

適正使用ガイド

抗癌性腫瘍剤/
チロシンキナーゼインヒビター (ABLミリスチルポケット結合型阻害剤)
アシミニブ塩酸塩錠

セムブリックス[®]錠20mg
セムブリックス[®]錠40mg

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)

薬価基準収載

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

適正使用に関するお願い

セムブリックス錠(一般名:アシミニブ塩酸塩、以下、本剤)は、経口投与可能なABL1ミリストイルポケットを標的としたチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)です。本剤は、ABL1のミリストイルポケットに特異的に結合することによりBCR::ABL1融合タンパク質のABL1キナーゼ活性を阻害し、抗腫瘍効果を発揮します。本剤は2剤以上のTKIによる前治療に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病(CML)を対象とした臨床試験、及び初発の慢性期のCML患者を対象とした臨床試験を実施し、慢性期のCMLに対する本剤の有効性及び安全性が確認されました。本邦では、2022年3月に「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、「1回40mgを1日2回、空腹時に経口投与する」を用法及び用量として製造販売承認を取得しました。また、2025年5月に効能又は効果を「慢性骨髄性白血病」に、用法及び用量を「1回80mgを1日1回、空腹時に経口投与する」に変更する追加承認を取得しました。

これまで実施された臨床試験で、主な副作用として骨髄抑制、脾炎、QT間隔延長、感染症、血管閉塞性事象、光線過敏症、高血圧等が認められていることから、使用に際しては十分な注意が必要となります。

本冊子は、CMLに対する本剤の適正使用推進のため、適正な投与患者の選択、投与方法、投与期間中の注意事項、主な副作用とその対策等について解説したものです。本剤の適正使用と患者の安全確保の一助としてお役立てください。

なお、本剤の投与を受ける患者又はその家族に対しては、投与前に本剤の効果とともに、発現する可能性のある副作用とその対策等について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

本剤をご使用いただく際は、最新の電子添文と併せて本冊子をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。また、本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

臨床試験の概要:本冊子で引用した臨床試験の概要については下記をご参照ください。

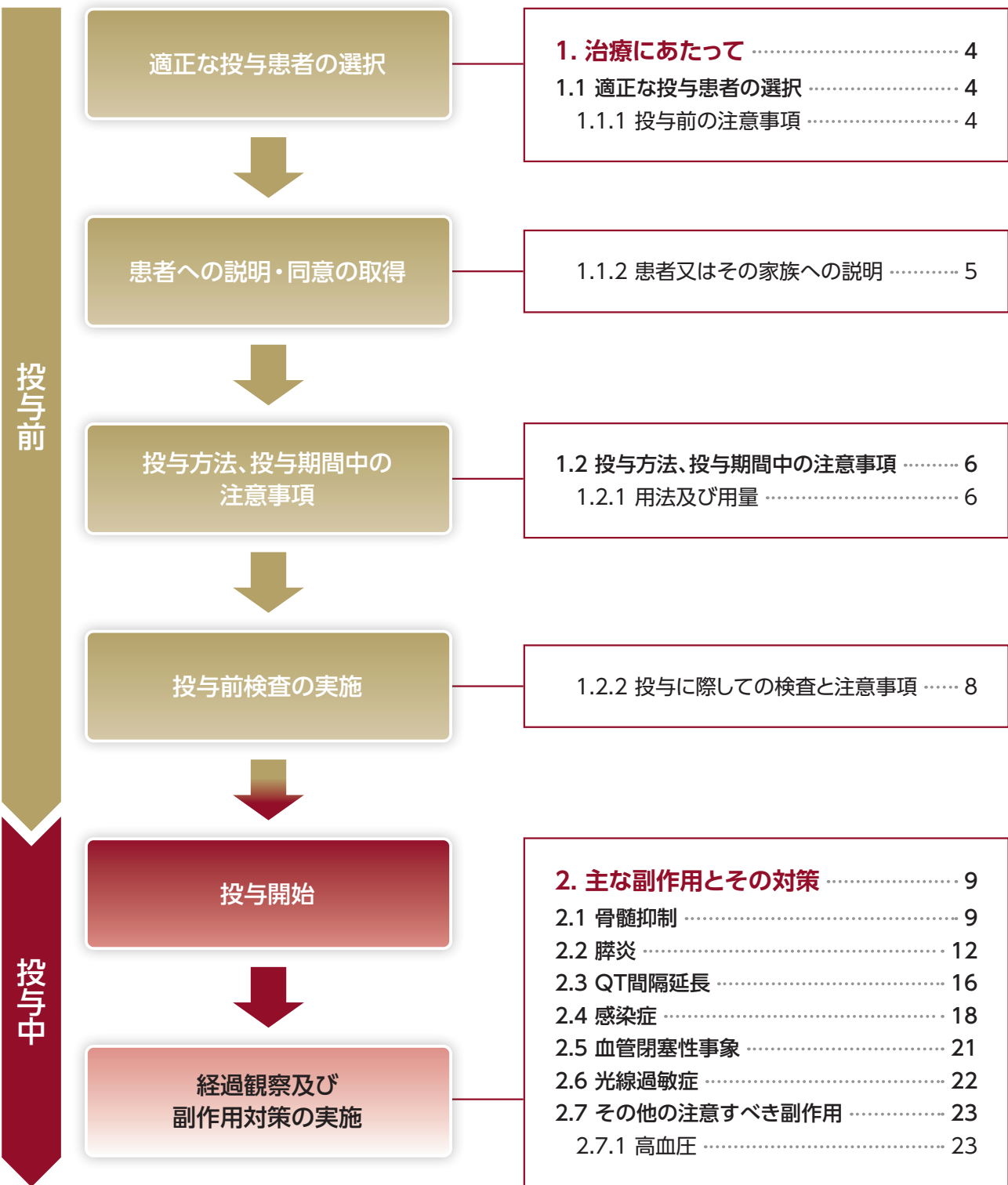
試験名	解析対象	試験概要
国際共同第Ⅲ相試験 (J12301/ASC4FIRST試験)	初発の慢性期のCML患者405例(日本人38例)	左記の患者を対象に、本剤1回80mgを1日1回、又はランダム化前に医師が選択したTKI(イマチニブ1回400mgを1日1回、ニロチニブ1回300mgを1日2回、ダサチニブ1回100mgを1日1回又はボスチニブ1回400mgを1日1回)を投与し、本剤の有効性及び安全性を医師選択のTKIとの比較において評価する試験
国際共同第Ⅲ相試験 (A2301/ASCEMBL試験)	2つ以上のTKIに抵抗性又は不耐容の慢性期のCML患者233例(日本人16例) ^{注1)}	左記の患者を対象に、本剤1回40mgを1日2回、又はボスチニブ500mgを1日1回投与し、本剤の有効性と安全性をボスチニブとの比較において評価する試験
国際共同第I相試験 (X2101試験)	2つ以上のTKIによる前治療に再発、難治性、又は不耐容の慢性期のCML患者 ^{注2)}	本剤の最大耐用量(MTD)と拡大パートの推奨用量(RDE)を評価する試験

注1) T315I又はV299L変異の既往が確認された患者は除外基準とし、投与開始第1日目及びその後のBCR::ABL1遺伝子検査でT315I又はV299L変異が検出された場合は、投与を中止することとしました。

注2) 1回40mgを1日2回の開始用量で本剤が単独投与された慢性期のCML患者(n=31、BCR::ABL1 T315I変異を有する患者を含む)を解析対象としました。

副作用のGradelは、J12301/ASC4FIRST試験ではNCI-CTCAE ver. 5.0、その他の試験ではNCI-CTCAE ver. 4.03に基づき評価しました。

治療の流れ



3. Q&A 24

別添

1. 臨床試験における前治療薬に抵抗性又は不耐容の定義	34
2. 臨床試験における休薬・減量・中止基準	35
3. 臨床試験における主な検査スケジュール	43

1. 治療にあたって

1.1 適正な投与患者の選択

1.1.1 投与前の注意事項

● 効能又は効果

慢性骨髄性白血病

- ・染色体検査又は遺伝子検査によりCMLと診断された患者に使用してください。
- ・慢性期のCML患者に使用してください。
- ・電子添文の「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ってください*。

*臨床試験における抵抗性又は不耐容の定義については「別添1. 臨床試験における前治療薬に抵抗性又は不耐容の定義」の項を参照してください。

● 特定の背景を有する患者に関する注意

脾炎又はその既往歴のある患者	・脾炎が悪化又は再発するおそれがあります。 ⇒「1.2.2 投与に際しての検査と注意事項」の項参照 ⇒「2.2 脾炎」の項参照
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)	・BCR::ABL1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みられることがあります。 ・本剤投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、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してください。 ⇒「1.2.2 投与に際しての検査と注意事項」の項参照 ⇒「2.4 感染症」の項参照
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ります。 ⇒「1.2.2 投与に際しての検査と注意事項」の項参照 ⇒「2.3 QT間隔延長」の項参照
生殖能を有する者	妊娠する可能性のある女性には、本剤投与開始前に妊娠の有無を確認し、本剤投与中及び最終投与後3日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。 ⇒「3. Q&A Q3」の項参照
妊婦	・妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。 ・投与する場合又は投与中に妊娠が判明した場合には、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明してください。 ・ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する非臨床試験で、胚・胎児毒性(ウサギ)及び催奇形性(ラット及びウサギ)が認められました。 ⇒「3. Q&A Q3」の項参照
授乳婦	・授乳しないことが望ましいです。 ・本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがあります。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

●相互作用

本剤は、CYP2C9、BCRP及びP-gpに対する阻害作用を示します。
併用注意については、電子添文をご参照ください。

1.1.2 患者又はその家族への説明

- ・本剤の投与を受ける患者又はその家族に対しては、治療開始に先立ち、必ず本剤の有効性及び危険性について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。
- ・本剤投与により発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行ってください。

1. 治療にあたって

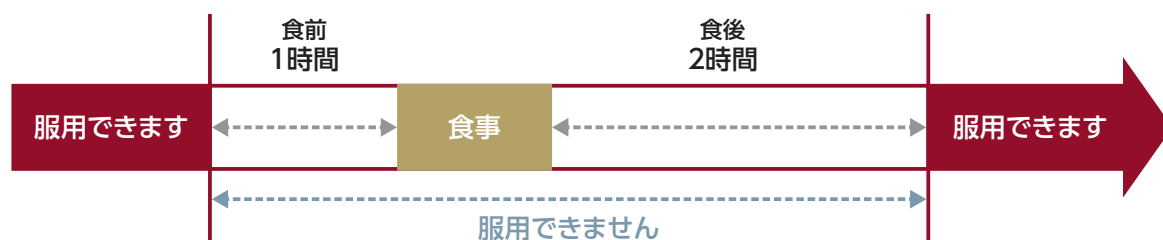
1.2 投与方法、投与期間中の注意事項

1.2.1 用法及び用量

● 用法及び用量

通常、成人にはアシミニブとして1回80mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- ・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ません。
- ・食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が低下するとの報告があります。
健康成人(外国人24例)に本剤40mgを空腹時、低脂肪食、及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時に対するCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は低脂肪食摂取後では0.652及び0.700、高脂肪食摂取後では0.318及び0.377でした。
- ・食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の本剤の服用は避けてください。



- ・前治療薬に抵抗性又は不耐容のCMLに対して、本剤1回40mgを1日2回で投与を開始していた場合
[3. Q&A Q5]の項を参照してください。

●副作用発現時の投与量と調節基準

本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤の休薬、減量又は中止を考慮してください。

臨床試験における投与量調節は「別添2. 臨床試験における休薬・減量・中止基準」の項を参照してください。

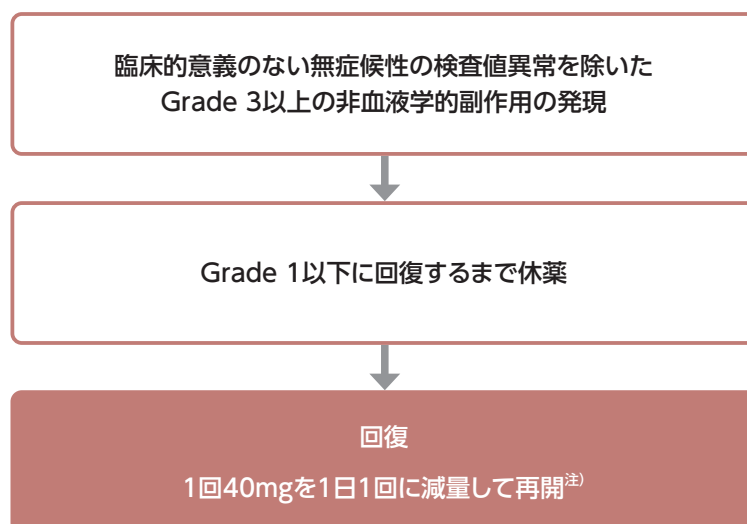
- ・好中球減少症又は血小板減少症発現時の投与量調節基準

「2.1 骨髄抑制」の項を参照してください。

- ・無症候性の血清リパーゼ又は血清アミラーゼ増加発現時の投与量調節基準

「2.2 膵炎」の項を参照してください。

- ・上記の事象以外でGrade 3以上の非血液学的副作用（臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く）発現時の投与量調節基準（GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に基づく）



