

ボシュリフ錠<sup>®</sup> 100mgBosulif<sup>®</sup> tablets

ボスチニブ水和物錠

貯 法：室温保存  
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX01314
薬価収載	2014年11月
販売開始	2014年12月
国際誕生	2012年9月

## 【警告】

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

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]




## 【組成・性状】

## 1. 組成

1 錠中：

販売名	ボシュリフ錠100 mg
成分	ボスチニブ水和物 103.40 mg (ボスチニブとして100 mg)
添加物	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、黄色三酸化鉄

## 2. 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100 mg				100 Pfizer	黄色のフィルムコーティング錠
	長径 約10.6 mm	短径 約5.5 mm	厚さ 約3.1 mm		

## 【効能・効果】

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

## 【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 未治療の慢性骨髄性白血病に対する本剤の有効性は確立していない。
2. 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。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、最新のガイドライン等を参考にし、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
4. 前治療薬に不耐容の患者に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。

## 【用法・用量】

通常、成人にはボスチニブとして1日1回500 mgを食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回600 mgまで増量できる。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の血中濃度が上昇するため、肝機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。〔薬物動態〕の項参照]
3. 本剤の血中濃度が上昇するため、中等度以上の腎機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。〔薬物動態〕の項参照]
4. 本剤の増量は、重篤な（グレード<sup>注</sup>）3以上）副作用がなく、下記のいずれかに該当する場合に限る。
  - (1) 本剤を8週間投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合
  - (2) 本剤を12週間投与しても、十分な細胞遺伝学的効果がみられない場合
5. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。
  - (1) 血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準

副作用	処置
好中球数が1,000/mm <sup>3</sup> 未満又は血小板数が50,000/mm <sup>3</sup> 未満	好中球数が1,000/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数が50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。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100 mg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100 mg減量した上で再開する*。

\* 1日1回300 mgより低い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。

## (2) 非血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準

副作用	処置
肝トランスアミナーゼが施設正常値上限5倍超	施設正常値上限の25倍以下に回復するまで休薬する。回復後は400 mg 1日1回で投与を再開する。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倍以上及びALPが施設正常値上限2倍未満	投与を中止する。
グレード <sup>注</sup> ）3又は4の下痢	グレード <sup>注</sup> ）1以下に回復するまで休薬する。回復後は、400 mg 1日1回で投与を再開する。
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、400 mg 1日1回で投与を再開する。必要に応じて500 mg 1日1回へ増量する。

注：グレードはNCI-CTCAE ver3.0による。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕
- (2) 中等度又は重度の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕

- (3)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。〕
- (4)QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT間隔延長が起こるおそれがある。〕
- (5)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〔同様の副作用が起こるおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)〕
- (6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1)AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う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。
- (2)白血球減少、好中球減少、顆粒球減少、血小板減少、貧血等の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。
- (3)体液貯留(心嚢液貯留、胸水、肺水腫、末梢性浮腫等)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し、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。
- (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。
- (5)慢性骨髄性白血病患者において、他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者に本剤を投与する際には、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ため、前治療の副作用の内容を確認してから投与すること。
- (6)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。

## 3. 相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。*in vitro*試験において、本剤はP-糖タンパクの基質及び阻害剤であり、乳癌耐性タンパクの基質であることが示されている。〔薬物動態〕の項参照〕

### 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール等) マクロライド系抗生物質(クラリスロマイシン、エリスロマイシン等) HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル等) カルシウム拮抗薬(ジルチアゼム、ベラパミル等) 抗がん剤(イマチニブ等) アプレピタント、トフィソバム、シプロフロキサシン等 グレープフルーツ含有食品	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ため、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A誘導剤 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、ボセンタン、エファビレンツ、モダフィニル、エトラピリン等 セイヨウオトギリソウ含有食品	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ため、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
胃内pHに影響を及ぼす薬剤 プロトンポンプ阻害剤(ランソプラゾール等)	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ため、プロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤等が胃内pHを上げるため、本剤の吸収が低下し、血中濃度が低下する可能性がある。

## 4. 副作用

国内第I/II相試験において、安全性評価対象例63例中、63例(100%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。その主な副作用は下痢59例(93.7%)、発疹30例(47.6%)、ALT(GPT)上昇24例(38.1%)等であった。(承認時)

