

2021年3月改訂（第7版）

日本標準商品分類番号

874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼインヒビター

薬価基準収載

ボシュリフ錠 100mg

Bosulif® tablets ポスチニブ水和物錠

劇薬 処方箋医薬品^(注)

注意-医師等の処方箋により使用すること

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1錠中 ポスチニブ水和物103.40mg（ポスチニブとして100mg）
一般名	和名：ポスチニブ水和物(JAN) 洋名：Bosutinib Hydrate(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年 9月26日 薬価基準収載年月日：2014年11月25日 販売開始年月日：2014年12月 5日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo

本 IF は 2020 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	17
VI. 薬効薬理に関する項目	45
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	45
2. 薬理作用	45
VII. 薬物動態に関する項目	51
1. 血中濃度の推移	51
2. 薬物速度論的パラメータ	54
3. 母集団（ポピュレーション）解析	55
4. 吸収	56
5. 分布	56

6. 代謝	59
7. 排泄	60
8. トランスポーターに関する情報	60
9. 透析等による除去率	61
10. 特定の背景を有する患者	61
11. その他	62
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	63
1. 警告内容とその理由	63
2. 禁忌内容とその理由	63
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	63
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	64
5. 重要な基本的注意とその理由	64
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	69
7. 相互作用	72
8. 副作用	76
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	106
10. 過量投与	106
11. 適用上の注意	106
12. その他の注意	106
IX. 非臨床試験に関する項目	107
1. 薬理試験	107
2. 毒性試験	108
X. 管理的事項に関する項目	113
1. 規制区分	113
2. 有効期間	113
3. 包装状態での貯法	113
4. 取扱い上の注意	113
5. 患者向け資材	113
6. 同一成分・同効薬	113
7. 国際誕生年月日	114
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	114
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	114
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	114
11. 再審査期間	114
12. 投薬期間制限に関する情報	114
13. 各種コード	114
14. 保険給付上の注意	114
XI. 文献	115
1. 引用文献	115
2. その他の参考文献	116
XII. 参考資料	117
1. 主な外国での発売状況	117
2. 海外における臨床支援情報	119
XIII. 備考	122
その他の関連資料	122

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボシユリフ®錠（一般名：ボスチニブ水和物、以下ボスチニブ）は、慢性骨髄性白血病（CML）の発症及び進行に關与する Bcr-Abl チロシンキナーゼ及び Src ファミリーキナーゼの選択的阻害剤である。ボスチニブは Abl 及び Src チロシンキナーゼに対する選択性が高く、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）及び Kit チロシンキナーゼに対する阻害作用は低いことから、PDGFR あるいは Kit チロシンキナーゼ阻害に起因すると考えられる有害事象の軽減を目的に、開発された。*in vitro* の試験では、各種ヒト CML 細胞株のみならずイマチニブ耐性細胞に対しても細胞増殖抑制作用が認められ、CML 移植動物モデルにおいて抗腫瘍効果が示されている。

海外では 2004 年より第 I 相試験（B1871012 試験）¹⁾ が開始され、2006 年 1 月よりイマチニブ抵抗性又は不耐容の CML 患者を対象とした第 I / II 相試験（B1871006 試験）²⁾ が行われた。その結果、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（Ph+）CML を適応として、2012 年 9 月及び 2013 年 3 月にそれぞれ米国及び欧州連合（EU）で承認された。

初発の慢性期 CML 患者に対しては、2008 年 2 月より国際共同第 III 相試験（B1871008 試験）³⁾ が、2014 年 7 月より海外第 III 相試験（B1871053/AV001 試験、以下 AV001 試験）⁴⁾ が行われた。AV001 試験⁴⁾ において有用性が確認されたことから、初発の慢性期 CML 患者に対する治療薬として、2017 年 12 月及び 2018 年 4 月にそれぞれ、米国及び EU で承認された。

日本においては、2006 年より第 I 相試験（B1871013 試験）⁵⁾ が開始され、2007 年 12 月よりイマチニブ抵抗性又は不耐容の CML 患者を対象とした第 I / II 相試験（B1871007 試験）⁶⁾ が行われた。加えて、前述の国際共同第 III 相試験（B1871008 試験）³⁾ に組み入れられた日本人の安全性データが検討され、2014 年 9 月 26 日に「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」を適応症として製造販売承認を取得した。

初発の慢性期 CML 患者を対象とした国内第 II 相試験（B1871048 試験）⁷⁾ は、2017 年 5 月より行われ、有用性が確認されたことから、初発の慢性期 CML の適応追加を目的とした一部変更承認申請（一変申請）を行い、2020 年 6 月 29 日に「慢性骨髄性白血病」を効能又は効果として追加承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) Abl 及び Src チロシンキナーゼを標的とした選択的阻害剤である。(in vitro)
 (「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 変異型 Bcr-Abl チロシンキナーゼ 16 種類に対し、阻害活性が認められた。(in vitro)
 (「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (3) 初発の慢性期 CML 患者に対する有効性が認められた。
 イマチニブを対照とした海外第Ⅲ相試験 (AV001 試験)⁴⁾ において、主要評価項目である 12 ヶ月時点の分子遺伝学的寛解 (MMR) 率はボシユリフ群 47.2% (116/246 例)、イマチニブ群 36.9% (89/241 例) であった。
 (「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (4) 前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 患者に対する有効性が認められた。
 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ のイマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者の 2 次治療、イマチニブ後のダサチニブもしくはニロチニブ抵抗性又は不耐容 CML 患者の 3 次治療における 24 週までの累積 MCyR 率は 35.7% 及び 18.2% であった。
 (「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (5) 1 日 1 回の食後経口投与である。
 1 回量は、初発の慢性期 CML の場合は 400mg、前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML の場合は 500mg である。
 (「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)
- (6) 副作用
 重大な副作用として、肝炎、肝機能障害、重度の下痢、骨髄抑制、体液貯留、ショック、アナフィラキシー、心障害、感染症、出血、膵炎、間質性肺疾患、腎不全、肺高血圧症、腫瘍崩壊症候群、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)、多形紅斑が報告されている。
 主な副作用 (5%以上) は、発疹、そう痒症、頭痛、下痢、悪心、嘔吐、腹痛、食欲減退、リパーゼ増加、疲労、発熱、無力症である。
 (「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材 (「適正使用ガイド」) ・患者向け資材 (「ボシユリフを服用される方へ」)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
肝毒性	腫瘍崩壊症候群	なし
胃腸毒性	骨代謝異常	
アナフィラキシーを含む過敏症	肺高血圧症	
体液貯留	腎機能障害患者での使用	
骨髄抑制	肝機能障害患者での使用	
心臓障害		
感染症		
出血		
発疹		
膵炎／リパーゼ増加		
腎障害		
間質性肺疾患		
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）／多形紅斑		
1. 2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 ・使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（「適正使用ガイド」）の作成と提供 ・患者向け資材（「ボシュリフを服用される方へ」）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ボシュリフ錠 100mg

(2) 洋名

Bosulif tablets

(3) 名称の由来

Bosutinib + Life = Bosulif = ボシュリフ

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ボスチニブ水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

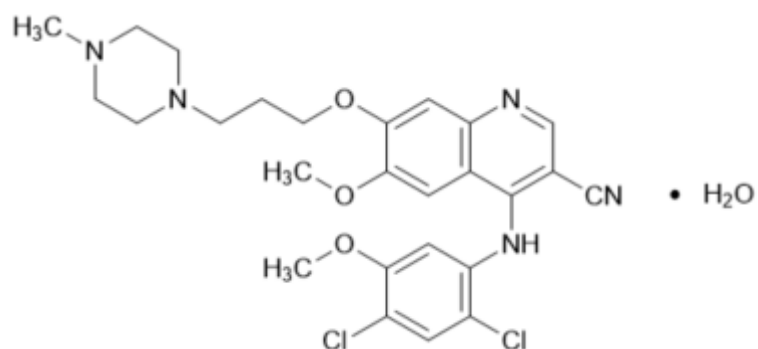
Bosutinib Hydrate (JAN)

bosutinib (INN)

(3) ステム (stem)

チロシンキナーゼインヒビター: -tinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{26}H_{29}Cl_2N_5O_3 \cdot H_2O$

分子量：548.46

5. 化学名（命名法）又は本質

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyloxy]quinoline-3-carbonitrile monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略名、記号番号：特になし

研究所コード番号：WAY-173606、SKI-606、PF-05208763、3510

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄褐色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

非吸湿性（相対湿度 90%における質量変化は 1%未満）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 101°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.8（1-ピペラジン由来）

pKa=4.8（キノリン由来）

pKa=7.9（アミノ基由来）

(6) 分配係数

分配係数（logD）：3.1（pH7.4、1-オクタノール／水）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋 ／ドラム	48 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験（光）	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	曝光及び遮光	総照度：120 万 lux・hr 及び 総近紫外放射エネルギー ：200W・hr/m ²	規格内

測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、含量、結晶形

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー



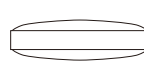
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

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		

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTP シート

表示内容：100、Pfizer

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

6. 製剤の各種条件下における安定性⁸⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH 及び 30°C/75%RH	PTP 包装	48 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験 (光)	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	曝光及び遮光	総照度：120 万 lux・hr 及び 総近紫外放射エネルギー ：258W・hr/m ²	規格内

測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、含量、溶出性等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局一般試験法の溶出試験（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

50 錠 [10 錠 (PTP) × 5]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：複合塩ビフィルム、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 慢性骨髄性白血病

<解説>

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007 試験）⁶⁾ 及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006 試験）²⁾ において、前治療薬（イマチニブ）に抵抗性又は不耐容の Ph+日本人慢性期 CML 患者を対象にボスチニブ水和物の有効性及び安全性が確認されたことから、当初、「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」を本剤の効能又は効果として設定した。

その後、初発の慢性期 CML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（B1871053/AV001 試験）⁴⁾ 及び国内第Ⅱ相試験（B1871048 試験）⁷⁾ において有用性が確認されたことから、初発の慢性期 CML の適応追加を行い、本剤の効能又は効果を「慢性骨髄性白血病」とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

<解説>

5.1 本剤の使用にあたっては、事前に染色体検査又は遺伝子検査によって慢性骨髄性白血病（CML）の診断を確定していることが必要と考え、注意喚起を設定した。

5.2 本剤の効能又は効果は「V-5. 臨床成績」の項に記載している初発の慢性期 CML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（B1871053/AV001 試験）⁴⁾ 及び国内第Ⅱ相試験（B1871048 試験）⁷⁾、イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007 試験）⁶⁾ 及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006 試験）²⁾ の臨床試験成績を基に設定していることから、適応患者の選択にあたっては、臨床試験成績の熟知が必要と考え、注意喚起を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

<解説>

海外第I/II相試験(B1871006試験²⁾の第I相部分において、ボスチニブ1日1回400mg、500mg及び600mg投与の忍容性が検討され、600mgコホートにおいて、用量制限毒性(DLT)と判定されたグレード3の発疹・悪心・嘔吐1例、及び臨床的に意味のあるグレード2の有害事象がいくつか認められたことから、B1871006試験²⁾の第II相部分での推奨用量は1日1回500mgとされた。

国内第I/II相試験(B1871007試験⁶⁾の第I相部分では、ボスチニブ1日1回400mg、500mg及び600mg投与の忍容性が検討され、600mgまでの忍容性が確認された。そのため、B1871007試験⁶⁾の第II相部分では、B1871006試験²⁾と同様に、1日1回500mgが開始用量とされた。

B1871006試験²⁾及びB1871007試験⁶⁾の第II相部分では、患者の状態に応じて、300～600mgの範囲で適宜増減することが可能とされた。

B1871006試験²⁾及びB1871007試験⁶⁾において、前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病(CML)に対するボスチニブの有効性及び安全性が確認されたため、前治療薬に抵抗性又は不耐容のCMLに対するボスチニブの用法及び用量を1日1回500mgと設定した。(「V-5.(3)用量反応探索試験」の項参照)

その後、初発の慢性期のCML患者を対象として、ボスチニブ1日1回400mg投与の有効性及び安全性を検討した海外第III相試験(B1871053/AV001試験⁴⁾及び国内第II相試験(B1871048試験⁷⁾の結果に基づき、初発の慢性期CML患者において、ボスチニブを1日1回400mgの用量で開始し、患者ごとに得られた効果と忍容性を考慮して用量を調節する投与方法は適切であると考えられたため、ボスチニブの用法及び用量を次のように変更することとした。

「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。」

下線部が一部変更承認申請時の追記箇所

1) 初発の慢性期CML患者における臨床推奨用量の検討

CML患者に対するボスチニブの忍容性は、最大で1日1回600mgの用量まで確認されている。

B1871053/AV001試験⁴⁾及びB1871048試験⁷⁾で使用したボスチニブの用法及び用量(開始用量:1日1回400mg)は、国際共同第III相試験(B1871008試験³⁾(開始用量:1日1回500mg)の結果をもとに決定した。B1871008試験³⁾では、初発のPh+慢性期CML成人患者を対象に、ボスチニブ1日1回500mg投与とイマチニブ1日1回400mg投与を比較した。B1871008試験³⁾では、ボスチニブの投与量を1日1回500mgから1日1回400mgへ減量することにより、ボスチニブに特徴的な有害事象を含めて全体的な有害事象の発現率が減少した。一方、ボスチニブの有効性は1日1回400mgに減量しても維持できていた。そのためCMLの1次治療では、ボスチニブの開始用量を1日1回400mgとすることにより、ボスチニブ1日1回500mgと同等の有効性を維持したまま忍容性の

向上が図れると考えた。したがって、B1871053/AV001 試験⁴⁾ 及び B1871048 試験⁷⁾ では、1 日 1 回 400mg 投与をボスチニブの開始用量として選択した。

また、B1871053/AV001 試験⁴⁾ 及び B1871048 試験⁷⁾ では患者ごとの用量調節として、反応が不十分な場合はボスチニブを増量可能とし（最大 1 日 1 回 600mg まで）、毒性が発現した場合は減量可能とした（1 日 1 回 300mg まで、ただし治験依頼者が承認した場合は 1 日 1 回 200mg まで）。また、毒性による減量後、毒性が回復し、忍容性があると判断された場合は、再増量可能とした。

2) 初発の慢性期 CML 患者における臨床推奨用量投与時の有効性

①海外第Ⅲ相試験（B1871053/AV001 試験）⁴⁾

初発の慢性期 CML 患者を対象として、開始用量 1 日 1 回 400mg 投与のボスチニブと標準治療である 1 日 1 回 400mg 投与のイマチニブを比較した。

主要評価項目である、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた b2a2 又は b3a2 の転写産物を有するすべての Ph+慢性期 CML 患者において、12 ヶ月時点の MMR を達成した患者の割合は、イマチニブ群と比較してボスチニブ群で有意に高い値であった [ボスチニブ群及びイマチニブ群でそれぞれ 47.2% (95%CI : 40.9%, 53.4%) 及び 36.9% (95%CI : 30.8%, 43.0%)、片側 p 値 0.0100]。

②国内第Ⅱ相試験（B1871048 試験）⁷⁾

初発の日本人慢性期 CML 患者を対象として、開始用量 1 日 1 回 400mg 投与のボスチニブの有効性を評価した。

主要評価項目である、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた b2a2 又は b3a2 の転写産物を有するすべての Ph+慢性期 CML 患者における 12 ヶ月時点の MMR 率が 55.0% (90%CI : 44.4%, 65.6%) であり、B1871053/AV001 試験⁴⁾ のボスチニブ群の結果 [47.2% (95%CI : 40.9%, 53.4%)] と同様であった。

以上の結果から、初発の慢性期 CML 患者に対するボスチニブ 1 日 1 回 400mg 投与時の有効性は良好であったため、本用量は有効性の観点から臨床推奨用量として適切であると考えた。

3) 初発の慢性期 CML 患者における臨床推奨用量投与時の安全性

①海外第Ⅲ相試験（B1871053/AV001 試験）⁴⁾

ボスチニブ群における発現頻度 20%以上の有害事象は、下痢 (70.1%)、悪心 (35.1%)、血小板減少症 (35.1%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 (30.6%) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (22.8%) であった。これらの有害事象については、休薬、減量又は対症療法により臨床的に管理可能であった。ボスチニブ群における投与中止に至った主な有害事象は、ALT 増加 (4.9%) 及び AST 増加 (2.2%) であり、ほとんど単一の事象であった。

②国内第Ⅱ相試験（B1871048 試験）⁷⁾

発現頻度 20%以上の有害事象は、下痢 (86.7%)、ALT 増加 (55.0%)、AST 増加 (46.7%)、血小板減少症 (30.0%)、悪心 (28.3%)、上咽頭炎 (28.3%)、血中アルカリホスファターゼ (ALP) 増加 (26.7%)、リパーゼ増加 (26.7%)、発疹 (26.7%)、嘔吐 (25.0%) 及び発熱 (23.3%) であった。下痢、血小板減少症、悪心、上咽頭炎、血中 ALP 増加、発疹、嘔吐及び発熱は、休薬、減量又は対症療法により臨床的に管理可能であり、これらの有害事象により投与中止に至る割合は低い結果であった。リパーゼ増加については、投与中止に至った症例が 2 例みられたが、おおむね休薬及び減量により管理可能であった。肝機能関連有害事象（主に ALT 増加及び AST 増加）については B1871053/AV001 試験⁴⁾ と比較して発現率及び重症度が高い傾向が認められたが、多くの場合は、休薬、減量又は対症療法により臨床的に管理可能であった。日本人患者において、肝機能障

害の発現頻度が高い傾向は、過去の試験データでも確認されているため、日本の添付文書では、米国添付文書より頻回に肝機能検査値のモニタリングを実施することを推奨している。また、B1871048 試験⁷⁾では、B1871053/AV001 試験⁴⁾に比べて有害事象による高い投与中止率（それぞれ 30.0%及び 14.2%）が認められたが、得られた有効性データを考慮すると、日本人慢性期 CML 患者におけるボスチニブ 1 日 1 回 400mg のベネフィット・リスクのバランスは良好と考えられる。

B1871053/AV001 試験⁴⁾ 及び B1871048 試験⁷⁾ におけるボスチニブ 1 日 1 回 400mg の安全性プロファイルは、全体として忍容できるものであり、休薬、減量又は対症療法により管理可能であった。本結果は、ボスチニブ 1 日 1 回 400mg を、初発の慢性期 CML 患者に対する治療として支持するものであった。また、個々の患者の忍容性に基づき適宜休薬・減量が可能となるよう、用法及び用量において「患者の状態により適宜増減する」と設定した。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項（解説）参照

4. 用法及び用量に関連する注意

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^注 3以上）副作用がなく、十分な血液学的効果、細胞遺伝学的効果又は分子遺伝学的効果がみられない場合は、100mg ずつ 1日1回 600mg まで本剤を増量することができる。
- 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/mm ³ 未満又は血小板数が 50,000/mm ³ 未満	好中球数が 1,000/mm ³ 以上及び血小板数が 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 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 ^注 3 又は 4 の下痢	グレード ^注 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は、1 日 1 回 400mg で投与を再開する。
上記以外の非血液系中等度又は重度の副作用	回復するまで休薬する。回復後は、1 回量を 100mg 減量した上で投与を再開する。必要に応じて開始用量へ増量する。

注) グレードは NCI-CTCAE ver4.0 による。

<解説>

- 7.1 本剤の用法及び用量は「V-5. 臨床成績」の項に記載している初発の慢性期 CML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（B1871053/AV001 試験）⁴⁾ 及び国内第Ⅱ相試験（B1871048 試験）⁷⁾、イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007 試験）⁶⁾ 及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006 試験）²⁾ の臨床試験成績を基に設定していることから、用法及び用量の選択にあたっては、臨床試験成績を熟知した上で、患者の状態や前治療歴に応じて選択することが必要と考え、注意喚起を設定した。

7.2 海外第 I / II 相試験 (B1871006 試験)²⁾、国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ 及び国際共同第 III 相試験 (B1871008 試験)³⁾ において、本剤の有効性及び安全性を単独投与にて評価した。現時点で他の抗悪性腫瘍薬と併用した場合の臨床試験結果は得られておらず、有効性及び安全性が確立していないため、設定した。

7.3 国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ 及び海外第 I / II 相試験 (B1871006 試験)²⁾ では、本剤 1 日 1 回 500mg を開始用量として、十分な治療効果が得られない場合 [本剤投与後 8 週間までに血液学的完全寛解 (CHR) を達成できない患者又は本剤投与後 12 週間までに細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR) を達成できない患者] については、NCI-CTCAE でグレード 3 以上の本剤投与との因果関係を否定できない有害事象が認められていなければ、600mg/日まで増量可能とした。これらの試験で有効性及び安全性が確認されたこと及び CCDS*) (Company Core Data Sheet) に基づき設定した。なお、国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ において、イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者に対し、600mg/日までの本剤の安全性を確認したが、1 日 1 回 600mg を超える用量を投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

* : 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

初発の慢性期 CML 患者を対象とした海外第 III 相試験 (B1871053/AV001 試験)⁴⁾ 及び国内第 II 相試験 (B1871048 試験)⁷⁾ では、ボスチニブ 1 日 1 回 400mg を開始用量とし、①十分な治療効果が得られない [投与 3 ヶ月までに至適奏効 ($BCR-ABL1^{IS} \leq 10\%$ 、又は $Ph+ \leq 35\%$) を達成できない]、②増量時にグレード 3/4 の有害事象が認められず、過去に発現したグレード 3/4 の有害事象がグレード 1/2 に回復している、③すべてのグレード 2 の非血液学的毒性がグレード 1 以下に回復している*、の 3 項目をすべて満たす場合において、1 日 1 回 500mg 及び 600mg に増量可能とした。

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

7.4 本剤の休薬・減量・中止基準の目安を情報提供するため、国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験)⁶⁾、海外第 I / II 相試験 (B1871006 試験)²⁾、国際共同第 III 相試験 (B1871008 試験)³⁾、海外第 III 相試験 (B1871053/AV001 試験)⁴⁾ 及び国内第 II 相試験 (B1871048 試験)⁷⁾ における用量調節基準等を参考とし、CCDS*) (Company Core Data Sheet) に基づき設定した。

* : 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病＞

本剤は、前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病（CML）を効能又は効果として2014年9月、製造販売承認を取得した。

本剤の製造取得販売承認申請には、国内試験、国際共同試験及び外国試験データを含む16試験の成績を評価資料とした。

有効性の評価は既治療 Ph+日本人白血病を対象とした国内第 I / II 相試験（B1871007 試験）⁶⁾ 及び海外第 I / II 相試験（B1871006 試験）²⁾ の2試験より行った。

また、日本人及び外国人の臨床推奨用量を評価した第 I 相試験（B1871012 試験¹⁾ 及び B1871013 試験⁵⁾）、並びに初発の Ph+慢性期 CML を対象とした国際共同第 III 相試験（B1871008 試験）³⁾ についても主たる評価資料とした。

＜慢性骨髄性白血病＞

本剤は、慢性骨髄性白血病を効能又は効果として承認事項一部変更承認申請を行い、2020年6月、製造販売承認を取得した。

初発の慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象とした有効性の評価は、外国人白血病患者を対象とした海外第 III 相試験（B1871053/AV001 試験）⁴⁾ 及び日本人白血病患者を対象とした国内第 II 相試験（B1871048 試験）⁷⁾ の2試験より行い、主たる評価資料とした。

評価試験（前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病を効能又は効果とする承認申請時）

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数) 注)	用法及び用量注)	安全性	有効性	薬物動態
第 I 相試験 (用量漸増) B1871013 (3160A1-102-JA) [日本]	非盲検、 用量漸増	進行固形がん患者 (25/25)	反復経口投与 100mg、200mg、300mg、 400mg	○	—	○
第 I 相試験 (用量漸増) B1871012 (3160A1-100-US) [米国]	非盲検、 用量漸増	進行固形がん患者 <u>パート 1</u> (51/51) <u>パート 2</u> (100/100)	反復経口投与 <u>パート 1</u> (用量漸増コホート) : 50mg、100mg、200mg、 300mg、400mg、500mg、 600mg <u>パート 2</u> (MTD を各適応症に投与 するコホート) : 400mg	○	—	○
第 I 相試験 (生物学的同等性) B1871005 (3160A4-1115-US) [米国]	無作為化、 非盲検、 2 期クロス オーバー	健康被験者 市販用錠剤 (27/30) 臨床試験用錠剤 (28/30)	単回経口投与 市販用錠剤 100mg×3 臨床試験用錠剤 100mg×3	○	—	○
第 I 相試験 (生物学的同等性・ 食事の影響) B1871035 [シンガポール]	非盲検、 無作為化、 2 コホート、 2 期クロス オーバー	健康被験者 <u>コホート 1</u> : カプセル剤 (63/64) 臨床試験用錠剤 (62/64) <u>コホート 2</u> : 市販用錠剤 (24/24)	単回経口投与 <u>コホート 1</u> : カプセル剤 100mg×5 臨床試験用錠剤 100mg×5 <u>コホート 2</u> : 市販用錠剤 100mg×4	○	—	○
第 I 相試験 (食事の影響) B1871021 (3160A1-103-EU) [オランダ]	無作為化、 二重盲検、 プラセボ 対照、 逐次漸増	健康被験者 (55/55)	本剤 : 単回経口投与 200mg、400mg、600mg、 800mg プラセボ : 単回経口投与	○	—	○
第 I 相試験 (マスバランス) B1871004 (3160A4-1112-US) [米国]	非盲検	健康被験者 (6/6)	単回経口投与 ¹⁴ C-ボスチニブ 500mg	○	—	○

評価試験（前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病を効能又は効果とする承認申請時）（続き）

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数) 注)	用法及び用量注)	安全性	有効性	薬物動態
第 I 相試験 (QTc 間隔への影響) B1871001 (3160A4-105-US) [米国]	無作為化、 二重盲検、 クロス オーバー、 プラセボ及 び非盲検 モキシフ ロキサシ ン対照	健康被験者 (60/60)	<u>パート A</u> 本剤： 単回経口投与 500mg モキシフロキサシン： 単回経口投与 400mg プラセボ： 単回経口投与 <u>パート B</u> 本剤： 単回経口投与 (第 1 日目) 500mg ケトコナゾール ^{a)} ： 反復経口投与 (投与前日～第 3 日目) 400mg プラセボ： 単回経口投与 (第 1 日目)	○	—	○
第 I 相試験 (薬物動態) B1871003 (3160A4-1111-EU) [ポーランド]	非盲検、 並行群間、 非無作為 化	肝機能障害を有する被験者 Child-Pugh A (6/6) Child-Pugh B (6/6) Child-Pugh C (6/6) 健康被験者 (9/9)	単回経口投与 200mg	○	—	○
第 I 相試験 (薬物動態) B1871020 [米国]	非盲検、 並行群間	腎機能障害を有する被験者 重度腎機能障害 (8/8) 中等度腎機能障害 (10/10) 軽度腎機能障害 (8/8) 健康被験者 (8/8)	単回経口投与 200mg	○	—	○
第 I 相試験 (相互作用) B1871022 (3160A4-104-US) [米国]	無作為化、 非盲検、 2 期、2 投 与 順 ク ロ ス オ ー バ ー	健康被験者 (24/24)	<u>処置 A</u> 本剤： 単回経口投与 100mg <u>処置 B</u> ケトコナゾール ^{a)} ： 反復経口投与 (投与前日～第 4 日目) 400mg 本剤： 単回経口投与 (第 1 日目) 100mg	○	—	○

a) ケトコナゾール：経口剤は国内未承認の剤形である。

評価試験（前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病を効能又は効果とする承認申請時）（続き）

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数) 注)	用法及び用量注)	安全性	有効性	薬物動態
第 I 相試験 (相互作用) B1871026 (3160A4-1114-EU) [オランダ]	無作為化、 二重盲検、 治験依頼 者非盲検、 プラセボ 対照、 逐次漸増	健康被験者 (48/48)	本剤： 単回経口投与 (第 1 日目) 100mg、 200mg、300mg、400mg、 500mg、600mg ケトコナゾール ^{a)} ： 反復経口投与 (投与前日～第 4 日目) 400mg プラセボ： 単回経口投与 (第 1 日目)	○	—	○
第 I 相試験 (相互作用) B1871023 (3160A4-1106-US) [米国]	非盲検、非 無作為化	健康被験者 (22/24)	本剤： 単回経口投与 (第 1、14 日目) 500mg リファンピシン ^{b)} ： 反復経口投与 (第 8～17 日目) 600mg	○	—	○
第 I 相試験 (相互作用) B1871002 (3160A4-1108-US) [米国]	非盲検、非 無作為化	健康被験者 (24/24)	本剤： 単回経口投与 (第 1、15 日目) 400mg ランソプラゾール ^{c)} ： 反復経口投与 (第 14～15 日目) 60mg	○	—	○
第 I / II 相試験 (用量漸増・有効性) B1871007 (3160A4-2203-JA) [日本]	非盲検、 非対照、 多施設、 2 パート	イマチニブ抵抗性又は不 耐容の Ph+CML 患者 <u>パート 1</u> (17/17) <u>パート 2</u> (46/46)	<u>パート 1</u> ： 反復経口投与 400mg、500mg、600mg <u>パート 2</u> ： 反復経口投与 500mg	○	○	○
第 I / II 相試験 (用量漸増・有効性) B1871006 (3160A4-200-WW) [27 カ国 (米国、 アルゼンチン等)]	国際共同、 多施設、 非盲検、 非対照、 2 パート	イマチニブ抵抗性又は不 耐容の Ph+CML 患者、 進行性白血病患者 <u>パート 1</u> (18/18) <u>パート 2</u> (552/553)	<u>パート 1</u> ： 反復経口投与 400mg、500mg、600mg <u>パート 2</u> ： 反復経口投与 500mg	○	○	○