注) 1回40mgを1日1回で忍容性が得られた場合は、1回のみ開始用量へ再増量することができます。

1. 治療にあたって

1.2.2 投与に際しての検査と注意事項

本剤の投与開始前及び投与中は下記を参考に患者の状態を慎重に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

臨床試験における検査スケジュールについては「別添3. 臨床試験における主な検査スケジュール」の項を参照してください。

注意を要する副作用	検査と注意事項
・骨髄抑制	・本剤投与開始前及び投与中は定期的に（投与開始後最初の3ヵ月間は2週間毎、その後は1ヵ月毎）、また、患者の状態に応じて血液検査（血球数算定等）を実施し、患者の状態を十分に観察してください。 ⇒「2.1 骨髄抑制」の項参照
・肺炎	・本剤投与開始前及び投与中は定期的に（1ヵ月毎）、また、患者の状態に応じて血清リパーゼ及び血清アミラーゼを測定し、患者の状態を十分に観察してください。 ⇒「1.1.1 投与前の注意事項 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照 ⇒「2.2 肺炎」の項参照
・QT間隔延長	・本剤投与開始前及び投与中は、必要に応じて心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を実施し、患者の状態を十分に確認してください。 ・必要に応じて電解質（カリウム、マグネシウム等）の補正を行ってください。 ⇒「1.1.1 投与前の注意事項 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照 ⇒「2.3 QT間隔延長」の項参照
・感染症	・定期的に血液検査をするなど、患者の状態を十分に観察してください。 ⇒「2.4 感染症」の項参照
・B型肝炎ウイルスの再活性化	・本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与開始前に適切な処置を行ってください。 ・B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）に本剤を投与する場合、本剤投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、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してください。 ・B型肝炎ウイルス再活性化の検査・モニタリングにつきましては、「B型肝炎治療ガイドライン ¹⁾ 」を参照し、必要に応じて肝臓専門医に相談してください。 ⇒「1.1.1 投与前の注意事項 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照 ⇒「2.4 感染症」の項参照

1) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編：B型肝炎治療ガイドライン第4版（2022年6月）、p87-90
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b（2025年4月確認）

注）本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

2. 主な副作用とその対策

副作用は、J12301/ASC4FIRST試験及びA2301/ASCEMBL試験での発現状況を解析し、必要に応じてX2101試験での発現状況を記載しました。なお、本項の副作用に関する情報は承認時までの集計を記載しています。

臨床試験の概要については「[適正使用に関するお願い 臨床試験の概要](#)」を参照してください。

GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03(A2301/ASCEMBL試験)及びver. 5.0(J12301/ASC4FIRST試験)に基づき評価しました。

2.1 骨髄抑制

■ 特徴

- ・本剤の投与により血小板減少症、好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血等があらわれることがあります。
- ・臨床試験ではこれらの事象の多くは可逆的で、本剤の休薬・減量及び加療により管理可能でした。

■ 投与にあたって

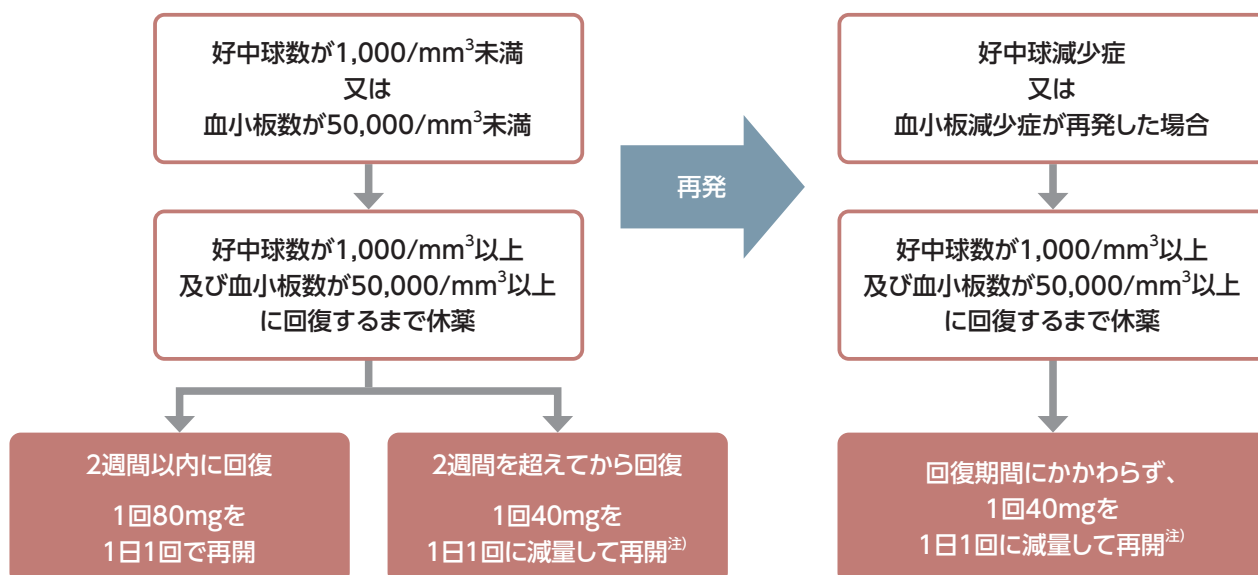
- ・本剤投与開始前及び投与中は定期的に(投与開始後最初の3ヵ月間は2週間毎、その後は1ヵ月毎)、また、患者の状態に応じて血液検査(血球数算定等)を実施してください。
- 臨床試験における検査スケジュールは「[別添3. 臨床試験における主な検査スケジュール](#)」の項を参照してください。

● 対処方法

異常が認められた場合には、下図を参考に休薬又は減量するなど、適切な処置を行ってください。また、必要に応じてG-CSF製剤の投与や赤血球輸血、血小板輸血などを考慮してください。

臨床試験における骨髄抑制の休薬・減量・中止基準については「[別添2. 臨床試験における休薬・減量・中止基準](#)」の項を参照してください。

好中球減少症又は血小板減少症発現時の投与量調節基準



注) 1回40mgを1日1回で忍容性が得られた場合は、1回のみ開始用量へ再増量することができます。

2. 主な副作用とその対策

●発現状況

前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者を対象としたA2301/ASCEMBL試験、及び初発のCML患者を対象としたJ12301/ASC4FIRST試験で副作用として報告された骨髄抑制のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度と発現時期は下表の通りでした。

前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者

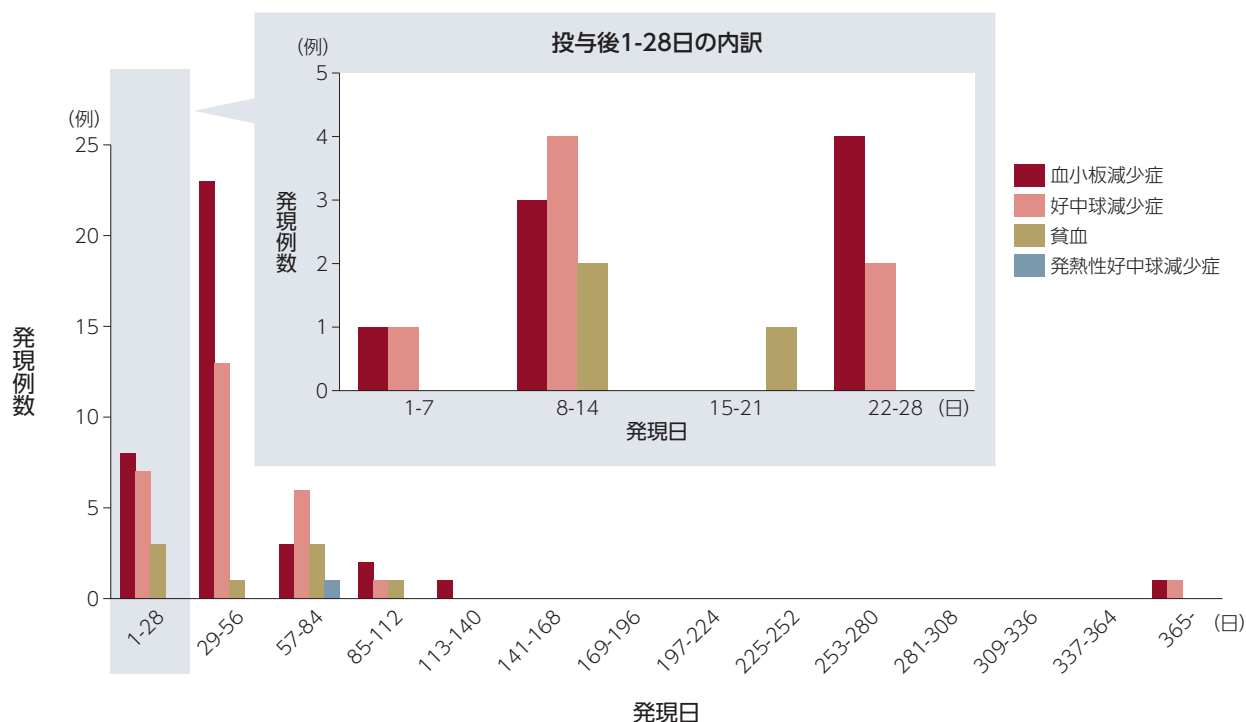
A2301/ASCEMBL試験

	全体 n=156			日本人 n=13		
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現日中央値 (範囲)/日	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現日中央値 (範囲)/日
血小板減少症	38(24.4)	30(19.2)	31.0(1-421)	2(15.4)	2(15.4)	29.0(29-29)
血小板減少症	31(19.9)	24(15.4)	—	0	0	—
血小板数減少	7(4.5)	6(3.8)	—	2(15.4)	2(15.4)	—
好中球減少症	28(17.9)	24(15.4)	43.0(1-474)	4(30.8)	3(23.1)	19.0(8-29)
好中球減少症	24(15.4)	20(12.8)	—	2(15.4)	1(7.7)	—
好中球数減少	5(3.2)	5(3.2)	—	2(15.4)	2(15.4)	—
貧血	8(5.1)	1(0.6)	54.0(8-94)	1(7.7)	0	50.0(50-50)
発熱性好中球減少症	1(0.6)	1(0.6)	75.0(75-75)	0	0	—

MedDRA ver. 24.1

データカットオフ:2021年1月

■発現時期別にみた発現例数



データカットオフ:2021年1月

初発のCML患者

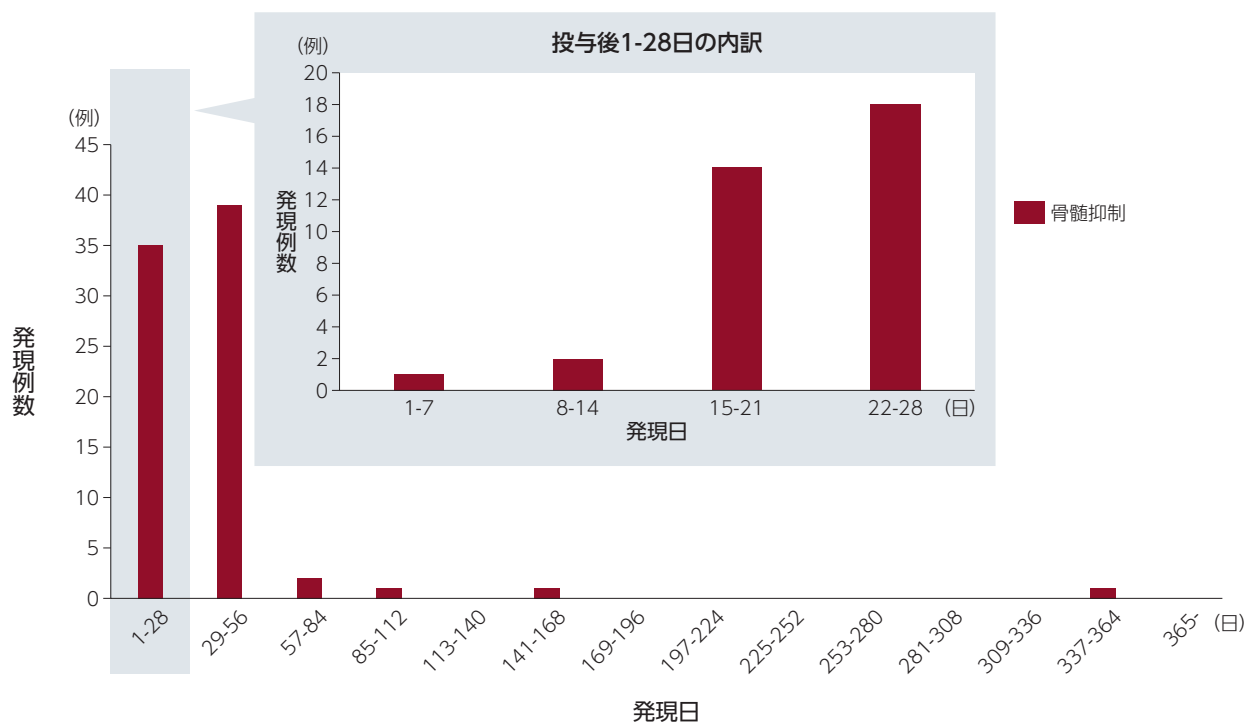
J12301/ASC4FIRST試験

	全体 n=200			日本人 n=21	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現日中央値 (範囲)/日	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
骨髄抑制	79(39.5)	35(17.5)	29(4-340)	14(66.7)	6(28.6)
血小板減少症	27(13.5)	16(8.0)	—	1(4.8)	0
血小板数減少	28(14.0)	9(4.5)	—	8(38.1)	3(14.3)
好中球減少症	20(10.0)	9(4.5)	—	0	0
好中球数減少	27(13.5)	10(5.0)	—	9(42.9)	4(19.0)
貧血	16(8.0)	2(1.0)	—	5(23.8)	0
発熱性好中球減少症	1(0.5)	1(0.5)	—	0	0

