

(新聞発表用)

1	販売名	スプリセル錠 20mg、同 50mg
2	一般名	ダサチニブ水和物
3	申請者名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
4	成分・含量	1錠中、ダサチニブ 20mg、50mg (ダサチニブ水和物として 20.7mg、51.8mg) を含有
5	用法・用量	<p>1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病</p> <p>(1) 慢性期 通常、成人にはダサチニブとして1日1回 100mg を経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>(2) 移行期又は急性期 通常、成人にはダサチニブとして1回 70mg を1日2回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1回 90mg を1日2回まで増量できる。</p> <p>2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 通常、成人にはダサチニブとして1回 70mg を1日2回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1回 90mg を1日2回まで増量できる。</p>
6	効能・効果	<p>1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病</p> <p>2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病</p>
7	備考	本剤は、チロシンキナーゼ活性を阻害する抗悪性腫瘍剤である。 添付文書(案)を別紙として添付

貯法：室温保存

使用期限：3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

抗悪性腫瘍剤 チロシンキナーゼインヒビター

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品

注意一医師等の処方せんにより

使用すること

スプリセル錠20mg
スプリセル錠50mg

SPRYCEL® TABLETS

(ダサチニブ錠)

承認番号	
薬価収載	年月
販売開始	年月
国際誕生	2006年6月

【警告】

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

1. 組成

スプリセル錠 20 mg、スプリセル錠 50 mg はそれぞれ1錠中、ダサチニブ 20 mg、50 mg (ダサチニブ水和物として 20.7 mg、51.8 mg) を含有する。

なお、添加剤として、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール 400 を含有する。

2. 製剤の性状

製剤	性状	識別コード	外観	直径 長径・短径	厚さ	重さ
スプリセル錠 20 mg	白色～微黄白色の円形のフィルムコート錠	BMS 527		直径 5.6mm	3.3 mm	83.2 mg
スプリセル錠 50 mg	白色～微黄白色の楕円形のフィルムコート錠	BMS 528		長径 10.9 mm 短径 5.8 mm	3.6 mm	207.0 mg

【効能又は効果】

- 1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病
- 2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 1. 慢性骨髄性白血病患者に本剤を使用する際には、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない患者を選択すること。
- 2. イマチニブに忍容性のない患者に本剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること(「慎重投与」の項参照)。

【用法及び用量】

1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病

(1) 慢性期

通常、成人にはダサチニブとして1日1回100 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 移行期又は急性期

通常、成人にはダサチニブとして1回70 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90 mgを1日2回まで増量できる。

2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
通常、成人にはダサチニブとして1回70 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90 mgを1日2回まで増量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

1) 血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	好中球数/ 血小板数	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病(CML) (初回用量1日1回100 mg)	好中球数 <1,000/mm ³ 又は 血小板数 <50,000/mm ³	① 好中球数1,000/mm ³ 以上及び血小板数50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 ② 1日1回100 mgで治療を再開する。 ③ 血小板数が25,000/mm ³ を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて1,000/mm ³ を下回った場合は、①へ戻り、2回目の発現時は1日1回80 mgで治療を再開し、3回目の発現時は投与を中止する。
移行期 CML、急性期 CML 又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量1回70 mgを1日2回)	^{a)} 好中球数 <500/mm ³ 又は 血小板数 <10,000/mm ³	① 血球減少が白血病に関連しているかを確認(骨髄穿刺又は生検)する。 ② 白血病に関連しない場合は、好中球数1,000/mm ³ 以上及び血小板数20,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 ③ 1回70 mgを1日2回で治療を再開する。 ④ 再度発現した場合には、①へ戻り、2回目の発現時は1回50 mgを1日2回、3回目の発現時は1回40 mgを1日2回で治療を再開する。 ⑤ 白血病に関連する場合は、1回90 mgを1日2回までの増量を考慮する。

注1: 原則として、患者の全身状態に十分注意し、少なくとも投与開始(第1日)から第14日までは治療を継続した後の検査値

2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	副作用の重症度	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病(CML) (初回用量1日1回100 mg)	グレード3 又は4	① グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ② 1日1回80 mgで治療を再開する。 ③ 再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、原則として投与を中止する。
移行期 CML、急性期 CML 又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量1回70 mgを1日2回)	グレード3 又は4	① グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ② 1回50 mgを1日2回で治療を再開する。 ③ 再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、原則として投与を中止する。

