与時、反復投与時のニロチニブの曝露量は、2歳以上12歳未満の小児患者と12歳以上18歳未満の小児患者とで違いはなかった<sup>11)</sup>。

注1) 本剤の承認された効能又は効果は、慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病である。

注2) 本剤の承認された用法及び用量は、イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病の場合、成人では1回400mgを1日2回である。

注3) 本剤の承認された用法及び用量は、成人では1回400mgを1日2回であり、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合、1回投与量は300mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験：初発の慢性期の慢性骨髄性白血病 (成人)

初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者846例 (日本人79例を含む) を対象として、非盲検、ランダム化、実薬対照並行群間比較試験を実施し、ニロチニブ (300mg1日2回又は400mg1日2回<sup>注1)</sup>) の有効性及び安全性について、イマチニブ400mg1日1回を対照として比較検討を行った。

(1) 分子遺伝学的効果

投与開始12ヵ月時点で分子遺伝学的効果 (MMR) が得られた患者の割合は、ニロチニブ300mg1日2回投与群では44.3% (282例中125例)、イマチニブ400mg1日1回投与群では22.3% (283例中63例) で、主要評価項目である12ヵ月時点でのMMR率はニロチニブ300mg1日2回投与群が有意に高かった (p<0.0001)<sup>1)</sup>。

初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者に対する分子遺伝学的効果

	ニロチニブ 300mg1日2回 N=282	イマチニブ 400mg1日1回 N=283
12ヵ月時点でのMMR達成率	44.3% (125/282)	22.3% (63/283)
95%信頼区間	38.4～50.3	17.6～27.6

曝露期間 (休薬期間を含む) の中央値 (最小値～最大値)：ニロチニブ300mg1日2回投与群18.60ヵ月 (0.1～27.9ヵ月)、イマチニブ400mg1日1回投与群18.09ヵ月 (0.03～27.8ヵ月)  
MMR：末梢血中のBCR-ABL転写量比が標準化されたベースライン値の0.1%以下に低下

(2) 細胞遺伝学的効果

投与開始12ヵ月時点までに細胞遺伝学的完全寛解 (Complete CyR) が得られた患者の割合は、ニロチニブ300mg1日2回投与群では80.1% (282例中226例)、イマチニブ400mg1日1回投与群では65.0% (283例中184例) であった<sup>1)</sup>。

初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者に対する細胞遺伝学的効果

	ニロチニブ 300mg1日2回 N=282	イマチニブ 400mg1日1回 N=283
12ヵ月時点までのComplete CyR達成率	80.1% (226/282)	65.0% (184/283)
95%信頼区間	75.0～84.6	59.2～70.6

曝露期間 (休薬期間を含む) の中央値 (最小値～最大値)：ニロチニブ300mg1日2回投与群18.60ヵ月 (0.1～27.9ヵ月)、イマチニブ400mg1日1回投与群18.09ヵ月 (0.03～27.8ヵ月)  
Complete CyR：骨髄中のPh+分裂中期細胞が0%

副作用発現頻度は、本剤300mg1日2回投与群で92.1% (257/279例) であった。主な副作用は300mg1日2回投与群では発疹33.3% (93例)、血小板減少症、そう痒症各17.6% (49例)、頭痛、高ビリルビン血症各16.5% (46例)、好中球減少症15.1% (42例)、悪心14.0% (39例)、低リン酸血症12.5% (35例)、疲労12.2% (34例)、脱毛症、筋肉痛各10.4% (29例)、上腹部痛10.0% (28例) 等であった。検査値異常の主な副作用は、ALT増加 24.0% (67例)、AST増加 12.2% (34例)、リパーゼ増加10.8% (30例)、血中ビリルビン増加 10.4% (29例) 等であった。(60ヵ月時点 (2013年9月) の集計)

17.1.2 国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅱ相試験：イマチニブ抵抗性の慢性期の慢性骨髄性白血病 (成人)

イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない慢性期の慢性骨髄性白血病患者に、ニロチニブ400mgを1日2回経口投与した。

(1) 細胞遺伝学的効果

国内第Ⅱ相試験の非対照、非盲検試験では、慢性期の慢性骨髄性白血病患者16例中15例 (93.8%) で細胞遺伝学的効果 (Major CyR) が得られ、うち11例で完全寛解 (Complete CyR) が得られた<sup>3)</sup>。

海外第Ⅱ相試験の非対照、非盲検試験では、慢性期の慢性骨髄性白血病患者321例中165例 (51.4%) で細胞遺伝学



的效果（Major CyR）が得られ、うち118例（36.8%）で完全寛解（Complete CyR）が得られた<sup>12)</sup>。

イマチニブ抵抗性の慢性期の慢性骨髄性白血病患者に対する細胞遺伝学的効果

	国内第Ⅱ相試験 N=16	海外第Ⅱ相試験 N=321
Major CyR (Complete CyR+Partial CyR)	93.8% (15/16)	51.4% (165/321)
95%信頼区間	69.8～99.8	45.8～57.0
Complete CyR	68.8% (11/16)	36.8% (118/321)
Partial CyR	25.0% (4/16)	14.6% (47/321)

初回400mg1日2回経口投与

曝露期間（休業期間を含む）の中央値（最小値～最大値）：国内410.0日（176～615日）、外国561.0日（1～1,096日）

Major CyR：Complete CyRとPartial CyR両方を含む。

Complete CyR（Ph+分裂中期細胞0%）、Partial CyR（Ph+分裂中期細胞1%～35%）

(2) 血液学的効果

国内第Ⅱ相試験の非対照、非盲検試験では、慢性期の慢性骨髄性白血病患者16例中、評価対象の6例全員に血液学的完全寛解（CHR）が得られた<sup>3)</sup>。

海外第Ⅱ相試験の非対照、非盲検試験では、慢性期の慢性骨髄性白血病患者321例中、評価対象は207例であった。207例中145例（70.0%）で血液学的完全寛解（CHR）が得られた<sup>12)</sup>。

イマチニブ抵抗性の慢性期の慢性骨髄性白血病患者に対する血液学的効果

	国内第Ⅱ相試験 (N=16) 評価対象 (N=6)	海外第Ⅱ相試験 (N=321) 評価対象 (N=207)
血液学的完全寛解（CHR）	100.0% (6/6)	70.0% (145/207)
95%信頼区間	54.1～100.0	63.3～76.2

初回400mg1日2回経口投与

曝露期間（休業期間を含む）の中央値（最小値～最大値）：国内410.0日（176～615日）、外国561.0日（1～1,096日）

CHR（Complete hematologic response）：

白血球<10×10<sup>9</sup>/L、血小板<450×10<sup>9</sup>/L、血中の骨髄球+後骨髄球<5%、血中の芽球0及び前骨髄球0、好塩基球<5%、髄外所見なし

国内第Ⅱ相試験（イマチニブ抵抗性の慢性期の慢性骨髄性白血病）の副作用発現頻度は、100.0%（16/16例）であった。主な副作用は、高血糖、発疹各43.8%（7例）、好中球減少症、血小板減少症、血中ビリルビン増加各37.5%（6例）、白血球減少症、悪心、嘔吐、高ビリルビン血症、リパーゼ増加、頭痛、湿疹各31.3%（5例）、貧血、便秘、けん怠感、心電図QT補正間隔延長、肝機能異常各25.0%（4例）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

海外第Ⅱ相試験（イマチニブ抵抗性の慢性期の慢性骨髄性白血病）の副作用発現頻度は94.7%（304/321例）であった。主な副作用は、発疹30.8%（99例）、そう痒症26.2%（84例）、血小板減少症28.0%（90例）、悪心24.6%（79例）、疲労20.2%（65例）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

17.1.3 国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅱ相試験：イマチニブ抵抗性の移行期の慢性骨髄性白血病（成人）

イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない移行期の慢性骨髄性白血病患者に、ニロチニブ400mgを1日2回経口投与した。

(1) 細胞遺伝学的効果

国内第Ⅱ相試験の非対照、非盲検試験では、移行期の慢性骨髄性白血病患者7例中1例（14.3%）で細胞遺伝学的効果（Major CyR）が得られた。この1例は完全寛解（Complete CyR）であった<sup>3)</sup>。

海外第Ⅱ相試験の非対照、非盲検試験では、移行期の慢性骨髄性白血病患者137例中41例（29.9%）で細胞遺伝学的効果（Major CyR）が得られた。うち、27例（19.7%）で完全寛解（Complete CyR）が得られた<sup>12)</sup>。

イマチニブ抵抗性の移行期の慢性骨髄性白血病患者に対する細胞遺伝学的効果

	国内第Ⅱ相試験 N=7	海外第Ⅱ相試験 N=137
Major CyR (Complete CyR+Partial CyR)	14.3% (1/7)	29.9% (41/137)
95%信頼区間	—	22.4～38.3
Complete CyR	14.3% (1/7)	19.7% (27/137)
Partial CyR	0% (0/7)	10.2% (14/137)

初回400mg1日2回経口投与

曝露期間（休業期間を含む）の中央値（最小値～最大値）：国内84.0日（56～338日）、外国264.0日（2～1,160日）

Major CyR：Complete CyRとPartial CyR両方を含む。

Complete CyR（Ph+分裂中期細胞0%）、Partial CyR（Ph+分裂中期細胞1%～35%）

(2) 血液学的効果

国内第Ⅱ相試験の非対照、非盲検試験では、移行期の慢性骨髄性白血病患者7例中5例（71.4%）に血液学的効果が得られ、その内訳は、血液学的完全寛解（CHR）が1例、Marrow response／白血病の証拠なし（Marrow response/NEL）が3例、慢性期への回復（RTC）が1例であった<sup>3)</sup>。

海外第Ⅱ相試験の非対照、非盲検試験では、移行期の慢性骨髄性白血病患者137例中69例（50.4%）に血液学的効果が得られ、その内訳は、血液学的完全寛解（CHR）が41例（29.9%）、Marrow response／白血病の証拠なし（Marrow response/NEL）が13例（9.5%）、慢性期への回復（RTC）が15例（10.9%）であった<sup>12)</sup>。

イマチニブ抵抗性の移行期の慢性骨髄性白血病患者に対する血液学的効果

	国内第Ⅱ相試験 N=7	海外第Ⅱ相試験 N=137
血液学的効果	71.4% (5/7)	50.4% (69/137)
95%信頼区間	—	41.7～59.0
血液学的完全寛解（CHR）	14.3% (1/7)	29.9% (41/137)
Marrow response／白血 病の証拠なし（NEL）	42.9% (3/7)	9.5% (13/137)
慢性期への回復（RTC）	14.3% (1/7)	10.9% (15/137)

初回400mg1日2回経口投与

曝露期間（休業期間を含む）の中央値（最小値～最大値）：国内84.0日（56～338日）、外国264.0日（2～1,160日）

CHR（Complete hematologic response）：

好中球≥1.5×10<sup>9</sup>/L、血小板≥100×10<sup>9</sup>/L、血中の芽球0、骨髄中の芽球<5%、好塩基球<5%、髄外所見なし

Marrow response/NEL（No evidence of leukemia）：

CHRと基準は同じであるが異なる点は、好中球≥1×10<sup>9</sup>/Lと血小板≥20×10<sup>9</sup>/L（血小板輸血も出血の証拠もなし）

RTC（Return to chronic phase）：

骨髄中及び末梢血中の芽球<15%、骨髄中及び末梢血中の芽球+前骨髄球<30%、末梢血中の好塩基球<20%、脾臓及び肝臓以外の髄外所見なし

国内第Ⅱ相試験（イマチニブ抵抗性の移行期の慢性骨髄性白血病）の副作用発現頻度は、100.0%（7/7例）であった。主な副作用は、好中球減少症、悪心、嘔吐、高ビリルビン血症、発疹42.9%（3例）、血小板減少症、白血球減少症、頭痛28.6%（2例）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

海外第Ⅱ相試験（イマチニブ抵抗性の移行期の慢性骨髄性白血病）の副作用発現頻度は、87.6%（120/137例）であった。主な副作用は、血小板減少症38.0%（52例）、好中球減少症22.6%（31例）、発疹21.2%（29例）等であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

17.1.4 国際共同第Ⅱ相試験：慢性期の慢性骨髄性白血病（小児）

初発もしくはイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の患者58例（日本人9例を含む）を対象に非盲検、非対照試験を実施し、ニロチニブ230mg/m<sup>2</sup>を1日2回投与した。

(1) 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病（小児）の分子遺伝学的効果

主要評価項目であるサイクル12時点までに少なくとも1回MMRが得られた患者の割合は、64.0%（25例中16例）であった<sup>13)</sup>。



初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者（小児）に対する分子遺伝学的効果

N=25	
サイクル12時点までに少なくとも1回のMMR達成率	64.0%（16/25）
95%信頼区間	42.5～82.0
1サイクル：28日間 曝露期間（休薬期間を含む）の中央値（最小値～最大値）：14.6ヵ月（1.4～27.6ヵ月） MMR：BCR-ABL1転写量がベースライン標準値から3log以上減少又は末梢血中のBCR-ABL転写量比が標準化されたベースライン値の0.1%以下に低下	

(2) 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病（小児）の細胞遺伝学的効果

主要評価項目であるサイクル12時点で細胞遺伝学的完全寛解（Complete CyR）が得られた患者の割合は、64.0%（25例中16例）であった<sup>13)</sup>。

初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者（小児）に対する細胞遺伝学的効果

N=25	
サイクル12時点でのComplete CyR達成率	64.0%（16/25）
95%信頼区間	42.5～82.0
1サイクル：28日間 曝露期間（休薬期間を含む）の中央値（最小値～最大値）：14.6ヵ月（1.4～27.6ヵ月） Complete CyR：骨髄中のPh＋分裂中期細胞が0%	

(3) イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期の慢性骨髄性白血病（小児）の分子遺伝学的効果

MMRが得られた患者の割合は、主要評価項目であるサイクル6時点で39.4%（33例中13例）であった<sup>13)</sup>。

イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期の慢性骨髄性白血病患者（小児）に対する分子遺伝学的効果

N=33	
サイクル6時点でのMMR達成率	39.4%（13/33）
95%信頼区間	22.9～57.9
1サイクル：28日間 曝露期間（休薬期間を含む）の中央値（最小値～最大値）：15.6ヵ月（0.7～30.9ヵ月） MMR：BCR-ABL1転写量がベースライン標準値から3log以上減少又は末梢血中のBCR-ABL転写量比が標準化されたベースライン値の0.1%以下に低下	

副作用発現頻度は、86.2%（初発及びイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の患者50/58例、日本人9例を含む）であった。主な副作用は頭痛27.6%（16例）、高ビリルビン血症、発疹各20.7%（12例）、悪心15.5%（9例）、斑丘疹状皮疹13.8%（8例）、嘔吐12.1%（7例）、脱毛症10.3%（6例）等であった。検査値異常の主な副作用は、血中ビリルビン増加31.0%（18例）、ALT増加29.3%（17例）、AST増加24.1%（14例）等であった。（用法及び用量の一変承認時までの集計）

注1）本剤の承認された用法及び用量は、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合、成人では1回300mgを1日2回である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニロチニブは、アデノシン三リン酸（ATP）と競合的に拮抗し、Bcr-Ablチロシンキナーゼを阻害することによって、Bcr-Abl発現細胞に細胞死を誘導する<sup>14,15)</sup>。ニロチニブは、Bcr-Ablだけでなく、幹細胞因子（SCF）受容体のc-kit及び血小板由来成長因子（PDGF）受容体チロシンキナーゼを阻害するが、イマチニブよりもBcr-Ablに対し選択的に作用する<sup>16,17)</sup>。また、ニロチニブは疎水性相互作用によってイマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体にも結合することが可能であり、多くのイマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体も阻害する<sup>17,18)</sup>。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 Bcr-Ablを発現した白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用

*In vitro*細胞培養系において、ニロチニブはヒト白血病細胞株及びBCR-ABL遺伝子を導入し、発現させたマウス骨髓系細胞株の細胞増殖を抑制した<sup>14)</sup>。また、イマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体を発現させたマウスBa/F3細胞株33種のうち、32種の細胞増殖を抑制した<sup>18)</sup>。

18.2.2 Bcr-Abl依存的な白血病動物モデルに対する作用

ニロチニブは、BCR-ABL遺伝子導入細胞を静脈内移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖を抑制した<sup>19)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ニロチニブ塩酸塩水和物  
（Nilotinib Hydrochloride Hydrate）

化学名

4-Methyl-*N*-[3-(4-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-yl-[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino] benzamide monohydrochloride monohydrate

分子式

C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O・HCl・H<sub>2</sub>O

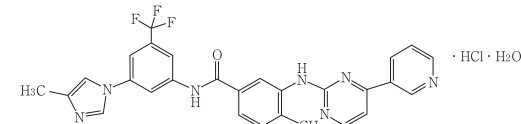
分子量

583.99

性状

白色～帯黄白色又は帯緑黄白色の粉末である。メタノール又はエタノールにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

化学構造式



分配係数

0.08（1-オクタノール／0.1mol/L塩酸）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈タシグナカプセル50mg〉

20カプセル [10カプセル（PTP）×2]

〈タシグナカプセル150mg〉

20カプセル [10カプセル（PTP）×2]

120カプセル [10カプセル（PTP）×12]

〈タシグナカプセル200mg〉

20カプセル [10カプセル（PTP）×2]

120カプセル [10カプセル（PTP）×12]

23. 主要文献

- 社内資料：初発の慢性期CML患者に対する国際共同第Ⅲ相試験 [20106079]
- 社内資料：白血病患者に対する国内第Ⅰ相試験（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20090203]
- Tojo, A. et al. : Int. J. Hematol. 2009;89（5）:679-688 [20094605]
- 社内資料：外国人における吸収、代謝、排泄試験（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-2.1.1） [20090207]
- Tanaka, C. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2010;87（2）:197-203 [20105902]
- 社内資料：GIST患者における母集団薬物動態解析 [20100066]
- 社内資料：血漿蛋白結合（2009年1月21日承認、CTD2.7.2-3.1.2） [20090209]
- 社内資料：血球移行率（2009年1月21日承認、CTD2.7.2-3.1.2） [20090210]

9) 社内資料：代謝酵素の同定（2009年1月21日承認、  
CTD2.7.2-3.1.3） [20090211]

10) Yin, O. Q. P. et al. : Clin. Ther. 2009;31 (Pt2) :2459-  
2469 [20104916]

11) 社内資料：小児の白血病患者における薬物動態（2017  
年12月25日承認、CTD2.7.2-2.1） [20170889]

12) 社内資料：イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期CML  
患者に対する外国第Ⅱ相試験 [20106441]

13) 社内資料：小児のCML患者に対する国際共同第Ⅱ相試験  
（2017年12月25日承認、CTD2.7.6-4.2.1） [20170887]

14) 社内資料：Ablキナーゼに対する阻害様式（2009年1月  
21日承認、CTD2.6.2-2.1） [20090216]

15) Fiskus, W. et al. : Blood 2006;108 (2) :645-652  
[20086118]

16) 社内資料：細胞株を用いた測定系による選択的阻害作  
用（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.1） [20090213]

17) Manley, P. W. et al. : Biochim. Biophys. Acta  
2005;1754 (1-2) :3-13 [20086119]

18) 社内資料：Bcr-Abl変異体に対する自己リン酸化阻害、  
細胞増殖阻害（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.2）  
[20090214]

19) 社内資料：BCR-ABL遺伝子導入細胞を静脈内移植し  
たマウスに対する抗腫瘍効果（2009年1月21日承認、  
CTD2.6.2-2.3） [20090215]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト  
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30  
（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社  
東京都港区虎ノ門 1-23-1

※※2021年7月改訂(第12版)  
※2018年1月改訂

日本標準商品分類番号
8 7 4 2 9 1

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。）

抗悪性腫瘍剤  
チロシンキナーゼインヒビター

劇薬、処方箋医薬品  
注意－医師等の処方箋により  
使用すること

スプリセル<sup>®</sup>錠20mg  
スプリセル<sup>®</sup>錠50mg  
SPRYCEL<sup>®</sup> Tablets  
(ダサチニブ錠)

	スプリセル錠20mg	スプリセル錠50mg
承認番号	22100AMX00395000	22100AMX00396000
薬価収載	2009年3月	2009年3月
販売開始	2009年3月	2009年3月
国際誕生	2006年6月	2006年6月
効能追加	2011年6月	

【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20mg、スプリセル錠50mgはそれぞれ1錠中、ダサチニブ20mg、50mg(ダサチニブ水和物として20.7mg、51.8mg)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 20mg	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 50mg	白色～微黄白色の楕円形のフィルムコート錠	BMS 528		長径 10.9mm 短径 5.8mm	3.6 mm	207.0 mg

【効能又は効果】

1. 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) 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。
- (2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (3) イマチニブ抵抗性の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。
- (4) 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. 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100mgを経口投与する。  
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回140mgまで増量できる。

(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70mg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90mg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70mg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90mg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) 本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。
- (2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 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100mg)	好中球数 <1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数 <50,000/mm <sup>3</sup>	①好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 ②1日1回100mgで治療を再開する。 ③血小板数が25,000/mm <sup>3</sup> を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて1,000/mm <sup>3</sup> を下回った場合は、①へ戻り、2回目の発現時は1日1回80mgで治療を再開する。3回目の発現時は、初発の慢性期CML患者では1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML患者では投与を中止する。
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日70mgを1日2回)	好中球数 <500/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数 <10,000/mm <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup> 以上及び血小板数20,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 ③1回70mg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50mgを1日2回、3回目の発現時は1回40mg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90mg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 100mg)	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。 ②1日1回80mg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、初発の慢性期CML患者では①へ戻り、1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML患者で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70mg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。 ②1回50mg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。		

- (4) 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、慢性期慢性骨髄性白血病では1回140mgまで、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1回90mg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)
- (7) 心疾患の既往歴又は危険因子を有する患者〔心臓の副作用(急性心不全、うっ血性心不全、心筋症、拡張機能障害、駆出率低下、左室機能不全及び致死的な心筋梗塞等)が発現するおそれがある。〕

### 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)。
- (6) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

### 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(イトラコナゾール、ケトコナゾール等) 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、アタザナビル硫酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、サキナビルメシル酸塩等) グレープフルーツジュース	本剤とケトコナゾールの併用により、本剤のC <sub>max</sub> 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。	これらの薬剤等が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等 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C <sub>max</sub> 及びAUCはそれぞれ81%及び82%低下した。CYP3A4誘導作用の強い薬剤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。	これらの薬剤等が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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
H <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 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。ファモチジン投与10時間後に本剤を投与したときの本剤のC <sub>max</sub> 及びAUCはそれぞれ63%及び61%低下し、オメプラゾールを4日間投与し、最終投与22時間後に本剤を投与したときの本剤のC <sub>max</sub> 及びAUCはそれぞれ42%及び43%低下した。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 キニジン硫酸塩水和物 タクロリムス水和物 エルゴタミン酒石酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩等	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C <sub>max</sub> 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 イミプラミン塩酸塩 ピモジド等 抗不整脈薬 キニジン硫酸塩水和物 プロカインアミド塩酸塩 ジソピラミド ソタロール塩酸塩等	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

