

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（2019 年更新版）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
(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40mgSCEMBLIX[®] tablets

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	セムブリックス錠 20mg : 1錠中アシミニブ塩酸塩 21.620mg (アシミニブとして 20mg) セムブリックス錠 40mg : 1錠中アシミニブ塩酸塩 43.240mg (アシミニブとして 40mg)
一般名	和名 : アシミニブ塩酸塩 (JAN) 洋名 : Asciminib Hydrochloride (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 : 2022年3月28日 薬価基準収載年月日 : 2022年5月25日 販売開始年月日 : 2022年5月25日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 : ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL : 0120-003-293 受付時間 : 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/

本 IF は 2023 年 6 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）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。
専用アプリ「添文ナビ[®]」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987443401225

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―

(2020年4月改訂)

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(4) 容器の材質	8
I-1 開発の経緯	1	IV-11 別途提供される資材類	8
I-2 製品の治療学的特性	1	IV-12 その他	8
I-3 製品の製剤学的特性	2	V. 治療に関する項目	9
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	2	V-1 効能又は効果	9
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	V-2 効能又は効果に関連する注意	9
(1) 承認条件	2	V-3 用法及び用量	9
(2) 流通・使用上の制限事項	3	(1) 用法及び用量の解説	9
I-6 RMP の概要	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
II. 名称に関する項目	4	V-4 用法及び用量に関連する注意	10
II-1 販売名	4	V-5 臨床成績	11
(1) 和名	4	(1) 臨床データパッケージ	11
(2) 洋名	4	(2) 臨床薬理試験	12
(3) 名称の由来	4	(3) 用量反応探索試験	13
II-2 一般名	4	(4) 検証的試験	14
(1) 和名 (命名法)	4	1) 有効性検証試験	14
(2) 洋名 (命名法)	4	2) 安全性試験	17
(3) ステム	4	(5) 患者・病態別試験	17
II-3 構造式又は示性式	4	(6) 治療的使用	17
II-4 分子式及び分子量	4	1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定	
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	4	使用成績調査、使用成績比較調査)、製造	
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	4	販売後データベース調査、製造販売後臨床	
III. 有効成分に関する項目	5	試験の内容	17
III-1 物理化学的性質	5	2) 承認条件として実施予定の内容又は	
(1) 外観・性状	5	実施した調査・試験の概要	17
(2) 溶解性	5	(7) その他	17
(3) 吸湿性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	18
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
(5) 酸塩基解離定数	5	VI-2 薬理作用	18
(6) 分配係数	5	(1) 作用部位・作用機序	18
(7) その他の主な示性値	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	6	(3) 作用発現時間・持続時間	23
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	6	VII. 薬物動態に関する項目	24
IV. 製剤に関する項目	7	VII-1 血中濃度の推移	24
IV-1 剤形	7	(1) 治療上有効な血中濃度	24
(1) 剤形の区別	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	24
(2) 製剤の外観及び性状	7	(3) 中毒域	27
(3) 識別コード	7	(4) 食事・併用薬の影響	27
(4) 製剤の物性	7	VII-2 薬物速度論的パラメータ	29
(5) その他	7	(1) 解析方法	29
IV-2 製剤の組成	7	(2) 吸収速度定数	29
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	7	(3) 消失速度定数	29
(2) 電解質等の濃度	7	(4) クリアランス	29
(3) 熱量	7	(5) 分布容積	29
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	7	(6) その他	30
IV-4 力価	7	VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	30
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	7	(1) 解析方法	30
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	8	(2) パラメータ変動要因	30
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	8	VII-4 吸収	30
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	8	VII-5 分布	31
IV-9 溶出性	8	(1) 血液-脳関門通過性	31
IV-10 容器・包装	8	(2) 血液-胎盤関門通過性	31
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な		(3) 乳汁への移行性	31
容器・包装に関する情報	8	(4) 髄液への移行性	31
(2) 包装	8	(5) その他の組織への移行性	31
(3) 予備容量	8	(6) 血漿蛋白結合率	33

VII-6	代謝	34	X-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	53
	(1) 代謝部位及び代謝経路	34	X-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	53
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、 寄与率	35	X-10	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	53
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	35	X-11	再審査期間	53
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	35	X-12	投薬期間制限に関する情報	53
VII-7	排泄	35	X-13	各種コード	53
VII-8	トランスポーターに関する情報	36	X-14	保険給付上の注意	53
VII-9	透析等による除去率	36	XI.	文献	54
VII-10	特定の背景を有する患者	36	XI-1	引用文献	54
VII-11	その他	37	XI-2	その他の参考文献	55
VIII.	安全性 (使用上の注意等) に関する項目	38	XII.	参考資料	56
VIII-1	警告内容とその理由	38	XII-1	主な外国での発売状況	56
VIII-2	禁忌内容とその理由	38	XII-2	海外における臨床支援情報	57
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	38	XIII.	備考	60
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	38	XIII-1	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	60
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	38		(1) 粉砕	60
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	39		(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	60
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	39	XIII-2	その他の関連資料	60
	(2) 腎機能障害患者	40	〈別紙〉		
	(3) 肝機能障害患者	40	1)	国際共同第Ⅲ相試験 (A2301/ASCEMBL 試験) の 本剤群の安全性評価対象例 (n=156、国内症例を 含む) 及び国内の安全性評価対象例 (n=13) に おける副作用の種類別発現状況一覧	61
	(4) 生殖能を有する者	40			
	(5) 妊婦	40			
	(6) 授乳婦	40			
	(7) 小児等	40			
	(8) 高齢者	40			
VIII-7	相互作用	41			
	(1) 併用禁忌とその理由	41			
	(2) 併用注意とその理由	41			
VIII-8	副作用	42			
	(1) 重大な副作用と初期症状	42			
	(2) その他の副作用	43			
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	43			
VIII-10	過量投与	43			
VIII-11	適用上の注意	44			
VIII-12	その他の注意	44			
	(1) 臨床使用に基づく情報	44			
	(2) 非臨床試験に基づく情報	44			
IX.	非臨床試験に関する項目	45			
IX-1	薬理試験	45			
	(1) 薬効薬理試験	45			
	(2) 安全性薬理試験	45			
	(3) その他の薬理試験	45			
IX-2	毒性試験	46			
	(1) 単回投与毒性試験	46			
	(2) 反復投与毒性試験	46			
	(3) 遺伝毒性試験	50			
	(4) がん原性試験	51			
	(5) 生殖発生毒性試験	51			
	(6) 局所刺激性試験	52			
	(7) その他の特殊毒性	52			
X.	管理的事項に関する項目	53			
X-1	規制区分	53			
X-2	有効期間	53			
X-3	包装状態での貯法	53			
X-4	取扱い上の注意	53			
X-5	患者向け資材	53			
X-6	同一成分・同効薬	53			
X-7	国際誕生年月日	53			

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ABL	Abelson oncogene/protein	Abelson がん原遺伝子 / 蛋白
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	accelerated phase	移行期
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the curve	曲線下面積
AUC _{0-12h}	area under the drug concentration-time curve (time 0 to 12h)	0 時間から 12 時間までの AUC
AUC _{0-24h}	area under the drug concentration-time curve (time 0 to 24h)	0 時間から 24 時間までの AUC
AUC _{inf}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度 - 時間曲線下面積 (0 ~ 無限大)
AUC _{last}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中薬物濃度 - 時間曲線下面積 (0 ~ 最終定量可能時点)
BCR	breakpoint cluster region gene	-
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BID	bis in die	1 日 2 回
BP	blast phase	急性転化期
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CCyR	complete cytogenetic response	細胞遺伝学的完全奏効
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	maximal drug concentration	最高薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コ克蘭・マンテル・ヘンツェル
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
CP	chronic phase	慢性期
C _{trough}	trough drug concentration	トラフ時の薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochromeP450	チトクローム P450
CyR	cytogenetic response	細胞遺伝学的奏効
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50% 阻害濃度
MATE	multidrug and toxin extrusion	-
MCyR	major cytogenetic response	細胞遺伝学的大奏効
MMR	major molecular response	分子遺伝学的大奏効

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
MR	molecular response	分子遺伝学的奏効
MTD	maximum tolerable dose	最大耐量
NE	not estimable	-
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
Ph	philadelphia chromosome	フィラデルフィア染色体
Ph+ALL	Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia	フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
PK	pharmacokinetics	薬物動態 (学)
PS	performance status	-
QD	quaque die	1日1回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for hear rate according to Fridericia's formula	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RDE	recommeded dose for expansion	拡大パートの推奨用量
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RQ-PCR	real time quantitative polymerase chain reaction	リアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SH	SRC homology structurally conserved protein domain	-
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
Tmax	time to reach the maximum drug concentration following drug administration	最高薬物濃度到達時間
TTF	time to treatment failure	治療成功期間
UGT	uridine 5' – diphosphate glucuronic acid transferase	ウリジン 5'- ニリン酸 - グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit normal	基準値上限
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

アシミニブ塩酸塩（販売名：セムブリックス錠）は、スイス・Novartis 社により創薬された BCR-ABL1 チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）である。既存の TKI が BCR-ABL1 チロシンキナーゼのアデノシン三リン酸（ATP）結合部位を標的とするのに対して、アシミニブは BCR-ABL1 のアロステリック部位であるミリストイルポケットに特異的に結合し、ABL1 キナーゼファミリー（ABL1、ABL2、BCR-ABL1）を選択的に阻害する。この作用機序に基づき、アシミニブは ABL ミリストイルポケット結合型（specifically targeting the ABL myristoyl pocket : STAMP）阻害剤と呼ばれる。

慢性骨髄性白血病（CML）の治療は、現在、TKI 療法が中心に用いられている。しかし、既存の TKI はいずれも BCR-ABL1 チロシンキナーゼの ATP 結合部位に結合するため、ATP 結合部位に生じた点突然変異が薬剤抵抗性の原因の一つであった。また、ATP 結合部位は異なるキナーゼ間で類似しているため、他のキナーゼに対するオフターゲット作用により、有害事象が発現する可能性がある。

本剤の開発は 2014 年より、TKI による前治療で再発、難治性、又は不耐容の CML 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（Ph+ALL）患者を対象とした国際共同第 I 相試験（X2101 試験）が開始され、アシミニブ単剤療法は最大耐量（MTD）に到達せず、慢性期（CP）の CML 患者（T315I 変異を有する場合以外）に対する推奨用量は 40mg1 日 2 回（BID）投与に決定された。この結果から、2 剤以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容な CML-CP 患者を対象に、ボスチニブを対照薬とした国際共同第 III 相試験（A2301/ASCEMBL 試験）が行われ、ボスチニブに対するアシミニブの優越性が検証されるとともに安全性も確認された。米国では 2021 年 10 月に「2 剤以上のチロシンキナーゼ阻害剤による前治療歴を有する慢性期のフィラデルフィア染色体陽性の慢性骨髄性白血病（Ph+CML-CP）」及び「T315I 変異を有する Ph+CML-CP」を適応症として、それぞれ承認された（「XII-1. 主な外国での発売状況」の項参照）。

X2101 試験では日本人 CML 患者でも全体集団と同様にアシミニブ単剤療法の有効性及び安全性が示唆され、A2301/ASCEMBL 試験の主要解析ではアシミニブ 40mgBID 投与における全体集団と日本人集団の有効性及び安全性に大きな違いはなかった。日本においては 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」を適応症として承認された。

なお、本剤は、2021 年 8 月に「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」に対し、希少疾病用医薬品の指定を受けている。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40mg を 1 日 2 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。

I-2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、既存の BCR-ABL1 TKI とは異なる作用機序を有する経口投与可能な TKI（ABL ミリストイルポケット結合型阻害剤）である。
（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
2. アシミニブは BCR-ABL1 を発現した BaF3 細胞株の増殖を阻害し、ATP 部位に結合する BCR-ABL1 の耐性変異を導入した BaF3 細胞（G250H、Q252H、Y253H、E255K/V、T315I 及び E459K 変異型）に対しても増殖抑制作用を示した。また、BCR-ABL1 がん遺伝子を発現するヒト由来白血病細胞の増殖に対するアシミニブの特異的阻害能についても評価した結果、BCR-ABL1 依存の増殖を阻害した（*in vitro*）。
（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
3. BCR-ABL1 を発現したヒト CML 由来細胞株の異種移植マウスモデルにおいて、腫瘍退縮作用が認められた（*in vivo*）。
（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

4. 2 剤以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP の患者に使用する。
(「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)
5. 2 剤以上の TKI による前治療歴があり、直近の治療に対して前治療に抵抗性又は不耐容な CML-CP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (A2301/ASCEMBL 試験) で、主要評価項目である 24 週時点の分子遺伝学的大奏効 (MMR) 率は、本剤群 25.48% (95%信頼区間: 18.87 ~ 33.04)、ボスチニブ群 13.16% (95%信頼区間: 6.49 ~ 22.87) で、ボスチニブに対する本剤の優越性が検証された[共通リスク差 12.24%(95% 信頼区間: 2.19 ~ 22.30)、 $p = 0.029$ [層別 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) カイ二乗検定]]。(2020 年 5 月 25 日データカットオフ)
(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
6. 重大な副作用として、骨髄抑制、膵炎、QT 間隔延長、感染症、血管閉塞性事象が報告されている。また、医薬品リスク管理計画の重要な特定されたリスクとして、膵炎、骨髄抑制、QT 間隔延長、血管閉塞性事象、感染症が報告されている。
(「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I-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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (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料	有	医療従事者向け資料：適正使用ガイド (「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照)
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	有	3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について (保医発 0524 第 3 号：令和 4 年 5 月 24 日) (「X-14. 保険給付上の注意」の項参照)

(2023 年 4 月時点)

本剤は、2021 年 8 月 24 日に厚生労働大臣により、「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」を予定される効能又は効果として、希少疾病用医薬品 [指定番号：(R3 薬) 第 520 号] の指定を受けている。

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

<p>21. 承認条件</p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>21.2 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。</p>

(理由)

- ・ RMP に関しては「I-6. RMP の概要」の項参照
- ・ 使用成績調査 (全例調査) に関しては「V-5. (6) 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」の項参照。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の適正使用情報についての説明を受け、承認条件に基づく全例調査が実施されている薬剤であることを確認した医師が在籍している施設及び当該施設から交付された処方箋を受け取った薬局に本剤の納品を行う（「V-5. (6) 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」の項参照）。

I-6. RMP の概要

RMP の概要 (2023 年 5 月 10 日)

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】
<ul style="list-style-type: none"> ・ 肺炎 ・ 骨髄抑制 ・ QT 間隔延長 ・ 血管閉塞性事象 ・ 感染症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 光線過敏症 ・ 胚・胎児毒性 	なし
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	4. リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 (CABL001A1401 調査) ・ 製造販売後臨床試験 (CABL001A2301 試験) ・ 製造販売後臨床試験、ロールオーバー試験 (CABL001A2001B 試験) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	
なし	

※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

II-1. 販売名

(1) 和名
セムブリックス錠 20mg
セムブリックス錠 40mg

(2) 洋名
SCSEMBLIX[®] tablets 20mg, 40mg

(3) 名称の由来
特になし

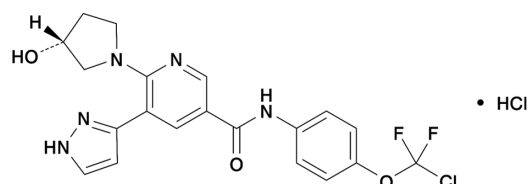
II-2. 一般名

(1) 和名 (命名法)
アシミニブ塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)
Asciminib Hydrochloride (JAN)
Asciminib (r-INN)

(3) ステム
不明

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{20}H_{18}ClF_2N_5O_3 \cdot HCl$
分子量 : 486.30

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

N-[4-(Chlorodifluoromethoxy)phenyl]-6-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-(1*H*-pyrazol-3-yl)pyridine-3-carboxamide monohydrochloride (JAN)

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 (開発コード) : ABL001

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度 (25 ± 0.2°C)

溶媒	溶解度 (g/100mL)
水	0.124
メタノール	6.43
t-ブチルメチルエーテル	< 0.001
無水エタノール	0.874
イソプロパノール	0.145
アセトン	0.009
アセトニトリル	0.012
アセトニトリル/水混液 (50/50)	≥ 11.1

各種溶媒に対する溶解度 (37 ± 0.5°C)

溶媒	溶解度 (g/100mL)
水	0.072
pH 1.0 (0.1 mol/L 塩酸)	0.191
pH 3.0 クエン酸緩衝液	0.017
pH 4.0 酢酸緩衝液	0.009
pH 5.0 酢酸緩衝液	0.001
pH 6.8 リン酸緩衝液	< 0.001

(3) 吸湿性

25°Cにおいて相対湿度 92% に 1 日曝露したとき、吸水率は 0.05% 未満で、吸湿性を認めなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：明確に確認されない。(230°Cまで融点を示さなかった)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.93 ± 0.02

(6) 分配係数

1-オクタノール/0.1 mol/L 塩酸：1.26 (37°C)

(7) その他の主な示性値

0.5% (m/v) メタノール溶液の比旋光度は、25°C、D 線 (589.3nm) で計測するとき、-42° であった。

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は照射量	結果
長期保存 試験	25°C/60% RH	ポリエチレン袋及びポリエチレン/ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート袋	36 ヶ月	36 ヶ月まで規格内であった
	30°C/75% RH			
加速試験	40°C/75% RH	ポリエチレン袋及びポリエチレン/ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート袋	6 ヶ月	6 ヶ月まで規格内であった
苛酷試験	50°C/75% RH	ポリエチレン袋及びポリエチレン/ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート袋	1 ヶ月	1 ヶ月まで規格内であった
光安定性 試験	-	無包装	≥ 120 万 lux·h	規格内であった
			≥ 200 W·h/m ²	
≥ 240 万 lux·h				
≥ 400 W·h/m ²				

測定項目：性状、確認試験（IR）、類縁物質、含量等

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：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

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	セムブリックス錠 20mg	セムブリックス錠 40mg
性状	微黄色のフィルムコーティング錠	帯青紫白色のフィルムコーティング錠
外形		
大きさ (約)	直径：6.2 mm 質量：105.00 mg	直径：8.2 mm 質量：208.00 mg

(3) 識別コード

錠剤本体

セムブリックス錠 20mg：片面に「♂」、反対側に「20」と刻印

セムブリックス錠 40mg：片面に「♂」、反対側に「40」と刻印

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV-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	セムブリックス錠 20mg	セムブリックス錠 40mg
有効成分	1錠中 アシミニブ塩酸塩 21.620mg (アシミニブとして 20mg)	1錠中 アシミニブ塩酸塩 43.240mg (アシミニブとして 40mg)
添加剤	乳糖、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、大豆レシチン、三二酸化鉄、キサントガム	乳糖、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、大豆レシチン、三二酸化鉄、キサントガム、酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物及び分解物である。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

セムブリックス錠 20mg、40mg の安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は照射量	結果
長期保存試験	25°C/60% RH	PTP 包装	36 ヶ月	36 ヶ月まで規格内であった
加速試験	40°C/75% RH	PTP 包装	6 ヶ月	6 ヶ月において遊離塩基の生成を認めた。遊離塩基以外は規格の範囲内であった。
光安定性試験	-	無包装	120 万 lux・h ≥ 200W・h/m ²	規格内であった