グレードはNCI-CTCに準じる。

- (3) 移行期慢性骨髄性白血病、急性期慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病では、患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、【用法及び用量】に従って、1回90 mgまで増量することができる。

- 1) 病状が進行した場合
- 2) 少なくとも1ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) イマチニブに忍容性のない慢性骨髄性白血病患者[同様の副作用が起こるおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (2) 間質性肺疾患の既往歴のある患者[間質性肺疾患を増悪させるおそれがある。]
- (3) 肝障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある(「薬物動態」

の項参照)。

- (4) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 [QT 間隔延長が起こるおそれがある (「重要な基本的注意」の項参照)。]
 (5) 血小板機能を抑制する薬剤あるいは抗凝固剤を投与中の患者 [出血傾向を増強するおそれがある (「重要な基本的注意」の項参照)。]
 (6) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、イマチニブの投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがあるので、前治療の副作用の内容を確認してから投与すること。
- (2) 本剤投与中は、定期的に血液検査 (血球数算定、白血球分画等) を行うこと。
 本剤投与により、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、血液検査は投与開始前と投与後の 2 ヶ月間は毎週、その後は 1 ヶ月毎に、また、患者の状態に応じて適宜行うこと。
 これらの血球減少は疾患の病期にも依存し、慢性期慢性骨髄性白血病に比べて移行期・急性期慢性骨髄性白血病やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の患者での頻度が高い。重篤な好中球減少又は血小板減少があらわれた場合には減量又は休薬すること (<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照)。本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用についても考慮すること。
- (3) 血小板減少時に出血が生じることがあるので、定期的に血液検査と患者の観察を十分に行い、重篤な出血が生じた場合には減量又は休薬とともに適切な支持療法を行うこと。
- (4) 体液貯留 (胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等) があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部 X 線の検査を実施し、重篤な胸水は必要に応じ胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。
- (5) QT 間隔延長が報告されているため、QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では適切な心電図モニタリングを行い、QT 間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常 (低カリウム血症、低マグネシウム血症等) の補正を行うこと (「慎重投与」の項参照)。

3. 相互作用

CYP3A4 を時間依存的に阻害し、CYP3A4 で主に代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性がある。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、ケトコナゾール等) マクロライド系抗生剤 (エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等) HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル等)	本剤とケトコナゾールの併用により、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 4 倍及び 5 倍増加した。CYP3A4 阻害作用のない又は低い代替薬の使用が推奨される。CYP3A4 阻害作用の強い薬剤との併用が避けられない場合は、有害事象の発現に十分注意して観察を行い、本剤を減量して投与することを考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A4 活性を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。リファンピシン 8 日間投与後に本剤を投与した場合、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 81% 及び 82% 低下した。CYP3A4 誘導作用の強い薬との併用は推奨されない。CYP3A4 誘導剤を処方する場合、誘導作用のない又は低い代替薬を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A4 を誘導し、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
制酸剤 (水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤)	本剤と制酸剤の同時投与は避けること。制酸剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも 2 時間前又は 2 時間後に投与すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等 プロトンポンプ阻害剤	H ₂ 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。本剤投	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オメプラゾール等	与中は、これらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。	
CYP3A4 の基質となる薬剤 シンバスタチン シクロスポリン ピモジド キニジン タクロリムス エルゴタミン	CYP3A4 の基質となる薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とシンバスタチンの併用により、シンバスタチンの Cmax 及び AUC はそれぞれ 37% 及び 20% 上昇した。本剤を治療係数が低い CYP3A4 の基質となる薬剤と併用する場合には注意すること。	本剤の CYP3A4 阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等 抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド ジピラミド ソタロール等	QT 間隔延長作用を増強する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

4. 副作用

副作用の概要 (承認時まで)

