

(新聞発表用)

1	販 売 名	タシグナカプセル 200 mg
2	一 般 名	ニロチニブ塩酸塩水和物
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 220.60 mg (ニロチニブとして 200 mg) を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはニロチニブとして1回 400 mg を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病
7	備 考	本剤は、チロシンキナーゼ阻害剤である。 添付文書(案)は別紙として添付

添付文書(案)

貯法：

室温保存（【取り扱い上の注意】の項参照）

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

抗悪性腫瘍剤
(チロシンキナーゼインヒビター)

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

タシグナ[®] カプセル200mg
Tasigna[®] Capsules 200mg
ニロチニブ塩酸塩水和物カプセル

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2007年7月



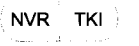

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤投与後にQT間隔延長が認められており、心タンポナーデによる死亡も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

【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（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

成分・含量	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物220.60mg（ニロチニブとして200mg）を含有する。	
添加物	乳糖、クロスポリドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	
性状	外観	淡黄色の不透明の硬カプセル
	内容物	白色・帯黄白色の粉末
外形	 	
識別コード	NVR TKI	
大きさ(約)	長径：21.8mm 短径：7.6mm 質量：0.50g	

【効能又は効果】

イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の投与は、イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない患者を対象とすること。
- (2) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。（「1. 慎重投与」の項参照）

【用法及び用量】

通常、成人にはニロチニブとして1回400mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈用法及び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) 食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照）

(3) 副作用により、本剤を休業、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

1) 血液系の副作用と投与量調節の基準

本剤の投与中に白血病に関連しない好中球減少、血小板減少が認められた場合は、下表を参考に投与量を調節すること。

	休業・減量基準	投与量調節
400mg 1日2回投与中の慢性期慢性骨髄性白血病(CML)	好中球数<1,000/mm ³ 又は 血小板数<50,000/mm ³	1. 好中球数1,000/mm ³ 以上又は血小板数50,000/mm ³ 以上に回復するまで休業する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400mg 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg 1日1回に減量する。
400mg 1日2回投与中の移行期CML	好中球数<500/mm ³ 又は 血小板数<10,000/mm ³	1. 好中球数1,000/mm ³ 以上又は血小板数20,000/mm ³ 以上に回復するまで休業する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400mg 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg 1日1回に減量する。

2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準

本剤の投与中に肝機能検査値（ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)）、腎機能検査値（リパーゼ）の上昇、QT間隔延長及びその他の非血液系の副作用が認められた場合は、下表を参考に投与量を調節すること。

	休業・減量基準	投与量調節
肝機能検査値(ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT))	ビリルビン値>施設正常値上限の3倍 又は AST値、ALT値>施設正常値上限の5倍	1. ビルルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休業する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。
腎機能検査値(リパーゼ)	リパーゼ値>施設正常値上限の2倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休業する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。
QT間隔延長	480msec以上の延長	1. 本剤を休業する。 2. 2週間以内に、450msec未満かつベースライン値からの延長が20msec以内に回復した場合は、同一用量にて再開する。 2週間の休業以降も、450msec以上480msec未満の場合は、400mg 1日1回に減量して再開する。 3. 400mg 1日1回に減量して再開した後に、再度、480msec以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。

グレード3以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休業すること。投与を再開する場合には、400mg 1日1回に減量するなど注意すること（グレードはNCI-CTCに準じる）。

【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) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が悪化するおそれがある。〕
- (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。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。また、肝機能障害により本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。〕（【薬物動態】の項参照）
- (4) 肺炎又はその既往歴のある患者〔肺炎が悪化又は再発するおそれがある。〕
- (5) イマチニブに忍容性のない患者〔同様の副作用が起こるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (6) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。本剤投与によって、血小板減少、好中球減少、貧血があらわれることがあるので、血液検査を投与開始前と投与後の2ヵ月間は2週毎、その後は1ヵ月毎に行い、また必要に応じて追加すること。これらの血球減少は疾患の病期にも依存し、慢性期に比べ移行期慢性骨髓性白血病の患者での頻度が高い。血小板減少、好中球減少、貧血があらわれた場合には休薬、減量又は中止すること。必要に応じてG-CSF製剤の投与、輸血を考慮すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- (2) QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、心電図検査を行うこと。また、本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、必要に応じて休薬、減量又は中止し、適切な処置を行うこと。なお、電解質異常のある患者（低カリウム血症又は低マグネシウム血症等）に本剤を投与する場合には、投与開始前に必ず電解質の補正を行い、定期的に血液検査を実施すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照）
- (3) 外国において、本剤投与後の突然死が、心疾患又はその既往歴、心リスク因子のある患者で報告されている。QT間隔延長が寄与因子の可能性はある。
- (4) 体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、心タンポナーデ、うっ血性心不全）があらわれることがあるので、体重を定期的に測定するなど観察を十分に行い、本剤投与中に急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 血中のビリルビン、肝トランスアミナーゼ、リパーゼ増加があらわれることがあるので、肝機能や酵素に関する血液検査を定期的に行い、異常が認められた場合には休薬、減量又は中止すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- (6) イマチニブに忍容性のない患者へ本剤を投与する場合には、イマチニブの投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が発現するおそれがあるため、前治療の副作用の内容を確認し、患者の状態を十分に観察すること。（「1. 慎重投与」の項参照）
- (7) めまい、霧視・視力低下等の視力障害等があらわれることがあるので、このような場合には、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