測定項目：性状、類縁物質、水分、溶出性、含量等

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

IV-9. 溶出性

試験法：パドル法
試験液：pH3.0 のクエン酸緩衝液 900mL
回転数：60 回転/分
測定法：液体クロマトグラフィー

IV-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

セムブリックス錠 20mg : 20 錠 [10 錠 (PTP) × 2]
セムブリックス錠 40mg : 20 錠 [10 錠 (PTP) × 2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン、アルミニウム箔

IV-11. 別途提供される資材類

該当しない

IV-12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

(解説)

本剤は、2剤以上のチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) による前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性期の慢性骨髄性白血病 (CML-CP) 患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験 (A2301/ASCEMBL 試験) でボスチニブ群に対する優越性が示され、良好な安全性及び忍容性が確認された。この結果に基づき、効能又は効果を設定した (「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)。

V-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 2つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容で、慢性期の慢性骨髄性白血病患者に使用すること。
- 5.3 「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。[17.1.1 参照]

(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 CML の診断を確定していることが必要と考え設定した。
- 5.2 A2301/ASCEMBL 試験は、2剤以上の TKI による前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とし、当該患者での有効性及び安全性が確認された。また、移行期 (AP)、急性転化期 (BP) の CML 患者における有効性及び安全性は確立されていないため、2剤以上の TKI に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者に使用されるよう注意喚起することとした。
- 5.3 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臨床試験 (A2301/ASCEMBL 試験) の成績を基に設定されていることから、適応患者を適切に選択するための注意として設定した。

V-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、成人にはアシミニブとして1回40mgを1日2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。

(解説)

食事の影響を評価した E2101 試験及び A2101 試験のいずれにおいても、アシミニブの曝露量が食事により減少したことから、食事の影響を最小限にするため、本剤は空腹時に投与し、少なくとも投与前2時間及び投与後1時間は食事の摂取を避ける必要がある (「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

2剤以上の TKI による前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とした、本剤の有効性と安全性を評価する A2301/ASCEMBL 試験で、本剤の有効性 (ボスチニブに対する優越性) 及び安全性が確認されたことから、A2301/ASCEMBL 試験の用法・用量を本剤の推奨される用法及び用量として設定した。なお、A2301/ASCEMBL 試験の用法・用量は、X2101 試験の結果に基づき、本剤40mgを1日2回 (BID) に設定した。

V-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 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。
- 7.2 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。[16.2.1 参照]
- 7.3 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、本剤を休薬、減量又は中止すること。なお、減量した投与量で忍容性が認められた場合には1回のみ開始用量まで再増量することができる。[8.1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

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。2週間以内に回復した場合は、開始時の投与量で再開できる。2週間を超えて回復した場合は、1回20mgを1日2回に減量して再開できる。再開した後に再び発現した場合、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。回復後は1回20mgを1日2回に減量して再開できる。
無症候性で血清リパーゼ又は血清アミラーゼが施設正常値上限の2倍超	施設正常値上限の1.5倍未満に回復するまで休薬する。回復後は1回20mgを1日2回に減量して再開できる。再開後に再発した場合は、投与を中止する。
上記以外の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）	Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後は1回20mgを1日2回に減量して再開できる。

GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に基づく。

(解説)

- 7.1 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ことから、注意喚起として設定した。
- 7.2 食事の影響を評価したE2101試験及びA2101試験のいずれにおいても、食事によりアシミニブの曝露量が減少することが示されたことから設定した（「V-3. 用法及び用量」、「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。
- 7.3 A2301/ASCEMBL試験で、副作用発現時の本剤の休薬・減量・投与中止の基準が設定され、当該基準に従うことにより本剤の臨床的有用性が示されたことから、A2301/ASCEMBL試験の設定に準じた本剤の用量調節基準を設定した（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
外国第I相	E2101	健康被験者：47例 ・グループ1：23例 ・グループ2：24例	単施設 非盲検 2群	薬物相互作用（イマチニブの影響） 食事の影響	・グループ1 本剤40mgを単回経口投与（1日目及び9日目） イマチニブ400mgを1日1回（QD）で反復経口投与（5～12日目） ・グループ2 本剤40mgを異なる食事条件で単回経口投与（1日目、8日目、15日目）	◎
	A2102	健康被験者：4例	単施設 非盲検	薬物動態（PK）	[¹⁴ C] アシミニブ80mgを単回経口投与	◎
	A2103	肝機能が正常な被験者8例 肝機能障害を有する被験者24例	多施設共同 非盲検	肝機能障害の影響	本剤40mgを単回経口投与	◎
	A2105	腎機能が正常な被験者6例 腎機能障害を有する被験者8例	多施設共同 非盲検 2ステージ	腎機能障害の影響	本剤40mgを単回経口投与	◎
	A2106	健康被験者：47例 ・ステージ1：22例 ・ステージ2：25例	単施設 非盲検 2期 固定順序 2ステージ	薬物相互作用（ミダゾラム、ワルファリン、レパグリニドへの影響）	・ステージ1 ワルファリン5mg及びミダゾラム4mgを単回経口投与（1日目及び11日目） 本剤40mgをBIDで反復経口投与（7～11日目） ・ステージ2 レパグリニド0.5mgを単回経口投与（1日目及び5日目） 本剤40mgをBIDで反復経口投与（3～5日目）	◎
	A2107	健康被験者：79例 ・コホート1：18例 ・コホート2：19例 ・コホート3：18例 ・コホート4：0例 ・コホート5：14例 ・コホート6：10例	単施設 非盲検 6群 2期 クロスオーバー	薬物相互作用（イトラコナゾール、キニジン、リファンピシン、クラリスロマイシンの影響）	・コホート1及び6 本剤40mgを単回経口投与（1日目及び9日目） イトラコナゾール200mgをQDで反復経口投与（5～12日目） ・コホート2 本剤40mgを単回経口投与（1日目及び7日目） キニジン300mgを1日3回反復経口投与（5～10日目） ・コホート3及び4 本剤40mg又は200mgを単回経口投与（1日目及び9日目） リファンピシン600mgをQDで反復経口投与（5～10日目又は5～12日目） ・コホート5 本剤40mgを単回経口投与（1日目及び9日目） クラリスロマイシン500mgをBIDで反復経口投与（5～12日目）	◎
	A2101	健康被験者：45例	単施設 ランダム化 非盲検 2群 4期クロスオーバー	相対的バイオアベイラビリティ（2種類の錠剤とカプセル剤） 食事の影響	カプセル剤40mgを単回経口投与 臨床試験用錠剤-1（塩酸塩）40mgを単回経口投与 臨床試験用錠剤-2 40mgを単回経口投与	○

外国 第I相	A2104	健康被験者：20例	単施設 ランダム化 非盲検 2期クロス オーバー	相対的バイ オアベイラ ビリティ（錠 剤とカプセル 剤）	カプセル剤 40mg を単回経口投与 市販予定製剤 40mg を単回経口 投与	○
国内 第I相	A1101	健康被験者：23例	単施設 非盲検 adaptive 3 期 クロスオー バー	薬物相互作 用（制酸剤の 影響）	・期間1 本剤 40mg を単回経口投与 （1日目） ・期間2 ラベプラゾール 20mg を QD で 反復経口投与（1～4日目） 本剤 40mg を単回経口投与 （4日目）	◎
国際 共同 第I相	X2101	・アーム 1 2 剤以上の TKI による前治療 に再発、難治性、又は不耐容 の CML-CP/AP 患者、あるいは 1 剤以上の TKI による前治療 で再発した T315I 変異を有する CML-CP/AP 患者 ・アーム 5 1 剤以上の TKI による前治療 で再発、難治性、又は不耐容 の CML-BP 患者及び Ph+ALL 患者 アーム 1、5 は本剤単剤療法を、 アーム 2、3、4 はそれぞれニ ロチニブ、イマチニブ、ダサ チニブと本剤の 2 剤併用療法 を検討した。承認用法である 単剤療法の例数は以下のとお りであった。 アーム 1:200 例（日本人 8 例） アーム 5:43 例（日本人 5 例）	多施設共同 非盲検 用量漸増 拡大投与	最大耐量 (MTD) 拡大パート の推奨用量 (RDE) 安全性 忍容性 PK	承認用法である単剤療法の投与 方法は以下のとおりであった。 ・アーム 1 用量漸増パート：本剤 10、20、 40、80、150、160、200mg を BID で反復経口投与、又は 80、 120、200mg を QD で反復経口 投与 拡大パート：40mg を BID で反 復経口投与 T315I 変異を有する患者：200 mg を BID で反復経口投与 ・アーム 5 用量漸増パート：本剤 40、80、 160、200、280mg を BID で反 復経口投与 拡大パート：未実施	◎
国際 共同 第III相	A2301	2 剤以上の TKI による前治療 があり、直近の治療に対して 抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者：233 例 本剤群:157 例（日本人 13 例） ボスチニブ群 76 例（日本人 3 例）	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照	有効性 安全性 PK	本剤 40mg を BID で経口投与、 又は ボスチニブ 500mg を QD で経 口投与	◎

◎：評価資料、○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

QT 間隔に対する影響は「V-5. (7) その他」の項参照

(3) 用量反応探索試験

国際共同第 I 相試験 (X2101 試験) ^{1,2)}

目的：各療法の MTD 及び RDE を決定するとともに、安全性、忍容性、薬物動態及び予備的有効性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増、拡大投与
実施国	日本、オーストラリア、フランス、ドイツ、イタリア、シンガポール、韓国、スペイン、オランダ、米国
対象	TKI による前治療に再発、難治性、又は不耐容の CML-CP/AP/BP 患者及び Ph+ALL 患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上、ECOG PS 0 ~ 2 ・ 試験開始前に 2 剤以上の TKI 投与を受け、治験担当医師により TKI 投与後に再発、TKI 難治性、又は TKI 不耐容と判断された CML-CP/AP 患者 ・ 1 剤以上の TKI 投与後に、T315I 変異に関連する再発を認め、かつ他に有効な治療法が存在しない CML-CP/AP 患者 ・ 試験開始前に 1 剤以上の TKI 投与を受け、TKI 投与後に再発、TKI 難治性又は TKI 不耐容となった CMP-BP あるいは Ph+ALL 患者
試験方法	<p>本試験は以下の 5 アームで構成される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ アーム 1：CML-CP 及び CML-AP 患者を対象とした本剤単剤療法 ・ アーム 2：CML-CP 及び CML-AP 患者を対象とした本剤及びニロチニブの併用療法 ・ アーム 3：CML-CP 及び CML-AP 患者を対象とした本剤及びイマチニブの併用療法 ・ アーム 4：CML-CP 及び CML-AP 患者を対象とした本剤及びダサチニブの併用療法 ・ アーム 5：CML-BP 及び Ph+ALL 患者を対象とした本剤単剤療法 <p>いずれのアームも、用量漸増パート及び拡大パートで構成された。</p> <p>本項では、MTD 及び RDE の決定についてはアーム 1 の患者 200 例（日本人 8 例）、有効性についてはスクリーニング時に T315I 変異を有する患者を除外した CML-CP 患者 115 例（日本人 6 例）の主要解析結果を示す。また、安全性については CML-CP 40mgBID コホートの安全性解析対象集団 (SAF) 30 例での Day30 解析（米国の Day 30 update report 用の解析、主要解析のデータカットオフ日から曝露期間の中央値で約 6 ヶ月延長された時点までの安全性情報）の結果を示す。（主要解析：データカットオフ 2020 年 4 月 2 日、Day 30 解析：データカットオフ 2021 年 1 月 6 日）</p> <p>[用量漸増パート]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 10mgBID を開始用量とし、その後は、過量投与制御を伴う用量漸増の原則に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデル (BLRM) で推定したサイクル 1 (28 日間) の用量制限毒性 (DLT) 発現率に加え、安全性、PK、薬力学 (PD) データ等を総合的に評価の上、用量を漸増した。 ・ 28 日間を 1 サイクルとし、許容できない有害事象の発現、病勢進行、あるいは治験担当医師又は被験者の判断による投与中止のいずれかの時点まで投与を継続した。 ・ サイクル 2 の完了後、同一被験者内の用量漸増を可とした。ただし、増量前に本剤と関連ありと判断された Grade 2 以上の非血液学的毒性の発現がないこと、BLRM で推定した MTD を超えないこと等を条件とした。 ・ 最終的に検討した用量は、10、20、40、80、150、160、200mgBID、並びに 80、120、200mgQD であった。 <p>[拡大パート]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 用量漸増パートで決定した RDE を投与することとした結果、スクリーニング時に T315I 変異が検出されなかった CML-CP 患者には 40mgBID、T315I 変異を有する CML-CP 患者には 200mgBID を用いた。 ・ 28 日間を 1 サイクルとして、許容できない有害事象の発現、病勢進行、あるいは治験担当医師又は被験者の判断による投与中止のいずれかの時点まで投与を継続した。
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ MTD 及び RDE の決定 ・ 有効性：24 週時点までの分子遺伝学的大奏効 (MMR) 率など ・ 安全性：有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤が投与された 200 例の用量コホートの内訳は、10mgBID 1 例、20mgBID 14 例、40mgBID 35 例、80mgBID 12 例、150mgBID 13 例、160mgBID 11 例、200mgBID 62 例、80mgQD 18 例、120mgQD 22 例、200mgQD 12 例であった。200 例全例が最大の解析対象集団 (FAS) 及び SAF の対象となり、132 例が用量決定対象集団 (DDS) となった。 ・ 200 例のうち、CML-CP は 92.5% (185 例)、CML-AP は 7.5% (15 例) であった。 ・ CML-CP 185 例のうち、スクリーニング時に T315I 変異を有する CML-CP は 70 例であった。 ・ CML-CP 115 例の用量コホートの内訳は、10mgBID 1 例、20mgBID 13 例、40mgBID 30 例、80mgBID 8 例、150mgBID 5 例、160mgBID 3 例、200mgBID 10 例、80mgQD 17 例、120mg QD 17 例、200mgQD 11 例であった。115 例全例が FAS 及び SAF の対象となり、スクリーニング時に MMR 以下であった 20 例及び評価可能なリアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (RQ-PCR) データを有しなかった 9 例を除いた 86 例が MMR の評価対象となった。 ・ T315I 変異を有する CML-CP 70 例の内訳は、20mgBID 1 例、40mgBID 1 例、80mgBID 4 例、150mgBID 5 例、160mgBID 6 例、200mgBID 48 例、80mgQD 1 例、120mgQD 3 例、200mgQD 1 例であった。

結 果	MTD 及び RDE	<ul style="list-style-type: none"> • DDS132 例において、サイクル 1 の DLT 発現率は 6.1% (8 例) であった。報告された DLT は、40mgBID でリパーゼ増加 1 例、80mgBID で関節痛、筋肉痛各 1 例 (同一患者)、150mgBID で急性冠動脈症候群 1 例、160mgBID で血小板減少症 1 例、200mgBID で気管支痙攣 1 例、200mgQD で膵炎 2 例及びリパーゼ増加 1 例であった。 • 検討した用法・用量においては、MTD に到達しなかった。 • 検討時まで得られた忍容性、安全性、PK 及び予備的な有効性データに基づき、T315I 変異を有する患者を除外した CML-CP に対する RDE は 40mgBID とされた。 • T315I 変異を有する CML-CP に対しては、非臨床試験の結果から高用量のアシミニブが必要と考えられ、200mgBID 投与で忍容性、安全性、及び予備的な有効性が認められたことから、RDE には 200mgBID が選択された。
	有効性	<ul style="list-style-type: none"> • CML-CP の MMR 評価対象集団 86 例全例において、データカットオフ時点までの MMR 率は 58.1% (50 例) であり、24 週までの MMR 率は 23.3% (20 例) であった。データカットオフ時点までに MMR を達成した 50 例の MMR までの期間の中央値 (範囲) は 38.3 (2 ~ 192) 週間であった。MMR を達成した 50 例中 46 例は、データカットオフ時点で MMR が持続しており、Kaplan-Meier 法で推定した 96 週の MMR 持続割合は 93% (95% 信頼区間 : 85.7 ~ 100.0) であった。 • 86 例のうち本剤 40mg BID を投与した 25 例における 24 週までの MMR 率は 16.0% (4 例) であった。 (主要解析 : データカットオフ 2020 年 4 月 2 日)
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> • CML-CP 40mgBID コホートの SAF 30 例で、有害事象は全例に認められ、副作用は 93.3% (28 例) に認められた。CML-CP の SAF115 例の All grades で 10% 以上に認められた有害事象のうち、CML-CP 40mgBID コホートの SAF 30 例では、リパーゼ増加 50.0% (15 例)、疲労 43.3% (13 例)、腹痛及び関節痛各 33.3% (10 例)、下痢及び発疹各 30.0% (9 例)、嘔吐、頭痛及び高血圧各 26.7% (8 例)、アミラーゼ増加及び咳嗽各 23.3% (7 例)、貧血、悪心、末梢性浮腫、上気道感染、体重増加、四肢痛及び筋肉痛各 20.0% (6 例)、血小板減少症、背部痛、骨痛、浮動性めまい、不眠症及び呼吸困難各 16.7% (5 例)、好中球減少症、便秘、発熱、上咽頭炎、高トリグリセリド血症及びそう痒症各 13.3% (4 例)、ドライアイ、上腹部痛、非心臓性胸痛及び高血糖各 10.0% (3 例)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、不安、うつ病及び口腔咽頭痛各 6.7% (2 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退各 3.3% (1 例)、が認められた。 • CML-CP 40mgBID コホートの SAF 30 例で認められた重篤な有害事象は、肺炎 6.7% (2 例)、胸水、うつ血性心不全、白内障、虫垂炎、心房細動、気管支痙攣、急性膵炎、アシネトバクター性菌血症、急性肺水腫、アミラーゼ増加、腸炎、不全片麻痺、インフルエンザ、白血球増加症、悪性黒色腫、新生血管加齢黄斑変性、非心臓性胸痛、耳下腺炎、処置後合併症、肺水腫、発熱、RS ウイルス感染及び小腸閉塞各 3.3% (1 例) であった。このうち、急性膵炎 1 例が副作用として報告された。 • CML-CP 40mgBID コホートの SAF 30 例で認められた投与中止に至った有害事象は、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、膵炎及び急性膵炎各 1 例 (3.3%) であった。これらの事象は、いずれも副作用として報告された。 • CML-CP 40mgBID コホートでは投与期間中又は追跡期間中 (最終投与 30 日後まで) の死亡は認められなかった。CML-CP の SAF115 例で投与期間中又は追跡期間中 (最終投与 30 日後まで) の死亡は、1.7% (2 例) に認められたが、主な死因は全身健康状態異常及び心停止であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。 (Day 30 解析 : データカットオフ 2021 年 1 月 6 日)

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40mg を 1 日 2 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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験 (A2301/ASCEMBL 試験)^{3,4)}