MedDRA ver. 26.1

データカットオフ:2023年11月

■ 発現時期別にみた発現例数



治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

2. 主な副作用とその対策

2.2 膵炎

■ 特徴

- ・本剤の投与により膵炎、リパーゼ増加、アミラーゼ増加等があらわれることがあります。
- ・臨床試験ではこれらの事象のほとんどが消失又は軽快しており、本剤の休薬により加療を要することなく管理可能でした。

■ 投与にあたって

- ・本剤投与開始前及び投与中は定期的に(1ヵ月毎)、また、患者の状態に応じて血清リパーゼ及び血清アミラーゼを測定し、患者の状態を十分に観察してください。
臨床試験における検査スケジュールは「別添3. 臨床試験における主な検査スケジュール」の項を参照してください。
- ・膵炎又はその既往歴のある患者は、膵炎が悪化又は再発するおそれがあります。
- ・上腹部痛、悪心、嘔吐等の症状がみられた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。

<参考>

一般的に、治療目的で投与された薬剤が原因で生じた膵炎は、急性膵炎としての臨床像を呈し、多くは上腹部の激痛発作で発症し、悪心、嘔吐を伴います。痛みは背部に放散することが多く、腹痛は背臥位で増強し、前屈位で軽減しますが、鎮痛薬では一般に軽減しにくいとされています¹⁾。

● 対処方法

異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。また、膵炎発現時には十分量の輸液を行い、鎮痛薬、抗菌薬、蛋白分解酵素阻害剤などの処置を行ってください¹⁾。

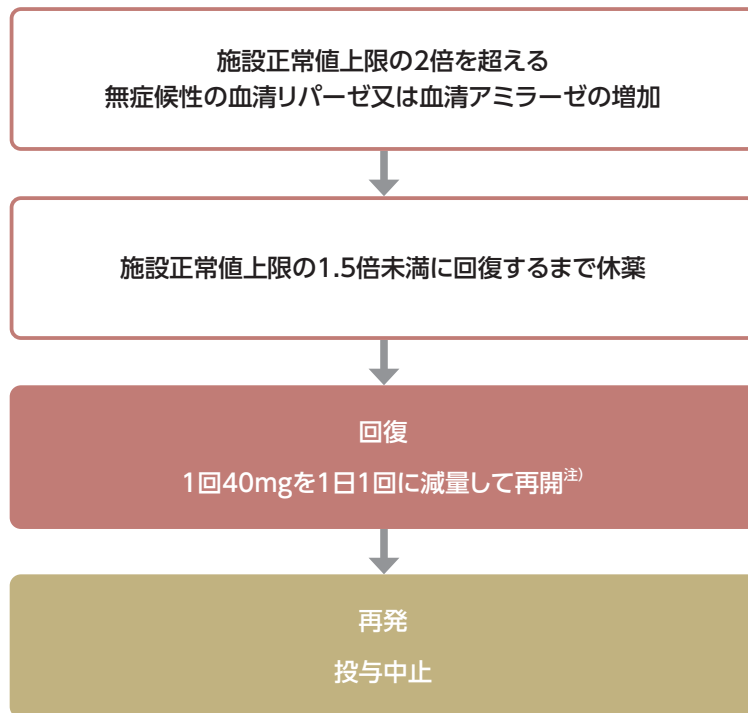
膵炎発現時は「1.2 Grade 3以上の非血液学的副作用(臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く)発現時の投与量調節基準」を参照してください。

無症候性の膵酵素増加発現時は次頁「無症候性の血清リパーゼ又は血清アミラーゼ増加発現時の投与量調節基準」の項を参照してください。

臨床試験における膵炎及び膵酵素増加の休薬・減量・中止基準については「別添2. 臨床試験における休薬・減量・中止基準」の項を参照してください。

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル、急性膵炎(薬剤性膵炎)、平成21年5月(令和3年4月改定)(2025年4月確認)
注) 本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

無症候性の血清リパーゼ又は血清アミラーゼ増加発現時の投与量調節基準



注) 1回40mgを1日1回で忍容性が得られた場合は、1回のみ開始用量へ再増量することができます。

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

2. 主な副作用とその対策

●発現状況

前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者を対象としたA2301/ASCEMBL試験、及び初発のCML患者を対象としたJ12301/ASC4FIRST試験で副作用として報告された脾炎及び脾酵素増加のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度と発現時期は下表の通りでした。

前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者

A2301/ASCEMBL試験

	全体 n=156		
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現日中央値 (範囲)/日
脾酵素増加	8 (5.1)	4 (2.6)	140.5 (8-477)
リパーゼ増加	5 (3.2)	4 (2.6)	—
アミラーゼ増加	7 (4.5)	1 (0.6)	—

MedDRA ver. 24.1

データカットオフ: 2021年1月

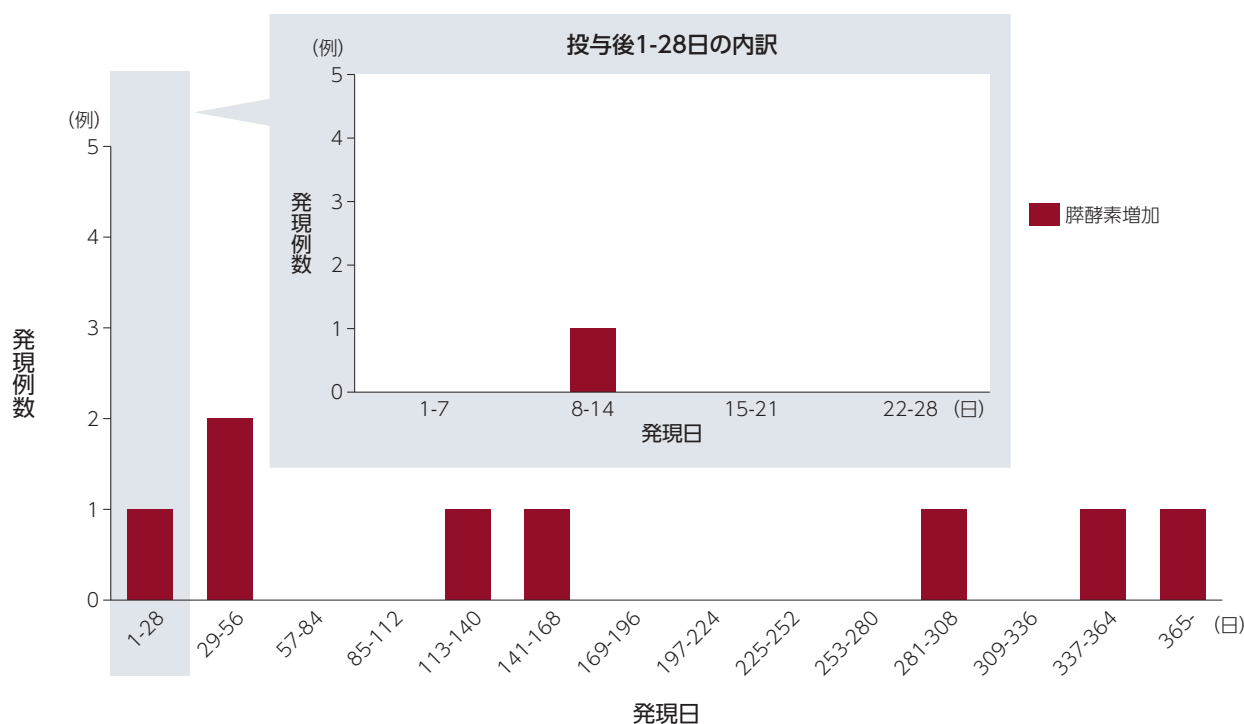
日本人 (n=13) では脾炎及び脾酵素増加の副作用はみられませんでした。

X2101試験^{注1)}で、本剤の投与により、副作用として脾炎が2例(6.5%)、急性脾炎が1例(3.2%)にみられました。発現日の中央値(範囲)は、148.0日(127~505日)でした。

注1) 1回40mgを1日2回投与の開始用量で本剤が単独投与された慢性期のCML患者 (n=31、BCR::ABL1 T315I変異を有する患者を含む) を対象に集計しました(データカットオフ: 2021年1月)。

注2) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして1回80mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

■発現時期別にみた発現例数



データカットオフ: 2021年1月

初発のCML患者

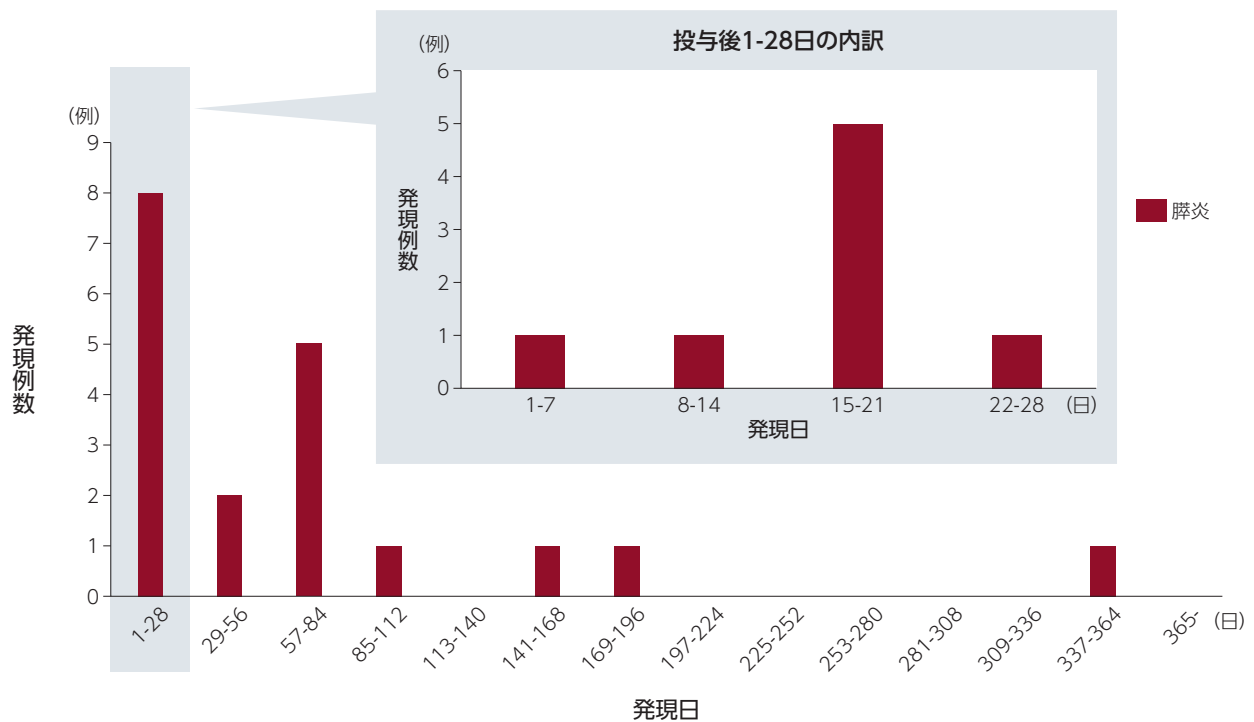
J12301/ASC4FIRST試験

	全体 n=200			日本人 n=21	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現日中央値 (範囲)/日	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
肺炎	19(9.5)	6(3.0)	44(1-345)	6(28.6)	0
リパーゼ増加	17(8.5)	5(2.5)	—	5(23.8)	0
アミラーゼ増加	8(4.0)	1(0.5)	—	4(19.0)	0
脾炎	1(0.5)	1(0.5)	—	0	0
急性脾炎	1(0.5)	1(0.5)	—	0	0

MedDRA ver. 26.1

データカットオフ:2023年11月

■ 発現時期別にみた発現例数



データカットオフ:2023年11月

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

2. 主な副作用とその対策

2.3 QT間隔延長

■ 特徴

- ・本剤の投与によりQT間隔延長があらわれることがあります。
- ・*in vitro*安全性薬理試験で、本剤はhERGチャネル及びNav1.5チャネルを阻害することが示されています (IC50はそれぞれ11.4 μ M及び29.7 μ M)。