CML=慢性骨髄性白血病、Ph+=フィラデルフィア染色体陽性

a) ケトコナゾール：経口剤は国内未承認の剤形である。

b) リファンピシン：国内における承認された用法及び用量とは異なる。

c) ランソプラゾール：国内における承認された用法及び用量とは異なる。

評価試験（前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病を効能又は効果とする承認申請時）（続き）

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数) 注)	用法及び用量注)	安全性	有効性	薬物動態
第 I 相試験 (QTc 間隔への影響) B1871001 (3160A4-105-US) [米国]	無作為化、 二重盲検、 クロス オーバー、 プラセボ及 び非盲検 モキシフ ロキサシ ン対照	健康被験者 (60/60)	<u>パート A</u> 本剤： 単回経口投与 500mg モキシフロキサシン： 単回経口投与 400mg プラセボ： 単回経口投与 <u>パート B</u> 本剤： 単回経口投与 (第 1 日目) 500mg ケトコナゾール ^{a)} ： 反復経口投与 (投与前日～第 3 日目) 400mg プラセボ： 単回経口投与 (第 1 日目)	○	—	○
第 I 相試験 (薬物動態) B1871003 (3160A4-1111-EU) [ポーランド]	非盲検、 並行群間、 非無作為 化	肝機能障害を有する被験者 Child-Pugh A (6/6) Child-Pugh B (6/6) Child-Pugh C (6/6) 健康被験者 (9/9)	単回経口投与 200mg	○	—	○
第 I 相試験 (薬物動態) B1871020 [米国]	非盲検、 並行群間	腎機能障害を有する被験者 重度腎機能障害 (8/8) 中等度腎機能障害 (10/10) 軽度腎機能障害 (8/8) 健康被験者 (8/8)	単回経口投与 200mg	○	—	○
第 I 相試験 (相互作用) B1871022 (3160A4-104-US) [米国]	無作為化、 非盲検、 2 期、2 投 与順クロス オーバー	健康被験者 (24/24)	<u>処置 A</u> 本剤： 単回経口投与 100mg <u>処置 B</u> ケトコナゾール ^{a)} ： 反復経口投与 (投与前日～第 4 日目) 400mg 本剤： 単回経口投与 (第 1 日目) 100mg	○	—	○

a) ケトコナゾール：経口剤は国内未承認の剤形である。

評価試験（前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病を効能又は効果とする承認申請時）（続き）

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数) 注)	用法及び用量注)	安全性	有効性	薬物動態
第 I 相試験 (相互作用) B1871026 (3160A4-1114-EU) [オランダ]	無作為化、 二重盲検、 治験依頼 者非盲検、 プラセボ 対照、 逐次漸増	健康被験者 (48/48)	本剤： 単回経口投与 (第 1 日目) 100mg、 200mg、300mg、400mg、 500mg、600mg ケトコナゾール ^{a)} ： 反復経口投与 (投与前日～第 4 日目) 400mg プラセボ： 単回経口投与 (第 1 日目)	○	—	○
第 I 相試験 (相互作用) B1871023 (3160A4-1106-US) [米国]	非盲検、非 無作為化	健康被験者 (22/24)	本剤： 単回経口投与 (第 1、14 日目) 500mg リファンピシン ^{b)} ： 反復経口投与 (第 8～17 日目) 600mg	○	—	○
第 I 相試験 (相互作用) B1871002 (3160A4-1108-US) [米国]	非盲検、非 無作為化	健康被験者 (24/24)	本剤： 単回経口投与 (第 1、15 日目) 400mg ランソプラゾール ^{c)} ： 反復経口投与 (第 14～15 日目) 60mg	○	—	○
第 I / II 相試験 (用量漸増・有効性) B1871007 (3160A4-2203-JA) [日本]	非盲検、 非対照、 多施設、 2 パート	イマチニブ抵抗性又は不 耐容の Ph+CML 患者 <u>パート 1</u> (17/17) <u>パート 2</u> (46/46)	<u>パート 1</u> ： 反復経口投与 400mg、500mg、600mg <u>パート 2</u> ： 反復経口投与 500mg	○	○	○
第 I / II 相試験 (用量漸増・有効性) B1871006 (3160A4-200-WW) [27 カ国 (米国、 アルゼンチン等)]	国際共同、 多施設、 非盲検、 非対照、 2 パート	イマチニブ抵抗性又は不 耐容の Ph+CML 患者、 進行性白血病患者 <u>パート 1</u> (18/18) <u>パート 2</u> (552/553)	<u>パート 1</u> ： 反復経口投与 400mg、500mg、600mg <u>パート 2</u> ： 反復経口投与 500mg	○	○	○

CML=慢性骨髄性白血病、Ph+=フィラデルフィア染色体陽性

a) ケトコナゾール：経口剤は国内未承認の剤形である。

b) リファンピシン：国内における承認された用法及び用量とは異なる。

c) ランソプラゾール：国内における承認された用法及び用量とは異なる。

評価試験（前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病を効能又は効果とする承認申請時）（続き）

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数) ^{注)}	用法及び用量 ^{注)}	安全性	有効性	薬物動態
第Ⅲ相試験 (比較) B1871008 (3160A4-3000-WW) [31 カ国 (日本、 米国等)]	国際共同、 多施設、 無作為化、 非盲検、 並行群間、 イマチニブ 対照	初発の Ph+慢性期 CML 患者 ボスチニブ群 (248/250) : 日本人 15 例含む イマチニブ群 (251/252) : 日本人 12 例含む	ボスチニブ群 本剤 : 反復経口投与 500mg イマチニブ群 イマチニブ : 反復経口投与 400mg	○	○	○ ^{a)}

a) 母集団 PK のみに使用

参考試験（前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病を効能又は効果とする承認申請時）

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数) 注)	用法及び用量注)	安全性	有効性	薬物動態
第 I 相試験 B1871024 (3160A4-1109-US) [米国]	非盲検、 5 剤 3 期ク ロスオー バー	健康被験者 (40/40)	単回経口投与 溶出の遅い錠剤 500mg×1 基準処方 (錠剤) 500mg×1 溶出の速い錠剤 500mg×1 カプセル剤 100mg×5 経口服液剤	○	—	○
第 I 相試験 B1871025 (3160A4-1110-US) [米国]	無作為化、 非盲検、 2 期、2 投 与 順ク ロスオー バー	健康被験者 (24/24)	単回経口投与 臨床試験用錠剤 100mg×4	○	—	○
第 I / II 相試験 B1871011 (3160A6-2208-WW) [6 カ国 (米国、 フランス等)]	非盲検、 多施設	固形がん患者、乳癌患者 (32/32)	本剤： 反復経口投与 200mg、300mg、400mg カペシタビン ^{a)} ： 反復経口投与 625mg/m ² BID、 750mg/m ² BID、 1000mg/m ² BID	○	—	—
第 II 相試験 B1871014 (3160A2-201-WW) [9 カ国 (米国、 ロシア等)]	非盲検、 2 ステージ、 多施設、 国際共同	乳癌患者 (73/75)	反復経口投与 400mg	○	—	—
第 II 相試験 B1871009 (3160A6-2206-WW) [14 カ国 (米国、 ベルギー等)]	非盲検、 無作為化、 多施設	乳癌患者 <u>ボスチニブ 300mg 群</u> (28/28) <u>ボスチニブ 400mg 群</u> (14/14)	両剤反復経口投与 <u>ボスチニブ 300mg 群</u> 本剤：300mg エキセメスタン：25mg <u>ボスチニブ 400mg 群</u> 本剤：400mg エキセメスタン：25mg	○	—	—
第 II 相試験 B1871010 (3160A6-2207-WW) [8 カ国 (米国、 ベルギー等)]	非盲検、 無作為化、 多施設	乳癌患者 (16/16)	本剤： 反復経口投与 400mg レトロゾール： 反復経口投与 2.5mg	○	—	—

a) カペシタビン：国内における承認された用法及び用量とは異なる。

評価試験（慢性骨髄性白血病を効能又は効果とする承認申請時）

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数) 注)	用法及び用量注)	安全性	有効性	薬物 動態
第Ⅱ相試験 B1871048 ^{a)} [日本]	多施設、 非盲検、 単群	初発の日本人慢性期 CML 患 者 (60/60)	反復経口投与 400mg	○	○	○
第Ⅲ相試験 (比較) B1871053/AV001 ^{b)} [26 カ国 (米国、 ベルギー等)]	国際共同、 多施設、 無作為化、 非盲検、 並行群間、 イマチニブ 対照	初発の慢性期 CML 患者 <u>ボスチニブ群</u> (268/268) <u>イマチニブ群</u> (265/268)	<u>ボスチニブ群</u> 本剤： 反復経口投与 500mg <u>イマチニブ群</u> イマチニブ： 反復経口投与 400mg	○	○	○

CML=慢性骨髄性白血病、Ph+=フィラデルフィア染色体陽性

a) 継続中：主要評価が完了し試験総括報告書（データカットオフ日：2019年3月12日）が作成されている。

b) 継続中：主要評価が完了し試験総括報告書（データカットオフ日：2016年8月11日）が作成されている。

参考試験（慢性骨髄性白血病を効能又は効果とする承認申請時）

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数) 注)	用法及び用量 ^{注)}	安全性	有効性	薬物 動態
第Ⅲ相試験 B1871008 [29 カ国（日本、 米国等）]	非盲検、 無作為化、 多施設、 国際共同	初発の Ph+慢性期 CML 患者 ボスチニブ群（248/250）： 日本人 15 例含む イマチニブ群（251/252）： 日本人 12 例含む	ボスチニブ群 本剤： 反復経口投与 500mg イマチニブ群 イマチニブ： 反復経口投与 400mg	○	○	○
第Ⅰ/Ⅱ相試験 B1871006 [29 カ国（米国、 アルゼンチン等）]	非盲検、 多施設、 国際共同	イマチニブ抵抗性又は不 耐受の Ph+CML 患者及び Ph+ALL 患者（570/571） パート 1（18/18） パート 2（552/553）	パート 1： 反復経口投与 400mg、500mg、600mg パート 2： 反復経口投与 500mg	○	○	○
第Ⅰ/Ⅱ相試験 B1871007 [日本]	非盲検、 多施設	イマチニブ抵抗性又は不 耐受の Ph+CML 患者 （63/63） パート 1（17/17） パート 2（46/46）	パート 1： 反復経口投与 400mg、500mg、600mg パート 2： 反復経口投与 500mg	○	○	○
延長試験 B1871040 ^{a)} [30 カ国（米国、 ベルギー等）]	非盲検、 多施設、 国際共同	B1871006 試験又は B1871008 試験に参加した 慢性期 CML 患者（209：投 与例数） B1871006 から移行：104 B1871008 から移行：105	反復経口投与 500mg	○	○	—
第Ⅳ相試験 B1871039 ^{a)} [9 カ国（米国、 ベルギー等）]	非盲検、 多施設、 国際共同	過去に 1 種類又はそれ以上 の TKI による前治療を受け た CML 患者 （158：投与例数）	反復経口投与 500mg	○	○	—

CML=慢性骨髄性白血病、Ph+=フィラデルフィア染色体陽性、ALL=急性リンパ性白血病、TKI=チロシinkinase阻害剤

a) 継続中：試験総括報告書は作成されていない。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、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。

また、国内で承認された本剤の剤形は錠剤のみである。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与

外国人健康成人を対象とした第 I 相単回投与用量漸増試験

[B1871021 試験 (3160A1-103-EU 試験)]⁹⁾

外国人健康成人 55 例 [本剤 : 200mg 6 例、200mg (食後) 6 例、400mg 6 例、400mg (拡大) 6 例、400mg (食後) 6 例、600mg (食後) 6 例、800mg (食後) 5 例、プラセボ : 14 例] を対象に、本剤を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

18 例に本剤 200mg 及び 400mg を空腹時に単回経口投与したとき、忍容性は認められたものの、400mg で観察された有害事象に基づき、空腹時投与の更なる用量増加は中止した。健康成人における本剤の忍容性は食後投与により改善した。健康成人 23 例に本剤 200~800mg を食後に単回経口投与したとき、600mg の用量までは良好な忍容性が認められた。しかし、本剤 800mg を食後に単回経口投与したとき、観察された有害事象の発現頻度及び重症度 (軽度から中等度) より、800mg における忍容性は認められないと考えられた。

有害事象は本剤投与群全体では 33/41 例 (80.5%)、プラセボ投与群では 8/14 例 (57.1%) に認められ、因果関係を否定できないと判断された有害事象は本剤投与群全体では 30/41 例 (73.2%)、プラセボ投与群 6/14 例 (42.9%) に認められた。その主な有害事象は、本剤投与群全体では、胃腸系 24/41 例 (58.5%)、神経系 17/41 例 (41.5%) 及び全身系 7/41 例 (17.1%) であった。プラセボ投与群では、胃腸系 2/14 例 (14.3%)、神経系 3/14 例 (21.4%) で認められた。

有害事象の重症度は軽度から中等度であった。胃腸系の有害事象及び疲労は、空腹時及び食後投与の被験者ともに認められ、発現頻度及び重症度は用量依存的に増加した。

また、酵素免疫測定法を用い、血中リン酸化 Src (pSRC) 発現を測定することで本剤の薬力学反応を評価したとき、投与量と pSRC 発現阻害とに相関性がないことが示された。

2) 反復投与

①外国人進行固形がん患者を対象とした第 I 相反復投与用量漸増試験

[B1871012 試験 (3160A1-100-US 試験)]¹⁾

進行固形がん患者 151 例 (パート 1 : 51 例、パート 2 : 100 例) に本剤 50~600mg を 1 日 1 回、食事と共に反復経口投与した。パート 1 の用量漸増コホートにおいて、本剤 500mg/日を最大耐量 (MTD) に一旦決定したが、500mg での MTD 導入期コホートにおいて、多数の有害事象共通用語規準 (CTCAE) のグレード 2 の胃腸毒性が観察されたため、パート 2 での評価に用いる推奨用量は 400mg を選択した。進行固形がん患者において、本剤 400mg の 1 日 1 回反復経口投与は安全であり、忍容性は概ね良好であった。

本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象は 17/151 例 (11.3%) に認められ、そのうち 3 例以上に報告された事象は、下痢 (4/151 例、2.6%)、嘔吐 (4/151 例、2.6%) 及び悪心 (3/151 例、2.0%) であった。

②日本人進行固形がん患者を対象とした第 I 相反復投与用量漸増試験

[B1871013 試験 (3160A1-102-JA 試験)]⁵⁾

進行固形がん患者 25 例に本剤 100～400mg を 1 日 1 回、朝食後に反復経口投与したとき、400mg までの用量で許容できる安全性及び忍容性が認められた。本剤の MTD は 400mg に決定した。本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、食欲不振 (2/25 例、8.0%) 及び肺炎 (1/25 例、4.0%) であった。主な用量制限毒性 (貧血、下痢、食欲不振、悪心) は治療介入、減量及び休薬により管理可能であった。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、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。

(3) 用量反応探索試験

1) Ph+イマチニブ抵抗性／不耐容の日本人慢性骨髄性白血病患者を対象とした国内第 I / II 相試験
[B1871007 試験 (3160A4-2203-JA 試験)]^{6), 10)}

Ph+イマチニブ抵抗性／難治性又は不耐容の慢性骨髄性白血病 (CML) 患者に、本剤を 1 日 1 回経口投与したときの安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的とした、2 つのパートから構成される、第 I / II 相試験である。

試験名	B1871007 試験 (3160A4-2203-JA 試験)
目的	パート 1 (用量漸増試験) : ・本剤の 600mg/日までの安全性及び最大耐量 (MTD) の検討 パート 2 (有効性検討試験) : ・MCyR 率の検討 等
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設、2 パート
対象	パート 1 : ・イマチニブ抵抗性／難治性又は不耐容の慢性期 CML 患者 17 例 (2 次治療) パート 2 : ・イマチニブ抵抗性／難治性又は不耐容の CML 患者 35 例 (2 次治療) ・イマチニブ抵抗性／難治性又は不耐容かつダサチニブ又はニロチニブ抵抗性又は不耐容の CML 患者 11 例 (3 次治療)
主な登録基準	・20 歳以上 75 歳未満 (パート 1)、20 歳以上 (パート 2) の男女 ・Ph+CML (パート 1 : 慢性期、パート 2 : 病期を問わない) として診断された患者 ・イマチニブの規定用量 (慢性期患者 : 400mg/日、進行期患者 : 600mg/日) に抵抗性／難治性又は不耐容であった患者 (2 次治療) 及びイマチニブで 1 次治療を行い、2 次治療としてダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容であった患者 (3 次治療) ・十分な肝機能、腎機能を有する ・好中球数が 1000/ μ L (1.0×10^9 /L) を超えている患者 (パート 1) ・ECOG PS ^{a)} が慢性期患者で 0 又は 1、進行期患者で 0、1 又は 2 の患者 ・同種幹細胞移植から少なくとも 3 ヶ月が経過している 等
主な除外基準	・Ph- (フィラデルフィア染色体陰性) の CML 患者 ・明らかな軟膜性白血病患者 ・病勢進行中の B 型及び C 型肝炎の患者 ・重大な又はコントロール不能な心疾患の病歴を有する患者 等
試験方法	パート 1 : 開始用量は本剤 400mg/日、500mg/日、600mg/日とし、1 日 1 回食後に経口投与した。 パート 2 : 開始用量は本剤 500mg/日とし、1 日 1 回食後に経口投与した。治療効果が得られない場合 600mg/日までの増量を可能とした。また、忍容性に応じて、投与量 300mg まで、100mg ずつ減量可能とした。 投与期間 : 両パートともに、治験責任医師及び治験依頼者の判断により、本剤投与による治療効果が認められている被験者は、病勢進行、許容できない有害事象又は同意の撤回がない限り、本剤の投与を継続することができる。
主要評価項目	有効性 : イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者における投与開始から 24 週までの累積細胞遺伝的大寛解 [MCyR (CCyR 又は PCyR) 率] 等 安全性 : 用量制限毒性 (DLT) ^{b)} 、有害事象 等

副次評価項目	有効性：他のチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の進行期（移行期、急性転化期）CML 患者における 24 週時点での MCyR（CCyR 又は PCyR）率 安全性：臨床検査値の変化、心電図、バイタルサイン 薬物動態： C_{max} 、 T_{max} 等の PK パラメータ	等 等
--------	---	--------

a) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)

b) 投与 28 日以内に発現し、本剤との因果関係を否定できない、最適な支持療法を実施したにもかかわらず発現した有害事象共通語規準 (CTCAE) のグレード 3 又は 4 の非血液学的有害事象と定義した。

結果

有効性

●MCyR 率（パート 2）

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。

2 次治療を受けた慢性期 CML 患者における投与開始後 24 週までの累積 MCyR 率は 35.7% (10/28 例、95%CI : 18.6%, 55.9%) であり、CCyR 率は 28.6% (8/28 例、95%CI : 13.2%, 48.7%) であった。一方、本剤による 3 次治療を受けた CML 患者における投与開始 24 週までの累積 MCyR 率は 18.2% (2/11 例、95%CI : 2.3%, 51.8%) であり、CCyR 率は 9.1% (1/11 例、95%CI : 0.2%, 41.3%) であった。

対象			評価項目	寛解率 (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 (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、NI=ニロチニブ、DA=ダサチニブ

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%

安全性

●DLT（パート 1）

400mg 群の DLT 評価可能 6 例中 1 例に DLT (グレード 3 の肝損傷) が発現した。500mg 群の DLT 評価可能 6 例中 1 例に DLT (グレード 4 の肝機能異常) が発現した。600mg 群の DLT 評価可能 3 例では DLT は認められなかった。日本人患者における本剤 600mg までの増量の安全性が確認され、海外第 I / II 相試験 (B1871006 試験)²⁾ と同様に、本試験のパート 2 における推奨開始用量を 500mg と決定した。

●有害事象（パート 1 及びパート 2）

安全性評価対象例 63 例中、63 例 (100%) に因果関係を否定できない有害事象 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主な事象は下痢 59 例 (93.7%)、発疹 30 例 (47.6%)、ALT (GPT) 上昇 24 例 (38.1%) 等であった。

CMLの2次治療として本剤を投与した52例全例(100%)に本剤との因果関係を否定できない有害事象が発現した。主な事象(発現頻度20%以上)は、下痢49例(94.2%)、発疹26例(50.0%)、嘔吐22例(42.3%)、ALT(GPT)増加20例(38.5%)、悪心18例(34.6%)、血小板減少症17例(32.7%)、AST(GOT)増加15例(28.8%)、リンパ球減少症14例(26.9%)、鼻咽頭炎、貧血及び食欲減退各13例(25.0%)、好中球減少症及び低リン酸血症各12例(23.1%)及び白血球減少症11例(21.2%)であった。

本剤との因果関係を否定できないグレード3の有害事象が26例(50.0%)に発現し、その主な事象(発現頻度10%以上)はリンパ球減少症、ALT(GPT)増加及びリパーゼ増加各8例(15.4%)、下痢及び発疹各7例(13.5%)であった。本剤との因果関係を否定できないグレード4の有害事象は12例(23.1%)に発現し、その主な事象(発現頻度10%以上)は血小板減少症及び好中球減少症各6例(11.5%)であった。

CMLの3次治療として本剤を投与した11例全例(100%)に本剤との因果関係を否定できない有害事象が発現した。主な事象(発現頻度20%以上)は、下痢10例(90.9%)、リンパ球減少症及び悪心各5例(45.5%)、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、リパーゼ増加及び発疹各4例(36.4%)であった。

本剤との因果関係を否定できないグレード3の有害事象が7例(63.6%)に発現し、その主な事象(発現頻度10%以上)はALT(GPT)増加3例(27.3%)、好中球減少症、肝機能異常及びリパーゼ増加各2例(18.2%)であった。本剤との因果関係を否定できないグレード4の有害事象は1例(9.1%)に発現し、その事象は血小板減少症であった。

- ・死亡例

CMLの2次治療として本剤を投与した52例中6例(11.5%)が死亡した。因果関係が認められた死亡例はなかった。CMLの3次治療として本剤を投与した11例に死亡例の報告はなかった。

- ・重篤な有害事象

CMLの2次治療として本剤を投与した52例中18例(34.6%)に重篤な有害事象が発現した。本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象は52例中12例(23.1%)に発現し、その重篤な有害事象は、血小板減少症、下痢、嘔吐、疲労、肝機能異常、肝損傷、百日咳、骨壊死、膀胱癌、膀胱新生物、可逆性後白質脳症症候群、腎機能障害、アレルギー性胸膜炎、胸水、薬疹及び発疹(各1例)であった。

CMLの3次治療として本剤を投与した11例中2例(18.2%)に重篤な有害事象が発現した。本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、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。

2) Ph+イマチニブ抵抗性／不耐容の外国人慢性骨髄性白血病患者を対象とした海外第 I / II 相試験
 [B1871006 試験 (3160A4-200-WW 試験)]²⁾

Ph+慢性骨髄性白血病 (CML) 患者に、本剤を 1 日 1 回経口投与したときの安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的とした、2 つのパートから構成される、第 I / II 相試験である。

試験名	B1871006 試験 (3160A4-200-WW 試験)
目的	<p><u>パート 1 (用量漸増試験) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の 1000mg/日以下での最大耐量 (MTD) の検討 <p><u>パート 2 (有効性検討試験) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MCyR 率の推定 <p style="text-align: right;">等</p>
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設、国際共同 [27 カ国 (米国、アルゼンチン、ロシア等)]、2パート
対象	<p><u>パート 1 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> イマチニブ抵抗性／難治性の慢性期 CML 患者 18 例^{a)} (2 次治療) <p><u>パート 2 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> イマチニブ抵抗性／難治性又は不耐容の慢性期 CML 患者 271 例 (2 次治療) 1 次治療としてのイマチニブ抵抗性／難治性又は不耐容、2 次治療としてのダサチニブ又は／及びニロチニブ抵抗性／難治性又は不耐容の慢性期 CML 患者 118 例 (3 又は 4 次治療) 移行期又は急性転化期 CML 患者及び Ph+ALL^{b)} 患者 163 例 (進行性白血病)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上の男女 Ph+CML (病期を問わない) あるいは Ph+ALL^{b)} と診断された患者 イマチニブの最大用量 (≥600mg/日) に抵抗性／難治性又は不耐容 (用量を問わない) であった患者 (2 次治療) 及びイマチニブで 1 次治療を行い、2 次治療としてダサチニブ又はニロチニブに抵抗性／難治性又は不耐容であった患者 (3 次治療) 並びにニロチニブ及びダサチニブに抵抗性／難治性又は不耐容であった患者 (4 次治療) 十分な肝機能、腎機能及び骨髄機能を有する患者 ECOG PS^{c)} が慢性期患者では 0 又は 1、進行期患者では 0、1 又は 2 の患者 同種幹細胞移植から少なくとも 3 ヶ月が経過している <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> Ph- (フィラデルフィア染色体陰性) 白血病及び Bcr-Abl 陰性の CML 患者 イマチニブ不耐容の患者 (パート 1 のみ) 明らかな軟膜性白血病患者 病勢進行中の B 型及び C 型肝炎の患者 重大な又はコントロール不能な心疾患の病歴を有する患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p><u>パート 1 :</u></p> <p>開始用量は本剤 400mg/日、500mg/日、600mg/日とし、1 日 1 回食後に経口投与した。</p> <p><u>パート 2 :</u></p> <p>開始用量は本剤 500mg/日とし、1 日 1 回食後に経口投与した。治療効果が得られない場合 600mg/日までの増量を可能とした。また、忍容性に応じて、投与量 300mg まで、100mg ずつ減量可能とした。</p> <p>投与期間 :</p> <p>両パートともに、病勢進行、有害事象、同意撤回、治験実施計画書の逸脱、服薬不遵守又はその他の理由により投与を中止するまで、投与を継続。</p>

主要評価項目	有効性：イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者における投与開始 24 週時点の細胞遺伝学的大寛解 [MCyR (PCyR 又は CCyR)] 率 等
副次評価項目	有効性：他のチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の進行期（移行期、急性転化期）CML 患者における 24 週時点での MCyR (CCyR 又は PCyR) 率、進行期 CML 患者での OHR 率 等 安全性：用量制限毒性 (DLT) ^{d)} 、有害事象、臨床検査値の変化 等 薬物動態：C _{max} 、T _{max} 等の PK パラメータ 薬力学：CrkL に対する本剤のリン酸化阻害能

a) 1 例は移行期 CML 患者 (600mg 投与群) で、本剤の 4 次治療を受けた。

b) 急性リンパ性白血病

c) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)

d) 投与 28 日以内に発現し、本剤との因果関係を否定できない、最適な支持療法を実施したにもかかわらず発現した有害事象共通用語規準 (CTCAE) のグレード 3 又は 4 の非血液学的有害事象、又はグレード 1 以下に回復するまでに 14 日間以上を要したグレード 2 以上の非血液学的有害事象と定義

結果

有効性

●MCyR 率 (パート 2)

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。

病期	対象		評価項目	寛解率 (寛解例数/評価例数)
	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、NI 及び DA	抵抗性又は不耐容	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 (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 (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=ダサチニブ、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。

本剤による 2 次治療を受けたイマチニブ抵抗性／難治性の慢性期 CML 患者群において、24 週時点の MCyR 率は 35.5% (66/186 例、90%CI : 29.7%, 41.7%) であった。CCyR 率は 24.2% (45/186 例、90%CI : 19.1%, 29.9%) であった。イマチニブ不耐容の慢性期 CML 患者群における 24 週時点の MCyR 率は 30.0% (24/80 例、90%CI : 21.6%, 39.5%) であり、CCyR 率は 25.0% (20/80 例、90%CI : 17.2%, 34.2%) であった。

本剤による 3 次治療を受けた慢性期 CML 患者群において、24 週までの累積 MCyR 率は 26.9% (29/108 例、90%CI : 19.9%, 34.8%) であり、CCyR 率は 13.9% (15/108 例、90%CI : 8.8%, 20.6%) であった。

本剤による 2 次治療を受けた進行性白血病患者群において、48 週までの全般的血液学的寛解 (OHR) 率は、移行期 CML で 64.1% (25/39 例、90%CI : 49.7%, 76.8%)、急性転化期 CML で 36.4% (12/33 例、90%CI : 22.5%, 52.2%)、Ph+ALL で 4.6% (1/22 例、90%CI : 0.2%, 19.8%) であった。

安全性

●DLT (パート 1)

400mg 群及び 500mg 群にそれぞれ 3 例を組み入れ、DLT は発現しなかった。600mg 群に 5 例を組み入れた結果、1 例に DLT に該当するグレード 3 の発疹が、別の 1 例に DLT の定義は満たさないものの、ほぼ DLT と評価されたグレード 2 の ALT (GPT) 増加が発現した。これらの有害事象は本剤を休薬することなく回復したため、600mg 群を 12 例まで拡大した。拡大した 600mg 群において、1 例にグレード 2 の発疹 (休薬時に悪化)、1 例にグレード 2 の下痢 (内科的治療を行ったにも関わらず発現) が認められた。拡大した 600mg 群におけるこれらの事象は、DLT の定義には合致しなかったが、本試験におけるパート 2 での推奨開始用量を 500mg と決定し、安全性の規定を満たす場合は、被験者ごとに 600mg まで増量することとした。

●有害事象 (パート 1 及びパート 2)

安全性評価対象例 570 例中、560 例 (98.2%) に因果関係を否定できない有害事象 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主な事象は下痢 453 例 (79.5%)、悪心 237 例 (41.6%)、嘔吐 196 例 (34.4%) 等であった。

【慢性期 CML 患者群における 2 次治療】

慢性期 CML の 2 次治療として本剤を投与した 288 例中 285 例 (99.0%) に本剤との因果関係を否定できない有害事象が発現した。主な事象 (発現頻度 20%以上) は、下痢 240 例 (83.3%)、悪心 119 例 (41.3%)、嘔吐 94 例 (32.6%)、血小板減少症 90 例 (31.3%)、発疹 87 例 (30.2%) 及び ALT (GPT) 増加 60 例 (20.8%) であった。

本剤との因果関係を否定できないグレード 3 の有害事象は 131 例 (45.5%) にみられ、主な事象 (発現頻度 10%以上) は血小板減少症 42 例 (14.6%) であった。本剤との因果関係を否定できないグレード 4 の有害事象は 35 例 (12.2%) にみられ、最も発現頻度が高かった事象は血小板減少症 16 例 (5.6%) であった。

・死亡例

慢性期 CML に対する 2 次治療として本剤を投与した 288 例中 34 例 (11.8%) が、治験期間中 (本剤投与中止後 2 年間の経過観察期間を含む) に死亡した。因果関係が否定できない死亡例が 7 例認められた。