目的 : 2 剤以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容な CML-CP 患者を対象に本剤を投与したときの有効性及び安全性をボスチニブと比較する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照
実施国	日本、米国、ドイツ、フランス、スペイン、トルコ、イギリス、アルゼンチン、オーストラリア、イタリア、韓国、ブラジル、ロシア連邦、ブルガリア、チェコ共和国、ハンガリー、イスラエル、レバノン、オランダ、ルーマニア、セルビア、カナダ、メキシコ、サウジアラビア、スイス
対象	2 剤以上の TKI による前治療に抵抗性又は不耐容な CML-CP 患者 233 例 (日本人 16 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> • CML-CP と診断された 18 歳以上の男女 • ECOG PS 0 ~ 2 • 2 剤以上の TKI [イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、radotinib (国内未承認) 又はボナチニブ] による前治療を受け、TKI による直近の治療に ELN ガイドライン 2013 の基準に従い Failure (治療不成功)、又は不耐容であった患者

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> カルテ等の医療記録に基づき T315I 又は V299L 変異の既往が確認された患者。なお、第1週1日目及びその後の BCR-ABL1 遺伝子検査で T315I 又は V299L 変異が検出された患者は、治験薬の投与を中止した。 CML-AP 又は BP への進行歴、造血幹細胞の移植歴又は計画、心臓の異常又は心臓の再分極異常、急性又は慢性膵炎の既往、急性又は慢性肝疾患の既往を有する患者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 対象患者を、本剤群（空腹時 40mgBID）又はボスチニブ群（食後 500mg QD）に、スクリーニング時の細胞遺伝学的大奏効（MCyR）を層別因子とし、2:1 の比でランダム化した。 ボスチニブ投与期間中に ELN ガイドライン 2013 に従い治療不成功と判定された患者は、最後の患者のランダム化後 96 週間以内に本剤投与に切り替え可能とした。 最後の患者の初回投与から最長 96 週間後、又は最後の患者がボスチニブから本剤に切り替えてから最長 48 週間後のいずれか遅い時点までを投与期間とした。
主要評価項目	<p>24 週時点の MMR 率[*]</p> <p>※ 24 週時点で MMR（BCR-ABL1 比率 ≤ 0.1% IS）が確認され、かつ治験薬の投与を継続中で、それ以前に治療不成功と判定されていない患者の割合。</p>
副次評価項目	<p>[主要な副次評価項目]</p> <p>96 週時点の MMR 率（未実施）</p> <p>[その他の副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 各評価時点での MMR 率（24、96 週時点除く）、各評価時点までの MMR 率（24、48、96 週時点含む） 各評価時点での細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）率、各評価時点までの CCyR 率（24、48、96 週時点含む） MMR 及び CCyR までの期間、MMR 及び CCyR の持続期間 治療成功期間（TTF）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）
解析方法	<ul style="list-style-type: none"> 有効性評価項目の解析対象集団は、FAS（ランダム化されたすべての患者）とした。 主要解析は、ランダム化された全患者が 24 週間の治験薬投与を完了するか、それ以前に中止をした時点に実施した（追跡期間中央値 14.9 ヶ月）。Day 30 解析では、主要解析のデータカットオフ日から曝露期間の中央値で約 6 ヶ月延長された時点までの安全性情報が得られた。（主要解析：データカットオフ 2020 年 5 月 25 日、Day 30 解析：データカットオフ 2021 年 1 月 6 日） <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目の主解析では、「Week 24 の MMR 率に群間で差がない」という帰無仮説を、ランダム化層別因子（Interactive Response Technology データベース上の細胞遺伝学的奏効（CyR）状態：MCyR、非 MCyR）により調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）カイ二乗検定を用いて、両側有意水準 5% で検証した。各群の 24 週時点の MMR 率を Pearson-Clopper 法に基づく 95% 信頼区間とともに示した。非層別群間差の 95% 信頼区間は Wald 法を用いて算出した。また、共通リスク差及びその 95% 信頼区間を Mantel-Haenszel 法により推定した。 <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 各評価時点、及び各評価時点までの MMR 率、CCyR 率：MMR は FAS を、CCyR は CCyR 解析対象集団（FAS のうちベースラインで非 CCyR の患者）を解析対象とし、評価時点ごとの奏効率及び Pearson-Clopper 法に基づく 95% 信頼区間を群別に示した。ランダム化層別因子により層別化した CMH カイ二乗検定により得られた p 値を提示した。奏効率の非層別群間差の 95% 信頼区間は Wald 法を用いて算出した。共通リスク差及びその 95% 信頼区間を Mantel-Haenszel 法により推定した。また、ランダム化された日からデータカットオフ日までの期間が各評価時点の週数以上であり、十分に追跡された患者を対象に、上記の MMR 率の解析を実施した。 MMR 及び CCyR までの期間：各 Responder Set を対象に、記述統計量を算出し、Kaplan-Meier 法により推定した。事後解析では、MMR 達成前の理由を問わない投与中止を競合リスクとして、MMR までの期間を解析した。 MMR 及び CCyR の持続期間：各 Responder Set を対象に、Kaplan-Meier 法により推定した。 TTF、PFS 及び OS：Kaplan-Meier 法により推定した。層別化 Cox モデルを用いてハザード比及び 95% 信頼区間を算出した。
結果	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 233 例が本剤群（157 例）又はボスチニブ群（76 例）にランダム化された。このうち、治験薬が投与されなかった本剤群の 1 例を除く 232 例が SAF の対象となった。 主要解析時点で、本剤群は 61.8%（97 例）、ボスチニブ群は 28.9%（22 例）が投与を継続していた。 ボスチニブ群にランダム化された患者のうち 28.9%（22 例）が、治療不成功と判定された後、本剤投与に切り替えた。 <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目である 24 週時点の MMR 率は、本剤群 25.48%、ボスチニブ群 13.16%、ランダム化層別因子により調整した 24 週時点の MMR 率の共通リスク差（本剤群-ボスチニブ群）は 12.24%（95% 信頼区間：2.19～22.30）であり、群間で有意差が認められ（p = 0.029、層別 CMH カイ二乗検定）、本剤のボスチニブに対する優越性が検証された。

24 週時点の MMR 率		
	本剤群	ボスチニブ群
例数	157 ^{a)}	76
MMR 達成例	40	10
MMR 率 (95% 信頼区間)	25.48% (18.87 ~ 33.04)	13.16% (6.49 ~ 22.87)
MMR 群間差 (95% 信頼区間)	12.32% (2.11 ~ 22.53)	
共通リスク差 (95% 信頼区間) ^{b)}	12.24% (2.19 ~ 22.30)	
p 値 ^{c)}	0.029	

a) 157 例が本剤群にランダム化され 156 例が本剤を投与した。
b) 層別因子 (ベースライン時点での MCyR の有無) による Mantel-Haenszel 法により信頼区間を推定
c) 層別因子による CMH 検定 (有意水準両側 0.05)

・ 24 週時点の MMR 率をベースラインの背景因子別に評価した結果、ベースラインの CyR 状態、ランダム化された治験薬の TKI ライン (3rd, 4th, 5th 以上) 及び BCR-ABL1 遺伝子変異の有無も含め、ほとんどの部分集団で本剤の一貫した治療効果 (24 週時点の MMR 率の群間差) が認められた。
・ ロジスティック回帰モデルを用いた解析の結果、ベースラインの背景因子で群間の不均衡が認められた性別 (本剤群で男性の割合が高い)、直近の TKI の投与中止理由 (本剤群で不耐容の割合が高い) 及び TKI による前治療ライン数 (本剤群の前治療ライン数が少ない) は、主解析の結果に意味のある影響を及ぼさなかった。
・ FAS の日本人 (本剤群 13 例、ボスチニブ群 3 例) において、主要評価項目である 24 週時点の MMR 率 (95% 信頼区間) は本剤群で 30.77% (9.09 ~ 61.43) (4 例)、ボスチニブ群で 0% であった。

[その他の副次評価項目]

・ 24 週時までの MMR 率は本剤群 27.39%、ボスチニブ群 14.47%、データカットオフ日までの MMR 率はそれぞれ 39.49%、23.68% であった。
・ 各評価時点の MMR 率及び各評価時点までの MMR 率は、48 週時以前のいずれの評価時点でも本剤群でボスチニブ群に比べて高く、12 週時から群間差が認められ、48 週時点の MMR 率 (95% 信頼区間) は本剤群で 29.30% (22.32 ~ 37.08)、ボスチニブ群で 13.16% (6.49 ~ 22.87) であった。
・ MMR 達成例 (本剤群 62 例、ボスチニブ群 18 例) における MMR までの期間中央値 (範囲) は、本剤群 15.6 週間 (4 ~ 121)、ボスチニブ群 24.0 週間 (7 ~ 96) であった。
・ Kaplan-Meier 法で推定した MMR 持続率 (95% 信頼区間) は、24 週時点で本剤群 98.1% (87.6 ~ 99.7)、ボスチニブ群 100.0% (NE ~ NE)、48 週時点で本剤群 96.1% (85.4 ~ 99.0)、ボスチニブ群 90.0% (47.3 ~ 98.5) で、いずれの群も MMR 持続期間中央値は推定できなかった。
・ ベースラインで非 CCyR であった患者 (本剤群 103 例、ボスチニブ群 62 例) における 24 週時点の CCyR 率は本剤群 40.78% (42 例)、ボスチニブ群 24.19% (15 例) であった。
・ FAS において治療不成功となった患者の割合は、本剤群 48.4%、ボスチニブ群 80.3% であった。Kaplan-Meier 法で推定した TTF 中央値 (95% 信頼区間) は、本剤群では推定できず、ボスチニブ群では 0.5 年 (0.5 ~ 0.6)、1 年治療成功率 (95% 信頼区間) は本剤群 57.7% (49.5 ~ 65.0)、ボスチニブ群 25.0% (15.9 ~ 35.1) であった。ランダム化層別因子による層別 Cox モデルで推定したボスチニブ群に対する本剤群の TTF のハザード比 (95% 信頼区間) は 0.4 (0.3 ~ 0.6) (p < 0.0001) であり、治療不成功となるリスクは本剤群がボスチニブ群に比べて 60% 低かった。
・ PFS 追跡期間の中央値は本剤群で 1.2 年、ボスチニブ群で 1.1 年であった。いずれの群でも Kaplan-Meier 法で PFS の中央値を推定できず、Kaplan-Meier 法で推定した 1 年 PFS 率 (95% 信頼区間) は本剤群で 96.3% (91.3 ~ 98.5)、ボスチニブ群で 91.1% (79.5 ~ 96.3) であった。
・ OS 追跡期間の中央値は本剤群とボスチニブ群のいずれも 1.6 年であった。死亡は本剤群で 2.5% (4 例)、ボスチニブ群で 1.3% (1 例) に認められ、Kaplan-Meier 法で OS の中央値を推定できなかった。Kaplan-Meier 法で推定した 1 年 OS 率 (95% 信頼区間) は本剤群で 98.0% (93.8 ~ 99.3)、ボスチニブ群で 98.6% (90.2 ~ 99.8) であった。
(主要解析: データカットオフ 2020 年 5 月 25 日)

・ 本剤群の安全性評価対象例 156 例中、有害事象は 91.0% (142 例)、副作用は 66.0% (103 例) に発現した。主な副作用は血小板減少症 19.9% (31 例)、好中球減少症 15.4% (24 例)、頭痛 9.0% (14 例)、悪心 6.4% (10 例)、疲労 5.8% (9 例) 及び貧血 5.1% (8 例) 等であった。
・ 重篤な有害事象は 15.4% (24 例) に認められた。このうち副作用として血小板減少症、発熱性好中球減少症、心筋虚血、血小板数減少、駆出率減少及び脳梗塞各 1 例が認められた。
・ 投与中止に至った有害事象は 7.1% (11 例) に認められた。このうち副作用として、血小板減少症、好中球数減少及び血小板数減少各 2 例、好中球減少症、アミラーゼ増加、駆出率減少及びリパーゼ増加各 1 例が認められた。
・ 投与期間中又は追跡期間中 (最終投与 30 日後まで) の死亡は 1.3% (2 例) 認められた。主な死因は動脈塞栓症、虚血性脳卒中 (各 1 例) による死亡で、いずれも本剤との因果関係は否定された。
(Day 30 解析: データカットオフ 2021 年 1 月 6 日)

- 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
- <製造販売後臨床試験>
- ・ CABL001A2301 試験
- 「2 剤以上のチロシンキナーゼ阻害薬による前治療を受けた慢性期の慢性骨髄性白血病（CML-CP）患者を対象に、経口 ABL001（asciminib）をボスチニブと比較する多施設共同、オープンラベル、ランダム化、第Ⅲ相試験」（A2301/ASCEMBL 試験からの継続試験）：実施中
- 試験の概要は、「V-5. (4) 検証的試験」の項参照
- <製造販売後臨床試験、ロールオーバー試験>
- ・ CABL001A2001B 試験
- 「Novartis の依頼によるアシミニブの試験を完了し、投与継続が有益であると治験担当医師が判断した患者を対象に、長期安全性を評価する、オープンラベル、多施設共同、アシミニブのロールオーバー試験」：実施中
- 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
- <特定使用成績調査>
- ・ CABL001A1401 調査
- 「前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML-CP 患者を対象とした特定使用成績調査」：実施中
- （「I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照）
- (7) その他
- QT 間隔に対する影響⁵⁾
- ・ X2101 試験で、本剤 10~280mg を BID で又は 80~200mg を QD で投与した CML 患者又は Ph+ ALL 患者 239 例のデータを用い、QTcF のベースラインからの変化量と、時間を一致させた血漿中アシミニブ濃度との相関を評価した。
 - ・ 曝露-QTcF モデルに基づくと、本剤 40mg を BID で投与したときのサイクル 1 の 15 日目の Cmax の幾何平均値（832ng/mL）における Δ QTcF の平均値は 3.35msec（両側 90% 信頼区間の上限：4.43msec）と推定された。
 - ・ 本剤 200mg を BID で投与したときの Cmax の幾何平均値（5589ng/mL）における Δ QTcF の平均値は 5.37msec（両側 90% 信頼区間の上限：6.77 msec）と推定された。
 - ・ いずれも、ICH E14 ガイドライン（非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について、薬食審査発 1023 第 1 号、平成 21 年 10 月 23 日）で陰性の基準とされる 10msec を下回った。ただし、QT 間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤と本剤を 40mgBID で併用投与する場合は注意が必要である（「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40mg を 1 日 2 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。

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI)

一般名: 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、ボスチニブ水和物、ポナチニブ塩酸塩

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

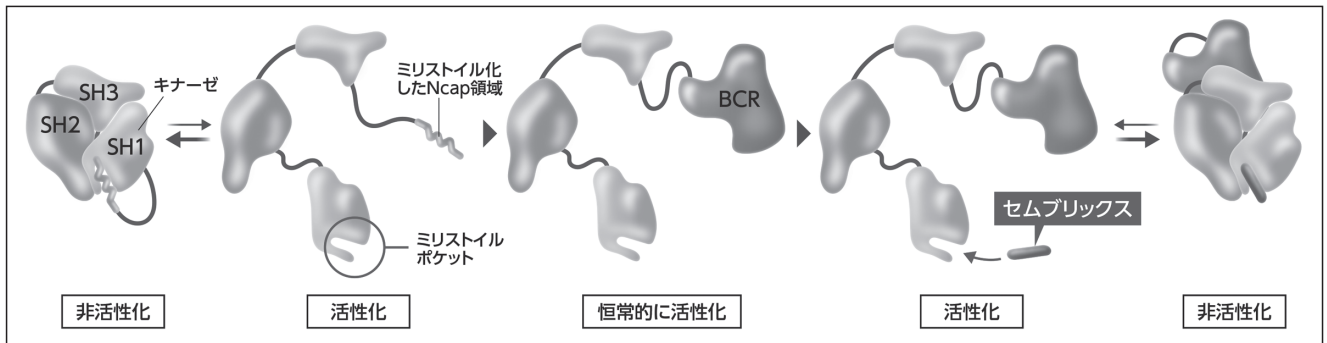
VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

慢性骨髄性白血病 (CML) 患者においては、造血幹細胞内の BCR-ABL1 チロシンキナーゼが恒常的に活性化されており、基質となるタンパクを過剰にリン酸化することによって細胞内シグナル伝達系が活性化され、細胞増殖経路及び抗アポトーシス経路が亢進されている。アシミニブは、ABL1 のチロシンキナーゼ活性を阻害する低分子化合物であり、ABL1 のミリストイルポケットに特異的に結合することで、BCR-ABL1 融合タンパクのリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられており、既存の BCR-ABL1 TKI とは異なる作用機序の BCR-ABL1 TKI である。

既存の BCR-ABL1 TKI は、BCR-ABL1 チロシンキナーゼのアデノシン三リン酸 (ATP) 結合部位を標的とするのに対して、アシミニブは ABL1 タンパクを構成する SH1 ドメイン上のアロステリック部位である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 融合タンパクの ABL1 キナーゼ活性を選択的に阻害する^{6,8)}。この作用機序に基づき、アシミニブは BCR-ABL ミリストイル結合ポケット標的 (specifically targeting the ABL myristoyl pocket : STAMP) 阻害剤と称される⁹⁾。

既存の BCR-ABL1 TKI では、ATP 結合部位に生じた点突然変異により抵抗性が生じることが知られているが、結合部位の違いから、アシミニブは既存の BCR-ABL1 TKI に抵抗性を示す患者に対しても有効性が期待される。



本来、ABL1 キナーゼ活性は、SH3 ドメインに位置するミリストイル化 N-末端がミリストイルポケットに結合することで自己制御されている。しかし、融合タンパクである BCR-ABL1 では、ABL1 の SH3 ドメインに位置するミリストイル化 N-末端先端が、BCR との融合タンパクのフラグメントに置き換えられるため、自己制御機構が消失し ABL1 チロシンキナーゼが恒常的に活性化している。アシミニブは、ABL1 の SH1 ドメイン上のミリストイルポケットに結合することで、安定で非活性な立体構造を誘導して BCR-ABL1 キナーゼ活性の抑制を復活させ、BCR-ABL1 を発現する CML 細胞の増殖を阻害する²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ABL1 に対する結合親和性とリン酸化阻害作用 (*in vitro*)

- ・アシミニブの ABL1 に対する結合親和性について、ミリストイルポケットを含む ABL1 (46-534) タンパクを用いた等温滴定カロリーメトリー法により検討した結果、アシミニブの ABL1 に対する解離定数 (K_D) 値は 0.5nM であった^{6,7)}。
- ・Thr315Ile 点突然変異を有する ABL1 タンパクに対する K_D 値は 0.5 ~ 0.8 nM であった⁸⁾。
- ・放射標識キナーゼアッセイ及び蛍光共鳴エネルギー移動法を用いたリン酸化酵素アッセイにおいて、アシミニブは ABL1 (64-515) と基質の結合による自己リン酸化を阻害し、各方法での IC_{50} 値は $2.6 \pm 0.8nM$ 及び $0.5 \pm 0.1nM$ であった⁶⁾。

2) 抗腫瘍効果 (*in vitro*)

① BCR-ABL1 依存性細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)^{6,7,9)}

- ・野生型 BCR-ABL1 を導入したルシフェラーゼ-Ba/F3 (Luc-Ba/F3) 細胞株において、アシミニブは細胞増殖を選択的に阻害し、その阻害作用 (IC_{50} 値) は、0.61nM であった。また、ATP 競合型阻害剤 (ボスチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ポナチニブ) の阻害作用 (IC_{50} 値) はそれぞれ 204nM、90.5nM、3.52nM、0.30nM 及び 0.37nM であった。
- ・アシミニブは、臨床的に観察される BCR-ABL1 キナーゼ領域の点突然変異 (G250H、E255V、Y253H、Q252H、T315I、E255K、E459K) を発現する細胞に対しても増殖阻害作用を示し、その IC_{50} 値は 0.7 ~ 10.9nM であった。一方、アシミニブは V468F、P465S 及び A337V 変異型に対する感受性が低いことが示された (IC_{50} 値: 322 ~ 453nM)。