##### 初発の慢性期慢性骨髄性白血病

国際共同臨床第Ⅲ相試験において本剤（初回用量100mg 1日1回）の投与を受けた初発の慢性期慢性骨髄性白血病患者258例（日本人安全性評価対象26例を含む）の成績を以下に示す。10%以上の患者にみられた副作用は、下痢45例（17.4%）、頭痛30例（11.6%）、胸水26例（10.1%）であった。また、10%以上の患者にみられたグレード3又は4の臨床検査値異常は、好中球減少症53/256例（20.7%）、血小板減少症49/256例（19.1%）、貧血26/256例（10.2%）であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

##### イマチニブ抵抗性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

国内の臨床試験において本剤（初回用量50mg\*、70mg又は90mg\* 1日2回、100mg 1日1回）の投与を受けた白血病患者77例の成績を以下に示す（\*：承認外用法用量）。20%以上の患者にみられた副作用は、血小板数減少58例（75.3%）、好中球数減少57例（74.0%）、白血球数減少50例（64.9%）、リンパ球数減少45例（58.4%）、ALT（GPT）増加40例（51.9%）、LDH増加39例（50.6%）、AST（GOT）増加37例（48.1%）、下痢36例（46.8%）、貧血34例（44.2%）、胸水32例（41.6%）、発疹31例（40.3%）、頭痛、発熱各30例（39.0%）、血中リン減少29例（37.7%）、CK（CPK）増加、ヘモグロビン減少、赤血球数減少各28例（36.4%）、ヘマトクリット減少26例（33.8%）、倦怠感、咳嗽各25例（32.5%）、尿中蛋白陽性24例（31.2%）、血中アルブミン減少23例（29.9

%）、鼻咽頭炎、γ-GTP増加各22例（28.6%）、浮腫、便秘、悪心、ALP増加各20例（26.0%）、体重増加18例（23.4%）、筋痛17例（22.1%）、CD4リンパ球減少、血中尿酸増加、総蛋白減少、尿中血陽性各16例（20.8%）であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

##### (1) 重大な副作用

- 1) **骨髄抑制**：汎血球減少（0.9%）、白血球減少（21.5%）、好中球減少（34.3%）、血小板減少（34.0%）、貧血（16.4%）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（0.8%<sup>注1）</sup>、消化管出血（3.3%）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（17.3%）、肺水腫（0.6%）、心嚢液貯留（3.0%）、腹水（0.3%）、全身性浮腫（3.5%<sup>注1）</sup>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（1.8%）、敗血症（0.3%）等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。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（0.9%）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（0.9%）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（2.7%）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、心筋梗塞**：心不全（0.6%）、心筋梗塞（0.2%<sup>注1）</sup>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) **急性腎障害**：急性腎障害（0.3%）、ネフローゼ症候群（頻度不明）等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。
- 10) **肺動脈性肺高血圧症**：肺動脈性肺高血圧症（頻度不明）があらわれることがあり、本剤を長期にわたり投与した際に発現した例も報告されている。観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

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 <sup>注2)</sup>
感染症		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、尿路感染、気管支肺炎、蜂巣炎、帯状疱疹、爪白癬、外耳炎、足部白癬、上気道感染、歯肉感染、感染性腸炎、副鼻腔炎	感染性小腸結腸炎
血液	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、CD4リンパ球数減少、リンパ節症、鉄欠乏性貧血、血中フィブリノゲン増加、フィブリン分解産物増加	赤芽球瘍
免疫系		移植片対宿主病、過敏症	結節性紅斑
代謝	電解質異常（リン、カリウム、カルシウム <sup>注3)</sup> 、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、食欲不振、血中尿酸増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、糖尿病	高コレステロール血症
精神		不眠症、抑うつ気分、無感情	不安、感情不安定、錯乱状態、リビドー減退
神経系	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、体位性めまい、頸椎症性神経炎、頸腕症候群、片頭痛、脳腫瘍、大脳石灰化	失神、健忘、痙攣、脳血管発作、一過性脳虚血発作、末梢性ニューロパチー、視神経炎

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
眼		霧視、角膜炎、眼球乾燥、結膜充血、羞明、アレルギー性結膜炎、結膜炎、白内障、眼脂、後囊部混濁、網膜症、飛蚊症、眼圧上昇	流涙増加
耳		耳不快感、耳管閉塞、耳鳴、聴力低下	回転性めまい
心臓		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、心房頻脈、脚ブロック、心肥大、心筋症、左房拡張、心電図ST部分下降	心機能障害、狭心症、心膜炎、心室性不整脈、心室性頻脈、心筋炎、急性冠動脈症候群、肺性心、心房細動、心房粗動、心電図異常T波
血管	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、血腫	血栓性静脈炎、網状皮斑、血栓症/塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症）
呼吸器	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、胸膜炎、鼻痛	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
消化器	下痢、悪心	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、便秘、嘔吐、口内炎、びらん性胃炎、歯痛、裂肛、齦炎、腸炎、腸憩室、消化不良、胃潰瘍、歯肉痛、裂孔ヘルニア、単径ヘルニア、歯周炎、肛門周囲痛、逆流性食道炎、唾液腺痛、胃異形成、痔出血、口の錯感覚、腹壁障害、口腔粘膜びらん、腹部不快感、食道炎、歯根嚢胞	粘膜炎、大腸炎、嚥下障害、上部消化管潰瘍、痔炎、タンパク漏出性胃腸症

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
肝臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, LDH上昇	胆嚢炎, ビリルビン上昇, Al-P上昇, $\gamma$ -GTP上昇, 脂肪肝	胆汁うっ滞, 肝炎
皮膚	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, 皮膚色素脱失, 皮膚腫脹, 皮膚炎, 皮脂欠乏性湿疹, 結節性紅斑, 毛髪変色, 脂漏性皮膚炎, 皮膚潰瘍, 皮下結節, 手掌・足底発赤知覚不全症候群	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	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, 滑液囊腫, 腱痛, CK(CPK)減少, 筋痙攣, 頸部痛, 筋骨格痛, 変形性脊椎炎, 滑膜炎, 顎関節症候群, 腱鞘炎, 椎間板突出, 骨痛	筋肉の炎症, 横紋筋融解, 腱炎, 投与中止に伴う筋骨格系疼痛
腎臓		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, 血中クレアチニン減少	
生殖器		乳房痛, 女性化乳房, 月経困難症, 不正子宮出血, 性器潰瘍形成, 不規則月経, 陰分泌物	
全身	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, 口渴, 異常感, 末梢冷感, 限局性浮腫, インフルエンザ様疾患	無力症, 温度変化不耐症
その他	体重増加	腫瘍熱, 体重減少, 尿沈渣異常, 潜血, 血中アミラーゼ増加, 尿中ウロビリノ陽性, 尿中ブドウ糖陽性, 血中トリグリセリド増加, 血中葉酸減少, ビタミンB12減少	挫傷

注2)：海外で認められている副作用又は自発報告からの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、臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で胸水、呼吸困難、疲労、食欲障害、咳嗽、下部消化管出血、心嚢液貯留、体重減少、浮動性めまい、腹部膨満、及びうつ血性心不全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。[外国において、妊娠中に本剤を服用した患者で、児の奇形及び胎児水腫等の胎児毒性が報告されている。また、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。]
- (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)。

## 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280mg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、患者の状態を十分に観察し、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、かまわ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鉍質沈着の出現頻度及び程度の上昇がみられた。
- (2) ラットを用いた2年間がん原性試験において、臨床曝露量と同等あるいはそれ以下の用量で、子宮の乳頭腫及び扁平上皮癌、前立腺の腺腫及び腺癌の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ<sup>1)~4)</sup>

慢性期慢性骨髄性白血病の日本人患者にダサチニブ50mg、70mg又は90mgを1日2回(承認外用法用量)反復経口投与後、ダサチニブは速やかに吸収され、血漿中濃度は投与後1時間付近で最高血漿中濃度( $C_{max}$ )に到達した。 $C_{max}$ 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。 $C_{max}$ 及び投与間隔当たりの血漿中濃度時間曲線下面積( $AUC_{0-12h}$ )は投与量に依存して増加した。



表1 慢性期慢性骨髄性白血病の日本人患者にダサチニブ50mg, 70mg又は90mg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	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> <sup>a</sup> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (h)	T <sub>max</sub> <sup>c</sup> (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	7	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)

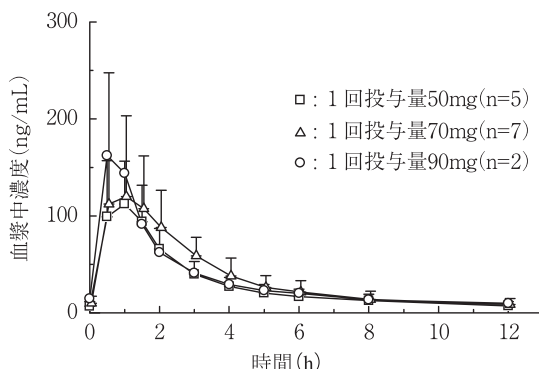


図1 慢性期慢性骨髄性白血病の日本人患者にダサチニブ50mg, 70mg又は90mgを1日2回反復経口投与した時の定常状態(28日目)における平均血漿中濃度(平均値+標準偏差)

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患者1216例を対象とした母集団薬物動態解析の結果, 全症例における平均全身クリアランス値は283L/hであった。このうち, 初発の慢性期慢性骨髄性白血病の日本人患者26例に対する100mg 1日1回経口投与時の定常状態におけるC<sub>max</sub>, AUC<sub>0-24h</sub>及びトラフ濃度(C<sub>min</sub>)の推定値は, それぞれ91.0ng/mL, 456ng・h/mL及び2.21ng/mLであった。

表2 初発の慢性期慢性骨髄性白血病の日本人患者に100mgを1日1回経口投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ推定値

例数	平均値(変動係数%)		
	C <sub>min</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)
26	2.21 (46%)	91.0 (64%)	456 (49%)

母集団薬物動態解析により推定された個別値から算出

固形癌の日本人患者にダサチニブ100mg, 150mg\*又は200mg\*を1日1回反復経口投与後, ダサチニブは速やかに吸収され, 血漿中濃度は投与後0.5~3.3時間で最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)に到達した(\*:承認外用法用量)。

表3 固形癌の日本人患者にダサチニブ100mg, 150mg又は200mgを1日1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	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	AUC <sup>a</sup> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (h)	T <sub>max</sub> <sup>c</sup> (h)
100	1	9	139.83 (54)	537.98 (33)	4.77 (0.61)	1.0 (0.5, 4.0)
	14	5	137.03 (55)	499.69 (36)	5.75 (1.67)	1.0 (0.5, 3.0)
150	1	3	127.10 (83)	544.36 (54)	4.68 (0.84)	1.0 (1.0, 1.0)
	14	4	166.43 (109)	694.90 (77)	5.04 (1.19)	1.0 (1.0, 1.0)
200	1	4	124.48 (69)	595.62 (56)	7.62 (4.11)	1.3 (0.5, 3.0)
	14	2	102.61 (127)	716.27 (114)	7.95 (5.62)	2.3 (1.5, 3.0)

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)  
AUC: 投与1日目はAUC(INF)及び投与14日目はAUC(TAU)を示す。

#### (海外データ)

健康成人229例の単回投与時及び白血病患者137例の1日1回又は2回投与時の血漿中濃度は, ダサチニブを経口投与後, 0.5~6時間(T<sub>max</sub>)でC<sub>max</sub>に到達した。白血病患者に15~240mg/日投与時のAUCは投与量比例的に増加し, t<sub>1/2</sub>は投与量によらずおおむね3~5時間であった。

#### 食事の影響(海外データ)<sup>5)</sup>

健康成人54例を対象に薬物動態に及ぼす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100mgを単回経口投与した時のAUCの平均値は, 14%増加した。

#### 2. 分布<sup>6)</sup>

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, 100~500ng/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<sup>4),7)</sup>

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)<sup>8)</sup>

主要な消失経路は糞便中への排泄である。[<sup>14</sup>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. 初発の慢性期慢性骨髄性白血病

初発の慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象として, 日本を含む国際共同臨床第Ⅲ相試験を実施した。

表4 初発の慢性期慢性骨髄性白血病に対する効果(国際共同臨床試験)<sup>9)</sup>

	ダサチニブ	イマチニブ
例数(例)	259	260
投与量	100mg 1日1回	400mg 1日1回
確定した細胞遺伝学的完全寛解 <sup>12)</sup> (12ヵ月間以内)	76.8% (199/259)	66.2% (172/260)
細胞遺伝学的完全寛解 <sup>12)</sup> (12ヵ月間以内)	85.3% (221/259)	73.5% (191/260)
分子遺伝学的Major寛解 <sup>13)</sup>	52.1% (135/259)	33.8% (88/260)

例数: 日本人 ダサチニブ26例, イマチニブ23例を含む。  
投与期間: ダサチニブ14.0ヵ月, イマチニブ14.3ヵ月(中央値)



2. イマチニブ抵抗性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

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、国内外で臨床試験を実施した。

表5 国内臨床試験におけるイマチニブ抵抗性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に対する効果<sup>10),11)</sup>

	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
	慢性期	移行期・急性期	
例数(例)	11	11	13
投与量	100mg 1日1回	70mg 1日2回	70mg 1日2回
血液学的完全寛解 <sup>注1)</sup>	90.9% (10/11)	54.5% (6/11)	15.4% (2/13)
血液学的Major寛解 <sup>注1)</sup>	—	72.7% (8/11)	46.2% (6/13)
細胞遺伝学的完全寛解 <sup>注2)</sup>	36.4% (4/11)	18.2% (2/11)	46.2% (6/13)
細胞遺伝学的Major寛解 <sup>注2)</sup>	54.5% (6/11)	27.3% (3/11)	53.8% (7/13)

投与期間：慢性骨髄性白血病 慢性期20.7ヵ月，移行期・急性期8.7ヵ月，フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病2.7ヵ月(中央値)

表6 海外臨床試験におけるイマチニブ抵抗性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に対する効果<sup>12)～15)</sup>

	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
	慢性期	移行期	骨髄芽球性急性期	リンパ芽球性急性期	
例数(例)	167	174	109	48	46
投与量	100mg 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 <sup>注1)</sup>	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 <sup>注1)</sup>	—	64.4% (112/174)	33.0% (36/109)	35.4% (17/48)	41.3% (19/46)
細胞遺伝学的完全寛解 <sup>注2)</sup>	41.3% (69/167)	33.3% (58/174)	26.6% (29/109)	45.8% (22/48)	54.3% (25/46)
細胞遺伝学的Major寛解 <sup>注2)</sup>	58.7% (98/167)	40.2% (70/174)	33.9% (37/109)	52.1% (25/48)	56.5% (26/46)

投与期間：慢性骨髄性白血病 慢性期8.3ヵ月，移行期13.5ヵ月，骨髄芽球性急性期3.5ヵ月，リンパ芽球性急性期2.9ヵ月，フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病3.0ヵ月(中央値)

〔評価項目の判定基準〕

- 注1 血液学的効果の判定基準(いずれも4週間以上持続した場合)
- 血液学的完全寛解：
- 慢性期慢性骨髄性白血病
- 白血球数が施設基準値上限以下，血小板数が450,000/mm<sup>3</sup>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
- 白血球数が基準値上限以下，好中球数が1,000/mm<sup>3</sup>以上，血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上，末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない，骨髓中の芽球が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：
- 血液学的完全寛解と異なるのは，好中球数が500/mm<sup>3</sup>以上1,000/mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が，20,000/mm<sup>3</sup>以上100,000/mm<sup>3</sup>未満
- 注2 細胞遺伝学的効果の判定基準
- 確定した細胞遺伝学的完全寛解：
- 4週間以上持続した細胞遺伝学的完全寛解
- 細胞遺伝学的完全寛解：
- 骨髓中のフィラデルフィア染色体陽性分裂中期細胞観察(20以上の細胞分析)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：
- 骨髓中フィラデルフィア染色体陽性分裂中期細胞観察(20以上の細胞分析)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
- 注3 分子遺伝学的効果の判定基準
- 分子遺伝学的Major寛解：
- 末梢血のリアルタイム定量的PCR(RQ-PCR)検査によってBCR-ABL転写産物が標準化ベースラインから3-logの減少(0.1%以下)

【薬効薬理】

1. 作用機序<sup>16)</sup>

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<sub>50</sub>=0.2～28nM)。

2. 抗腫瘍作用

*In vitro*試験<sup>16),17)</sup>：

- (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<sub>50</sub>≤1nM)。
- (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<sup>18)</sup>：

ダサチニブ(5～50mg/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，治療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】

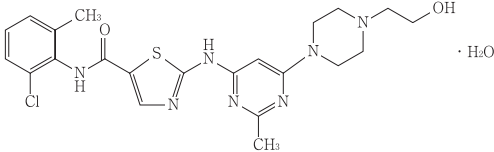
一般名：ダサチニブ水和物(Dasatinib Hydrate)

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<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S・H<sub>2</sub>O

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。

【包装】

スプリセル錠20mg：30錠(PTP)

スプリセル錠50mg：30錠(PTP)

【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：母集団薬物動態解析 [SP201101]
- 3) 社内資料：固形癌の日本人患者における反復経口投与試験 [SP201102]
- 4) 社内資料：外国人における単回経口投与試験 [SP200902]
- 5) 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]
- 6) 社内資料：分布 [SP200904]
- 7) 社内資料：代謝(動物間の比較) [SP200905]
- 8) 社内資料：排泄 [SP200906]
- 9) 社内資料：初発の慢性期慢性骨髄性白血病患者における国際共同臨床第Ⅲ相試験 [SP201103]
- 10) 社内資料：Philadelphia染色体陽性又はBCR-ABL陽性の慢性期慢性骨髄性白血病患者における国内臨床第Ⅱ相試験－1回100mg(1日1回)又は1回50mg(1日2回)投与法 [SP201104]

- 11) 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Ⅱ相試験－継続投与試験－ [SP201105]
- 12) 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臨床第Ⅲ相無作為化試験 [SP200909]
- 13) 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 [SP200910]
- 14) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容の骨髄芽球性急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 [SP200911]
- 15) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容のリンパ芽球性急性期慢性骨髄性白血病又は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 [SP200912]
- 16) 社内資料：細胞アッセイ [SP200913]
- 17) N. J. Donato, et al. : Blood, 101 (2), 690 (2003)
- 18) 社内資料：CMLモデルにおける抗腫瘍活性 (*In vivo*) [SP200914]

※※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 スクイブ株式会社 メディカル情報グループ  
(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1  
(TEL) 0120-093-507

®：登録商標



\* 2020年10月改訂（第1版、再審査結果）

貯法：室温保存

有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品  
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

抗悪性腫瘍剤  
(チロシンキナーゼインヒビター)  
イマチニブメシル酸塩錠

グリベック®錠 100mg

Glivec® Tablets 100mg

日本標準商品分類番号

874291

承認番号

21700AMY00089000

販売開始

2005年7月

NOVARTIS

## 1. 警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法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、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）




- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
- 2.3 ロミタピドを投与中の患者 [10.1参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	グリベック錠100mg
有効成分	1錠中イマチニブメシル酸塩119.5mg（イマチニブとして100mg）
添加剤	無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ヒプロメロース、三二酸化鉄、マクロゴール、タルク

### 3.2 製剤の性状

販売名	グリベック錠100mg		
性状	くすんだ黄赤色～濃い黄赤色の片面割線入りのフィルムコート錠		
外形			
識別コード	NVR SA		
大きさ（約）	直径：9.2mm	厚さ：3.1mm	質量：0.1965g

## 4. 効能又は効果

- 慢性骨髄性白血病
- KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍
- フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
- FIP1L1-PDGFRα陽性の下記疾患  
好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病

## 5. 効能又は効果に関連する注意

### 〈慢性骨髄性白血病〉

- 5.1 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用する。

### 〈KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍〉

- 5.2 免疫組織学的検査によりKIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍と診断された患者に使用する。なお、KIT（CD117）陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

### 〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

- 5.3 染色体検査又は遺伝子検査によりフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用する。

### 〈FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

- 5.4 染色体検査又は遺伝子検査によりFIP1L1-PDGFRα陽性であることが確認された患者に使用する。

## 6. 用法及び用量

### 〈慢性骨髄性白血病〉

慢性期：通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。  
移行期又は急性期：通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg（400mgを1日2回）まで増量できる。

### 〈KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。

### 〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。

### 〈FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回100mgを食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回400mgまで増量できる。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈効能共通〉

- 7.1 消化管刺激作用を最低限に抑えるため、本剤は食後に多めの水で服用すること。

### 7.2 肝機能検査と用量調節

肝機能検査値（ビリルビン、AST、ALT）の上昇が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。[8.2、9.3、11.1.5参照]

	ビリルビン値/AST、ALT値	投与量調節
慢性骨髄性白血病（CML）、消化管間質腫瘍（GIST）、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）、好酸球増多症候群（HES）又は慢性好酸球性白血病（CEL）	ビリルビン値>施設正常値上限の3倍 又は AST、ALT値>施設正常値上限の5倍	1.ビリルビン値が1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2.本剤を減量して治療を再開する。

### 7.3 血液検査と用量調節

好中球減少、血小板減少が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。[8.4、11.1.1参照]

	好中球数/血小板数	投与量調節
HES又はCEL（初回用量100mg/日）	好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>	1.好中球数1,500/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 2.休薬前（重度の副作用の発現前）と同用量で治療を再開する。



	好中球数/血小板数	投与量調節
慢性期CML、GIST（初回用量400mg/日）、HES又はCEL（用量400mg/日）	好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>	1.好中球数1,500/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 2.400mg/日で治療を再開する。 3.再び好中球数が1,000/mm <sup>3</sup> を下回るか、又は血小板数が50,000/mm <sup>3</sup> を下回った場合は、1へ戻り、300mg/日で治療を再開する。
移行期CML、急性期CML又はPh+ALL（初回用量600mg/日）	注1) 好中球数<500/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<10,000/mm <sup>3</sup>	1.血球減少が白血病に関連しているか否かを確認（骨髓穿刺）する。 2.白血病に関連しない場合は400mg/日に減量する。 3.血球減少が2週間続く場合は更に300mg/日に減量する。 4.白血病に関連しない血球減少が4週間続く場合は好中球数が1,000/mm <sup>3</sup> 以上、及び血小板数が20,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬し、その後300mg/日で治療を再開する。
注1) 原則として、少なくとも1ヵ月治療を継続後（患者の全身状態に十分注意すること）		

#### 〈慢性骨髄性白血病〉

- 7.4 重篤な有害事象がなく、白血病に関連がない重篤な好中球減少や血小板減少が認められず、下記に該当する場合は、「6.用法及び用量」に従って本剤を増量することができる。
- ・病状が進行した場合（この場合はいつでも）
  - ・本剤を少なくとも3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
  - ・これまで認められていた血液学的効果がみられなくなった場合