・重篤な有害事象

慢性期 CML に対する 2 次治療として本剤を投与した 288 例中 103 例 (35.8%) に重篤な有害事象が発現した。本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象は 33 例 (11.5%) に報告され、2 例以上に報告された事象は、発疹 8 例 (2.8%)、発熱 6 例 (2.1%)、下痢 5 例 (1.7%)、血小板減少症 4 例 (1.4%) 及び胸水 2 例 (0.7%) であった。

【慢性期 CML 患者群における 3 次治療】

慢性期 CML の 3 次治療として本剤を投与した 118 例全例 (100%) に本剤との因果関係を否定できない有害事象が発現した。主な事象 (発現頻度 20%以上) は、下痢 96 例 (81.4%)、悪心 51 例 (43.2%)、血小板減少症 40 例 (33.9%)、嘔吐 38 例 (32.2%) 及び発疹 26 例 (22.0%) であった。

本剤との因果関係を否定できないグレード 3 の有害事象は 45 例 (38.1%) に発現し、主な事象 (発現頻度 10%以上) は血小板減少症 18 例 (15.3%) であった。本剤との因果関係を否定できないグレード 4 の有害事象は 19 例 (16.1%) にみられ、発現頻度が最も高かった事象は血小板減少症 10 例 (8.5%) であった。

・死亡例

慢性期 CML に対する 3 次治療として本剤を投与した 118 例中 22 例 (18.6%) が、治験期間中 (本剤投与中止後 2 年間の経過観察期間を含む) に死亡した。因果関係が否定できない死亡例が 4 例認められた。

・重篤な有害事象

慢性期 CML の 3 次治療として本剤を投与した 118 例中 35 例 (29.7%) に重篤な有害事象が発現した。本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象は 15 例 (12.7%) に報告され、2 例以上にみられた重篤な有害事象は好中球減少症及び蕁麻疹各 2 例 (1.7%) であった。

【進行性白血病患者群】

本剤を投与した進行性白血病患者 164 例中 157 例 (95.7%) に本剤との因果関係を否定できない有害事象が発現した。

移行期 CML 患者

本剤との因果関係を否定できない有害事象は 76 例中 75 例 (98.7%) で、主な事象 (発現頻度 20%以上) は下痢 63 例 (82.9%)、嘔吐 31 例 (40.8%)、悪心 30 例 (39.5%)、血小板減少症 25 例 (32.9%)、発疹 23 例 (30.3%) 及び貧血 16 例 (21.1%) であった。

本剤との因果関係を否定できないグレード 3 の有害事象は 34 例 (44.7%) にみられ、主な事象 (発現頻度 10%以上) は血小板減少症 10 例 (13.2%)、好中球減少症 9 例 (11.8%) 及び貧血 8 例 (10.5%) であった。本剤との因果関係を否定できないグレード 4 の有害事象は 11 例 (14.5%) にみられ、主な事象 (発現頻度 10%以上) は血小板減少症 9 例 (11.8%) であった。

急性転化期 CML 患者

本剤との因果関係を否定できない有害事象は 64 例中 60 例 (93.8%) で、主な事象 (発現頻度 20%以上) は下痢 40 例 (62.5%)、悪心 28 例 (43.8%)、嘔吐 23 例 (35.9%) 及び発疹 16 例 (25.0%) であった。

本剤との因果関係を否定できないグレード 3 の有害事象は 21 例 (32.8%) にみられ、発現頻度が最も高かった事象は好中球減少症 6 例 (9.4%) であった。本剤との因果関係を否定できないグレード 4 の有害事象は 13 例 (20.3%) にみられ、主な事象 (発現頻度 10%以上) は血小板減少症 8 例 (12.5%) であった。

Ph+急性リンパ性白血病患者

本剤との因果関係を否定できない有害事象は24例中22例(91.7%)で、主な事象(発現頻度20%以上)は下痢14例(58.3%)、嘔吐10例(41.7%)及び悪心9例(37.5%)であった。本剤との因果関係を否定できないグレード3の有害事象は5例(20.8%)にみられた。グレード3の事象はいずれも発現例数は1例(4.2%)であった。本剤との因果関係を否定できないグレード4の有害事象は2例(8.3%)にみられた。血小板数減少が2例(8.3%)にみられ、それ以外の事象は1例であった。

・死亡例

進行性白血病患者93例が、治験期間中(本剤投与中止後2年間の経過観察期間を含む)に死亡した。移行期CML患者は76例中29例(38.2%)で、そのうち因果関係が否定できない死亡例が4例認められた。急性転化期CML患者は64例中42例(65.6%)で、そのうち因果関係が否定できない死亡例が1例認められた。Ph+急性リンパ性白血病患者24例中22例(91.7%)で、因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。

・重篤な有害事象

本剤を投与した進行性白血病患者164例中92例(56.1%)に重篤な有害事象が発現した。本剤との因果関係を否定できない移行期CML患者は、76例中15例(19.7%)、2例以上の事象は、胸水5例(6.6%)、血小板減少症及び肺炎各2例(2.6%)であった。本剤との因果関係を否定できない急性転化期CML患者は64例中10例(15.6%)、2例以上の事象は、悪心及び嘔吐各3例(4.7%)、発熱2例(3.1%)であった。本剤との因果関係を否定できないPh+急性リンパ性白血病患者は、24例中2例(8.3%)で、1例が血小板数減少、もう1例が下痢、倦怠感及び肺炎であった。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①外国人慢性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験

[B1871053/AV001 試験] ⁴⁾

試験名	B1871053/AV001 試験
目的	b2a2 又は b3a2 の転写産物を有する初発の慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) 患者を対象として、ボスチニブ単剤投与時の有効性及び安全性を、イマチニブ単剤投与時と比較する。
試験デザイン	非盲検、無作為化、多施設、国際共同 [26 カ国 (米国、イタリア、英国等)]
対象	初発の慢性期 CML 患者 (533 例：本剤投与群 268 例、イマチニブ投与群：265 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の患者 ・ 6 ヶ月以内に慢性期 CML と診断 (初回診断) された患者 ・ 適切な肝機能、腎機能を有する患者 ・ ECOG PS^{a)} が 0 又は 1 の患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ CML の前治療歴 (チロシンキナーゼ阻害剤を含む) を有する患者 ・ 現在又は過去に中枢神経系転移 (軟膜性白血病を含む) が認められた患者 ・ 臨床的に意義のある、又はコントロール不能な心疾患の病歴を有する患者 ・ 病勢進行中の B 型及び C 型肝炎の患者 ・ 無作為化前 14 日以内に大手術又は放射線療法を受けた患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>本剤及びイマチニブの開始用量は 400mg (1 日 1 回、経口投与) とし、食事及び水 (200mL) と一緒に原則午前中に服用した。反応が不十分な場合、本剤は最大 600mg/日まで、イマチニブは最大 800mg/日まで増量可能とし、毒性が発現した場合は 300mg/日まで (ボシユリフのみ試験依頼者が承認した場合は最低用量の 200mg/日まで) 減量可能とした。</p> <p>投与期間： 主要治療期間として約 12 ヶ月間 (48 週間)、継続治療期間 (又は長期追跡期間) として 4 年間 (192 週間)</p>
主要評価項目	12 ヶ月時点の分子遺伝学的大寛解 (MMR)
副次評価項目	<p>有効性：12 ヶ月までの累積細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR) 等</p> <p>安全性：有害事象、バイタルサイン、臨床検査値 等</p>
解析方法	<p>主要評価項目の解析には、割り付け時の Sokal スコア及び地理的地域で層別した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いた。12 ヶ月 (48 週) 時点の MMR の調整済みオッズ比の 95%信頼区間 (CI)、各群の MMR 率及び MMR 率の群間差の 95%CI を算出した。本剤投与群とイマチニブ投与群を有意水準 0.025 の片側検定^{b)} で比較し、統計的な有意差が認められた場合に有効性が示されたこととした。主要有効性解析は mITT 集団を対象とした。</p>

a) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)

b) 片側 CMH 検定を用いた。層別因子は無作為割り付け時の Sokal スコア (低リスク、中リスク、高リスク) 及び地理的な地域 (地域 1：米国、カナダ及び西欧、地域 2：東欧、ラテンアメリカ及び南米、地域 3：その他) であった。

結果

有効性

●MMR 率及び CCyR 率

主要評価項目である 12 ヶ月時点の分子遺伝学的大寛解 (MMR) 率は以下のとおりであった。b2a2 又は b3a2 を有する Ph+慢性骨髄性白血病患者 (mITT 集団) における 12 ヶ月時点の MMR 率は、本剤投与群 47.2% (116/246 例)、イマチニブ投与群 36.9% (89/241 例) であり、イマチニブ投与群に対する本剤投与群の優越性が検証された [(p=0.0100、片側 CMH 検定)、オッズ比: 1.547 (95%CI: 1.072, 2.233)]。また、12 ヶ月までの CCyR 率は、本剤投与群 77.2% (190/246 例)、イマチニブ投与群 66.4% (160/241 例) であり、本剤投与群はイマチニブ投与群より統計的に有意に高かった [(p=0.0037、片側 CMH 検定)、オッズ比: 1.740 (95%CI: 1.160, 2.610)]。

	本剤投与群	イマチニブ投与群
例数 ^{a)}	246	241
MMR ^{b)} 達成例	116	89
MMR ^{b)} 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] ^{c)}	1.547 [1.072, 2.233]	
p 値 (片側) ^{c), d)}	0.010	

(2016 年 8 月 11 日データカットオフ)

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 (CMH) 検定より算出

d) 有意水準片側 0.025

安全性

●有害事象

本剤投与群の安全性評価対象例 268 例中、250 例 (93.3%) に因果関係を否定できない有害事象 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主な事象は下痢 176 例 (65.7%)、悪心 82 例 (30.6%)、ALT 上昇 76 例 (28.4%) 等であった。イマチニブ投与群は安全性評価対象例 265 例中、235 例 (88.7%) に因果関係を否定できない有害事象 (臨床検査値異常を含む) が認められた。

・死亡例

死亡は、本剤投与群 1 例 (0.4%)、イマチニブ投与群 6 例 (2.3%) に認められた。このうち、治験薬との関連がない有害事象による死亡は本剤投与群 1 例 (0.4%; 肺紡錘細胞癌)、イマチニブ投与群 2 例 (0.8%; 脳血管発作及び肺炎各 1 例)、治験薬との関連がある有害事象による死亡は本剤投与群 0 例、イマチニブ投与群 1 例 (0.4%; 敗血症) であった。本剤投与群で認められた死亡は、治験薬最終投与後 29 日以降に発現したものであった。

・重篤な有害事象

治験薬と関連がある重篤な有害事象は本剤投与群及びイマチニブ投与群でそれぞれ 20.1% (54/268 例) 及び 17.0% (45/265 例) に認められた。そのうち治験薬との関連がある重篤な有害事象は本剤投与群 10.1% (27 例)、イマチニブ投与群 4.5% (12 例) であった。主な重篤な有害事象は、本剤投与群では胃腸炎 5 例 (1.9%)、肺炎及び発熱が各 4 例 (1.5%)、下痢及び ALT 増加が各 3 例 (1.1%) であり、イマチニブ投与群では肺炎及び貧血が各 3 例 (1.1%)、蜂巣炎、敗血症、皮下組織膿瘍、尿路感染、血管浮腫及び発熱性好中球減少症が各 2 例 (0.8%) であった。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量: 慢性骨髄性白血病に対して、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。

②Ph+日本人慢性骨髄性白血病患者を対象とした国内第Ⅱ相試験

[B1871048 試験] ⁷⁾

試験名	B1871048 試験
目的	b2a2 又は b3a2 の転写産物を有する初発の日本人慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) 患者を対象として、ボスチニブ単剤投与時の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	非盲検、多施設、単群
対象	初発の慢性期 CML 患者 (60 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上の患者 ・ 6 ヶ月以内に慢性期 CML と診断 (初回診断) された患者 ・ 適切な肝機能、腎機能を有する患者 ・ ECOG PS^{a)} が 0 又は 1 の患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ CML の前治療歴 (チロシンキナーゼ阻害剤を含む) を有する患者 ・ 現在又は過去に中枢神経系転移 (軟膜性白血病を含む) が認められた患者 ・ 臨床的に意義のある、又はコントロール不能な心疾患の病歴を有する患者 ・ 病勢進行中の B 型及び C 型肝炎の患者 ・ 治験登録前 14 日以内に大手術又は放射線療法を受けた患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>本剤の開始用量は 1 日 1 回 400mg とした。反応が不十分な場合は増量 (最大 600mg/日) を可能とし、毒性が発現した場合は減量 (300mg/日まで、ただし治験依頼者が承認した場合のみ最低用量の 200mg/日まで) を可能とした。</p> <p>投与期間:</p> <p>患者ごとに 12 ヶ月 (48 週間) の主要治療期間と、それに続く 24 ヶ月 (96 週間) 以上の継続治療期間 (又は長期追跡期間) を設けている。</p>
主要評価項目	12 ヶ月時点の分子遺伝学的大寛解 (MMR)
副次評価項目	<p>有効性: 12 ヶ月までの累積細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR) 等</p> <p>安全性: 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値 等</p>
解析方法	<p>12 ヶ月時点の MMR 率及びその漸近法による両側 90% 信頼区間 (CI) を算出した。</p> <p>12 ヶ月時点の MMR 率に対し、12 ヶ月時点で MMR を達成した患者の割合が 25% であることを帰無仮説、12 ヶ月時点で MMR を達成した患者の割合が 40% であることを対立仮説として、modified as-treated 集団において正規近似を用いた二項確率の統計的仮説検定を実施した。</p>

a) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)

結果

有効性

●MMR 率及び CCyR 率

主要評価項目である 12 ヶ月時点の分子遺伝学的大寛解 (MMR) 及び重要な副次評価項目である 12 ヶ月までの累積細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR) の成績は以下のとおりであった。

評価項目 ^{a)}	寛解率 (寛解例数/評価例数)
12 ヶ月時点の MMR ^{b)}	55.0% ^{d)} (33/60)
12 ヶ月までの累積 CCyR ^{c)}	80.0% (48/60)

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

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タスライン値の 0.1%以下に低下

c) 20 細胞以上の分裂中期細胞観察において、Ph+細胞を認めない

d) 90%CI：44.4, 65.6、及び片側検定：p<0.0001

安全性

●有害事象

安全性評価対象例 60 例中、59 例 (98.3%) に因果関係を否定できない有害事象 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主な事象は下痢 52 例 (86.7%)、ALT 上昇 33 例 (55.0%)、AST 上昇 28 例 (46.7%) 等であった。

グレード 3 又は 4 の因果関係を否定できない有害事象は 45 例 (75.0%) に認められ、その主な事象は ALT 増加 20 例 (33.3%)、AST 増加 11 例 (18.3%)、下痢 9 例 (15.0%)、リパーゼ増加 8 例 (13.3%) 等であった。

投与中止に至った有害事象は 18 例 (30.0%) に認められ、すべてボシュリフとの関連ありと判断された。その主な投与中止に至った有害事象は、ALT 増加 6 例 (10.0%)、AST 増加 5 例 (8.3%)、リパーゼ増加、薬疹及び多形紅斑各 2 例 (3.3%) 等であった。

・死亡例

最終投与後 29 日以降の死亡が 1 例認められ、その死亡理由は疾患進行であった。

・重篤な有害事象

重篤な有害事象は 14/60 例 (23.3%) に認められ、このうちの 12 例 (20.0%) で治験薬と関連ありと判断された。主な重篤な有害事象は下痢、肝障害及び脱水が各 2 例 (3.3%) 等であった。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、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。

③Ph+慢性骨髄性白血病患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

[B1871008 試験 (3160A4-3000-WW 試験)]³⁾

試験名	B1871008 試験 (3160A4-3000-WW 試験)
目的	初発のフィラデルフィア染色体陽性 (Ph+) 慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) 患者を対象として、本剤とイマチニブの有効性及び安全性を比較する。
試験デザイン	国際共同 [31 カ国 (米国、日本、ロシア等)]、多施設、無作為化、非盲検、並行群間
対象	初発の慢性期 CML 患者 (502 例) 本剤投与群：250 例 (日本人 15 例含む) イマチニブ投与群：252 例 (日本人 12 例含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 (日本では 20 歳以上) の男女 ・ 細胞遺伝学的に慢性期の Ph+CML と診断されてから 6 ヶ月以内の患者 ・ 十分な肝機能及び腎機能を有する患者 ・ ECOG PS^{a)} が 0 又は 1 であり、抗がん剤の前治療によるすべての毒性が 1 以下又はベースライン時まで回復をしている患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ph- (フィラデルフィア染色体陰性) の CML 患者 ・ 以前に白血病の治療を受けた患者 ・ 以前に幹細胞移植を行った患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	患者を本剤投与群又はイマチニブ投与群のいずれかに 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。 本剤投与群：500mg/日を経口投与 (食後、できれば朝) イマチニブ投与群：400mg/日を経口投与 (食後) 両群ともに、600mg/日への増量又は 300mg/日への減量が可能であった。
主要評価項目	1 年時点での細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR) 率
副次評価項目	1 年時点での分子遺伝学的大寛解 (MMR) 率 CCyR、血液学的完全寛解 (CHR) 及び MMR の持続期間 移行期 (AP) 及び急性転化期 (BP) への移行までの時間

a) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)

結果

有効性

●CCyR 率

Intention-to-treat (ITT) 集団における 1 年時点での CCyR 率は、本剤投与群 175/250 例 (70.0%) とイマチニブ投与群 171/252 例 (67.9%) で有意差はなく、両側 p 値は 0.601 (Sokal スコア及び地域で調整した CMH 検定) であった。調整オッズ比の推定値は 1.10 (95%CI : 0.74, 1.63) であった。

1 年時点での細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR)

	本剤投与群 (n=250)	イマチニブ投与群 (n=252)	p 値 ^{a)}
1 年時点での CCyR	70.0% (175 例)	67.9% (171 例)	0.601
[95%CI 値]	[64.3, 75.7]	[62.1, 73.6]	
調整オッズ比 ^{b)}	1.10		
調整オッズ比の 95%CI	0.74, 1.63		

CI=信頼区間

a) 無作為割付時の Sokal スコア及び地域で調整した CMH 検定に基づく両側 p 値

b) 無作為割付時の Sokal スコア及び地域により調整

●MMR 率

ITT 集団における 1 年時点での MMR 率は、本剤投与群 98/250 例 (39.2%、95%CI : 33.1, 45.3) とイマチニブ投与群 66/252 例 (26.2%、95%CI : 20.8, 31.6)、両側 p 値=0.002 (Sokal スコア及び地域で調整した CMH 検定) と有意な差であった。MMR には、分子遺伝学的完全寛解 (CMR) が含まれており、本剤投与群では 25/250 例 (10.0%)、イマチニブ投与群では 6/252 例 (2.4%) が CMR に達成した。調整オッズ比は 1.82 (95%CI : 1.24, 2.69) であった。

1 年時点での分子遺伝学的大寛解 (MMR)

	本剤投与群 (n=250)	イマチニブ投与群 (n=252)	p 値 ^{a)}
1 年時点での MMR	39.2% (98 例)	26.2% (66 例)	0.002
[95%CI 値]	[33.1, 45.3]	[20.8, 31.6]	
調整オッズ比 ^{b)}	1.82		
調整オッズ比の 95%CI	1.24, 2.69		
1 年時点での CMR	10.0% (25 例)	2.4% (6 例)	

CI=信頼区間

a) 無作為割付時の Sokal スコア及び地域で調整した CMH 検定に基づく両側 p 値

b) 無作為割付時の Sokal スコア及び地域により調整

寛解の持続に関しては、本剤投与群で投与期間中に CCyR に達成した 3/197 例 (1.5%) が CCyR を消失し、2/197 例 (1.0%) が治療中止であった。イマチニブ投与群では、投与期間中に CCyR に達成した 5/195 例 (2.6%) が CCyR を消失し、3/195 例 (1.5%) が治療中止であった。本剤投与群で投与期間中に MMR に達成した 2/131 例 (1.5%) が MMR を消失し、2/131 例 (1.5%) が治療中止であった。イマチニブ投与群では、投与期間中に MMR に達成した 1/100 例 (1.0%) が MMR を消失し、3/100 例 (3.0%) が治療中止であった。本剤投与群で投与期間中に CHR に達成した 2/205 例 (1.0%) が CHR を消失し、1/205 例 (0.5%) が治療中止であった。イマチニブ投与群では投与期間中に CHR に達成した 1/232 例 (0.4%) が CHR を消失し、19/232 例 (8.2%) が治療中止であった。AP/BP 移行率 (投与期間中に AP/BP のイベントが報告された被験者の割合) は、本剤投与群で 4/250 例 (1.6%)、イマチニブ投与群では、10/252 例 (4.0%) であった。

安全性

●有害事象

因果関係を否定できない有害事象は、本剤投与群では 227/248 例 (91.5%) に、イマチニブ投与群では 218/251 例 (86.9%) に認められた。

イマチニブ投与群に比べ、本剤投与群において高頻度 (10%超の発現率の差) で認められた本剤との因果関係を否定できない有害事象は、下痢、嘔吐、ALT (GPT) 及び AST (GOT) 増加、 γ -GTP 増加、食欲減退、腹痛、上腹部痛及び発疹であった。

本剤投与群に比べ、イマチニブ投与群において高頻度 (10%超の発現率の差) で認められたイマチニブとの因果関係を否定できない有害事象は、好中球減少症、白血球減少症、眼窩周囲浮腫、眼瞼浮腫、末梢性浮腫、筋痙縮、骨痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、低リン酸血症及び筋肉痛であった。

また、因果関係を否定できないグレード 3 又は 4 の有害事象は、本剤投与群で 144/248 例 (58.1%)、イマチニブ投与群で 104/251 例 (41.4%) に認められた。

本剤との因果関係を否定できないグレード 3 以上の主な有害事象は、ALT (GPT) 増加 (41 例、16.5%)、血小板減少症 (31 例、12.5%)、下痢 (22 例、8.9%)、好中球減少症及び AST (GOT) 増加 (各 17 例、6.9%) 及びリパーゼ増加 (15 例、6.0%) であった。

イマチニブとの因果関係を否定できないグレード 3 以上の主な有害事象は、好中球減少症 (38 例、15.1%)、血小板減少症 (33 例、13.1%)、白血球減少症及び低リン酸血症 (各 14 例、5.6%) 及び貧血 (13 例、5.2%) であった。

・死亡例

治験期間中の死亡は、本剤投与群では 4/248 例 (1.6%)、イマチニブ投与群では 12/251 例 (4.8%) であった。両投与群ともに主な死因は、病勢進行 (本剤投与群 3 例、イマチニブ投与群 10 例) であり、因果関係を否定できない死亡は両投与群ともに認められなかった。

・重篤な有害事象

因果関係を否定できない重篤な有害事象は、イマチニブ投与群 (14/251 例、5.6%) に比べ、本剤投与群 (33/248 例、13.3%) の方が多かった。因果関係を否定できない 2%以上の有害事象は、本剤投与群で下痢 (8 例、3.2%)、ALT (GPT) 増加 (7 例、2.8%)、AST (GOT) 増加 (5 例、2.0%) であった。

イマチニブ投与群では、貧血及び血小板減少症 (各 6 例、2.4%) であった。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I-5. (1) 承認条件」の項参照

(7) その他

該当しない

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 慢性骨髄性白血病 (CML) 関連キナーゼに対するボスチニブの作用 (*in vitro*)^{12), 13), 14)}

酵素レベルの検討において、ボスチニブは Abl 及び Src が触媒する標的ペプチドのリン酸化を阻害し、その IC₅₀ 値は Abl に対し 1nmol/L、Src に対し 1~3.5nmol/L であった。また、ボスチニブは検討した数種のイマチニブ耐性型 Bcr-Abl に対しても阻害作用を示した。一方、c-Kit 又は PDGFR α に対しては、ほとんど阻害作用を示さなかった。

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L) 又は阻害率
c-Abl	1
Src	1, 3.5
T315I Abl	300
E255K Abl	200nmol/L で 98%
G250E Abl	200nmol/L で 97%
Y253F Abl	200nmol/L で 99%
c-Kit	6313
PDGFR α	10000nmol/L で 14%

2) 白血病腫瘍細胞株に対する作用 (*in vitro*)^{12), 15)}

ボスチニブは、種々の CML 細胞株に対し 5~20nmol/L と、イマチニブの約 1/10 程度の低濃度で増殖阻害作用を示した。また、3 種のイマチニブ耐性型に対しても強力な増殖阻害作用を示した。

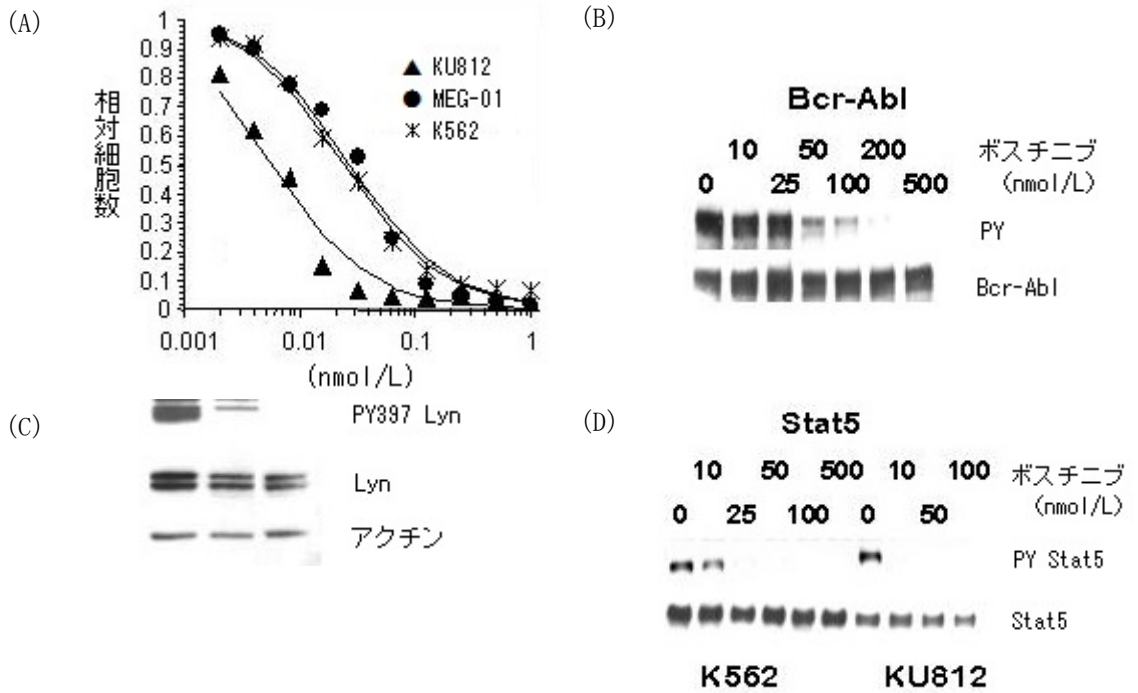
さらに、ボスチニブは急性リンパ芽球性白血病細胞株 SupB15 に対しても増殖阻害作用を示し、その IC₅₀ 値は 130nmol/L であった。

ボスチニブは、細胞増殖阻害を示す濃度で Bcr-Abl、Src ファミリーキナーゼ Lyn 及び転写因子 Stat5 のチロシンリン酸化を阻害した (図 1)。Bcr-Abl における Abl 蛋白の 245 番目のチロシン残基 (Y245) のリン酸化についてさらに詳細に検討した結果、ボスチニブは 100nmol/L 未満の濃度で Y245 リン酸化を阻害した (図 2-A)。また、その下流ターゲットである CrkL のチロシンリン酸化も阻害した (図 2-B)。

細胞株	ボスチニブ	イマチニブ
	IC ₅₀ ± SEM* (nmol/L)	IC ₅₀ ± SEM* (nmol/L)
KU812	5	88, 51
K562	20	210, 221
Meg-01	20	180
Lama84 (野生型)	1 ± 0.3	86 ± 8
KCL22	5 ± 1	71
K562R (イマチニブ耐性型)	28	3190
Lama84R (イマチニブ耐性型)	35	735 ± 380
KCL22R (イマチニブ耐性型)	150	2170 ± 460
SupB15 (急性リンパ芽球性白血病細胞株)	130	—

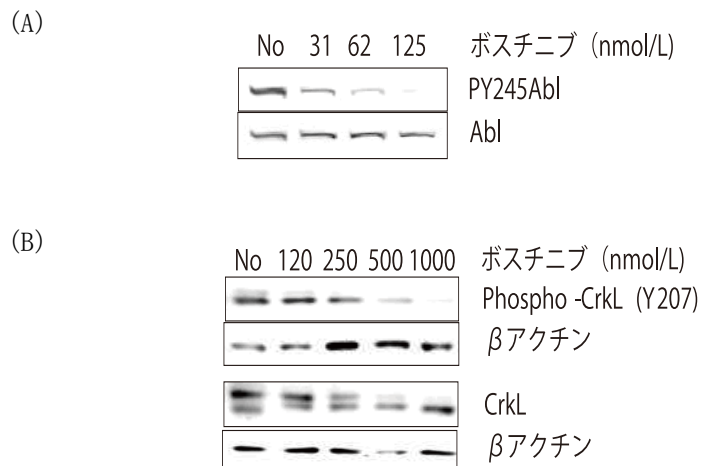
* IC₅₀ ± 平均値の標準誤差 (standard error of the mean ; SEM)

図 1. CML 細胞株に対する増殖及びシグナル伝達阻害作用 (*in vitro*)



(A) 3種のCML細胞株 (KU812, K562, MEG-01) に対する増殖阻害作用 (ボスチニブで3日間処理)
 (B) Bcr-Abl リン酸化阻害作用 (ボスチニブで4時間処理した KU812 細胞の抽出液を Bcr-Abl で免疫沈降し、リン酸化チロシン量 (PY) を分析)
 (C) KU812 細胞における Lyn 自己リン酸化 (Y397 上) 阻害作用 (ボスチニブで24時間処理)
 (D) Stat5 リン酸化 (Y697 上) 阻害作用 (ボスチニブで4時間処理)