国内の臨床試験において本剤 (初回用量 50 mg*、70 mg 又は 90 mg*1 日 2 回、100 mg 1 日 1 回) の投与を受けた白血病の患者 77 例の成績を以下に示す (*承認外用法用量)。投与期間は慢性期慢性骨髄性白血病に対しては 6 ヶ月、移行期・急性期慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対しては 3 ヶ月とした。ほぼ全例に副作用が認められたが、投与中止に至ったものは慢性期慢性骨髄性白血病の 1 例 (2%)、移行期・急性期慢性骨髄性白血病の 1 例 (9%)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の 1 例 (8%) であった。20% 以上の患者にみられた副作用は、血小板数減少 (73%)、好中球数減少 (66%)、白血球数減少 (61%)、リンパ球数減少 (45%)、ALT (GPT) 増加 (45%)、AST (GOT) 増加 (43%)、LDH 増加 (42%)、貧血 (36%)、ヘモグロビン減少 (36%)、赤血球数減少 (35%)、発疹 (34%)、ヘマトクリット減少 (32%)、頭痛 (32%)、CPK 増加 (32%)、下痢 (30%)、発熱 (26%)、浮腫 (25%)、胸水 (25%)、γ-GTP 増加 (25%)、血中リン減少 (23%)、倦怠感 (22%)、血中アルブミン減少 (22%)、ALP 増加 (21%) であった。

(1) 重大な副作用

- 骨髄抑制：汎血球減少 (1.1%^{注 1)})、白血球減少 (61.0%)、好中球減少 (66.2%)、血小板減少 (72.7%)、貧血 (36.4%) があらわれることがあるので定期的に血液検査 (血球数算定、白血球分画等) を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。
- 出血 (脳出血・硬膜下出血、消化管出血)：脳出血・硬膜下出血 (0.9%^{注 1)})、消化管出血 (3.9%) があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 体液貯留 (胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等)：胸水 (24.7%)、肺水腫 (1.3%)、心嚢液貯留 (2.6%)、腹水 (1.3%)、全身性浮腫 (3.3%^{注 1)}) 等があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部 X 線の検査を実施すること。重篤な胸水は、必要に応じ胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。
- 感染症：肺炎 (5.2%)、敗血症 (1.3%) 等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 間質性肺疾患：間質性肺疾患 (2.6%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群 (3.9%) があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 心電図 QT 延長：心電図 QT 延長 (7.8%) があらわれることがあ

るので、適切な心電図モニタリングを行い、QT 間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）の補正を行うこと。

- 8) 心不全：心不全（2.6%）があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 急性腎不全：急性腎不全（1.3%）があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1)：海外臨床試験における副作用発現頻度

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ²⁾
感染症及び寄生虫症		感染、鼻咽頭炎、気管支炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、毛包炎、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、眼感染、インフルエンザ、腔カンジダ症	感染性小腸結腸炎
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		腫瘍熱	
血液及びリンパ系障害	リンパ球数減少、CD4 リンパ球数減少	網状赤血球数減少、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、CD4 リンパ球数増加、プロトロンビン時間延長、網状赤血球数増加、APTT 延長、白血球数増加、好中球数増加、血小板数増加、リンパ球数増加、好酸球数増加、INR 増加、単球数減少、プロトロンビン時間短縮	赤芽球病
免疫系障害		移植片対宿主病、過敏症	結節性紅斑
代謝及び栄養障害	食欲不振、血中尿酸増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、電解質異常（リン、カリウム、カルシウム ³⁾ 、マグネシウム、ナトリウム、クロール）	甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、BNP 増加、CRP 増加、脱水、総蛋白増加	
精神障害		不眠症、抑うつ気分	不安、感情不安定、錯乱状態、リビドー減退
神経系障害	頭痛	味覚異常、浮動性めまい、意識消失、傾眠、助間神経痛、感覚鈍麻、振戦、手根管症候群	失神、健忘、痙攣、脳血管発作、一過性脳虚血発作
眼障害		霧視、角膜炎、眼球乾燥、結膜充血、羞明、アレルギー性結膜炎	
耳及び迷路障害		耳不快感	耳鳴、回転性めまい
心臓障害		心拡大、動悸、頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症、洞性徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、左室肥大、不整脈、第一度房室ブロック	心機能障害、狭心症、心膜炎、心室性頻脈、心室性期外収縮、心筋炎、急性冠動脈症候群、肺性心
血管障害	出血（肺出血、歯肉出血、結膜出血、鼻出血、皮下出血、点状出血、カテーテル留置部位出血）	低血圧、高血圧、ほてり	血栓性静脈炎、網状皮斑
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	呼吸困難、低酸素症、肺高発音障害、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、咽頭紅斑、咽喉頭不快感、湿性咳嗽、鼻漏、痰貯留、鼻炎	肺浸潤、肺膿瘍、肺高血圧症、喘息、気管支炎、急性呼吸窮迫症候群
胃腸障害	下痢、便秘、悪心、嘔吐、口内炎	腹痛、腹部膨満、口唇炎、歯肉炎、胃不快感、異常便、変色便、胃炎、痔核、口唇水疱、心窩部不快感、口内乾燥、歯肉腫脹、口唇乾燥、口の感覚鈍麻	結膜炎、消化不良、大腸炎、嚥下障害、裂肛、上部消化管潰瘍、食道炎、膵炎