#### \*8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

- 8.1 重篤な体液貯留があらわれることがあるので、体重を定期的に測定するなど観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]
- 8.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前と投与後は1ヵ月毎、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査（ビリルビン、AST、ALT及びALP等）を行うこと。[7.2、9.3、11.1.5参照]
- 8.3 Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.7参照]
- 8.4 骨髄抑制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）を行うこと。血液検査は投与開始前と投与後の1ヵ月間は毎週、2ヵ月目は隔週、また、その後は2～3ヵ月毎に行うこと。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慢性骨髄性白血病や急性期慢性骨髄性白血病の患者での頻度が高い。[7.3、11.1.1参照]
- 8.5 脳出血、硬膜下出血、消化管出血、胃前庭部毛細血管拡張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するなど観察を十分に行うこと。[11.1.2、11.1.3参照]
- 8.6 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、観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]
- 8.7 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN等）を実施すること。[11.1.8参照]
- 8.8 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.17参照]

- 8.9 めまい、眠気、霧視等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

#### 〈慢性骨髄性白血病、KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍、FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

- 8.10 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与における安全性は確立されていない。
- 〈KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍〉
- 8.11 腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし腫瘍出血、消化管穿孔等があらわれることがあるので、定期的に血液検査等を実施し、初期症状としての下血、吐血、貧血、腹痛、腹部膨満感等の観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]
- 〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉
- 8.12 本剤と高用量抗悪性腫瘍剤の併用によりトランスアミナーゼ上昇及び高ビリルビン血症を示す一過性の肝毒性があらわれることがあり、また急性肝不全の報告もあることから、肝機能障害を起こすおそれのある抗悪性腫瘍剤と併用する場合は観察を十分に行うこと。
- 〈FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉
- 8.13 関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イマチニブメシル酸塩（FIP1L1-PDGFRα融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病及び特発性好酸球増多症候群）」等）を熟読すること。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。また、心合併症を有する好酸球増多症候群患者において、心原性ショック及び左室機能不全が発現したことが報告されている。

##### 9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、11.1.7参照]

##### 9.3 肝機能障害患者

代謝機能が低下しているため、本剤の体内濃度が上昇する可能性がある。また、肝障害が悪化するおそれがある。[7.2、8.2、11.1.5参照]

##### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与終了後一定期間は避妊するよう指導すること。[9.5参照]

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。外国においてヒトでの流産や奇形を有する児の出産が報告されている。また動物実験（妊娠ラット）では、ヒトでの最高臨床用量800mg/日にほぼ相当する（体表面積換算）100mg/kg/日を妊娠6～15日に投与することにより、着床後死亡率の増加及び胎児体重の低下等の初期胚発生への影響がみられ、更に外脳、脳瘤及び頭蓋骨欠損等が発現し催奇形性が認められたことが報告されている。[2.2、9.4参照]

##### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでイマチニブ及びその活性代謝物が乳汁中に移行するとの報告がある。

##### 9.7 小児等

小児等を対象にした臨床試験は実施していない。小児に投与した場合、成長遅延が報告されている。

##### 9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。外国臨床試験では、軽度、中等度の表在性浮腫の発現頻度は65歳以上の高齢者で若年者より高いとの成績が

報告されている。

## 10. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP3A4）で代謝される。一方、本剤はCYP3A4/5、CYP2D6及びCYP2C9の競合的阻害剤であることが*in vitro*試験で示されている。

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロミタピド (ジャクスタピッド) [2.3参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。 <sup>注1)</sup>	本剤のCYP3A4阻害作用により、ロミタピドの代謝が阻害されると考えられる。

注1) ロミタピドの添付文書参照

### 10.2 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
レ-アスパラギナーゼ	本剤との併用により肝障害の発現率が上昇したとの報告がある。	機序は不明であるが、共に肝障害の副作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とアゾール系抗真菌剤（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26%及び40%増加した。	これらの薬剤はCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
フェニトイン デキサメタゾン 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。フェニトインを長期投与中の患者に本剤を投与した場合、フェニトインを服用していない患者と比べ本剤のAUCは約5分の1であった。リファンピシン投与中に本剤を併用投与した場合、単独投与時に比べ、本剤のCmax、AUCがそれぞれ54%及び74%低下した。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。
シンバスタチン シクロスポリン ビモジド トリアゾラム ジヒドロピリジン系 カルシウム拮抗剤	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。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は平均でそれぞれ2及び3倍の増加を示した。また、この相互作用には大きな個体差がみられ、Cmax及びAUCにおける比（併用/単独）の個別値はそれぞれ0.54～17.6及び0.75～15.7（最小値～最大値）の範囲であった。	本剤のCYP3A4阻害作用によりCYP3A4基質薬物の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
ニロチニブ	本剤及びニロチニブの血中濃度が上昇することがある。本剤とニロチニブの併用により、本剤のAUCは18～39%、ニロチニブのAUCは18～40%上昇したとの報告がある。	ニロチニブがCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害してニロチニブの血中濃度を上昇させる可能性もある。
ワルファリン	本剤との併用によりプロトロンビン比が顕著に上昇したとの報告がある。抗凝固剤の投与が必要とされる場合は、ヘパリンの投与が望ましい。	本剤のCYP2C9阻害作用によりワルファリンの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
アセトアミノフェン	本剤と高用量のアセトアミノフェン（3～3.5g/日）との併用により重篤な肝障害が発現したとの報告がある。	機序は不明であるが、両薬剤による肝毒性が増強される可能性がある。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤服用中は飲食を避けること。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 骨髓抑制

汎血球減少（1%未満）、白血球減少（35%未満）、好中球減少（25%未満）、血小板減少、貧血（各30%未満）があらわれることがある。[7.3、8.4参照]

#### 11.1.2 出血（脳出血、硬膜下出血）（いずれも頻度不明）

[8.5参照]

#### 11.1.3 消化管出血（1%未満）、胃前庭部毛細血管拡張症（Gastric antral vascular ectasia：GAVE）（頻度不明）

胃前庭部毛細血管拡張症による消化管出血では、明らかな下血や吐血等を認めずに、貧血が進行する場合もあるため留意すること。[8.5参照]

#### 11.1.4 消化管穿孔、腫瘍出血（各1%未満）

特に、消化管間質腫瘍の患者では、腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし腫瘍出血、消化管穿孔、腹膜炎等があらわれることがある。下血、吐血、貧血、腹痛、腹部膨満感、嘔気、嘔吐等の初期症状に注意するなど観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、直ちに腹部CT検査等を実施して出血部位、穿孔所見の有無の確認を行うこと。[8.11参照]

#### 11.1.5 肝機能障害（10%未満）、黄疸（1%未満）、肝不全（頻度不明）

AST、ALT、ALP、ビリルビン上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。[7.2、8.2、9.3参照]

#### 11.1.6 重篤な体液貯留（胸水、腹水：各5%未満、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全：各1%未満、心タンポナーデ：頻度不明）

急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。[8.1参照]

#### 11.1.7 感染症

肺炎（5%未満）、敗血症（1%未満）等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、8.6、9.1.2参照]

#### 11.1.8 重篤な腎障害（5%未満）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.7参照]

#### 11.1.9 間質性肺炎（5%未満）、肺線維症（頻度不明）

#### 11.1.10 重篤な皮膚症状

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）、多形紅斑、剥脱性皮膚炎（各1%未満）等の重篤な皮膚症状があらわれることがある。

#### 11.1.11 ショック、アナフィラキシー（1%未満）

#### 11.1.12 心膜炎（頻度不明）

胸痛等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.13 脳浮腫、頭蓋内圧上昇（いずれも頻度不明）

#### 11.1.14 麻痺性イレウス（頻度不明）

嘔気、嘔吐、腹痛、便秘等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.15 血栓症、塞栓症（いずれも頻度不明）

深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがある。息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.16 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

#### 11.1.17 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生食塩液、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。



[8.8参照]

### 11.1.18 肺高血圧症（頻度不明）

呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

注）発現頻度は使用成績調査を含む

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹	紅斑、脱毛、湿疹、そう痒	角化症、頭部皮膚痛、疣贅、口唇炎、口管浮腫、好中球浸潤・有痛性紅斑・の障害、色素沈着障害、皮膚乾燥、紫斑、皮膚色素脱失、光線過敏性反応	挫創、乾癬悪化、水疱性皮膚疹、血管浮腫、好中球浸潤・有痛性紅斑・の障害、皮膚障害（Sweet病）、苔癬様角化症、扁平苔癬、点状出血、斑状出血、手足症候群、偽性ポルフィリン症
精神神経系	—	頭痛	感覚減退、錯感覚、めまい、回転性めまい、末梢神経障害、うつ病、不安、片頭痛、記憶障害、不眠、頭重感、傾眠	リビドー減退、錯乱、痙攣発作、失神
眼	—	流涙増加	眼のそう痒感、結膜炎、結膜下出血、霧視、眼充血	網膜出血、眼刺激、乾燥、黄斑浮腫、緑内障、硝子体出血
筋・骨格系	筋痙攣	関節痛、筋肉痛	骨痛、関節筋のこわばり、筋痙攣、腰痛、関節腫脹、筋力低下	坐骨神経痛、関節炎、投与中止に伴う筋骨格系疼痛
消化器	嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振	心窩部痛、腹部膨満、腹部不快感、腹痛、鼓腸放屁、味覚異常、口内炎	口渇、脾炎、消化管潰瘍、口腔アフタ、歯周炎、胃炎、血便、便秘、消化不良、胸やけ	逆流性食道炎、大腸炎、おくび、胃腸炎、食欲亢進、憩室炎、嚥下障害
肝臓	LDH、AST、ALT、ALP上昇	総ビリルビン上昇	—	LDH低下
呼吸器	—	—	咳嗽、急性上気道炎、鼻・咽頭炎、呼吸困難、咽喉頭痛、鼻出血	—
血液	リンパ球減少症、好酸球増多症	白血球増多	血小板増多	—
血管障害	—	—	血腫、舌血腫、潮紅、血圧上昇、血圧低下	末梢冷感
腎臓	—	BUN上昇、血清クレアチニン上昇	尿潜血、尿蛋白	腎臓痛、頻尿、尿沈渣異常、尿ウロビリノーゲン増加

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
浮腫	表在性浮腫（眼窩周囲浮腫、顔面浮腫、眼瞼浮腫等）、下肢浮腫	全身浮腫	男性性器浮腫	—
生殖器	—	—	女性化乳房、月経過多	乳房腫大、乳房痛、性的不能
臨床検査	血清カリウム低下、血清リン低下、血清アルブミン低下	血清カリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カルシウム低下、尿酸値上昇又は低下、血糖値上昇、CK上昇	フィブリノーゲン減少、CRP上昇、プロトロンビン時間の延長、血糖値低下、血清総蛋白低下、血中アミラーゼ上昇	ACTH上昇、TSH上昇、血清リン上昇、血清総蛋白上昇、プロトロンビン時間の短縮、APTTの延長、フィブリノーゲン増加、FDP上昇、低マグネシウム血症
その他	けん怠感	発熱、疲労感、体重増加	発汗、体重減少、脱水、耳鳴、疼痛、脱力（感）、難聴、胸痛、動悸	頻脈、痛風、悪寒、寝汗

注）発現頻度は使用成績調査を含む

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 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に指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤との関連性は明確ではないが、海外からの報告で本剤投与中に骨壊死が発現したとの報告がある。

15.1.2 海外からの報告で、レボチロキシシン補充療法を受けている甲状腺摘出患者において、本剤投与中に甲状腺機能低下症があらわれたとの報告がある。

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 過量投与に関して、ラットを用いた2週間反復経口投与試験では、臨床用量800mgの約2.5倍（体表面積換算）に相当する1,200mg/m<sup>2</sup>/日（200mg/kg/日）の14日間投与により、死亡は認められていない。約7.5倍の用量である3,600mg/m<sup>2</sup>/日（600mg/kg/日）では、投与7～10日に一般状態の悪化及び死亡が認められ、病理組織学的検査において広範な組織に変性病変が観察されている。

15.2.2 ラットを用いた2週間反復経口投与試験の200mg/kg/日以上群及びイヌを用いた2週間反復経口投与試験の30mg/kg/日以上群で、胸腺・リンパ節等のリンパ系組織において萎縮、リンパ球崩壊もしくはリンパ球枯渇がみられ、サルを用いた39週間反復経口投与試験の15mg/kg/日以上群でマラリア感染の悪化が認められたとの報告がある。

15.2.3 イヌを用いた13週間反復経口投与試験の30mg/kg/日以上群で精子形成の低下がみられ、ラットを用いた受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験では、交配前70日間の投与により60mg/kg/日群において、精巣重量、精巣上体重量及び運動精子率の低下が認められたとの報告がある。

15.2.4 ラットを用いた2年間のがん原性試験で、腎臓の腺腫/腺癌・尿路（腎盂、膀胱及び尿道）の乳頭腫・小腸の腺癌・上皮小体の腺腫・副腎の良性及び悪性の髄質腫瘍・前胃の乳頭腫/扁平上皮癌・陰核腺の乳頭腫・包皮腺の扁平上皮癌（60mg/kg/日投与）、包



皮腺の乳頭腫（30及び60mg/kg/日投与）の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。また、非腫瘍性病変として、心臓の肥大及び拡張の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

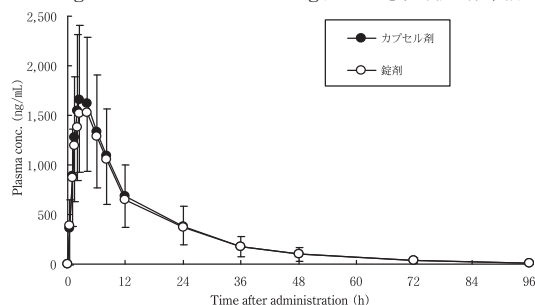
#### 16.1.1 単回投与

外国健康成人にイマチニブとして400mgをカプセル剤（100mgカプセル×4）又は錠剤（100mg錠×4）として単回経口投与した結果、両製剤の生物学的同等性が確認された<sup>1)</sup>。

外国健康成人にイマチニブとして400mgをカプセル剤又は錠剤（各製剤100mg×4）として単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (h)	AUC <sub>0-96</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	T <sub>1/2</sub> (h)
カプセル剤 400mg <sup>*</sup> (30例)	1.75±0.70	2.98±1.09	27.4±12.9	15.8±2.9
錠剤400mg <sup>**</sup> (30例)	1.64±0.60	3.10±1.04	26.4±11.7	15.9±3.1

※：100mgカプセル×4、※※：100mg錠×4 [平均値±標準偏差]



外国健康成人にイマチニブとして400mgをカプセル剤（100mgカプセル×4）又は錠剤（100mg錠×4）として単回経口投与したときの血漿中イマチニブ濃度推移

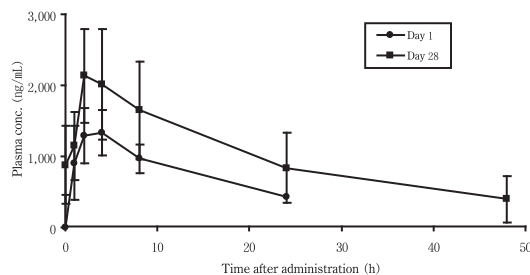
#### 16.1.2 反復投与

(1) カプセル剤200、400及び600mgを日本人の慢性骨髄性白血病患者（慢性期）に1日1回28日間反復経口投与したとき、投与7日目には定常状態に達し、Cmax及びAUC<sub>0-24</sub>は初回投与の1.1～2.7倍となった。投与1日目及び28日目（定常状態）のいずれにおいてもCmax及びAUC<sub>0-24</sub>は投与量に比例し、体内動態は線形であった<sup>2)</sup>。

日本人の慢性骨髄性白血病患者（慢性期）に1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	投与日	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (h)	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	T <sub>1/2</sub> (h)
200mg (3例)	1日目	0.735±0.149	3.33±1.15	7.78±1.53	10.5±0.4
	28日目	1.12±0.16	3.33±1.15	16.7±0.6	17.0±2.1
400mg (3例)	1日目	1.41±0.41	2.67±1.15	19.4±7.1	12.4±1.9
	28日目	2.14±0.67	2.67±1.15	33.2±14.9	18.0±4.9
600mg <sup>*</sup> (6例)	1日目	2.05±0.65	5.33±2.07	31.1±11.1	14.3±3.1
	28日目	3.94±2.52	3.88±0.26	66.1±40.8	18.2±3.4

※：定常状態データは5例 [平均値±標準偏差]



カプセル剤400mgを日本人の慢性期慢性骨髄性白血病患者3例に1日1回、28日間にわたり反復経口投与した時の血漿中イマチニブ濃度推移

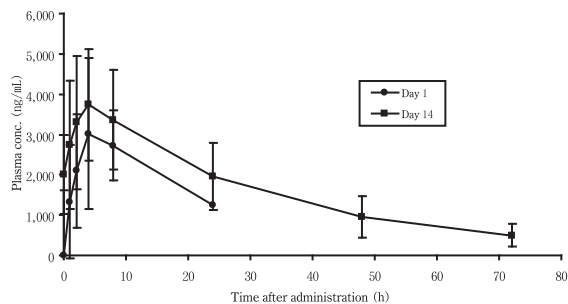
またカプセル剤400、600及び800mgを日本人の慢性骨髄性白血病患者（移行期・急性期）に14日間反復経口投与（400、600mgは1日1回投与、800mgは400mgを1日2回投与）した場合、Cmax及びAUCは初回投与に比べ反復投与後で0.8～2.9倍であった。

日本人の慢性骨髄性白血病患者（移行期・急性期）に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（400及び600mgは1日1回投与、800mgは400mgを1日2回投与）

投与量	投与日	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (h)	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	T <sub>1/2</sub> (h)
400mg (6例)	1日目	2.39±1.12	5.33±2.07	35.4±21.5	12.8±2.5
	14日目 <sup>*</sup>	3.73±0.55	3.21±1.12	61.3±15.5	19.7±5.8
600mg (9例)	1日目	3.24±1.62	5.03±2.45	49.1±31.1	13.4±2.5
	14日目	3.83±1.38	3.75±1.87	68.0±26.7	23.0±5.1
800mg (400mg×2) (4例)	1日目	3.15±1.11	5.00±2.00	[26.0±6.4]	7.40±1.45
	14日目	4.73±0.80	2.49±1.91	[47.3±8.1]	18.6±2.4

※：n=5 [平均値±標準偏差]

[ ] のデータはAUC<sub>0-12</sub>



カプセル剤600mgを日本人の移行期・急性期慢性骨髄性白血病患者9例に1日1回、14日間にわたり反復経口投与した時の血漿中イマチニブ濃度推移

(2) 外国人の慢性骨髄性白血病患者にカプセル剤25～1,000mgを1日1回あるいは1日2回に分けて反復経口投与したとき、血中イマチニブ濃度は投与7日目には定常状態に達し、初回投与及び定常状態でのAUCはいずれも投与量に比例し、体内動態は線形であった。

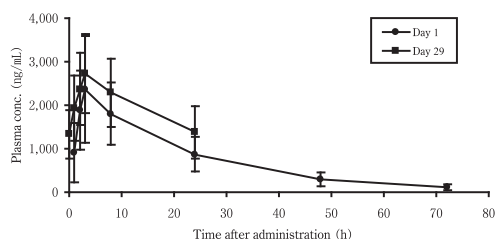
200、400及び600mgの1日1回反復経口投与において、薬物動態パラメータ値は日本人での成績と同等であった（慢性骨髄性白血病に対する承認最大用量は慢性期で1日600mg、移行期又は急性期で1日800mgである<sup>3)</sup>）。

(3) カプセル剤400mgを日本人の切除不能又は転移性のKIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍患者に1日1回29日間反復経口投与した（初回投与後2日目及び3日目は休薬）。Cmax及びAUC<sub>0-24</sub>は初回投与に比べ反復投与後で0.7～2.6倍であった<sup>4)</sup>。

日本人の消化管間質腫瘍患者に1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（初回投与後2日目及び3日目は休薬、Day29は8例）

投与量	投与日	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (h)	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	T <sub>1/2</sub> (h)
400mg (9例)	1日目	2.51±1.00	3.23±1.91	34.7±13.6	15.5±1.9
	29日目 <sup>*</sup>	2.86±0.87	3.24±2.05	47.6±17.0	20.0±4.9

※：n=8 [平均値±標準偏差]



カプセル剤400mgを日本人の消化管間質腫瘍患者9例に1日1回、29日間にわたり反復経口投与した時の血漿中イマチニブ濃度推移

## 16.2 吸収

### 16.2.1 単回投与

カプセル剤400mgを健康成人に単回経口投与したときの生物学的利用率は、空腹時投与で98.3%であった<sup>5)</sup>。

### 16.2.2 反復投与

外国人の慢性骨髄性白血病患者に400mgを1日1回反復経口投与し、定常状態において高脂肪食と同時に服用した場合、空腹時服用と比較してCmax及びAUC<sub>0-24</sub>は減少したが、それぞれ11%及び7%の低下であり、臨床的に問題にならないと考えられた<sup>6)</sup>。

## 16.3 分布

イマチニブのヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro*試験で約95%であり、主にアルブミン及び $\alpha_1$ -酸性糖蛋白と結合し、リポ蛋白への結合はほとんどみられなかった<sup>7,8)</sup>。

## 16.4 代謝

日本人の慢性骨髄性白血病患者にカプセル剤200、400及び600mgを1日1回反復経口投与したとき、主代謝物であるN-脱メチル体のAUC<sub>0-24</sub>値は未変化体の15～23%であった<sup>2)</sup>。

## 16.5 排泄

### 16.5.1 単回投与

外国人健康成人に<sup>14</sup>C-標識イマチニブ（200mg）を単回経口投与したとき、投与した放射能の80%が7日以内に排泄され、67%が糞中、13%が尿中に認められた。このうち未変化体は投与量の25%（20%は糞、5%は尿）であった<sup>9)</sup>。

### 16.5.2 反復投与

日本人の慢性骨髄性白血病患者にカプセル剤200、400及び600mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態における未変化体の尿中排泄率（投与後24時間）は4.3～7.9%であった<sup>2)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈慢性骨髄性白血病〉

#### 17.1.1 外国第Ⅱ相試験（慢性期慢性骨髄性白血病）

インターフェロンアルファ（以下、IFN）不応及び不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者532例に400mg/日より投与を開始し、600mg/日まで増量を可能とする非盲検試験が実施され、血液学的完全寛解（CHR）が94.5%（503/532）に認められた。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は64.5%（343/532）に認められ、そのうち完全寛解（Complete CyR）は48.3%（257/532）であった。投与期間の中央値は、883.5日（範囲：16～959日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない<sup>10)</sup>。

細胞遺伝学的効果Major Cytogenetic Response（Major CyR）：骨髄中のPhiladelphia染色体（Ph）が0%となる完全寛解Complete Cytogenetic Response（Complete CyR）と骨髄中のPhiladelphia染色体が1～35%以下に減少するPartial Cytogenetic Response（Partial CyR）を含む。臨床検査値異常を除く副作用発現率は94.4%（502/532例）であった。主な副作用は、悪心51.3%（273/532例）、筋痙直38.7%（206/532例）、眼窩周囲浮腫27.6%（147/532例）、嘔吐22.2%（118/532例）、下痢20.3%（108/532例）であった。