図 2. K562 細胞に対する Bcr-Abl (Y245) 及び CrkL (Y207) のリン酸化阻害作用 (*in vitro*)



K562 細胞を (A) 0、31、62、125nmol/L 又は (B) 0、120、250、500、1000nmol/L のボスチニブで4時間処理し、これら検体の全細胞抽出液を免疫ブロット法により分析

3) 初代 CML 細胞及び遺伝子導入細胞に対する作用 (*in vitro*)^{15), 16)}

ボスチニブは患者由来の CML 未分化前駆細胞に対して増殖阻害作用を示したが、正常な未分化前駆細胞には阻害作用を示さなかった。ボスチニブは変異型 Bcr-Abl (F359V、Y253H、E255V 及び E255K) を発現したイマチニブ耐性患者由来の CD34 陽性細胞に対してアポトーシスを誘導したが、イマチニブ感受性患者由来細胞に対するよりも高い濃度が必要であった。野生型、変異型 Bcr-Abl 遺伝子、Tel-PDGFR 遺伝子を導入した Ba/F3 マウス骨髄 pro-B 細胞株に加え、2 種の変異型 c-Kit 遺伝子を導入した消化管間質腫瘍由来 GIST882 細胞株及び肥満細胞由来 HMC-1⁵⁶⁰ 細胞株においてボスチニブの活性をイマチニブとともに評価したところ、ボスチニブは、いずれの Bcr-Abl 陽性細胞に対してもイマチニブより強い細胞増殖阻害作用を示した。また、ボスチニブは野生型 Bcr-Abl を発現したマウス Ba/F3 骨髄細胞に対しても細胞増殖阻害作用を示した。異なる 4 種の変異型 Bcr-Abl の間の比較では、D276G 及び Y253F に対しては良好な活性を示したが、E255K に対する活性は低く、また T315I に対する活性は、インターロイキン-3 存在下で増殖させた野生型 Ba/F3 細胞に対する活性よりも低かった。一方、イマチニブは Tel-PDGFR β 及び c-Kit 発現細胞株に対して強力な活性を示したのに対し、ボスチニブのこれらの細胞株に対する作用は弱かった。

遺伝子導入細胞に対するボスチニブ及びイマチニブの増殖阻害作用 (*in vitro*)

細胞株	ボスチニブ IC ₅₀ ±SEM* (nmol/L)	イマチニブ IC ₅₀ ±SEM* (nmol/L)
Ba/F3+インターロイキン-3	570±350	5660±2760
p210 Ba/F3 (野生型 Bcr-Abl)	13±4	401±70
D276G Ba/F3	25	1147±231
Y253F Ba/F3	40±22	1888±979
E255K Ba/F3	394	3174
T315I Ba/F3	1800	>10000
Tel-PDGFR β Ba/F3	370±180	3.4±0.9
c-Kit エクソン 13 変異型 GIST882	6000	29.5
c-Kit G560V HMC-1 ⁵⁶⁰	950	19

* IC₅₀±平均値の標準誤差 (standard error of the mean ; SEM)

Ba/F3 細胞に発現させた各変異型 Bcr-Abl に対するボスチニブの活性をさらに広範囲に比較した結果を下表に示す。ボスチニブは、検討した変異型 18 種のうち 16 種に対して活性 (野生型に対する IC₅₀ 値の増加率が 10 倍以内) を示した。

変異型 Bcr-Abl に対するボスチニブの作用 (*in vitro*)

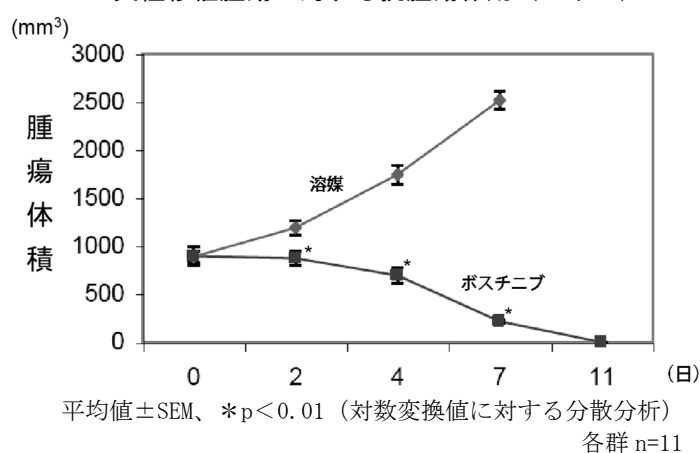
Bcr-Abl 変異領域部位	変異	ボスチニブの相対的活性
	なし (野生型)	1
P ループ	L248V	2.97
P ループ	G250E	4.3
P ループ	Q252H	0.8
P ループ	Y253F	0.96
P ループ	E255K	9.47
P ループ	E255V	5.53
C ヘリックス	D276G	0.6
C ヘリックス	E279K	0.95
活性部位	V299L	26.1
活性部位	T315I	45.4
活性部位	F317L	2.4
SH2 接触	M351T	0.7
活性部位	F359V	0.93
A ループ	L384M	0.47
A ループ	H396P	0.43
A ループ	H396R	0.81
A ループ	G398R	1.16
C 末端ローブ	F486S	2.31

細胞をボスチニブとインキュベートし、³H-チミジンの取り込みにより細胞数を測定した。相対的活性は、ボスチニブの野生型 Bcr-Abl 発現細胞株における活性に対する変異型 Bcr-Abl 発現細胞株における IC₅₀ 値の比として示した。

4) CML 異種移植モデルにおける抗腫瘍作用 (マウス)¹⁵⁾

ヌードマウスにヒト K562 腫瘍を皮下移植し、腫瘍が約 850mm³になった時点より、ボスチニブ 100mg/kg を 5 日間経口投与したところ、11 日目には腫瘍が完全に退縮し、この完全退縮は 40 日間以上持続した。

K562 異種移植腫瘍に対する抗腫瘍作用 (マウス)



また、ヌードマウスにヒト K562 腫瘍を皮下移植し、腫瘍が約 500mm³ になった時点よりボスチニブ 5、15 又は 50mg/kg を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、投与終了後 120 日間観察した。溶媒投与群でも一部に腫瘍の自然退縮がみられたが、その割合は 20%以下であり、5mg/kg 群では全例で腫瘍の進展が認められた。これに対し、15 及び 50mg/kg 群ではそれぞれ約 40%及び 85% の動物で腫瘍が退縮した。溶媒投与群と比較して 120 日間生存率が 2 倍となる用量を最小有効量 (MED) と定義したとき、この MED は 15mg/kg であった。

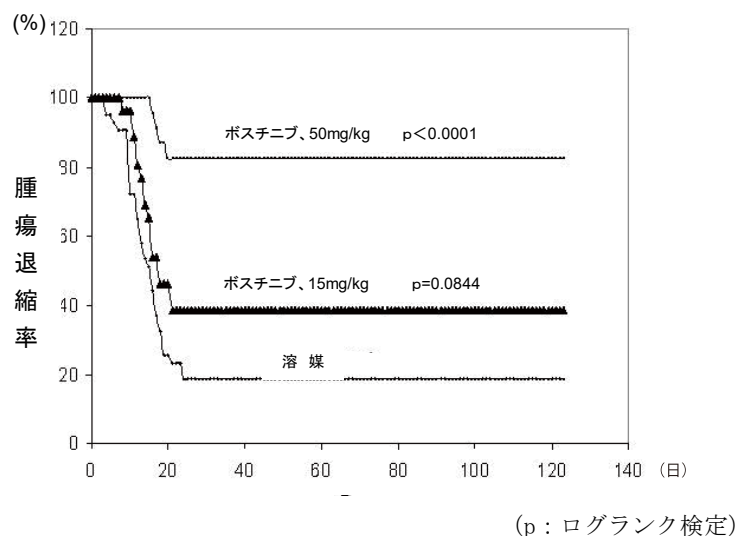
MED における推定全身曝露量 (AUC) は 2054ng・h/mL^{注1)} で、これは CML に対する臨床推奨用量である 1 日 1 回 500mg 投与時の AUC (3690ng・h/mL^{注2)}) よりも低値であることから、本マウスモデルでの有効量における曝露量は、ヒトにおいても到達可能であることが示唆された。

これらのことから、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確認された。

注 1) 雌ヌードマウスにおける単回経口投与薬物動態試験でボスチニブ 50mg/kg 投与時に得られた AUC 値 [6848ng・h/mL (絶食時及び摂食時の平均)] から曝露量を線形と仮定して外挿した値

注 2) 国内第 I / II 相試験 [B1871007 試験 (3160A3-2203-JA 試験)⁶⁾] において、日本人 CML 患者にボスチニブ 500mg を投与したときの投与 15 日の値

K562 異種移植腫瘍に対する抗腫瘍作用 (マウス)



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人単回投与（外国人データ）^{9)、17)}

健康成人 23 例に本剤 200～800mg を食後単回経口投与したとき、用量に概ね比例した曝露の増加がみとめられ、平均消失半減期 ($t_{1/2}$) は 32～39 時間であった。健康成人に本剤 500mg を食後単回経口投与したとき、緩やかに吸収し、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 6 時間で、最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) の平均は、112ng/mL 及び 2740ng・h/mL であった。

単回経口投与後の PK パラメータ（健康成人、外国人）(B1871021 試験)

投与量 (mg)	N	C_{max} (ng/mL) ^{a)}	T_{max} (h) ^{b)}	AUC _{0-∞} (ng・h/mL) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h) ^{a)}
200	6	42.53±10.25	6.00 (3.00、8.00)	1082±326	39.12±12.74
400	6	88.02±23.05	6.00 (4.00、6.00)	1768±292	32.41±8.57
600	6	141±48.15	6.00 (4.00、24.00)	2960±681	32.63±6.71
800	5	216±85.76	6.00 (4.00、8.00)	4003±1526	33.78±8.23

a) 平均値±標準偏差

b) 中央値（最小値、最大値）

単回経口投与後の PK パラメータ（健康成人、外国人）(B1871023 試験)

投与量 (mg)	N	C_{max} (ng/mL) ^{a)}	T_{max} (h) ^{b)}	AUC _{0-∞} (ng・h/mL) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h) ^{a)}
500	24	112±29.4	6.00 (2.00、12.00)	2740±790	33.84±7.65

a) 平均値±標準偏差

b) 中央値（最小値、最大値）

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、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。

2) 慢性期慢性骨髄性白血病（慢性期 CML）患者単回及び反復投与^{6)、10)}

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^{注)}、本剤は緩やかに吸収され T_{max} 4 時間で C_{max} に達した。 C_{max} 及び AUC_{0-24} 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。

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_{max} ^{a)} (ng/mL)	T_{max} ^{b)} (h)	AUC_{0-24} ^{a)} (ng・h/mL)	R ^{c)}
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

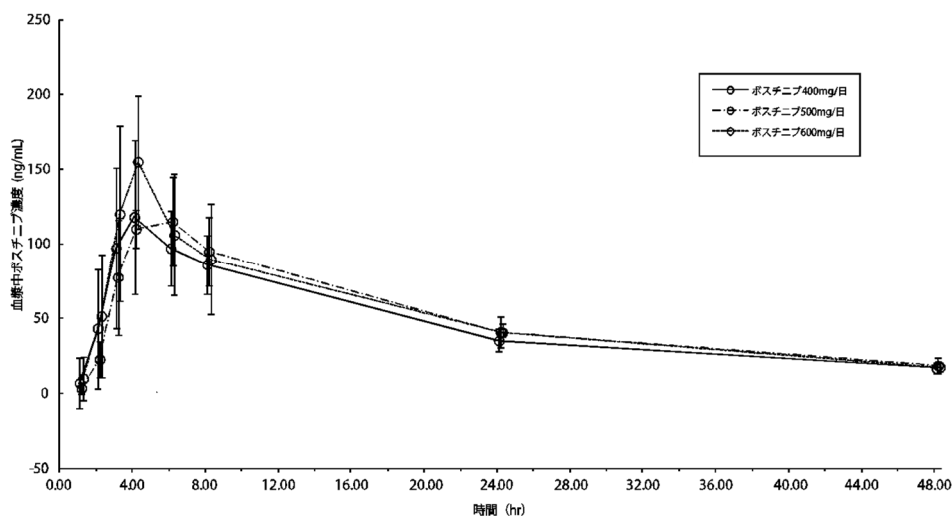
NC=Not calculated

a) 算術平均値（変動係数%）

b) 中央値

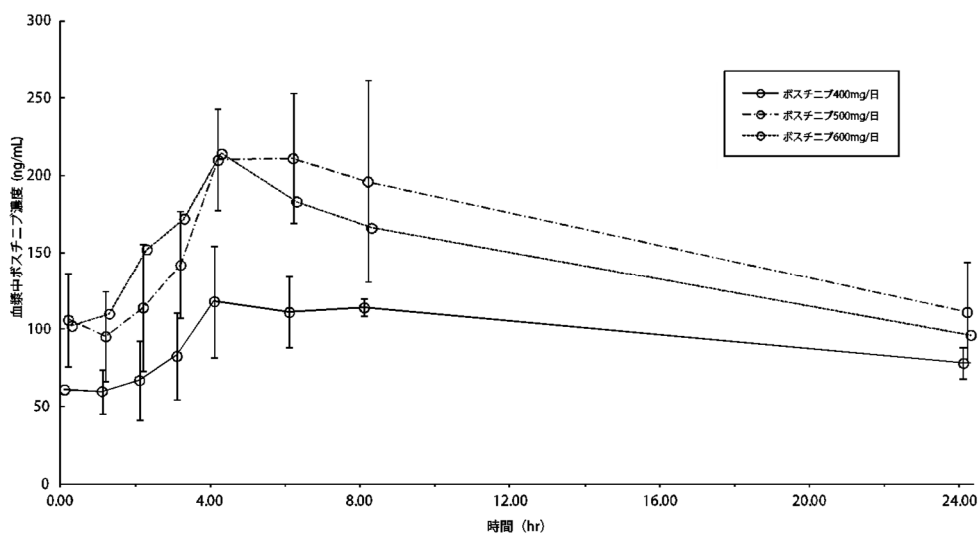
c) AUC から算出した累積係数

単回投与時の血漿中濃度推移



慢性期慢性骨髄性白血病患者に本剤を 1 日 1 回 400～600mg 投与したとき^{注)} の第 1 日目における血漿中濃度推移（算術平均値±標準偏差）

反復投与時の血漿中濃度推移



日本人慢性期慢性骨髄性白血病患者に本剤を1日1回400～600mg投与したとき^{注)}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)

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）¹⁸⁾

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 FDA 標準高脂肪食摂取後単回経口投与したとき、 T_{max} の中央値はいずれも 4 時間であり、 $t_{1/2}$ はいずれも 36 時間であった。食後の C_{max} 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。

食後又は空腹時単回投与後の PK パラメータ（外国人）

投与群	N	C_{max}^a (ng/mL)	T_{max}^b (h)	$AUC_{0-\infty}^a$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}^c$ (h)
食後投与	24	149.9 (31)	4.00 (2.00、6.00)	3168 (22)	36.05 (16)
空腹時投与	22	100.4 (37)	4.00 (2.00、8.00)	2276 (26)	36.32 (13)
比（食後/空腹） [90%CI]		146.28 ^d [126.51, 169.14]	—	135.63 ^d [126.00, 146.00]	—

CI=信頼区間

a) 幾何平均値 (CV%)

b) 中央値 (最小値、最大値)

c) 算術平均値 (CV%)

d) 調整済み幾何平均値の比

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、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。

2) 併用薬の影響

「VII-8. トランスポーターに関する情報」、「VIII-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法¹⁹⁾

ノンコンパートメント法により本剤の PK パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス^{6)、10)}

日本人 Ph+慢性骨髄性白血病 (CML) 患者 7 例に本剤 500mg を食後経口投与したとき、見かけの経口クリアランス (CL/F) は、単回投与後 (N=7) 及び 15 日目反復投与後 (N=4) でそれぞれ、190±37.8L/h 及び 144±41.8L/h (平均値±標準偏差) であった。

(5) 分布容積^{6)、10)}

日本人 Ph+慢性骨髄性白血病 (CML) 患者 7 例に本剤 500mg を食後単回経口投与したとき、見かけの分布容積 (V_z/F) は、平均約 4570L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

「3. 母集団 (ポピュレーション) 解析 (2) パラメータ変動要因」の項参照

(2) パラメータ変動要因

1) 健康被験者における母集団薬物動態解析 (外国人データ)¹⁹⁾

健康成人を対象とした臨床薬理試験 7 試験^{*1} 及び慢性肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験 1 試験^{*2} の PK データを併合し、年齢、体重、性別、人種、肝機能、製剤、用量、食後/空腹が PK に及ぼす影響を線形混合効果モデルを用いて検討した結果、有意な共変量として、食事及び肝機能が選択された。

2) がん患者における母集団薬物動態解析¹⁹⁾

①外国人データ

進行固形がん患者及び慢性骨髄性白血病 (CML) 患者を対象とした臨床試験 3 試験^{*3} のデータを併合し、年齢、体重、BSA、BMI、性別、人種、治験対象集団 (治験実施計画書別)、ECOG PS^{*4}、生化学検査値 (総ビリルビン、ALT (GPT)、AST (GOT)、アルブミン) 及びクレアチニンクリアランス (CLCr) が PK に及ぼす影響を検討した。PK パラメータの変動要因の選択にステップワイズ法を用いて共変量の検討を行った結果、PK に影響を及ぼす共変量は確認されなかった。治験対象集団も本剤の PK に影響を及ぼす共変量として選択されなかったことから、本剤の PK は腫瘍の種類にも CML に対する抗がん剤による前治療歴にも影響されないことが示唆された。

②日本人データ

進行固形がん患者及び CML 患者を対象とした臨床試験 2 試験^{*5} の血漿中本剤濃度を先の外国人データに追加し、ステップワイズ法で最終モデルの母集団パラメータを更新した。

クリアランス及び分布容積の個別推定値と母集団平均値の差を、日本人と外国人で比較した結果、日本人と外国人で同様の分布を示したことから、日本人及び外国人のクリアランスや分布容積は類似していると考えられた。また、日本人を加えたデータについても共変量の検討を行った結果、PK に影響を及ぼす共変量は確認されなかった。

①②より、治験対象集団、年齢、体重、性別、人種、ECOG PS^{*4}、総ビリルビン、ALT (GPT)、AST (GOT)、アルブミン及びクレアチニンクリアランス (CLCr) は、がん患者における本剤の PK に影響を及ぼさないことが確認された。

- *1: B1871021 試験⁹⁾、B1871001 試験²⁰⁾、B1871023 試験、B1871004 試験、B1871016 試験、B1871024 試験、B1871025 試験
- *2: B1871003 試験
- *3: B1871012 試験¹⁾、B1871006 試験²⁾、B1871008 試験³⁾
- *4: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)
- *5: B1871013 試験⁵⁾、B1871007 試験⁶⁾

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、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。

4. 吸収

(外国人データ)¹⁷⁾

健康成人 24 例に本剤 500mg を食後に単回経口投与したとき、 T_{max} の中央値は 6 時間であり、本剤の吸収は比較的緩徐であった。また、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 112ng/mL 及び 2740ng·h/mL であった。

バイオアベイラビリティ

(外国人データ)²¹⁾

健康成人 13 例に本剤 500mg を食後単回経口投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは 34% (90%CI : 30.97, 38.08) であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>ラットにおけるデータ²²⁾

SD ラット (n=16、1 時点あたり n=2) に ¹⁴C-ボスチニブ 50mg/kg を単回経口投与したときの組織分布を定量的全身オートラジオグラフィ法又は組織摘出法 (各 n=1) を用いて測定したところ、速やかに広範囲の組織に分布していた。すべての時点において、脳中濃度は定量限界未満であり、¹⁴C-ボスチニブ及び代謝物がラットの血液－脳関門をほとんど通過しないことが示された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ²³⁾

妊娠 SD ラット (n=6、1 時点あたり n=1) に ¹⁴C-ボスチニブ 10mg/kg を妊娠 19 日に単回経口投与したとき、母体血漿中の放射能濃度は投与後 4 時間に最高値 (398ng·eq/mL) に達した後、投与後 72 時間には 13ng·eq/mL まで低下した。胎盤及び胎児中の放射能濃度は投与後 8 時間に最高値 (それぞれ 4855 及び 515ng·eq/g) に達した。胎盤中濃度 (全時点) 並びに胎児中濃度 (投与後 8 及び 24 時間) は、母体血漿中で認められた最高濃度 (398ng·eq/mL) を上回っていた。羊水中濃度は投与後 24 時間に最高値 (355ng·eq/mL) に達した。血漿と比較した胎盤、胎児及び羊水中放射能濃度の AUC₀₋₇₂ 比は、それぞれ 21、2.9 及び 2.2 であった。このことから、¹⁴C-ボスチニブ又はその代謝物が胎盤を通過し、胎児が曝露を受けることが示された。なお、ラットにおいてボスチニブ投与による生殖発生毒性が認められている (「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)。

したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与せず、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。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ²⁴⁾

授乳中の SD ラット (n=25、1 時点あたり n=3~4) に ¹⁴C-ボスチニブ 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 2、6 及び 24 時間における乳汁中放射能濃度は血漿中濃度に比べて高く、乳汁／血漿中放射能の AUC₀₋₂₄ 比は 7.8 であり、¹⁴C-ボスチニブ又はその代謝物がラットの乳汁中に排泄されることが示された。授乳した出生児血漿中の放射能濃度は 0.3 (投与後 0.5 時間) ~205ng·eq/mL (投与後 24 時間) の範囲であった。投与後 0.5~8 時間における授乳した出生児血漿中放射能濃度は母体血漿中濃度に比べて低かったが、投与後 24 及び 48 時間における授乳した出生児血漿中放射能濃度は母体血漿中濃度に比べて少なくとも 8 倍高い値を示した。授乳した出生児／母体血漿中放射能の AUC₀₋₄₈ 比は 2.6 であり、出生児が乳汁を介して全身曝露を受けることが示された。

したがって、本剤投与中は授乳しないことが望ましい。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ

「VII-5. (1) 血液－脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>ラットにおけるデータ²⁵⁾

SD (アルビノ) ラット (n=16、1 時点あたり n=2) 及び LE (有色) ラット (n=8、1 時点あたり n=1) に ¹⁴C-ボスチニブ 50mg/kg を単回経口投与したときの SD ラットにおける組織分布を定量的全身オートラジオグラフィ法又は組織摘出法を用いて測定し、また LE ラットにおける皮膚及びブドウ膜への分布を定量的全身オートラジオグラフィ法により測定した。

血漿及び血液中総放射能濃度の薬物動態パラメータは SD ラットと LE ラットで類似しており、いずれの濃度も投与後 4 時間に最高値に達した。SD ラットにおいて、放射能は速やかに広範囲の組織に分布し、組織中濃度は大部分の組織で投与後 8 時間までに最高値に達した。最も高い放射能濃度が認められた組織は、ヒトでは痕跡器官であるハーダー腺であった。この他に高い曝露 ($AUC_{0-672} > 1000 \mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h/g}$) が認められた組織は、小腸、大腸、肝臓及び副腎であった。ほとんどの組織において、組織中放射能濃度は投与後 168 時間以内にそれぞれの C_{max} の 10% 未満にまで低下した。

LE ラットにおいてはメラニン含有組織である皮膚及びブドウ膜に対して高い親和性で放射能の結合が認められた。ブドウ膜における放射能の取り込み及び滞留は特に顕著であり、投与後 24~672 時間にわたって組織中濃度はほとんど変化せず、組織/血漿 AUC_{0-672} 比は、SD ラット及び LE ラットの他の器官に比べても顕著に高かった。

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*, *ex vivo* 外国人データ)²⁶⁾

本剤のヒト血漿蛋白結合率は *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。

<参考>

1) 肝機能障害を有する被験者の血漿蛋白結合率 (*ex vivo* 外国人データ)²⁷⁾

本剤の血漿蛋白結合を *ex vivo* で評価した結果、健康成人及び慢性肝機能障害を有する被験者に本剤 200mg を単回経口投与したとき、本剤 9.64~50.5ng/mL の濃度 (3、6 及び 24 時間後の時点) において、高い血漿蛋白結合率 (94.2%~96.6%) を示した。本剤の血漿蛋白結合率は、肝機能障害を有する被験者と健康被験者で類似しており、肝機能障害の程度に違いがあっても (Child-Pugh 分類 A、B 及び C)、本剤の血漿蛋白結合率に対する肝機能障害の影響は認められなかった。

2) 腎機能障害を有する被験者の血漿蛋白結合率 (*ex vivo* 外国人データ)²⁸⁾

本剤の血漿蛋白結合を *ex vivo* で評価した結果、腎機能が正常な被験者及び腎機能障害を有する被験者に本剤 200mg を単回経口投与したとき、本剤 2.26~64.9ng/mL の濃度 (3、6 及び 24 時間後の時点) において、高い血漿蛋白結合率 (91.9%~96.0%) を示した。本剤の血漿蛋白結合率は、腎機能障害を有する被験者と健康被験者で類似しており、腎機能障害の程度に違いがあっても (軽度、中度及び重度)、本剤の血漿蛋白結合率に対する腎機能障害の影響は認められなかった。

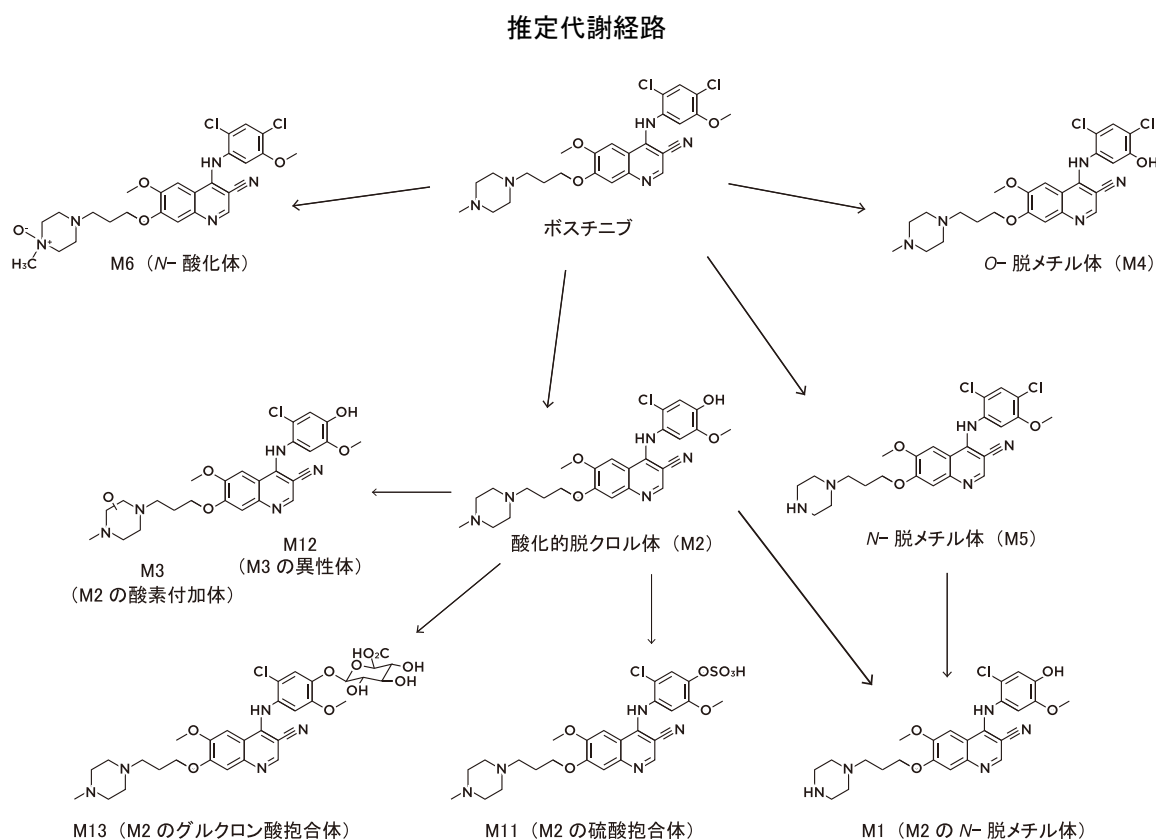
注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、通常、成人にはボスチニブとして 1 日 1 回 500mg を食後経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1 回投与量は 400mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 600mg まで増量できる。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

*in vitro*²⁹⁾ 及び *in vivo* 試験³⁰⁾ より、本剤は主に肝で代謝を受ける。
(外国人データ)³⁰⁾

健康成人 6 例に本剤 500mg を単回経口投与並びに進行性悪性固形癌患者 6 例に本剤 400 又は 500mg を単回又は反復投与したときの試験結果から、ヒトに経口投与した場合、主に酸化的脱クロル化及び *N*-脱メチル化によって代謝され、酸化的脱クロル体 (M2) 及び *N*-脱メチル体 (M5) が血中の主代謝物であることが示された。



注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、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。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率²⁹⁾

主に CYP3A4 で代謝される。その他の代謝酵素である CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A5 では代謝されない。

また、cDNA 発現ヒトフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) を用いた *in vitro* 試験において、本剤は cDNA 発現 FMO 分子種 FMO1、FMO3 及び FMO5 により *N*-オキサイド体 (M6) に代謝された。ヒト肝ミクロソームでの M6 生成に関与する主要酵素は CYP3A であるのに対して、ヒト腎ミクロソームでの M6 生成に関与する主要酵素は FMO であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(外国人データ)³⁰⁾

本剤 400 又は 500mg を単回又は反復投与後のヒト血漿中の主要代謝物は酸化脱クロル体 (M2) 及び *N*-脱メチル体 (M5) であり、*N*-オキサイド体 (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。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(外国人データ)³¹⁾

主な排泄経路は糞中 [主代謝物である *N*-脱メチル体 (M5) 及び未変化体が存在] であった。

(2) 排泄率

(外国人データ)³¹⁾

健康成人男性 6 例に ¹⁴C 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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