海外第I/II相試験において、安全性評価対象例570例中、560例(98.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。その主な副作用は下痢453例(79.5%)、悪心237例(41.6%)、嘔吐196例(34.4%)等であった。(承認時)

### (1) 重大な副作用

- 1) **肝炎(頻度不明<sup>(注1)</sup>)、肝機能障害(60.3%)**: 肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害等があらわれることがあるので、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。
- 2) **重度の下痢(12.7%<sup>(注2)</sup>)**: 重度の下痢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、休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 3) **骨髄抑制(57.1%)**: 血小板減少(33.3%)、貧血(31.7%)、白血球減少(27.0%)、好中球減少(27.0%)、顆粒球減少(頻度不明<sup>(注1)</sup>)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 4) **体液貯留(9.5%)**: 心嚢液貯留(3.2%)、胸水(7.9%)、肺水腫(頻度不明<sup>(注1)</sup>)、末梢性浮腫(頻度不明<sup>(注1)</sup>)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 5) **ショック、アナフィラキシー(頻度不明<sup>(注1)</sup>)**: 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し、適切な処置を行うこと。
- 6) **心障害(6.3%)**: QT間隔延長(1.6%)、不整脈(頻度不明<sup>(注1)</sup>)、心筋梗塞(頻度不明<sup>(注1)</sup>)、心房細動(頻度不明<sup>(注1)</sup>)等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。
- 7) **感染症(36.5%)**: 鼻咽頭炎(23.8%)、胃腸炎(4.8%)、肺炎(頻度不明<sup>(注1)</sup>)、尿路感染(1.6%)、敗血症(頻度不明<sup>(注1)</sup>)等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施する等、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。
- 8) **出血(15.9%)**: 脳出血(頻度不明<sup>(注1)</sup>)、胃腸出血(頻度不明<sup>(注1)</sup>)、腔出血(頻度不明<sup>(注1)</sup>)、眼出血(頻度不明<sup>(注1)</sup>)、口腔内出血(頻度不明<sup>(注1)</sup>)等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。
- 9) **肺炎(3.2%)**: 肺炎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、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 10) **間質性肺疾患(頻度不明<sup>(注1)</sup>)**: 間質性肺疾患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、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 11) **腎不全(頻度不明<sup>(注1)</sup>)**: 腎不全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、休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 12) **肺高血圧症(頻度不明<sup>(注1)</sup>)**: 肺高血圧症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。

13)腫瘍崩壊症候群(頻度不明<sup>(注1)</sup>):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。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。

注1:海外で報告された副作用のため頻度不明。

注2:グレード3以上の副作用

(2)その他の副作用

	10%以上	5%~10%未満	5%未満	頻度不明 <sup>(注)</sup>
皮膚	発疹(49.2%)	そう痒症、脂漏性皮膚炎、ざ瘡	湿疹、皮脂欠乏性湿疹、白斑、光線過敏性反応、脱毛症、薬疹、皮膚乾燥、紅斑、過角化、色素沈着障害、全身紅斑、手足症候群、爪破損、丘疹、皮膚色素過剰、皮膚色素減少、蕁麻疹	多形紅斑、剥脱性発疹
精神神経系		頭痛	傾眠、不安、浮動性めまい、味覚異常、不眠症、肋間神経痛、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、可逆性後白質脳症症候群	
循環器			高血圧、浮腫、末梢冷感	
感染症		気管支炎	毛包炎、膀胱炎、感染、帯状疱疹、癩風、百日咳、呼吸器感染	
感覚器			結膜炎、眼乾燥、結膜充血、難聴、メニエール病、視神経乳頭浮腫、網膜色素沈着、回転性めまい	耳鳴
呼吸器			咳嗽、発声障害、鼻閉、口腔咽頭痛、鼻漏	呼吸困難、呼吸不全
心血管系			心拡大、僧帽弁閉鎖不全症、心室期外収縮	心膜炎
血液	リンパ球減少(31.7%)	好酸球増加症	フィブリノゲン増加、INR減少、INR増加、プロトロンビン時間延長、プロトロンビン時間短縮、白血球増加	発熱性好中球減少症
消化器	下痢(93.7%)、悪心(36.5%)、嘔吐(36.5%)、腹痛、口内炎、胃炎	便秘、消化不良、菌肉炎	腹部膨満、肛門周囲痛、口内乾燥、食道炎、菌肉炎、腹部不快感、裂肛、口唇炎、消化管びらん、舌炎、口腔内白斑症、便潜血、菌痛	鼓腸
代謝	食欲減退(22.2%)、低リン酸血症	アルブミン減少、カルシウム減少	カリウム減少、ナトリウム減少、高脂血症、総蛋白減少、アルブミン増加、カルシウム増加、クロール減少、コリンエステラーゼ減少、脱水、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌	高カリウム血症
膵臓	リパーゼ増加(20.6%)	アミラーゼ増加	アミラーゼ減少	
腎臓	クレアチニン増加	腎機能障害	BUN増加、尿中糖陽性、尿中蛋白陽性、尿比重異常、尿酸増加	
筋骨格系		クレアチンホスホキナーゼ増加	クレアチンホスホキナーゼ減少、背部痛、筋肉痛、関節痛、筋力低下、変形性関節症、骨壊死	骨痛
その他	疲労、発熱、体重減少	LDH増加、胸痛、血尿	インフルエンザ、感覚消失、膀胱痛、悪寒、薬物過敏症、耳新生物、寝汗、胸膜炎、関節リウマチ、結膜出血、鼻出血、咯血、皮下出血	無力症、疼痛