■ 投与にあたって

- ・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りますので、患者の状態を十分に観察してください。
 - ・本剤投与開始前及び投与中は、必要に応じて心電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム等)を行ってください。また、必要に応じて、電解質(カリウム、マグネシウム等)を補正してください。
A2301/ASCEMBL試験及びJ12301/ASC4FIRST試験では、定期的に心電図検査及び電解質検査が実施されました。また、電解質の異常(特に低カリウム血症、低マグネシウム血症)が認められた場合は補正が行われました。
- 臨床試験における検査スケジュールは「別添3. 臨床試験における主な検査スケジュール」の項を参照してください。
- ・QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤との併用に注意してください。併用する場合は、患者の状態を慎重に観察してください。

● 対処方法

異常が認められた場合には、「1.2 Grade 3以上の非血液学的副作用(臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く)発現時の投与量調節基準」を参考に休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。

臨床試験におけるQT間隔延長の休薬・減量・中止基準については「別添2. 臨床試験における休薬・減量・中止基準」の項を参照してください。

●発現状況

前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者を対象としたA2301/ASCEMBL試験、及び初発のCML患者を対象としたJ12301/ASC4FIRST試験で副作用として報告されたQT間隔延長のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度と発現時期は下表の通りでした。A2301/ASCEMBL試験で2例にみられたQT間隔延長は、いずれも投与1日目の服用2時間後に発現しました。J12301/ASC4FIRST試験で1例にみられたQT間隔延長は、投与1日目に発現しました。

前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者

A2301/ASCEMBL試験

	全体 n=156			日本人 n=13		
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現日中央値 (範囲)/日	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現日中央値 (範囲)/日
心電図QT延長	2(1.3)	1(0.6)	1.0(1-1)	1(7.7)	1(7.7)	1.0(1-1)

MedDRA ver. 24.1

データカットオフ:2021年1月

初発のCML患者

J12301/ASC4FIRST試験

	全体 n=200			日本人 n=21	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現日中央値 (範囲)/日	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
心電図QT延長	1(0.5)	1(0.5)	1(1-1)	1(4.8)	1(4.8)

MedDRA ver. 26.1

データカットオフ:2023年11月

<参考>

- ・A2301/ASCEMBL試験では有害事象として「500ms超のQTcF」又は「ベースラインから60ms超のQTcF延長」がみられた患者は各1例(0.6%)でした。
- ・X2101試験の評価可能例(239例)で、本剤1回10～280mgを1日2回及び80～200mgを1日1回投与^{注)}したときの血漿中濃度とFridericia法で補正したQT間隔のベースラインからの変化量(Δ QTcF)との相関を評価したところ、わずかな増加傾向が認められました。なお、本剤1回40mg1日2回投与時^{注)}のQTcF延長の最大平均値は3.35ms〔両側90%信頼区間(CI) 上限:4.43ms〕と推定されました。
- ・J12301/ASC4FIRST試験では「500ms超のQTcF」又は「ベースラインから60ms超のQTcF延長」はみられませんでした。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして1回80mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2. 主な副作用とその対策

2.4 感染症

■ 特徴

- ・本剤の投与により、肺炎等があらわれることがあります。
- ・臨床試験では投与中止に至った事象はなく、本剤の休薬・減量や、適宜加療することで管理可能でした。

■ 投与にあたって

- ・本剤投与中は定期的に血液検査をするなど、患者の状態を十分に観察してください。
- ・BCR::ABL1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、本剤の投与についても注意が必要です。本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与開始前に適切な処置を行ってください。
- ・B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)に対して本剤の投与を開始した後は、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してください。

⇒「1.2.2 投与に際しての検査と注意事項」の項参照

A2301/ASCEMBL試験では、スクリーニング時に、B型肝炎表面抗原(HBsAg)及びB型肝炎コア抗体(HBcAb/anti HBc)の検査を実施し、慢性B型肝炎(HBV)感染の既往を有する患者は除外されていました。

臨床試験における検査スケジュールは「別添3. 臨床試験における主な検査スケジュール」の項を参照してください。

● 対処方法

異常が認められた場合には、「1.2 Grade 3以上の非血液学的副作用(臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く)発現時の投与量調節基準」を参考に休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。

●発現状況

前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者を対象としたA2301/ASCEMBL試験、及び初発のCML患者を対象としたJ12301/ASC4FIRST試験で副作用として報告された感染症のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度と発現時期は下表の通りでした。

前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者

A2301/ASCEMBL試験

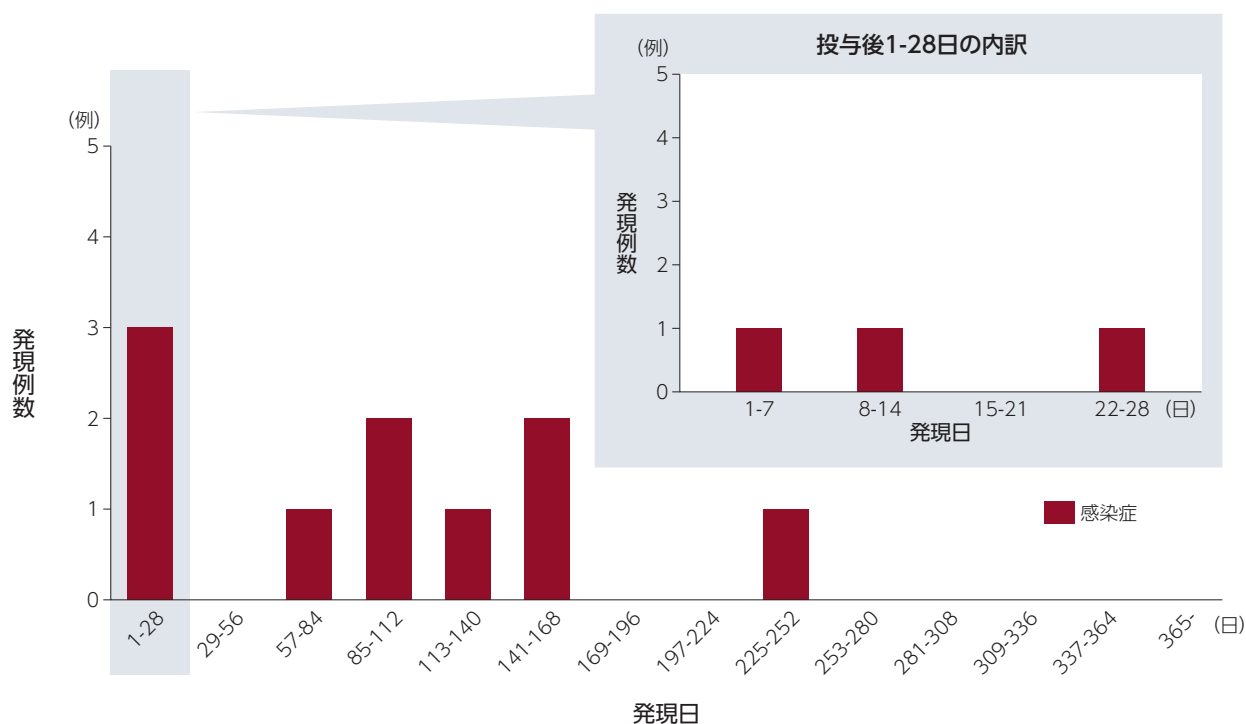
	全体 n=156		
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現日中央値 (範囲)/日
感染症および寄生虫症	10(6.4)	0	103.0(4-233)
上咽頭炎	3(1.9)	0	—
毛包炎	1(0.6)	0	—
膿疱性皮疹	1(0.6)	0	—
带状疱疹	1(0.6)	0	—
口腔ヘルペス	1(0.6)	0	—
肺炎	1(0.6)	0	—
膿疱	1(0.6)	0	—
副鼻腔炎	1(0.6)	0	—
皮膚感染	1(0.6)	0	—

MedDRA ver. 24.1

データカットオフ:2021年1月

日本人(n=13)では感染症の副作用はみられませんでした。

■発現時期別にみた発現例数



2. 主な副作用とその対策

初発のCML患者

J12301/ASC4FIRST試験

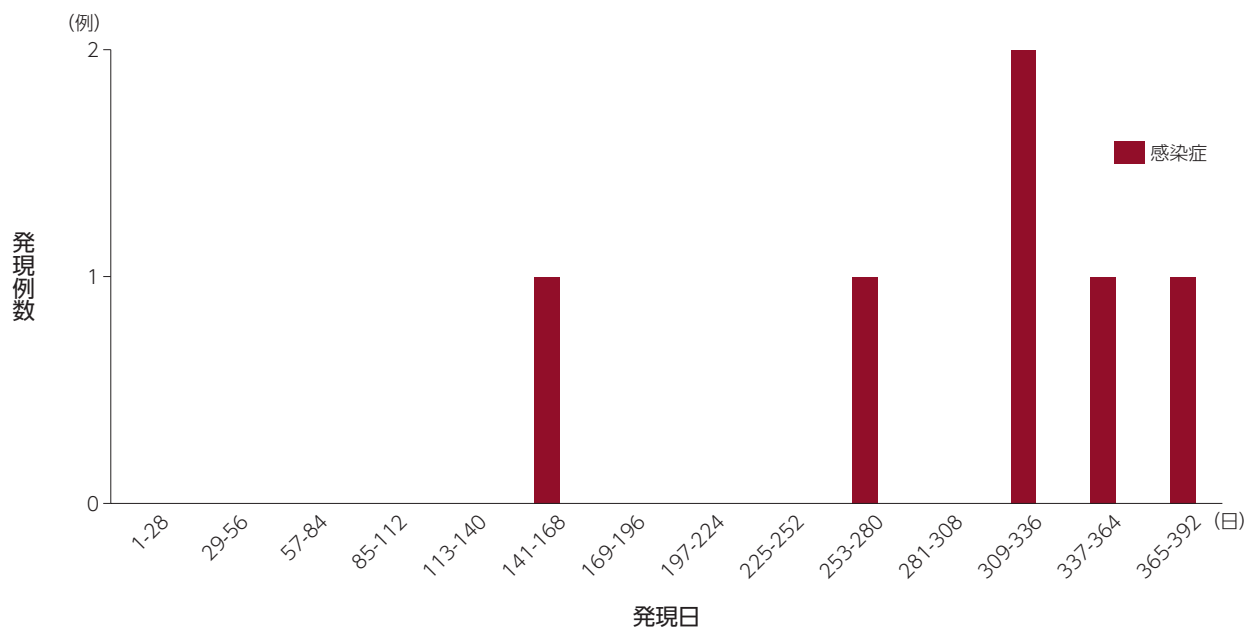
	全体 n=200		
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現日中央値 (範囲)/日
感染症	6 (3.0)	1 (0.5)	320 (167-387)
毛包炎	2 (1.0)	0	—
副鼻腔炎	1 (0.5)	0	—
歯槽骨炎	1 (0.5)	1 (0.5)	—
結膜炎	1 (0.5)	0	—
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.5)	0	—

MedDRA ver. 26.1

データカットオフ: 2023年11月

日本人 (n=21) では感染症の副作用はみられませんでした。

■ 発現時期別にみた発現例数



データカットオフ: 2023年11月

2.5 血管閉塞性事象

■ 特徴

- ・本剤の投与により、脳梗塞、心筋虚血等があらわれることがあります。

● 対処方法

異常が認められた場合には、「1.2 Grade 3以上の非血液学的副作用（臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く）発現時の投与量調節基準」を参考に休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。

● 発現状況

前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者を対象としたA2301/ASCEMBL試験、及び初発のCML患者を対象としたJ12301/ASC4FIRST試験で副作用として報告された血管閉塞性事象のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度と発現時期は下表の通りでした。A2301/ASCEMBL試験で2例にみられた血管閉塞性事象は、心筋虚血が投与26日目、脳梗塞が投与276日目に発現しました。J12301/ASC4FIRST試験で1例にみられた脳卒中は投与5日目に発現しました。

前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者

A2301/ASCEMBL試験

	全体 n=156			日本人 n=13		
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現日中央値 (範囲)/日	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現日中央値 (範囲)/日
血栓塞栓症	2 (1.3)	1 (0.6)	151.0 (26-276)	1 (7.7)	1 (7.7)	276.0 (276-276)
脳梗塞	1 (0.6)	1 (0.6)	—	1 (7.7)	1 (7.7)	—
心筋虚血	1 (0.6)	0	—	0	0	—

MedDRA ver. 24.1

データカットオフ: 2021年1月

初発のCML患者

J12301/ASC4FIRST試験

	全体 n=200		
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現日中央値 (範囲)/日
血栓塞栓症	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (5-5)
脳卒中	1 (0.5)	1 (0.5)	—