#### 17.1.2 外国第Ⅱ相試験（移行期慢性骨髄性白血病）

移行期慢性骨髄性白血病患者235例に400mg/日、あるいは600mg/日より投与を開始する非盲検試験が実施され、血液学的効果は71.5%（168/235）に認められ、そのうち血液学的完全寛解（CHR）は42.1%（99/235）であった。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は、27.2%（64/235）に認められ、そのうち完全寛解（Complete CyR）は20.4%（48/235）であった。投与期間の中央値は、553日（範囲：6～1,056日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない<sup>10)</sup>。

臨床検査値異常を除く主な副作用は、悪心62.1%（146/235例）、嘔吐47.7%（112/235例）、眼窩周囲浮腫37.4%（88/235例）、下痢33.6%（79/235例）、筋痙直29.4%（69/235例）、四肢浮腫23.0%（54/235例）であった。

#### 17.1.3 外国第Ⅱ相試験（急性期慢性骨髄性白血病）

急性期慢性骨髄性白血病患者260例に400mg/日、あるいは600mg/日より投与を開始する非盲検試験が実施され、血液学的効果は30.8%（80/260）に認められた。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は、15.4%（40/260）に認められた。投与期間の中央値は、121日（範囲：3～1,071日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない<sup>10)</sup>。

臨床検査値異常を除く副作用発現率は92.3%（240/260例）であった。主な副作用は、悪心61.2%（159/260例）、嘔吐41.2%（107/260例）、眼窩周囲浮腫26.5%（69/260例）、筋痙直23.5%（61/260例）、四肢浮腫22.7%（59/260例）、下痢21.9%（57/260例）であった。

表 外国臨床試験における慢性骨髄性白血病患者に対する効果

	慢性期慢性 骨髄性白血病 (n=532) 400mg	移行期慢性 骨髄性白血病 (n=235) 600mg n=158 400mg n=77	急性期慢性 骨髄性白血病 (n=260) 600mg n=223 400mg n=37
血液学的効果 <sup>注1)</sup> (95%信頼区間)	94.5% (92.3～96.3)	71.5% (65.3～77.2)	30.8% (25.2～36.8)
血液学的完全 寛解（CHR）	94.5%	42.1%	8.1%
白血病の証拠 なし（NEL）	—	12.3%	4.6%
慢性期への回 復（RTC）	—	17.0%	18.1%
細胞遺伝学的効果 <sup>注2)</sup> (95%信頼区間)	64.5% (60.2～68.5)	27.2% (21.7～33.4)	15.4% (11.2～20.4)
完全寛解	48.3%	20.4%	7.3%

注1) 血液学的効果判定基準（全ての効果は4週間以上の継続を確認している）

CHR（Complete hematologic response）：

慢性期〔白血球 $<10 \times 10^9/L$ 、血小板 $<450 \times 10^9/L$ 、血中の骨髄球+後骨髄球 $<5\%$ 、血中の芽球0及び前骨髄球0、好塩基球 $<20\%$ 、髄外所見なし〕

移行期及び急性期〔好中球 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、血中の芽球0、骨髄中の芽球 $<5\%$ 、髄外所見なし〕

NEL（No evidence of leukemia）：

CHRと基準は同じであるが異なる点は、好中球 $\geq 1 \times 10^9/L$

と血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ （移行期及び急性期）

RTC（Return to chronic phase）：

骨髄中及び末梢血中の芽球 $<15\%$ 、骨髄中及び末梢血中の芽球+前骨髄球 $<30\%$ 、末梢血中の好塩基球 $<20\%$ 、脾臓及び肝臓以外の髄外所見なし（移行期及び急性期）

注2) 細胞遺伝学的効果（Major CyR）：Complete CyRとPartial CyR両方を含む。Complete CyR（Ph+分裂中期細胞が0%）、Partial CyR（Ph+分裂中期細胞が1%から35%）

#### 17.1.4 国内第Ⅰ相試験（慢性期慢性骨髄性白血病）

IFN不応及び不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者12例（200mg/日投与群及び400mg/日投与群各3例、600mg/日投与群6例）に対する非盲検試験が実施され、血液学的完全寛解率は91.7%（11/12）であった。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は66.7%（8/12）であり、そのうち完全寛解（Complete CyR）は58.3%（7/12）であった。投与期間の中央値は、338日（範囲：189～502日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない<sup>11)</sup>。副作用発現率<sup>注3)</sup>は100%（12/12例）であった。主な副作用は、リンパ球数減少83.3%（10/12例）、血中リン減少75.0%（9/12例）、悪心66.7%（8/12例）、好中球数減少58.3%（7/12例）、白血球減少症50.0%（6/12例）、血中ブドウ糖増加50.0%（6/12例）、好中球減少症41.7%（5/12例）、血中アルカリホスファターゼ増加41.7%（5/12例）、血小板数減少41.7%（5/12例）、貧血33.3%（4/12例）、血小板減少症33.3%（4/12例）、眼瞼浮腫33.3%（4/12例）、血中カルシウム減少33.3%（4/12例）、血中カリウム減少33.3%（4/12例）、ヘモグロビン減少33.3%（4/12例）であった。

注3) 承認用量外の200mg/日投与群を含む

#### 17.1.5 国内第Ⅱ相試験（慢性期慢性骨髄性白血病）

IFN不応と不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者32例及びIFN未治療例7例の計39例に初回投与量として400mg/日を投与する非盲検試験が実施され、血液学的完全寛解率は92.3%（36/39）であった。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は64.1%（25/39）であり、そのうち完全寛解（Complete CyR）は43.6%（17/39）であった。投与期間の中央値は、237日（範囲：11～292日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない<sup>12)</sup>。副作用発現率は100%（39/39例）であった。主な副作用は、血中リン減少76.9%（30/39例）、リンパ球数減少71.8%（28/39例）、ヘモグロビン減少56.4%（22/39例）、血中ブドウ糖増加53.9%（21/39例）、好中球数減少51.3%（20/39



例)、血小板数減少46.2% (18/39例)、悪心43.6% (17/39例)、血小板減少症38.5% (15/39例)、血中カリウム減少38.5% (15/39例)、好中球減少症35.9% (14/39例)、血中アルカリホスファターゼ増加35.9% (14/39例)、白血球減少症33.3% (13/39例)、眼瞼浮腫33.3% (13/39例)、白血球数減少33.3% (13/39例)であった。

#### 17.1.6 国内第Ⅰ相試験 (移行期及び急性期慢性骨髄性白血病)

移行期慢性骨髄性白血病患者9例及び急性期慢性骨髄性白血病患者10例、計19例 (400mg投与群6例、600mg投与群9例、800mg投与群4例) に対する非盲検試験が実施され、血液学的寛解率は36.8% (7/19: 400mg投与群16.7%、600mg投与群44.4%、800mg投与群50.0%) であった。また、細胞遺伝学的効果 (Major CyR) は31.6% (6/19: 400mg投与群16.7%、600mg投与群33.3%、800mg投与群50.0%) で、いずれも完全寛解 (Complete CyR) であった。投与期間の中央値は、100日 (範囲: 8~286日) であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない<sup>13)</sup>。副作用発現率は100% (19/19例) であった。主な副作用は、血中リン減少63.2% (12/19例)、好中球減少症57.9% (11/19例)、リンパ球減少症52.6% (10/19例)、血中ブドウ糖増加52.6% (10/19例)、貧血47.4% (9/19例)、白血球減少症47.4% (9/19例)、血小板減少症47.4% (9/19例)、嘔吐47.4% (9/19例)、血中カリウム減少47.4% (9/19例)、悪心36.8% (7/19例)、血中ナトリウム減少36.8% (7/19例)、浮腫31.6% (6/19例)、血中アルブミン減少31.6% (6/19例) であった。

#### 〈KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍〉

#### 17.1.7 外国第Ⅱ相試験 (切除不能・転移性消化管間質腫瘍)

切除不能又は転移性のKIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍患者に400mg/日を投与した非盲検試験で、奏効率 (Complete ResponseとPartial Responseの計) は67.1% (49/73) であった。また、400mg/日を投与したときの病勢コントロール率 (Complete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計) は80.8% (59/73) であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない。副作用発現率は98.6% (72/73例) であった。主な副作用は、嘔気57.5% (42/73例)、眼窩周囲浮腫53.4% (39/73例)、下痢49.3% (36/73例)、筋痙攣45.2% (33/73例)、疲労42.5% (31/73例)、下肢浮腫34.2% (25/73例)、発疹32.9% (24/73例)、鼓腸放屁28.8% (21/73例)、頭痛21.9% (16/73例)、腹痛20.5% (15/73例) であった<sup>14)</sup>。

表 外国臨床試験における消化管間質腫瘍患者に対する抗腫瘍効果

投与量	400mg (n=73)
奏効率 <sup>注4)</sup> (95%信頼区間)	67.1% (55.1~77.7)
病勢コントロール率 <sup>注5)</sup> (95%信頼区間)	80.8% (69.9~89.1)
Complete Response	0%
Partial Response	67.1%
Stable Disease	13.7%
Progressive Disease	16.4%
Could not be evaluated	2.7%

注4) Southwest Oncology Groupの基準によるComplete ResponseとPartial Responseの計

注5) Southwest Oncology Groupの基準によるComplete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計

#### 17.1.8 外国第Ⅲ相試験 (完全切除消化管間質腫瘍、術後補助療法)

最大腫瘍径が3cm以上の腫瘍の完全切除を受けたKIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍患者を対象に、本剤の術後補助療法 (400mg/日を1年間投与) の検討を目的とした、プラセボ対照、二重盲検比較試験が実施された。2007年4月時点での集計 (観察期間の中央値: 14ヵ月) において、主要評価項目である無再発生存期間は本剤投与群で有意に延長し、75%の患者が無再発で生存している期間は、本剤投与群 (359例) が38ヵ月であったのに対し、プラセボ投与群 (354例) は20ヵ月、ハザード比は0.398 (p<0.0001)

であった。

副作用発現率は95.8% (323/337例) であった。主な副作用は、疲労49.9% (168/337例)、下痢49.6% (167/337例)、嘔気47.8% (161/337例)、眼窩周囲浮腫46.3% (156/337例)、ヘモグロビン減少37.4% (126/337例)、末梢性浮腫23.4% (79/337例)、剥脱性発疹22.8% (77/337例) であった<sup>15)</sup>。

#### 17.1.9 国内第Ⅱ相試験

2003年3月時点での集計において、切除不能又は転移性のKIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍患者に400mg/日を投与したときの奏効率 (Complete ResponseとPartial Responseの計) は46.4% (13/28) であり、病勢コントロール率 (Complete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計) は100% (28/28) であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない<sup>16)</sup>。

副作用発現率は100% (28/28例) であった。主な副作用は、血中リン減少92.9% (26/28例)、リンパ球数減少75.0% (21/28例)、好中球数減少71.4% (20/28例)、白血球数減少64.3% (18/28例)、下痢57.1% (16/28例)、悪心50.0% (14/28例)、ヘモグロビン減少50.0% (14/28例)、眼瞼浮腫42.9% (12/28例)、顔面浮腫42.9% (12/28例)、血中アルブミン減少42.9% (12/28例)、末梢性浮腫32.1% (9/28例)、血中カリウム減少32.1% (9/28例)、AST増加28.6% (8/28例)、ALT増加28.6% (8/28例)、けん怠感25.0% (7/28例)、筋痙攣21.4% (6/28例)、血中クレアチニン増加21.4% (6/28例)、血中ナトリウム減少21.4% (6/28例) であった。

表 国内臨床試験における消化管間質腫瘍患者に対する抗腫瘍効果

投与量	400mg (n=28)
奏効率 <sup>注6)</sup> (95%信頼区間)	46.4% (27.5~66.1)
病勢コントロール率 <sup>注7)</sup> (95%信頼区間)	100% (87.7~100)
Complete Response	0%
Partial Response	46.4%
Stable Disease	53.6%
Progressive Disease	0%

注6) Southwest Oncology Groupの基準によるComplete ResponseとPartial Responseの計

注7) Southwest Oncology Groupの基準によるComplete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計

#### 〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

#### 17.1.10 外国第Ⅱ相試験

再発/治療抵抗性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者56例<sup>注8)</sup>に本剤400mg/日、あるいは本剤600mg/日より単独投与を開始する臨床試験が実施された。600mg/日投与での血液学的効果は26.1% (12/46) に認められた。また、細胞遺伝学的効果 (Major CyR) は、34.8% (16/46) に認められた。投与期間の中央値は、62日 (範囲: 14~1,356日) であった。

600mg/日投与での臨床検査値異常を除く副作用発現率は100% (46/46例) であった。主な副作用は、悪心80.4% (37/46例)、嘔吐60.9% (28/46例)、末梢性浮腫37.0% (17/46例)、眼窩周囲浮腫28.3% (13/46例)、筋痙攣21.7% (10/46例) であった<sup>17)</sup>。

表 外国臨床試験におけるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する効果

	400mg (n=10)	600mg (n=46)
血液学的効果 <sup>注9)</sup> (95%信頼区間)	0%	26.1% (14.3~41.1)
血液学的完全寛解 (CHR)	0%	8.7%
白血病の証拠なし (NEL)	0%	2.2%
慢性期への回復 (RTC)	0%	15.2%
細胞遺伝学的効果 <sup>注10)</sup> (95%信頼区間)	10.0% (0.3~44.5)	34.8% (21.4~50.2)

注8) 病態学的に同じリンパ芽球性急性慢性骨髄性白血病患者8例を含む

注9) 血液学的効果判定基準（全ての効果は4週間以上の継続を確認している）

CHR（Complete hematologic response）：  
好中球 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、骨髄中の芽球 $< 5\%$ 、末梢血中の芽球0、髄外所見なし

NEL（No evidence of leukemia）：  
CHRと基準は同じであるが異なる点は、好中球 $\geq 1 \times 10^9/L$ と血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ （移行期及び急性期）

RTC（Return to chronic phase）：  
骨髄中及び末梢血中の芽球 $< 15\%$ 、骨髄中及び末梢血中の芽球+前骨髄球 $< 30\%$ 、末梢血中の好塩基球 $< 20\%$ 、脾臓及び肝臓以外の髄外所見なし

注10) 細胞遺伝学的効果（Major CyR）：効果の持続期間を問わない細胞遺伝学的効果で、Complete CyRとPartial CyR両方を含む。  
Complete CyR（Ph+分裂中期細胞が0%）、Partial CyR（Ph+分裂中期細胞が1%から35%）

17.1.11 国内第Ⅱ相試験

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者（再発/治療抵抗性又は初回寛解導入療法不適応例）8例に本剤600mg/日を単独で投与したときの血液学的効果（最低1回は末梢血中の芽球消失かつ骨髄中芽球5%未満）は8例全例に認められ、4週間以上の効果持続を認めた症例は62.5%（5/8）であった。2例は治療後に造血幹細胞移植を施行した。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は87.5%（7/8）で、うち5例は完全寛解（Complete CyR）であった<sup>18)</sup>。

副作用発現率は100%（8/8例）であった。主な副作用は、白血球数減少100%（8/8例）、リンパ球数減少100%（8/8例）、悪心87.5%（7/8例）、ヘモグロビン減少87.5%（7/8例）、好中球数減少75.0%（6/8例）、血中カリウム低下75.0%（6/8例）、血中リン低下75.0%（6/8例）、嘔吐62.5%（5/8例）、発疹62.5%（5/8例）、ALP上昇62.5%（5/8例）、AST上昇62.5%（5/8例）、補正カルシウム低下62.5%（5/8例）、けん怠感50.0%（4/8例）、浮腫50.0%（4/8例）、顔面浮腫50.0%（4/8例）、好中球減少症50.0%（4/8例）、血小板減少症50.0%（4/8例）、血中アルカリホスファターゼ増加50.0%（4/8例）、アルブミン低下50.0%（4/8例）、ALT上昇50.0%（4/8例）、上腹部痛37.5%（3/8例）、発熱37.5%（3/8例）、貧血37.5%（3/8例）、白血球減少症37.5%（3/8例）、血中ビリルビン増加37.5%（3/8例）、食欲不振37.5%（3/8例）、血小板数減少37.5%（3/8例）、血中クレアチニン上昇37.5%（3/8例）であった。

表 国内臨床試験におけるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する効果

	コア フェーズ <sup>注11)</sup>		コア+エクステンションフェーズ <sup>注11)</sup>	
	All response	Sustained response	All response	Sustained response
血液学的効果 <sup>注12)</sup> (95%信頼区間)	100% (8/8) (63.1~100.0)	62.5% (5/8) (24.5~91.5)	100% (8/8) (63.1~100.0)	62.5% (5/8) (24.5~91.5)
血液学的完全寛解 (CHR)	37.5% (3/8)	0% (0/8)	37.5% (3/8)	37.5% (3/8)
骨髄内完全寛解 (Marrow-CR)	62.5% (5/8)	62.5% (5/8)	62.5% (5/8)	25.0% (2/8)
細胞遺伝学的効果 <sup>注13)</sup> (95%信頼区間)	—	—	87.5% (47.3~99.7)	—

注11) コア フェーズ：本剤単剤での寛解導入を目的とした投与期エクステンション フェーズ：コア フェーズに続く地固め・維持療法を目的とし、他の抗悪性腫瘍剤との併用（本剤との同時投与は避ける）を許容した継続投与期（8例中6例がエクステンションフェーズに移行し、うち4例が他の抗悪性腫瘍剤を使用）

注12) 血液学的効果判定基準（All response：持続期間を問わない、Sustained response：4週間以上の持続を確認している）

CHR（Complete hematologic response）：  
好中球 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、血中の芽球0、骨髄中の芽球 $< 5\%$

Marrow-CR（Complete marrow response）：  
血中の芽球0、骨髄中の芽球 $< 5\%$

注13) 細胞遺伝学的効果（Major CyR）：効果の持続期間を問わない細胞遺伝学的効果で、Complete CyRとPartial CyR両方を含む。  
Complete CyR（Ph+分裂中期細胞が0%）、Partial CyR（Ph+分裂中期細胞が1%から35%）

17.1.12 国内における併用療法による臨床研究

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者（初発）を対象に実施された本剤を組入れた併用療法<sup>注14)</sup>における血液学的完全寛解率<sup>注15)</sup>は96.2%（77/80）で、1年時予測無イベント生存率は60.0 $\pm$ 6.1%、1年時予測生存率は76.1 $\pm$ 5.5%であった。49例は治療後に造血幹細胞移植を施行した<sup>19)</sup>。

注14) 併用レジメン（\*60歳以上の症例に対する減量事項）  
寛解導入療法：シクロホスファミド1,200mg/m<sup>2</sup>（\*800mg/m<sup>2</sup>）をday1に3時間かけて点滴静注する。ダウノルビシン60mg/m<sup>2</sup>（\*30mg/m<sup>2</sup>）をday1、2、3に1時間かけて点滴静注する。ビンクリスチン（VCR）1.3mg/m<sup>2</sup>（最大2mg）をday1、8、15、22に静注する。ブレドニゾロン（PSL）60mg/m<sup>2</sup>をday1からday21（\*day7）まで経口投与する。本剤600mgをday8からday63まで経口投与する。day29にメトトレキサート（MTX）15mg、シタラビン（Ara-C）40mg、デキサメタゾン（DEX）4mgを髄注する。  
地固め療法：C1：MTX1g/m<sup>2</sup>の24時間持続静注をday1に実施する。Ara-C2g/m<sup>2</sup>（\*1g/m<sup>2</sup>）を12時間ごとに4回、day2、3に静注する。メチルブレドニゾロン50mgを1日2回、day1、2、3に静注する。day1にMTX15mg、Ara-C40mg、DEX4mgを髄注する。C2：本剤600mgをday1からday28まで経口投与する。day1にMTX15mg、Ara-C40mg、DEX4mgを髄注する。（C1/C2を1サイクルとして4サイクル繰り返す。）  
維持療法：1）本剤600mgをday1からday28まで経口投与する。2）VCR 1.3mg/m<sup>2</sup>（最大2mg）をday1に静注する。3）PSL60mg/m<sup>2</sup>をday1からday5まで経口投与する。1）、2）、3）を1セットとして寛解到達後2年間継続する。

注15) 血液学的完全寛解 Complete hematologic response (CHR)：効果の持続期間を問わない。  
好中球 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、血中の芽球0、骨髄中の芽球 $< 5\%$ 、髄外所見なし

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 イマチニブはチロシンキナーゼ活性阻害剤であり、*in vitro*試験において、Bcr-Abl、v-Abl、c-Ablチロシンキナーゼ活性を阻害する。更に、血小板由来成長因子（PDGF）受容体及びSCF受容体であるKITのチロシンキナーゼ活性を阻害し、PDGFやSCFが介する細胞内シグナル伝達を阻害する<sup>20-22)</sup>。N-脱メチル体代謝物は、*in vitro*試験において、c-Abl、PDGF受容体及びKITチロシンキナーゼ活性を、未変化体とほぼ同程度に阻害する<sup>23)</sup>。

18.1.2 イマチニブはSCF刺激によるKITチロシンキナーゼの活性化及びGIST患者由来細胞において亢進されたKITチロシンキナーゼ活性をそれぞれ阻害した<sup>24,25)</sup>。

18.2 bcr-abl遺伝子陽性細胞又はGIST細胞に対する、増殖抑制作用又は抗腫瘍作用

18.2.1 イマチニブは、bcr-abl遺伝子導入細胞及びbcr-abl遺伝子発現がみられる慢性骨髄性白血病（CML）又は急性リンパ性白血病（ALL）由来細胞の増殖を抑制した。また、*in vitro*試験においてbcr-abl遺伝子陽性細胞に対しアポトーシス誘導作用を示し、CML及びALL患者の末梢血及び骨髄サンプルを用いたコロニー形成試験では、bcr-abl遺伝子発現コロニーの形成を選択的に阻害した<sup>20,21,26-33)</sup>。

18.2.2 イマチニブは、bcr-abl遺伝子陽性細胞を移植した担癌マウスにおいて、腫瘍の形成又は増大を抑制した<sup>21)</sup>。

18.2.3 イマチニブは、KITチロシンキナーゼが介する細胞増殖を抑制し、消化管間質腫瘍（GIST）患者由来細胞の細胞増殖を抑制した。また、イマチニブにより幹細胞因子（SCF）依存性抗アポトーシス作用は阻害され、GIST細胞におけるアポトーシス細胞数は増加した<sup>24,25)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称  
イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）  
化学名  
4-（4-Methylpiperazin-1-ylmethyl）-N-[4-methyl-3-（4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-ylamino）phenyl] benzamide monomethanesulfonate  
分子式  
C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O・CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

分子量

589.71

性状

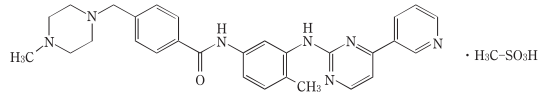
白色～淡黄色又はうすい褐色の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、その他の低極性溶媒にはほとんど溶けない。また、溶解度にpH依存性があり、酸性側では溶けやすいが、pHが5.5より大きくなると溶けにくくなる。