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

(1) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤等 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等） リトナビル クラリスロマイシン テリスロマイシン グレープフルーツジュース等	本剤の血中濃度が上昇することがあるため、CYP3A4阻害作用がない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、観察を十分に行いQT間隔延長等に注意すること。 また、本剤とアゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール：国内未発売の経口剤）との併用により、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ1.8倍及び3倍に上昇したとの報告がある。	これらの薬剤等はCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4を誘導する薬剤等 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール デキサメタゾン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下することがあるため、CYP3A4誘導作用が弱い薬剤への代替を考慮すること。 本剤とリファンピシンの併用により、本剤のCmax及びAUCがそれぞれ1/3及び1/5に低下したとの報告がある。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP3A4により代謝される薬剤 ミダゾラム ワルファリン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とミダゾラムの併用により、ミダゾラムのCmax及びAUCはそれぞれ1.2倍及び1.3倍に上昇したとの報告がある。	本剤がこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4、P糖蛋白の基質及び阻害する薬剤 イマチニブ等	本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とイマチニブの併用により、イマチニブのAUCは18～39%、本剤のAUCは18～40%上昇したとの報告がある。	これらの薬剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性、及び本剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害してこれらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
抗不整脈剤 アミオダロン ジソピラミド プロカインアミド キニジン ソタロール等 QT間隔延長を起こすおそれのある他の薬剤 クラリスロマイシン ハロペリドール モキシフロキサシン ペブリジル ビモジド等	QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	共にQT間隔延長の副作用を有するため。
胃内のpHを上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤等	本剤の吸収が低下するおそれがある。	本剤の溶解度はpHの上昇により低下するため。

4. 副作用

国内臨床試験における副作用は、白血病患者34例中33例（97.1%）にみられた。主な副作用は発疹17例（50.0%）、好中球減少症12例（35.3%）、頭痛、悪心各11例（32.4%）、血小板減少症、嘔吐各10例（29.4%）、白血球減少症、高ビリルビン血症各9例（26.5%）、貧血、発熱各8例（23.5%）、高血糖6例（17.6%）等であった。検査値異常の主な副作用は、血中ビリルビン増加9例（26.5%）、リパーゼ増加8例（23.5%）、ALT（GPT）増加、血中リン減少各6例（17.6%）等であった。（承認時までの集計）

(1) 重大な副作用

- 1) **骨髄抑制**：汎血球減少[※]（5%未満）、好中球減少（40%未満）、白血球減少（30%未満）、血小板減少（30%未満）、貧血（25%未満）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 2) **心筋梗塞、狭心症**（各5%未満）、**心不全**[※]（1%未満）：心筋梗塞、狭心症、心不全があらわれることがあるので、症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」の項参照）
- 3) **QT間隔延長**（15%未満）：QT間隔延長があらわれることがあるので、心電図検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「用法及び用量に関する使用上の注意」、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」の項参照）
- 4) **心膜炎**[※]（1%未満）：心膜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など、適切な処置を行うこと。
- 5) **出血（頭蓋内出血[※]、消化管出血[※]、後腹膜出血[※]）**：各1%未満）：頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血があらわれることがあり、また出血性ショックに至ることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 6) **感染症**：肺炎（10%未満）、敗血症（5%未満）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など観察を十分に行い、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。
- 7) **肝炎**[※]（1%未満）、**肝機能障害**（25%未満）、**黄疸**[※]（1%未満）：肝炎、肝機能障害、黄疸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。（「用法及び用量に関する使用上の注意」、「1. 慎重投与」の項参照）
- 8) **睪炎**（5%未満）：睪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など、適切な処置を行うこと。（「用法及び用量に関する使用上の注意」、「1. 慎重投与」の項参照）
- 9) **体液貯留（胸水[※]、肺水腫[※]）**：各1%未満、**心嚢液貯留**：5%未満、**うっ血性心不全[※]**：1%未満、**心タンポナーデ**：5%未満）：胸水、肺水腫、心嚢液貯留、うっ血性心不全、心タンポナーデ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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 10) **間質性肺疾患**[※]（1%未満）：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など、適切な処置を行うこと。
- 11) **脳浮腫**[※]（1%未満）：脳浮腫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。
- 12) **消化管穿孔**[※]（1%未満）：消化管穿孔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。