MedDRA ver. 26.1

データカットオフ: 2023年11月

日本人 (n=21) では血栓塞栓症の副作用はみられませんでした。

2. 主な副作用とその対策

2.6 光線過敏症

■ 特徴

- ・本剤の投与により、光線過敏症があらわれることがあります。
- ・マウス3T3線維芽細胞株を用いた*in vitro*光毒性試験より、本剤は光毒性物質と考えられました。また、マウスを用いた皮膚光感作性試験(UV-LLNA)より、200mg/kg/日以上群[臨床曝露量(Cmax)の32.9倍に相当する用量]で本剤の皮膚光感作性を示唆する反応が認められています。

● 対処方法

異常が認められた場合には、「1.2 Grade 3以上の非血液学的副作用(臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く)発現時の投与量調節基準」を参考に休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。

● 発現状況

前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者

A2301/ASCEMBL試験(n=156、データカットオフ:2021年1月)

光線過敏症に関する副作用はみられませんでした。

X2101試験^{注1)}

光線過敏症に関する副作用が1例(3.2%)にみられました。光線過敏症が発現した1例の発現日は120日目でした。NCI-CTCAEのGrade 3未満であり、投与中止や用量調節及び休薬に至った事象は認められず、加療を要することなく回復しました。

注1) 1回40mgを1日2回投与^{注2)}の開始用量で本剤が単独投与された慢性期のCML患者(n=31、BCR::ABL1 T315I 変異を有する患者を含む)を対象に集計しました(データカットオフ:2021年1月)。

注2) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして1回80mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

初発のCML患者

J12301/ASC4FIRST試験(n=200、データカットオフ:2023年11月)

光線過敏症に関する副作用はみられませんでした。

<参考>

臨床試験では、治験実施計画書で特段の制限は設けていませんでしたが、晴天時に外出するときは日焼け止めを使い、日焼けサロン等の使用は避けるなどを患者に助言する保守的な対応をとっていました。

2.7 その他の注意すべき副作用

2.7.1 高血圧

本剤の投与により、副作用として高血圧があらわれることがありますので、本剤投与中は高血圧の発現に注意してください。

高血圧がみられた場合は、必要に応じて標準的な降圧治療を行ってください。

A2301/ASCEMBL試験及びJ12301/ASC4FIRST試験では、定期的に血圧測定が実施されていました。また、異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止するよう設定され、必要に応じて降圧剤の投与等により管理されていました。

臨床試験における高血圧の休薬・減量・中止基準については「別添2. 臨床試験における休薬・減量・中止基準」の項を参照してください。

臨床試験における高血圧の検査スケジュールについては「別添3. 臨床試験における主な検査スケジュール」の項を参照してください。

● 発現状況

前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML患者

A2301/ASCEMBL試験 (n=156、データカットオフ:2021年1月)

高血圧の副作用は6例 (3.8%) にみられ、そのうちNCI-CTCAEのGrade 3以上の高血圧の副作用は3例 (1.9%) にみられました。日本人13例では高血圧の副作用はみられませんでした。高血圧の副作用の発現日の中央値 (範囲) は126.0日 (5~321日) でした。

初発のCML患者

J12301/ASC4FIRST試験 (n=200、データカットオフ:2023年11月)

高血圧の副作用は6例 (3.0%) にみられ、そのうちNCI-CTCAEのGrade 3以上の高血圧の副作用は3例 (1.5%) にみられました。

3. Q&A

投与前の注意事項と投与量の調節

- Q1 肝機能障害のある患者に投与する際に、投与量の調節は必要ですか？
- Q2 腎機能障害のある患者に投与する際に、投与量の調節は必要ですか？
- Q3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合、どのくらいの期間避妊すればよいですか？

投与方法

- Q4 飲み忘れた場合はどのようにすればよいですか？
- Q5 前治療薬に抵抗性又は不耐容のCMLに対して、本剤1回40mgを1日2回(BID)で投与を開始していた場合は、1回80mgを1日1回(QD)での投与に切り替える必要がありますか？

安全性

- Q6 日本人と外国人で安全性に差はありますか？
- Q7 患者の年齢によって安全性に差はありますか？
- Q8 A2301/ASCEMBL試験で本剤群とボスチニブ群で安全性に差はありますか？

本剤の作用について

- Q9 前治療薬に抵抗性又は不耐容でBCR::ABL1遺伝子変異を持つ患者に対する有効性は？
- Q10 BCR::ABL1遺伝子にT315I変異を持つ患者に投与してもよいですか？
- Q11 投与後に新たに検出されたBCR::ABL1遺伝子変異はありますか？

投与前の注意事項と投与量の調節

Q1 肝機能障害のある患者に投与する際に、投与量の調節は必要ですか？

A1 肝機能障害患者を対象とした海外臨床試験¹⁾及び母集団薬物動態解析の結果より、軽度、中等度、及び重度の肝機能障害患者に対して本剤の投与量調節は必要ないと考えられました。

＜肝機能障害患者を対象とした海外臨床試験(A2103試験)＞

本剤40mgを空腹時に単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者に対する軽度(Child-Pugh分類A)、中等度(Child-Pugh分類B)、及び重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害患者での、本剤のCmax及びAUCinfの幾何平均値の比はそれぞれ下表の通りでした。

X2101試験で、1回200mgを1日2回投与^{注)}まで本剤のMTDは特定されていないことから、1回40mgを1日2回投与時^{注)}の肝機能障害患者での曝露量の増加は、臨床的に意味のある変動ではないと考えられました。

薬物動態パラメータ	患者群	n	正常被験者に対する幾何平均値の比 (90%CI)
Cmax	正常	8	—
	軽度	8	1.26(1.05-1.52)
	中等度	8	0.983(0.819-1.18)
	重度	8	1.29(1.08-1.55)
AUCinf	正常	8	—
	軽度	8	1.22(0.964-1.54)
	中等度	8	1.03(0.813-1.30)
	重度	7	1.66(1.30-2.12)

＜母集団薬物動態解析＞

X2101試験及びA2301/ASCEMBL試験に参加した肝機能が正常な患者(308例)及び軽度の肝機能障害患者(45例)を含めた母集団薬物動態解析の結果、軽度の肝機能障害は本剤の薬物動態に統計的に有意な影響を及ぼしませんでした。

1) Hoch M et al. : J Clin Pharmacol. 2021 ; 61(11) : 1454-1465

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして1回80mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

3. Q&A

Q2 腎機能障害のある患者に投与する際に、投与量の調節は必要ですか？

A2 腎機能障害患者を対象とした海外臨床試験¹⁾及び母集団薬物動態解析の結果より、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者に対して本剤の投与量調節は必要ないと考えられました。

＜腎機能障害患者を対象とした海外臨床試験(A2105試験)＞

本剤40mgを空腹時に単回経口投与したとき、腎機能が正常な被験者(6例)に対する重度(体表面積未補正のeGFRが30mL/min未満で透析を必要としない)の腎機能障害患者(8例)での本剤のCmax及びAUCinfの幾何平均値の比(90%CI)はそれぞれ1.08(0.719-1.61)及び1.56(1.05-2.30)でした。

＜母集団薬物動態解析＞

母集団薬物動態解析に基づくシミュレーションの結果から、軽度及び中等度の腎機能障害患者では、腎機能が正常な被験者と比較して、本剤の定常状態でのAUC_{0-24h}(中央値)が11.5%増加すると推定されました。

X2101試験で、1回200mgを1日2回投与^{注)}まで本剤のMTDは特定されていないことから、1回40mgを1日2回投与時^{注)}の腎機能障害患者での曝露量の増加は、臨床的に意味のある変動ではないと考えられました。

1) Hoch M et al. : J Clin Pharmacol. 2021 ; 61 (11) : 1454-1465

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして1回80mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

Q3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合、どのくらいの期間避妊すればよいですか？

A3 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与開始前に妊娠の有無を確認し、本剤投与中及び本剤の投与終了後、少なくとも3日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください^{注)}。投与中に妊娠が判明した場合は、患者に本剤投与による胎児へのリスクについて十分に説明してください。

胚・胎児発生に関する非臨床試験で、150mg/kg/日[臨床曝露量(AUC)の10.7倍]群のラットで催奇形性がみられ、50mg/kg/日[臨床曝露量(AUC)の3.0倍]以上の群のウサギで胚・胎児死亡及び催奇形性が認められました。

注) 本剤の消失半減期(14.2時間)を考慮し、体内から本剤が消失するために十分な期間として設定しました。また、臨床試験では、本剤の投与期間中及び投与終了後3日間は、適切な避妊法を行うよう規定されていました。

投与方法

Q4 飲み忘れた場合はどのようにすればよいですか？

A4 飲み忘れに気づいた時間が予定投与時間の12時間以内の場合はすぐに服用してください¹⁾。ただし、12時間を過ぎている場合は、投与間隔が短くなることで本剤の曝露量が上昇して予期せぬ副作用が発生することを避けるために、その回の服用はやめ、次の回の投与時間に服用するようにしてください。

1) 米国添付文書(SCEMBLIX tablets, for oral use, 2024年10月版)

Q5 前治療薬に抵抗性又は不耐容のCMLに対して、本剤1回40mgを1日2回(BID)で投与を開始していた場合は、1回80mgを1日1回(QD)での投与に切り替える必要がありますか?^{注)}

A5 電子添文に従い、本剤80mg QDでの投与へ可能な限り速やかに切り替えてください。
本剤40mg BID投与から、80mg QDでの投与へ切り替える際は、40mg BIDでの最後の投与から12時間後を目安に80mg QDでの投与を開始してください。
なお、新規で本剤を開始する場合には、本剤80mg QDで投与を開始してください。

注)本剤は、2022年3月に「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、「1回40mgを1日2回、空腹時に経口投与する」を用法及び用量として製造販売承認を取得しましたが、以下の臨床試験結果に基づき、2025年5月に効能又は効果を「慢性骨髄性白血病」に、用法及び用量を「1回80mgを1日1回、空腹時に経口投与する」に変更する追加承認を取得しました。
・初発のCML-CP患者を対象としたJ12301/ASC4FIRST試験で80mg QD投与の有効性及び安全性が示された。
・前治療薬に抵抗性又は不耐容のCML-CP患者を対象としたAUS04試験の結果等で80mg QD投与は40mg BID投与と同様の有効性及び安全性が示された。

安全性

Q6 日本人と外国人で安全性に差はありますか？

A6 A2301/ASCSEMBL試験で、日本人患者の13例中11例(84.6%)、外国人患者の143例中131例(91.6%)に有害事象が認められました。日本人患者に複数例認められ、かつ外国人患者と比較して日本人患者で発現頻度が5%以上高かった有害事象は、上咽頭炎、好中球数減少及び血小板数減少でした。外国人患者と比較して日本人患者で発現頻度が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、好中球数減少及び血小板数減少でした。

日本人で2例以上に発現し、かつ外国人と比べて発現頻度が5%以上高かった有害事象(全Grade)

	日本人(n=13) n(%)	外国人(n=143) n(%)
上咽頭炎	4(30.8)	13(9.1)
好中球数減少 ^{注1)}	3(23.1)	4(2.8)
血小板数減少 ^{注1)}	3(23.1)	7(4.9)

MedDRA ver. 23.1

データカットオフ:2021年1月

注1)好中球減少症の全Gradeの発現頻度は日本人患者の13例中2例(15.4%)、外国人患者の143例中28例(19.6%)、血小板減少症の全Gradeの発現頻度は日本人患者で0例、外国人患者の143例中36例(25.2%)でした。

日本人で2例以上に発現し、かつ外国人と比べて発現頻度が5%以上高かったNCI-CTCAEのGrade 3以上の有害事象

	日本人(n=13) n(%)	外国人(n=143) n(%)
好中球数減少 ^{注2)}	3(23.1)	3(2.1)
血小板数減少 ^{注2)}	2(15.4)	5(3.5)

MedDRA ver. 23.1

データカットオフ:2021年1月

注2)好中球減少症のGrade 3以上の発現頻度は日本人患者の13例中1例(7.7%)、外国人患者の143例中23例(16.1%)、血小板減少症のGrade 3以上の発現頻度は日本人患者で0例、外国人患者の143例中28例(19.6%)でした。

3. Q&A

J12301/ASC4FIRST試験で、日本人患者の21例中21例(100.0%)、外国人患者の179例中166例(92.7%)に有害事象が認められました。外国人患者と比較して日本人患者で発現頻度が10%以上高かった有害事象は、好中球数減少及び血小板数減少、白血球数減少等でした。外国人患者と比較して日本人患者で発現頻度が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、好中球数減少及び血小板数減少でした。

日本人で外国人と比べて発現頻度が10%以上高かった有害事象(全Grade)

	日本人(n=21) n(%)	外国人(n=179) n(%)
好中球数減少 ^{注3)}	9(42.9)	20(11.2)
血小板数減少 ^{注3)}	8(38.1)	21(11.7)
白血球数減少 ^{注3)}	7(33.3)	15(8.4)
貧血	6(28.6)	17(9.5)
リンパ球数減少	5(23.8)	5(2.8)
リパーゼ増加	5(23.8)	18(10.1)
アミラーゼ増加	5(23.8)	5(2.8)
上咽頭炎	4(19.0)	8(4.5)
口腔咽頭痛	3(14.3)	2(1.1)