BCR-ABL1 (野生型及び変異体) 発現細胞株の増殖に対する作用

BCR-ABL1 変異	アシミニブ	ボスチニブ	ダサチニブ	イマチニブ	ニロチニブ	ポナチニブ
	IC_{50} の平均値 (nM) \pm 標準偏差、n=3					
野生型	0.61 \pm 0.21	204 \pm 32	0.30 \pm 0.04	90.5 \pm 19.2	3.52 \pm 1.07	0.37 \pm 0.04
G250H	0.74 \pm 0.27	146 \pm 24	0.29 \pm 0.03	77.1 \pm 11.8	3.71 \pm 1.61	0.34 \pm 0.07
E255V	1.17 \pm 0.54	278 \pm 49	0.77 \pm 0.31	874 \pm 92	61.6 \pm 13.2	1.93 \pm 0.79
Y253H	1.71 \pm 0.75	177 \pm 78	0.42 \pm 0.08	836 \pm 171	132 \pm 52	1.21 \pm 0.32
E255K	2.35 \pm 0.71	356 \pm 69	1.44 \pm 0.45	838 \pm 64	36.9 \pm 8.5	2.60 \pm 0.75
E459K	3.01 \pm 1.37	140 \pm 25	0.25 \pm 0.09	201 \pm 44	9.21 \pm 3.41	0.64 \pm 0.27
V299L	6.12 \pm 4.21	449 \pm 58	1.84 \pm 1.00	154 \pm 47	5.20 \pm 1.93	0.32 \pm 0.22
T315I	7.64 \pm 3.22	642 \pm 100	2562 \pm 516	9645 \pm 710	2262 \pm 891	1.60 \pm 0.48
E355G	9.33 \pm 2.14	128 \pm 30	0.21 \pm 0.01	149 \pm 6.4	4.82 \pm 1.60	0.28 \pm 0.17
Q252H	10.9 \pm 3.53	243 \pm 44	0.98 \pm 0.40	455 \pm 54.9	18.9 \pm 4.71	1.89 \pm 0.57
F359V	11.5 \pm 4.87	195 \pm 46	0.33 \pm 0.05	249 \pm 87	29.6 \pm 11.2	1.63 \pm 0.50
P223S	15.0 \pm 5.74	147 \pm 32	0.25 \pm 0.04	63.0 \pm 17.3	2.90 \pm 1.11	0.32 \pm 0.02
K294E	18.2 \pm 9.80	112 \pm 18	0.14 \pm 0.29	43.8 \pm 18.5	2.40 \pm 1.00	0.25 \pm 0.07
I502L	30.2 \pm 10.3	137 \pm 25	0.21 \pm 0.03	56.2 \pm 16.7	2.68 \pm 0.92	0.29 \pm 0.09
V468F	322 \pm 83	152 \pm 11	0.14 \pm 0.04	65.3 \pm 24.1	2.40 \pm 0.86	1.57 \pm 0.07
P465S	369 \pm 119	161 \pm 39	0.25 \pm 0.02	92.2 \pm 10.2	3.30 \pm 1.14	3.64 \pm 0.04
A337V	453 \pm 70	200 \pm 38	0.29 \pm 0.08	82.1 \pm 21.9	3.67 \pm 1.51	3.52 \pm 0.08

[試験方法]

野生型及び各種変異型 BCR-ABL1 を導入した Luc-Ba/F3 細胞株を用い、アシミニブ並びに各種 ATP 競合型 BCR-ABL1 阻害剤の増殖阻害活性 (IC_{50}) を測定した。

② BCR-ABL1 発現ヒト由来白血病細胞に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

ヒトがん細胞株 495 株を用いて増殖抑制作用を検討した結果、アシミニブは、BCR-ABL1 を発現するヒト CML 由来細胞株に対して増殖抑制作用を示し、その IC₅₀ 値は 1.7 ~ 24nM であった。

ABL1 又は BCR-ABL1 キナーゼ依存性細胞に対するアシミニブの増殖抑制作用

細胞株	細胞の起源	増殖抑制作用の IC ₅₀ 値 (nM)	最大効果 (抑制 %)
bv173	慢性骨髄性白血病	1.685	- 90.3
cmlt1	慢性骨髄性白血病	2.113	- 88.7
molm6	慢性骨髄性白血病	2.148	- 97.7
em2	慢性骨髄性白血病	2.254	- 86.6
ku812	慢性骨髄性白血病	2.777	- 96.4
kcl22	慢性骨髄性白血病	3.06	- 90.8
kyo1	慢性骨髄性白血病	5.178	- 95.7
lama84	慢性骨髄性白血病	5.31	- 97.0
meg01	慢性骨髄性白血病	23.52	- 97.0
kms12bm	多発性骨髄腫	616.681	- 84.1

[試験方法]

495 種のヒトがん細胞株をアシミニブ (10nM ~ 30μM) と 72 時間共培養した後、CellTiter-Glo[®] を用いて細胞内在性の ATP を定量することにより生細胞数を測定し、得られた濃度 - 反応曲線から最大効果と IC₅₀ 値を算出した。

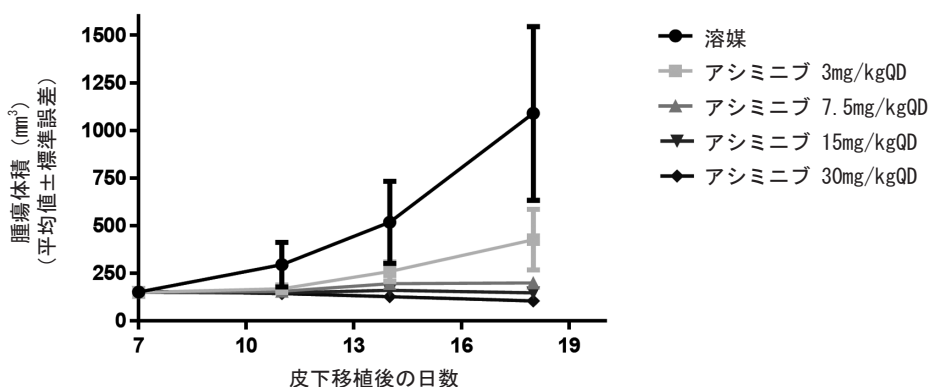
3) 抗腫瘍効果 (*in vivo*)

① BCR-ABL1 発現 KCL-22 細胞異種移植マウスモデルにおける抗腫瘍作用

i) アシミニブ 1 日 1 回 (QD) 投与^{8,11)}

BCR-ABL1 を発現した急性転化期 (BP) のヒト CML 由来 KCL-22 細胞株を皮下移植した異種移植マウスモデルにアシミニブを QD で 11 日間経口投与した結果、7.5mg/kg 以上の用量で腫瘍退縮が認められた。対照群と比較した相対的腫瘍退縮率は 7.5mg/kg で 5%、腫瘍退縮率は 15 及び 30mg/kg 群でそれぞれ 2%、33% であった。

野生型 BCR-ABL1 発現 KCL-22 細胞異種移植マウスモデルにおけるアシミニブ QD 投与の作用



被験物質	% T/C	腫瘍退縮率 (%)	腫瘍体積の増加* (mm ³)	体重の変化* (%)	生存例
溶媒	100		939 ± 452	6.9 ± 2.3	5/5
アシミニブ 3mg/kg	29		276 ± 156	1.5 ± 1.7	5/5
7.5mg/kg	5		49 ± 31**	- 0.2 ± 0.5	5/5
15mg/kg		2	- 3 ± 5**	0.6 ± 1.1	5/5
30mg/kg		33	- 51 ± 9**	0.5 ± 0.8	5/5

* : 平均値 ± 標準誤差

** : p < 0.05 vs. 溶媒 (Dunn の多重比較検定)

[試験方法]

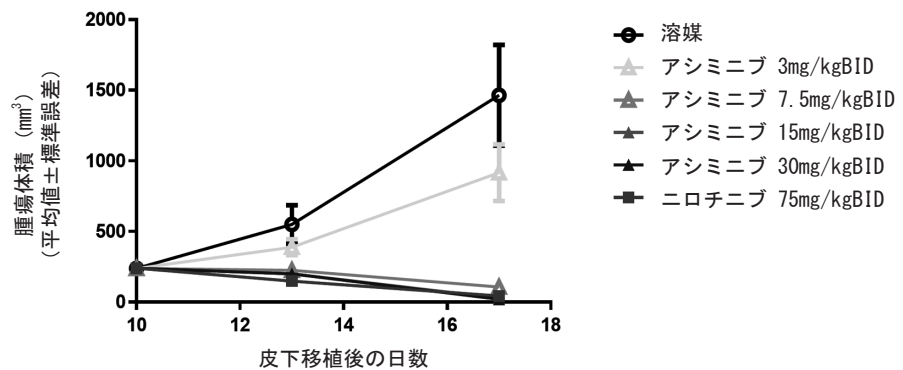
胸腺欠損マウスに KCL-22 細胞 ($2 \sim 5 \times 10^6$ 個) を皮下移植し、平均腫瘍体積が 151mm^3 に達した時点 (移植 7 日後) から、アシミニブ (3、7.5、15 及び 30mg/kg) 又は溶媒 [10% 塩酸 (1N HCl)、30% ポリエチレングリコール (PEG) 300、30%15-ヒドロキシステアレート (Solutol HS15)、pH4 クエン酸緩衝液] を QD で 11 日間連日経口投与した ($n = 5$)。週 2 回、腫瘍体積と体重を測定し、投与開始前から終了後までの腫瘍体積と体重の変化を求めた。腫瘍体積 (mm^3) は、腫瘍の長さ (L) \times 幅 (W^2) \times 1/2 の式から求めた。

% T/C : 対照群 (C) と比較した投与群 (T) の相対的腫瘍増殖率

ii) アシミニブ 1 日 2 回 (BID) 投与^{8,12)}

BCR-ABL1 を発現した BP のヒト CML 由来 KCL-22 細胞株を皮下移植した異種移植マウスモデルにアシミニブを BID で 7 日間経口投与した結果、 7.5mg/kg 以上の用量で腫瘍退縮が用量依存的に認められた。腫瘍退縮率は 7.5、15 及び 30mg/kg でそれぞれ 56%、88%、92% であった。なお、陽性対照であるニロチニブ 75mg/kg BID 投与の腫瘍退縮率は 82% であった。

野生型 BCR-ABL1 発現 KCL-22 細胞異種移植マウスモデルにおけるアシミニブ BID 投与の作用



被験物質	% T/C	腫瘍退縮率 (%)	腫瘍体積の増加* (mm^3)	体重の変化* (%)	生存例
溶媒	100		1226 ± 340	6.3 ± 1.1	6/6
アシミニブ 3mg/kg	55		679 ± 192	9.1 ± 1.1	6/6
7.5mg/kg		56	$-133 \pm 17^{**}$	1.6 ± 1.2	6/6
15mg/kg		88	$-211 \pm 21^{**}$	2.3 ± 1.4	6/6
30mg/kg		92	$-219 \pm 18^{**}$	2.1 ± 1.2	6/6
ニロチニブ 75mg/kg		82	$-196 \pm 15^{**}$	9.5 ± 1.5	6/6

* : 平均値 ± 標準誤差

** : $p < 0.05$ vs. 溶媒 (Dunn の多重比較検定)

[試験方法]

胸腺欠損マウスに KCL-22 細胞 ($2 \sim 5 \times 10^6$ 個) を皮下移植し、平均腫瘍体積が 238mm^3 に達した時点 (移植 10 日後) から、アシミニブ (3、7.5、15 及び 30mg/kg)、ニロチニブ (75mg/kg) 又は溶媒 (リン酸緩衝生理食塩液 ; PBS) を BID で 7 日間連日経口投与した ($n=6$)。

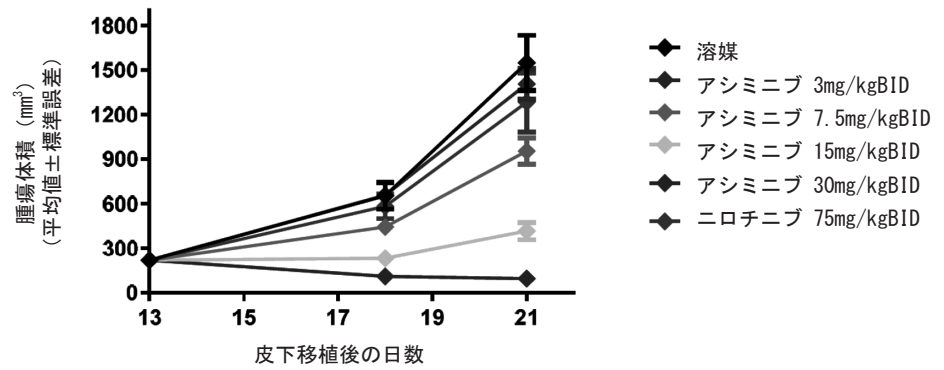
週 2 回、腫瘍体積と体重を測定し、投与開始前から終了後までの腫瘍体積と体重の変化を求めた。腫瘍体積 (mm^3) は、腫瘍の長さ (L) \times 幅 (W^2) \times 1/2 の式から求めた。

% T/C : 対照群 (C) と比較した投与群 (T) の相対的腫瘍増殖率

② T315I 変異 BCR-ABL1 発現 KCL-22 細胞異種移植マウスモデルにおける抗腫瘍作用^{8,13)}

T315I 変異型 BCR-ABL1 を発現した BP のヒト CML 由来 KCL-22 細胞株を皮下移植した異種移植マウスモデルに、アシミニブを BID で 8 日間経口投与した結果、最低用量の 3mg/kg 投与では腫瘍増殖を抑制しなかったが、7.5 及び 15mg/kg 投与では腫瘍増殖 (%T/C : 対照群と比較した投与群の相対的腫瘍増殖率) がそれぞれ 55% 及び 15% まで低下し、 30mg/kg 投与では腫瘍退縮効果 (腫瘍退縮率 : 56%) が認められた。一方、陽性対照のニロチニブ 75mg/kg BID 投与は、腫瘍増殖を抑制しなかった。

T315I 変異型 BCR-ABL1 発現 KCL-22 細胞異種移植マウスモデルにおけるアシミニブの作用



被験物質	% T/C	腫瘍退縮率 (%)	腫瘍体積の増加* (mm ³)	体重の変化* (%)	生存例
溶媒	100		1330.7 ± 185.2	9.1 ± 0.7	7/7
アシミニブ 3mg/kg	89		1187.8 ± 105.1	10.1 ± 0.7	7/7
アシミニブ 7.5mg/kg	55		733.7 ± 88.9**	6.6 ± 1.4	7/7
アシミニブ 15mg/kg	15		196.1 ± 59.4**	5.6 ± 2.5	7/7
アシミニブ 30mg/kg		56	-123.0 ± 6.2**	3.0 ± 1.0	7/7
ニロチニブ 75mg/kg	80		1064.5 ± 199.1	6.9 ± 1.5	7/7

* : 平均値±標準誤差

** : p < 0.05 vs. 溶媒 (Dunn の多重比較検定)

[試験方法]

胸腺欠損マウスに T315I 変異型 BCR-ABL1 を発現する KCL-22 細胞 (5 × 10⁶ 個) を皮下移植し、平均腫瘍体積が 218mm³ に達した時点 (移植 13 日後) から、アシミニブ (3, 7.5, 15 及び 30mg/kg)、ニロチニブ (75mg/kg) 又は溶媒 (3% 1N HCl, 30% PEG300, 6% Solutol HS15, pH4 クエン酸緩衝液) を BID で 8 日間連日経口投与した (n = 7)。

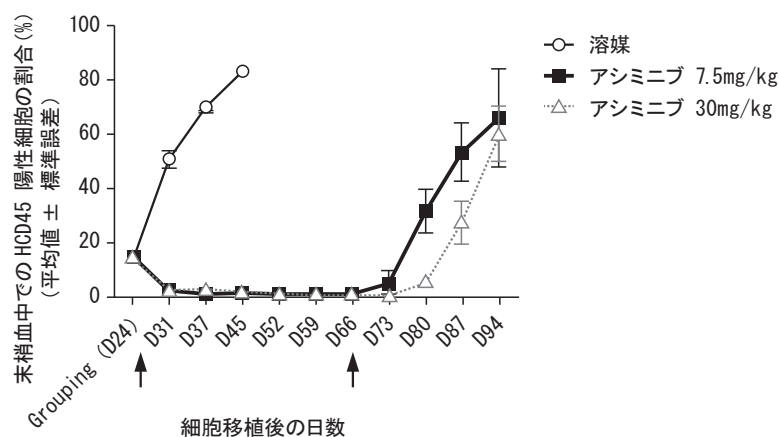
週 2 回、腫瘍体積と体重を測定し、投与開始前から終了後までの腫瘍体積と体重の変化を求めた。腫瘍体積 (mm³) は、腫瘍の長さ (L) × 幅 (W²) × 1/2 の式から求めた。

% T/C : 対照群 (C) と比較した投与群 (T) の相対的腫瘍増殖率

③急性リンパ芽球性白血病モデルにおける抗腫瘍作用^{8,14)}

BCR-ABL1 を発現したヒトフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) 由来 ALL 細胞株 (ALL-7015, ALL-7119, ALL-7155) の異種移植マウスモデルに、アシミニブを BID で 6 週間経口投与し、HCD45 (Human CD45) 陽性細胞の割合を検討した結果、溶媒対照群では経時的に増加したが、アシミニブはいずれの用量においても末梢血中での HCD45 陽性細胞の増加を完全に抑制し、アシミニブを休薬すると HCD45 陽性細胞は再び増加した。

ヒト Ph+ALL 由来 ALL (ALL-7015) 細胞異種移植マウスモデルにおけるアシミニブの作用



〔試験方法〕

SCID マウスに Ph+ALL 細胞 (2×10^6 個) を静脈内接種し、末梢血中での HCD45 陽性細胞の割合が約 8~14% (ALL-7015 株: 約 14%、ALL-7119 株: 約 8%、ALL-7155 株: 約 9%) に達した翌日 (接種 25 日後) から接種 66 日後までアシミニブ又は溶媒 (10% 1N HCl、30% PEG300、30% Solutol HS15、pH4 クエン酸緩衝液) を BID で経口投与した (n=6)。