分配係数

<0.01 (1-オクタノール/0.1mol/L塩酸)

>100 (1-オクタノール/pH6.8のリン酸緩衝液)

化学構造式



## 22. 包装

20錠 [10錠 (PTP) × 2]

120錠 [10錠 (PTP) × 12]

## 23. 主要文献

- 社内資料：ヒトにおける生物学的同等性試験 [20051889]
- 社内資料：日本人における薬物動態成績 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ3) [20032380]
- 社内資料：外国人における薬物動態成績 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ3) [20016180]
- 社内資料：日本人消化管間質腫瘍患者における薬物動態成績 (2003年7月17日承認、申請資料概要へ1. (1)) [20032854]
- 社内資料：生物学的利用率 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ3. (1)1)) [20016181]
- 社内資料：食事の影響 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ3. (1)2)) [20016182]
- 社内資料：血漿蛋白質との結合 (蛋白結合率) (2001年11月21日承認、申請資料概要へ2. (2)4)) [20016183]
- 社内資料：血漿蛋白質との結合 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ2. (2)4)) [20016184]
- 社内資料：外国人における尿及び糞中累積排泄率 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ3. (5)) [20016185]
- 社内資料：海外における臨床試験結果-CML患者に対する第Ⅱ相臨床試験 (2001年11月21日承認、申請資料概要ト1. (1)) [20016186]
- 社内資料：国内におけるPhiladelphia染色体陽性慢性期CML患者に対する第Ⅰ相臨床試験 (2001年11月21日承認、申請資料概要ト1. (2)1)) [20032381]
- 社内資料：国内におけるPhiladelphia染色体陽性慢性期CML患者に対する第Ⅱ相臨床試験 (2001年11月21日承認、申請資料概要ト1. (2)1)) [20032382]
- 社内資料：国内におけるPhiladelphia染色体陽性移行期・急性期CML患者に対する第Ⅰ相臨床試験 (2001年11月21日承認、申請資料概要ト1. (2)2)) [20032383]
- 社内資料：海外における切除不能・転移性GIST患者に対する第Ⅱ相臨床試験 (2003年7月17日承認、申請資料概要ト1. (1)1)) [20032855]
- 社内資料：海外における完全切除GIST患者に対する術後補助療法の検討を目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 [20091899]
- 社内資料：国内における切除不能・転移性GIST患者に対する第Ⅱ相臨床試験 (2003年7月17日承認、申請資料概要ト1. (2)1)) [20041492]
- 社内資料：海外におけるPhiladelphia染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する第Ⅱ相臨床試験 [20070449]
- 社内資料：国内におけるPhiladelphia染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する第Ⅱ相臨床試験 [20070448]

- Yanada, M. et al. : J. Clin. Oncol. 2006 ; 24 (3) : 460-466 [20065089]
- 社内資料：チロシンキナーゼ活性、チロシンキナーゼ依存性細胞増殖及び細胞内シグナル伝達に対する作用 (2001年11月21日承認、申請資料概要ホ2) [20016190]
- Druker, B. J. et al. : Nat. Med. 1996 ; 2 (5) : 561-566 [20016379]
- 社内資料：PDGF受容体及びc-Kitチロシンキナーゼを介した細胞内シグナル伝達に対する作用 (2001年11月21日承認、申請資料概要ホ2) [20016191]
- 社内資料：主代謝物のチロシンキナーゼ活性に対する作用 (2001年11月21日承認、申請資料概要ホ3. (2)) [20016192]
- Heinrich, M. C. et al. : Blood. 2000 ; 96 (3) : 925-932 [20032749]
- Tuveson, D. A. et al. : Oncogene. 2001 ; 20 (36) : 5054-5058 [20027368]
- Carroll, M. et al. : Blood. 1997 ; 90 (12) : 4947-4952 [20016380]
- Deininger, M. W. N. et al. : Blood. 1997 ; 90 (9) : 3691-3698 [20016381]
- le Coutre, P. et al. : J. Natl. Cancer Inst. 1999 ; 91 (2) : 163-168 [20016382]
- Fang, G. et al. : Blood. 2000 ; 96 (6) : 2246-2253 [20016383]
- Oetzel, C. et al. : Clin. Cancer Res. 2000 ; 6 (5) : 1958-1968 [20016384]
- Kasper, B. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1999 ; 44 (5) : 433-438 [20016385]
- Verstovsek, S. et al. : Cancer. 2005 ; 104 (6) : 1230-1236 [20066564]
- Kawaguchi, Y. et al. : Leukemia. 2001 ; 15 (4) : 590-594 [20066565]

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト  
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30  
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1

(19)

7419067-Z00000



## **1.8 添付文書（案）**

**最新の添付文書を参照する**



貯法：25℃以下  
有効期間：24 ヲ月

抗悪性腫瘍剤／  
チロシンキナーゼインヒビター（ABL ミリスティルポケット結合型阻害剤）  
アシミニブ塩酸塩錠

	20mg	40mg
承認番号		
販売開始		

セムブリックス錠 20mg

セムブリックス錠 40mg

SCEMBLIX tablets

劇薬、処方箋医薬品  
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）


本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	セムブリックス錠 20mg	セムブリックス錠 40mg
有効成分	1 錠中アシミニブ塩酸塩 21.620mg（アシミニブとして 20mg）	1 錠中アシミニブ塩酸塩 43.240mg（アシミニブとして 40mg）
添加剤	乳糖、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、大豆レシチン、三二酸化鉄、キサンタンガム	乳糖、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、大豆レシチン、三二酸化鉄、キサンタンガム、酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	セムブリックス錠 20mg	セムブリックス錠 40mg
性状	微黄色のフィルムコーティング錠	帯青紫白色のフィルムコーティング錠
識別コード		
外形	  	  
大きさ（約）	直径：6.2mm 質量：105.00mg	直径：8.2mm 質量：208.00mg

4. 効能又は効果

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。
- 5.2 2 つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容で、慢性期

の慢性骨髄性白血病患者に使用すること。

5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17. 1. 1 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40mg を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。[16. 2. 1 参照]
- 7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。なお、減量した投与量で忍容性が認められた場合には 1 回のみ開始用量まで再増量することができる。[8. 1、8. 2、9. 1. 1、11. 1. 1、11. 1. 2 参照]

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安	
副作用	処置
好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> 未満又は血小板数が 50,000/mm <sup>3</sup> 未満	好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数が 50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。2 週間以内に回復した場合は、開始時の投与量で再開できる。2 週間を超えて回復した場合は、1 回 20mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。再開した後に再び発現した場合、好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数が 50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。回復後は 1 回 20mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。
無症候性で血清リパーゼ又は血清アミラーゼが施設正常値上限の 2 倍超	施設正常値上限の 1.5 倍未満に回復するまで休薬する。回復後は 1 回 20mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。再開後に再発した場合は、投与を中止する。
上記以外の Grade 3 以上の非血液学的副作用（臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く）	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は 1 回 20mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。

Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に基づく。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に（投与開始後最初の 3 ヲ月間は 2 週間毎、その後は 1 ヲ月毎）、また、患者の状態に応じて血液検査（血球数算定等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7. 3、11. 1. 1 参照]
- 8.2 肺炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に（1 ヲ月毎）、また、患者の状態に応じて血清リパーゼ及び血

清アミラーゼを測定し、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、9.1.1、11.1.2 参照]

**8.3 QT 間隔延長**があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、必要に応じて心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、マグネシウム等）を補正すること。[9.1.3、10.2、11.1.3 参照]

**8.4 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する等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]

**8.5 Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤**の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与開始前に適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 膵炎又はその既往歴のある患者

膵炎が悪化又は再発するおそれがある。[7.3、8.2、11.1.2 参照]

#### 9.1.2 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）

本剤投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.5 参照]

#### 9.1.3 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。[8.3、10.2、11.1.3 参照]

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験において、臨床曝露量の 15.3 倍（ラット）及び 4.4 倍（ウサギ）に相当する用量で胚・胎児毒性（ウサギ）及び催奇形性（ラット及びウサギ）が認められた。

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 10. 相互作用

本剤は CYP2C9 に対する阻害作用を示す。

### 10.2 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
イトラコナゾール（内用液） [16.7.1 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、内用液以外のイトラコナゾール製剤への代替を考慮すること。	イトラコナゾール（内用液）に含まれるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが消化管内で本剤を包接することにより、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン フェニトイン セレコキシブ等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤が CYP2C9 を阻害することにより、これらの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 クラリスロマイシン ハロペリドール	QT 間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、患者の	共に QT 間隔延長に関連する副作用を有するため。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メサドン等 [8.3、9.1.3、11.1.3 参照]	状態を慎重に観察すること。	

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 骨髄抑制

血小板減少症（24.4%）、好中球減少症（17.9%）、発熱性好中球減少症（0.6%）、貧血（5.1%）等があらわれることがある。[7.3、8.1 参照]

#### 11.1.2 膵炎

膵炎（頻度不明）、リパーゼ増加（3.2%）、アミラーゼ増加（4.5%）等があらわれることがある。[7.3、8.2、9.1.1 参照]

#### 11.1.3 QT 間隔延長（1.3%）

[8.3、9.1.3、10.2 参照]

#### 11.1.4 感染症

肺炎（0.6%）等があらわれることがある。[8.4 参照]

#### 11.1.5 血管閉塞性事象

脳梗塞（0.6%）、心筋虚血（0.6%）等があらわれることがある。

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	—	上気道感染、下気道感染	インフルエンザ
代謝及び栄養障害	—	脂質異常症、食欲減退	—
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	—
眼障害	—	ドライアイ	霧視
心臓障害	—	動悸、駆出率減少	—
血管障害	—	高血圧	—
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	胸水、呼吸困難、非心臓性胸痛、咳嗽	—
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐、腹痛	—
肝胆道系障害	—	肝酵素上昇、血中ビリルビン増加	—
皮膚及び皮下組織障害	発疹	蕁麻疹	光線過敏症
筋骨格系及び結合組織障害	—	筋骨格痛、関節痛	—
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	そう痒症、浮腫	発熱
臨床検査	—	血中 CK 増加	—

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

*In vitro* 光毒性試験において陽性結果が得られた。また、動物実験（マウス）において、臨床曝露量の 32.9 倍に相当する用量で皮膚光感作性が認められた。

## 16. 薬物動態

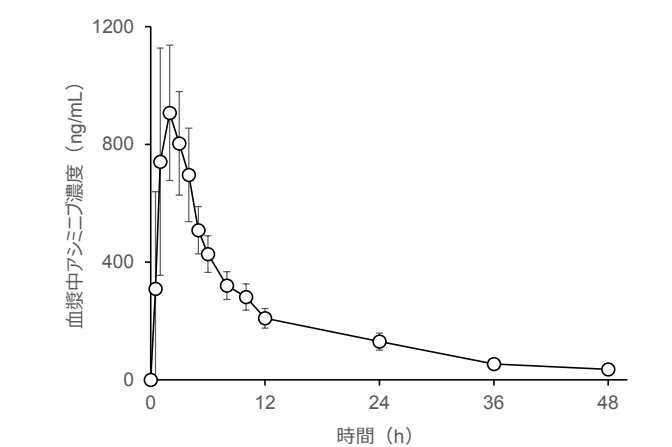
### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤 40mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった<sup>1)</sup>。

日本人健康成人に本剤 40mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ				
n	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng・h/mL)	Tmax* (h)	T1/2 (h)
23	943 (27.4)	9200 (18.5)	2.00 (1.00-4.00)	12.6 (10.0)

幾何平均値（幾何 CV%）  
\*Tmax は中央値（最小値-最大値）



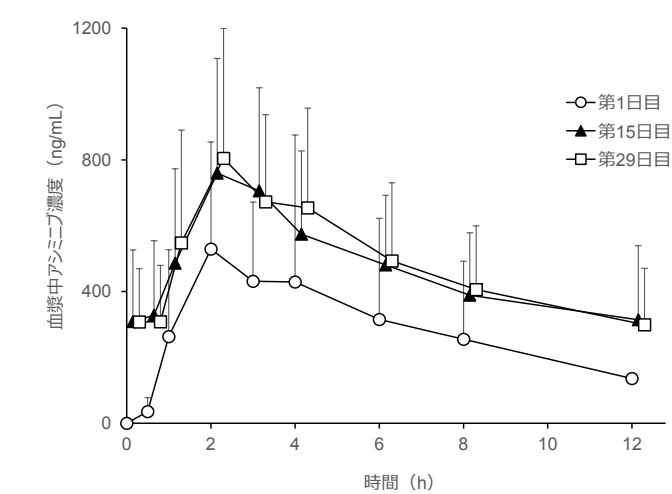
日本人健康成人に本剤 40mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

日本人を含む慢性期及び移行期の慢性骨髄性白血病患者に、本剤 40mg を空腹時に 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであり、投与 29 日目の累積比は 1.65 であった。また、本剤 10～200mg<sup>注1)</sup>を 1 日 2 回反復経口投与したとき、Cmax 及び AUC は用量比を上回って増加した<sup>2)</sup>。

慢性期及び移行期の慢性骨髄性白血病患者に本剤 40mg を空腹時に 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ				
日	n	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng・h/mL)	Tmax* (h)
第 1 日目	30	537 (74.3)	2250 (69.3)	2.10 (1.95-5.62)
第 15 日目	12	718 (57.0)	3790 (53.0)	2.11 (1.97-4.03)
第 29 日目	30	793 (48.9)	3970 (49.6)	2.01 (1.00-6.00)

幾何平均値（幾何 CV%）  
\*Tmax は中央値（最小値-最大値）



慢性期及び移行期の慢性骨髄性白血病患者に本剤 40mg を空腹時に 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.2 吸収  
16.2.1 食事の影響

健康成人（24 例）に本剤 40mg を空腹時、低脂肪食、及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時に対する Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比は低脂肪食摂取後では 0.652 及び 0.700、高脂肪食摂取後では 0.318 及び 0.377 であった<sup>3)</sup>（外国人データ）。[7.2 参照]

16.3 分布

アシミニブのヒト血漿蛋白結合率は 97.3%であり、濃度に依存しなかった<sup>4)</sup>（*in vitro*）。

16.4 代謝

アシミニブの酸化には主に CYP3A4、グルクロン酸抱合には主に UGT2B7 が関与し、グルクロン酸抱合の一部には UGT2B17、1A3 及び 1A4 が関与することが示された<sup>5)</sup>（*in vitro*）。健康成人（4 例）に<sup>14</sup>C 標識した本剤 80mg<sup>注1)</sup>を空腹時に単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの血漿中には主に未変化体が検出され、主な代謝物として M30.5（*O*-グルクロン酸抱合体）及び M44（酸化体）が検出された（血漿中総放射能の AUC<sub>0-24h</sub> に対する割合は、それぞれ 92.7%、4.93%、及び 1.88%）<sup>5)</sup>（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人（4 例）に<sup>14</sup>C 標識した本剤 80mg<sup>注1)</sup>を空腹時に単回経口投与したとき、投与放射能の 80.0%が糞中に、11.0%が尿中に排泄された。糞中に排泄された未変化体は投与放射能の 56.7%であった<sup>5)</sup>（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤 40mg を空腹時に単回経口投与したとき、腎機能が正常な被験者（6 例）に対する重度（体表面積未補正の eGFR が 30mL/min 未満で透析を必要としない）の腎機能障害患者（8 例）における本剤の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比はそれぞれ 1.08 及び 1.56 であった<sup>6)</sup>（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤 40mg を空腹時に単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者（8 例）に対する軽度（Child-Pugh 分類 A）の肝機能障害患者（8 例）における本剤の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比はそれぞれ 1.26 及び 1.22 であった。中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者（8 例）における Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比はそれぞれ 0.983 及び 1.03 であった。また、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者（8 例）における Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比はそれぞれ 1.29 及び 1.66 であった<sup>6)</sup>（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール（内用液）

健康成人（18 例）にイトラコナゾール（添加剤としてヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン 8g を含有する内用液）200mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与し、本剤 40mg を空腹時に単回経口投与したとき、単独投与時に対するイトラコナゾール（内用液）併用投与時の本剤の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比はそれぞれ 0.499 及び 0.598 であった<sup>7)</sup>（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 ワルファリン

健康成人（22 例）に本剤 40mg を空腹時に 1 日 2 回 5 日間反復経口投与し、ワルファリン（CYP2C9 の基質）5mg を単回投与したとき、単独投与時に対する本剤併用時の S-ワルファリンの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比はそれぞれ 1.08 及び 1.41 であった<sup>8)</sup>（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.3 その他

（1）健康成人（10 例）にイトラコナゾール（添加剤としてヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを含有しないカプセル剤）200mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与し、本剤 40mg を空腹時に単回経口投与したとき、単独投与時に対するイトラコナゾール（カプセル剤）併用投与時の本剤の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比はそれぞれ 1.04 及び 1.04 であった<sup>7)</sup>（外国人データ）。

（2）健康成人（14 例）にクラリスロマイシン（強い CYP3A 阻害剤）500mg を 1 日 2 回 8 日間反復投与し、本剤 40mg を空腹時に単回経口投与したとき、単独投与時に対するクラリスロマイシン併用投与時の本剤の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比はそれぞれ 1.19 及び 1.36 であった<sup>7)</sup>（外国人データ）。

（3）健康成人（18 例）にリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）600mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与し、本剤 40mg を空腹時に単回経口投与したとき、単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の本剤の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比はそれぞれ 1.09 及び 0.851 であった<sup>7)</sup>（外国人データ）。

（4）健康成人（19 例）にキニジン（P-gp 阻害剤）300mg を 1 日 3 回 6 日間反復投与し、本剤 40mg を空腹時に単回経口投与したとき、単独投与時に対するキニジン併用投与時の本剤の Cmax 及び AUCinf の

幾何平均値の比はそれぞれ 0.887 及び 0.871 であった<sup>7)</sup> (外国人データ)。

(5) 健康成人 (22 例) に本剤 40mg を空腹時に 1 日 2 回 5 日間反復経口投与し、ミダゾラム (CYP3A の基質) 4mg を単回投与したとき、単回投与時に対する本剤併用時のミダゾラムの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比はそれぞれ 1.11 及び 1.28 であった<sup>8)</sup> (外国人データ)。

(6) 健康成人 (25 例) に本剤 40mg を空腹時に 1 日 2 回 3 日間反復経口投与し、レバグリニド (CYP2C8 の基質) 0.5mg を単回投与したとき、単回投与時に対する本剤併用時のレバグリニドの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比はそれぞれ 1.14 及び 1.08 であった<sup>8)</sup> (外国人データ)。

(7) 本剤は BCRP の基質であり、CYP1A2 を誘導し、UGT1A1 及び P-gp を阻害した<sup>9)</sup> (*in vitro*)。

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は、1 回 40mg を 1 日 2 回である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国際共同第 III 相試験 (A2301/ASCEMBL 試験)

2 つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の慢性期の慢性骨髄性白血病患者<sup>注 1)</sup> 233 例 (日本人患者 16 例を含む) を対象に、本剤 1 回 40mg を 1 日 2 回空腹時、又はボスチニブ 500mg を 1 日 1 回食後に経口投与した。主要評価項目である 24 週時点の分子遺伝学的大奏効 (MMR) 率 (2020 年 5 月 25 日データカットオフ) は下表のとおりであり、ボスチニブ群に対する本剤群の優越性が検証された。

	本剤群	ボスチニブ群
例数	157 <sup>a)</sup>	76
MMR 達成例	40	10
MMR 率 (95%信頼区間)	25.48% (18.87, 33.04)	13.16% (6.49, 22.87)
MMR 群間差 (95%信頼区間)	12.32% (2.11, 22.53)	
共通リスク差 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	12.24% (2.19, 22.30)	
P 値 <sup>c)</sup>	0.029	

a) 157 例が本剤群にランダム化され 156 例が本剤を投与した。

b) 層別因子 (ベースライン時点での細胞遺伝学的大奏効の有無) による Mantel-Haenszel 法により信頼区間を推定

c) 層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (有意水準両側 0.05)

本剤群の安全性評価対象例 156 例中、副作用は 66.0% (103 例) に発現した。主な副作用は血小板減少症 19.9% (31 例)、好中球減少症 15.4% (24 例)、頭痛 9.0% (14 例)、悪心 6.4% (10 例)、疲労 5.8% (9 例) 及び貧血 5.1% (8 例) 等であった<sup>10)</sup> (2021 年 1 月 6 日データカットオフ)。[5.3 参照]

注 1) ABL 遺伝子の T315I 又は V299L 変異の既往が確認された患者は除外された。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

アシミニブは、ABL のチロシンキナーゼ活性を阻害する低分子化合物である。アシミニブは、ABL のミリスチンポケットに結合することで、BCR-ABL 融合タンパクのリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

### 18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 アシミニブは、野生型の BCR-ABL 融合タンパクを発現する 9 種類のヒト慢性骨髄性白血病由来細胞株 (BV-173、CML-T1、KCL-22 細胞株等) 等に対して増殖抑制作用を示した<sup>11)、12)</sup> (*in vitro*)。

18.2.2 アシミニブは、野生型又は変異型 (T315I) の BCR-ABL 融合タンパクを発現する KCL-22 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した<sup>13)、14)</sup> (*in vivo*)。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: アシミニブ塩酸塩 (Asciminib Hydrochloride)

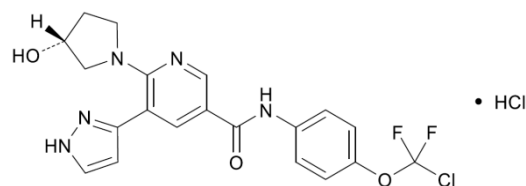
化学名: *N*-[4-(Chlorodifluoromethoxy)phenyl]-6-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-(1*H*-pyrazol-3-yl)pyridine-3-carboxamide monohydrochloride

分子式: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · HCl

分子量: 486.30

性状: 白色～微黄色の粉末である。

化学構造式:



## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

## 22. 包装

〈セムブリックス錠 20mg〉

20 錠 [10 錠 (PTP) × 2]

〈セムブリックス錠 40mg〉

20 錠 [10 錠 (PTP) × 2]

## 23. 主要文献

- 社内資料: 制酸剤との薬物相互作用試験 (A1101 試験) (xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2-2.3.3)
- 社内資料: 国際共同第 I 相試験 (X2101 試験) (xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2-2.4.1)
- 社内資料: 最終製剤の食事の影響 (E2101 試験) (xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.1-2.2.3)
- 社内資料: ヒト蛋白結合 (xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2-3.1.6)
- Tran P et al.: Xenobiotica 2020; 50(2):160-179
- Hoch M et al.: J Clin Pharmacol. 2021; 61(11):1454-1465
- 社内資料: クラリスロマイシン、イトラコナゾール、リファンピシン及びキニジンとの薬物相互作用試験 (A2107 試験) (xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2-2.3.8)
- 社内資料: ミダゾラム、ワルファリン及びレバグリニドとの薬物相互作用試験 (A2106 試験) (xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2-2.3.7)
- 社内資料: 薬物相互作用 (xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2-3.4)
- 社内資料: 国際共同第 III 相試験 (A2301/ASCEMBL 試験) (xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6-4.1.1)
- 社内資料: *in vitro* における細胞増殖抑制作用の検討 (xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2-2.2.1)
- Manley, et al.: Leukemia Res. 2020; 98:106458.
- 社内資料: *in vivo* KCL-22 細胞異種移植モデル薬理試験 (1 日 2 回投与) (xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2-2.3.2)
- 社内資料: *in vivo* T315I 変異株 KCL-22 細胞異種移植モデル薬理試験 (xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2-2.3.3)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門 1-23-1