MedDRA ver. 26.1

データカットオフ:2023年11月

注3)好中球減少症の全Gradeの発現頻度は日本人患者で0例、外国人患者の179例中21例(11.7%)、血小板減少症の全Gradeの発現頻度は日本人患者の21例中1例(4.8%)、外国人患者の179例中26例(14.5%)、白血球減少症の全Gradeの発現頻度は日本人患者で0例、外国人患者の179例中16例(8.9%)でした。

日本人で外国人と比べて発現頻度が5%以上高かった有害事象(Grade 3以上)

	日本人(n=21) n(%)	外国人(n=179) n(%)
好中球数減少 ^{注4)}	4(19.0)	7(3.9)
血小板数減少 ^{注4)}	3(14.3)	7(3.9)

MedDRA ver. 26.1

データカットオフ:2023年11月

注4)好中球減少症のGrade 3以上の発現頻度は日本人患者で0例、外国人患者の179例中9例(5.0%)、血小板減少症のGrade 3以上の発現頻度は日本人患者で0例、外国人患者の179例中16例(8.9%)でした。

Q7 患者の年齢によって安全性に差はありますか？

A7 A2301/ASCEMBL試験及びX2101試験の併合データで、年齢別の有害事象の発現を解析しました。

18歳以上65歳未満及び65歳以上の有害事象の発現頻度は下表の通りで、重篤な有害事象及び治療を要した有害事象の発現頻度が18歳以上65歳未満に比べて65歳以上で10%以上高く、副作用発現頻度が65歳以上に比べて18歳以上65歳未満で10%以上高いことが示されました。個別の有害事象では、血小板減少症(18歳以上65歳未満19.7%、65歳以上31.4%、以下同順)、貧血(8.6%、22.9%)、末梢性浮腫(5.9%、17.1%)が18歳以上65歳未満に比べて65歳以上で発現頻度が10%以上高く、頭痛が65歳以上(5.7%)に比べて18歳以上65歳未満(20.4%)で発現頻度が10%以上高いことが示されました。

Grade 3以上の有害事象発現頻度では、部分集団間に10%以上の違いがみられた個別の事象はありませんでした。

	18-65歳 (n=152) n(%)	≥65歳 (n=35) n(%)
有害事象発現頻度	138 (90.8)	33 (94.3)
副作用発現頻度	107 (70.4)	20 (57.1)
Grade 3以上の有害事象	81 (53.3)	22 (62.9)
Grade 3以上の副作用	51 (33.6)	11 (31.4)
重篤な有害事象	22 (14.5)	10 (28.6)
重篤な副作用	3 (2.0)	2 (5.7)
死亡に至った有害事象	1 (0.7)	1 (2.9)
死亡に至った副作用	0	0
投与中止に至った有害事象	7 (4.6)	5 (14.3)
投与中止に至った副作用	7 (4.6)	3 (8.6)
休薬又は減量を要した有害事象	61 (40.1)	12 (34.3)
治療を要した有害事象	103 (67.8)	29 (82.9)

X2101試験 データカットオフ: 2020年4月
A2301/ASCEMBL試験 データカットオフ: 2020年5月

3. Q&A

J12301/ASC4FIRST試験で、年齢別の有害事象の発現を解析しました。

18歳以上65歳未満、65歳以上及び75歳以上の有害事象の発現頻度は下表の通りで、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度が18歳以上65歳未満に比べて65歳以上及び75歳以上で高く、用量調節又は休薬を要した有害事象の発現頻度は18歳以上65歳未満に比べて65歳以上で高く、75歳以上で低いことが示されました。

	18-65歳 (n=154) n(%)	≥65歳 (n=46) n(%)	≥75歳 (n=10) n(%)
有害事象発現頻度	142 (92.2)	45 (97.8)	9 (90.0)
副作用発現頻度	115 (74.7)	35 (76.1)	8 (80.0)
Grade 3以上の有害事象	55 (35.7)	21 (45.7)	3 (30.0)
Grade 3以上の副作用	37 (24.0)	14 (30.4)	2 (20.0)
重篤な有害事象	12 (7.8)	10 (21.7)	3 (30.0)
重篤な副作用	4 (2.6)	4 (8.7)	1 (10.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	5 (3.2)	4 (8.7)	1 (10.0)
投与中止に至った副作用	5 (3.2)	2 (4.3)	0
用量調節又は休薬を要した有害事象	45 (29.2)	15 (32.6)	2 (20.0)
治療を要した有害事象	114 (74.0)	37 (80.4)	8 (80.0)

MedDRA ver. 26.1

データカットオフ: 2023年11月

Q8 A2301/ASCEMBL試験で本剤群とボスチニブ群で安全性に差はありますか？

A8 A2301/ASCEMBL試験で、本剤群の156例中142例(91.0%)、ボスチニブ群の76例中74例(97.4%)に有害事象が認められました。本剤群でボスチニブ群に比べて発現頻度が5%以上高かった有害事象は血小板減少症、関節痛、上咽頭炎、高血圧、不眠症、及び筋痙縮であり、発現頻度が3%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、血小板減少症及び好中球減少症でした。

本剤群でボスチニブ群と比べて発現頻度が5%以上高かった有害事象(全Grade)

	本剤群(40mg 1日2回) (n=156) n(%)	ボスチニブ群(500mg 1日1回) (n=76) n(%)
血小板減少症	36(23.1)	11(14.5)
関節痛	19(12.2)	3(3.9)
上咽頭炎	17(10.9)	3(3.9)
高血圧	19(12.2)	4(5.3)
不眠症	11(7.1)	1(1.3)
筋痙縮	8(5.1)	0

MedDRA ver. 23.1

データカットオフ:2021年1月

本剤群でボスチニブ群と比べて発現頻度が3%以上高かったNCI-CTCAEのGrade 3以上の有害事象

	本剤群(40mg 1日2回) (n=156) n(%)	ボスチニブ群(500mg 1日1回) (n=76) n(%)
血小板減少症	28(17.9)	5(6.6)
好中球減少症	24(15.4)	9(11.8)

MedDRA ver. 23.1

データカットオフ:2021年1月

3. Q&A

本剤の作用について

Q9 前治療薬に抵抗性又は不耐容でBCR::ABL1遺伝子変異を持つ患者に対する有効性は？

A9 A2301/ASCEMBL試験^{注)}で、投与開始第1日目でBCR::ABL1遺伝子変異が認められている患者での24週時点でのMMR率は、本剤投与群が35.3% (17例中6例) でした。
本剤投与群での変異部位別の24週時点でのMMR達成の有無は下表の通りでした。

BCR::ABL1変異部位	24週時点でのMMR率	BCR::ABL1変異部位	24週時点でのMMR率
G250E	1/2例	F359V	0/3例
Y253H	1/2例	E459K	0/1例
E255K	2/2例	W478R	1/1例
E255V	1/1例	L248V/F317L	0/1例
F317L	0/2例	Y253H/F486S	0/1例
F359C	0/1例		

データカットオフ: 2020年5月

注) T315I又はV299L変異の既往が確認された患者は除外基準とし、投与開始第1日目及びその後のBCR::ABL1遺伝子検査でT315I又はV299L変異が検出された場合は、投与を中止することとしました。

Q10 BCR::ABL1遺伝子にT315I変異を持つ患者に投与してもよいですか？

A10 J12301/ASC4FIRST試験では、ベースライン時及び投与開始後にT315I変異が認められた患者はいませんでした。また、A2301/ASCEMBL試験ではT315I変異の既往が確認された患者は除外されていました。

本剤1回80mgを1日1回での投与経験はないことから、T315I変異を持つ慢性期CML患者に対する本剤1回80mgを1日1回で投与した際の有効性及び安全性は確立していません。

<参考>

*in vitro*試験で、T315I変異を含むキナーゼドメインの変異を導入したLuc-Ba/F3細胞に対して本剤は増殖抑制作用を示しました。一方、BCR::ABL1キナーゼドメインの突然変異は本剤へ感受性を低下させ得ることが報告されています。試験の結果、T315I変異を十分に阻害するためには、他の変異と比較して4～5倍高い投与量が必要であることが示されています。

BCR::ABL1変異	IC50の平均値 (nM) ±標準偏差、n=3	BCR::ABL1変異	IC50の平均値 (nM) ±標準偏差、n=3
野生型	0.61±0.21	Q252H	10.9±3.53
G250H	0.74±0.27	F359V	11.5±4.87
E255V	1.17±0.54	P223S	15.0±5.74
Y253H	1.71±0.75	K294E	18.2±9.80
E255K	2.35±0.71	I502L	30.2±10.3
E459K	3.01±1.37	V468F	322±83
V299L	6.12±4.21	P465S	369±119
T315I	7.64±3.22	A337V	453±70
E355G	9.33±2.14		

Manley PW et al. : Leuk Res. 2020 ; 98 : 106458

Q11 投与後に新たに検出されたBCR::ABL 1遺伝子変異はありますか？

A11 J12301/ASC4FIRST試験、A2301/ASCEMBL試験及びX2101試験で、本剤投与中に新たに検出（ベースラインの変異有無を問わない）されたBCR::ABL 1遺伝子変異としては以下が報告されました。なお、新たな遺伝子変異が認められた患者全例でMMRは得られず、本剤の投与が中止されています。

試験名	検出例数	検出された新たな遺伝子変異	評価タイミング
J12301/ASC4FIRST試験	8例	A433Dが2例、A337T/A344P/I502N/P465Q、A337T/F497L、A337T/L340Q、A337T/V506M、A337V/V506M及びL340Q 各1例	・投与開始第1日目、24週目、48週目、96週目 ・投与終了時 ・治療不成功と判定時
A2301/ASCEMBL試験 ^{注1)}	7例	M244V 3例、T315I、A337T、E355G及びP465S 各1例	・投与開始第1日目^{注2)} ・確定したMMRの喪失時 ・投与終了時
X2101試験 ^{注3)}	3例	M244V、V468F/I502L及びG463S 各1例	・スクリーニング時 ・奏効喪失時又は必要に応じて

注1) T315I又はV299L変異の既往が確認された患者は除外基準とし、投与開始第1日目及びその後のBCR::ABL 1遺伝子検査でT315I又はV299L変異が検出された場合は、投与を中止することとしました。

注2) 投与開始第1日目に遺伝子変異が検出された場合は、投与終了時まで12週毎に遺伝子変異が評価されました。

注3) 遺伝子変異が検出された場合は、遺伝子変異が検出されなくなるまで3サイクル(1サイクル28日間) 毎又は治験担当医師の判断に応じて評価されました。

別添1. 臨床試験における前治療薬に抵抗性又は不耐容の定義

A2301/ASCEMBL試験

「前治療薬に抵抗性」は、ELN2013¹⁾の基準に従い、TKIによる直近の治療後、以下の基準を1つ以上満たした場合と定義されました。

治療開始後3ヵ月時点	・CHR未達成、又は分裂中期細胞のフィラデルフィア染色体(Ph)陽性率>95%
治療開始後6ヵ月時点	・BCR::ABL1の比率>10%IS、及び/又は分裂中期細胞のPh陽性率>65%
治療開始後12ヵ月時点	・BCR::ABL1の比率>10%IS、及び/又は分裂中期細胞のPh陽性率>35%
治療開始後の任意の時点	・CHR、CCyR、又はPCyRの消失 ・耐性を引き起こす可能性のある新たなBCR::ABL1変異の出現 ・連続する2回の検査でMMRの消失を確認(このうち1回の検査では、BCR::ABL1の比率 $\geq$ 1%IS) ・Ph陽性細胞における新たなクローン性染色体異常:CCA/Ph+

「前治療薬に不耐容」は、以下の通り定義されました。

非血液毒性による不耐容	治療中にGrade 3又は4の毒性が発現した、又は投与量調節(ただし、効果が既に十分でない場合は患者の最大限の利益のため減量は考慮しない)を含む最適な処置により改善しない持続性のGrade 2の毒性が発現した患者
血液毒性による不耐容	推奨されている最低用量に減量した後の治療中にGrade 3又は4の毒性(絶対好中球数又は血小板)が再発した患者

1)Baccarani M et al. : Blood. 2013 ; 122(6) : 872-884

別添2. 臨床試験における休薬・減量・中止基準

注) 臨床試験に用いられた基準です。減量・中止する場合の投与量及び副作用発現時の本剤の投与量調節基準については、「1.2.1 用法及び用量」、「2. 主な副作用とその対策」の項をご覧ください。

J12301/ASC4FIRST試験

患者が副作用を発現した場合は減量し、減量後の用量における個々の患者のベネフィット/リスク評価に基づき、再び増量してもよいものとしました(再増量は、各患者につき1回のみ)。
減量して投与を再開した後に、同じ副作用が以前と同じか、以前よりも高い重症度で再発した場合は、本剤投与を中止しました。

●減量ステップ

用量レベル	用法及び用量
用量レベル0(開始用量)	1回80mgを1日1回(1日量 80mg)
用量レベル1	1回40mgを1日1回(1日量 40mg)