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ²⁾
肝胆道系障害	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇	胆嚢炎、ビリルビン上昇	胆汁うっ滞、肝炎
皮膚及び皮下組織障害	発疹	紅斑、ざ瘡、脱毛症、皮膚潰瘍、水疱形成、滲疹、そう痒症、紫斑、皮膚乾燥、多汗症、爪の障害、丘疹、皮膚剥脱、皮膚肥厚、全身性そう痒症、蕁麻疹	皮膚潰瘍、水疱形成、色素沈着障害、光線過敏性反応、急性熱性好中球性皮膚症、脂肪織炎、手足症候群
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛、CK (CPK) 上昇	関節痛、四肢痛、背部痛、筋力低下、筋骨格硬直、側腹部痛、関節腫脹、骨関節炎、滑液嚢腫、腱痛、CK (CPK) 減少、筋痙攣、頸部痛	筋骨格痛、筋肉の炎症、横紋筋融解、腱炎
腎及び尿路障害		血尿、蛋白尿、夜間頻尿、クレアチニン上昇、血中尿素増加、頻尿	
生殖系及び乳房障害		乳房痛、女性化乳房、月経困難症	不規則月経
全身障害及び投与局所様態	発熱、表在性浮腫（浮腫、眼瞼浮腫、咽頭浮腫、顔面腫脹、末梢性浮腫、顔面浮腫、腫脹、口腔浮腫）、倦怠感	胸痛、悪寒、疲労、熱無力症、温度変化不耐症	
臨床検査	体重増加	体重減少、尿沈渣異常、潜血、血中アミラーゼ増加、尿中ウロビリリン陽性、尿中ブドウ糖陽性	
その他			挫傷

注2)：海外で認められている副作用のため頻度不明

注3)：グレード3又は4の低カルシウム血症があらわれた場合には、経口のカルシウム剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。なお、海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で体液貯留の発現頻度が高かった。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験において、ヒトでの臨床用量で得られる血漿中濃度以下で、ラットで胚致死作用及び胎児毒性、ウサギで胎児毒性が報告されている。従って、本剤を妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがある。〕

(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

臨床試験の本剤の過量投与の経験は限られている。海外の臨床試験において、1日280mgを1週間服用した過量投与例が報告されており、重度の骨髄抑制がみられた。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

サルの9ヵ月間投与試験では腎臓の変化として、自然発症病変である腎臓の鉍質沈着の出現頻度及び程度の上昇がみられた。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

- 国内データ（慢性骨髄性白血病患者）¹⁾
慢性期の慢性骨髄性白血病患者に50mg、70mg又は90mgのダサチニブを1日2回（承認外用法用量）反復経口投与した時、ダサ

チニブは速やかに吸収され、投与後1時間付近で最高血漿中濃度 (Cmax) に達した。Cmax 到達後、血漿中濃度はおおむね4~5時間の消失半減期 (t_{1/2}) で比較的速やかに低下した。Cmax 及び投与間隔当たりの血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-12h}) は投与量に依存して増加した。

表1 日本人の慢性骨髄性白血病患者 (慢性期) にダサチニブ 50 mg、70 mg 又は 90 mg を1日2回反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