頻度は、国内第I/II相臨床試験に基づく。

注:海外で報告された副作用のため頻度不明。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては適切な避妊を行うよう指導すること。[妊婦における使用経験はない。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)授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[授乳における使用経験はない。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。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8.過量投与

臨床試験において、800~1000 mg/日が投与された患者で、悪心、下痢、嘔吐、疲労、頭痛等が認められた。

9.適用上の注意

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

【薬物動態】

1.血漿中濃度

(1)単回及び反復投与<sup>(1)</sup>

日本人慢性期慢性骨髄性白血病患者17例に本剤400 mg、500 mg、又は600 mgを食後単回及び反復経口投与したとき<sup>(注)</sup>、本剤は緩やかに吸収されT<sub>max</sub>4時間でC<sub>max</sub>に達した。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>は500 mg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

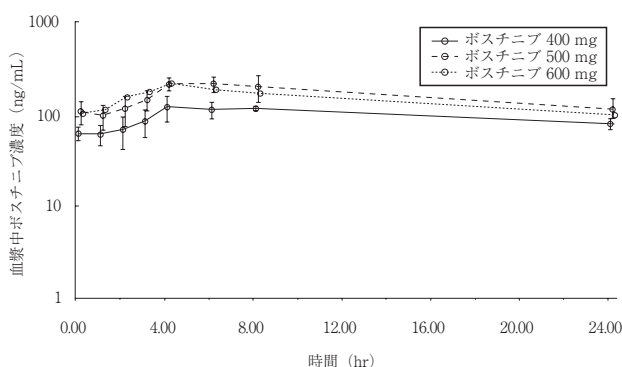
投与量 (mg)	投与日	N	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>b</sup> (h)	AUC <sub>0-24</sub> <sup>a</sup> (ng·h/mL)	R <sup>c</sup>
400	1日目	7	131 (23)	4.0	1503 (21)	
	15日目	5	129 (19)	4.0	2235 (10)	1.7
500	1日目	7	128 (18)	4.0	1617 (16)	
	15日目	4	226 (22)	4.0	3690 (26)	2.2
600	1日目	3	155 (29)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

NC=Not calculated.

a:算術平均値(変動係数%)

b:中央値

c:AUCから算出した累積係数



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

(2)食事の影響(外国人データ)<sup>(2)</sup>

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



## 2. 分布<sup>1,3)</sup>

日本人慢性期慢性骨髄性白血病患者7例に本剤500 mgを食後単回経口投与したときの見かけの分布容積は平均約4570 Lであった。

本剤のヒト血漿中タンパク結合率は*in vitro*で94%、及び健康成人の*ex vivo*で96%であり、濃度に依存しなかった。

## 3. 代謝 (外国人データ)<sup>4,5)</sup>

*in vitro*及び*in vivo*試験より、本剤は主に肝で代謝を受ける。本剤400又は500 mgを単回又は反復投与後<sup>2)</sup>のヒト血漿中の主要代謝物は酸化脱グルコル体 (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。糞中には主にM5及び未変化体が存在した。ヒト肝ミクロソームによる*in vitro*試験より、本剤の代謝に関与する主な薬物代謝酵素はCYP3A4であった。