直近の投与時に認められた最悪時の毒性に基づいて減量を行う。
1日量が40mgを下回る減量は認められない。

●休薬及び投与再開の基準

個々の毒性のために28日間を超える休薬が必要となった場合は、本剤の投与を中止する必要がある。
本剤の休薬及び適切な管理(造血成長因子を含む)にもかかわらず血液毒性(Grade 3又は4の血球減少症)が少なくともGrade 2に回復することなく42日以上持続する場合は、本剤の投与を中止する必要がある。

最悪時の毒性(CTCAE ver. 5.0のGrade)	投与量調節
臨床検査(血液学的検査)	
好中球減少症[ANC(絶対好中球数)]	
Grade 1 (ANC<LLN(施設正常値下限)~ $1.5 \times 10^9/L$)	推奨:同じ用量で投与継続。
Grade 2(ANC< $1.5 \sim 1.0 \times 10^9/L$)	推奨:同じ用量で投与継続。
Grade 3(ANC< $1.0 \sim 0.5 \times 10^9/L$)	必須:Grade 2以下に軽快するまで休薬(CBC(全血算)を週2回実施)。 14日以内に軽快した場合は、同じ用量で投与再開。 軽快までの期間が14日を超える場合は、1レベル減量して投与再開。
Grade 4(ANC< $0.5 \times 10^9/L$)	必須:Grade 2以下に軽快するまで休薬(CBCを週2回実施)。 14日以内に軽快した場合は、同じ用量で投与再開。 軽快までの期間が14日を超える場合は、1レベル減量して投与再開。
発熱性好中球減少症 (ANC< $1.0 \times 10^9/L$, 38.5℃以上の発熱)	必須:軽快するまで休薬。軽快後、1レベル減量して投与再開。

次頁へ続く

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

別添2. 臨床試験における休薬・減量・中止基準

前頁より続く

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

最悪時の毒性 (CTCAE ver. 5.0のGrade)	投与量調節
血小板減少症	
Grade 1 (PLT(血小板数) $<LLN \sim 75 \times 10^9/L$)	推奨: 同じ用量で投与継続。
Grade 2 (PLT $<75 \sim 50 \times 10^9/L$)	推奨: 同じ用量で投与継続。
Grade 3 (PLT $<50 \sim 25 \times 10^9/L$)	必須: Grade 2以下に軽快するまで休薬 (CBCを週2回実施)。 14日以内に軽快した場合は、同じ用量で投与再開。 軽快までの期間が14日を超える場合は、1レベル減量して投与再開。
Grade 4 (PLT $<25 \times 10^9/L$)	必須: Grade 2以下に軽快するまで休薬 (CBCを週2回実施)。 14日以内に軽快した場合は、同じ用量で投与再開。 軽快までの期間が14日を超える場合は、1レベル減量して投与再開。
すべての血球減少症の再発	推奨: Grade 2以下に軽快するまで休薬。軽快後、同じ用量で投与再開。
非血液学的副作用 (個々の項で別途規定されている場合を除く)	
Grade 1	推奨: 同じ用量で投与継続。
Grade 2	推奨: Grade 1以下に軽快するまで休薬。軽快後、同じ用量で投与再開。
Grade 3	必須: Grade 1以下に軽快するまで休薬。軽快後、1レベル減量して投与再開。
Grade 4	必須: 投与中止。
臨床検査 (腎臓)	
血清クレアチニン	
$>ULN$ (施設正常値上限) $\sim 1.5 \times ULN$	推奨: 同じ用量で投与継続。
$>1.5 \sim 3.0 \times ULN$ 又は ベースライン値	推奨: ULN の1.5倍以下又はベースラインの1.5倍以下に軽快するまで休薬。 軽快後、同じ用量で投与再開。
$>3.0 \times$ ベースライン値 又は $>3.0 \sim 6.0 \times ULN$	必須: 投与中止。
$>6.0 \times ULN$	必須: 投与中止。
臨床検査 (肝臓)	
総ビリルビンの単独での上昇	
ベースライン値にかかわらず $>ULN \sim 1.5 \times ULN$	推奨: 同じ用量で投与継続。
ベースライン値にかかわらず $>1.5 \sim 3.0 \times ULN$	推奨: 休薬し、 ULN の1.5倍以下又はベースラインのレベルに軽快するまで、 48～72時間以内に肝機能検査 ^a を行い、その後のモニタリングは週1回 又は臨床的に必要な場合はそれ以上の頻度で実施。 14日以内に軽快した場合は、同じ用量で投与再開。 軽快までの期間が14日を超える場合は、1レベル減量して投与再開。
ベースライン値にかかわらず $>3.0 \sim 10.0 \times ULN^*$	必須: 休薬し、 ULN の1.5倍以下又はベースラインのレベルに軽快するまで、 48～72時間以内に肝機能検査 ^a を行い、その後のモニタリングは週1回 又は臨床的に必要な場合はそれ以上の頻度で実施。 14日以内に軽快した場合は、1レベル減量して投与再開。 軽快までの期間が14日を超える場合は、投与中止。 総ビリルビンがベースラインのレベルに軽快するか、4週間を超えて安定した値を示すまで、モニタリング (肝機能検査 ^a を含む) を週1回又は臨床的に必要な場合はそれ以上の頻度で実施。
$>10.0 \times ULN^*$	必須: 投与中止。 総ビリルビンがベースラインのレベルに軽快するか、4週間を超えて安定した値を示すまで、モニタリング (肝機能検査 ^a を含む) を週1回又は臨床的に必要な場合はそれ以上の頻度で実施。

最悪時の毒性 (CTCAE ver. 5.0のGrade)	投与量調節
AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)又はALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)の単独での上昇	
ベースライン値が正常な場合	
>ULN～3.0×ULN	推奨: 同じ用量で投与継続。
>3.0～5.0×ULN	推奨: 同じ用量で投与継続。可能な限り早期(異常を認めてから48～72時間以内が望ましい)に肝機能検査 ^a を再度実施。 再検査で異常が確認された場合は、ULNの3.0倍以下に軽快するまで、肝機能検査 ^a のモニタリングを週1回又は臨床的に必要な場合はそれ以上の頻度で実施。
>5.0～10.0×ULN	必須: 休薬。可能な限り早期(異常を認めてから48～72時間以内が望ましい)に肝機能検査 ^a を再度実施。 ULNの3.0倍以下に軽快するまで、肝機能検査 ^a のモニタリングを週1回又は臨床的に必要な場合はそれ以上の頻度で実施。 14日以内に軽快した場合は、同じ用量で投与再開。 軽快までの期間が14日を超える場合は、1レベル減量して投与再開。
>10.0～20.0×ULN	必須: 休薬。可能な限り早期(異常を認めてから48～72時間以内が望ましい)に肝機能検査 ^a を再度実施。 ULNの3.0倍以下に軽快するまで、肝機能検査 ^a のモニタリングを週1回又は臨床的に必要な場合はそれ以上の頻度で実施。その後、1レベル減量して投与再開。
>20.0×ULN	必須: 投与中止。
ベースライン値で上昇が認められた場合	
>ベースライン値～3.0×ベースライン値及び≤5×ULN	推奨: 同じ用量で投与継続。
>3.0×ベースライン値及び>5.0×ULN (期間が2週間未満)	推奨: 同じ用量で投与継続。可能な限り早期(異常を認めてから48～72時間以内が望ましい)に肝機能検査 ^a を再度実施。 再検査で異常が確認された場合は、ULN又はベースラインのレベル以下に軽快するまで、肝機能検査 ^a のモニタリングを週1回又は臨床的に必要な場合はそれ以上の頻度で実施。
>3.0×ベースライン値及び>5.0×ULN (期間が2週間以上)	必須: 休薬。可能な限り早期(異常を認めてから48～72時間以内が望ましい)に肝機能検査 ^a を再度実施。 再検査で異常が確認された場合は、ULN又はベースラインのレベル以下に軽快するまで、肝機能検査 ^a のモニタリングを週1回又は臨床的に必要な場合はそれ以上の頻度で実施。軽快した場合は、1レベル減量して投与再開。
>5.0×ベースライン値及び>8.0×ULN (期間は無関係)	必須: 休薬。可能な限り早期(異常を認めてから48～72時間以内が望ましい)に肝機能検査 ^a を再度実施。 再検査で異常が確認された場合は、ULN又はベースラインのレベル以下に軽快するまで、肝機能検査 ^a のモニタリングを週1回又は臨床的に必要な場合はそれ以上の頻度で実施。軽快した場合は、1レベル減量して投与再開。
>20.0×ULN	投与中止。

次頁へ続く

別添2. 臨床試験における休薬・減量・中止基準

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

最悪時の毒性 (CTCAE ver. 5.0のGrade)	投与量調節
AST又はALTと総ビリルビンの同時 ^a 上昇	
ALT、AST及び総ビリルビンのベースライン値が正常な患者の場合: AST又はALT>3.0×ULNかつ総ビリルビン>2.0×ULNで、胆汁うっ滞 ^c の証拠がない ベースライン時にAST又はALT又は総ビリルビン値の上昇が認められた患者の場合: AST又はALT>3×ベースライン値又は>8.0×ULNのいずれかが低い方で、かつ総ビリルビン>2×ベースライン及び>2.0×ULN 注) Gilbert症候群の患者では、直接ビリルビンが2倍以上増加する。	必須: 治療を中止して薬剤性肝障害 (DILI) か判定。 可能な限り早期 (異常を認めてから48時間以内が望ましい) に肝機能検査 ^a を再度実施。 その後、AST、ALT又はビリルビンがベースラインのレベルに軽快するか、4週間を超えて安定した値を示すまで、肝機能検査 ^a のモニタリングを週1回又は臨床的に必要な場合はそれ以上の頻度で実施。必要に応じて、追加のフォローアップを実施 (p.40を参照)。 必須: 因果関係の評価によりDILIの可能性が高いと判定された場合は投与中止。DILIでないと判定された場合は、各実施医療機関のガイドラインに従って特定された原因に対処。原因が治療に関連し、軽快した場合は、1レベル減量して投与。
臨床検査 (代謝)	
無症候性のアミラーゼ及び/又はリパーゼ増加	
>ULN～1.5×ULN	推奨: 同じ用量で投与継続。週2回測定。
>1.5～2.0×ULN	推奨: 同じ用量で投与継続。週2回測定。
>2.0～5.0×ULN	必須: ULNの1.5倍以下又はベースラインのレベルに軽快するまで休薬。 7日以内に軽快した場合は、1レベル減量して投与再開。 軽快までの期間が7日を超える場合は、投与を中止して適切な画像検査 (例: MRI、CTスキャン又は超音波検査) を実施。
>5.0×ULN及び徴候又は症状	必須: 投与を中止して適切な画像検査 (例: MRI、CTスキャン又は超音波検査) を実施。
血管障害	
高血圧	
収縮期血圧140～159mmHg又は拡張期血圧90～99mmHg	推奨: 同じ用量で投与継続。 治験責任 (分担) 医師の判断で、降圧薬を投与開始/既存の降圧薬を増量又は治療計画を変更。
収縮期血圧≥160mmHg又は拡張期血圧≥100mmHg	必須: Grade 1/ベースラインのレベル以下に軽快するまで休薬。その後、1レベル減量して投与再開。 治験責任 (分担) 医師の判断で、降圧薬を投与開始/既存の降圧薬を増量又は治療計画を変更。
CTCAE Grade 4	必須: 投与中止。
胃腸障害	
膵炎	
Grade 2 (CTCAE ver. 5.0に基づく膵炎の画像所見を伴う膵酵素の増加。膵酵素の単独での増加については無症候性のアミラーゼ及び/又はリパーゼ増加の項を参照)	必須: 画像所見が認められた場合は、Grade 1以下又は投与開始前の状態に回復するまで休薬。 休薬期間が21日以下の場合は、1レベル減量して投与を再開。 休薬期間が21日を超える場合は、投与を中止して適切な画像検査 (例: MRI、CTスキャン又は超音波検査) によりモニタリングを継続**。
Grade 3以上	必須: 投与を中止して適切な画像検査 (例: MRI、CTスキャン又は超音波検査) を実施。
下痢***	
Grade 1	推奨: 同じ用量で投与を継続するが、止瀉薬の投与を開始。
Grade 2	推奨: Grade 1以下に軽快するまで休薬。その後、同じ用量で投与再開。 Grade 2以上の下痢が再発した場合は、Grade 1以下に軽快するまで休薬。その後、1レベル減量して投与再開。