(2) その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
皮膚	発疹、湿疹、紅斑、そう痒症	脱毛症、皮膚乾燥、尋麻疹 [※] 、多汗症 [※] 、寝汗 [※]	剥脱性発疹 [※] 、斑状出血 [※] 、点状出血 [※] 、結節性紅斑 [※] 、皮膚潰瘍 [※] 、光線過敏 [※] 、顔面腫脹 [※]
精神障害	不眠症	—	うつ病 [※] 、不安 [※] 、失見当識 [※] 、錯乱状態 [※]
神経系障害	頭痛、感覚鈍麻、意識消失	浮動性めまい、木柄性ニューロパシー、錯覚 [※]	片頭痛 [※] 、振戦 [※] 、知覚過敏 [※] 、視神経炎 [※]
眼	結膜炎	眼窩周囲浮腫	眼出血 [※] 、視力低下 [※] 、複視 [※] 、霧視 [※] 、羞明 [※] 、眼乾燥 [※] 、視神経乳頭浮腫 [※] 、眼部腫脹 [※] 、眼瞼炎 [※] 、眼痛 [※] 、眼刺激 [※]
耳・迷路障害	—	回転性めまい [※]	聴覚障害 [※] 、耳痛 [※]
筋・骨格系	関節痛、筋痙縮	筋骨格痛	筋力低下 [※] 、関節炎 [※] 、関節腫脹 [※]
消化器	悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛、腹部不快	消化不良 [※] 、鼓腸 [※] 、メレナ、腹部膨満、口腔内潰瘍形成、口内炎	胃潰瘍 [※] 、潰瘍性食道炎 [※] 、胃食道逆流 [※] 、胃腸炎 [※] 、重イレウス [※] 、吐血 [※] 、口内乾燥 [※]
肝臓	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ビリルビン増加、ALP 増加、γ-GTP 増加	肝腫大	—
呼吸器	咳嗽、発声障害	鼻出血、呼吸困難、咽喉痛、胸膜炎	胸膜痛 [※] 、咽喉刺激感 [※] 、肺高血圧症 [※]
心臓障害	動悸、期外収縮	心房細動、徐脈、心拡大	心粗動 [※] 、心雑音 [※]
血液	—	発熱性好中球減少症 [※]	血小板血症 [※] 、白血球増加症 [※]
血管障害	低血圧	高血圧 [※] 、潮紅、血腫	高血圧性クラーゼ [※] 、血栓症 [※]
腎臓	BUN増加	頻尿、血中クレアチニン増加	排尿困難 [※] 、尿意切迫 [※] 、血尿 [※] 、尿失禁 [※] 、腎不全 [※]
生殖器	—	乳房痛	女性化乳房 [※] 、勃起不全 [※]
感染症	咽頭炎	気管支炎、単純ヘルペス	尿路感染症 [※] 、カンジダ症 [※]
内分泌障害	—	—	甲状腺機能亢進症 [※] 、甲状腺機能低下症 [※] 、甲状腺炎 [※]
代謝障害	食欲不振、高血糖	—	脱水 [※] 、食欲亢進 [※] 、糖尿病 [※] 、ブドウ糖減少 [※]
全身障害	発熱、末梢性浮腫、顔面浮腫、けん怠感、無力症 [※] 、胸痛	疲労、重力性浮腫	インフルエンザ様疾患 [※] 、悪寒 [※]
臨床検査	リパーゼ増加、低カリウム血症、低カルシウム血症、低リン酸血症、高カリウム血症	血中アミラーゼ増加、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、CK (CPK) 増加、体重減少、体重増加	高カルシウム血症 [※] 、高リン酸血症 [※] 、LDH増加 [※] 、血中非結合ビリルビン増加 [※] 、トロポニン増加 [※]