## 4. 排泄 (外国人データ)<sup>6)</sup>

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

## 5. 薬物相互作用

### (1)ケトコナゾール (外国人データ)<sup>7)</sup>

健康成人24例に本剤100 mgをクロスオーバー法により、単独又はケトコナゾール400 mg 5日間反復投与との併用で単回空腹時投与した<sup>2)</sup>。本剤とケトコナゾールを併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ5.2倍及び8.6倍増加した。

### (2)リファンピシン (外国人データ)<sup>8)</sup>

健康成人24例に本剤500 mgをクロスオーバー法により、単独又はリファンピシン600 mg 6日間反復投与との併用で単回食後投与した<sup>2)</sup>。本剤とリファンピシンを併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ86%及び94%減少した。

### (3)ランソプラゾール (外国人データ)<sup>9)</sup>

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

### (4)*in vitro*試験<sup>10)</sup>

本剤は*in vitro*試験において、P-糖タンパクの基質及び阻害剤であり、乳糖耐性タンパクの基質であることが示された。

## 6. 特殊集団における薬物動態

### (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)<sup>11)</sup>

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200 mgを食後単回経口投与した<sup>2)</sup>。本剤のC<sub>max</sub>はChild-Pugh分類A、B、及びCの被験者でそれぞれ、142%、99%、及び52%上昇し、AUCは125%、100%及び91%上昇した。また、肝機能障害を有する被験者ではt<sub>1/2</sub>が健康被験者よりも延長した。

### (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)<sup>12)</sup>

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

注: 本剤の承認用法・用量は1日1回500 mgの食後経口投与である。[「用法・用量」の項参照]

## 【臨床成績】

### 1. 国内第 I / II 相試験

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

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

IM = イマチニブ、DA = ダサチニブ、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%)

### 2. 海外第 I / II 相試験

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

対象			評価項目	寛解例数/ 評価例数
病期	前治療	前治療の反応性		
慢性期	IM	抵抗性	24週時点のMCyR	35.5% (66/186)
		不耐容	24週時点のMCyR	30.0% (24/80)
	IM及びDA	抵抗性	24週までの累積MCyR	25.7% (9/35)
		不耐容	24週までの累積MCyR	25.6% (11/43)
	IM及びNI	抵抗性	24週までの累積MCyR	26.9% (7/26)
	IM及びNI	不耐容	24週までの累積MCyR	50.0% (2/4)
移行期	IM	抵抗性又は不耐容	48週までの累積OHR	64.1% (25/39)
	IM及び (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。

\*臨床試験では、病勢進行中のB型及びC型肝炎の患者は除外された。

## 【薬効薬理】

### 1. 抗腫瘍効果

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

### 2. 作用機序

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

## 【有効成分に関する理化学的知見】

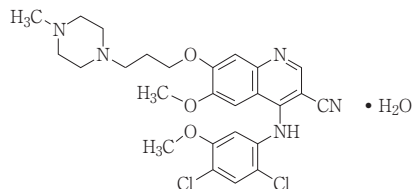
一般名: ボスチニブ水和物 (Bosutinib Hydrate)

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

分子式: C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O

分子量: 548.46

構造式：



性状：本品は白色～黄褐色の粉末である。

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

分配係数（logD）：3.1（pH7.4、1-オクタノール/水）

## 【包装】

ボシユリフ錠100 mg：50錠（PTP）

## 【主要文献】

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B1871007試験)
- 2) 社内資料：最終製剤を用いた食事の影響試験

[L20140908169]

[L20140908174]

- 3) 社内資料：血漿タンパク結合試験 [L20140908179]
- 4) 社内資料：*in vitro*代謝試験 [L20140908183]
- 5) 社内資料：*in vivo*代謝試験 [L20140908184]
- 6) 社内資料：[<sup>14</sup>C]ボスチニブ単回投与試験 [L20140908185]
- 7) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 [L20140908175]
- 8) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験 [L20140908176]
- 9) 社内資料：ランソプラゾールとの薬物相互作用試験 [L20140908177]
- 10) 社内資料：*in vitro*膜透過試験 [L20140908178]
- 11) 社内資料：慢性肝機能障害患者における試験 [L20140908172]
- 12) 社内資料：慢性腎機能障害患者における試験 [L20140908173]

## 【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、平成27年11月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。



【製造販売（輸入）】  
ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7