(1) *in vitro* 試験^{32)、33)}

Caco-2 細胞単層膜におけるボスチニブの透過性は中等度であった。ボスチニブは P-糖タンパク (P-gp、ABCB1)、乳癌耐性タンパク (BCRP、ABCG2) 及び多剤耐性タンパク (MRP) の基質であった。また、ボスチニブのヒト肝細胞への取り込みは受動拡散を介しており、肝取り込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1 及び 1B3 の寄与は小さいと示唆された。ボスチニブは、*in vitro* 試験及び P-gp 基質との併用投与における臨床薬物相互作用の試験³⁴⁾ 結果から、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、腎トランスポーターの有機アニオン輸送体 (OAT) 1、OAT3 及び有機カチオン輸送体 (OCT) 2 の阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられたが、消化管における BCRP 及び肝臓における OCT1 を阻害する可能性があると考えられた。

(2) ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩との薬物相互作用試験 (外国人データ)³⁴⁾

健康成人 27 例に P-糖タンパク基質であるダビガトランエテキシラート 150mg と本剤 500mg を併用で単回食後経口投与したとき、本剤 500mg 単回単回経口投与時と比較して併用時の C_{max} は低く、単独投与時が 129.8ng/mL、併用投与時が 114.1ng/mL であった。AUC_{0-∞} は同程度で、単独投与時が 1182ng·h/mL、併用投与時は 1186ng·h/mL であった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態（外国人データ）²⁷⁾

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。

本剤の C_{max} 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 $t_{1/2}$ が健康被験者よりも延長した。

したがって、肝機能障害を有する CML 患者では、用法及び用量の調節が必要である（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。

スコア	1 点	2 点	3 点
ビリルビン (mg/dL)	< 2	2~3	> 3
アルブミン (g/dL)	> 3.5	3.5~2.8	< 2.8
プロトロンビン時間 (%)	> 80	50~80	< 50
腹水	なし	軽度 コントロール可能	中等度以上 コントロール困難
肝性脳症 (昏睡度)	なし	1~2	3~4

上記 5 項目のスコアを合計して判定する。

ClassA (軽度) : 5~6 点、ClassB (中等度) : 7~9 点、ClassC (重度) : 10~15 点

肝機能障害を有する被験者に本剤 200mg 単回経口投与後の PK パラメータ (外国人)

投与群	N	C_{max} ^{a)} (ng/mL)	T_{max} ^{b)} (h)	$AUC_{0-\infty}$ ^{a)} (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ ^{a)} (h)
健康被験者	9	34.0 ± 10.5	4.00 (1.00, 8.00)	914 ± 334	55.04 ± 15.76
軽度 Child-Pugh A	6	86.7 ± 45.5	2.50 (0.50, 4.00)	1980 ± 450	85.65 ± 8.66
中等度 Child-Pugh B	6	68.4 ± 24.2	2.00 (1.00, 4.00)	1870 ± 688	112.53 ± 37.91
重度 Child-Pugh C	6	58.8 ± 41.4	1.50 (1.00, 3.00)	1780 ± 778	111.10 ± 33.65

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 中央値 (最小値、最大値)

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、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。

(2) 腎機能障害を有する被験者における薬物動態 (外国人データ) ²⁸⁾

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:CrCL30~50mL/min 以下、重度:CrCL30mL/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。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 $t_{1/2}$ は健康被験者と類似していた。したがって、中等度以上の腎機能障害を有する CML 患者では、用法及び用量の調節が必要である (「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)。

腎機能障害を有する被験者に本剤 200mg 単回経口投与後の PK パラメータ (外国人)

投与群 [CrCL (mL/min)]	n*	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	T _{max} ^{b)} (h)	AUC _{0-∞} ^{a)} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{c)} (h)
健康被験者 [>80] (N=8)	8	32.66 (46)	5.00 (2.00, 6.00)	1103 (35)	53.58(16)
軽度 [51~80] (N=8)	6	25.59 (51)	4.00 (3.00, 6.00)	1124 (44)	56.58(30)
中等度 [30~50] (N=10)	9	41.92 (23)	5.00 (3.00, 12.0)	1490 (41)	55.27(33)
重度 [<30] (N=8)	8	43.63 (30)	6.00 (3.00, 12.0)	1763 (33)	56.93(28)

*: 報告可能例数

a) 幾何平均値 (CV%)

b) 中央値 (最小値、最大値)

c) 算術平均値 (CV%)

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量: 慢性骨髄性白血病に対して、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。

11. その他

活性代謝物の速度論的パラメータ

(外国人データ) ³¹⁾

健康成人男性 6 例に ¹⁴C-ボスチニブ 500mg を単回食後経口投与したときの非標識ボスチニブ、酸化的脱クロル体 (M2) 及び N-脱メチル体 (M5) の PK パラメータの要約を以下に示した。

単回経口投与後の代謝物の PK パラメータ

分析対象物質	N	C _{max} (ng/mL) ^{a)}	T _{max} (h) ^{b)}	AUC _{0-∞} (ng·h/mL) ^{a)}	t _{1/2} (h) ^{a)}
ボスチニブ	6	87.9±30.8	3.50 (2.00, 6.00)	2190±661	39.70±8.49
M2	6	18.0±6.33	5.00 (2.00, 8.00)	423±110	33.55±9.24
M5	6	25.0±7.21	2.50 (2.00, 3.00)	545±162	80.51±38.35

a) 平均値±標準偏差

b) 中央値 (最小値、最大値)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

<解説>

抗がん剤を使用する際の全般的な注意喚起を行った。患者の安全確保並びに適正使用の観点から、副作用発現時等の緊急時に十分な対応ができる医療施設において、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を慎重に選択する必要があることから、設定した。本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性について十分に説明し、同意を得てから本剤を投与すること。

2. 禁忌内容とその理由

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]

<解説>

2.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007 試験）⁶⁾において、CMLの2次治療として本剤を投与後、本剤の副作用としての過敏症反応は3例（4.8%）に認められ、アレルギー性結膜炎、薬物過敏症及び蕁麻疹であった。また、国際共同第Ⅲ相試験（B1871008 試験）³⁾において、重篤な副作用としてアナフィラキシーショックが2例認められ、いずれも本剤の投与を中止した。本剤成分に過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症が発現する可能性が高いため、禁忌として設定した。

2.2 妊娠中の患者に本剤を投与したときの影響を評価するための臨床試験は実施していない。また、本剤のヒト又は動物の精液中への移行に関するデータはないため、妊婦又は妊娠する可能性のある女性で効果的な避妊法を使用していない場合は臨床試験から除外した。動物を用いた試験では、本剤が生殖発生毒性を引き起こすことが明らかになっていることから、禁忌として設定した（「Ⅷ-6. (4) 生殖能を有する者、(5) 妊婦、(6) 授乳婦」の項参照）。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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注意させること。

<解説>

- 8.1 国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験)⁶⁾において AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害の副作用が 38 例 (60.3%) で報告されたことから、設定した。
国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験)⁶⁾で、日本人慢性期 CML の 2 次治療及び 3 次治療として本剤を投与した患者の、肝機能異常の初回発現までの期間の中央値 (範囲) はそれぞれ、15.5 日 (7.0~753.0 日) 及び 29.0 日 (12.0~45.0 日) で、累積持続期間の中央値 (範囲) はそれぞれ、83.0 日 (6.0~983.0 日) 及び 44.0 日 (15.0~142.0 日) であった。
トランスアミナーゼ上昇は投与期間中の初期 (本剤の投与開始後 3 ヶ月以内) に最も多く認められ、発現頻度はその後経時的に減少した。通常、休薬及び用量減量により管理可能で、休薬及び用量減量後、大多数の患者で投与は再開され、ほとんどの患者が長期投与を継続することができた。したがって、本剤投与開始後、最初の 2 ヶ月間は 2 週間毎、3 ヶ月目は 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。

なお、初発の日本人慢性期 CML 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (B1871048 試験)⁷⁾ では、肝機能障害に分類される副作用は 47/60 例 (78.3%) にみられ、内訳は、ALT 増加 33 例 (55.0%)、AST 増加 28 例 (46.7%)、血中 ALP 増加 16 例 (26.7%)、肝障害 6 例 (10.0%)、腹水、血中ビリルビン増加、肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇各 2 例 (3.3%)、抱合ビリルビン増加、薬物性肝障害、肝酵素上昇、肝胆道系疾患、肝機能検査異常、肝損傷各 1 例 (1.7%) であった。また、グレード 3 又は 4 の肝機能障害に分類される副作用は 29/60 例 (48.3%) にみられ、ALT 増加 20 例 (33.3%)、AST 増加 11 例 (18.3%)、肝障害 5 例 (8.3%)、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、薬物性肝障害、肝酵素上昇、肝損傷各 1 例 (1.7%) であった。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項 11.1.1 及び「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

- 8.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ において白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制の副作用が 32 例 (50.8%) で報告されたことから、設定した。顆粒球減少は海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871006 試験)²⁾ で 2 次治療として本剤を投与した患者のうち、2 例 (0.7%) に認められた。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ で、日本人 CML の 2 次治療及び 3 次治療として本剤を投与した患者の、骨髄抑制の初回発現までの期間の中央値 (範囲) はそれぞれ、18.0 日 (3.0~1178.0 日) 及び 13.5 日 (1.0~87.0 日) で、累積持続期間の中央値 (範囲) はそれぞれ、78.0 日 (4.0~1203.0 日) 及び 47.0 日 (10.0~74.0 日) であった。

大多数の患者でこれらの骨髄抑制は休薬、用量減量により管理可能であった。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871006 試験)²⁾ 及び国際共同第Ⅲ相試験 (B1871008 試験)³⁾ の本剤群において認められた骨髄抑制の初回発現までの期間 (中央値) は、いずれも投与開始 1 ヶ月以内であったことから、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 ヶ月間は 1 週間毎、その後は 1 ヶ月毎)、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。

なお、初発の日本人慢性期 CML 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (B1871048 試験)⁷⁾ では、骨髄抑制関連の副作用は 27/60 例 (45.0%) に認められ、内訳は、血小板数減少 13 例 (21.7%)、貧血 10 例 (16.7%)、リンパ球数減少、好中球数減少各 7 例 (11.7%)、血小板減少症、白血球数減少各 5 例 (8.3%)、リンパ球減少症 4 例 (6.7%)、好中球減少症 3 例 (5.0%)、白血球減少症 1 例 (1.7%) であった。また、グレード 3 又は 4 の副作用は 16/60 例 (26.7%) にみられ、主な副作用は、好中球数減少 5 例 (8.3%)、リンパ球数減少、リンパ球減少症各 4 例 (6.7%)、血小板数減少 3 例 (5.0%)、血小板減少症、好中球減少症各 2 例 (3.3%)、白血球数減少、白血球減少症各 1 例 (1.7%) であった。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項 11.1.3 及び「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

- 8.3 国際共同第Ⅲ相試験 (B1871008 試験)³⁾、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ 及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871006 試験)²⁾ において心嚢液貯留、胸水、肺水腫、末梢性浮腫等の体液貯留に係る事象が報告されたことから、設定した。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ で、日本人 CML の 2 次治療として本剤を投与した患者の、浮腫・体液貯留の初回発現までの期間の中央値 (範囲) は 211.0 日 (19.0~852.0 日) で、累積持続期間の中央値 (範囲) は 26.5 日 (7.0~569.0 日) であった。同様に国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ で本剤を 2 次治療として投与した患者の、心嚢液貯留又は胸水に関連する事象の初回発現までの期間の中央値 (範囲) は 57.0 日 (53.0~529.0 日) であり、累積持続期間の中央値 (範囲) は 95.5 日 (11.0~1363.0 日) であった。

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。急激な体重増加、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。

なお、初発の日本人慢性期 CML 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (B1871048 試験)⁷⁾ では、体液貯留に分類される副作用として、胸水 4 例 (6.7%)、心嚢液貯留 3 例 (5.0%)、顔面浮腫、浮腫各 1 例 (1.7%) が認められた。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項 11.1.4 及び項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 参照)

- 8.4 国際共同第Ⅲ相試験 (B1871008 試験)³⁾、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ 及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871006 試験)²⁾ において、経時的に腎機能が低下したことから、設定した。海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871006 試験)²⁾、国際共同第Ⅲ相試験 (B1871008 試験)³⁾ では、本剤投与後 36 カ月~48 カ月で eGFR (estimated glomerular filtration rate: 推算糸球体ろ過量) の中央値が 10~18mL/min/1.73m² 低下した。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。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項 11.1.11 及び「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

- 8.5 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ では、日本人慢性期 CML 患者において、4/63 例 (6.3%) に心臓障害が認められた。1 例 (1.6%) に心電図 QT 間隔延長の副作用が認められたが、投与中止に至る QT 間隔延長及び重篤な QT 間隔延長は認められなかった。また、健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相 QTc 試験 (B1871001 試験)²⁰⁾ では、推奨用量 500mg/日を食後投与した場合、あるいは治療域を超える血漿中濃度に達する条件下で投与した場合でも、重大な QT 間隔の変化は起きないことが確認された。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871006 試験)²⁾ において、不整脈が 1/570 例 (0.2%)、心筋梗塞が 1 例 (0.2%)、心房細動が 2 例 (0.4%) 報告された。

本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用として QT 延長、心筋梗塞が報告されているため、設定した。本剤投与中は定期的に心電図検査や心機能検査を行うこと。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項 11.1.6 及び「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

8.6 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007 試験)⁶⁾では、日本人慢性期 CML 患者において、23/63 例(36.5%)に感染症に分類される副作用の発現が認められた。内訳は鼻咽頭炎が 14 例(22.2%)、気管支炎が 4 例(6.3%)、胃腸炎、毛包炎、歯肉炎が各 3 例(4.8%)、インフルエンザ、歯周炎、膀胱炎が各 2 例(3.2%)、上気道感染、帯状疱疹、尿路感染、細気管支炎、感染、急性副鼻腔炎、細菌感染、百日咳、癩風が各 1 例(1.6%)であった。肺炎は海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006 試験)²⁾及び国際共同第Ⅲ相試験(B1871008 試験)³⁾でそれぞれ、6/570 例(1.1%)及び 1/248 例(0.4%)で認められ、敗血症は海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006 試験)²⁾で 1/570 例(0.2%)に認められた。本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用として感染症が報告されているため、設定した。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。また、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007 試験)⁶⁾では、日本人慢性期 CML 患者において、7/63 例(11.1%)に出血イベントの副作用の発現が認められた。結膜出血が 2 例(3.2%)、尿生殖器出血が 2 例(3.2%)、鼻出血、皮下出血、出血が各 1 例(1.6%)に認められたが、重篤又は投与中止に至った出血イベントはなかった。国際共同第Ⅲ相試験(B1871008 試験)³⁾では、初発の慢性期 CML 患者 248 例に本剤を投与後、1 例(0.4%)に重篤な脳出血が発現した。海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871006 試験)²⁾では、外国人慢性期 CML 患者の 2 次治療(288 例)として本剤を投与した被験者の、1 例に重篤な胃腸出血が発現した。外国人慢性期 CML 患者の 3 次治療(118 例)として本剤を投与した被験者では、重篤な出血イベントの副作用は 2 例報告され、1 例は死亡に至った下部消化管出血、1 例は入院に至った出血性十二指腸潰瘍を 2 回発症した患者であった。

本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用として出血が報告されているため、設定した。出血イベントが報告された際にグレード 3 又は 4 の血小板減少症を発現していた症例も認められ、関連性は明らかではないが、本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど、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、休薬、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

なお、初発の日本人慢性期 CML 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(B1871048 試験)⁷⁾では、感染症に分類される副作用は 8/60 例(13.3%)に報告され、その内訳は、上咽頭炎 2 例(3.3%)、上気道感染、気管支炎、膀胱炎、胃腸炎、肺感染、肺炎、腎盂腎炎、敗血症、足部白癬、尿路感染各 1 例(1.7%)であった。また、国内第Ⅱ相試験(B1871048 試験)⁷⁾における出血イベントの副作用発現頻度は 1/60 例(1.7%)であった。出血関連の重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用は、いずれも認められなかった。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項 11.1.7、11.1.8 及び「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

8.7 他の Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリア患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝臓移植、致死的な転帰に至る急性肝不全、劇症肝炎が報告されたことから、EMA (European Medicines Agency) より本剤を含む Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤に対し、欧州の添付文書の改訂が勧告*された。

本剤においても、B 型肝炎ウイルスキャリア患者における B 型肝炎ウイルスの再活性化の可能性が完全には否定できないと考えられること及び当勧告に基づき改訂された本剤の CCDS** (企業中核データシート) との整合性をはかるため、設定した。

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。

(「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.4 参照)

*http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2016/02/WC500202306.pdf

**CCDS : 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

8.8 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871006 試験)²⁾ 及び海外第Ⅲ相試験 (B1871053/AV001 試験)⁴⁾ では、それぞれ 2/570 例 (0.4%)、1/268 例 (0.4%) に腫瘍崩壊症候群の副作用が認められた。本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用として腫瘍崩壊症候群が報告されているため、設定した。本剤投与中は、観察を十分に行い、血清中電解質濃度及び腎機能等の検査値に注意すること。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。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項 11.1.13 及び「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

8.9 自動車運転及び機械操作に対する本剤の影響を評価するための臨床試験は実施していないが、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ において浮動性めまい 1/63 例 (1.6%)、疲労 7/63 例 (11.1%)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871006 試験)²⁾ 及び国際共同第Ⅲ相試験 (B1871008 試験)³⁾ において視力障害がそれぞれ、1/570 例 (0.2%) 及び 1/248 例 (0.4%) 等が報告されているため、設定した。

安全な自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすおそれのある浮動性めまい、疲労、視力障害等が発現している患者は、それらの症状が改善するまでは自動車運転及び機械操作に従事させないよう患者に指導すること。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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 他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の慢性骨髄性白血病患者

前治療薬の副作用の内容を確認してから投与すること。本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。前治療薬の投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがある。

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 チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.7 参照]

<解説>

9.1.1 海外第 I / II 相試験 (B1871006 試験)²⁾において、心筋梗塞の副作用により 1 例の死亡が認められた。この患者は過去に経皮経管心血管形成術の既往があった。心疾患又はその既往歴のある患者では、本剤の投与により、心疾患が悪化することがあることから注意喚起を設定した。

9.1.2 国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験)⁶⁾では、日本人慢性期 CML 患者において、63 例中 5 例 (7.9%) の心電図所見に臨床的に重要な変化がみられたが、試験期間中にグレード 3 以上の QT 間隔延長がみられた患者は認められなかった。QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者は QT 間隔延長が起こるおそれがあることから注意喚起を設定した。

9.1.3 他のチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) に不耐容の患者に本剤を投与する際には、血液毒性及び非血液毒性において、他の TKI 不耐容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ことから注意喚起を設定した。

9.1.4 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ことから、本剤の投与開始後は 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（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.7 参照）。

(2) 腎機能障害患者

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]

<解説>

中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者の AUC は、健康被験者に比較し 35%又は 60%上昇したことを踏まえ、注意喚起に設定した。（「VII-10. (2) 腎機能障害を有する被験者における薬物動態」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

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]

<解説>

Child-Pugh 分類 A、B 及び C の肝機能障害を有する被験者の AUC は、健康被験者に比較しそれぞれ、125%、100%及び 91%上昇した（「VII-10. (1) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態」の項参照）。

(4) 生殖能を有する者

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]

<解説>

妊婦及び妊娠する可能性がある女性で効果的な避妊法を使用していない場合は臨床試験から除外した。しかしながら、ラット及びウサギを用いた動物試験では、本剤が生殖発生毒性を引き起こすことが明らかになっているため、設定した。

本剤最終投与後の一定期間とは、本剤の半減期の 5 倍の期間よりも長く、月経周期である少なくとも 1 ヶ月間とすること。

妊娠中又は妊娠する可能性がある婦人に対しては、本剤を投与しないこととし、妊娠する可能性がある婦人には適切な避妊を行うよう指導すること（「VIII-6. (5) 妊婦」の項参照）。

(5) 妊婦

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]

<解説>

妊娠中の患者に本剤を投与したときの影響を評価するための臨床試験は実施しておらず、本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2、「VIII-6. (4) 生殖能を有する者」の項参照）。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、ポスト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。

<解説>

授乳婦における使用経験はなく、本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。本剤及びその代謝物のヒト母乳中への移行性に関しての試験は実施していないため、不明である。

しかしながら、動物試験では、授乳中のラットに本剤を10mg/kgの用量で単回経口投与したとき、本剤又はその代謝物が母乳中に移行することが認められた。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。

したがって、本剤の母乳移行による乳児へのリスクの可能性を否定することができないため、母体に対する本剤の重要性を考慮に入れ、授乳しないことが望ましい。

(7) 小児等

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。

<解説>

「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日薬発第607号）に基づき、設定した。

本剤の小児患者における安全性及び有効性を検討した臨床試験は実施していない。そのため、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。

(8) 高齢者

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。

<解説>

「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日薬発第607号）に従い、高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多いことから、設定した。なお、国内第I/II相試験（B1871007試験）⁶⁾及び海外第I/II相試験（B1871006試験）²⁾において65歳未満と65歳以上の患者集団で比較した結果、全般的に、主な有害事象は年齢群間で同様であり、有害事象の発現頻度や重症度が年齢によって異なることを示唆する一貫した傾向は認められなかった。

また、母集団薬物動態解析の結果より、年齢は本剤の曝露量に影響を及ぼさないことが示された¹⁹⁾。なお、初発の慢性期CML患者を対象とした海外第III相試験（B1871053/AV001試験）⁴⁾においても、患者の年齢によって有害事象や重篤な有害事象の発現頻度又は重症度が上昇することを示唆する一貫した傾向は認められなかった。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 で代謝される。 [16.4 参照]

<解説>

本剤は主に CYP3A4 によって代謝されるため、CYP3A の活性に影響を及ぼす薬剤又は食品との間で薬物相互作用が生じる可能性がある。また、*in vitro* 試験³²⁾において、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 を阻害することが示されている。(「VII-8. トランスポーターに関する情報」の項参照)。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
<p>CYP3A 阻害剤</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <p>HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）</p> <p>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）</p> <p>抗がん剤（イマチニブメシル酸塩等）</p> <p>アプレピタント、トフィソパム、シプロフロキサシン等</p> <p>グレープフルーツ含有食品</p> <p>[16.7.1、16.7.2 参照]</p>	<p>本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</p>	<p>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。</p>
<p>CYP3A 誘導剤</p> <p>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</p> <p>セイヨウオトギリソウ含有食品</p> <p>[16.7.3 参照]</p>	<p>本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</p>	<p>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。</p>
<p>胃内 pH に影響を及ぼす薬剤</p> <p>プロトンポンプ阻害剤（ランソプラゾール等）</p> <p>[16.7.4 参照]</p>	<p>本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、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。</p>	<p>これらの薬剤等が胃内 pH をあげるため、本剤の吸収が低下し、血中濃度が低下する可能性がある。</p>

<解説>

1. CYP3A 阻害剤

ケトコナゾール*（外国人データ）³⁶⁾

海外第 I 相試験（B1871022 試験）において、健康成人 24 例に強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回 5 日間（-1～4 日目）、空腹時に反復経口投与した。1 日目に本剤 100mg とケトコナゾール 400mg を併用で単回経口投与したとき、本剤 100mg 単独の単回経口投与時と比較して、本剤の C_{max} は 5.2 倍、AUC は 8.6 倍増加した。

本剤は CYP3A4 の基質であり、強い CYP3A 阻害剤との併用により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可能性が示唆された。したがって、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮し、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。

**健康男性に本剤単独又はケトコナゾールとの併用で
空腹時単回経口投与したときの本剤の PK パラメータ**

投与方法	N	C _{max} (ng/mL) ^{a)}	T _{max} (h) ^{b)}	AUC _{0-∞} (ng·h/mL) ^{a)}	t _{1/2} (h) ^{a)}	CL/F (L/h) ^{a)}
ボスチニブ	24	7.01 ± 3.17	6.00 (2.00, 8.02)	323 ± 138	46.19 ± 16.39	399 ± 272
ボスチニブ+ ケトコナゾール	24	38.36 ± 20.64	6.00 (6.00, 36.00)	2631 ± 791	69.04 ± 29.05	42.41 ± 16.50

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 中央値 (最小値、最大値)

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、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。

*) ケトコナゾール：経口剤は国内未承認の剤形である。

アプレピタント (外国人データ)³⁷⁾

健康成人 20 例に中程度の CYP3A 阻害剤であるアプレピタント 125mg と本剤 500mg を併用で食後単回経口投与したとき、本剤 500mg 単独の単回経口投与時と比較して、本剤の C_{max} は 1.5 倍、AUC は 2 倍増加した。

本剤は CYP3A4 の基質であり、中程度の CYP3A 阻害剤との併用により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。したがって、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮し、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。

**健康成人に本剤単独又はアプレピタントとの併用で
食後単回経口投与したときの本剤の PK パラメータ**

投与方法	N*	C _{max} (ng/mL) ^{a)}	T _{max} (h) ^{b)}	AUC _{0-∞} (ng·h/mL) ^{a)、c)}	t _{1/2} (h) ^{c)、d)}	CL/F (L/h) ^{a)、c)}
ボスチニブ	15	94.93 (55)	4.15 (2.00, 8.17)	2268 (51)	27.79 ± 5.22	220.4 (51)
ボスチニブ+ アプレピタント	19	146.0 (59)	6.02 (1.90, 11.9)	4719 (31)	25.99 ± 3.84	105.9 (31)

a) 幾何平均値 (幾何%CV)

b) 中央値 (最小値、最大値)

c) ボスチニブ：n=12 ボスチニブ+アプレピタント：n=17

d) 平均値 ± 標準偏差

*：20 例のうち 19 例が本剤単独又はアプレピタントとの併用投与を受けた。また、被験者 4 例が投与後 6 時間以内に嘔吐したため、これらの被験者の PK データは除外した。

2. CYP3A 誘導剤

リファンピシン* (外国人データ)¹⁷⁾

海外第 I 相試験 (B1871023 試験) において、健康成人 24 例に強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシン 600mg を 1 日 1 回 6 日間、空腹時に反復経口投与した。7 日目に再度リファンピシン 600mg を空腹時に経口投与し、その 1 時間後に標準食摂取とともに本剤 500mg を単回経口投与したとき、本剤 500mg 単独の単回経口投与時と比較して、本剤の C_{max} 及び AUC がそれぞれ 86% 及び 94% 低下した。

本剤は CYP3A4 の基質であり、強い CYP3A 誘導剤との併用により本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性が示唆された。したがって、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。

健康男性に本剤単独又はリファンピシンとの併用で
食後単回経口投与したときの本剤の PK パラメータ

投与方法	N	C_{max} (ng/mL) ^{a)}	T_{max} (h) ^{b)}	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h) ^{a)}	CL/F (L/h) ^{a)}
ボスチニブ	24	112 ± 29.4	6.00 (2.00, 12.00)	2740 ± 790	33.84 ± 7.65	197 ± 57.3
ボスチニブ+ リファンピシン	22	16.0 ± 6.69	3.00 (1.00, 6.00)	207 ± 45.9 ^{c)}	20.37 ± 5.47 ^{c)}	2530 ± 555 ^{c)}

a) 平均値 ± 標準偏差、b) 中央値 (最小値、最大値)、c) n=18

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、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。

* リファンピシン：国内における承認された用法及び用量とは異なる。

3. 胃内 pH に影響を及ぼす薬剤

ランソプラゾール* (外国人データ)³⁸⁾

海外第 I 相試験 (B18701002 試験) において、健康成人 24 例にプロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾール 60mg を 1 日目に単回経口投与した。2 日目にランソプラゾール 60mg と本剤 400mg を空腹時に併用経口投与したとき、本剤 400mg 単独の単回経口投与時と比較して、本剤の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 46% 及び 26% 低下した。胃内 pH が上昇すると、本剤の吸収が低下し、血中濃度が低下する可能性が示唆された。したがって、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。

健康男性に本剤単独又はランソプラゾールとの併用で
空腹時単回経口投与したときの本剤の PK パラメータ

投与方法	N	C_{max} (ng/mL) ^{a)}	T_{max} (h) ^{b)}	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h) ^{a)}	CL/F (L/h) ^{a)}
ボスチニブ	24	70.2 ± 22.5	5.00 (3.00, 8.00)	1940 ± 695	31.05 ± 4.19	237 ± 108
ボスチニブ+ ランソプラゾール	23	42.9 ± 23.3	6.00 (3.00, 24.00)	1470 ± 637	37.12 ± 9.33	330 ± 154

a) 平均値 ± 標準偏差、b) 中央値 (最小値、最大値)

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性骨髄性白血病に対して、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。

* ランソプラゾール：国内における承認された用法及び用量とは異なる。

8. 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。

<解説>

初発の慢性期 CML を効能又は効果として追加する一部変更承認申請において、初発の慢性期 CML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (B1871053/AV001 試験)⁴⁾ 並びに初発の日本人慢性期 CML 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (B1871048 試験)⁷⁾ の成績に基づき、重大な副作用について検討した。

本剤投与時に特に注意を要すると判断された副作用は、既承認の効能又は効果に対する審査時等に注意が必要と判断された副作用 (骨髄抑制、心臓障害、浮腫・体液貯留、胸水・心嚢液貯留、出血、過敏反応、感染症、肝機能障害、発疹、胃腸障害、膵炎・リパーゼ増加、間質性肺疾患、腎不全、肺高血圧症、腫瘍崩壊症候群、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 及び多形紅斑) (「平成 26 年 8 月 20 日付け審査報告書 ボシユリフ錠 100mg」参照及び「ボシユリフ錠 100mg 添付文書」と同様であり、本剤の使用にあたっては、既承認の効能又は効果と同様、11. 1. 1～11. 1. 14 の項に示す副作用の発現に注意すべきとした。

なお、副作用の発現頻度の集計については、一部変更承認申請時の評価試験である 2 試験を加え、国内外臨床試験 4 試験 (B1871053/AV001 試験⁴⁾、B1871048 試験⁷⁾、B1871007 試験⁶⁾、B1871006 試験²⁾) の結果を合算して記載した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝炎 (0.5%)、肝機能障害 (32.2%)

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

11.1.2 重度の下痢 (8.4%^{注)})

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 膵炎 (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