4) 野生型プロテインキナーゼに対する作用 (*in vitro*)¹⁵⁾

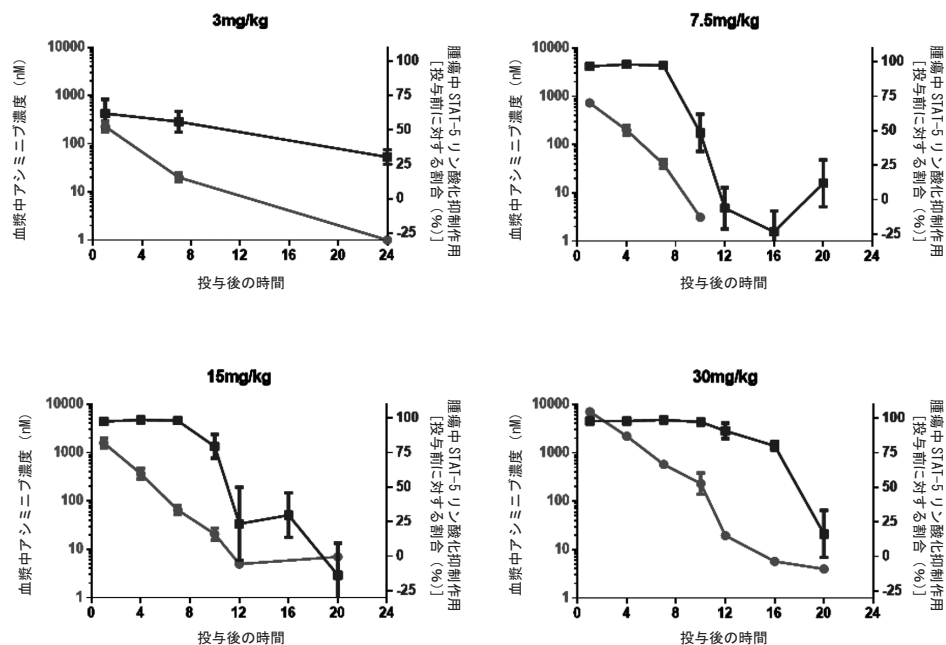
335 種の野生型プロテインキナーゼを各々の基質存在下で [γ -³³P] ATP 試薬に反応させ、野生型プロテインキナーゼによる ATP から基質へのリン酸基転移 (³³P の基質ペプチドへの取り込み) に対するアシミニブの阻害作用について、放射性リン酸化アッセイ (³³PanQinase[®] Activity Assay) を用いて検討した。その結果、10 μ M の濃度まで、プロテインキナーゼ活性に 34% を超える低下 (残存活性 \geq 66%) はみられず、アシミニブは明らかな阻害作用を示さなかった。なお、14 種の脂質キナーゼに対してもアシミニブは阻害活性を示さなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

BCR-ABL1 発現 KCL-22 細胞異種移植マウスモデルにおける検討¹⁶⁾

BCR-ABL1 発現 KCL-22 細胞異種移植マウスモデルに、アシミニブ (3~30mg/kg) を単回経口投与し、アシミニブの血漿中薬物濃度及び腫瘍中 signal transducer and activator of transcription-5 (STAT-5) リン酸化阻害活性を経時的に測定した。その結果、アシミニブの 3、7.5、15 及び 30mg/kg は、KCL-22 腫瘍細胞の STAT-5 のリン酸化をそれぞれ最大 62、98、99 及び 99% 抑制した。また、アシミニブ 30mg/kg では 80% を上回るリン酸化抑制作用が投与後 16 時間持続したが、7.5 及び 15mg/kg では 90% を上回るリン酸化抑制作用は投与後 7 時間しか持続せず、血漿中アシミニブ濃度の半減期も 4 時間より短かった。

KCL-22 細胞異種移植マウスモデルにアシミニブを単回投与したときの PK/PD 相関



値は平均値±標準誤差 (3mg/kg : n=3、それ以外の用量 : n=4~8)

〔試験方法〕

胸腺欠損マウスに KCL-22 細胞 ($2 \sim 5 \times 10^6$ 個) を皮下移植し、14 日後にアシミニブを単回経口投与した後、経時的に血漿と腫瘍サンプルを採取した。血漿中アシミニブ濃度は LC/MS (液体クロマトグラフィー/質量分析法) で、腫瘍中 STAT-5 リン酸化レベルは抗リン酸化 STAT-5 抗体 (抗 Tyr694 抗体) と抗総 STAT-5 抗体を用いた ELISA 法で測定し、PK (血漿中アシミニブ濃度) 及び PD (腫瘍中 STAT-5 リン酸化抑制作用) について分析した。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-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) 日本人健康被験者を対象とした単回投与試験 (A1101 試験)^{17,18)}

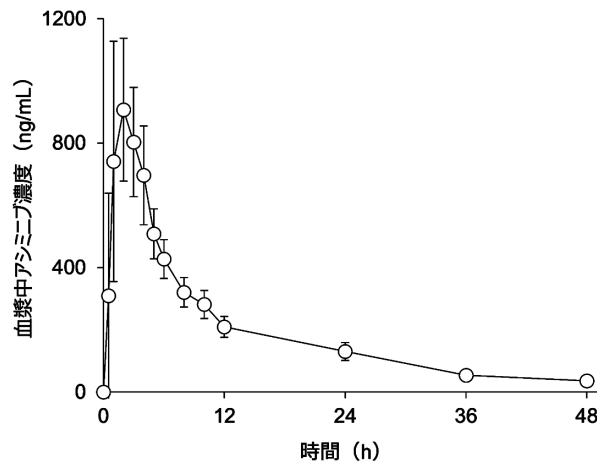
日本人健康被験者 (男性) 23 例に本剤 40mg を空腹時に単回経口投与したときのアシミニブの薬物動態 (PK) パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。

日本人健康被験者に本剤 40mg を空腹時に単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ

用量	N	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng・h/mL)	AUCinf (ng・h/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)
40mg	23	943 (27.4)	9200 (18.5)	9850 (18.7)	2.00 (1.00～4.00)	12.6 (10.0)

幾何平均値 (幾何 CV%)、Tmax は中央値 (最小値～最大値)

日本人健康被験者に本剤 40mg を空腹時に単回経口投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)



2) 慢性骨髄性白血病 (CML) 患者を対象とした反復投与試験 (A2301/ASCEMBL 試験)¹⁹⁾

本試験での日本人 CML 患者 5 例に、本剤 40mg を空腹時に 1 日 2 回 (BID) で反復経口投与したときの定常状態 (第 2 週、1 日目) におけるアシミニブの PK パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。

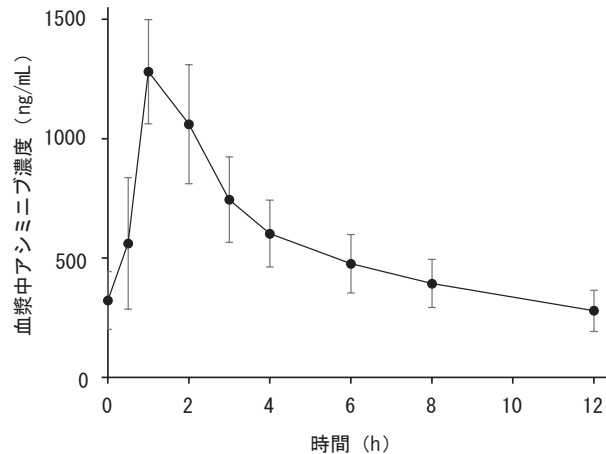
日本人 CML 患者に本剤 40mg を BID で反復経口投与したときの定常状態におけるアシミニブの PK パラメータ

用量	N	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	Tmax (h)	Ctrough (ng/mL)
40mg	5	1210 (18.8)	6450 (22.8)	1.12 (0.983～2.07)	303 (41.1)

幾何平均値 (幾何 CV%)、Tmax は中央値 (最小値～最大値)

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40mg を 1 日 2 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。

日本人 CML 患者に本剤 40mg を BID で反復経口投与したときの定常状態におけるアシミニブの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



3) CML 患者を対象とした反復投与試験 (X2101 試験)^{1, 2, 20)}

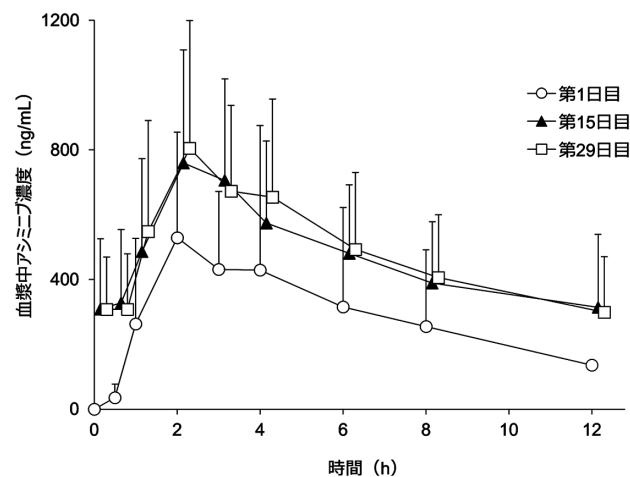
日本人を含む慢性期 (CP) 及び移行期 (AP) の CML 患者に、本剤 40mg を空腹時に BID で反復経口投与したときの PK パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであり、投与 29 日目の累積比は 1.65 であった。また、本剤 10 ~ 200mg を BID で反復経口投与したとき、Cmax 及び AUC は用量比を上回って増加した。

CP 及び AP の CML 患者に本剤 40mg を空腹時に BID で反復経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ

日	N	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng · h/mL)	Tmax (h)
第 1 日目	30	537 (74.3)	2250 (69.3)	2.10 (1.95 ~ 5.62)
第 15 日目	12	718 (57.0)	3790 (53.0)	2.11 (1.97 ~ 4.03)
第 29 日目	30	793 (48.9)	3970 (49.6)	2.01 (1.00 ~ 6.00)

幾何平均値（幾何 CV%）、Tmax は中央値（最小値～最大値）

CP 及び AP の CML 患者に本剤 40mg を空腹時に BID で反復経口投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



注) 本剤の承認されている効能又は効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして1回 40mg を1日2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。

4) 健康被験者を対象とした本剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験

①臨床試験製剤（CSF）カプセルと2種類のフィルムコーティング製剤（FCT）の相対的バイオアベイラビリティ（A2101試験、外国人のデータ）^{21,22)}

外国人健康被験者にCSFカプセル及び2種類のFCT、それぞれ40mgを空腹時に単回経口投与したとき、アシミニブのPKパラメータと統計解析結果は以下のとおりであった。

注意：承認された製剤はアシミニブ塩酸塩フィルムコーティング錠である。

外国人健康被験者にCSFカプセル及びFCTを空腹時に単回経口投与したときのアシミニブのPKパラメータ

	N	AUCinf (ng・h/mL)	AUClast (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)
FCT-1* (塩酸塩)	19	5910 (32.1)	5680 (31.9)	600 (43.4)	1.95 (1.93～5.02)
CSF*	19	5270 (44.1)	5040 (43.6)	542 (46.9)	2.03 (1.93～5.02)
CSFに対する 幾何平均値の比 (90%信頼区間)	-	1.12 (0.998～1.25)	1.12 (1.00～1.26)	1.11 (0.949～1.29)	-
FCT-2*	20	6770 (32.4)	6480 (32.0)	722 (30.7)	1.98 (0.95～3.98)
CSF*	20	5710 (33.6)	5450 (33.8)	582 (37.1)	2.93 (1.93～4.98)
CSFに対する 幾何平均値の比 (90%信頼区間)	-	1.18 (1.05～1.33)	1.18 (1.05～1.33)	1.22 (1.05～1.42)	-

*：幾何平均値（幾何CV%）、Tmaxは中央値（最小値～最大値）

②CSFカプセルに対する市販予定製剤（FMI）の相対的バイオアベイラビリティ（A2104試験、外国人のデータ）²³⁾

外国人健康被験者20例にCSFカプセル及びFMIそれぞれ40mgを空腹時に単回経口投与したとき、アシミニブのTmax（中央値）は、CSFカプセルで2.98時間、FMIで2.04時間であった。また、CSFカプセルに対するFMIのAUCinf、AUClast及びCmaxの幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ1.00（0.909～1.10）、1.01（0.911～1.11）及び0.909（0.805～1.03）であり、いずれも生物学的同等性の評価基準である0.80～1.25の範囲内であった。

注意：承認された製剤はアシミニブ塩酸塩フィルムコーティング錠である。

外国人健康被験者にCSFカプセル及びFMIを空腹時に単回経口投与したときのアシミニブのPKパラメータ

	N	AUCinf (ng・h/mL)	AUClast (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)
FMI*	20	7020 (28.0)	6800 (27.5)	672 (26.0)	2.04 (1.01～4.99)
CSF*	19	7110 (25.8)	6800 (25.7)	751 (31.3)	2.98 (2.00～5.00)
CSFに対する幾何平均 値の比（90%信頼区間）	-	1.00 (0.909～1.10)	1.01 (0.911～1.11)	0.909 (0.805～1.03)	-

*：幾何平均値（幾何CV%）、Tmaxは中央値（最小値～最大値）

注）本剤の承認されている効能又は効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして1回40mgを1日2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) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康被験者を対象とした E2101 試験 (外国人のデータ) ^{24, 25)}

外国人健康被験者 24 例に本剤 40mg を食後 (低脂肪食又は高脂肪食) 又は空腹時に単回経口投与し、アシミニブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討した。

本剤を空腹時、低脂肪食摂取時及び高脂肪食摂取時に投与したときの Tmax (中央値) はそれぞれ 2.01 時間、3.00 時間及び 4.01 時間であり、食事により Tmax は遅延し、その程度は高脂肪食摂取後で顕著であった。

また、空腹時と比較し、低脂肪食摂取後投与及び高脂肪食摂取後投与の AUCinf 及び AUClast はそれぞれ 30% 及び約 62%、Cmax はそれぞれ約 35% 及び約 68% 低下した。

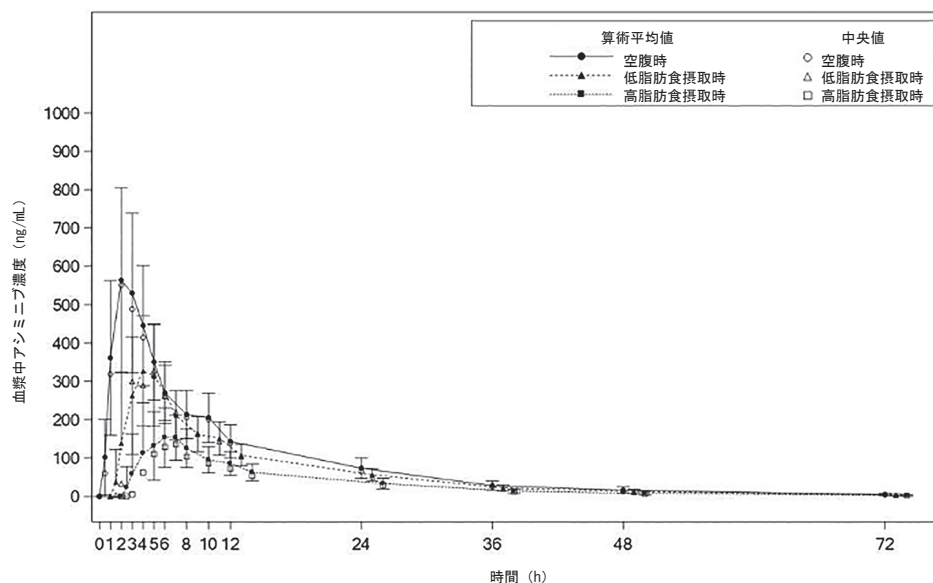
外国人健康被験者に本剤 40mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ

PK パラメータ	空腹時 N=24	低脂肪食摂取後 N=23	高脂肪食摂取後 N=24
Tmax (h)	2.01 (1.00 ~ 5.00)	3.00 (0.997 ~ 5.00)	4.01 (1.00 ~ 8.00)
AUCinf (ng・h/mL)	5830 (35.5)	4130 (29.1)	2200 (43.9)
AUClast (ng・h/mL)	5730 (35.2)	4060 (29.0)	2130 (43.8)
Cmax (ng/mL)	550 (39.7)	363 (39.8)	175 (51.3)
空腹時に対する AUCinf の幾何平均値の比*	-	0.700 (0.631 ~ 0.776)	0.377 (0.341 ~ 0.417)
空腹時に対する AUClast の幾何平均値の比*	-	0.700 (0.630 ~ 0.777)	0.372 (0.336 ~ 0.413)
空腹時に対する Cmax の幾何平均値の比*	-	0.652 (0.576 ~ 0.739)	0.318 (0.282 ~ 0.360)

幾何平均値 (幾何 CV%)、Tmax は中央値 (最小値~最大値)

* : 幾何平均値の比 (90% 信頼区間)

外国人健康被験者に本剤 40mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときのアシミニブの血漿中濃度推移



注) 本剤の承認されている効能又は効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40mg を 1 日 2 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) 併用薬の影響

併用において影響を及ぼす薬剤については「VIII-7. 相互作用」の項参照

①制酸剤（ラベプラゾール）

日本人健康被験者を対象とした A1101 試験^{17,18)}

日本人健康被験者（男性）23 例において本剤 40mg を空腹時に単回経口投与したときのアシミニブの PK に及ぼすラベプラゾール [20mg 1 日 1 回 (QD) 反復経口投与] を併用したときの影響を評価した。本剤単独投与時に対するラベプラゾール併用投与時のアシミニブの AUCinf、AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比 (90% 信頼区間) は、それぞれ 0.986 (0.959 ~ 1.01)、0.985 (0.957 ~ 1.01) 及び 0.908 (0.849 ~ 0.972) であり、いずれも生物学的同等性の評価基準である 0.80 ~ 1.25 の範囲内であった。また、アシミニブの Tmax (中央値) は、単独投与時と比較してラベプラゾール併用投与時に 1 時間 (範囲: -1.00 ~ 3.00 時間) 遅延した。

②チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) (ニロチニブ、イマチニブ、ダサチニブ)

i) CML 患者を対象とした X2101 試験 (外国人のデータ)^{1,20)}

	N	試験方法	結果
ニロチニブ	26	本剤 (20、40mgBID) とニロチニブ (300mgBID) で空腹時に併用投与	本剤とニロチニブを併用投与したとき、アシミニブの Tmax (中央値) はいずれの投与量においても約 2 ~ 3 時間、ニロチニブの Tmax (中央値) は約 1 ~ 3 時間であった。本剤 40mgBID とニロチニブを併用したときの定常状態 (サイクル 2 の 1 日目) におけるアシミニブの曝露量の累積比 (幾何平均値) は 2.28、ニロチニブの曝露量の累積比 (幾何平均値) は 2.48 であった。
イマチニブ	25	本剤 (40mgBID、又は 40、60、80mgQD) 及びイマチニブ (400mgQD で朝食後) を併用投与 なお、本剤は、本剤のみ投与する場合は空腹時に、イマチニブと併用する場合は軽食とともに投与	本剤とイマチニブを併用投与したとき、アシミニブの Tmax (中央値) はいずれの投与量においても約 1.5 ~ 4 時間、イマチニブの Tmax (中央値) は約 2 ~ 4 時間であった。本剤 40mgBID とイマチニブを併用したときの定常状態 (サイクル 2 の 1 日目) におけるアシミニブの曝露量の累積比 (幾何平均値) は 2.54 であった。また、本剤 40mgQD 及び 60mgQD と併用したときのイマチニブの曝露量の累積比 (幾何平均値) は、それぞれ 3.20 及び 1.81 であった。
ダサチニブ	23	本剤 (40mgBID で空腹時、又は 80、160mgQD で空腹時) 及びダサチニブ (100mgQD で空腹時) を併用投与	本剤とダサチニブを併用投与したとき、アシミニブの Tmax (中央値) はいずれの投与量においても約 2 時間、ダサチニブの Tmax (中央値) は約 0.5 ~ 1.5 時間であった。本剤 40mgBID とダサチニブを併用したときの定常状態 (サイクル 2 の 1 日目) におけるアシミニブの曝露量の累積比 (幾何平均値) は 2.04、ダサチニブの曝露量の累積比 (幾何平均値) は 1.21 であった。

ii) 健康被験者を対象とした E2101 試験 (外国人のデータ)²⁵⁾

	N	試験方法	結果
イマチニブ	23	1 日目及び 9 日目に本剤 40mg を低脂肪食摂取後単回経口投与し、5 ~ 12 日目までイマチニブ 400mgQD で 8 日間反復経口投与	本剤単独投与時に対するイマチニブ併用投与時のアシミニブの AUCinf、AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比はそれぞれ 2.08、2.07 及び 1.59 であった。また、イマチニブ単独投与時のイマチニブの AUC _{0-24h} 及び Cmax の幾何平均値は 33600ng・h/mL 及び 2340ng/mL、本剤併用投与時はそれぞれ 30100ng・h/mL 及び 2020ng/mL であった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40mg を 1 日 2 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強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン）、強い CYP3A 誘導剤（リファンピシン）及び P-gp 阻害剤（キニジン）
健康被験者を対象とした A2107 試験（外国人のデータ）^{18, 26)}