1回投与量 (mg)	投与日	n	Cmax ^a (ng/mL)	AUC _{0-12h} ^a (ng·h/mL)	t _{1/2} ^b (h)	Tmax ^c (h)
50	1	7	94.10 (37)	283.17 (28)	4.90 (1.86)	0.97 (0.50, 1.05)
	28	5	117.83 (50)	342.87 (41)	4.53 (1.30)	0.93 (0.50, 1.07)
70	1	7	113.89 (53)	304.78 (53)	3.85 (0.36)	0.95 (0.50, 1.97)
	28	7	129.14 (72)	398.80 (55)	3.99 (1.17)	0.98 (0.50, 1.97)
90	1	4	150.55 (57)	384.75 (30)	3.51 (0.65)	0.75 (0.48, 1.00)
	28	2	65.90	285.95	11.70	0.52 (0.50, 0.53)

^a 幾何平均値 (変動係数 %)

^b 算術平均値 (標準偏差)

^c 中央値 (最小, 最大)

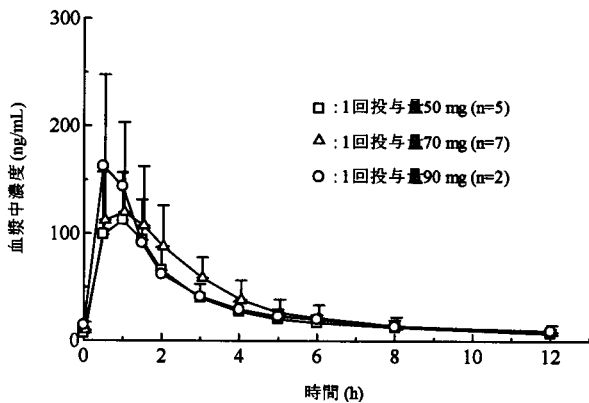


図1 日本人の慢性骨髄性白血病患者 (慢性期) にダサチニブ 50 mg、70 mg 又は 90 mg を1日2回反復経口投与した時の定常状態 (28日目) における平均血漿中濃度 (平均値+標準偏差)

(2) 海外データ (健康成人及び慢性骨髄性白血病患者)^{2,3)}

健康成人 (229例) 及び白血病患者 (137例) から1日1回又は2回投与時のダサチニブの薬物動態成績が得られている。ダサチニブを経口投与後、0.5~6時間でCmaxに到達した。15~240 mg/日の投与量範囲でAUCは投与量比例的に増加し、t_{1/2}は投与量によらずおおむね3~5時間であった。また、54例の健康成人を対象に食事の影響を検討した結果、絶食時投与と比較して高脂肪食を摂取30分後に100 mgを単回経口投与した時には、AUCの平均値が14%増加した。

2. 分布⁴⁾

白血病患者における見かけの分布容積は大きく、ダサチニブは血管外に広く分布することが示唆された。In vitro 試験において、ヒト血漿に対するダサチニブ及び活性代謝物の蛋白結合率は、100~500 ng/mLの濃度範囲でそれぞれ約96%及び93%であり、濃度に依存しなかった。

3. 代謝^{2,5)}

ダサチニブは主にCYP3A4により代謝され、活性代謝物は主にこのCYP3A4を介して生成される。その他にも、ダサチニブはフラビン含有モノオキシゲナーゼ酵素3 (FMO-3) 及びUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ (UGT) により代謝される。ヒト肝ミクロソームを用いた試験では、ダサチニブは時間依存的な弱い阻害作用を示した。ダサチニブと同程度の薬理活性を示す代謝物のAUCはダサチニブの約5%である。したがって、この活性代謝物は本剤を服用することにより観察される薬理作用にあまり寄与しないと考えられる。また、この他にも薬理活性を有していない代謝物が数種類存在する。

4. 排泄 (海外データ)⁶⁾

主要な消失経路は糞便中への排泄である。 [¹⁴C]ダサチニブを単回経口投与後、10日以内に投与放射能の約4%が尿中に、約85%が糞便中に排泄された。尿中及び糞便中に排泄された未変化体は、投与放射能のそれぞれ0.1%及び19%であり、尿中及び糞便中に排泄された放射能の大部分が代謝物であった。