<解説>

11.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾では、日本人慢性期 CML 患者において、63 例中 38 例 (60.3%) に肝機能障害に分類される副作用の発現が認められた。内訳は、ALT 増加が 24 例 (38.1%)、AST 増加が 19 例 (30.2%)、 γ -GTP 増加が 6 例 (9.5%)、肝機能異常が 9 例 (14.3%)、血中ビリルビン増加、肝障害及び肝機能検査異常が各 2 例 (3.2%)、血中コリンエステラーゼ減少、肝毒性及び肝損傷が各 1 例 (1.6%) であった。投与中止に至った肝毒性は ALT 増加、AST 増加及び肝機能異常が各 3 例 (4.8%)、肝機能検査異常及び肝損傷が各 1 例 (1.6%) に認められた。重篤な肝毒性は肝機能異常及び肝損傷が各 1 例 (1.6%) で、休薬により回復がみられた。

国際共同第Ⅲ相試験 (B1871008 試験)³⁾において、肝炎に分類される副作用として、肝細胞融解性肝炎、中毒性肝炎が各 2/248 例 (0.8%)、肝炎が 1 例 (0.4%) に報告された。本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用として肝機能障害が報告されているため、設定した。

なお、初発の日本人慢性期 CML 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (B1871048 試験)⁷⁾では、肝機能障害に分類される副作用は 47/60 例 (78.3%) にみられ、内訳は、ALT 増加 33 例 (55.0%)、AST 増加 28 例 (46.7%)、血中 ALP 増加 16 例 (26.7%)、肝障害 6 例 (10.0%)、腹水、血中ビリルビン増加、肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇各 2 例 (3.3%)、抱合ビリルビン増加、薬物性肝障害、肝酵素上昇、肝胆道系疾患、肝機能検査異常、肝損傷各 1 例 (1.7%) であった。また、グレード 3 又は 4 の肝機能障害に分類される副作用は 29/60 例 (48.3%) にみられ、ALT 増加 20 例 (33.3%)、AST 増加 11 例 (18.3%)、肝障害 5 例 (8.3%)、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、薬物性肝障害、肝酵素上昇、肝損傷各 1 例 (1.7%) であった。

(「Ⅷ-5. 重要な基本的注意」項の 8.1、「Ⅷ-8. 副作用」の項「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

また、海外第Ⅱ相試験 (B1871010 試験)³⁹⁾において、Hy's Law の基準⁴⁰⁾ [ALT 増加 (基準値上限の 3 倍超) 及び総ビリルビン増加 (基準値上限の 2 倍超) が同時に発現し、ALP の増加を伴わない] に該当する可能性のある肝機能障害の症例が 1/16 例 (6.3%) 報告されている。

肝機能障害の初期症状としては、倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、かゆみ、吐き気・嘔吐等がみられるが、症状があらわれずに肝機能検査値のみが異常を示すこともある。そのため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

<参考>Hy's Law の概念⁴¹⁾

ある薬剤がある対象集団で、総ビリルビンが正常上限の 2 倍以上、トランスアミナーゼ上昇が正常上限の 3 倍以上の薬剤性肝障害が 1 例以上に認められた場合、より大規模な対象においても、ある対象集団での発生割合の 10 分の 1 以上の頻度で、重篤な薬剤性肝障害が起こるといわれている。

11.1.2 国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ では、日本人慢性期 CML 患者 63 例において、下痢が 59 例 (93.7%) に認められ、グレード 3 以上の重度の下痢は 8 例 (12.7%) に認められた。また、重篤な下痢は 1 例 (1.6%) に認められた。この 1 例は本剤を一時中止、治療後に回復し、本剤を減量して再開後は下痢の再発はなかった。本剤で重度な下痢の発現が認められたことより、重大な副作用に設定した。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、止し薬の投与、補液などを行い、必要に応じて休薬、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

なお、初発の日本人慢性期 CML 患者を対象とした国内第 II 相試験 (B1871048 試験)⁷⁾ では、消化器関連の副作用は 52/60 例 (86.7%) に認められ、主な副作用は、下痢 52 例 (86.7%)、悪心 16 例 (26.7%)、嘔吐 13 例 (21.7%) であった。グレード 3 の重度の下痢は 9 例 (15.0%) に認められ、グレード 4 又は 5 の下痢は認められなかった。
(「VIII-8. 副作用」の項「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

11.1.3 国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ では、日本人慢性期 CML 患者において、33/63 例 (52.4%) に骨髄抑制に分類される副作用の発現が認められた。内訳は、血小板減少症が 19 例 (30.2%)、白血球数減少及び好中球減少が各 17 例 (27.0%)、貧血が各 13 例 (20.6%)、ヘモグロビン減少が 6 例 (9.5%) であった。

投与中止に至った副作用のうち、骨髄抑制は血小板減少症が 2 例 (3.2%)、血小板数減少が 1 例 (1.6%) に報告された。重篤な副作用のうち、骨髄抑制は血小板減少症が 1 例 (1.6%) に報告され、本剤の休薬、血小板輸血が行われ、その後血小板数は回復した。

本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用として骨髄抑制が報告されているため、設定した。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

なお、初発の日本人慢性期 CML 患者を対象とした国内第 II 相試験 (B1871048 試験)⁷⁾ では、骨髄抑制関連の副作用は 27/60 例 (45.0%) に認められ、内訳は、血小板数減少 13 例 (21.7%)、貧血 10 例 (16.7%)、リンパ球数減少、好中球数減少各 7 例 (11.7%)、血小板減少症、白血球数減少各 5 例 (8.3%)、リンパ球減少症 4 例 (6.7%)、好中球減少症 3 例 (5.0%)、白血球減少症 1 例 (1.7%) であった。また、グレード 3 又は 4 の副作用は 16/60 例 (26.7%) にみられ、主な副作用は、好中球数減少 5 例 (8.3%)、リンパ球数減少、リンパ球減少症各 4 例 (6.7%)、血小板数減少 3 例 (5.0%)、血小板減少症、好中球減少症各 2 例 (3.3%)、白血球数減少、白血球減少症各 1 例 (1.7%) であった。

(「VIII-5. 重要な基本的注意」の項 8.2、「VIII-8. 副作用」の項「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

11.1.4 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ では、日本人慢性期 CML 患者において、10/63 例 (15.9%) に体液貯留に分類される副作用の発現が認められた。内訳は、胸水が 5 例 (7.9%)、心嚢液貯留が 2 例 (3.2%)、浮腫、末梢性浮腫及び視神経乳頭浮腫が各 1 例 (1.6%) であった。重篤な体液貯留の副作用として胸水が 1 例 (1.6%) に報告された。この患者は本剤投与後、胸部不快感が発現し、左胸水がみられたが、本剤を休薬、治療を行い、胸水は回復した。

国際共同第Ⅲ相試験 (B1871008 試験)³⁾ において、急性肺水腫が 2/248 例 (0.8%) に報告された。

本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用として体液貯留が報告されているため、設定した。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

なお、初発の日本人慢性期 CML 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (B1871048 試験)⁷⁾ では、体液貯留に分類される副作用として、胸水 4 例 (6.7%)、心嚢液貯留 3 例 (5.0%)、顔面浮腫、浮腫各 1 例 (1.7%) が認められた。

(「Ⅷ-5. 重要な基本的注意」の項 8.3、「Ⅷ-8. 副作用」の項「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

11.1.5 国際共同第Ⅲ相試験 (B1871008 試験)³⁾ において、初発の慢性期 CML 患者 248 例に本剤投与後、アナフィラキシーショックの副作用が 2 例 (0.8%) に認められた。いずれの事象も本剤投与中止後 3 日以内に回復した。その他、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾、国内第Ⅱ相試験 (B1871048 試験)⁷⁾、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871006 試験)²⁾ 及び海外第Ⅲ相試験 (B1871053/AV001 試験)⁴⁾ の患者では、アナフィラキシーショックは報告されていない。

また、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ では、日本人慢性期 CML 患者において、4/63 例 (6.3%) にアナフィラキシーを含む過敏症反応に分類される副作用の発現が認められた。内訳は、蕁麻疹が 3 例 (4.8%)、薬物過敏症が 1 例 (1.6%) であった。投与中止に至る、又は重篤な過敏症反応の発現は認められなかった。

本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用としてアナフィラキシーが報告されているため、設定した。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

11.1.6 国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ では、日本人慢性期 CML 患者において、4/63 例 (6.3%) に心臓障害が認められた。また、1 例 (1.6%) に心電図 QT 間隔延長の副作用が認められたが、投与中止に至る QT 間隔延長及び重篤な QT 間隔延長は認められなかった。健康被験者を対象とした海外第 I 相 QTc 試験 (B1871001 試験)²⁰⁾ では、推奨用量 500mg/日を食後投与した場合、あるいは治療域を超える血漿中濃度に達する条件下で投与した場合でも、重大な QT 間隔の変化は起きないことが確認された。海外第 I / II 相試験 (B1871006 試験)²⁾ において、不整脈が 1/570 例 (0.2%)、心筋梗塞が 1 例 (0.2%)、心房細動が 2 例 (0.4%) 報告された。本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用として QT 延長、心筋梗塞が報告されているため、設定した。本剤投与中は定期的に心電図検査や心機能検査を行うこと。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

なお、初発の日本人慢性期 CML 患者を対象とした国内第 II 相試験 (B1871048 試験)⁷⁾ では、心臓関連の副作用が 3/60 例 (5.0%) にみられ、3 例とも心嚢液貯留であった。
 (「VIII-5. 重要な基本的注意」の項 8.5、「VIII-8. 副作用」の項「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

11.1.7 国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験)⁶⁾ では、日本人慢性期 CML 患者において、23/63 例 (36.5%) に感染症に分類される副作用の発現が認められた。内訳は鼻咽頭炎が 14 例 (22.2%)、気管支炎が 4 例 (6.3%)、胃腸炎、毛包炎、歯肉炎が各 3 例 (4.8%)、インフルエンザ、歯周炎、膀胱炎が各 2 例 (3.2%)、上気道感染、带状疱疹、尿路感染、細気管支炎、感染、急性副鼻腔炎、細菌感染、百日咳、癩風が各 1 例 (1.6%) であった。肺炎は海外第 I / II 相試験 (B1871006 試験)²⁾ 及び国際共同第 III 相試験 (B1871008 試験)³⁾ でそれぞれ、6/570 例 (1.1%) 及び 1/248 例 (0.4%) で認められ、敗血症は海外第 I / II 相試験 (B1871006 試験)²⁾ で 1/570 例 (0.2%) に認められた。本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用として感染症が報告されているため、設定した。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

なお、初発の日本人慢性期 CML 患者を対象とした国内第 II 相試験 (B1871048 試験)⁷⁾ では、感染症に分類される副作用は 8/60 例 (13.3%) に報告され、その内訳は、上咽頭炎 2 例 (3.3%)、上気道感染、気管支炎、膀胱炎、胃腸炎、肺感染、肺炎、腎盂腎炎、敗血症、足部白癬、尿路感染各 1 例 (1.7%) であった。
 (「VIII-5. 重要な基本的注意」の項 8.6、「VIII-8. 副作用」の項「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

11.1.8 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾では、日本人慢性期 CML 患者において、7/63 例 (11.1%) に出血イベントの副作用の発現が認められた。結膜出血が 2 例 (3.2%)、尿生殖器出血が 2 例 (3.2%)、鼻出血、皮下出血、出血が各 1 例 (1.6%) に認められたが、重篤又は投与中止に至った出血イベントはみられなかった。国際共同第Ⅲ相試験 (B1871008 試験)³⁾では、初発の慢性期 CML 患者 248 例に本剤を投与後、1 例 (0.4%) に重篤な脳出血が発現した。海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871006 試験)²⁾では、外国人慢性期 CML 患者の 2 次治療 (288 例) として本剤を投与した被験者の 1 例に重篤な胃腸出血が発現した。外国人慢性期 CML 患者の 3 次治療 (118 例) として本剤を投与した被験者では、重篤な出血イベントの副作用は 2 例報告され、1 例は死亡に至った下部消化管出血、1 例は入院に至った出血性十二指腸潰瘍を 2 回発症した患者であった。

本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用として出血が報告されているため、設定した。出血イベントが報告された際にグレード 3 又は 4 の血小板減少症を発現していた症例も認められ、関連性は明らかではないが、本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど、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、休薬、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

なお、初発の日本人慢性期 CML 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (B1871048 試験)⁷⁾では、出血イベントの副作用として 1/60 例 (1.7%) に鼻出血及び点状出血がみられた。

(「Ⅷ-5. 重要な基本的注意」の項 8.6、「Ⅷ-8. 副作用」の項「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

11.1.9 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871007 試験)⁶⁾では、日本人慢性期 CML 患者において、膵炎及び慢性膵炎の副作用が各 1/63 例 (1.6%)、リパーゼ増加の副作用が 13 例 (20.6%) に認められた。投与中止に至ったリパーゼ増加は 1 例 (1.6%) であり、重篤な膵炎・リパーゼ増加の発現は認められなかった。

本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用として膵炎が報告されているため、設定した。症状としては、急に胃のあたりがひどく痛む、悪心、嘔吐などがみられることがある。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止や、循環動態を評価して適切な量の輸液投与など、適切な処置を行うこと。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

11.1.10 国際共同第Ⅲ相試験 (B1871008 試験)³⁾では、1/248 例 (0.4%) に間質性肺疾患の有害事象が認められたが、本剤との因果関係は否定されている。間質性肺疾患様事象の副作用は、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871006 試験)²⁾では肺線維症が 2/570 例 (0.4%)、肺臓炎が 1/570 例 (0.2%) 認められ、国際共同第Ⅲ相試験 (B1871008 試験)³⁾では肺臓炎が 1/248 例 (0.4%) に認められた。本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用として間質性肺疾患が報告されているため、設定した。本剤投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

- 11.1.11 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871006 試験)²⁾ では、3/570 例 (0.5%) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (B1871008 試験)³⁾ では、1/248 例 (0.4%) に腎不全の副作用が認められた。本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用として急性腎不全が報告されているため、設定した。本剤投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
(「Ⅷ-5. 重要な基本的注意」の項 8.4、「Ⅷ-8. 副作用」の項「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)
- 11.1.12 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871006 試験)²⁾、国際共同第Ⅲ相試験 (B1871008 試験)³⁾ 及び海外第Ⅲ相試験 (B1871053/AV001 試験)⁴⁾ ではそれぞれ、1/570 例 (0.2%)、1/248 例 (0.4%) 及び 1/268 例 (0.4%) に肺高血圧症の副作用が認められた。本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用として肺高血圧症が報告されているため、設定した。本剤投与中は、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。
(「Ⅷ-8. 副作用」の項「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)
- 11.1.13 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1871006 試験)²⁾ 及び海外第Ⅲ相試験 (B1871053/AV001 試験)⁴⁾ では、それぞれ 2/570 例 (0.4%)、1/268 例 (0.4%) に腫瘍崩壊症候群の副作用が認められた。本剤でこれら副作用が認められたことに加え、類薬においても、重大な副作用として腫瘍崩壊症候群が報告されているため、設定した。本剤投与中は、観察を十分に行い、血清中電解質濃度及び腎機能等の検査値に注意すること。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。
(「Ⅷ-5. 重要な基本的注意」の項 8.8、「Ⅷ-8. 副作用」の項「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)
- 11.1.14 市販後において、本剤との関連が疑われる皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 及び中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis) の国内症例が報告されたため、設定した。また、「その他の副作用」の項に記載していた多形紅斑についても、重篤な症例が報告されたことから、「重大な副作用」の項に移行し、注意喚起を設定した。本剤投与中は、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し、適切な処置を行うこと。
(「Ⅷ-8. 副作用」の項「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

(2) その他の副作用

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、蕁麻疹、皮膚病変	湿疹、光線過敏性反応、皮膚色素過剰、脂漏性皮膚炎、皮膚炎、皮膚剥脱、薬疹、剥脱性発疹、皮脂欠乏性湿疹、皮膚色素減少、色素沈着障害、白斑、過角化、手足症候群、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、帯状疱疹、膀胱炎、百日咳、癩風
感覚器		眼部腫脹	眼乾燥、回転性めまい、結膜炎、結膜充血、メニエール病、視神経乳頭浮腫、耳鳴、難聴、網膜色素沈着
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、発声障害、呼吸不全、鼻閉、鼻漏
心血管系			心膜炎、心拡大、心室性期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症
血液		リンパ球減少	好酸球増加症、フィブリノゲン増加、発熱性好中球減少症、プロトロンビン時間延長、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、歯痛、歯肉炎、口唇炎、歯周炎、裂肛、口腔内白斑症、消化管びらん、舌炎、便潜血
代謝	食欲減退(9.6%)	低リン酸血症、カリウム減少、カルシウム減少	脱水、アルブミン減少、高カリウム血症、ナトリウム減少、マグネシウム減少、ナトリウム増加、高血糖、高脂血症、カルシウム増加、クロール減少、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
膵臓	リパーゼ増加(8.5%)	アミラーゼ増加	アミラーゼ減少
腎臓		クレアチニン増加、尿酸増加	腎機能障害、BUN増加、尿中蛋白陽性、尿中糖陽性、尿比重異常
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、クレアチンホスホキナーゼ増加、四肢痛、骨痛、筋痙縮、背部痛、筋骨格痛	筋力低下、クレアチンホスホキナーゼ減少、骨壊死、変形性関節症
その他	疲労(13.4%)、発熱(6.2%)、無力症(5.3%)	体重減少、胸痛、疼痛、インフルエンザ、悪寒、LDH増加、挫傷、顔面浮腫	血尿、薬物過敏症、粘膜の炎症、感覚消失、体重増加、多汗症、鼻出血、結膜出血、寝汗、喀血、関節リウマチ、胸膜炎、耳新生物、皮下出血、膀胱癌

<解説>

国内外臨床試験 4 試験 (B1871053/AV001 試験⁴⁾、B1871048 試験⁷⁾、B1871007 試験⁶⁾、B1871006 試験²⁾) の結果を合算して記載した。

多様な副作用があらわれる可能性があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、必要に応じて本剤の減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病を効能又は効果とする承認申請時

国内外臨床試験3試験においてみられた副作用

	国内第I/II相試験 ^{a)} (B1871007 試験)		海外第I/II相試験 ^{b)} (B1871006 試験)		国際共同第III相試験 ^{c)} (B1871008 試験)		計 全グレード
	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上	
評価対象例数	63	63	570	570	248	248	881
副作用発現例 (発現率%)	63 (100)	46 (73.0)	560 (98.2)	320 (56.1)	227 (91.5)	144 (58.1)	850 (96.5)
血液及びリンパ系 障害	33 (52.4)	20 (31.7)	229 (40.2)	157 (27.5)	95 (38.3)	43 (17.3)	357 (40.5)
血小板減少症	19 (30.2)	11 (17.5)	167 (29.3)	117 (20.5)	66 (26.6)	31 (12.5)	252 (28.6)
貧血	13 (20.6)	5 (7.9)	78 (13.7)	34 (6.0)	38 (15.3)	8 (3.2)	129 (14.6)
好中球減少症	14 (22.2)	11 (17.5)	79 (13.9)	58 (10.2)	29 (11.7)	17 (6.9)	122 (13.8)
白血球減少症	13 (20.6)	5 (7.9)	36 (6.3)	18 (3.2)	21 (8.5)	6 (2.4)	70 (7.9)
リンパ球減少症	19 (30.2)	10 (15.9)	7 (1.2)	2 (0.4)	5 (2.0)	0	31 (3.5)
好酸球増加症	4 (6.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	6 (0.7)
発熱性好中球減少症	0	0	3 (0.5)	2 (0.4)	0	0	3 (0.3)
汎血球減少症	0	0	3 (0.5)	3 (0.5)	0	0	3 (0.3)
顆粒球減少症	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.2)
低グロブリン血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
鉄欠乏性貧血	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
白血球増加症	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
リンパ節症	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
脾腫	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
血小板増加症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
心臓障害	4 (6.3)	0	24 (4.2)	9 (1.6)	7 (2.8)	1 (0.4)	35 (4.0)
心嚢液貯留	2 (3.2)	0	9 (1.6)	3 (0.5)	0	0	11 (1.2)
心不全	0	0	2 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
動悸	0	0	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (0.3)
狭心症	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
心房細動	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.2)
左室機能不全	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)
心膜炎	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.2)
心室性期外収縮	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
不安定狭心症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
不整脈	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
上室性不整脈	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
第二度房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
徐脈	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
心タンポナーデ	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
心拡大	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
冠動脈疾患	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
冠動脈狭窄	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
心房拡張	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
QT延長症候群	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
心筋梗塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
上室性期外収縮	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)

	国内第 I / II 相試験 ^{a)} (B1871007 試験)		海外第 I / II 相試験 ^{b)} (B1871006 試験)		国際共同第 III 相試験 ^{c)} (B1871008 試験)		計
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード
耳及び迷路障害	3 (4.8)	0	2 (0.4)	0	2 (0.8)	0	7 (0.8)
難聴	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
耳痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
外耳痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
聴力低下	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
メニエール病	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
乗物酔い	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
耳鳴	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
回転性めまい	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
内分泌障害	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.1)
抗利尿ホルモン不 適合分泌	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.1)
眼障害	8 (12.7)	0	27 (4.7)	1 (0.2)	7 (2.8)	0	42 (4.8)
結膜出血	2 (3.2)	0	2 (0.4)	0	0	0	4 (0.5)
眼乾燥	2 (3.2)	0	2 (0.4)	0	0	0	4 (0.5)
眼窩周囲浮腫	0	0	4 (0.7)	0	0	0	4 (0.5)
眼球浮腫	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.8)	0	3 (0.3)
眼痛	0	0	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (0.3)
眼精疲労	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
結膜充血	1 (1.6)	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)
結膜炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
眼脂	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
眼そう痒症	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
眼部腫脹	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.2)
流涙増加	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
霧視	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
視力低下	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
視力障害	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
眼の異常感	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
アレルギー性結膜炎	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
眼の障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
眼の炎症	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
夜盲	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
眼充血	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
視神経乳頭浮腫	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
羞明	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
点状角膜炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
網膜色素沈着	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
強膜出血	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
胃腸障害	60 (95.2)	8 (12.7)	505 (88.6)	68 (11.9)	181 (73.0)	32 (12.9)	746 (84.7)
下痢	59 (93.7)	8 (12.7)	453 (79.5)	44 (7.7)	163 (65.7)	22 (8.9)	675 (76.6)
悪心	23 (36.5)	0	237 (41.6)	6 (1.1)	66 (26.6)	2 (0.8)	326 (37.0)
嘔吐	23 (36.5)	1 (1.6)	196 (34.4)	14 (2.5)	61 (24.6)	5 (2.0)	280 (31.8)
腹痛	3 (4.8)	0	95 (16.7)	3 (0.5)	22 (8.9)	1 (0.4)	120 (13.6)
上腹部痛	8 (12.7)	0	73 (12.8)	1 (0.2)	24 (9.7)	0	105 (11.9)
消化不良	4 (6.3)	0	28 (4.9)	2 (0.4)	10 (4.0)	1 (0.4)	42 (4.8)
便秘	4 (6.3)	0	28 (4.9)	1 (0.2)	2 (0.8)	0	34 (3.9)
腹部膨満	3 (4.8)	0	23 (4.0)	1 (0.2)	5 (2.0)	0	31 (3.5)

	国内第 I / II 相試験 ^{a)} (B1871007 試験)		海外第 I / II 相試験 ^{b)} (B1871006 試験)		国際共同第 III 相試験 ^{c)} (B1871008 試験)		計
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	
鼓腸	0	0	24 (4.2)	0	2 (0.8)	0	26 (3.0)
腹部不快感	2 (3.2)	0	18 (3.2)	0	5 (2.0)	0	25 (2.8)
胃炎	6 (9.5)	1 (1.6)	9 (1.6)	1 (0.2)	4 (1.6)	1 (0.4)	19 (2.2)
口内炎	9 (14.3)	0	2 (0.4)	0	2 (0.8)	0	13 (1.5)
消化器痛	0	0	8 (1.4)	0	0	0	8 (0.9)
胃食道逆流性疾患	1 (1.6)	0	5 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	7 (0.8)
心窩部不快感	1 (1.6)	0	4 (0.7)	0	1 (0.4)	0	6 (0.7)
おくび	0	0	4 (0.7)	0	1 (0.4)	0	5 (0.6)
口腔内潰瘍形成	0	0	4 (0.7)	0	1 (0.4)	0	5 (0.6)
歯痛	1 (1.6)	0	2 (0.4)	0	2 (0.8)	0	5 (0.6)
アフタ性口内炎	0	0	3 (0.5)	0	1 (0.4)	0	4 (0.5)
口内乾燥	2 (3.2)	0	2 (0.4)	0	0	0	4 (0.5)
メレナ	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)	0	0	4 (0.5)
食道炎	1 (1.6)	0	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	4 (0.5)
肛門周囲痛	3 (4.8)	0	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.5)
腹部圧痛	0	0	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)
裂肛	1 (1.6)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	3 (0.3)
びらん性胃炎	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.8)	0	3 (0.3)
胃腸障害	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.3)
歯肉出血	0	0	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)
痔核	0	0	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (0.3)
膵炎	1 (1.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
下腹部痛	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
胃障害	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
胃腸音異常	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
歯肉痛	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
舌痛	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
急性膵炎	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.2)
舌潰瘍	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
肛門出血	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
口唇のひび割れ	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
口唇炎	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
大腸炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
虚血性大腸炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
血性下痢	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
憩室	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
十二指腸炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
嚥下障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
機能的胃腸障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
胃拡張	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.1)
萎縮性胃炎	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
胃十二指腸炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
消化管びらん	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
胃腸出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
胃腸毒性	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
歯肉腫脹	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)

	国内第 I / II 相試験 ^{a)} (B1871007 試験)		海外第 I / II 相試験 ^{b)} (B1871006 試験)		国際共同第 III 相試験 ^{c)} (B1871008 試験)		計
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード
舌炎	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
胃酸過多	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
イレウス	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
口腔内白斑症	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
口唇乾燥	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
口唇びらん	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
口唇腫脹	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
口唇潰瘍	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
下部消化管出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
口腔内出血	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
慢性膵炎	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
直腸出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
逆流性胃炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
S 状結腸炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
舌障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
舌浮腫	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	23 (36.5)	0	173 (30.4)	17 (3.0)	56 (22.6)	5 (2.0)	252 (28.6)
疲労	7 (11.1)	0	79 (13.9)	5 (0.9)	22 (8.9)	2 (0.8)	108 (12.3)
発熱	9 (14.3)	0	32 (5.6)	3 (0.5)	10 (4.0)	2 (0.8)	51 (5.8)
無力症	0	0	37 (6.5)	4 (0.7)	9 (3.6)	1 (0.4)	46 (5.2)
浮腫	1 (1.6)	0	15 (2.6)	1 (0.2)	8 (3.2)	0	24 (2.7)
末梢性浮腫	1 (1.6)	0	12 (2.1)	0	5 (2.0)	0	18 (2.0)
悪寒	1 (1.6)	0	10 (1.8)	0	1 (0.4)	0	12 (1.4)
倦怠感	3 (4.8)	0	6 (1.1)	2 (0.4)	2 (0.8)	0	11 (1.2)
疼痛	0	0	10 (1.8)	0	1 (0.4)	0	11 (1.2)
胸痛	1 (1.6)	0	7 (1.2)	0	1 (0.4)	0	9 (1.0)
顔面浮腫	0	0	6 (1.1)	0	3 (1.2)	0	9 (1.0)
粘膜の炎症	0	0	6 (1.1)	0	1 (0.4)	0	7 (0.8)
胸部不快感	3 (4.8)	0	2 (0.4)	0	0	0	5 (0.6)
インフルエンザ様疾患	0	0	4 (0.7)	0	0	0	4 (0.5)
嚢胞	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
冷感	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
熱感	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
全身健康状態低下	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
限局性浮腫	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
粘膜出血	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
多臓器不全	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
温度変化不耐症	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	13 (20.6)	5 (7.9)	24 (4.2)	10 (1.8)	23 (9.3)	8 (3.2)	60 (6.8)
肝機能異常	9 (14.3)	4 (6.3)	4 (0.7)	2 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)	16 (1.8)
肝障害	2 (3.2)	0	8 (1.4)	5 (0.9)	4 (1.6)	1 (0.4)	14 (1.6)
高ビリルビン血症	0	0	7 (1.2)	2 (0.4)	5 (2.0)	1 (0.4)	12 (1.4)
肝毒性	1 (1.6)	0	4 (0.7)	1 (0.2)	3 (1.2)	3 (1.2)	8 (0.9)
中毒性肝炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.8)	0	3 (0.3)
胆嚢炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
肝細胞損傷	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.2)

	国内第 I / II 相試験 ^{a)} (B1871007 試験)		海外第 I / II 相試験 ^{b)} (B1871006 試験)		国際共同第 III 相試験 ^{c)} (B1871008 試験)		計
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	
胆道仙痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
胆汁うっ滞	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
薬物性肝障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.1)
肝臓痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
肝損傷	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.1)
免疫系障害	1 (1.6)	0	8 (1.4)	3 (0.5)	4 (1.6)	4 (1.6)	13 (1.5)
薬物過敏症	1 (1.6)	0	8 (1.4)	3 (0.5)	2 (0.8)	2 (0.8)	11 (1.2)
アナフィラキシー ショック	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.2)
感染症及び寄生虫症	23 (36.5)	0	47 (8.2)	7 (1.2)	15 (6.0)	1 (0.4)	85 (9.6)
鼻咽頭炎	14 (22.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.8)	0	17 (1.9)
気管支炎	4 (6.3)	0	3 (0.5)	0	1 (0.4)	0	8 (0.9)
毛包炎	3 (4.8)	0	3 (0.5)	0	2 (0.8)	0	8 (0.9)
肺炎	0	0	6 (1.1)	4 (0.7)	1 (0.4)	0	7 (0.8)
胃腸炎	3 (4.8)	0	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	6 (0.7)
インフルエンザ	2 (3.2)	0	4 (0.7)	0	0	0	6 (0.7)
上気道感染	1 (1.6)	0	4 (0.7)	0	1 (0.4)	0	6 (0.7)
帯状疱疹	1 (1.6)	0	3 (0.5)	0	0	0	4 (0.5)
歯肉炎	3 (4.8)	0	0	0	0	0	3 (0.3)
口腔ヘルペス	0	0	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (0.3)
歯周炎	2 (3.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	3 (0.3)
尿路感染	1 (1.6)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	3 (0.3)
細気管支炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
膀胱炎	2 (3.2)	0	0	0	0	0	2 (0.2)
真菌感染	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
皮膚真菌感染	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
消化管感染	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
感染	1 (1.6)	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)
気道感染	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
急性副鼻腔炎	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
肛門膿瘍	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
異型肺炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
菌血症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
細菌感染	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
気管支肺炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
カンジダ症	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
蜂巣炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
感染性結膜炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
皮膚糸状菌症	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
憩室炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
丹毒	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
眼感染	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
歯肉膿瘍	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
ヘルペス性皮膚炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
単純ヘルペス	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
ヘルペスウイルス 感染	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
麦粒腫	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
感染性嚢腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)