国内第Ⅱ相試験及び外国第Ⅱ相試験で認められた副作用を、国内臨床試験の発現頻度に基づき記載した。ただし、外国第Ⅱ相試験のみで発現した副作用は、外国第Ⅱ相試験での発現頻度に基づいた。

注：外国臨床試験のみで発現した副作用。

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ため、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。〔動物実験(ラット、ウサギ)において、母動物に毒性を示す用量で胚・胎児毒性(吸収胚数の増加、胎児体重の減少、外表及び骨格の変異)が認められたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行したとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

過量投与例に関する報告はない。過量投与の場合には、症状に応じた対症療法を行うこと。

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、更には穿孔を起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. 血清中濃度推移

日本人白血病患者(42例)にニロチニブ200mgを1日1回、400mgを1日1回又は400mgを1日2回(1日用量として800mg)反復経口投与したとき、投与開始6日目には定常状態に到達し、AUCは投与初日のそれぞれ2.1倍、2.0倍及び2.6倍となった。400mgを1日1回投与したときのCmax及びAUCは、200mgを1日1回投与したときの2倍であった。また、400mgを1日2回投与したときの定常状態における1日あたりのAUC(AUC₀₋₁₂を2倍したもの)は、400mgを1日1回投与したときの1.8倍であり、概ね1日用量に比例して増加した。^{1,2}

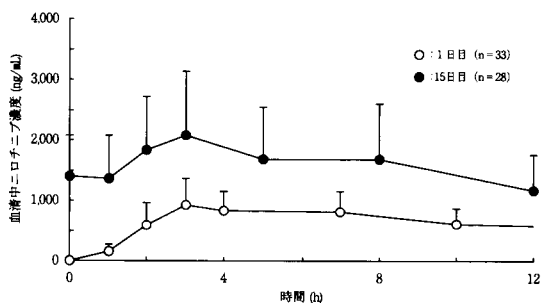
日本人患者にニロチニブを1日1回又は1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

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

Tmaxは中央値(最小値~最大値)を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。

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

b) N=26



日本人患者にニロチニブ400mgを1日2回反復経口投与したときの血清中ニロチニブ濃度推移(平均値±標準偏差)

2. 吸収

ニロチニブの絶対バイオアベイラビリティに関するデータは得られていないが、健康成人に¹⁴C-標識ニロチニブを経口投与したとき、放射能の68.5%が未変化体として糞中に回収されたことから、ニロチニブが消化管では代謝されず、また吸収されたニロチニブは未変化体として消化管に排泄されないと仮定したとき、ヒトにニロチニブを経口投与したときの吸収率は約30%と推定された。³ (外国人のデータ)

ニロチニブを通常食摂取30分後及び2時間後に投与したとき、Cmaxは空腹時に比べてそれぞれ1.55倍及び1.33倍に増加し、AUCは1.32倍及び1.19倍に増加した。また、高脂肪食摂取30分後に投与したとき、Cmax及びAUCは空腹時に比べてそれぞれ2.12倍及び1.82倍に増加した。⁴ (外国人のデータ)

3. 分布

ニロチニブの血漿中蛋白結合率は約98%と高く、また濃度に依存しなかった(*in vitro*)。ニロチニブは血清アルブミン及びα₂-酸性糖蛋白質に結合し、主結合蛋白はα₂-酸性糖蛋白質であると考えられた(*in vitro*)。ヒト血液中的のニロチニブの血液-血漿中濃度比は0.68であった(*in vitro*)。^{5,6}

4. 代謝

健康成人に¹⁴C-標識ニロチニブ400mgを単回経口投与したとき、血清中のニロチニブ由来放射能の87.5%は未変化体であった。主な代謝経路はメチルイミダゾール環のメチル基の水酸化及び水酸基のカルボン酸への更なる酸化であった。³ (外国人のデータ)
*In vitro*試験の結果から、ニロチニブの主代謝酵素はCYP3A4であり、CYP2C8も一部寄与すると考えられた。⁷

5. 排泄

健康成人に¹⁴C-標識ニロチニブを経口投与したとき、投与168時間後までに投与放射能の90%以上が糞中に排泄され、尿中にはニロチニブ及びその代謝物由来の放射能は検出されなかった。したがって、ニロチニブの主排泄経路は糞中であると考えられた。糞中放射能は主に未変化体由来のものであった(投与量の68.5%)。³ (外国人のデータ)