最悪時の毒性 (CTCAE ver. 5.0のGrade)	投与量調節
Grade 3	推奨: 休薬し、止瀉薬の投与を開始。
Grade 4	必須: 投与中止し、止瀉薬の投与を開始。
嘔気/嘔吐	
Grade 1	推奨: 同じ用量で投与を継続するが、制吐剤を開始してもよい。
Grade 2	推奨: Grade 1以下に軽快(制吐剤又はその他の支持療法を開始)するまで休薬。その後、同じ用量で投与継続。 Grade 2以上の嘔気/嘔吐が再発した場合は、Grade 1以下に軽快するまで休薬。その後、1レベル減量して投与再開。
Grade 3	必須: Grade 1以下に軽快(制吐剤又はその他の支持療法を開始)するまで休薬。その後、1レベル減量して投与再開。 推奨: Grade 3以上の嘔気/嘔吐があり適切な制吐剤で症状をコントロールできない場合に限り、(地域の慣習に従って)休薬。
Grade 4	必須: 投与中止。
皮膚及び皮下組織障害	
発疹/光線過敏症	
Grade 1	推奨: 同じ用量で投与継続。皮膚障害に対する適切な治療の開始を検討(抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド外用剤、低用量の全身性コルチコステロイドなど)。
Grade 2	推奨: 同じ用量で投与を継続するが、皮膚障害に対する適切な治療を開始又は増量(抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド外用剤、低用量の全身性コルチコステロイドなど)。
皮膚障害への治療にもかかわらず持続する Grade 3	推奨: Grade 1以下に軽快するまで休薬。 7日以内に軽快した場合は、1レベル減量して投与再開。 (皮膚毒性に対する適切な治療にもかかわらず)軽快までの期間が7日を超える場合は、投与中止。
皮膚障害への治療にもかかわらず持続する Grade 4	必須: 投与中止。
一般・全身障害及び投与部位の状態	
疲労/無力症	
Grade 1又は 2	推奨: 同じ用量で投与継続。
Grade 3	推奨: Grade 1以下に軽快するまで休薬。 7日以内に軽快した場合は、同じ用量で投与再開。 軽快までの期間が7日を超える場合は、1レベル減量して投与再開。

すべての投与量調節は、それまでに認められた最悪時の毒性に基づいて行う。

- a コア肝機能検査は、ALT、AST、総ビリルビン(総ビリルビンがULNの2.0倍を超える場合は分画測定(直接及び間接ビリルビン))及びアルカリホスファターゼ(アルカリホスファターゼがULNの2.0倍を超える場合は分画測定(アイソザイムの定量))からなる。
- b 「同時」は、総ビリルビンとALT/ASTの規定した値への上昇が同時に生じた場合と定義する。AST又はALTと総ビリルビンの同時上昇が規定した値を満たさない場合は、総ビリルビン及びAST/ALTの単独での上昇の指示に従い、上昇の程度に基づいた保存的治療を講じる(例: 1つの項目で休薬が必要で、もう1つの項目で投与中止が必要な場合は投与を中止する)。すべての上昇が投与再開可能な規定の値に軽快した後、同じ用量又は1段階減量した用量(減量の基準を満たす場合)で投与を再開する。
- c 「胆汁うっ滞」は、骨転移がない患者ではALP上昇($>2 \times \text{ULN}$ かつ $R \text{ value} < 2$)と定義し、骨転移のある患者では肝分画ALPの上昇と定義する。

注) R valueは、ALT及びALPのULNに対する倍数を用いて、ALTをALPで割ることにより算出する。R valueは、ALT及び/又はALP上昇の相対的なパターンが胆汁うっ滞性肝損傷($R \leq 2$)によるものなのか、肝細胞性肝損傷($R \geq 5$)によるものなのか、又はその混合型($2 < R < 5$)によるものなのかを表す。

* ULNの3.0倍を超える総ビリルビンが、間接(非抱合)ビリルビンのみによるもので、各実施医療機関のガイドライン(末梢血塗末標本の検討及びハプトグロビン測定など)に従って溶血が原因でないことが確認されている場合には、治験責任(分担)医師の判断で1レベル減量して投与を継続してもよい。

** Grade 3以上のアミラーゼ及び/又はリパーゼの増加が初めて認められた場合は、1週間以内にCT等による脾臓、肝臓及び胆嚢の画像検査を実施する。減量後も無症候性のGrade 2以上のリパーゼ及び/又はアミラーゼの増加が認められた場合は、投与中止する。

*** 腹部痙攣、軟便又は明らかな下痢の徴候が最初に認められた時点で止瀉薬を投与することが推奨される。

別添2. 臨床試験における休薬・減量・中止基準

●薬剤性肝障害(DILI)の可能性がある場合のフォローアップ

総ビリルビンの増加に伴うトランスアミナーゼの上昇は、重篤なDILIである可能性を示唆するものであり、臨床的に重要な事象と考え、適切な評価を行って診断を確定する。認められた臨床検査値異常について、最も可能性の高い要因の医学的診断を得るため、以下に示す臨床情報を収集する。

- DILIになりうる閾値は、ベースラインのAST/ALT及び総ビリルビンに依存する可能性がある。以下の基準のうち、いずれかを満たす患者ではさらなるフォローアップが必要である。

- ・ベースライン時のALT、AST及び総ビリルビンが正常であった患者の場合:AST又はALT $>3.0\times$ ULNと総ビリルビン $>2.0\times$ ULNが伴う
- ・ベースライン時のAST、ALT又は総ビリルビンが高値であった患者の場合:[AST又はALT $>3.0\times$ ベースライン値]又は[ALT又はAST $>8.0\times$ ULN]のうち最初に出現した項目と[総ビリルビン $>2.0\times$ ベースライン値及び $2.0\times$ ULN]が伴う

- DILIは基本的に除外診断であるため、肝障害の要因としてDILIを想定する前に、肝検査異常の他の原因を考慮し、その役割を明らかにすべきである。また、アルコール摂取、併用薬、ハーブ療法、サプリメント摂取、既存の肝疾患または危険因子の既往歴などの関連情報を含む詳細な病歴を収集すべきである。

- 臨床検査の項目には、ALT、AST、総ビリルビン、直接及び間接ビリルビン、GGT、プロトロンビン時間(PT)/INR、アルカリホスファターゼ(ALP)、アルブミン、クレアチンキナーゼを含めるべきである。可能であれば、グルタミン酸脱水素酵素(GLDH)を検査することも推奨される。

- CT、MRI、デュプレックス超音波検査などを用いて、肝転移(新規又は増悪)又は血管閉塞の状態を評価する。

- 胆汁うっ滞に対する肝外性の要因を除外するため、必要に応じて関連する検査[超音波検査又はMRI、内視鏡的逆行性胆道膵管造影(ERCP)]を行う。ALP上昇の要因が肝外にあることが疑われる臨床状況では、GGT値があれば有用である。GGTは酵素誘導やアルコール摂取によっても上昇するため、胆汁うっ滞性障害のマーカーとしてはALPよりも特異性が低いと考えられる。GGTはALPよりも胆管障害の検出感度が高い。

右表に、肝機能検査異常で観察された別の要因を除外するために実施可能で特異的な臨床的かつ診断的評価に関するガイダンスを示す。

疾患名	評価方法
A型、B型、C型、E型肝炎	IgM A型肝炎ウイルス (HAV) 抗体、IgM HBs抗原、IgM/IgG HBc抗体、B型肝炎ウイルス (HBV)-DNA、C型肝炎ウイルス (HCV) 抗体、HCV-RNA、IgM/IgG E型肝炎ウイルス (EBV) 抗体、HEV-RNA
サイトメガロウイルス (CMV)、単純ヘルペスウイルス (HSV)、EBウイルス (EBV) 感染症	IgM/IgG CMV抗体、IgM/IgG HSV抗体、IgM/IgG EBV抗体
自己免疫性肝炎	抗核抗体 (ANA) 及び抗平滑筋抗体 (ASMA) の抗体価、総IgM、IgG、IgE、IgA
アルコール性肝炎	飲酒歴、GGT、MCV、CD-トランスフェリン
非アルコール性脂肪性肝炎	超音波検査又はMRI
低酸素/虚血性肝障害	- 既往歴：急性又は慢性うっ血性心不全、低血圧、低酸素症、肝静脈閉塞 - 超音波検査又はMRI
胆道疾患	超音波検査又はMRI、必要に応じてERCP
Wilson病 (40歳未満の場合)	セルロプラスミン
鉄過剰症	フェリチン、トランスフェリン
α 1-アンチトリプシン欠乏症	α 1-アンチトリプシン

- 患者の既往歴 (甲状腺機能亢進症/甲状腺中毒性肝炎-T3、T4、TSH、心血管疾患/虚血性肝炎-心電図、低血圧エピソードの既往、1型糖尿病/肝型糖原病) に基づいて、その他の要因についても考慮すべきである。
- 薬剤及び代謝物の曝露量を測定するため、薬物動態サンプルを採取する。

概説したように適切な評価を行った上で、肝障害になりうるその他すべての要因より可能性が高いと考えられる場合、治療と因果関係がある「可能性が高い」、すなわち50%以上の可能性があると評価する。

別添2. 臨床試験における休薬・減量・中止基準

●QTcF延長に対する用量調節

本剤の投与中のいずれかの時点で、500msを超えるQTcF又はベースラインから60msを超えるQTcF延長が認められ、確認された場合には、以下のガイダンスに従わなければならない：

1. 心電図記録及びQT値を評価し、必要であれば再度検査を実施する。
2. 非血液学的副作用に関する休薬及び投与再開の基準に従い、QTcFの軽快が確認されるまで休薬する。
3. 血清電解質のレベルを測定する（特に低カリウム血症、低マグネシウム血症）。異常な場合は、投与を再開する前に異常を補正する。
4. QT間隔延長に関連する薬剤¹⁾及び本剤の曝露に関連するQT間隔延長のリスクを増大させる可能性のある薬剤がないかについて、併用薬の使用状況を確認する。
5. 投与スケジュール及び投与の遵守状況を確認する。
6. ●実施医療機関で心電図所見が確認された後、QTcFが500msを超える場合：
 - ・本剤を休薬する。
 - ・心臓専門医又は中央検査機関が心電図検査を再度行い、心電図の診断を確認する。
- QTcFが500msを超えることが確認された場合：
 - ・電解質異常を補正し、原因となっている併用療法を除去し、QT間隔を延長させる可能性のある臨床状態を特定して対応する。
 - ・心臓専門医（又は適格な専門医）に相談する。
 - ・適応に応じて、QTcFが480ms以下に回復するまでモニタリングの頻度を増やす。
- 480ms以下に回復した後、減量下での投与再開と次回投与に向けた心電図モニタリングの頻度増加を検討する（例：投与再開から1及び2週間後の投与前及び投与2週間後）：
 - ・減量後にQTcFが500ms以下に維持される場合は、以降の投与期間中も計画した心電図モニタリングを継続する。
 - ・減量後にQTcFが再び500msを超えた場合は、患者の治療を中止する。

1) [Torsades de pointesのリスクを有することが知られている (Known risk of Torsades de pointe)]、[リスクを有する可能性がある (Possible risk)]、又は[条件次第でリスクを有する (Conditional risk)]薬剤を含む(www.crediblemeds.org/ を参照)

別添3. 臨床試験における主な検査スケジュール

J12301/ASC4FIRST試験

●来院評価スケジュール

	投与前	第1週 1日目	第2週 7日目	第4週	第6週	第8週	第10週	第12週	第24週	第36週	第48週	12週毎 治療終了まで	治療終了/ 早期中止時
髄外病変	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ECOG PS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
身長	●												
体重	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
バイタルサイン ¹	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査													
血液学的検査 ²	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液生化学的検査 ³	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ヘモグロビン A1c	●							●	●	●	●	●	●
凝固検査 ⁴	●	臨床的に必要な時点											
血清妊娠検査 (該当する場合)	●			●		●		●	●	●	●	●	●
肝炎マーカー ⁵	●												
肝臓の評価		臨床的に必要な時点											
心臓評価													
心電図	●	●	●	●				●	●		●	● (96週のみ)	●

●:必須

1 収縮期血圧、拡張期血圧(心電図を記録する場合は仰臥位が望ましい)、脈拍測定、及び体温を含む。

2 検査項目:ヘマトクリット、ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、平均赤血球容積、血小板、赤血球、白血球、赤血球形態、白血球分画(好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球、桿状核球、芽球、前骨髄球、骨髄球、後骨髄球)。

3 アルブミン、アルカリホスファターゼ、ALT、AST、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GT)、乳酸脱水素酵素(LDH)、重炭酸塩、総カルシウム、マグネシウム、リン、クロール、ナトリウム、カリウム、クレアチニン、クレアチンキナーゼ、直接ビリルビン、間接ビリルビン、総ビリルビン(TBL)、総コレステロール、低比重リポ蛋白(LDL)コレステロール、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロール、総蛋白、トリグリセリド(空腹時)、尿素窒素又は尿素、尿酸、アミラーゼ、リパーゼ、グルコース(空腹時)、ヘモグロビンA1c

4 国際標準化比(INR)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)。

5 B型肝炎ウイルスDNA、B型肝炎ウイルス表面抗原、B型肝炎ウイルス表面抗体、B型肝炎ウイルスコア抗体、C型肝炎ウイルスRNA。

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

監修

近畿大学医学部 血液・膠原病内科 松村 到 先生

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

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

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間：月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)

SBX00004ZB0001 (HD_TG)

2025年5月改訂