	N	試験方法	結果
イトラコナゾールカプセル（添加剤としてヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを含有しないカプセル剤）	10	イトラコナゾール（カプセル剤）200mgQD で 8 日間反復投与し、5 日目に本剤 40mg を空腹時単回経口投与	本剤単独投与時に対するイトラコナゾール（カプセル剤）併用投与時のアシミニブの AUCinf、AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比は、それぞれ 1.04、1.03 及び 1.04 であった。
クラリスロマイシン	14	クラリスロマイシン 500mg BID で 8 日間反復投与し、5 日目に本剤 40mg を空腹時単回経口投与	本剤単独投与時に対するクラリスロマイシン併用投与時のアシミニブの AUCinf、AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比は、それぞれ 1.36、1.37 及び 1.19 であった。Tmax（中央値）は単独投与とクラリスロマイシン併用時のいずれも 2.02 時間であった。
リファンピシン	18	リファンピシン 600mg QD で 6 日間反復投与し、5 日目に本剤 40mg を空腹時単回経口投与	本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のアシミニブの AUCinf、AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比はそれぞれ 0.851、0.873 及び 1.09 であった。Tmax（中央値）は単独投与とリファンピシン併用時のいずれも 2.00 時間であった。
キニジン	19	キニジン 300mg を 1 日 3 回、6 日間反復投与し、3 日目に本剤 40mg を空腹時単回経口投与	本剤単独投与時に対するキニジン併用投与時のアシミニブの AUCinf、AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比は、それぞれ 0.871、0.840 及び 0.887 であった。Tmax（中央値）は、単独投与とキニジン併用時のいずれも 2.00 時間であった。

④ CYP3A の基質となる薬剤（ミダゾラム）及び CYP2C8 の基質となる薬剤（レパグリニド）
健康被験者を対象とした A2106 試験（外国人のデータ）^{27, 28)}

	N	試験方法	結果
ミダゾラム	22	本剤 40mgBID で空腹時に 5 日間反復経口投与し、本剤 5 回目投与後にミダゾラム 4mg を単回経口投与	ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用時のミダゾラムの AUCinf、AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比は、それぞれ 1.28、1.27 及び 1.11 であった。
レパグリニド	25	本剤 40mgBID で空腹時に 3 日間反復経口投与し、本剤 5 回目投与後にレパグリニド 0.5mg を単回経口投与	レパグリニド単独投与時に対する本剤併用投与時のレパグリニドの AUCinf、AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比はそれぞれ 1.08、1.09 及び 1.14 であった。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験（A2102 試験）^{29,30)} でのアシミニブの PK パラメータをノンコンパートメント法により算出した。

(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

健康被験者（A2102 試験、外国人のデータ）²⁹⁾
外国人健康被験者（男性）4 例に、¹⁴C アシミニブ 80mg を単回経口投与したときのアシミニブの見かけの全身クリアランス (CL/F) は 4.34L/h (10.8%) [幾何平均値 (幾何 CV%)] であった。

(5) 分布容積

健康被験者（A2102 試験、外国人のデータ）²⁹⁾
外国人健康被験者（男性）4 例に、¹⁴C アシミニブ 80mg を単回経口投与したときのアシミニブの見かけの分布容積 (Vz/F) は 89.0L (6.1%) [幾何平均値 (幾何 CV%)] であった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40mg を 1 日 2 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。

	母集団薬物動態モデルに基づくと、定常状態におけるアシミニブの V_z/F は約 111L と推定された ³¹⁾ 。
(6) その他	特になし
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	CML 患者を対象とした国際共同第 I 相試験（X2101 試験）及び国際共同第 III 相試験（A2301/ASCEMBL 試験）より得られた 353 例、6603 点の血漿中濃度データを対象として、アシミニブの母集団薬物動態モデルを構築した。構造モデルは 2-コンパートメントモデルを適用し、一次吸収速度にラグタイムを設定した。また、わずかな用量比を超える曝露量の増加を表現するために、1 日あたりの用量をクリアランスに対する共変量とした。母集団薬物動態モデルは Goodness-of-fit プロット及び Visual Predictive Check によって実測値に適合していることを確認し、最終モデルの頑健性はブートストラップ法によって評価した。
(2) パラメータ変動要因	上記の方法を用い、母集団薬物動態解析によりアシミニブの PK に影響を及ぼす共変量を評価した。その結果、年齢、性別、人種（アジア人と非アジア人）、民族（日本人と非日本人）、CML の病期、重度の喫煙の有無、肝機能障害及び T315I 変異の有無等はいずれもアシミニブの PK に対する統計学的に有意な共変量ではないことが示された。一方、ベースラインの体重及び体表面積未補正の eGFR はクリアランスに対する統計学的に有意な共変量であったが、アシミニブの PK に対するこれらの影響は小さく、臨床的に意味のある変動ではないと考えられた ^{32,33,34)} 。
VII-4. 吸収	<p>1) バイオアベイラビリティ 該当資料なし <参考> 生理学的薬物速度論（PBPK）モデルによるシミュレーションに基づくと、絶対的バイオアベイラビリティは約 73% と推定された³⁵⁾。</p> <p>2) 吸収部位 該当資料なし</p> <p>3) 吸収率 ・健康被験者（A2102 試験、外国人のデータ）^{29, 30, 35)} 外国人健康被験者（男性）4 例に [¹⁴C] アシミニブ 80mg を単回経口投与したとき、尿中から回収された総放射エネルギー（11.0%）及び糞中から代謝物として回収された総放射エネルギー（21.8%）に基づくと、アシミニブを経口投与したときの吸収率は最低でも約 33% と推定された。また、胆汁中に分泌された直接グルクロン酸抱合体は腸内細菌によりアシミニブに脱抱合されることを考慮し、糞便試料中の代謝物に対するアシミニブの比を用いて補正を行った場合、吸収率は約 57% と推定された。</p> <p>・PBPK モデルに基づいたシミュレーション³⁵⁾ アシミニブの経口吸収率はほぼ 100% と推定された。</p> <p>4) 腸肝循環 該当資料なし</p>

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40mg を 1 日 2 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。

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

アルビノ及び有色ラットに [¹⁴C] アシミニブを 30mg/kg の用量で単回経口投与し、脳内移行性を定量的全身オートラジオグラフィーで検討した結果、脳内放射能濃度は非常に低く、その曝露量は血中 AUC の 100 分の 1 以下[AUClast (血液)：雄 32100h・ngEq/g 及び雌 43000h・ngEq/g、AUClast (脳)：雄 NR* 及び雌 424h・ngEq/g] であり、ラットにおいてアシミニブの脳への移行はほとんど認められなかった(「VII-5. (5) その他の組織への移行性」の項参照)。

* NR：報告なし又は低濃度のため算出されず

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット、ウサギ>

胎盤通過性試験は実施していない。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で、アシミニブが胎児血漿中に認められたが、母動物に比べて低濃度であったことから、胎盤通過性は低いと考えられた(「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)。

妊娠ラットにアシミニブ 25 又は 150mg/kg/ 日の用量を、妊娠 6 日から 17 日まで QD で反復経口投与したときの、妊娠 16 日目の母動物の血漿中濃度、及び妊娠 17 日目の投与 3 時間後における胎児血漿中濃度、並びに妊娠ウサギにアシミニブ 15、50 又は 300mg/kg/ 日の用量を、妊娠 7 日から 20 日に QD で反復経口投与したときの、妊娠 19 日目の母動物の血漿中濃度及び妊娠 20 日目の投与 2 時間後における胎児血漿中濃度は、以下のとおりであった。

ラット及びウサギにおける胎児への移行性

	用量 (mg/kg/ 日)	試験日	母動物血漿中濃度		胎児血漿中濃度 (ng/mL)
			Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	
ラット	25	妊娠 16 日	1890	14500	194
	150		13200	161000	944
ウサギ	15	妊娠 19 日	2200	11300	5.30
	50		6330	45900	30.6
	300		28300	388000	181

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 血球への移行

①健康被験者 (A2102 試験、外国人のデータ)^{29, 30)}

外国人健康被験者 (男性) 4 例に [¹⁴C] アシミニブ 80mg を単回経口投与したとき、投与後の各時点 (0.5 ~ 48 時間) における総放射能の血液 / 血漿中濃度比 (平均値) は 0.581 であった。

② *in vitro* のデータ³¹⁾

アシミニブのヒトにおける血液 / 血漿中濃度比 (Cb/Cp) は 0.80 ± 0.18 であり、赤血球に分布した比率 (f_{BC}) は 28.0 ± 14.3% であった (いずれも平均値 ± 標準偏差)。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40mg を 1 日 2 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) その他の組織

該当資料なし

<参考：ラット>

有色ラット（雄 N = 8、雌 N = 8）及びアルビノラット（雄 N = 1）に [¹⁴C]アシミニブ 30mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて投与後 168 時間までの組織分布を検討した。

有色ラットでは消化管、腎臓、肝臓、副腎皮質及び膵臓で高い放射能濃度が認められ、組織/血液比（AUClast）は 5.82 ~ 295 であった。メラニンの多い皮膚及びブドウ膜組織で中程度の放射能濃度が認められた（組織/血液比 2.47 ~ 5.52）。骨髄における曝露量は血液と同程度であった。生殖組織（卵巣、子宮、精巣上体及び精巣）への分布は組織/血液比で 0.51 ~ 1.47 であった。検討したほとんどの組織で投与後 48 時間以内に放射能は定量下限未満となった。

雄性アルビノラットでは投与後 168 時間のみ測定したが、肝臓を除き組織中放射能は検出されなかった。肝臓中放射能濃度は有色ラットと同程度であった。

有色ラット（雄）における組織移行性

	経口投与後の放射能濃度 (ngEq/g)							
	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間	168 時間
副腎皮質	6390	6770	14600	30000	7380	792	NM	NM
副腎髄質	6970	2790	6470	12200	4640	532	NM	NM
血液	1520	1010	2610	5070	1050	120	NM	NM
骨髄	815	1360	2780	7130	1370	NM	NM	NM
骨塩	BLQ	BLQ	309	559	113	NM	NM	NM
脳	BLQ	BLQ	BLQ	75.6	BLQ	BLQ	NM	NM
大腸内容物	BLQ	195	616	30800	30600	66000	1930	NM
大腸壁	808	1330	6590	6220	4150	24900	585	NM
精巣上体	242	101	739	1860	844	914	NM	NM
食道	452	2440	3110	7220	1730	NM	NM	NM
眼球	BLQ	BLQ	BLQ	109	95.5	BLQ	NM	NM
脂肪（褐色）	1210	1630	4940	12800	3340	NM	NM	NM
脂肪（白色）	90.7	143	432	1150	462	NM	NM	NM
ハーダー腺	724	1310	5550	11000	2160	NM	NM	NM
心臓	3160	3190	8360	16600	3630	360	NM	NM
腎皮質	22100	14900	32400	78400	22200	1210	202	NM
腎髄質	6020	18700	46200	47800	20500	1640	NM	NM
腎盂	2500	5060	3990	9590	3020	401	NM	NM
肝臓	25600	13900	28900	59700	13800	993	478	118
肺	2370	1690	5010	10600	3360	213	NM	NM
筋肉	495	661	2900	6330	2230	122	NM	NM
膵臓	5840	5550	13300	27300	10400	1240	NM	NM
下垂体	2270	2620	6620	13700	2030	NM	NM	NM
唾液腺	3010	3670	8660	20100	3930	547	NM	NM
精嚢	BLQ	BLQ	269	410	616	NM	NM	NM
皮膚	558	571	2250	6700	1920	245	299	156
小腸内容物	6090	509000	475000	559000	59800	4220	NM	NM
小腸壁	1310	152000	19100	52300	8280	5080	NM	NM
脊髄	BLQ	BLQ	259	250	BLQ	95	NM	NM
脾臓	3760	6530	5950	11400	2760	222	NM	NM
胃内容物	570000	897000	869000	211000	53100	BLQ	NM	NM
胃粘膜	1130000	1530	9200	5920	5670	501	NM	NM
胃腺	1240000	806	24600	17200	4540	669	NM	NM
精巣	85.2	81.5	338	1160	906	404	NM	NM
胸腺	466	578	2420	5850	2830	190	NM	NM
甲状腺	2360	1760	6590	6810	1350	NM	NM	NM
ブドウ膜	1000	1030	2230	4500	2290	1000	1130	407

BLQ：定量限界（62ngEq/g）以下

NM：標的組織が周囲と区別できず、バックグラウンドと同様であるため、測定せず

有色ラット（雌）における組織移行性

	経口投与後の放射能濃度 (ngEq/g)							
	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間	168 時間
副腎皮質	8890	21400	21300	21900	14400	1280	NM	NM
副腎髄質	8070	9950	14700	21300	8770	998	NM	NM
血液	1790	2820	3490	2960	2480	135	NM	NM
骨髄	1260	4910	4770	4940	3170	98.2	NM	NM
骨塩	97.9	417	435	160	485	BLQ	NM	NM
脳	BLQ	BLQ	BLQ	70.2	71.5	BLQ	NM	NM
乳房	415	2600	3400	3800	4310	BLQ	NM	NM
大腸内容物	267	1780	280	633000	916000	74300	1900	346
大腸壁	2240	3230	8230	12400	64100	3220	448	NM
食道	2230	2290	15700	4670	4070	NM	NM	NM
眼球	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	80	BLQ	NM	NM
脂肪（褐色）	2220	6830	8000	8890	5810	NM	NM	NM
脂肪（白色）	BLQ	295	379	654	392	NM	NM	NM
ハーダー腺	1760	5620	10200	15700	11800	1330	NM	NM
心臓	3690	11000	12900	10800	8750	424	NM	NM
腎皮質	18300	61900	51700	44200	37600	1960	NM	242
腎髄質	6950	58100	55100	12200	8090	368	NM	NM
腎盂	NM	3890	6350	4430	3090	174	NM	NM
涙腺	3300	7850	9340	10900	12000	NM	NM	NM
肝臓	25100	31500	35600	20200	16400	905	87.5	159
肺	2250	5190	5940	5300	4760	313	NM	NM
筋肉	883	2550	4170	6570	4820	202	NM	NM
卵巣	3970	5040	4430	2350	4210	207	NM	NM
脾臓	9020	18300	21400	19400	13500	1020	NM	NM
下垂体	2570	8350	9620	7910	6510	370	NM	NM
唾液腺	4040	12600	12700	11900	8500	424	NM	NM
皮膚	522	1670	2490	4450	3360	288	1290	1440
小腸内容物	565000	448000	814000	65700	253000	875	1470	NM
小腸壁	8250	18600	58600	17500	14900	453	851	NM
脊髄	BLQ	75.3	84.8	298	74.0	BLQ	NM	NM
脾臓	4030	7810	9800	3710	5560	260	NM	NM
胃内容物	322000	889000	375000	10500	84600	438	BLQ	NM
胃粘膜	37800	2030	4720	19500	2420	99.4	552	NM
胃腺	NM	16300	11400	8510	5840	482	921	NM
胸腺	411	1910	3630	6610	5820	342	NM	NM
甲状腺	4060	7500	4590	4720	4840	255	NM	NM
子宮	1950	3250	7740	3920	2700	968	NM	NM
ブドウ膜	601	1620	1920	5300	4130	1420	241	647

BLQ：定量限界（62ngEq/g）以下

NM：標的組織が周囲と区別できず、バックグラウンドと同様であるため、測定せず

(6) 血漿蛋白結合率

in vitro のデータ³¹⁾

ヒト血漿に [¹⁴C] アシミニブを 0.02 ~ 50 μg/mL の範囲で添加し、37℃で 30 分間インキュベートした後、超遠心法により検討したとき、アシミニブの血漿蛋白結合率は 97.3 ± 0.011%（平均値 ± 標準偏差）であり、明らかな濃度依存性はみられなかった。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位
主として肝臓

2) 代謝経路

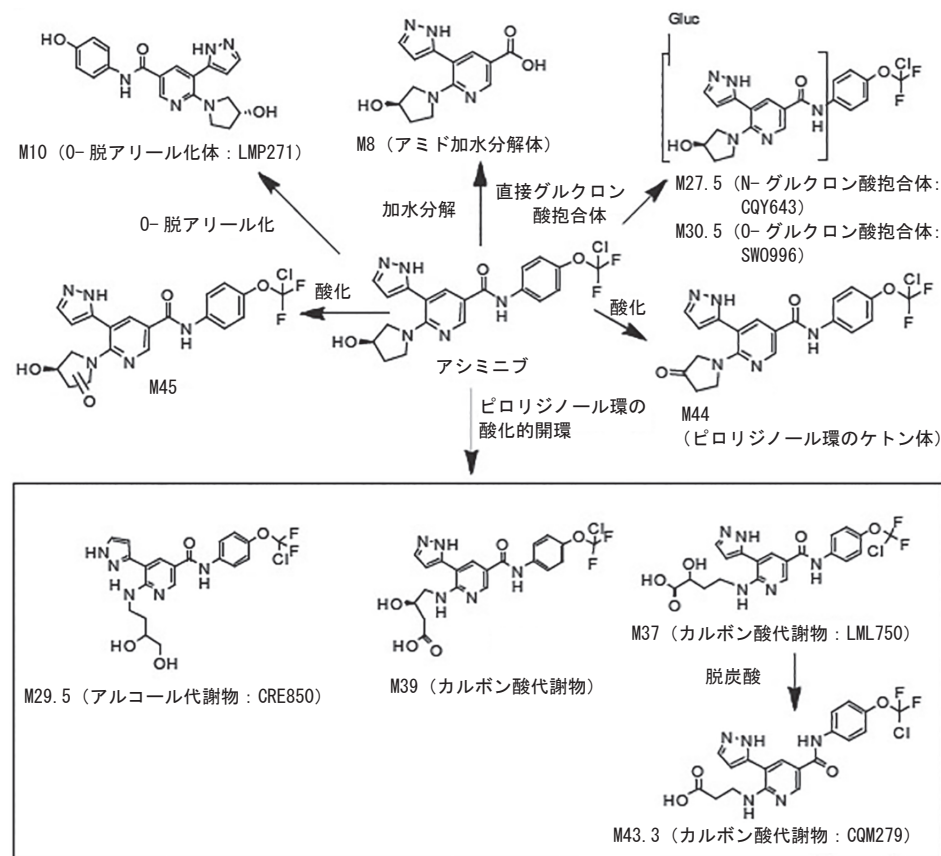
in vitro のデータ²⁹⁾

アシミニブの酸化には主に CYP3A4、グルクロン酸抱合には主に UGT2B7 が関与し、グルクロン酸抱合の一部には UGT2B17、1A3 及び 1A4 が関与することが示された。