6. 肝機能障害患者における薬物動態

ニロチニブの血清中濃度は肝機能障害によりわずかに上昇し、軽度(Child-Pugh分類A)、中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害を有する被験者にニロチニブを単回経口投与したときのAUCはそれぞれ健康被験者の1.35倍、1.35倍、1.19倍であった。また、単回投与時の血清中濃度推移データを用いて反復投与時の定常状態におけるニロチニブの濃度推移をシミュレーションした結果、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者における定常状態でのニロチニブのCmaxは、健康被験者に比べてそれぞれ1.29倍、1.18倍、1.22倍になると推定された。肝機能障害によるニロチニブの薬物動態への影響は小さいことから、肝機能障害を有する患者における用量調節の必要はないと考えられる。⁸

(外国人のデータ)

【臨床成績】

1. 慢性期慢性骨髄性白血病

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

(1) 細胞遺伝学的効果

国内第Ⅱ相試験では、慢性期慢性骨髄性白血病患者16例中15例(93.8%)で細胞遺伝学的効果(Major CyR)が得られ、うち11例で完全寛解(Complete CyR)が得られた。²

外国第Ⅱ相試験では、慢性期慢性骨髄性白血病患者132例中57例(43.2%)で細胞遺伝学的効果(Major CyR)が得られ、うち36例で完全寛解(Complete CyR)が得られた。⁹

慢性期慢性骨髄性白血病患者に対する細胞遺伝学的効果

	国内第Ⅱ相試験 N=16	外国第Ⅱ相試験 N=132
Major CyR(Complete CyR+Partial CyR)	93.8%(15/16)	43.2%(57/132)
95%信頼区間	69.8~99.8	34.6~52.1
Complete CyR	68.8%(11/16)	27.3%(36/132)
Partial CyR	25.0%(4/16)	15.9%(21/132)

初回400mg 1日2回経口投与

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):国内410.0日(176~615日)、外国355.0日(3~502日)

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

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

(2) 血液学的効果

国内第Ⅱ相試験では、慢性期慢性骨髄性白血病患者16例中、評価対象の6例全員に血液学的完全寛解(CHR)が得られた。

外国第Ⅱ相試験では、慢性期慢性骨髄性白血病患者132例中、評価対象は86例であった。86例中62例(72.1%)で血液学的完全寛解(CHR)が得られた。

慢性期慢性骨髄性白血病患者に対する血液学的効果

	国内第Ⅱ相試験(N=16) 評価対象(N=6)	外国第Ⅱ相試験(N=132) 評価対象(N=86)
血液学的完全寛解(CHR)	100.0%(6/6)	72.1%(62/86)
95%信頼区間	54.1~100.0	61.4~81.2

初回400mg 1日2回経口投与

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):国内410.0日(176~615日)、外国355.0日(3~502日)

CHR(Complete hematologic response):

白血球 $<10 \times 10^9/L$ 、血小板 $<450 \times 10^9/L$ 、血中の骨髓球+後骨髓球 $<5\%$ 、血中の芽球0及び前骨髓球0、好塩基球 $<5\%$ 、髄外所見なし

2. 移行期慢性骨髄性白血病

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

(1) 細胞遺伝学的効果

国内第Ⅱ相試験では、移行期慢性骨髄性白血病患者7例中1例(14.3%)で細胞遺伝学的効果(Major CyR)が得られた。この1例は完全寛解(Complete CyR)であった。

外国第Ⅱ相試験では、移行期慢性骨髄性白血病患者64例中20例(31.3%)で細胞遺伝学的効果(Major CyR)が得られた。うち、13例(20.3%)で完全寛解(Complete CyR)が得られた。

移行期慢性骨髄性白血病患者に対する細胞遺伝学的効果

	国内第Ⅱ相試験 N=7	外国第Ⅱ相試験 N=64
Major CyR(Complete CyR+Partial CyR)	14.3%(1/7)	31.3%(20/64)
95%信頼区間	-	20.2~41.1
Complete CyR	14.3%(1/7)	20.3%(13/64)
Partial CyR	0%(0/7)	10.9%(7/64)

初回400mg 1日2回経口投与

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):国内84.0日(56~338日)、外国207.5日(2~503日)

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

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

(2) 血液学的効果

国内第Ⅱ相試験では、移行期慢性骨髄性白血病患者7例中5例(71.4%)に血液学的効果が得られ、その内訳は、血液学的完全寛解(CHR)が1例、Marrow response/白血病的証拠なし(Marrow response/NEL)が3例、慢性期への回復(RTC)が1例であった。