NOVARTIS DIRECT  
0120-003-293  
受付時間: 月～金 9:00～17:30  
(祝日及び当社休日を除く)  
www.novartis.co.jp

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1

## **1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及び その設定根拠**



## 目 次

目 次 .....	2
1 効能又は効果欄 .....	3
1.1 効能又は効果 .....	3
1.2 効能又は効果の設定根拠 .....	3
1.3 効能又は効果に関連する注意 .....	4
1.4 効能又は効果に関連する注意の設定根拠 .....	4
2 用法及び用量欄 .....	5
2.1 用法及び用量 .....	5
2.2 用法及び用量の設定根拠 .....	5
2.3 用法及び用量に関連する注意 .....	6
2.4 用法及び用量に関連する注意の設定根拠 .....	6

## 1 効能又は効果欄

### 1.1 効能又は効果

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

### 1.2 効能又は効果の設定根拠

本剤の効能又は効果は，主に国際共同第 III 相試験（A2301 試験）の臨床試験成績を基に設定した。

慢性骨髄性白血病（CML）は慢性期（CP），移行期（AP），急性転化期（BP）の 3 つの病期を経て進行する致命的な疾患である。CML-CP 患者の治療は TKI 療法が中心であり，その目標は，白血病細胞をコントロールし，生命予後不良な AP 又は BP への病期進行を防ぐことである。患者の年齢，合併症，各 TKI の安全性プロファイル等を考慮して TKI を選択する。二次治療以降は前治療で未使用の TKI を選択するが，前治療での有害事象や薬剤感受性（BCR-ABL1 融合遺伝子の点突然変異）を考慮する必要があるため，選択可能な TKI が少なくなる。このことから，二次治療以降の CML 治療薬に対する医療上の必要性がある[2.5-1.1.2 項]。

ABL001（アシミニブ塩酸塩）（以下，本剤）は，新規作用機序を有する強力かつ経口投与可能な BCR-ABL ミリストイル結合ポケット標的阻害剤である。既存薬のイマチニブ（グリベック®），ニロチニブ（タシグナ®），ダサチニブ（スプリセル®）等のチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）は，キナーゼドメイン内のアデノシン三リン酸（ATP）結合ポケットを標的とするのに対し，本剤はキナーゼドメイン内のアロステリック調節部位（ミリストイル結合ポケット）を標的としている。既存 TKI と結合部位が異なるため，既存の TKI 耐性変異に対する阻害活性による有効性の改善，安全性及び忍容性の改善が期待される。

A2301 試験は，2 剤以上の TKI による前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象に，Week 24 の分子遺伝学的大奏効（MMR）率を指標として本剤の有効性をボスチニブと比較することを目的とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，国際共同第 III 相試験である。合計 233 名が 2 : 1 の比で ABL001 群（157 名）又はボスチニブ群（76 名）にランダム化され，ABL001 群の 1 名を除く 232 名に治験薬が 1 回以上投与された。ABL001 群には ABL001 40 mg を 1 日 2 回（BID），ボスチニブ群にはボスチニブ 500 mg を 1 日 1 回（QD）投与された。

主要解析時点で，割り付けられた治験薬を投与継続中であった被験者の割合は，ABL001 群 61.8%（97/157 名）でボスチニブ群 28.9%（22/76 名）に比べて約 2 倍高く，本剤の高い有効性及び良好な忍容性が示唆された。主要評価項目である Week 24 の MMR 率は，ABL001 群で 25.48%，ボスチニブ群で 13.16%であり，ABL001 群でボスチニブ群に比べて約 2 倍高かった。ランダム化層別因子により調整した Week 24 の MMR 率の共通リスク差（ABL001 群－ボスチニブ群）は 12.24%（95% CI : 2.19%，22.30%）であり，群間で有意な差が認められた（ $p=0.029$ ，ランダム化

層別因子を用いた層別CMHカイ二乗検定）。また，Week 48においても同様に，ボスチニブ群よりも2倍高いMMR率が確認されており，本剤の効果持続が確認された[2.5-4.2.1.3.1 項]。

安全性に関して，全有害事象，Grade 3以上の有害事象，副作用，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現率はABL001群でボスチニブ群に比べて低く，本剤の安全性プロファイルはボスチニブに比べて良好であった。ほとんどの有害事象は忍容可能で，事前に治験実施計画書で規定した用量調節の基準に従い管理可能であり，本剤の良好な安全性及び忍容性が確認された[2.5-6.3 項]。

日本人は16名（ABL001群13名，ボスチニブ群3名）が組み入れられ，全員に治験薬が1回以上投与された。主要評価項目であるWeek 24のMMR率はABL001群で30.77%（95% CI：0.09%，61.43%；4/13名），ボスチニブ群で0%（95% CI：0.00%，70.76%；0/3名）であり，ABL001群でボスチニブ群に比べて高く，全体集団と同様の結果であった。また，日本人で特有に懸念される安全性上の問題は確認されなかった[2.5-4.3.1，2.5-5.6 項]。

本剤は新規作用機序を有する強力かつ経口投与可能なBCR-ABLミリストイル結合ポケット標的阻害剤であり，既存TKIによる前治療に抵抗性又は不耐容の患者に対し有用性が期待される。CML-CPの治療はTKIが中心であるが，二次治療以降でのTKIの有効性及び安全性は十分ではなく，治療ラインが進むにつれて選択可能なTKIが少なくなる。前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML-CP患者を対象にTKI同士を直接比較した臨床試験は実施されておらず，二次治療以降でのTKIの選択やその使用順，並びに，標準的な三次治療は確立されていない。したがって，前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者では，強力な抗腫瘍効果により病勢をコントロールでき，かつ忍容性に優れた，投与継続可能な薬剤が求められている。本剤は，2剤以上のTKIによる前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML-CP患者を対象に実施したA2301試験で，ボスチニブ群に対する優越性が示され，良好な安全性及び忍容性が確認された。このことから，本剤の効能又は効果を前治療薬に抵抗性又は不耐容のCMLとした。

### 1.3 効能又は効果に関連する注意

- |   |
|---|
| <p>5.1 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。</p> <p>5.2 2つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容で，慢性期の慢性骨髄性白血病患者に使用すること。</p> <p>5.3 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。</p> |
|---|

### 1.4 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

- 5.1 本剤の適応となる患者を適切に選択する必要があるため，使用上の注意として注意喚起することとした。

5.2 A2301 試験の対象は、2 剤以上の TKI による前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性期の CML 患者とし、当該患者での有効性及び安全性を確認した。また、移行期、急性転化期の CML 患者における有効性及び安全性は確立されていない。したがって、2 剤以上の TKI に抵抗性又は不耐容の慢性期の CML 患者に使用されるよう注意喚起することとした。

5.3 臨床試験に組み入れられた患者及びその試験成績を理解した上で、本剤の適応となる患者を適切に選択する必要があるため、使用上の注意として注意喚起することとした。

## 2 用法及び用量欄

### 2.1 用法及び用量

通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40mg を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 2.2 用法及び用量の設定根拠

1.2 項に示したとおり、国際共同試験（A2301 試験）で、有効性（ボスチニブに対する優越性）及び安全性が確認された用法及び用量を本剤の推奨用法用量とした。A2301 試験では、服薬の最低 2 時間前から 1 時間後までの食事を避け、空腹時に ABL001 を 40 mg BID 投与した。ABL001 の 40 mg BID を超える増量は許容せず、忍容性に問題があった場合には、休薬又は減量することとした。

A2301 試験では、2 剤以上の TKI による前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象に、ABL001 40 mg BID 又はボスチニブ 500 mg QD を投与した際、主要評価項目である Week 24 の MMR 率は ABL001 群で約 2 倍高く、有意な差が認められた。その効果は Week 48 まで継続しており、本剤の高い持続効果が確認された。また、本剤の安全性プロファイルはボスチニブに比べて良好であった。日本人においても有効性及び安全性が確認され、A2301 試験の用法及び用量を本剤の推奨用法用量とすることで問題ないと判断した。

また、食事の影響を評価した E2101 試験、及び A2101 試験のいずれにおいても、食事によってアシミニブの曝露量は減少したことから、本剤は空腹時に投与することとした。最初の食事の影響試験である A2101 試験では、2 種類のフィルムコーティング製剤（アシミニブ塩酸塩及び██████）をそれぞれ異なる食事条件下（空腹時、低脂肪食摂取後、及び高脂肪食摂取後）で単回投与したとき、食事の摂取によってアシミニブの AUC 及び C<sub>max</sub> は減少した。E2101 試験では、市販予定のフィルムコーティング錠をそれぞれ異なる食事条件下（空腹時、低脂肪食摂取後、及び高脂肪食摂取後）で単回投与したときの、アシミニブの PK パラメータへの影響を評価した。空腹時投与に比べて T<sub>max</sub> の中央値は、低脂肪食摂取後投与に 1 時間、高脂肪食摂取後投与に 2 時間遅延した。全体の曝露量（AUC<sub>inf</sub> 及び AUC<sub>last</sub>）は、低脂肪食摂取後投与では 30%減少し、高

脂肪食摂取後投与では約 62%減少した。アシミニブの Cmax は，低脂肪食摂取後投与及び高脂肪食摂取後投与でそれぞれ約 35%及び約 68%低下した[2.7.2-3.1.2 項]。

## 2.3 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。[16.2.1 参照]
- 7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。なお、減量した投与量で忍容性が認められた場合には 1 回のみ開始用量まで再増量することができる。[8.1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]

副作用	投与量調節
好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> 未満 又は 血小板数が 50,000/mm <sup>3</sup> 未満	好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数が 50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 2 週間以内に回復した場合は、開始時の投与量で再開できる。 2 週間を超えて回復した場合は、1 回 20mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。 再開した後に再び発現した場合、好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数が 50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。回復後は 1 回 20mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。
無症候性で血清リパーゼ又は血清アミラーゼが施設正常値上限の 2 倍超	施設正常値上限の 1.5 倍未満に回復するまで休薬する。回復後は 1 回 20 mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。 再開後に再発した場合は、投与を中止する。
上記以外の Grade 3 以上の非血液学的副作用（臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く）	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は 1 回 20 mg を 1 日 2 回に減量して再開できる。

Grade は NCI CTCAE ver4.03 に基づく。

## 2.4 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

- 7.1 本申請は ABL001 単剤投与に関するものであり，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ことから，注意喚起することとした。
- 7.2 本書 2.2 項に前述のとおり，食事によりアシミニブの曝露量は減少するため，食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けることとした。
- 7.3 副作用が発現した場合には，必要な治療，及び本剤の休薬や減量により対処する。減量により回復が確認できれば開始用量に再増量できることとし，本剤を減量しても忍容性が確認できない場合には本剤の投与を中止することとした。また，骨髓抑制及び膀胱毒性に関連する検査値については，投与量調節基準として具体的な数値を設定した。

### **1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠**



## 目 次

目 次 .....	2
1 警告欄 .....	4
1.1 警告 .....	4
1.2 警告の設定根拠 .....	4
2 禁忌欄 .....	4
2.1 禁忌（次の患者には投与しないこと） .....	4
2.2 禁忌の設定根拠 .....	4
3 重要な基本的注意欄 .....	4
3.1 重要な基本的注意 .....	4
3.2 重要な基本的注意の設定根拠 .....	5
4 特定の背景を有する患者に関する注意欄 .....	6
4.1 合併症・既往歴等のある患者欄 .....	6
4.1.1 合併症・既往歴等のある患者 .....	6
4.1.2 合併症・既往歴等の患者のある患者の設定根拠 .....	6
4.2 生殖能を有する者欄 .....	6
4.2.1 生殖能を有する者 .....	6
4.2.2 生殖能を有する者の設定根拠 .....	6
4.3 妊婦欄 .....	7
4.3.1 妊婦 .....	7
4.3.2 妊婦の設定根拠 .....	7
4.4 授乳婦欄 .....	7
4.4.1 授乳婦 .....	7
4.4.2 授乳婦の設定根拠 .....	7
4.5 小児等欄 .....	7
4.5.1 小児等 .....	7
4.5.2 小児等の設定根拠 .....	7
5 相互作用欄 .....	8
5.1 相互作用 .....	8
5.2 相互作用の設定根拠 .....	8
6 副作用欄 .....	9
6.1 副作用 .....	9
6.2 副作用の設定根拠 .....	10
7 適用上の注意欄 .....	10
7.1 適用上の注意 .....	10

---

7.2	適用上の注意の設定根拠 .....	11
8	その他の注意欄 .....	11
8.1	非臨床試験に基づく情報 .....	11
8.2	非臨床試験に基づく情報の設定根拠 .....	11

## 1 警告欄

### 1.1 警告

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

（赤字，赤枠）

### 1.2 警告の設定根拠

本剤の投与は、患者の安全性確保及び適正使用の観点から、緊急時に十分対応できる医療施設で、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・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のみ投与を行う必要があることから設定した。また、本剤の投与にあたっては、患者又はその家族に対し治療上の有益性と危険性について十分説明し、同意を得てから投与を開始する必要がある。

## 2 禁忌欄

### 2.1 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（赤枠）

### 2.2 禁忌の設定根拠

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として記載した。

## 3 重要な基本的注意欄

### 3.1 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に（投与開始後最初の3ヵ月間は2週間毎、その後は1ヵ月毎）、また、患者の状態に応じて血液検査（血球数算定等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔7.3、11.1.1 参照〕
- 8.2 肺炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に（1ヵ月毎）、また、患者の状態に応じて血清リパーゼ及び血清アミラーゼを測定し、患者の状態を十分に観察すること。〔7.3、9.1.1、11.1.2 参照〕
- 8.3 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、必要に応じて心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行い、患者の状態を十分に確

認すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、マグネシウム等）を補正すること。 [9.1.3、10.2、11.1.3 参照]

8.4 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する等、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.4 参照]

8.5 Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与開始前に適切な処置を行うこと。 [9.1.2 参照]

### 3.2 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 本剤の臨床試験で Grade 3 以上の事象を含む血小板減少症，好中球減少症及び貧血が報告された。これらの事象の多くは可逆的な事象であり，本剤の休薬によって管理可能であったが，本剤投与開始前及び投与中は定期的に，また，患者の状態に応じて全血球数を測定し十分観察する必要があることから設定した。

8.2 本剤の臨床試験で Grade 3 以上の事象を含む膵炎，無症候性の血清リパーゼ及びアミラーゼの増加が報告された。膵炎はすべて国際共同第Ⅰ相試験（X2101 試験）で認められ，本剤の休薬又は中止に至った事象が含まれた。また，無症候性の血清リパーゼ及びアミラーゼの増加についても，本剤の中止に至った事象が含まれた。本剤投与開始前及び投与中は定期的に，また，患者の状態に応じて血清リパーゼ及びアミラーゼを測定し十分観察する必要があることから設定した。

8.3 本剤の臨床試験で QT 間隔延長が報告されており，国際共同第Ⅲ相試験（A2301 試験）で，1 名ではあるが QTcF がベースラインから 60 ms を超えて延長し 500 ms を上回っていた。本剤投与開始前及び投与中は必要に応じて心電図検査や電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行って患者の状態を十分に観察し，必要な場合は電解質を補正する必要があることから設定した。

8.4 本剤の臨床試験で感染症が報告されている。A2301 試験で報告された本剤投与による感染症（B 型肝炎の再活性化，日和見感染症を含む）のほとんどは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 以上の発現頻度は低く，重篤な事象の発現頻度は極めて低かった。また，投与中止に至った事象はなく，本剤の休薬をほとんど要することもなく，適宜加療することで管理可能であった。しかしながら，発現頻度は低いものの Grade 3 以上の感染症が発現していることを踏まえ，定期的に血液検査等を実施し，患者の状態を十分に観察するよう設定した。

8.5 本剤の臨床試験で B 型肝炎ウイルス再活性化との関連を示唆する知見は得られていないが，他の TKI で B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されておりクラスリスクとして知られていることを踏まえて設定した。

## 4 特定の背景を有する患者に関する注意欄

### 4.1 合併症・既往歴等のある患者欄

#### 4.1.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 膵炎又はその既往歴のある患者

膵炎が悪化又は再発するおそれがある。 [7.3、8.2、11.1.2 参照]

##### 9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）

本剤投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。 [8.5 参照]

##### 9.1.3 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。 [8.3、10.2、11.1.3 参照]

#### 4.1.2 合併症・既往歴等の患者のある患者の設定根拠

9.1.1 膵炎又はその既往歴のある患者に本剤を投与する場合、膵炎の悪化又は再発を防ぐためにより慎重に患者の状態を観察する必要があることから設定した。

9.1.2 本剤の臨床試験で B型肝炎ウイルス再活性化との関連を示唆する知見は得られていないが、他の TKI で B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されておりクラスリスクとして知られていることを踏まえて設定した。

9.1.3 8.3 項の設定根拠に記載の通り、本剤の臨床試験で QT 間隔延長が報告されていることを踏まえて設定した。

### 4.2 生殖能を有する者欄

#### 4.2.1 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

#### 4.2.2 生殖能を有する者の設定根拠

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で、本剤が雌雄ラットの生殖機能に及ぼす影響は認められなかったが、ヒトの受胎能に対する影響を検討したデータはないことを踏まえ、本剤投与中及び投与終了後一定期間を避妊期間と設定した。

## 4.3 妊婦欄

### 4.3.1 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験において、臨床曝露量の 15.3 倍（ラット）及び 4.4 倍（ウサギ）に相当する用量で胚・胎児毒性（ウサギ）及び催奇形性（ラット及びウサギ）が認められた。

### 4.3.2 妊婦の設定根拠

妊婦に対する本剤投与の影響を適切に評価できる臨床試験結果はないが、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められているため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上必要な場合のみ投与するよう設定した。

## 4.4 授乳婦欄

### 4.4.1 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

### 4.4.2 授乳婦の設定根拠

本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、母乳を摂取した小児に重篤な副作用が発現する潜在的なリスクが否定できないことから、授乳しないことが望ましいと設定した。

## 4.5 小児等欄

### 4.5.1 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 4.5.2 小児等の設定根拠

本剤の医薬品製造販売承認申請時点において、小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、客観的な事実が確認できるよう設定した。



## 5 相互作用欄

### 5.1 相互作用

#### 10. 相互作用

本剤は CYP2C9 に対する阻害作用を示す。

#### 10.2 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
イトラコナゾール（内用液） [16.7.1 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、内用液以外のイトラコナゾール製剤への代替を考慮すること。	イトラコナゾール（内用液）に含まれるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが消化管内で本剤を包接することにより、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン フェニトイン セレコキシブ 等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤が CYP2C9 を阻害することにより、これらの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 クラリスロマイシン ハロペリドール メサドン等 [8.3、9.1.3、11.1.3 参照]	QT 間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。	共に QT 間隔延長に関連する副作用を有するため。

### 5.2 相互作用の設定根拠

イトラコナゾール（液剤）との薬物相互作用試験（A2107 試験）で、イトラコナゾール（液剤）との併用により本剤の曝露量が低下したことを踏まえて設定した。また、CYP2C9 基質であるワルファリンとの薬物相互作用試験（A2106 試験）で、本剤との併用により S-ワルファリンの曝露量が増加したことを踏まえて設定した。

さらに、本剤の臨床試験で QT 間隔延長が報告されていることから、QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用した場合、QT 間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、併用注意に設定した。

## 6 副作用欄

### 6.1 副作用

#### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 骨髄抑制

血小板減少症（24.4%）、好中球減少症（17.9%）、発熱性好中球減少症（0.6%）、貧血（5.1%）等があらわれることがある。〔7.3、8.1 参照〕

##### 11.1.2 膵炎

膵炎（頻度不明）、リパーゼ増加（3.2%）、アミラーゼ増加（4.5%）等があらわれることがある。〔7.3、8.2、9.1.1 参照〕

##### 11.1.3 QT 間隔延長（1.3%）

〔8.3、9.1.3、10.2 参照〕

##### 11.1.4 感染症

肺炎（0.6%）等があらわれることがある。〔8.4 参照〕

##### 11.1.5 血管閉塞性事象

脳梗塞（0.6%）、心筋虚血（0.6%）等があらわれることがある。

#### 11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	—	上気道感染、下気道感染	インフルエンザ
代謝及び栄養障害	—	脂質異常症、食欲減退	—
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	—
眼障害	—	ドライアイ	霧視
心臓障害	—	動悸、駆出率減少	—
血管障害	—	高血圧	—
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	胸水、呼吸困難、非心臓性胸痛、咳嗽	—
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐、腹痛	—
肝胆道系障害	—	肝酵素上昇、血中ビリルビン増加	—
皮膚及び皮下組織障害	発疹	蕁麻疹	光線過敏症
筋骨格系及び結合組織障害	—	筋骨格痛、関節痛	—
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	そう痒症、浮腫	発熱

臨床検査	—	血中 CK 増加	—
------	---	----------	---

## 6.2 副作用の設定根拠

本項に記載した事象並びに注意喚起は、本剤の企業中核データシートに記載の副作用及び本剤の臨床試験結果に基づき設定した。発現頻度は国際共同第Ⅲ相試験（A2301試験）で、本剤40 mgを1日2回投与した慢性期の慢性骨髄性白血病患者を対象とした副作用集計結果に基づき設定し、当該集計結果で認められていない事象については頻度不明とした。

「重大な副作用」の事象は以下に基づき設定した。

11.1.1 本剤の臨床試験で Grade 3 以上の事象を含む血小板減少症、好中球減少症及び貧血が報告されていることを踏まえ設定した。

11.1.2 本剤の臨床試験で Grade 3 以上の事象を含む膵炎、無症候性の血清リパーゼ及びアミラーゼの上昇が報告されたこと、膵炎は本剤の休薬又は中止に至った事象が、無症候性の血清リパーゼ及びアミラーゼの上昇は本剤の中止に至った事象がそれぞれ含まれていることを踏まえ設定した。

11.1.3 本剤の臨床試験で QT 間隔延長が報告されている。QT 間隔延長は患者の心機能に重大な影響を及ぼす可能性があることから設定した。

11.1.4 8.4 項の設定根拠に記載の通り、本剤の臨床試験で感染症が報告されており、発現頻度は低いものの Grade 3 以上の感染症も含まれていることを踏まえて設定した。

11.1.5 本剤投与による血栓塞栓症（虚血性心疾患、虚血性中枢神経系血管障害含む）の発現頻度（全 Grade 及び Grade 3 以上の事象）は低く、重篤な事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は極めて低かった。現時点で、複数の治療歴を有する患者集団において、本剤が血栓塞栓症に関連するとの知見は臨床試験及び非臨床試験からも得られていないが、本剤の臨床試験で、本剤との因果関係が否定されていない重篤な血管閉塞性事象が報告されていることを踏まえて設定した。