	国内第 I / II 相試験 ^{a)} (B1871007 試験)		海外第 I / II 相試験 ^{b)} (B1871006 試験)		国際共同第 III 相試験 ^{c)} (B1871008 試験)		計
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード
限局性感染	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
肺感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
外耳炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
百日咳	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
咽頭炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
急性腎盂腎炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
敗血症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
癩風	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
気管炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
細菌性尿路感染	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
腔感染	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
傷害、中毒及び処置合併症	0	0	13 (2.3)	0	0	0	13 (1.5)
挫傷	0	0	8 (1.4)	0	0	0	8 (0.9)
節足動物咬傷	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
歯肉損傷	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
過量投与	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
処置後血尿	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
処置による疼痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
臨床検査	45 (71.4)	24 (38.1)	200 (35.1)	82 (14.4)	126 (50.8)	70 (28.2)	371 (42.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 (38.1)	11 (17.5)	88 (15.4)	35 (6.1)	74 (29.8)	41 (16.5)	186 (21.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (30.2)	5 (7.9)	69 (12.1)	16 (2.8)	59 (23.8)	17 (6.9)	147 (16.7)
リパーゼ増加	13 (20.6)	11 (17.5)	21 (3.7)	13 (2.3)	27 (10.9)	15 (6.0)	61 (6.9)
血小板数減少	3 (4.8)	2 (3.2)	36 (6.3)	19 (3.3)	9 (3.6)	4 (1.6)	48 (5.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (15.9)	0	17 (3.0)	1 (0.2)	14 (5.6)	0	41 (4.7)
体重減少	8 (12.7)	0	18 (3.2)	2 (0.4)	7 (2.8)	1 (0.4)	33 (3.7)
アミラーゼ増加	5 (7.9)	0	13 (2.3)	4 (0.7)	13 (5.2)	3 (1.2)	31 (3.5)
血中クレアチニン増加	7 (11.1)	0	16 (2.8)	0	4 (1.6)	0	27 (3.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (9.5)	2 (3.2)	7 (1.2)	2 (0.4)	14 (5.6)	3 (1.2)	27 (3.1)
ヘモグロビン減少	6 (9.5)	3 (4.8)	16 (2.8)	4 (0.7)	5 (2.0)	0	27 (3.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (9.5)	0	8 (1.4)	3 (0.5)	11 (4.4)	1 (0.4)	25 (2.8)
白血球数減少	4 (6.3)	1 (1.6)	17 (3.0)	5 (0.9)	2 (0.8)	0	23 (2.6)
好中球数減少	3 (4.8)	2 (3.2)	11 (1.9)	8 (1.4)	0	0	14 (1.6)
血中ビリルビン増加	2 (3.2)	1 (1.6)	6 (1.1)	1 (0.2)	5 (2.0)	0	13 (1.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (9.5)	0	4 (0.7)	0	3 (1.2)	1 (0.4)	13 (1.5)
トランスアミンナーゼ上昇	0	0	4 (0.7)	2 (0.4)	6 (2.4)	5 (2.0)	10 (1.1)
血中尿素増加	2 (3.2)	0	4 (0.7)	0	2 (0.8)	0	8 (0.9)
心電図 QT 延長	1 (1.6)	0	2 (0.4)	0	5 (2.0)	1 (0.4)	8 (0.9)
血中尿酸増加	0	0	6 (1.1)	0	1 (0.4)	0	7 (0.8)
肝酵素上昇	0	0	5 (0.9)	2 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	7 (0.8)

	国内第 I / II 相試験 ^{a)} (B1871007 試験)		海外第 I / II 相試験 ^{b)} (B1871006 試験)		国際共同第 III 相試験 ^{c)} (B1871008 試験)		計
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード
体重増加	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	6 (0.7)
血中リン減少	0	0	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (0.6)
肝機能検査異常	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	5 (0.6)
血中カリウム減少	2 (3.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	4 (0.5)
グロブリン減少	0	0	1 (0.2)	0	3 (1.2)	0	4 (0.5)
活性化部分トロンボ プラスチン時間延長	0	0	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)
アミラーゼ	0	0	0	0	3 (1.2)	0	3 (0.3)
血中アルブミン減少	3 (4.8)	0	0	0	0	0	3 (0.3)
血中クレアチンホス ホキナーゼ MB 増加	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.8)	0	3 (0.3)
血中クレアチンホ スホキナーゼ減少	3 (4.8)	0	0	0	0	0	3 (0.3)
血中フィブリノゲ ン増加	1 (1.6)	0	2 (0.4)	0	0	0	3 (0.3)
血中マグネシウム減少	0	0	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (0.3)
血中ナトリウム減少	3 (4.8)	0	0	0	0	0	3 (0.3)
体温上昇	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.8)	0	3 (0.3)
リパーゼ	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
総蛋白減少	2 (3.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	3 (0.3)
アミラーゼ減少	2 (3.2)	0	0	0	0	0	2 (0.2)
血中アルブミン増加	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
血中アルカリホス ファターゼ	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
血中カルシウム減少	2 (3.2)	0	0	0	0	0	2 (0.2)
血中カルシウム増加	1 (1.6)	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)
血中クロール減少	1 (1.6)	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)
血中クレアチン増加	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
脳性ナトリウム利 尿ペプチド増加	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
ヘモグロビン	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
国際標準比増加	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
腓酵素増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
プロトロンビン時 間延長	1 (1.6)	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)
抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
血中非抱合ビリル ビン増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
血中コリンエステ ラーゼ減少	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
血中クレアチニン	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
血中副甲状腺ホル モン増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
血中リン増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
血圧上昇	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
血中ナトリウム増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
尿中血陽性	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
C-反応性蛋白増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
二酸化炭素減少	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)

	国内第 I / II 相試験 ^{a)} (B1871007 試験)		海外第 I / II 相試験 ^{b)} (B1871006 試験)		国際共同第 III 相試験 ^{c)} (B1871008 試験)		計
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
国際標準比減少	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
リンパ節触知	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
リンパ球数減少	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.1)
好中球数	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
便潜血	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
血小板数増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
尿中蛋白陽性	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
プロトロンビン時間短縮	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
QOL 低下	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
腎機能検査異常	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
血清フェリチン増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
尿比重異常	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
白血球数増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
代謝及び栄養障害	25 (39.7)	4 (6.3)	99 (17.4)	22 (3.9)	42 (16.9)	6 (2.4)	166 (18.8)
食欲減退	14 (22.2)	0	49 (8.6)	2 (0.4)	19 (7.7)	0	82 (9.3)
低リン酸血症	12 (19.0)	4 (6.3)	13 (2.3)	5 (0.9)	13 (5.2)	2 (0.8)	38 (4.3)
低カリウム血症	1 (1.6)	0	11 (1.9)	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	13 (1.5)
高尿酸血症	1 (1.6)	0	11 (1.9)	4 (0.7)	0	0	12 (1.4)
低カルシウム血症	2 (3.2)	0	5 (0.9)	0	5 (2.0)	1 (0.4)	12 (1.4)
脱水	1 (1.6)	0	6 (1.1)	1 (0.2)	3 (1.2)	0	10 (1.1)
高カリウム血症	0	0	6 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.8)	0	8 (0.9)
高リパーゼ血症	0	0	3 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.5)
高マグネシウム血症	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.5)
低アルブミン血症	1 (1.6)	0	1 (0.2)	0	2 (0.8)	0	4 (0.5)
高血糖	1 (1.6)	0	2 (0.4)	0	0	0	3 (0.3)
低マグネシウム血症	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.8)	0	3 (0.3)
低ナトリウム血症	0	0	3 (0.5)	2 (0.4)	0	0	3 (0.3)
低蛋白血症	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.8)	0	3 (0.3)
糖尿病	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
体液貯留	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
高コレステロール血症	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
高ナトリウム血症	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
腫瘍崩壊症候群	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)
アシドーシス	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
高脂血症	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
高トリグリセリド血症	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
食欲亢進	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
筋骨格系及び結合組織障害	8 (12.7)	0	94 (16.5)	7 (1.2)	18 (7.3)	0	120 (13.6)
関節痛	1 (1.6)	0	26 (4.6)	0	2 (0.8)	0	29 (3.3)
筋肉痛	2 (3.2)	0	21 (3.7)	3 (0.5)	6 (2.4)	0	29 (3.3)
四肢痛	0	0	17 (3.0)	0	5 (2.0)	0	22 (2.5)
骨痛	0	0	14 (2.5)	0	1 (0.4)	0	15 (1.7)
筋痙縮	0	0	12 (2.1)	1 (0.2)	2 (0.8)	0	14 (1.6)

	国内第 I / II 相試験 ^{a)} (B1871007 試験)		海外第 I / II 相試験 ^{b)} (B1871006 試験)		国際共同第 III 相試験 ^{c)} (B1871008 試験)		計
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード
筋骨格痛	0	0	9 (1.6)	1 (0.2)	3 (1.2)	0	12 (1.4)
背部痛	2 (3.2)	0	6 (1.1)	0	2 (0.8)	0	10 (1.1)
関節腫脹	0	0	3 (0.5)	0	1 (0.4)	0	4 (0.5)
筋骨格硬直	0	0	1 (0.2)	0	3 (1.2)	0	4 (0.5)
側腹部痛	0	0	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)
筋力低下	1 (1.6)	0	2 (0.4)	0	0	0	3 (0.3)
筋骨格系胸痛	1 (1.6)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	3 (0.3)
頸部痛	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)
滑液包炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
関節摩擦音	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
関節硬直	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
筋緊張	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
筋骨格不快感	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
変形性関節症	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
骨壊死	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
関節リウマチ	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
滑膜炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (0.5)	0	0	0	5 (0.6)
膀胱癌	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.1)
膀胱新生物	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
芽球発症	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
耳新生物	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
皮膚の新生物	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害	12 (19.0)	1 (1.6)	90 (15.8)	3 (0.5)	36 (14.5)	4 (1.6)	138 (15.7)
頭痛	4 (6.3)	0	48 (8.4)	2 (0.4)	14 (5.6)	2 (0.8)	66 (7.5)
浮動性めまい	1 (1.6)	0	25 (4.4)	0	7 (2.8)	1 (0.4)	33 (3.7)
味覚異常	1 (1.6)	0	9 (1.6)	0	6 (2.4)	0	16 (1.8)
錯感覚	1 (1.6)	0	7 (1.2)	0	2 (0.8)	0	10 (1.1)
感覚鈍麻	1 (1.6)	0	5 (0.9)	0	3 (1.2)	0	9 (1.0)
嗜眠	0	0	3 (0.5)	0	5 (2.0)	0	8 (0.9)
傾眠	2 (3.2)	0	6 (1.1)	0	0	0	8 (0.9)
末梢性ニューロパチー	1 (1.6)	0	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	4 (0.5)
健忘	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
平衡障害	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
注意力障害	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
記憶障害	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
失神	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)
味覚消失	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
灼熱感	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
手根管症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.1)
脳出血	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.1)
群発頭痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
協調運動異常	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
体位性めまい	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
知覚過敏	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)

	国内第 I / II 相試験 ^{a)} (B1871007 試験)		海外第 I / II 相試験 ^{b)} (B1871006 試験)		国際共同第 III 相試験 ^{c)} (B1871008 試験)		計
	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上	全グレード
味覚減退	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
嗅覚減退	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
肋間神経痛	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
パーキンソン病	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
嗅覚錯誤	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
多発ニューロパチー	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
可逆性後白質脳症症候群	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.1)
失神寸前の状態	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
坐骨神経痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
感覚障害	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
中毒性ニューロパチー	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
振戦	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
精神障害	2 (3.2)	0	15 (2.6)	1 (0.2)	4 (1.6)	0	21 (2.4)
不眠症	1 (1.6)	0	6 (1.1)	0	4 (1.6)	0	11 (1.2)
不安	1 (1.6)	0	3 (0.5)	0	0	0	4 (0.5)
うつ病	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)
失見当識	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
気力低下	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
気分動揺	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
パニック発作	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
睡眠障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
腎及び尿路障害	7 (11.1)	0	10 (1.8)	1 (0.2)	5 (2.0)	1 (0.4)	22 (2.5)
血尿	2 (3.2)	0	3 (0.5)	0	0	0	5 (0.6)
腎機能障害	3 (4.8)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	5 (0.6)
腎不全	0	0	3 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.5)
蛋白尿	0	0	0	0	3 (1.2)	0	3 (0.3)
排尿困難	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
尿生殖器出血	2 (3.2)	0	0	0	0	0	2 (0.2)
着色尿	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
多尿	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
生殖系及び乳房障害	0	0	8 (1.4)	1 (0.2)	5 (2.0)	0	13 (1.5)
女性化乳房	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
無月経	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
乳房痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
勃起不全	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
乳汁漏出症	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
不規則月経	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
乳頭痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
陰囊紅斑	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
子宮出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
膣出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)

	国内第 I / II 相試験 ^{a)} (B1871007 試験)		海外第 I / II 相試験 ^{b)} (B1871006 試験)		国際共同第 III 相試験 ^{c)} (B1871008 試験)		計 全グレード
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	
外陰部障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
外陰腔灼熱感	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害	12 (19.0)	0	74 (13.0)	13 (2.3)	18 (7.3)	7 (2.8)	104 (11.8)
胸水	5 (7.9)	0	26 (4.6)	7 (1.2)	6 (2.4)	3 (1.2)	37 (4.2)
呼吸困難	0	0	23 (4.0)	3 (0.5)	10 (4.0)	4 (1.6)	33 (3.7)
咳嗽	2 (3.2)	0	10 (1.8)	0	2 (0.8)	0	14 (1.6)
口腔咽頭痛	1 (1.6)	0	8 (1.4)	0	0	0	9 (1.0)
労作性呼吸困難	0	0	6 (1.1)	0	1 (0.4)	0	7 (0.8)
湿性咳嗽	1 (1.6)	0	3 (0.5)	0	1 (0.4)	0	5 (0.6)
喀血	1 (1.6)	0	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	4 (0.5)
発声障害	1 (1.6)	0	2 (0.4)	0	0	0	3 (0.3)
鼻出血	1 (1.6)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	3 (0.3)
急性肺水腫	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.2)
喘息	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
肺臓炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
肺線維症	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)
肺高血圧症	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
呼吸不全	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.2)
窒息	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
誤嚥	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
しゃっくり	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
肺障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.1)
肺浸潤	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
鼻閉	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
鼻乾燥	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
鼻の炎症	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
咽頭出血	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
咽頭浮腫	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
胸膜炎	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
鼻漏	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
喘鳴	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
皮膚及び皮下組織 障害	44 (69.8)	8 (12.7)	234 (41.1)	43 (7.5)	81 (32.7)	8 (3.2)	359 (40.7)
発疹	30 (47.6)	7 (11.1)	155 (27.2)	34 (6.0)	46 (18.5)	3 (1.2)	231 (26.2)
そう痒症	6 (9.5)	0	35 (6.1)	3 (0.5)	7 (2.8)	0	48 (5.4)
皮膚乾燥	2 (3.2)	0	18 (3.2)	0	1 (0.4)	0	21 (2.4)
ざ瘡	4 (6.3)	0	9 (1.6)	0	7 (2.8)	0	20 (2.3)
紅斑	2 (3.2)	0	12 (2.1)	0	2 (0.8)	0	16 (1.8)
蕁麻疹	1 (1.6)	0	9 (1.6)	2 (0.4)	6 (2.4)	1 (0.4)	16 (1.8)
脱毛症	2 (3.2)	0	8 (1.4)	1 (0.2)	4 (1.6)	0	14 (1.6)
皮膚病変	0	0	11 (1.9)	0	3 (1.2)	0	14 (1.6)
皮膚色素過剰	1 (1.6)	0	6 (1.1)	0	1 (0.4)	0	8 (0.9)
そう痒性皮疹	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	7 (0.8)
皮膚剥脱	0	0	4 (0.7)	0	3 (1.2)	0	7 (0.8)
皮膚炎	0	0	5 (0.9)	0	1 (0.4)	0	6 (0.7)
光線過敏性反応	3 (4.8)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	6 (0.7)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.2)	0	5 (2.0)	2 (0.8)	6 (0.7)
脂漏性皮膚炎	5 (7.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	6 (0.7)

	国内第 I / II 相試験 ^{a)} (B1871007 試験)		海外第 I / II 相試験 ^{b)} (B1871006 試験)		国際共同第 III 相試験 ^{c)} (B1871008 試験)		計
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード
湿疹	3 (4.8)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	5 (0.6)
剥脱性発疹	0	0	4 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.6)
多汗症	0	0	4 (0.7)	0	1 (0.4)	0	5 (0.6)
紅斑性皮膚疹	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	5 (0.6)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	3 (0.5)	0	1 (0.4)	0	4 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0	0	3 (0.5)	0	1 (0.4)	0	4 (0.5)
点状出血	0	0	3 (0.5)	0	1 (0.4)	0	4 (0.5)
色素沈着障害	2 (3.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	4 (0.5)
斑状皮膚疹	0	0	4 (0.7)	0	0	0	4 (0.5)
丘疹性皮膚疹	0	0	3 (0.5)	0	1 (0.4)	0	4 (0.5)
皮膚色素減少	1 (1.6)	0	3 (0.5)	0	0	0	4 (0.5)
水疱	0	0	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (0.3)
薬疹	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)
過角化	2 (3.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	3 (0.3)
白斑	3 (4.8)	0	0	0	0	0	3 (0.3)
爪変色	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.8)	0	3 (0.3)
寝汗	1 (1.6)	0	2 (0.4)	0	0	0	3 (0.3)
全身性そう痒症	0	0	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)
皮膚亀裂	0	0	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (0.3)
斑状出血	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
皮脂欠乏性湿疹	2 (3.2)	0	0	0	0	0	2 (0.2)
内出血発生の増加傾向	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
全身性皮膚疹	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)
皮膚刺激	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
皮膚毒性	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
冷汗	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
乾癬様皮膚炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
環状紅斑	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
多形紅斑	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
全身紅斑	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
皮下出血	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
紅色汗疹	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
白血球破砕性血管炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
苔癬様角化症	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
爪色素沈着	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
爪痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
爪破損	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
皮膚疼痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
手掌紅斑	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
丘疹	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
多形皮膚萎縮症	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
多形日光疹	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
紫斑	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
皮膚色素脱失	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
皮膚変色	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)

	国内第 I / II 相試験 ^{a)} (B1871007 試験)		海外第 I / II 相試験 ^{b)} (B1871006 試験)		国際共同第 III 相試験 ^{c)} (B1871008 試験)		計 全グレード
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	
皮膚腫瘍	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
乾皮症	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
血管障害	5 (7.9)	0	16 (2.8)	3 (0.5)	4 (1.6)	0	25 (2.8)
高血圧	3 (4.8)	0	7 (1.2)	2 (0.4)	2 (0.8)	0	12 (1.4)
血腫	0	0	4 (0.7)	0	1 (0.4)	0	5 (0.6)
潮紅	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
出血	1 (1.6)	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)
低血圧	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
ほてり	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
末梢冷感	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
血栓後症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
血管炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)

副作用名は MedDRA/J version15.1 の基本語 (PT) で記載

- a) データベース・スナップショット作成日：2013 年 4 月 27 日
b) データベース・スナップショット作成日：2011 年 3 月 28 日
c) データベース・スナップショット作成日：2010 年 11 月 15 日

2) 慢性骨髄性白血病を効能又は効果とする承認申請時

国内外臨床試験 2 試験においてみられた副作用

	国内第Ⅱ相試験 ^{a)} (B1871048 試験)		海外第Ⅲ相試験 ^{b)} (B1871053/AV001 試験)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
評価対象例数	60	60	268	268
副作用発現例 (発現率%)	59 (98.3)	45 (75.0)	250 (93.3)	130 (48.5)
血液及びリンパ系障害	19 (31.7)	7 (11.7)	91 (34.0)	32 (11.9)
貧血	10 (16.7)	0	37 (13.8)	9 (3.4)
血小板減少症	5 (8.3)	2 (3.3)	58 (21.6)	24 (9.0)
リンパ球減少症	4 (6.7)	4 (6.7)	6 (2.2)	0
好中球減少症	3 (5.0)	2 (3.3)	26 (9.7)	16 (6.0)
白血球減少症	1 (1.7)	1 (1.7)	9 (3.4)	2 (0.7)
好酸球増加症	1 (1.7)	0	0	0
汎血球減少症	0	0	1 (0.4)	0
出血性貧血	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (0.4)	0
小赤血球症	0	0	1 (0.4)	0
心臓障害	3 (5.0)	0	8 (3.0)	3 (1.1)
心嚢液貯留	3 (5.0)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
動悸	0	0	2 (0.7)	0
洞性徐脈	0	0	2 (0.7)	0
上室性頻脈	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心房細動	0	0	1 (0.4)	0
徐脈	0	0	1 (0.4)	0
冠動脈閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
拡張機能障害	0	0	1 (0.4)	0
耳及び迷路障害	1 (1.7)	0	2 (0.7)	0
回転性めまい	1 (1.7)	0	1 (0.4)	0
耳鳴	0	0	1 (0.4)	0
眼障害	0	0	13 (4.9)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	4 (1.5)	0
眼部腫脹	0	0	2 (0.7)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.4)	0
霧視	0	0	1 (0.4)	0
眼充血	0	0	1 (0.4)	0
眼刺激	0	0	1 (0.4)	0
羞明	0	0	1 (0.4)	0
視力低下	0	0	1 (0.4)	0
ぶどう膜炎	0	0	1 (0.4)	0
眼出血	0	0	1 (0.4)	0
眼そう痒症	0	0	1 (0.4)	0
眼部不快感	0	0	1 (0.4)	0
胃腸障害	52 (86.7)	9 (15.0)	198 (73.9)	24 (9.0)
下痢	52 (86.7)	9 (15.0)	176 (65.7)	19 (7.1)
悪心	16 (26.7)	0	82 (30.6)	0
嘔吐	13 (21.7)	1 (1.7)	37 (13.8)	3 (1.1)
上腹部痛	5 (8.3)	0	15 (5.6)	0
便秘	5 (8.3)	0	7 (2.6)	0
腹痛	2 (3.3)	0	33 (12.3)	4 (1.5)
腹水	2 (3.3)	0	0	0
消化不良	0	0	10 (3.7)	0

	国内第Ⅱ相試験 ^{a)} (B1871048 試験)		海外第Ⅲ相試験 ^{b)} (B1871053/AV001 試験)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
腹部膨満	1 (1.7)	0	7 (2.6)	0
鼓腸	0	0	4 (1.5)	0
腹部不快感	1 (1.7)	0	3 (1.1)	0
胃炎	1 (1.7)	0	2 (0.7)	0
胃障害	1 (1.7)	0	0	0
口唇炎	1 (1.7)	0	0	0
齲歯	1 (1.7)	0	0	0
痔核	1 (1.7)	0	1 (0.4)	0
肛門周囲痛	1 (1.7)	0	0	0
口内炎	1 (1.7)	0	0	0
歯痛	1 (1.7)	0	0	0
口内乾燥	0	0	1 (0.4)	0
舌痛	0	0	1 (0.4)	0
直腸出血	0	0	1 (0.4)	0
舌障害	0	0	1 (0.4)	0
消化管壊死	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肛門失禁	0	0	1 (0.4)	0
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (0.4)	0
変色便	0	0	1 (0.4)	0
消化器痛	0	0	1 (0.4)	0
血便排泄	0	0	1 (0.4)	0
イレウス	0	0	1 (0.4)	0
口唇痛	0	0	1 (0.4)	0
口腔内出血	0	0	1 (0.4)	0
急性膵炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
口の錯感覚	0	0	1 (0.4)	0
直腸炎	0	0	1 (0.4)	0
レッチング	0	0	1 (0.4)	0
唾液腺腫大	0	0	1 (0.4)	0
舌変色	0	0	1 (0.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	11 (18.3)	1 (1.7)	69 (25.7)	3 (1.1)
疲労	0	0	33 (12.3)	0
無力症	0	0	14 (5.2)	0
発熱	8 (13.3)	1 (1.7)	10 (3.7)	1 (0.4)
末梢性浮腫	0	0	4 (1.5)	0
倦怠感	3 (5.0)	0	3 (1.1)	0
顔面浮腫	1 (1.7)	0	4 (1.5)	0
浮腫	1 (1.7)	0	0	0
悪寒	0	0	4 (1.5)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	4 (1.5)	0
疼痛	0	0	3 (1.1)	0
非心臓性胸痛	0	0	2 (0.7)	0
粘膜の炎症	0	0	2 (0.7)	0
胸部不快感	0	0	2 (0.7)	0
乾燥症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
不快感	0	0	1 (0.4)	0
熱感	0	0	1 (0.4)	0
埋込み部位血腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
口渇	0	0	1 (0.4)	0

	国内第Ⅱ相試験 ^{a)} (B1871048 試験)		海外第Ⅲ相試験 ^{b)} (B1871053/AV001 試験)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
肝胆道系障害	11 (18.3)	7 (11.7)	16 (6.0)	7 (2.6)
肝障害	6 (10.0)	5 (8.3)	0	0
肝機能異常	2 (3.3)	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	4 (1.5)	0
肝毒性	0	0	4 (1.5)	4 (1.5)
肝炎	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)
薬物性肝障害	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (0.7)	0
肝胆道系疾患	1 (1.7)	0	0	0
肝損傷	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
肝細胞損傷	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
中毒性肝炎	0	0	1 (0.4)	0
黄疸	0	0	1 (0.4)	0
免疫系障害	0	0	3 (1.1)	0
過敏症	0	0	2 (0.7)	0
食物アレルギー	0	0	1 (0.4)	0
感染症及び寄生虫症	8 (13.3)	4 (6.7)	18 (6.7)	3 (1.1)
上咽頭炎	2 (3.3)	0	1 (0.4)	0
毛包炎	0	0	4 (1.5)	0
上気道感染	1 (1.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)
気管支炎	1 (1.7)	0	0	0
膀胱炎	1 (1.7)	0	0	0
胃腸炎	1 (1.7)	1 (1.7)	6 (2.2)	2 (0.7)
肺感染	1 (1.7)	0	0	0
肺炎	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (0.4)	0
腎盂腎炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
敗血症	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
足部白癬	1 (1.7)	0	0	0
尿路感染	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (0.4)	0
眼感染	0	0	1 (0.4)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.4)	0
インフルエンザ	0	0	1 (0.4)	0
口唇感染	0	0	1 (0.4)	0
中耳炎	0	0	1 (0.4)	0
皮膚感染	0	0	1 (0.4)	0
傷害、中毒及び処置合併症	0	0	3 (1.1)	0
挫傷	0	0	3 (1.1)	0
臨床検査	49 (81.7)	33 (55.0)	137 (51.1)	88 (32.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33 (55.0)	20 (33.3)	76 (28.4)	50 (18.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28 (46.7)	11 (18.3)	57 (21.3)	26 (9.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	16 (26.7)	0	13 (4.9)	0
リパーゼ増加	15 (25.0)	8 (13.3)	30 (11.2)	23 (8.6)
血小板数減少	13 (21.7)	3 (5.0)	32 (11.9)	14 (5.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (18.3)	3 (5.0)	3 (1.1)	1 (0.4)
アミラーゼ増加	9 (15.0)	1 (1.7)	12 (4.5)	4 (1.5)
リンパ球数減少	7 (11.7)	4 (6.7)	3 (1.1)	0

	国内第Ⅱ相試験 ^{a)} (B1871048 試験)		海外第Ⅲ相試験 ^{b)} (B1871053/AV001 試験)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
好中球数減少	7 (11.7)	5 (8.3)	4 (1.5)	2 (0.7)
白血球数減少	5 (8.3)	1 (1.7)	5 (1.9)	0
血中ビリルビン増加	2 (3.3)	1 (1.7)	12 (4.5)	2 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.3)	1 (1.7)	6 (2.2)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (3.3)	1 (1.7)	7 (2.6)	4 (1.5)
抱合ビリルビン増加	1 (1.7)	0	2 (0.7)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.7)	0	9 (3.4)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.7)	0	2 (0.7)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (1.7)	0	0	0
好酸球数増加	1 (1.7)	0	0	0
肝酵素上昇	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (1.5)	1 (0.4)
肝機能検査異常	1 (1.7)	0	0	0
膵酵素増加	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
体重減少	1 (1.7)	0	2 (0.7)	0
X線異常	1 (1.7)	0	0	0
心電図QT延長	0	0	2 (0.7)	0
ヘモグロビン減少	0	0	2 (0.7)	0
肝機能検査値上昇	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
血中尿素増加	0	0	2 (0.7)	0
血中コレステロール増加	0	0	2 (0.7)	0
体重増加	0	0	1 (0.4)	0
AST	0	0	1 (0.4)	0
血中重炭酸塩減少	0	0	1 (0.4)	0
血中クロール増加	0	0	1 (0.4)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.4)	0
血中リン減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血中尿酸増加	0	0	1 (0.4)	0
心電図ST-T部分異常	0	0	1 (0.4)	0
好酸球数減少	0	0	1 (0.4)	0
代謝及び栄養障害	14 (23.3)	4 (6.7)	40 (14.9)	4 (1.5)
低カルシウム血症	4 (6.7)	0	0	0
食欲減退	3 (5.0)	1 (1.7)	26 (9.7)	1 (0.4)
脱水	2 (3.3)	2 (3.3)	0	0
高マグネシウム血症	2 (3.3)	0	0	0
高ナトリウム血症	2 (3.3)	0	0	0
低アルブミン血症	2 (3.3)	0	1 (0.4)	0
低カリウム血症	2 (3.3)	1 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
低マグネシウム血症	2 (3.3)	0	1 (0.4)	0
低リン酸血症	1 (1.7)	0	5 (1.9)	1 (0.4)
低蛋白血症	1 (1.7)	0	0	0
高カリウム血症	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)
高血糖	0	0	1 (0.4)	0
低血糖	0	0	1 (0.4)	0
痛風	0	0	1 (0.4)	0
高尿酸血症	0	0	1 (0.4)	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.4)	0
肥満	0	0	1 (0.4)	0