健康被験者 (A2102 試験、外国人のデータ)^{29, 30, 36)}

外国人健康被験者 (男性) 4 例に [¹⁴C] アシミニブ 80mg を空腹時に単回経口投与したとき、主な代謝経路は、直接グルクロン酸抱合及びピロリジノール環の開環を伴う酸化であった。投与 24 時間後までの血漿中には主に未変化体が検出され、主な代謝物として M30.5 (O-グルクロン酸抱合体) 及び M44 (ピロリジノール環アルコールのケトン体) が検出された (血漿中総放射能の AUC_{0-24h} に対する割合は、それぞれ 92.7、4.93 及び 1.88%)。

ヒトにおけるアシミニブの代謝経路



注) 本剤の承認されている効能又は効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして1回 40mg を1日 2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) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

1) 代謝酵素及び寄与率³⁶⁾

外国人健康被験者を対象とした A2102 試験、並びにヒト肝細胞及び発現系細胞を用いた *in vitro* 試験から、アシミニブは主に CYP3A4、UGT2B7、UGT2B17 及び UGT1A3/4 により代謝されると考えられ、PBPK モデルに基づく、全身クリアランスに対するそれぞれの寄与率は 36.0%、13.3%、7.8% 及び 6.8% と推定された。

2) 代謝酵素阻害^{37, 38)}

アシミニブは、*in vitro* 試験で CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4/5 及び UGT1A1 に対する可逆的な阻害作用を示した。また、CYP1A2、CYP2A6、CYP2D6、CYP2E1 及び UGT2B7 に対しては弱い阻害又は阻害作用がないことが示された。

3) 代謝酵素誘導^{37, 38)}

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験で、アシミニブは CYP1A2 及び CYP3A4 に対し弱い誘導作用を示し、EC₅₀ 値 (最大効果の 50% の効果をもたらす濃度) はそれぞれ 0.59 μmol/L 及び 2.70 μmol/L、E_{max} (最大誘導作用) は 3.5 及び 4.4 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

in vitro のデータ^{29, 39)}

アシミニブの主代謝物である M44 及び M29.5 は、Caliper 電気泳動アッセイ法を用いたリン酸化酵素アッセイにおいて ABL1 自己リン酸化阻害活性を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 5.0nM 及び 6.6nM で、アシミニブ (2.6nM、放射標識キナーゼアッセイ) の 1.92 倍及び 2.54 倍であった。外国人健康被験者 (男性) 4 例に [¹⁴C] アシミニブ 80mg を単回経口投与したとき (A2102 試験) の、血漿中総放射能 (AUC_{0-24h}) に占める M44 及び M29.5 の割合はそれぞれ 1.88%、0.39% と低いことを考慮すると、ヒトにおけるアシミニブの総薬理活性に両代謝物はほとんど寄与しないと考えられた (寄与率は、M44 及び M29.5 でそれぞれ 1.05% 及び 0.16%)。

VII-7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

肝代謝及び胆汁排泄を介した糞中排泄

2) 排泄率及び排泄速度

①健康被験者 (A2102 試験、外国人のデータ)^{29, 30, 40)}

外国人健康被験者 (男性) 4 例に [¹⁴C] アシミニブ 80mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与 168 ~ 216 時間後までに投与放射能の 80.0% が糞中に、11.0% が尿中に排泄されたことから、本剤の主排泄経路は糞中であると考えられた。本剤は BCRP を介し胆汁中へ排泄された。投与 96 又は 168 時間後までの糞中に排泄された未変化体は、投与放射能の 56.7% であった。糞中の主な代謝物は M39 及び M43.3 で、それぞれ投与放射能の約 6.5 ~ 8.8% 及び約 3.6 ~ 5.7% を占め、その他の代謝物はほとんど認められなかった。尿中に排泄された未変化体は投与放射能の 2.5% であったことから、尿中排泄の寄与は小さいことが確認された。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40mg を 1 日 2 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その他の検討（ラット及び *in vitro* のデータ）⁴⁰⁾

胆管カニュレーションを施したラットの試験結果及び *in vitro* トランスポーター試験の結果から、ヒト糞中の未変化体は BCRP を介した胆汁排泄及びグルクロン酸抱合体に由来すると考えられる。また、糞中に排泄されたグルクロン酸抱合体は、腸内細菌により未変化体に脱抱合された可能性がある。

VII-8. トランスポーターに関する情報

アシミニブは BCRP 及び P-gp の基質であり、ヒトにおける BCRP を介したアシミニブの胆汁分泌の寄与は全身クリアランスの 31.1% と考えられた³⁷⁾。またアシミニブは *in vitro* 試験で BCRP、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、BSEP を阻害しないことが示された^{37,38)}。

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

1) 肝機能障害被験者における PK (A2103 試験、外国人のデータ)⁴¹⁾

肝機能が正常な健康被験者（8 例）、並びに肝機能障害が軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）の被験者（各 8 例）に本剤 40mg を単回投与した。

健康被験者に対する軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者のアシミニブの PK パラメータは以下のとおりであった。

肝機能障害を有する被験者及び健康被験者に本剤 40mg を単回経口投与したときのアシミニブの PK パラメータ

PK パラメータ	被験者群	n	調整済み幾何平均値	健康被験者に対する幾何平均値の比 (90% 信頼区間)
AUC _{inf} (ng・h/mL)	健康被験者	8	4910	-
	軽度肝機能障害	8	5980	1.22 (0.964 ~ 1.54)
	中等度肝機能障害	8	5050	1.03 (0.813 ~ 1.30)
	重度肝機能障害	7	8160	1.66 (1.30 ~ 2.12)
AUC _{last} (ng・h/mL)	健康被験者	8	4840	-
	軽度肝機能障害	8	5860	1.21 (0.960 ~ 1.53)
	中等度肝機能障害	8	4960	1.03 (0.812 ~ 1.30)
	重度肝機能障害	8	7470	1.55 (1.22 ~ 1.95)
C _{max} (ng/mL)	健康被験者	8	578	-
	軽度肝機能障害	8	731	1.26 (1.05 ~ 1.52)
	中等度肝機能障害	8	568	0.983 (0.819 ~ 1.18)
	重度肝機能障害	8	746	1.29 (1.08 ~ 1.55)

2) 腎機能障害被験者における PK (A2105 試験、外国人のデータ)^{41, 42)}

腎機能が正常（体表面積未補正の eGFR が 90mL/min 以上）な健康被験者（6 例）及び重度（体表面積未補正の eGFR が 30mL/min 未満で透析を必要としない）の腎機能障害被験者（8 例）に、本剤 40mg を単回投与した。

健康被験者に対する重度腎機能障害被験者の AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.56 及び 1.08 であった。また、T_{max}（中央値）は健康被験者では 2.03 時間、重度腎機能障害被験者では 2.00 時間であった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40mg を 1 日 2 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。

重度腎機能障害を有する被験者及び健康被験者に本剤 40mg を単回経口投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ	被験者群	n	調整済み 幾何平均値	健康被験者に対する 幾何平均値の比 (90% 信頼区間)
AUCinf (ng・h/mL)	健康被験者	6	5550	-
	重度腎機能障害	8	8630	1.56 (1.05 ~ 2.30)
AUClast (ng・h/mL)	健康被験者	6	5480	-
	重度腎機能障害	8	8180	1.49 (1.01 ~ 2.20)
Cmax (ng/mL)	健康被験者	6	564	-
	重度腎機能障害	8	607	1.08 (0.719 ~ 1.61)

ベースラインの体表面積未補正の eGFR を共変量とし、アシミニブの PK における腎機能の影響を母集団薬物動態解析にて検討したところ、腎機能はクリアランスに対する統計学的に有意な共変量であり、軽度から中等度の腎機能障害被験者では健康被験者と比較して、定常状態における AUC_{0-24h} の中央値が 11.5% 増加し、クリアランスがわずかに低下すると推定された。

VII-11. その他

曝露と有効性の関係^{5,43)}

A2301/ASCEMBL 試験及び X2101 試験で本剤を単独投与 (10 ~ 200mg BID、80 ~ 200mgQD) した慢性期の CML (CML-CP) 患者のうち、PK データが得られた 303 例のデータを用い、BCR-ABL1 融合遺伝子の転写レベル (%BCR-ABL1) の経時推移を有効性の指標として、PK パラメータ (1 日あたりの AUC、Cmax 及び Cmin) との関連を、セミメカニスティックモデルにより検討した。

その結果、いずれの PK パラメータにおいても、わずかな正の相関が認められたが、検討した広範な用量範囲で曝露 - 反応関係はプラトーであった。

曝露と安全性の関係⁵⁾

A2301/ASCEMBL 試験及び X2101 試験で本剤を単独投与 (10 ~ 200mg BID、80 ~ 200mgQD) した CML-CP/移行期の CML (CML-AP) 患者 (T315I 変異の有無を問わず) のうち、PK データが得られた 353 例のデータを用い、曝露量 [母集団薬物動態モデルによる AUC、Cmax 及び Cmin の予測値 (曝露-QTcF の検討では血漿中濃度の実測値)] と安全性との関連を、ロジスティック回帰モデル並びに線形混合効果モデルにより検討した。

その結果、検討した用量範囲内では、すべての安全性評価項目 (臨床検査値の異常、バイタルサインの異常、有害事象、試験治療下で発現した有害事象、血清クレアチニン及び QTcF の変化量) の発現率とアシミニブの PK パラメータの間に臨床的に意味のある関連は認められなかった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」、用法及び用量は「通常、成人にはアシミニブとして 1 回 40mg を 1 日 2 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

Ⅷ-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）

患者の安全確保並びに適正使用の観点から、緊急時に十分対応できる医療施設で、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にのみ投与を行う必要があること、本剤の投与にあたっては、患者又はその家族に対し治療上の有益性と危険性について十分説明し、同意を得てから投与を開始する必要があることから設定した。

Ⅷ-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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。

Ⅷ-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

Ⅷ-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

Ⅷ-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 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）を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、11.1.1 参照]
- 8.2 膵炎があらわれることがあるので、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すること。[7.3、9.1.1、11.1.2 参照]
- 8.3 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）を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、マグネシウム等）を補正すること。[9.1.3、10.2、11.1.3 参照]
- 8.4 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する等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]
- 8.5 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、本剤投与開始前に適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

（解説）

8.1 本剤の臨床試験で Grade 3 以上の事象を含む血小板減少症、好中球減少症及び貧血が報告された。これらの事象の多くは可逆的な事象であり、本剤の休薬によって管理可能であったが、本剤投与開始前及び投与中は定期的に、また、患者の状態に応じて全血球数を測定し十分観察する必要があることから設定した（「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

- 8.2 本剤の臨床試験で Grade 3 以上の事象を含む膵炎、無症候性の血清リパーゼ及びアミラーゼの増加が報告された。膵炎により、本剤の休薬又は中止に至った事象が認められた。また、無症候性の血清リパーゼ及びアミラーゼの増加についても、本剤の中止に至った事象が含まれた。本剤投与開始前及び投与中は定期的に、また、患者の状態に応じて血清リパーゼ及びアミラーゼを測定し十分観察する必要があることから設定した（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.3 本剤の臨床試験で QT 間隔延長が報告されており、本剤投与開始後にベースラインから 60ms を超えて QTcF が延長し 500ms を上回った患者が認められた。本剤投与開始前及び投与中は必要に応じて心電図検査や電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行って患者の状態を十分に観察し、必要な場合は電解質を補正する必要があることから設定した（「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.4 本剤の臨床試験で感染症が報告された。A2301/ASCEMBL 試験で報告された本剤投与による感染症のほとんどは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の発現頻度は低く、重篤な事象の発現頻度は極めて低かった。また、投与中止に至った事象はなく、本剤の休薬をほとんど要することもなく、適宜加療することで管理可能であった。しかしながら、発現頻度は低いものの Grade 3 以上の感染症が発現していることを踏まえ、定期的に血液検査等を実施し、患者の状態を十分に観察するよう設定した（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.5 承認申請時点で、本剤の臨床試験で B 型肝炎ウイルス再活性化との関連を示唆する知見は得られていないが、他の TKI で B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されており、クラスリスクとして知られていることを踏まえて設定した（「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）。
- なお、B 型肝炎感染歴の確認及び肝炎ウイルスマーカーのモニタリングについては、日本肝臓学会の最新の「B 型肝炎治療ガイドライン」*を参考にし、異常が認められた場合には肝臓専門医に相談することを検討すること。
- *一般社団法人 日本肝臓学会ホームページ URL : https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b

VIII-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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵炎又はその既往歴のある患者

膵炎が悪化又は再発するおそれがある。[7.3、8.2、11.1.2 参照]

9.1.2 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等、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。[8.5 参照]

9.1.3 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。[8.3、10.2、11.1.3 参照]

(解説)

- 9.1.1 本剤の臨床試験で血清リパーゼ増加や膵炎の副作用が報告された。膵炎又はその既往歴のある患者に本剤を投与する場合、膵炎の悪化又は再発を防ぐためにより慎重に患者の状態を観察する必要があることから設定した（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 9.1.2 B 型肝炎ウイルスの再活性化に関しては「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

	9.1.3 本剤の臨床試験で QT 間隔延長が報告されていることを踏まえて設定した（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
(2) 腎機能障害患者	設定されていない
(3) 肝機能障害患者	設定されていない
(4) 生殖能を有する者	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。</p> </div> <p>(解説)</p> <p>9.4 ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で、本剤が雌雄ラットの生殖機能に及ぼす影響は認められなかった。一方で、ヒトの受胎能に対する影響を検討したデータはないことから本剤の消失半減期（14.2 時間²⁹⁾）を考慮し、本剤が体内から消失すると考えられるまで一定期間（少なくとも 3 日間）は適切な避妊を行うよう指導すること（「VIII-6. (5) 妊婦」、「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。</p>
(5) 妊婦	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9.5 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すること。動物実験において、臨床曝露量の 15.3 倍（ラット）及び 4.4 倍（ウサギ）に相当する用量で胚・胎児毒性（ウサギ）及び催奇形性（ラット及びウサギ）が認められた。</p> </div> <p>(解説)</p> <p>9.5 妊婦に対する本剤投与の影響を適切に評価できる臨床試験結果はないが、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められているため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上必要な場合のみ投与するよう設定した（「VIII-6. (4) 生殖能を有する者」、「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。</p>
(6) 授乳婦	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。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る。</p> </div> <p>(解説)</p> <p>9.6 本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、母乳を摂取した小児に重篤な副作用が発現する潜在的なリスクが否定できないことから、授乳しないことが望ましいと設定した。</p>
(7) 小児等	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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。</p> </div> <p>(解説)</p> <p>9.7 本剤の承認申請時点において、小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。</p>
(8) 高齢者	設定されていない

Ⅷ-7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
- (2) 併用注意とその理由

10. 相互作用

本剤は CYP2C9 に対する阻害作用を示す。

設定されていない

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
イトラコナゾール（内用液） [16.7.1 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、内用液以外のイトラコナゾール製剤への代替を考慮すること。	イトラコナゾール（内用液）に含まれるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが消化管内で本剤を包接することにより、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン フェニトイン セレコキシブ等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、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。	本剤が CYP2C9 を阻害することにより、これらの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 クラリスロマイシン ハロペリドール メサドン等 [8.3、9.1.3、11.1.3 参照]	QT 間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。	共に QT 間隔延長に関連する副作用を有するため。

（解説）

イトラコナゾール（内用液）

本剤の薬物動態（PK）に及ぼす併用薬の影響を評価した臨床試験で、イトラコナゾール内用液との併用により、イトラコナゾール内用液に添加剤として含まれるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する本剤の曝露量の低下が示されたことから併用注意に設定した。

・イトラコナゾール（内用液）

健康被験者を対象とした A2107 試験（外国人のデータ）^{18,26)}

外国人健康被験者（18 例）において、イトラコナゾール 200mg 内用液（添加剤としてヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン 8g を含有する内用液）を 1 日 1 回（QD）8 日間投与し、5 日目に本剤 40mg を空腹時に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール内用液併用投与時のアシミニブの AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.598、0.588 及び 0.499 であった。T_{max}（中央値）は、単独投与とイトラコナゾール内用液併用時のいずれも 2.00 時間であった。併用投与時に曝露量が減少した原因は、イトラコナゾール内用液の添加剤として含まれていたシクロデキストリンの影響と考えられた。

CYP2C9 の基質となる薬剤

In vitro 試験の結果、アシミニブは CYP2C9 に対して、ヒト肝ミクロソームにおける可逆的な阻害作用を示した。CYP2C9 の基質であるワルファリンとの薬物相互作用試験の結果、本剤 40mg を 1 日 2 回（BID）で反復投与したとき、S-ワルファリンの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 41% 及び 8% 増加した。また、生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いたシミュレーションの結果、本剤 40mg を BID で投与したとき、S-ワルファリンの AUC_{tau} 及び C_{max} はそれぞれ 1.57 倍及び 1.39 倍増加すると予測された³⁸⁾。以上から、本剤と CYP2C9 の基質薬を併用する場合には注意が必要であることから併用注意に設定した（「Ⅶ-6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照）。

・ワルファリン

健康被験者を対象とした A2106 試験 (外国人のデータ) ^{27,28)}

外国人健康被験者 (22 例) において、本剤 40mg を BID で空腹時に 5 日間反復経口投与し、ワルファリン 5mg を単回投与したとき、ワルファリン単独投与時に対する本剤併用時の S- ワルファリンの AUCinf、AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比は、それぞれ 1.41、1.39 及び 1.08 であった。同様に、R- ワルファリンの AUCinf、AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比は、それぞれ 1.25、1.24 及び 1.10 であった。このとき、ワルファリンの抗凝固作用は、本剤との併用投与による影響を受けなかった。

QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤

本剤の臨床試験で QT 間隔延長が報告されていることから、QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用した場合、QT 間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、併用注意に設定した (「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。

これら以外の薬剤と本剤の薬物相互作用について検討した試験は「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響 2) 併用薬の影響」の項参照。

VIII-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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

血小板減少症 (24.4%)、好中球減少症 (17.9%)、発熱性好中球減少症 (0.6%)、貧血 (5.1%) 等があらわれることがある。[7.3、8.1 参照]

11.1.2 膵炎

膵炎 (頻度不明)、リパーゼ増加 (3.2%)、アミラーゼ増加 (4.5%) 等があらわれることがある。[7.3、8.2、9.1.1 参照]

11.1.3 QT 間隔延長 (1.3%)

[8.3、9.1.3、10.2 参照]