## 7 適用上の注意欄

### 7.1 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 7.2 適用上の注意の設定根拠

PTP 包装の薬剤に対する一般的注意として設定した。

## 8 その他の注意欄

### 8.1 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

*In vitro* 光毒性試験において陽性結果が得られた。また、動物実験（マウス）において、臨床曝露量の 32.9 倍に相当する用量で皮膚光感作性が認められた。

### 8.2 非臨床試験に基づく情報の設定根拠

マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験及びマウスを用いた皮膚光感作性試験の結果、光毒性及び光感作性を示唆する結果が得られていることを踏まえて設定した。

## **1.9 一般的名称に係る文書**

## 1 医薬品一般的名称 (JAN)

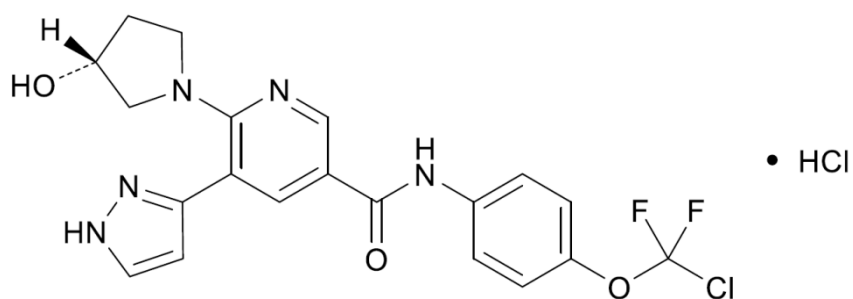
医薬品一般的名称は、2020 年 7 月 3 日付薬生薬審発 0703 第 2 号により、以下のとおり通知された。

登録番号 : 301-5-B5

JAN (日本名) : アシミニブ塩酸塩

JAN (英 名) : Asciminib Hydrochloride

構造式 :

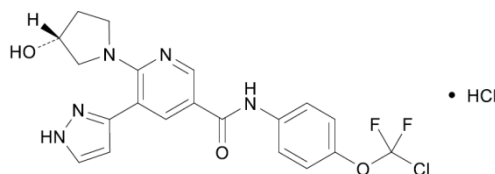


## 2 International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

Asciminib : WHO Drug Information Vol. 31, No. 1, 2017, Recommended INN List 77 の 69 頁に r-INN として収載された。



## **1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ**

化学名・別名	和名：N-[4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-5-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-カルボキシアミド 一塩酸塩 英名：N-[4-(Chlorodifluoromethoxy)phenyl]-6-[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-(1H-pyrazol-3-yl)pyridine-3-carboxamide monohydrochloride				
構 造 式	<div></div> <div>C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>・HCl</div>				
効 能 ・ 効 果	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病				
用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアシミニブとして1回 40 mg を1日 2 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。				
劇 薬 等 の 指 定					
市 販 名 及 び 有 効 成 分 ・ 分 量	原体：アシミニブ塩酸塩 製剤：セムブリックス錠 20 mg（1錠中にアシミニブとして 20 mg を含有），セムブリックス錠 40 mg（1錠中にアシミニブとして 40 mg を含有）				
毒 性	単回投与毒性試験（概略の致死量）				
	動物種		経口投与		
	イヌ		> 600 mg/kg		
	反復投与毒性試験				
	動物種	投与期間 (週間)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	2	経口	0, 50, 200, 600	50	600 mg/kg/日：体重↓，摂餌量↓，収縮期血圧↑，好中球↑，単球↑，赤血球系パラメータ↓，網状赤血球数↑，ビリルビン↑，脾臓重量↑，ハーダー腺の炎症性細胞浸潤，脾臓の髄外造血亢進 ≥ 200 mg/kg/日：ハーダー腺の空胞化及び単細胞壊死

600 mg/kg/日：体重↓，摂餌量↓，収縮期血圧↑，好中球↑，単球↑，赤血球系パラメータ↓，網状赤血球数↑，ビリルビン↑，脾臓重量↑，ハーダー腺の炎症性細胞浸潤，脾臓の髄外造血亢進  
 ≥ 200 mg/kg/日：ハーダー腺の空胞化及び単細胞壊死

反復投与毒性試験（続き）					
動物種	投与 期間 (週間)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	4	経口	0, 50, 200, 600	特定されな かった	<p>200 mg/kg/日：ALT ↑（雌），胆汁酸 ↑（雄）</p> <p>600 mg/kg/日：口周囲の創傷，体重 ↓（雄），体重増加量 ↓，摂餌量 ↓，白血球数 ↑，ALT ↑，胆汁酸 ↑，ビリルビン ↑，リン ↓，カルシウム ↓（雄），コレステロール ↑（雌），尿 pH ↑，尿量 ↑（雄），尿比重 ↓（雄），副腎の皮質肥大，十二指腸の粘膜肥厚／過形成，CYP2E ↑（雄），CYP4A ↑（雄），CYP3A ↑（雌）</p> <p>≥ 50 mg/kg/日：網状赤血球数 ↑，脾臓重量 ↑，副腎重量 ↑，肝臓重量 ↑，脾臓の髄外造血亢進</p> <p>≥ 200 mg/kg/日：口周囲の透明分泌物付着，赤血球系パラメータ ↓，AST ↑，流涎，ハーダー腺の変性，肝臓の炎症及び髄外造血の亢進（雄）</p>

反復投与毒性試験（続き）					
ラット	13/26	経口	13 week: 0, 200 26 week: 0, 15, 50, 200	特定されなかった	<p>死亡：200 mg/kg/日：雌 2/36 例，50 mg/kg/日：雌 2/20 例，0 mg/kg/日：雌 1/36 例</p> <p>50 mg/kg/日：好中球数↑（雄）</p> <p>200 mg/kg/日：口周囲に透明分泌物付着，異常呼吸音，耳介及び足の蒼白／冷触感，一過性の活動性低下，不整呼吸，全身の蒼白／冷触感，粗毛，体重増加量↓，摂餌量↓，白血球数↑，好中球数↑，リンパ球数↑，単球数↑，血小板数↑（雄），ALT↑（雄），AST↑（雌），総蛋白↓，アルブミン↓，トリグリセリド↓（雄），グロブリン↓（雄），ビリルビン↑（雌），コレステロール↑（雌），カルシウム↓（雌），脾臓重量↑（雌），副腎重量↑，肝臓重量↑，肝臓の胆管過形成，副腎皮質のびまん性肥大，脾臓の髄外造血亢進及び色素沈着増加，骨髄の細胞充実性増加，肝臓の肝細胞壊死，小葉中心性肝細胞肥大，及び単核細胞浸潤（雌）</p> <p>≥ 15 mg/kg/日：赤血球系パラメータ↓（雄），網状赤血球数↑（雄），肝臓の肝細胞壊死（雄），肝臓の混合細胞浸潤（雌），ハーダー腺の変性／萎縮及び単核細胞浸潤（雌）</p> <p>≥ 50 mg/kg/日：赤血球系パラメータ↓（雌），網状赤血球数↑（雌），ALT↑（雌），脾臓重量↑（雄），小葉中心性肝細胞肥大（雄），ハーダー腺の変性／萎縮及び単核細胞浸潤（雄），肝臓の色素沈着↑（雌），肝臓の細胞好塩基性化（雌）</p> <p>回復性試験群：200 mg/kg/日：脾臓の色素沈着↑，ハーダー腺の変性／萎縮及び単核細胞浸潤</p>

## 反復投与毒性試験（続き）

動物種	投与 期間 (週間)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
イヌ	2	経口	0, 15, 60, 200	15	死亡：200 mg/kg/日：雌 1/2 例 200 mg/kg/日：消瘦（雌），活動性↓（雌），フィブリノーゲン↑，アミラーゼ↑（雌），リパーゼ↑（雌），ALT↑（雄），AST↑（雄），アルカリホスファターゼ↑（雄），コレステロール↑（雄），カリウム↓ ≥ 60 mg/kg/日：嘔吐，流涎過多，体重↓，体重増加量↓，摂餌量↓，赤血球系パラメータ↓，網状赤血球数↑，平均赤血球容積↑，アミラーゼ↑（雄），リパーゼ↑（雄），ALT↑（雌），AST↑（雌），アルカリホスファターゼ↑（雌），コレステロール↑（雌），膵臓の腺房細胞変性／壊死

反復投与毒性試験（続き）					
イヌ	4	経口	0, 3, 15, 60	特定されなかった	<p>60 mg/kg/日：異常便，嘔吐，流涎過多，消瘦（雄），活動性低下（雄），脱水（雄），頭部傾斜（雄），皮膚の隆起（雄），体重↓，摂餌量↓，赤血球系パラメータ↓，平均赤血球容積↑，血小板数↑，コレステロール↑，ビリルビン↑，ALT↑（雌），AST↑（雌），アルカリホスファターゼ↑（雌），胆汁酸↑（雌），脂肪細胞の肥厚，結腸の変色，脾臓の大型化，肥厚，変色及び癒着（雄），十二指腸，空腸，回腸，結腸及び膀胱の変色（雄），脾臓の小型化（雌），前立腺重量（雄）↓，脾臓の萎縮</p> <p>回復性試験群：60 mg/kg/日：脾臓の小型化，線維化，及び腺房細胞の再生性変化（雄），T3 UGT↓（雌）</p> <p>≥ 3 mg/kg/日：脾臓の腺房細胞変性／壊死（雄）</p> <p>≥ 15 mg/kg/日：網状赤血球数↑，アミラーゼ↑，リパーゼ↑，脾臓の腺房細胞変性／壊死（雌），脾臓の線維化，CYP1A↑</p>

反復投与毒性試験（続き）					
動物種	投与期間 (週間)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
サル	1/2	経口	1 week: 雄 15, 60 2 week: 雄 150	特定されな かった	死亡：150 mg/kg/日：1/3 例 150 mg/kg/日：嘔吐，軟便，リ パーゼ↑，アミラーゼ↑ ≥ 15 mg/kg/日：赤血球系パラ メータ↓，網状赤血球数↑， 血小板数↑，活性化部分トロ ンボプラスチン時間↑，グロ ブリン↑，AST↑，ALT↑， CK↑ ≥ 60 mg/kg/日：ビリルビン ↑，アルカリホスファターゼ ↓
サル	13	経口	0, 10, 30, 100	30	100 mg/kg/日：嘔吐，流涎，下 痢（雌），軟便（雌），体重 ↓（雄），体重増加量↓ （雄），摂餌量↓（雄），赤 血球系パラメータ↓（雄）， 網状赤血球数↑（雄），好酸 球数↑，活性化部分トロ ンボプラスチン時間↑，白血球数 （雌）↑，好中球数（雌） ↑，リンパ球数（雌）↑，単 球数（雌）↑，好塩基球数 （雌）↑，大型非染色細胞 （雌）↑，総蛋白↑（雌）， 尿素窒素↑，クレアチニン ↑，リン↑（雌），副腎の変 色，肝臓重量↑，腎臓重量 ↑，肝臓の肝細胞肥大，腎臓 の尿細管上皮細胞肥大，副腎 の空胞化減少 ≥ 30 mg/kg/日：体重↓ （雌），体重増加量↓ （雌），摂餌量↓（雌），赤 血球系パラメータ↓（雌）， 網状赤血球数↑（雌），ビリ ルビン↑，グロブリン↑，コ レステロール↑，総蛋白↑ （雄）



	反復投与毒性試験（続き）				
	動物種	投与期間 (週間)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
	サル	39	経口	0, 3, 15, 50	50
	主な所見 50 mg/kg/日：流涎過多，赤血球系パラメータ↓，平均赤血球容積↓，網状赤血球数↑，ビリルビン↑，コレステロール↑，肝臓重量↑，副腎皮質の空胞化減少（雌），肝臓の肝細胞肥大，脾臓の色素沈着，胸骨骨髓の色素沈着 ≥ 3 mg/kg/日：副腎重量↑ ≥ 15 mg/kg/日：副腎皮質の空胞化減少（雄）				
	ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, CK: クレアチニンキナーゼ, CYP: チトクローム P450, UGT: ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素				
副作用	国際共同第 III 相試験（A2301 試験）及び国際共同第 I 相試験（X2101 試験）の併合解析において，ABL001 40 mg BID が投与された T315I 変異を有さない CML-CP 患者 186 名のうち，副作用（Adverse Drug Reaction）は 58.6%（109 名）に認められた。主な副作用は，血小板減少症 24.2%（45 名），好中球減少症 17.7%（33 名），礫酵素増加 11.8%（22 名）及び疲労 11.3%（21 名）等であった。				
会社	ノバルティスファーマ株式会社 製剤：輸入				

## 1.12 添付資料一覧

## 目 次

目 次 .....	2
1 第 3 部 .....	3
2 第 4 部 .....	3
3 第 5 部 .....	12

## 1 第3部

添付資料	表 題	試験実施期間	報種類	評価／参考
3.2 データ又は報告書				
	原薬: アシミニブ塩酸塩 製剤: セムブリックス錠 20 mg, セムブリックス錠 40 mg	-	海外	評価

## 2 第4部

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内／海 外)	評価／参考
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	RD-2020-00196	Isothermal titration calorimetry studies of Asciminib binding to ABL1	2011年11月1日	ノバルティス	海外	評価
4.2.1.1-2	RD-2013-50447	Biochemical and Cellular Activity of ABL001	2011年11月1日	ノバルティス	海外	評価
4.2.1.1-3	RD-2019-00440	Effects of Asciminib on the proliferation of a large panel of cancer lines	2011年11月1日	ノバルティス	海外	評価
4.2.1.1-4	RD-2013-00008	Structure Validation Report for NVP-CME911-NX-3	2011年11月1日	ノバルティス	海外	評価
4.2.1.1-5	RD-2013-00510	NVP-CME911-NX-3 (crystal structure analysis)	2011年11月1日	ノバルティス	海外	評価
4.2.1.1-6	RD-2020-00071	Characterisation of the ABL1-asciminib-dasatinib ternary complex	2011年11月1日	ノバルティス	海外	評価
4.2.1.1-7	RD-2013-50145	ABL001 in vivo efficacy and PKPD	2011年11月1日	ノバルティス	海外	評価
4.2.1.1-8	RD-2020-00314	In vivo efficacy of ABL001 in T315I-mutant xenograft model	2011年11月1日	ノバルティス	海外	評価
4.2.1.1-9	RD-2018-00292	In vivo efficacy of ABL001 in acute lymphoblastic leukemia	2011年11月1日～ 2012年11月1日	中国	海外	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験						
4.2.1.2-1	RD-2020-00068	ProKinase report 16520: NVP-ABL001 (XB-97-FZ10) in vitro kinases profile	2011年11月1日	ドイツ連邦共和国	海外	評価

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/海 外)	評価/参考
4.2.1.2-2	RD-2020-00069	NVP-ABL001: in vitro effects on protein and lipid kinases	20 年 月 日	ドイツ連邦共和国	海外	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	RD-2013-50448	NVP-CME911: <i>In vitro</i> Safety Pharmacology Profile	20 年 月 日	ノバルティス	海外	参考
4.2.1.3-2	RD-2012-50350	Effects of Five (5) Test Articles on Cloned Ion Channels Expressed in Mammalian Cells	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	米国	海外	参考
4.2.1.3-3	1214502	Effects on hERG channel currents in stably transfected HEK293 cells	20 年 月 日	ノバルティス	海外	参考
4.2.1.3-4	1370037	Effect of ABL001 on cloned hERG potassium channels expressed in human embryonic kidney cells	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	米国	海外	評価
4.2.1.3-5	1270621	ABL001: Single Oral Gavage Dose Cardiovascular Telemetry Study in the Male Beagle Dog	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	米国	海外	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
-	-	該当資料なし	-	-	-	-
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						
4.2.2.1-1	DMPK R1300134a-01	Quantitative determination of ABL001 in rat plasma by LC-MS/MS Method validation report Amendment no. 1	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価
4.2.2.1-2	DMPK R1300134b-01	Quantitative determination of ABL001 in dog plasma by LC-MS/MS Method validation report Amendment no. 1	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価
4.2.2.1-3	DMPK R1300134c-01	Quantitative determination of ABL001 in mouse plasma by LC-MS/MS Method validation report Amendment no. 1	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価
4.2.2.1-4	DMPK R1400910	Quantitative determination of ABL001 in monkey plasma by LC-MS/MS Method validation report	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/海 外)	評価/参考
4.2.2.1-5	DMPK R1701368	Validation of a method for the determination of ABL001 in rabbit plasma (K <sub>2</sub> EDTA) by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	カナダ	海外	評価
4.2.2.1-6	DMPK R1800401	Validation of a Method for the Determination of ABL001 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	20 年 月 日 ~20 年 月 日	米国	海外	評価
	DMPK R1800401	Addendum No.1	20 年 月 日	米国	海外	評価
4.2.2.1-7	DMPK R1200556-02	[ <sup>14</sup> C]ABL001 (CME911) Synthesis and Analysis Amendment no. 2	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価
4.2.2.1-8	DMPK R2000174	[M+5]ABL001 Synthesis and Analysis	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1	DMPK R1200909	Pharmacokinetics of CME911 (ABL001) following an intravenous (3 mg/kg) or oral (60 mg/kg) dose in the monkey	20 年 月 日 ~20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価
4.2.2.2-2	RD-2013-50081	Pharmacokinetics of ABL001 in dog	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価
4.2.2.2-3	RD-2013-50096	Pharmacokinetics of bcr-abl allosteric inhibitor NVP-ABL001(CME911) following a single intravenous or oral administration in male Sprague-Dawley rats	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価
4.2.2.2-4	RD-2013-50097	Pharmacokinetics of bcr-abl allosteric inhibitor NVP-ABL001 following a single intravenous or oral administration in male C57BL/6 mice	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価
4.2.2.2-5	DMPK R1300136-02	Absorption, metabolism, and excretion in intact and bile duct cannulated rats following a single intravenous (5 mg/kg) or oral (30 mg/kg) dose of [ <sup>14</sup> C]ABL001 Amendment no. 2	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価
4.2.2.2-6	DMPK R1300349	Pharmacokinetics of ABL001 after oral administration of 150 mg/dog in the dog with pentagastrin pre-treatment at fasted and fed states	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価

[illegible]



添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/海 外)	評価/参考
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	1270174	An oral (gavage) sighting dose phase toxicity study with non-invasive telemetry in male dogs	2011年11月1日～ 2012年11月1日	ノバルティス	海外	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	1270173	2-week oral (gavage) pilot toxicity study in male rats	2011年11月1日	ノバルティス	海外	参考
4.2.3.2-2	1270619	4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 4-Week Recovery Phase and Micronucleus Assessment	2011年11月1日～ 2012年11月1日	米国	海外	評価
4.2.3.2-3	1470225	26-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 13-Week Interim Necropsy and 4-Week Interim Recovery Phase	2011年11月1日～ 2012年11月1日	米国	海外	評価
4.2.3.2-4	1270561	2-Week Oral Gavage Dose Range-Finding Toxicity Study with ABL001 (CME911) in Dogs	2011年11月1日	米国	海外	参考
4.2.3.2-5	1270620	4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Dogs with a 4-Week Recovery Phase	2011年11月1日～ 2012年11月1日	米国	海外	評価
4.2.3.2-6	1470175	Multiple week (up to 2 weeks) oral (gavage) dose range finding toxicity study in male monkeys	2011年11月1日	ノバルティス	海外	参考
4.2.3.2-7	1470095	13-week oral (gavage) toxicity study with non-invasive telemetry in monkeys with a 4-week recovery period Final report amendment no.1	2011年11月1日 ～2012年11月1日 2012年11月1日	ノバルティス	海外	評価
4.2.3.2-8	1470799	39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Cynomolgus Monkeys	2011年11月1日～ 2012年11月1日	米国	海外	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 In Vitro 試験						
4.2.3.3.1-1	1213038	Ames test	2011年11月1日	ノバルティス	海外	参考
4.2.3.3.1-2	1270618	Reverse mutation in five histidine-requiring strains of <i>Salmonella typhimurium</i>	2011年11月1日～ 2012年11月1日	イギリス	海外	評価
4.2.3.3.1-3	1214013	Micronucleus test in vitro using TK6 cells	2011年11月1日	ノバルティス	海外	参考

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内／海 外)	評価／参考
4.2.3.3.1-4	1670377	In Vitro Human Lymphocyte Micronucleus Assay	20 年 月 日～ 20 年 月 日	イギリス	海外	評価
4.2.3.3.2 In Vivo 試験						
4.2.3.3.2-1	1270619	4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 4-Week Recovery Phase and Micronucleus Assessment Appendix: Micronucleus assessment	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
-	-	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						
-	-	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3.4.3 その他の試験						
-	-	該当資料なし	-	-	-	-
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						
4.2.3.5.1-1	1570166	An oral (gavage) fertility and early embryonic development study in the rat	20 年 月 日～ 20 年 月 日	カナダ	海外	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	1470272	An oral gavage study of embryo-fetal development in the rat	20 年 月 日～ 20 年 月 日	カナダ	海外	評価
4.2.3.5.2-2	1470226	A dosage range-finding embryo-fetal development study by oral gavage in rabbits	20 年 月 日	カナダ	海外	参考
4.2.3.5.2-3	1470271	An oral gavage study of embryo-fetal development	20 年 月 日～ 20 年 月 日	カナダ	海外	評価
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						
-	-	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
-	-	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3.6 局所刺激性試験						

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/海 外)	評価/参考
4.2.3.6-1	514323	Assessment of contact sensitizing potential with the murine local lymph node assay (LLNA TIER I)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	オランダ	海外	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
-	-	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3.7.2 免疫毒性試験						
-	-	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験						
4.2.3.7.3-1	1370559	2-week oral (gavage) investigative toxicity study with a sighting phase in male dogs	20 年 月 日	ノバルティス	海外	参考
4.2.3.7.3-2	1770677	A 3 to 7 day oral (gavage) investigative toxicity study in male dogs	20 年 月 日	ノバルティス	海外	参考
4.2.3.7.4 依存性試験						
-	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
-	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6-1	2120038	ICH M7 Mutagenicity assessment of impurities	20 年 月 日	ノバルティス	海外	参考
4.2.3.7.6-2	1312586	Reverse mutation in five histidine-requiring strains of <i>Salmonella typhimurium</i>	20 年 月 日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-3	1512516	Bacterial Reverse Mutation Assay	20 年 月 日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-4	1512518	Bacterial Reverse Mutation Assay	20 年 月 日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-5	1512605	Bacterial Reverse Mutation Assay	20 年 月 日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-6	1512606	Bacterial Reverse Mutation Assay	20 年 月 日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-7	1512607	Bacterial Reverse Mutation Assay	20 年 月 日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-8	1512610	Bacterial Reverse Mutation Assay	20 年 月 日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-9	1512611	Bacterial Reverse Mutation Assay	20 年 月 日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-10	1512612	Bacterial Reverse Mutation Assay	20 年 月 日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-11-1	1612526	Bacterial Reverse Mutation Assay	20 年 月 日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-11-2	1612526	Final report amendment no.1	20 年 月 日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-12	1712527	Bacterial Reverse Mutation Assay	20 年 月 日	イギリス	海外	参考