外国第Ⅱ相試験では、移行期慢性骨髄性白血病患者64例中44例(68.8%)に血液学的効果が得られ、その内訳は、血液学的完全寛解(CHR)が22例(34.4%)、Marrow response/白血病的証拠なし(Marrow response/NEL)が8例(12.5%)、慢性期への回復(RTC)が14例(21.9%)であった。

移行期慢性骨髄性白血病患者に対する血液学的効果

	国内第Ⅱ相試験 N=7	外国第Ⅱ相試験 N=64
血液学的効果	71.4%(5/7)	68.8%(44/64)
95%信頼区間	-	55.9~79.8
血液学的完全寛解(CHR)	14.3%(1/7)	34.4%(22/64)
Marrow response/白血病的証拠なし(NEL)	42.9%(3/7)	12.5%(8/64)
慢性期への回復(RTC)	14.3%(1/7)	21.9%(14/64)

初回400mg 1日2回経口投与

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):国内84.0日(56~338日)、外国207.5日(2~503日)

CHR(Complete hematologic response):

好中球 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、血中の芽球0、骨髓中の芽球 $<5\%$ 、好塩基球 $<5\%$ 、髄外所見なし

Marrow response/NEL(No evidence of leukemia):

CHRと基準は同じであるが異なる点は、好中球 $\geq 1 \times 10^9/L$ と血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ (血小板輪血も出血の証拠もなし)

RTC(Return to chronic phase):

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

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

(1) Bcr-Ablを発現した白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用

*In vitro*細胞培養系において、ニロチニブはヒト白血病細胞株及びBCR-ABL遺伝子を導入し、発現させたマウス骨髄系細胞株の細胞増殖を抑制した。¹⁰⁾ また、イマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体を発現させたマウスBa/F3細胞株33種のうち、32種の細胞増殖を抑制した。¹¹⁾

(2) Bcr-Abl依存的な白血病動物モデルに対する作用

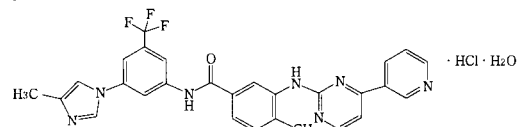
ニロチニブは、BCR-ABL遺伝子導入細胞を静脈内移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖を抑制した。¹²⁾

2. 作用機序

ニロチニブは、アデノシン三リン酸(ATP)と競合的に拮抗し¹³⁾、Bcr-Ablチロシンキナーゼを阻害することによって、Bcr-Abl発現細胞に細胞死を誘導する。¹⁴⁾ ニロチニブは、Bcr-Ablだけでなく、幹細胞因子(SCF)受容体のc-kit及び血小板由来成長因子(PDGF)受容体チロシンキナーゼを阻害するが、イマチニブよりもBcr-Ablに対し選択的に作用する。^{10),15)} また、ニロチニブは疎水性相互作用によってイマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体にも結合することが可能であり¹⁶⁾、多くのイマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体も阻害する。¹¹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: ニロチニブ塩酸塩水和物

(Nilotinib Hydrochloride Hydrate)

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

分子式: $C_{25}H_{22}F_3N_7O \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量: 583.99

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

分配係数: 0.08 (1-オクタノール/0.1mol/L塩酸)

【取扱い上の注意】

高温・高湿を避けて保存すること。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

タシグナカプセル200mg 20カプセル (PTP)
タシグナカプセル200mg 120カプセル (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ相試験
- 2) 社内資料：国内第Ⅱ相試験
- 3) 社内資料：外国人における吸収、代謝、排泄試験
- 4) 社内資料：食事の影響
- 5) 社内資料：血漿蛋白結合
- 6) 社内資料：血球移行率
- 7) 社内資料：代謝酵素の同定
- 8) 社内資料：肝機能の影響
- 9) 社内資料：外国第Ⅱ相試験
- 10) 社内資料：細胞株を用いた測定系による選択的阻害作用
- 11) 社内資料：Bcr-Abl変異体に対する自己リン酸化阻害、細胞増殖阻害
- 12) 社内資料：Bcr-Abl遺伝子導入細胞を静脈内移植したマウスに対する抗腫瘍効果
- 13) 社内資料：Ablキナーゼに対する阻害様式
- 14) Fiskus, W. et al. : Blood 108, 2006
- 15) Manley, P. W. et al. : Biochim. Biophys. Acta. 1754, 3, 2005

【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下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30



製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30