5. 特殊集団における薬物動態

ダサチニブの薬物動態に対する年齢及び性別の影響は認められていない (海外データ)。また、小児患者における薬物動態については評価されていない。

肝機能障害患者

肝機能障害患者におけるダサチニブの薬物動態の成績は得られていない。中等度~重度の肝機能障害患者での使用経験はない。本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。肝障害のある患者に投与する場合には十分注意すること (【使用上の注意】の項参照)。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績^{7,8)}

イマチニブに対し治療抵抗性又は忍容性のない慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者を対象として、臨床第VII相試験及び臨床第II相試験を実施した。

表2 国内臨床試験における慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する効果

例数 (例)	慢性骨髄性白血病		フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
	慢性期	移行期・急性期	
投与量	100mg 1日1回	70mg 1日2回	70mg 1日2回
投与期間 (月)	6	3	3
血液学的完全/Major寛解 ^{注1)}	90.9% (10/11)	63.6% (7/11)	38.5% (5/13)
細胞遺伝学的完全寛解	27.3% (3/11)	9.1% (1/11)	46.2% (6/13)
細胞遺伝学的Major寛解	45.5% (5/11)	27.3% (3/11)	53.8% (7/13)

注1 慢性期慢性骨髄性白血病では血液学的完全寛解、移行期・急性期慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病は血液学的Major寛解

2. 海外臨床試験成績⁹⁻¹⁴⁾

イマチニブに対し治療抵抗性又は忍容性のない慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者を対象として、臨床第II相試験 (2年間成績) 及び臨床第III相試験を実施した。

表3 海外臨床試験における慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する効果

	慢性期慢性骨髄性白血病	移行期慢性骨髄性白血病	骨髄芽球性急性期慢性骨髄性白血病	リンパ芽球性急性期慢性骨髄性白血病	フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
例数 (例)	167	174	109	48	46
投与量	100 mg 1日1回	70mg 1日2回	70mg 1日2回	70mg 1日2回	70mg 1日2回
血液学的完全寛解 ^{注1)}	89.8% (150/167)	50.0% (87/174)	25.7% (28/109)	29.2% (14/48)	34.8% (16/46)
血液学的Major寛解 ^{注1)}	—	64.4% (112/174)	33.0% (29/109)	35.4% (17/48)	41.3% (19/46)
細胞遺伝学的Major寛解 ^{注2)}	58.7% (98/167)	40.2% (70/174)	33.9% (37/109)	52.0% (25/48)	56.5% (26/46)
細胞遺伝学的完全寛解 ^{注2)}	41.3% (69/167)	33.3% (58/174)	26.6% (29/109)	45.8% (22/48)	54.3% (25/46)

注1 血液学的効果判定基準 (いずれも4週間以上の持続確認を必須とする)

血液学的完全寛解:

慢性期CML [白血球数が施設基準値上限以下、血小板数が450,000/mm³未満、末梢血中の骨髄球と後骨髄球の和が5%未満、末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない、末梢血中の好塩基球が20%未満、髄外白血病所見なし]

移行期・急性期CML及びPh+ ALL [白血球数が基準値上限以下、好中球数が1,000/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上、末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない、骨髄中の芽球が5%以下、末梢血中の骨髄球及び後骨髄球の和が5%未満、末梢血中の好塩基球が20%未満、髄外白血病所見なし]

血液学的Major寛解 (移行期・急性期慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病):

血液学的完全寛解と異なるのは、好中球数が500/mm³以上1,000/mm³未満又は血小板数が20,000/mm³以上100,000/mm³未満

注2 細胞遺伝学的寛解判定基準

細胞遺伝学的完全寛解:

骨髄中のフィラデルフィア染色体陽性分裂中期細胞観察 (20細胞分析) において、フィラデルフィア染色体陽性細胞を認めない

細胞遺伝学的Major寛解:

骨髄中フィラデルフィア染色体陽性分裂中期細胞観察 (20細胞分析) において、フィラデルフィア染色体陽性細胞の割合が35%以下

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁵⁾

ダサチニブは特定の蛋白チロシンキナーゼのキナーゼドメインにあるATP結合部位においてATPと競合する。BCR-ABLのみならずSRCファミリーキナーゼ (SRC, LCK, YES, FYN)、c-KIT、EPH (エフリン) A2受容体及びPDGF (血小板由来増殖因子) β受容体を阻害する (IC₅₀=0.2~28 nM)。