	国内第Ⅱ相試験 ^{a)} (B1871048 試験)		海外第Ⅲ相試験 ^{b)} (B1871053/AV001 試験)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ビタミンD欠乏	0	0	1 (0.4)	0
筋骨格系及び結合組織障害	9 (15.0)	0	30 (11.2)	2 (0.7)
筋肉痛	3 (5.0)	0	4 (1.5)	0
関節痛	2 (3.3)	0	12 (4.5)	1 (0.4)
関節炎	1 (1.7)	0	0	0
背部痛	1 (1.7)	0	2 (0.7)	0
側腹部痛	1 (1.7)	0	2 (0.7)	0
筋炎	1 (1.7)	0	0	0
四肢痛	1 (1.7)	0	3 (1.1)	1 (0.4)
筋痙縮	0	0	3 (1.1)	0
骨痛	0	0	4 (1.5)	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.4)	0
筋力低下	0	0	1 (0.4)	0
四肢不快感	0	0	1 (0.4)	0
頸部痛	0	0	1 (0.4)	0
脊椎痛	0	0	1 (0.4)	0
神経系障害	5 (8.3)	0	43 (16.0)	2 (0.7)
頭痛	5 (8.3)	0	25 (9.3)	1 (0.4)
浮動性めまい	0	0	5 (1.9)	0
嗜眠	0	0	5 (1.9)	0
味覚異常	0	0	4 (1.5)	0
記憶障害	0	0	2 (0.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	2 (0.7)	0
錯感覚	0	0	1 (0.4)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (0.4)	0
健忘	0	0	1 (0.4)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.4)	0
振戦	0	0	1 (0.4)	0
灼熱感	0	0	1 (0.4)	0
異常感覚	0	0	1 (0.4)	0
片頭痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
不随意性筋収縮	0	0	1 (0.4)	0
精神障害	0	0	8 (3.0)	1 (0.4)
不眠症	0	0	6 (2.2)	0
うつ病	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
リビドー減退	0	0	1 (0.4)	0
腎及び尿路障害	3 (5.0)	0	2 (0.7)	1 (0.4)
急性腎障害	2 (3.3)	0	1 (0.4)	0
腎機能障害	1 (1.7)	0	0	0
血尿	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	6 (10.0)	1 (1.7)	20 (7.5)	0
胸水	4 (6.7)	1 (1.7)	4 (1.5)	0
咳嗽	2 (3.3)	0	5 (1.9)	0
鼻出血	1 (1.7)	0	2 (0.7)	0
呼吸困難	0	0	9 (3.4)	0
気道うっ血	0	0	1 (0.4)	0
喘息	0	0	1 (0.4)	0
肺浸潤	0	0	1 (0.4)	0
胸膜痛	0	0	1 (0.4)	0

	国内第Ⅱ相試験 ^{a)} (B1871048 試験)		海外第Ⅲ相試験 ^{b)} (B1871053/AV001 試験)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
湿性咳嗽	0	0	1 (0.4)	0
肺高血圧症	0	0	1 (0.4)	0
肺水腫	0	0	1 (0.4)	0
喘鳴	0	0	1 (0.4)	0
皮膚及び皮下組織障害	39 (65.0)	9 (15.0)	89 (33.2)	5 (1.9)
発疹	13 (21.7)	1 (1.7)	40 (14.9)	1 (0.4)
斑状丘疹状皮疹	8 (13.3)	1 (1.7)	12 (4.5)	3 (1.1)
ざ瘡様皮膚炎	4 (6.7)	0	5 (1.9)	0
多形紅斑	3 (5.0)	2 (3.3)	0	0
そう痒症	3 (5.0)	1 (1.7)	19 (7.1)	0
蕁麻疹	3 (5.0)	1 (1.7)	3 (1.1)	0
全身性剥脱性皮膚炎	2 (3.3)	0	0	0
薬疹	2 (3.3)	2 (3.3)	0	0
湿疹	2 (3.3)	0	2 (0.7)	0
光線過敏性反応	2 (3.3)	0	0	0
全身性皮疹	2 (3.3)	0	0	0
丘疹性皮疹	2 (3.3)	0	3 (1.1)	0
脱毛症	1 (1.7)	0	8 (3.0)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.7)	0	0	0
紅斑	1 (1.7)	1 (1.7)	5 (1.9)	0
皮膚疼痛	1 (1.7)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
点状出血	1 (1.7)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	9 (3.4)	0
寝汗	0	0	1 (0.4)	0
そう痒性皮疹	0	0	5 (1.9)	0
紅斑性皮疹	0	0	2 (0.7)	0
ざ瘡	0	0	3 (1.1)	0
多汗症	0	0	1 (0.4)	0
全身性そう痒症	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0
皮膚変色	0	0	1 (0.4)	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.4)	0
皮膚脆弱性	0	0	1 (0.4)	0
血管浮腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	0	1 (0.4)	0
異汗性湿疹	0	0	1 (0.4)	0
多毛症	0	0	1 (0.4)	0
爪変色	0	0	1 (0.4)	0
爪の障害	0	0	1 (0.4)	0
爪ジストロフィー	0	0	1 (0.4)	0
紫斑	0	0	1 (0.4)	0
脂腺機能亢進	0	0	1 (0.4)	0
血管障害	1 (1.7)	1 (1.7)	7 (2.6)	2 (0.7)
高血圧	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
ほてり	0	0	1 (0.4)	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	0

	国内第Ⅱ相試験 ^{a)} (B1871048 試験)		海外第Ⅲ相試験 ^{b)} (B1871053/AV001 試験)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
血液量減少性ショック	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
起立性低血圧	0	0	1 (0.4)	0
静脈炎	0	0	1 (0.4)	0

副作用名は MedDRA/J version21.1 の基本語 (PT) で記載

a) データカットオフ日：2019年3月12日

b) データカットオフ日：2016年8月11日

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与⁴²⁾

海外第 I 相試験 (B1871021 試験)⁹⁾において、5 例の健康成人に治験実施計画書に従った規定の投与量として本剤 800mg が単回投与され、副作用として悪心が 4 例 (80.0%)、下痢が 3 例 (60.0%)、嘔吐、疲労、頭痛がそれぞれ 2 例 (40.0%) に認められた。

国際共同第 III 相試験 (B1871008 試験)³⁾及び海外第 I / II 相試験 (B1871006 試験)²⁾では、本剤 1000mg/日をそれぞれ 2 日間及び 1 日間服用したという過量投与が報告されたが、この過量投与による有害事象はみられなかった。

過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分観察し、適切な対処療法を実施すること。

11. 適用上の注意

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。

<解説>

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。

日薬連発第 240 号 (平成 8 年 3 月 27 日付) 及び第 304 号 (平成 8 年 4 月 18 日付) 「PTP の誤飲対策について」に基づき、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 安全性薬理試験⁴³⁾

安全性薬理試験の一覧

試験	試験濃度又は用量	所見
1) 中枢神経系		
雌 SD ラット中枢神経系機能に及ぼす作用の評価	0、100、300、600mg/kg 単回経口投与 n=8/群	100mg/kg 以上：瞳孔径減少 300mg/kg 以上：歩行障害の増加
2) 呼吸系		
雌 SD ラット呼吸系機能に及ぼす作用の評価	0、100、300、600mg/kg 単回経口投与 n=8/群	影響認められず
3) 心血管系		
hERG カリウムイオンチャネル阻害作用に対する評価 (<i>in vitro</i> 、3細胞/群)	0.1、0.3、1、10 $\mu\text{mol/L}$	hERG カリウムチャネル阻害作用 $\text{IC}_{50}=0.3 \mu\text{mol/L}$ (159ng/mL)、 $0.7 \mu\text{mol/L}$ (371ng/mL) (2 試験の結果)
雌雄イヌ心血管系機能に及ぼす作用の評価	0、2、5、10mg/kg 単回経口投与 雌：n=4、雄：n=4	10mg/kg：心拍数（ベースライン値で補正）の増加（15%、14bpm）（ $p \leq 0.05$ ） 全用量：動脈圧や心電図パラメータへの影響認められず
雄イヌ心血管系機能に及ぼす作用の評価	3、7、15mg/kg 静脈内持続投与 (15分) n=3	一過性の心拍数減少（11%～16%）及び血圧上昇（4%～20%）、心電図パラメータへの影響認められず
雄 SD ラット心血管系機能に及ぼす作用の評価（心エコー試験）	50mg/kg/日 8週間連日経口投与 n=9	影響認められず
雌雄 SD ラット心血管系機能に及ぼす作用の評価（心エコー試験）	50mg/kg/日 6ヵ月間連日経口投与 雌：n=15、雄：n=15	心機能への影響認められず（雌にて軽度の心肥大）

(3) その他の薬理試験

各種受容体、酵素又はイオンチャネルに対する作用⁴³⁾

神経伝達物質、ステロイド、増殖因子、ホルモン、プロスタグランジン及び脳・腸ペプチドの受容体、酵素並びにカルシウム、ナトリウム及びカリウムイオンチャネルを含む62種の標的を用いた試験において、ボスチニブを10 μ mol/Lの濃度で検討した。ボスチニブは、 α_1 (80%)及び α_2 (60%)アドレナリン受容体、ヒスタミンH₂受容体(79%)、ムスカリン受容体(中枢性)(64%)、ナトリウム(site2)イオンチャネル(66%)、セロトニントランスポーター(71%)、シグマ受容体(76%)並びにニューロキニンA受容体(63%)のリガンド結合を阻害した。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁴⁾

ボスチニブの単回経口投与による概略の致死量はマウスで2000mg/kg以上、ラットで700~2000mg/kgであった。単回腹腔内投与による概略の致死量はマウスで20~70mg/kg、ラットで70~200mg/kgであった。イヌにおける急性毒性を10日間経口投与用量設定試験において評価した結果、明らかな急性毒性発現用量は37.5mg/kgであった。

概略の致死量(mg/kg)	経口	腹腔内
マウス 雄雌	>2000	20~70
ラット 雄雌	700~2000	70~200

(2) 反復投与毒性試験⁴⁴⁾

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	1ヵ月間	経口	0、10、30、70	70	特記すべき所見なし
	1ヵ月間	経口	0、100、200	100未満	100mg/kg/日：体重及び体重増加量減少、摂餌量減少、小腸杯細胞の肥大・過形成、盲腸・結腸の粘膜過形成 200mg/kg/日：死亡／切迫屠殺、糞便異常、脱水、鼻・口周囲の赤色物質付着、会陰部被毛黄色化、爪先立ち歩行、削瘦及び円背位、体重減少、摂餌量減少、好中球数増加、フィブリノーゲン量増加、盲腸及び結腸の出血・粘膜過形成・浮腫及び内腔拡張、十二指腸・空腸及び回腸の絨毛萎縮・出血・内腔拡張及び粘液性腺過形成、前胃潰瘍形成及び過角化、肝細胞肥大
	6ヵ月間	経口	0、10、30、100/70 ^{a)}	雄：30 雌：10	30mg/kg/日以上：死亡（雌） 100/70mg/kg/日：死亡、軟便、液状便、流涎、鼻・口周囲の赤色物質付着、粗毛、被毛への便付着、会陰部被毛黄色化、頸部・胸部の脱毛、体重減少、腸壁肥厚及び小腸膨満、十二指腸及び空腸粘膜過形成、回腸杯細胞肥大・過形成、十二指腸・回腸及び空腸の内腔拡張
イヌ	1ヵ月間	経口	0、0.5、1.5、5	5	特記すべき所見なし
	9ヵ月間	経口	0、1、3、10	10	特記すべき所見なし

a) 100mg/kg/日では死亡、重度の一般状態の変化及び体重減少がみられたため、投与7週より70mg/kg/日に減量した。

(3) 遺伝毒性試験⁴⁴⁾

ボスチニブは細菌 (*S. typhimurium* 及び *E. coli*) を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)、CD-1 マウス (n=12 又は n=14/群) にボスチニブを 0、500、1000、2000mg/kg 単回経口投与し、骨髄における小核を有する多染性赤血球 (PCE) の誘導能を検討したマウス小核試験 (*in vivo*) において、遺伝毒性を示さなかった。

マウス小核試験の最高用量である 2000mg/kg を投与したマウス薬物動態試験では、単回経口投与における C_{max} は 9811ng/mL、 T_{max} は 2 時間、 AUC_{0-24} は 172495ng・h/mL であった。この AUC 値は日本人慢性骨髄性白血病 (CML) 患者 500mg 投与時の曝露量 (3690ng・h/mL) における曝露量の 47 倍であることから、マウス小核試験においてボスチニブの曝露は十分であったことが示唆された。

(4) がん原性試験⁴⁴⁾

ラットの雄 (n=60/群) に、ボスチニブ 0、2.5、7.5 又は 25mg/kg/日を 91 週間、雌 (n=60/群) に 0、1.5、5 又は 15mg/kg/日を 100 週間経口投与したところ、ボスチニブに関連した腫瘍性病変の発現率の増加は認められなかった。ボスチニブの曝露量 (AUC₀₋₂₄) は雄の 2.5、7.5 及び 25mg/kg/日でそれぞれ 244、840 及び 5127ng・h/mL (日本人 CML 患者 500mg 投与時の曝露量 3690ng・h/mL の 0.07、0.23 及び 1.4 倍)、雌の 1.5、5 及び 15mg/kg/日でそれぞれ 298、1902 及び 10570ng・h/mL (同 0.08、0.5 及び 2.9 倍) であり、雄より雌で高値を示した。特に高用量において、曝露量は雌雄ともに用量比を上回って増加した。

すべてのボスチニブ投与群で消化管に病理組織学的変化 (びらん/潰瘍、扁平上皮過形成/過角化又は粘膜コラーゲン沈着など) が認められたことから、非腫瘍性変化に関する無毒性量は求められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験^{44)、45)}

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験

動物種	投与方法 投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性変化
ラット	経口投与 0、10、30、70	雄 (n=25/群) : 7 週間 (交配前 4 週~)	30 (雄動物の 一般毒性、 生殖能に 関して)	70mg/kg/日 : 切迫屠殺 (1 例)、軟便、 糞量減少、眼・鼻・口周囲の赤色物質、 流涎、体重及び体重増加量減少、摂餌 量減少、授胎能低下 (-16%)
	経口投与 0、3、10、30	雌 (n=25/群) : 3~6 週間 (交 配前 2 週間~ 妊娠 7 日)	3 (母動物の 生殖能及び 初期胚発生 に関して) 10 (母動物の 一般毒性に 関して)	30mg/kg/日 : 流涎、体重増加量減少 (- 16%)、着床数減少 (-7%)、胚吸収率 増加 (1780%)、生存胚数減少 (-79%)、 妊娠子宮重量減少 (-22%) 10mg/kg/日 : 胚吸収率増加 (234%)

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験

動物種	投与方法 投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性変化
ラット	経口投与 0、1、3、10	雌 (n=25/群) : 12 日間 (妊娠 6 ~17 日)	10 (母動物の 一般毒性、 胚・胎児発 生に関して)	影響認められず

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験

動物種	投与方法 投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性変化
ウサギ	経口投与 0、3、10、30	雌 (n=20/群) : 14 日間 (妊娠 6 ~19 日)	10 (母動物の 一般毒性、 胚・胎児発 生に関して)	30mg/kg/日 : 糞便異常、体重及び体重増 加量減少、摂餌量減少 (-8%)、妊娠子宮 重量減少 (-8%)、胎児体重減少 (-5%~ -7%)、胎児内臓異常 (胆嚢欠損、心肥 大、肝腫大、水頭症)・骨格異常 (胸骨分 節癒合) 増加

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験⁴⁵⁾

動物種	投与方法 投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性変化
ラット	経口投与 0、10、30、70	雌 (n=20/群) : 妊娠 6 日~授 乳 20 日まで	30 (母動物) 10 (出生児)	母毒性 70mg/kg/日 : 一般状態異常 (削瘦、四肢 の冷感、ラッセル音、鼻周囲の赤色物又 は泌尿生殖器の赤色物)、体重及び体重 増加量の減少並びに摂餌量の減少 出生児に対する毒性 70mg/kg/日 : 全胚吸収、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、並びに離乳直後の出生児死亡 30mg/kg/日以上 : 出生児数の減少及びそ れに伴う同腹子数の減少

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性⁴⁴⁾

光毒性試験

ボスチニブをLEラット（雌雄各 n=5/群）に0、10又は100mg/kg/日の用量で2日間経口投与した後、背部皮膚及び眼に紫外線照射したところ、光毒性は認められなかった。光毒性に関する無影響量は最高用量の100mg/kg/日と考えられ、この用量におけるラットの推定曝露量（C_{max}）は雄448ng/mL、雌1668ng/mLであり、これは日本人CML患者に500mgのボスチニブを投与したときのC_{max}（226ng/mL）のそれぞれ2.0倍及び7.4倍であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ボシュリフ錠 100mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ボスチニブ水和物 劇薬

2. 有効期間

有効期間：4年（最終年月を外箱等に記載）

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII-11. 適応上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：ボシュリフを服用される方へ（Pfizer PRO

<https://pfizerpro.jp/documents/info/blf03info.pdf>）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：イマチニブメシル酸塩、ダサチニブ水和物、ニロチニブ塩酸塩水和物

7. 国際誕生年月日

2012年9月4日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ボシユリフ錠100mg	2014年9月26日	22600AMX01314	2014年11月25日	2014年12月5日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果、用法及び用量の変更年月日：2020年6月29日

変更された効能又は効果

慢性骨髄性白血病

変更された用法及び用量

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。

（下線部が変更箇所）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2014年9月26日～2024年9月25日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ボシユリフ錠100mg	4291036F1028	4291036F1028	123747401	622374701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（B1871012 試験）（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.6.7）
[L20140908201]
- 2) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871006 試験）（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.6.18）
- 3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B1871008 試験）（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.6.16）
[L20140908171]
- 4) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（B1871053/AV001 試験）（承認年月日：2020.6.29、CTD2.7.6.1）
- 5) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（B1871013 試験）（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.6.8）
[L20140908200]
- 6) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007 試験）（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.6.17）
[L20140908169]
- 7) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（B1871048 試験）（承認年月日：2020.6.29、CTD2.7.6.3）
- 8) 社内資料：製剤の安定性 [L20140908191]
- 9) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（B1871021 試験）（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.6.5）
[L20140908205]
- 10) Nakaseko, C. et al. : Int J Hematol 2015, 101(2):154-164 (PMID:25540064) [L20150217003]
- 11) 社内資料：作用部位・作用機序（承認年月日：2014.9.26、CTD2.6.2.2） [L20140908206]
- 12) 社内資料：各種チロシンキナーゼに対する阻害作用（承認年月日：2014.9.26、CTD2.6.2.2.1.1、
2.6.2.2.1.2） [L20140908186]
- 13) 社内資料：Src チロシンキナーゼに対する阻害作用（承認年月日：2014.9.26、CTD2.6.2.2.1.1、
2.6.2.2.1.2） [L20140908187]
- 14) Remsing Rix, L.L. et al. : Leukemia 2009, 23(3):477-485 (PMID:19039322) [L20131203138]
- 15) 社内資料：抗腫瘍作用（承認年月日：2014.9.26、CTD2.6.2.2.1.2、2.6.2.2.1.3、
2.6.2.2.3.1） [L20140908188]
- 16) Redaelli, S. et al. : J Clin Oncol 2009, 27(3):469-471 (PMID:19075254) [L20140403017]
- 17) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.6.12）
[L20140908176]
- 18) 社内資料：最終製剤を用いた食事の影響試験（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.6.2.1）
[L20140908174]
- 19) 社内資料：日本人患者と外国人患者の PK データ（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.2.3.10、
2.7.2.3.11） [L20140908198]
- 20) 社内資料：海外第Ⅰ相 QTc 試験（B1871001 試験）（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.6.15）
[L20140908203]
- 21) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（B1871044） [L20150903011]
- 22) 社内資料：ラットにおける血液-脳関門通過性（承認年月日：2014.9.26、CTD2.6.4.4.1）
[L20140908180]
- 23) 社内資料：ラットにおける血液-胎盤関門通過性（承認年月日：2014.9.26、CTD2.6.4.4.3）
[L20140908181]
- 24) 社内資料：乳汁への移行性（承認年月日：2014.9.26、CTD2.6.4.6.2） [L20140908182]
- 25) 社内資料：その他の組織への移行性（承認年月日：2014.9.26、CTD2.6.4.4.1）
[L20140908208]

- 26) 社内資料：血漿タンパク結合試験（承認年月日：2014.9.26、CTD2.6.4.1.2.2）
[L20140908179]
- 27) 社内資料：慢性肝機能障害患者における試験（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.6.9）
[L20140908172]
- 28) 社内資料：慢性腎機能障害患者における試験（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.6.10）
[L20140908173]
- 29) 社内資料：*in vitro*代謝試験（承認年月日：2014.9.26、CTD2.6.2.2.2、2.6.4.1.3.2、
2.7.2.3.5.1）
[L20140908183]
- 30) 社内資料：*in vivo*代謝試験（承認年月日：2014.9.26、CTD2.6.2.2.2、2.6.4.1.3.1、
2.7.2.2.1）
[L20140908184]
- 31) 社内資料：¹⁴C]ボスチニブ単回投与試験（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.2.2.2.6、
2.7.6.6）
[L20140908185]
- 32) 社内資料：*in vitro*膜透過試験（承認年月日：2014.9.26、CTD2.6.4.3.1） [L20140908178]
- 33) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用（承認年月日：2020.6.29、CTD2.6.4.7）
- 34) 社内資料：ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩との薬物相互作用試験 (B1871043)
[L20150526228]
- 35) Pugh, R. N. et al. : Br J Surg 1973, 60(8):646-649 (PMID:4541913) [L20000131049]
- 36) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.6.11）
[L20140908175]
- 37) 社内資料：アプレピタントとの薬物相互作用試験 [L20150526227]
- 38) 社内資料：ランソプラゾールとの薬物相互作用試験（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.6.13）
[L20140908177]
- 39) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（B1871010試験）（承認年月日：2014.9.26、CTD2.7.6.21）
[L20140917013]
- 40) FDA Homepage : Drug-Induced Liver Injury : Premarketing Clinical Evaluation (Final
Guidance : 29 JUL 2009) :
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf>
: 2019年7月現在 [L20140908280]
- 41) 池田公史 他：薬剤性肝障害、ウイルス肝炎の再活性化：コンセンサス癌治療（1347-4618）
（8）：2009，202 [L20120110010]
- 42) 社内資料：過量投与時の安全性
- 43) 社内資料：一般薬理試験（承認年月日：2014.9.26、CTD2.6.2.4） [L20140908189]
- 44) 社内資料：毒性試験（承認年月日：2014.9.26、CTD2.6.6.2~2.6.6.6、2.6.6.7.2）
[L20140908190]
- 45) 社内資料：生殖発生毒性試験（承認年月日：2020.6.29、CTD2.6.6.6）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2020年3月現在、米国、英国、欧州連合（EU）諸国をはじめとする世界30カ国以上で発売されている。

本邦における「4. 効能又は効果」、「6. 用法及び用量」は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

慢性骨髄性白血病

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。

米国及び欧州（EU）の添付文書の概要

国名	米国	EU
会社名	Pfizer Inc.	Pfizer Ltd
販売名	BOSULIF tablets, for oral use	Bosulif 100mg film-coated tablets Bosulif 400mg film-coated tablets Bosulif 500mg film-coated tablets
承認年月日	2012年9月4日	2013年3月27日
剤形及び含量	フィルムコーティング錠/100mg、400mg、500mg	フィルムコーティング錠/100mg、400mg、500mg
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> Ph+慢性期慢性骨髄性白血病の成人患者の治療（Ph+ CP CML） 前治療に抵抗性又は不耐容の慢性期（CP）、移行期（AP）もしくは急性転化期（BP）のPh+慢性骨髄性白血病成人患者の治療（CP、AP or BP Ph+ CML） 	<ul style="list-style-type: none"> Ph+慢性期慢性骨髄性白血病の成人患者の治療（Ph+ CP CML） 1剤以上のチロシキナーゼ阻害剤（TKI）により治療を受けたことがあり、イマチニブ、ニロチニブ及びダサチニブが適切な治療選択肢であると考えられない慢性期（CP）、移行期（AP）及び急性転化期（BP）のPh+慢性骨髄性白血病の成人患者の治療（CP、AP or BP Ph+ CML）
用法及び用量	<p>推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> Ph+ CP CML： ボスチニブとして1日1回400mg経口投与 前治療に抵抗性あるいは不耐容のCP、AP or BP Ph+ CML： 1日1回500mg食後経口投与。 	<p>用量</p> <ul style="list-style-type: none"> Ph+ CP CML： 本剤の推奨用量は、ボスチニブとして1日1回400mgである。 前治療に抵抗性あるいは不耐容のCP、AP or BP Ph+ CML： 本剤の推奨用量は、ボスチニブとして1

	<p>効果が不十分な場合は 100mg ずつ、最大 1 日 1 回 600mg まで増量することができる。</p> <p>本剤の投与は、疾患進行が認められるか、患者が不耐容を示すまで継続する。服用を忘れてから 12 時間以上経過した場合、その日は服用せず、翌日に通常の処方用量を服用する。</p>	<p>日 1 回 500mg である。</p> <p>臨床試験では、どちらの用量においても、疾患進行が認められるか、患者が不耐容を示すまで、本剤の投与を継続した。</p> <p>用法</p> <p>本剤は 1 日 1 回食後に服用すること。服用を忘れた場合は、通常の服用時間から 12 時間以上経過した場合、その日は服用せず、翌日に通常の処方用量を服用する。</p>
--	--	---

2019 年 10 月

2019 年 2 月

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」及び「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、動物試験（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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年10月)	<p><u>8.1 Pregnancy</u></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings from animal studies and its mechanism of action, BOSULIF can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.</p> <p>There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies conducted in rats and rabbits, oral administration of bosutinib during organogenesis caused adverse developmental outcomes, including structural abnormalities, embryo-fetal mortality, and alterations to growth at maternal exposures (AUC) as low as 1.2 times the human exposure at the dose of 500 mg/day (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2–4% and 15–20%, respectively.</p>

	<p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>In a rat fertility and early embryonic development study, bosutinib was administered orally to female rats for approximately 3 to 6 weeks, depending on day of mating (2 weeks prior to cohabitation with untreated breeder males until gestation day [GD] 7). Increased embryonic resorptions occurred at greater than or equal to 10 mg/kg/day of bosutinib (1.6 and 1.2 times the human exposure at the recommended doses of 400 or 500 mg/day, respectively), and decreased implantations and reduced number of viable embryos at 30 mg/kg/day of bosutinib (3.4 and 2.5 times the human exposure at the recommended doses of 400 or 500 mg/day, respectively).</p> <p>In an embryo-fetal development study conducted in rabbits, bosutinib was administered orally to pregnant animals during the period of organogenesis at doses of 3, 10, and 30 mg/kg/day. At the maternally-toxic dose of 30 mg/kg/day of bosutinib, there were fetal anomalies (fused sternebrae, and 2 fetuses had various visceral observations), and an approximate 6% decrease in fetal body weight. The dose of 30 mg/kg/day resulted in exposures (AUC) approximately 5.1 and 3.8 times the human exposures at the recommended doses of 400 and 500 mg/day, respectively.</p> <p>Fetal exposure to bosutinib-derived radioactivity during pregnancy was demonstrated in a placental-transfer study in pregnant rats. In a rat pre- and postnatal development study, bosutinib was administered orally to pregnant animals during the period of organogenesis through lactation day 20 at doses of 10, 30, and 70 mg/kg/day.</p> <p>Reduced number of pups born occurred at greater than or equal to 30 mg/kg/day bosutinib (3.4 and 2.5 times the human exposure at the recommended doses of 400 or 500 mg/day, respectively), and increased incidence of total litter loss and decreased growth of offspring after birth occurred at 70 mg/kg/day bosutinib (6.9 and 5.1 times the human exposure at the recommended doses of 400 or 500 mg/day, respectively).</p> <p><u>8.2 Lactation</u></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>No data are available regarding the presence of bosutinib or its metabolites in human milk or its effects on a breastfed child or on milk production. However, bosutinib is present in the milk of lactating rats. Because of the potential for serious adverse reactions in a nursing child, breastfeeding is not recommended during treatment with BOSULIF and for at least 2 weeks after the last dose.</p>
--	--

	<p><u>Animal Data</u></p> <p>After a single radiolabeled bosutinib dose to lactating rats, radioactivity was present in the plasma of suckling offspring for 24 to 48 hours.</p> <p><u>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</u></p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Based on findings from animal studies, BOSULIF can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with BOSULIF.</p> <p><u>Contraception</u></p> <p>Females</p> <p>Based on findings from animal studies, BOSULIF can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females of reproductive potential to use effective contraception (methods that result in less than 1% pregnancy rates) during treatment with BOSULIF and for at least 2 weeks after the last dose.</p> <p><u>Infertility</u></p> <p>The risk of infertility in females or males of reproductive potential has not been studied in humans. Based on findings from animal studies, BOSULIF may cause reduced fertility in females and males of reproductive potential.</p>
--	--

(2) 小児に関する海外情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州（EU）の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年10月)	8.4 Pediatric Use The safety and efficacy of BOSULIF in patients less than 18 years of age have not been established.
EUの添付文書 (2019年12月)	Paediatric population The safety and efficacy of bosutinib in children less than 18 years of age have not been established. No data are available.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