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内／海 外)	評価／参考
4.2.3.7.6-13	1712528	Bacterial Reverse Mutation Assay	2011年1月1日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-14	1712533	Bacterial Reverse Mutation Assay	2011年1月1日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-15	1912543	Bacterial Reverse Mutation Assay	2011年1月1日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-16	1912570	Bacterial Reverse Mutation Assay	2011年1月1日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-17	1912586	Bacterial Reverse Mutation Assay	2011年1月1日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-18	1912587	Bacterial Reverse Mutation Assay	2011年1月1日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-19	2012506	Bacterial Reverse Mutation Assay	2011年1月1日	イギリス	海外	参考
4.2.3.7.6-20	1870206	4-Week Impurity Qualification Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats	2011年1月1日～ 2011年1月1日	米国	海外	評価
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.7-1	1115610	<i>in vitro</i> 3T3 NRU Phototoxicity Profiling Assay	2011年1月1日	ノバルティス	海外	参考
4.2.3.7.7-2	1270766	Assessment of phototoxic potential with the murine Local Lymph Node Assay (UV-LLNA by oral route)	2011年1月1日～ 2011年1月1日	フランス	海外	評価
4.2.3.7.7-3	DIS R2020079	Assessment of circulating microRNAs in dog plasma as markers of pancreas injury	2011年1月1日	ノバルティス	海外	参考
4.2.3.7.7-4	DIS R2020080	Evaluation of ABL1 and ABL2 cross-species protein sequence homology	2011年1月1日	ノバルティス	海外	参考

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
4.3 参考文献 (評価／参考の別: 参考資料)		
-	Apperley JF (2007) Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. Lancet Oncol; 8:1018-29.	海外
-	Barretina J, Caponigro G, Stransky N, et al. (2012) The cancer cell line encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. Nature; 483:603-7.	海外
-	Blakes AJM, Gaul E, Lam W, et al. (2021) Pathogenic variants causing ABL1 malformation syndrome cluster in a myristoyl-binding pocket and increase tyrosine kinase activity. Eur J Hum Genet; 29(4):593-603	海外
-	Camenisch GP (2016) Drug Disposition Classification Systems in Discovery and Development: A Comparative Review of the BDDCS, ECCS and ECCCS Concepts. Pharm Res; 33(11): 2583-93.	海外

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
-	Chang YM, Bai L, Liu S, et al. (2008) Src family kinase oncogenic potential and pathways in prostate cancer as revealed by AZD0530. <i>Oncogene</i> ; 27(49):6365-75.	海外
-	Cowan-Jacob SW, Guez V, Fendrich G, et al. (2004) Imatinib (STI571) resistance in chronic myelogenous leukemia: molecular basis of the underlying mechanisms and potential strategies for treatment. <i>Mini Rev Med Chem</i> ; 4:285-99.	海外
-	Davies B and Morris T (1993) Physiological parameters in laboratory animals and humans. <i>Pharma Res</i> ; 10(7):1093-5.	海外
-	Dohse M, Scharenberg C, Shukla S, et al. (2010) Comparison of ATP-binding cassette transporter interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib. <i>Drug Met Disp</i> ; 38:1371-80.	海外
-	Eadie LN, Saunders VA, Branford S, et al. (2018) The new allosteric inhibitor asciminib is susceptible to resistance mediated by ABCB1 and ABCG2 overexpression <i>in vitro</i> . <i>Oncotarget</i> ; 9:13423-37.	海外
-	Eide CA, Zabriskie MS, Stevens SLS, et al. (2019) Combining the allosteric inhibitor asciminib with ponatinib suppresses emergence of and restores efficacy against highly resistant BCR-ABL1 mutants. <i>Cancer Cell</i> ; 36:431-43.	海外
-	Flis S and Chojnacki T (2019) Chronic myelogenous leukemia, a still unsolved problem: pitfalls and new therapeutic possibilities. <i>Drug Des Dev Ther</i> ; 13:825-43.	海外
-	Hantschel O (2012) Structure, regulation, signaling, and targeting of Abl kinases in cancer. <i>Genes Cancer</i> ; 3:436-46.	海外
-	Hantschel O and Superti-Furga G (2004) Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl tyrosine kinases. <i>Nat Rev Mol Cell Biol</i> ; 5(1):33-44.	海外
-	Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. (2019) Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. <i>N Engl J Med</i> ; 381(24):2315-26.	海外
-	Jabbour EJ, Cortes JE, Kantarjian HM (2013) Resistance to tyrosine kinase inhibition therapy for chronic myelogenous leukemia: a clinical perspective and emerging treatment options. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> ; 13(5):515-29.	海外
-	Khatri A, Wang J, Pendergast AM (2016) Multifunctional Abl kinases in health and disease. <i>J Cell Sci</i> ; 129: 9-16.	海外
-	Loscocco F, Visani G, Galimberti S, et al. (2019) BCR-ABL independent mechanisms of resistance in chronic myeloid leukemia. <i>Front Oncol</i> ; 9:1-11.	海外
-	Manley PW and Stiefl NJ (2018) Progress in the discovery of BCR-ABL kinase inhibitors for the treatment of leukemia. <i>Top Med Chem</i> ; 28:1-37.	海外
-	Manley PW and Barys L (2020) The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. <i>Leukemia Res</i> ; 98:106458.	海外
-	McDonald ER, de Weck A, Schlabach MR, et al. (2017) Project DRIVE: a compendium of cancer dependencies and synthetic lethal relationships uncovered by large-scale, deep RNAi screening. <i>Cell</i> ; 170:577-92.	海外
-	Miller GD, Bruno BJ, Lim CS (2014) Resistant mutations in CML and Ph <sup>+</sup> ALL - role of ponatinib. <i>Biologics: Targets and Therapy</i> ; 8:243-54.	海外
-	Murtaugh LC and Keefe MD (2015) Regeneration and repair of the exocrine pancreas. <i>Annu Rev Physiol</i> ; 77:229-49.	海外
-	Nagar B, Hantschel O, Young MA (2003) Structural basis for the autoinhibition of c-Abl tyrosine kinase. <i>Cell</i> ; 112:859-71.	海外
-	Namba M, Ohtsuki T, Mori M, et al. (1989) Establishment of five human myeloma cell lines. <i>In vitro Cell Dev Biol</i> ; 25:723-9.	海外
-	Nicolini FE, Basak GW, Kim DW, et al. (2017) Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. <i>Cancer</i> ; 123:2875-80.	海外

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
-	Qiang W, Antelope O, Zabriskie MS, et al. (2017) Mechanisms of resistance to the BCR-ABL1 allosteric inhibitor asciminib. Leukemia; 31:2844-7.	海外
-	Schoepfer J, Jahnke W, Berellini G, et al. (2018) Discovery of asciminib (ABL001), an allosteric inhibitor of the tyrosine kinase activity of BCR-ABL1. J Med Chem; 61:8120-35.	海外
-	Soverini S, Branford S, Nicolini FE, et al. (2014) Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. Leuk Res; 38:10-20.	海外
-	Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. (2006) Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA working party on chronic myeloid leukemia. Clin Cancer Res; 12(24):7374-9.	海外
-	Tran P, Hanna I, Eggimann FK, et al. (2020) Disposition of asciminib, a potent BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor, in healthy male subjects. Xenobiotica; 50(2):160-79.	海外
-	Tweats DJ, Blakey D, Heflich RH, et al. (2007) Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory in vivo tests I. Increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards. Mutat Res; 627:78-91.	海外
-	Ulrich P, Streich J, Suter W (2001) Intralaboratory validation of alternative endpoints in the murine local lymph node assay for the identification of contact allergic potential: primary ear skin irritation and ear-draining lymph node hyperplasia induced by topical chemicals. Arch Toxicol; 74:733-44.	海外
-	Warmuth M, Kim S, Gu X-J, et al. (2007) Ba/F3 cells and their use in kinase drug discovery. Current Opin Oncol; 19:55-60.	海外
-	Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, et al. (2017) The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. Nature 543:733-7.	海外
-	Yang J, Campobasso N, Biju MP, et al. (2011) Discovery and characterization of a cell-permeable, small-molecule c-Abl kinase activator that binds to the myristoyl binding site. Chem Biol; 18:177-86.	海外
-	Ye D, Wolff N, Li L, et al. (2006) STAT5 signaling is required for the efficient induction and maintenance of CML in mice. Blood; 107:4917-25.	海外
-	Yeo WL, Riely GJ, Yeap BY, et al. (2010) Erlotinib at a dose of 25 mg daily for non-small cell lung cancers with EGFR mutations. J Thorac Oncol; 5(7):1048-53.	海外
-	Zhang J, Adrián FJ, Jahnke W, et al. (2010) Targeting Bcr-Abl by combining allosteric with ATP-binding-site inhibitors. Nature; 463:501-6.	海外

### 3 第 5 部

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場 所	報種類 (国内／ 海外)	評価／ 参考	電子デー タの提出
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	国内	評価	-



添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場 所	報種類 (国内／ 海外)	評価／ 参考	電子デー タの提出
5.3 臨床試験報告書							
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							
5.3.1.1-1	E2101	A Phase I, single center, two-group, open-label study to evaluate the effects of imatinib and food on the pharmacokinetics of ABL001 in healthy volunteers	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ドイツ連邦 共和国	海外	評価	あり
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
5.3.1.2-1	A2101	A two-arm, crossover, randomized, open-label study to evaluate the relative bioavailability of ABL001 from two tablet formulations in comparison to the CSF capsule formulation and the effect of food in healthy subjects	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ドイツ連邦 共和国	海外	参考	なし
5.3.1.2-2	A2104	An open label, single dose, randomized cross-over study to characterize relative bioavailability of orally administered ABL001 CSF capsule and tablet formulations in healthy subjects	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ドイツ連邦 共和国	海外	参考	あり
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書							
5.3.1.3-1	General Report- ARD000059	GastroPlus model development report	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.1.3-2	DMPK R2000208	Development and validation of the final physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model for asciminib	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価	あり
5.3.1.3-3	DMPK R2001088	Application of a validated physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model for asciminib to predict drug interactions, organ impairment, and food effect at different asciminib doses and regimens	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価	あり
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	DMPK R1300134d-02	Quantitative determination of ABL001 in human plasma by LC-MS/MS Method validation report Amendment no. 02	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.1.4-2	DMPK R1500058-02	Quantitative determination of ABL001 in human plasma (K <sub>2</sub> EDTA) by LC-MS/MS Amendment No.2	20 年 月 日	中国	海外	評価	-
5.3.1.4-3	DMPK R1701209-02	Quantitative Determination of ABL001 in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 02 to Method validation report	20 年 月 日	インド	海外	評価	-
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							



添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場 所	報種類 (国内/ 海外)	評価/ 参考	電子デー タの提出
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2-1	DMPK R1200921	[14C]ABL001: Metabolic profile in human liver microsomes, contributions of cytochrome P450s and UDP-glucuronosyltransferase to metabolism, and potential for drug-drug interactions	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.2.2-2	DMPK R1300242	In vitro assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition by ABL001	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.2.2-3	DMPK R2000001	In vitro assessment of time-dependent inhibition of cytochrome P450 enzymes CYP2B6, CYP2C8 and CYP2C19 by ABL001	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.2.2-4	DMPK R1300249	Assessment of [14C]ABL001 permeability across Caco-2 and LLC-PK1/MDR1 cell monolayers and its potential interaction with drug transporters	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.2.2-5	DMPK R1300252	Assessment of [14C]ABL001 uptake into primary human hepatocytes	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.2.2-6	DMPK R2000050	In vitro Interaction Studies of ABL001 with the human BCRP and MDR1 Efflux (ABC) Transporters, and with the human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	ハンガリー	海外	評価	-
5.3.2.2-7	DMPK R1300355	Assessment of [14C]ABL001 as substrate of human organic cation transporters 1 and 2 (OCT1 & OCT2)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.2.2-8	DMPK R1400124	Assessment of ABL001 as an inhibitor of the human bile salt export pump (BSEP)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.2.2-9	DMPK R1400553	Relative contributions of cytochrome P450 (CYP) and UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes to the metabolism of ABL001 in human liver microsomes, determined by recombinant CYP kinetic analysis and UGT inhibition studies	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.2.2-10	DMPK R1600019	[14C]ABL001 Caco-2 permeability in presence or absence of simulated intestinal fluid components	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価	-

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場 所	報種類 (国内/ 海外)	評価/ 参考	電子デー タの提出
5.3.2.2-11	DMPK R1600146	In vitro assessment of UGT1A1, UGT2B7 inhibition by ABL001	2011年11月1日～ 2011年11月1日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.2.2-12	DMPK R1600486-01	In vitro assessment of UGT1A3, UGT1A4, UGT2B7 and UGT2B17 inhibition by nilotinib, dasatinib and imatinib using ABL001 as a probe substrate	2011年11月1日～ 2011年11月1日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.2.2-13	DMPK R1600720	Assessment of [ <sup>14</sup> C]ABL001 as substrate of human multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1) transporter	2011年11月1日～ 2011年11月1日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.2.2-14	DMPK R1700800	Chiral analysis of ABL001 in human plasma following oral (80 mg) administration of [ <sup>14</sup> C]ABL001	2011年11月1日～ 2011年11月1日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.2.2-15	DMPK R1701235	Evaluation of ABL001 as an inducer of cytochrome P450s and UGT1A1 in human hepatocytes	2011年11月1日～ 2011年11月1日	米国	海外	評価	-
5.3.2.2-16	DMPK R1809192	EVALUATION OF ABL001 INDUCTION OF CYP3A4 AND CYP1A2 IN HUMAN HEPATOCYTES: DETERMINATION OF RELATIVE INDUCTION SCORE (RIS) AND R <sub>3</sub>	2011年11月1日～ 2011年11月1日	米国	海外	評価	-
5.3.2.2-17	DMPK R1709012	Contributions of individual pathways/enzymes to the clearance of ABL001 in humans	2011年11月1日～ 2011年11月1日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.2.2-18	RD-2020-00101	NVP-ABL001 permeability in MDCK-KO	2011年11月1日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-
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							
5.3.3.1-1	A2102	A single-center, open-label study to investigate the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of ABL001 after a single oral dose of 80 mg [ <sup>14</sup> C]ABL001 in healthy subjects	2011年11月1日～ 2011年11月1日	米国	海外	評価	なし
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書							
5.3.3.3-1	A2103	A Phase I, open-label, multi-center, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics of ABL001 in healthy subjects with normal hepatic function and subjects with impaired hepatic function	2016年5月3日～ 2017年7月20日	米国, 計3 施設	海外	評価	あり

[illegible]

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場 所	報種類 (国内／ 海外)	評価／ 参考	電子デー タの提出
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	A2301	A Phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors	2017 年 10 月 26 日～ 2020 年 5 月 25 日 (データカットオフ日) 本報告時点で継続中	日本, 米 国, ドイツ, フランス, ス ペイン, トル コ, イギリ ス, アルゼ ンチン, オ ーストラリ ア, イタリ ア, 韓国, ブ ラジル, ロシ ア連邦, ブ ルガリア, チ ェコ共和 国, ハンガリ ー, イスラエ ル, レバノ ン, オラン ダ, ルーマ ニア, セル ビア, カナ ダ, メキシ コ, サウジア ラビア, スイ ス 計 87 施設	国際共同	評価	あり
-	A2301	Japanese subpopulation outputs	-	-	-	評価	あり
-	A2301	Errata list	-	-	-	-	-
5.3.5.1-2	A2301 Supplement(D30 update)	Supplementary Clinical Study Report to support the 30- day efficacy and safety update	-	-	-	評価	あり

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場 所	報種類 (国内／ 海外)	評価／ 参考	電子デー タの提出
-	A2301 Supplement(D30 update)	Japanese subpopulation outputs	-	-	-	評価	あり
5.3.5.1-3	—	Exploratory UGT genotype PK analyses of samples from CABL001A2301	2014年11月1日～ 2015年11月1日	ノバルティス	海外	評価	—
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	X2101	A phase I, multicenter, open-label study of oral ABL001 in patients with chronic myelogenous leukemia or Philadelphia Chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia	2014年4月24日～ 2020年4月2日 (データカットオフ日) 本報告時点で継続中	日本, オーストラリア, フランス, ドイツ, イタリア, シンガポール, 韓国, スペイン, オランダ, 米国 計 18 施設	国際共同	評価	あり
-	X2101 Amendment	Amendment 01 to CABL001X2101	-	-	-	-	-
-	X2101 Amendment	Amendment 02 to CABL001X2101	-	-	-	-	-
5.3.5.2-2	X2101 Supplement(D30 update)	A phase I, multicenter, open-label study of oral ABL001 in patients with chronic myelogenous leukemia or Philadelphia Chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia	-	-	-	評価	あり
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	-	QT/QTc and ECG assessment report	2014年11月1日	ノバルティス	海外	評価	あり
5.3.5.3-2	-	Exposure-response report of asciminib in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP)	2014年11月1日	ノバルティス	海外	評価	あり
-	-	Amendment 1	2014年11月1日	ノバルティス	海外	評価	-
5.3.5.3-3	SCS-Appendix-1	SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	-	-	-	-	-

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場 所	報種類 (国内／ 海外)	評価／ 参考	電子デー タの提出
5.3.5.3-4	SCS-Appendix-3	SCS Appendix 3 (Updated Integrated Summary of Safety, data analyses)	-	-	-	-	-
5.3.5.3-5	SCS-Appendix-1-jp	SCS Appendix J:Outputs for Japan submission	-	-	-	-	-
5.3.5.3-6	SCS-Appendix-2	SCS Appendix 2 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	-	-	-	-	-
5.3.5.3-7	SCS-Appendix-4	SCS Appendix 4 (Updated Integrated Summary of Safety, data analyses)	-	-	-	-	-
5.3.5.3-8	-	2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies of asciminib in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP) previously treated with two or more tyrosine kinase inhibitors	20 年 月 日	-	海外	評価	-
-	-	Amendment 1	20 年 月 日	-	海外	評価	-
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-
5.3.7 患者デ-ター一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	症例一覧表	患者デ-ター一覧表及び症例記録	-	-	-	-	-

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海 外)
5.4 参考文献（評価／参考の別：参考資料）		
5.4-1	Apperley JF (2015) Chronic myeloid leukaemia. Lancet; 385(9976):1447-59.	海外
5.4-2	Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. (2013) European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood; 122(6):872-84.	海外
5.4-3	Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. (2016) Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. J Clin Oncol; 34(24):2851-7.	海外

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
5.4-4	Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. (2012) Decreasing trend in mortality of chronic myelogenous leukemia patients after introduction of imatinib in Japan and the U.S. Oncologist; 17(12):1547-50.	海外
5.4-5	Chopade P and Akard LP (2018) Improving Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia Over Time in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors. Clin Lymphoma Myeloma Leuk; 18(11):710-23.	海外
5.4-6	Cortes J and Kantarjian H (2016) Chronic myeloid leukemia: sequencing of TKI therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program; 2016(1):164-9.	海外
5.4-7	Cortes JE, Lomaia E, Turkina A, et al. (2020) Interim analysis (IA) of OPTIC: A dose-ranging study of three ponatinib (PON) starting doses. J Clin Oncol; 38(15_suppl):7502.	海外
5.4-8	Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. (2013) A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med; 369(19):1783-96.	海外
5.4-9	Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. (2016) Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol; 34(20):2333-40.	海外
5.4-10	Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. (2018) Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood; 132(4):393-404.	海外
5.4-11	Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. (2006) Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med; 355(23):2408-17.	海外
5.4-12	[REDACTED]	海外
5.4-13	FDA 相談議事録 (2016) Memorandum of meeting minutes (meeting type: B, end of Phase 2/Pre-Phase3), October 20, 2016, IND 119257, ABL001.	海外
5.4-14	Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, et al. (2018) Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase I/II study. Haematologica; 103(8):1298-307.	海外
5.4-15	Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. (2013) Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. Leukemia; 27(1):107-12.	海外
5.4-16	Hehlmann R, Lauseker M, Sauße S, et al. (2017) Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. Leukemia; 31(11):2398-406.	海外
5.4-17	Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. (2016) Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia; 30(5):1044-54.	海外
5.4-18	Hochhaus A, Sausselle S, Rosti G, et al. (2017) Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol; 28(suppl_4):iv41-51.	海外
5.4-19	Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. (2020) European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia; 34(4):966-84.	海外
5.4-20	Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (2020) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020. (Internet) Available from: < <a href="https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/">https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/</a> > (Accessed 1 July 2021).	海外



添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海 外)
5.4-21	Iclusing USPI 2020 Iclusig (ponatinib) US Prescribing Information. Revised 12/2020.	海外
5.4-22	Jabbour E and Kantarjian H (2018) Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol; 93(3):442-59.	海外
5.4-23	Jabbour EJ, Cortes JE, Kantarjian HM (2013) Resistance to tyrosine kinase inhibition therapy for chronic myelogenous leukemia: a clinical perspective and emerging treatment options. Clin Lymphoma Myeloma Leuk; 13(5):515-29.	海外
5.4-24	Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, et al. (2017) Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. Cancer; 123(22):4391-402.	海外
5.4-25	Kantar Health (2020) Treatment Architecture: Japan-Leukemia, Chronic Myelogenous. CancerMPact® Japan, 2020, October 2020.	海外
5.4-26	Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. (2012) Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. Blood; 119(15):3403-12.	海外
5.4-27	Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW (2020) The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. Leuk Res; 98:106458.	海外
5.4-28	Mauro MJ, Talpaz M, Radich JP (2013) Sequential therapy in chronic myelogenous leukemia: where do emerging therapies fit within current treatment regimens? Clin Adv Hematol Oncol; 11(11 Suppl 17):1-15.	海外
5.4-29	NCCN (2020) NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Chronic myeloid leukemia. Version 2.2021 - August 28, 2020.	海外
5.4-30	Pfaffmann M, Hochhaus A, Lauseker M, et al. (2011) Recommendations to meet statistical challenges arising from endpoints beyond overall survival in clinical trials on chronic myeloid leukemia. Leukemia; 25(9):1433-8.	海外
5.4-31	Ross DM, Branford S, Moore S, et al. (2006) Limited clinical value of regular bone marrow cytogenetic analysis in imatinib-treated chronic phase CML patients monitored by RQ-PCR for BCR-ABL. Leukemia; 20(4):664-70.	海外
5.4-32	Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, et al. (2014) Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. Blood; 123(15):2317-24.	海外
5.4-33	Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, et al. (2016) Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. Am J Hematol; 91(9):869-74.	海外
5.4-34	Soverini S, Branford S, Nicolini FE, et al. (2014) Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. Leuk Res; 38(1):10-20.	海外
5.4-35	Soverini S, De Benedittis C, Mancini M, et al. (2016) Best Practices in Chronic Myeloid Leukemia Monitoring and Management. Oncologist; 21(5):626-33.	海外
5.4-36	Wyllie AA, Schoepfer J, Jahnke W, et al. (2017) The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. Nature; 543(7647):733-7.	海外