2. 抗腫瘍作用

In vitro 試験^{15),16)}:

(1) ダサチニブは、慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病の両細



製薬販売

アムールマヤーズ株式会社

東京都新宿区西新宿 6-5-1

- 胞型を含む4種のヒト BCR-ABL 依存性白血病細胞に対し細胞障害作用又は増殖阻害作用を示した (IC₅₀ ≤ 1 nM)。
- (2) ダサチニブは、BCR-ABL の過剰発現、BCR-ABL キナーゼドメインの変異、SRC ファミリーキナーゼ (FYN, LYN, HCK) を含む代替情報伝達経路の活性化及び多剤耐性遺伝子の過剰発現がその要因である非臨床及び臨床由来の広範なイマチニブ耐性慢性骨髄性白血病細胞株に対しても増殖阻害活性を示した。

In vivo 試験¹⁷⁾ :

ダサチニブ (5~50 mg/kg) は、イマチニブ感受性及び耐性のヒト慢性骨髄性白血病細胞を皮下移植した重症複合免疫不全症 (SCID) マウスにおいて、治癒あるいは腫瘍増殖遅延作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : ダサチニブ水和物 (Dasatinib Hydrate)

化学名 :

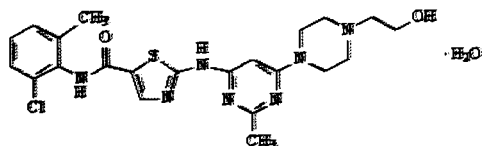
N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-({6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl}amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide monohydrate

分子式 : C₂₂H₂₆ClN₇O₂S · H₂O

分子量 : 488.01 (無水物)

506.02 (一水和物)

構造式 :



性状 : ダサチニブ水和物は白色～微黄白色の粉末である。ジメチルスルホキシド又は N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

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

【包装】

スプリセル錠 20 mg : 30 錠 (PTP)

スプリセル錠 50 mg : 30 錠 (PTP)

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 社内資料 : 日本人における反復経口投与試験 [SP200901]
- 社内資料 : 外国人における単回経口投与試験 [SP200902]
- 社内資料 : 外国人における薬物動態に及ぼす低脂肪食及び高脂肪食の影響 [SP200903]
- 社内資料 : 分布 [SP200904]
- 社内資料 : 代謝 (動物間の比較) [SP200905]
- 社内資料 : 排泄 [SP200906]
- 社内資料 : Philadelphia 染色体陽性慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病患者における国内臨床第 I/II 相試験 [SP200907]
- 社内資料 : Philadelphia 染色体陽性または BCR-ABL 陽性の慢性期慢性骨髄性白血病における国内臨床第 II 相試験 -1 回 100mg (1 日 1 回) または 1 回 50mg (1 日 2 回) 投与方法-[SP200908]
- 社内資料 : イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者における海外臨床第 II 相試験 [SP200909]
- 社内資料 : イマチニブに抵抗性の慢性期慢性骨髄性白血病患者におけるダサチニブ又は高用量イマチニブの海外臨床第 II 相無作為化試験 [SP200910]
- 社内資料 : イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者におけるダサチニブ 100mg 1 日 1 回投与方法設定のための海外臨床第 III 相無作為化試験 [SP200911]
- 社内資料 : イマチニブに抵抗性又は不耐容の移行期慢性骨髄性白血病患者における海外臨床第 II 相試験 [SP200912]
- J. Cortes, et al.: Leukemia, in press (2008) [SP200913]
- 社内資料 : イマチニブに抵抗性又は不耐容の Philadelphia 染色体陽性急性リンパ性白血病患者における海外臨床第 II 相試験 [SP200914]
- 社内資料 : 細胞アッセイ [SP200915]
- N.J. Donato, et al.: Blood, 101(2), 690 (2003)
- 社内資料 : CML モデルにおける抗腫瘍活性 (In vivo) [SP200916]

文献請求先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