11.1.4 感染症

肺炎 (0.6%) 等があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 血管閉塞性事象

脳梗塞 (0.6%)、心筋虚血 (0.6%) 等があらわれることがある。

(解説)

11.1.1 本剤の臨床試験で Grade 3 以上の事象を含む血小板減少症、好中球減少症及び貧血が報告されていることを踏まえ設定した (「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)。

11.1.2 本剤の臨床試験で Grade 3 以上の事象を含む膵炎、無症候性の血清リパーゼ及びアミラーゼの増加が報告されたこと、膵炎は本剤の休薬又は中止に至った事象が、無症候性の血清リパーゼ及びアミラーゼの増加は本剤の中止に至った事象がそれぞれ含まれていることを踏まえ設定した (「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)。

11.1.3 本剤の臨床試験で QT 間隔延長が報告されており、QT 間隔延長は患者の心機能に重大な影響を及ぼす可能性があることから設定した (「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)。

11.1.4 本剤の臨床試験で感染症が報告されており、発現頻度は低いものの Grade 3 以上の感染症も含まれていることを踏まえて設定した (「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)。

11.1.5 本剤投与による血栓塞栓症（虚血性心疾患、虚血性中枢神経系血管障害含む）の発現頻度（全 Grade 及び Grade 3 以上の事象）は低く、重篤な事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は極めて低かった。現時点で、複数の治療歴を有する患者集団において、本剤が血栓塞栓症に関連するとの知見は臨床試験及び非臨床試験からも得られていないが、本剤の臨床試験で、本剤との因果関係が否定されていない重篤な血管閉塞性事象が報告されていることを踏まえて設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	-	上気道感染、下気道感染	インフルエンザ
免疫系障害	-	-	過敏症
代謝及び栄養障害	-	脂質異常症、食欲減退	-
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	-
眼障害	-	ドライアイ	霧視
心臓障害	-	動悸、駆出率減少	-
血管障害	-	高血圧	-
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	-	胸水、呼吸困難、非心臓性胸痛、咳嗽	-
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐、腹痛	-
肝胆道系障害	-	肝酵素上昇、血中ビリルビン増加	-
皮膚及び皮下組織障害	発疹	蕁麻疹	光線過敏症
筋骨格系及び結合組織障害	-	筋骨格痛、関節痛	-
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	そう痒症、浮腫	発熱
臨床検査	-	血中 CK 増加	-

(解説)

本剤の企業中核データシート (CCDS) *に記載の副作用及び本剤の臨床試験結果に基づき設定した。発現頻度は国際共同第Ⅲ相試験 (A2301/ASCEMBL 試験) で、本剤 40mgBID を投与した CML-CP 患者を対象とした副作用集計結果に基づき設定し、当該集計結果で認められていない事象については頻度不明とした。

* CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) : スイス ノバルティス ファーマ社が作成している各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されている。

1) 国際共同第Ⅲ相試験 (A2301/ASCEMBL 試験) の本剤群の安全性評価対象例 (n=156、国内症例を含む) 及び国内の安全性評価対象例 (n=13) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

Ⅷ-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包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」(平成8年3月27日 日薬連発第240号)に則り、設定した。

Ⅷ-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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

In vitro 光毒性試験において陽性結果が得られた。また、動物実験(マウス)において、臨床曝露量の32.9倍に相当する用量で皮膚光感作性が認められた。

(解説)

マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験及びマウスを用いた皮膚光感作性試験の結果、光毒性及び光感作性を示唆する結果が得られていることを踏まえて設定した(「IX-2. (7) その他の特殊毒性」の項参照)。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目		試験系 (n)	投与経路	投与量	特記すべき所見
各種受容体等に対する作用 (多臓器オプターゲット作用)	種々の受容体、イオンチャネル、結合タンパク及び酵素に対するアシミニブの相互作用	G タンパク質共役型受容体、細胞トランスポーター、イオンチャネル、核内受容体、酵素、計 144 種	<i>in vitro</i>	0.1 ~ 30 μ M	IC ₅₀ 値: 5-リボキシゲナーゼ 3.3 μ M、小胞モノアミントランスポーター 2 3.5 μ M、セロトニン 2B 受容体 5.1 μ M、アデノシン A3 受容体 21 μ M、セロトニン 2A 受容体 18 μ M、ノルエピネフリン・トランスポーター 22 μ M、ナトリウムチャネル Nav1.5 29.7 μ M
心血管系に及ぼす影響	ナトリウムチャネル Nav1.5 阻害作用	Nav1.5 発現 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	0.09 ~ 50 μ M	IC ₅₀ = 29.7 μ M
	hERG チャネル阻害作用	hERG チャネル発現チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞	<i>in vitro</i>	0.003 ~ 30 μ M	放射リガンド結合アッセイ: 30 μ M で平均阻害率 48% (IC ₅₀ > 30 μ M)
		hERG チャネル発現 CHO 細胞	<i>in vitro</i>	0.37 ~ 30 μ M	パッチクランプ法: 30 μ M で 54.9% 阻害 (IC ₅₀ = 26.2 μ M)
		hERG チャネル発現 HEK293 細胞 (3 ~ 4)	<i>in vitro</i>	1, 3, 10, 30 μ M	IC ₅₀ = 11.4 μ M
		hERG チャネル発現 HEK293 細胞 (3)	<i>in vitro</i>	10, 30 μ M	10 μ M: 阻害作用なし 30 μ M: 平均阻害率 15.5% (IC ₅₀ > 30 μ M)
	遅延整流性カリウムチャネル IKs 阻害作用	IKs 発現 CHO 細胞	<i>in vitro</i>	0.01 ~ 30 μ M	阻害作用なし
	L型カルシウムチャネル Cav1.2 阻害作用	Cav1.2 発現 CHO 細胞	<i>in vitro</i>	0.01 ~ 30 μ M	阻害作用なし
テレメトリー試験 (生死、一般状態、体重、体温、心電図、心拍数、血圧)	イヌ (雄 4)	経口	0, 3, 15, 60mg/kg (単回)	3mg/kg: 作用なし 15mg/kg: 作用なし 60mg/kg: 収縮期血圧低下 (最大 17mmHg、13% 低下)、平均血圧低下 (最大 15mmHg、15% 低下)、脈圧低下 (最大 11mmHg、15% 低下)、心拍数増加 (最大 24bpm、44% 増加) を認め、心拍数及び平均血圧は投与 17 時間後までに回復したが、収縮期血圧及び脈圧は投与 24 時間後も回復しなかった。 心拍数増加による二次的な QT 間隔短縮がみられたが、心電図波形、QRS 間隔、PR 間隔、QTc 間隔、拡張期血圧に影響は認められなかった。	
中枢神経系及び呼吸器系に及ぼす影響	機能観察総合評価法、呼吸数、一回換気量、分時換気量	ラット (雌雄 10/ 群)	経口	0, 50, 200, 600mg/kg (4 週間)	200mg/kg/day 以上: 流涎 (雄) がみられたが、その後、回復。 呼吸器パラメータに影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

アシミニブの単回投与毒性は、ラットを用いた2週間反復投与毒性試験及びイヌを用いた用量漸増投与毒性試験の成績を用いて評価した。ラットを用いた試験では、600mg/kgまでの用量で死亡及び明らかな毒性徴候は認められず、概略の致死量は600mg/kg超と考えられた。イヌを用いた試験では、150mg/kg及び600mg/kgの単回漸増投与で嘔吐等の毒性徴候が認められたが、死亡は認められず、概略の致死量は600mg/kg超と考えられた。

動物種	性別、n数	投与経路	投与量	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	雄、各群5例	経口	0、50、200、600mg/kg/日	> 600
イヌ	雄3例	経口	30、60、150、600mg/kg	> 600

(2) 反復投与毒性試験

ラット、イヌ及びカニクイザルを用いて、それぞれ最長で26週間、4週間及び39週間の反復投与毒性試験を実施した。概要を下記に示す。

動物種	投与期間 (回復性)	投与経路 投与量 (mg/kg/日)	性別、n数 / 群	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見
ラット	2週間	経口 0、50、 200、600	雄各5	50	<p><u>600mg/kg/日群</u>：</p> <p>体重増加量低値、摂餌量低値、収縮期血圧軽度上昇、好中球数、単球数及び網状赤血球数高値、赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）低値、ビリルビン高値、脾臓重量軽度高値、ハーダー腺の軽微な炎症性細胞浸潤、脾臓の髄外造血亢進</p> <p><u>≥ 200mg/kg/日群</u>：</p> <p>ハーダー腺の空胞化及び単細胞壊死</p>
	4週間	経口 0、50、 200、600	雌雄各10	特定されなかった	<p><u>600mg/kg/日群</u>：</p> <p>口周囲の創傷（雄）、体重低値（雄）、体重増加量低値、摂餌量低値、白血球数（主に好中球数及びリンパ球数）の高値、平均赤血球ヘモグロビン濃度低値、ALT高値、胆汁酸高値、ビリルビン高値、リン低値、カルシウム低値（雄）、コレステロール高値（雌）、尿pH高値、尿量高値（雄）、尿比重低値（雄）、副腎の皮質肥大、十二指腸の粘膜肥厚/過形成、CYP2E及びCYP4A上昇（雄）、CYP3A上昇（雌）</p> <p><u>≥ 200mg/kg/日群</u>：</p> <p>口周囲の透明分泌物付着、赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）低値、平均赤血球ヘモグロビン濃度低値（雌）、AST高値、流涎過多（雄）、ハーダー腺の変性、肝臓の炎症及び髄外造血の亢進（雌）</p> <p><u>200mg/kg/日群</u>：</p> <p>ALT高値（雌）、胆汁酸高値（雄）</p> <p><u>≥ 50mg/kg/日群</u>：</p> <p>網状赤血球数高値、脾臓、副腎及び肝臓重量の用量依存的な高値、脾臓の髄外造血亢進</p> <p><u>回復性試験群（600mg/kg/日）</u>：</p> <p>回復性試験終了時に雌雄で体重及び体重増加量低値が認められた。また、雌で副腎重量の高値がみられたが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。投与期間終了時にみられた他の変化は、いずれも休薬による回復又は回復傾向が認められた。</p> <p>※ 10%に重篤な毒性が発現する用量（STD10）は600mg/kg/日超</p>
	+回復性試験 4週間	経口 0、600	雌雄各6		

ラット	26 週間	経口 0、15、50、 200	雌雄 各20	特定されな かった	<p>死亡：50mg/kg/ 日群で雌 2 例、200mg/kg/ 日群で雌 2 例 200mg/kg/ 日群：</p> <p>[死亡例] ハーダー腺の変性/萎縮及び肝臓の肝細胞壊死、 胸腺のリンパ球壊死及び実質の消失、脾臓のリンパ球枯 渇、前胃の炎症及び潰瘍、肛門直腸移行部の炎症 [生存例] 口周囲に透明分泌物付着、異常呼吸音、耳介及 び足の蒼白/冷触感、摂餌量低下（投与 13 週までに発現）、 一過性の活動性低下、不整呼吸、全身の蒼白/冷触感、粗 毛（投与 26 週までに発現）、体重増加量低値（全投与期 間）、白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数高値、血 小板数高値（雄）、ALT 高値（雄）、AST 高値（雌）、総 蛋白及びアルブミン低値、トリグリセリド及びグロブリン 低値（雄）、ビリルビン及びコレステロール高値（雌）、 カルシウム低値（雌）、脾臓重量高値（雌）、副腎及び肝 臓重量高値、肝臓の胆管過形成、副腎皮質のびまん性肥大、 脾臓の髓外造血亢進及び色素沈着増加、骨髄の細胞充実 性増加、肝臓の肝細胞壊死（雌）、小葉中心性肝細胞肥大 及び単核細胞浸潤（雌）</p> <p>≧ 50mg/kg/ 日群：</p> <p>赤血球系パラメータ低値（雌）、網状赤血球数高値（雌）、 ALT 高値（雌）、脾臓重量高値（雄）、小葉中心性肝細胞 肥大（雄）、ハーダー腺の変性/萎縮及び単核細胞浸潤（雄）、 肝臓の色素沈着増加及び細胞好塩基性化（雌）</p> <p>50mg/kg/ 日群：</p> <p>[死亡例] 採血手技に関連した瀕死又は死亡、偶発的死亡 [生存例] 好中球数高値（雄）</p> <p>≧ 15mg/kg/ 日群：</p> <p>赤血球系パラメータ低値（雄）、網状赤血球数高値（雄）、 肝臓の肝細胞壊死（雄）、肝臓の混合細胞浸潤（雌）、ハー ダー腺の変性/萎縮及び単核細胞浸潤（雌）</p>
	中間検査 (13週間)	経口 0、200	雌雄 各10		<p>≧ 50mg/kg/ 日群：</p> <p>赤血球系パラメータ低値（雌）、網状赤血球数高値（雌）、 ALT 高値（雌）、脾臓重量高値（雄）、小葉中心性肝細胞 肥大（雄）、ハーダー腺の変性/萎縮及び単核細胞浸潤（雄）、 肝臓の色素沈着増加及び細胞好塩基性化（雌）</p> <p>50mg/kg/ 日群：</p> <p>[死亡例] 採血手技に関連した瀕死又は死亡、偶発的死亡 [生存例] 好中球数高値（雄）</p> <p>≧ 15mg/kg/ 日群：</p> <p>赤血球系パラメータ低値（雄）、網状赤血球数高値（雄）、 肝臓の肝細胞壊死（雄）、肝臓の混合細胞浸潤（雌）、ハー ダー腺の変性/萎縮及び単核細胞浸潤（雌）</p>
	+回復性 試験 4 週間	経口 0、200	雌雄 各6		<p>中間検査群（200mg/kg/ 日）：</p> <p>[生存例] 口周囲透明分泌物付着、異常呼吸音、体重増加 抑制、摂餌量低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリッ ト値低値、網状赤血球数・白血球数・好中球数・リンパ球数・ 単球数高値、血中 ALT 高値、脾臓・副腎・肝臓重量高 値、肝臓小葉中心性肝細胞肥大、副腎皮質肥大、脾臓髓 外造血亢進・色素沈着増加、大腿骨骨髄細胞充実性増加、 ハーダー腺変性・萎縮・単核細胞浸潤（雌雄）、耳介冷触 感、平均赤血球容積高値、血小板数高値、血中総タンパク・ アルブミン・グロブリン・トリグリセリド低値（雄）、活 動性低下、全身蒼白、血中 AST・ビリルビン・コレステロー ル高値、肝臓胆管過形成・混合細胞浸潤・単核細胞浸潤、 胸骨骨髄細胞充実性増加（雌）</p> <p>回復性試験群（200mg/kg/ 日）：</p> <p>回復性試験終了時に雌雄で脾臓の色素沈着増加、ハーダー 腺の変性/萎縮及び単核細胞浸潤が認められた。投与期間 終了時にみられたその他の変化については休薬による回 復性を認めた。</p>

イヌ	2 週間	経口 0、15、60	雄 各2 雌 各1	15	死亡：200mg/kg/日群で雌1例が死亡（安楽死） <u>200mg/kg/日群：</u> [死亡例] 消瘦、活動性低下、流涎過多、嘔吐、体重及び摂餌量低値、アミラーゼ及びリパーゼ著明高値、膵臓腺房細胞のびまん性変性/壊死（雌） [生存例] フィブリノーゲン高値、アミラーゼ高値（雌）、リパーゼ高値（雌）、ALT 高値（雄）、AST 高値（雄）、ALP 高値（雄）、コレステロール高値（雄）、カリウム低値（雌雄） <u>≧ 60mg/kg/日群：</u> 嘔吐、流涎過多、体重低値、体重増加量低値、摂餌量低値、赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）低値、網状赤血球数高値、平均赤血球容積高値、アミラーゼ高値（雄）、リパーゼ高値（雄）、ALT 高値（雌）、AST 高値（雌）、ALP 高値（雌）、コレステロール高値（雌）、膵臓腺房細胞変の巣状の変性/壊死（雄） ※重篤な毒性が発現しない最大用量（HNSTD）は 60mg/kg/日
	4 週間	経口 0、3、15、60	雌雄 各3		特定されなかった
	+回復性試験 4 週間	経口 0、60	雌雄 各2		
サル	用量漸増 1 → 1 → 2 週間	経口 15 → 60 → 150	雄 3	特定されなかった	死亡：150mg/kg/日投与期間中に1例（投与過誤による死亡） <u>150mg/kg/日投与期間：</u> [生存例] 嘔吐、軟便、リパーゼ高値、アミラーゼ高値 <u>≧ 60mg/kg/日投与期間：</u> ビリルビン高値、ALP 低値 <u>≧ 15mg/kg/日投与期間：</u> 赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）の用量依存的な低値、網状赤血球数高値、血小板数高値、活性化部分トロンボプラスチン時間高値、グロブリン高値、用量非依存的な AST・ALT・クレアチンキナーゼ高値

サル	13 週間	経口 0、10、30、 100	雌雄 各3	30	<u>100mg/kg/ 日群 :</u> 嘔吐、流涎、下痢 (雌)、軟便 (雌)、体重及び体重増加量低値 (雄)、摂餌量低値 (雄)、赤血球系パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット) 低値 (雄)、網状赤血球数高値 (雄)、試験 4 週の検査で好酸球数及び活性化部分トロンボプラスチン時間高値、白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数・好塩基球数・大型非染色細胞 (LUC) 高値 (雌)、総蛋白高値 (雌)、尿素窒素高値、クレアチニン高値、試験 12 週の検査でリン高値 (雌)、副腎の変色、肝臓重量高値、腎臓重量高値、肝臓の肝細胞肥大、腎臓の尿管上皮細胞肥大、副腎の空胞化減少 <u>≧ 30mg/kg/ 日群 :</u> 体重及び体重増加量低値 (雌)、摂餌量低値 (雌)、赤血球系パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット) 低値 (雌)、網状赤血球数高値 (雌)、ビリルビン高値、グロブリン高値、コレステロール高値、総蛋白高値 (雄)
	+回復性 試験 4 週間	経口 0、100	雌雄 各2		<u>回復性試験群 (100mg/kg/ 日) :</u> 投与期間終了時にみられたいずれの変化も休薬による回復性を認めた
	39 週間	経口 0、3、15、 50	雌雄 各4	50	<u>50mg/kg/ 日群 :</u> 流涎過多、赤血球系パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット) 低値、平均赤血球容積低値、網状赤血球数高値、ビリルビン高値、コレステロール高値、肝臓重量高値、副腎皮質の空胞化減少、肝臓の肝細胞肥大、脾臓の色素沈着、胸骨骨髓の色素沈着 <u>≧ 15mg/kg/ 日群 :</u> 副腎皮質の空胞化減少 (雄) <u>≧ 3mg/kg/ 日群 :</u> 副腎重量の用量非依存的な高値

トキシコキネティクスの結果から、毒性試験に用いた動物では、概ね用量比例的又は用量比を上回る曝露量の増加が認められた。反復投与毒性試験では、脾臓、肝臓、造血系、消化管及び副腎がアシミニブの毒性標的器官である可能性が考えられた。毒性標的器官ごとの結果について、以下に要約を示す。

脾臓への影響：

イヌのみで毒性標的器官であることが確認され、毒性がみられた曝露量 (AUC) はヒトにおける臨床用量 [40mg 1日2回 (BID)] での曝露量 (AUC) よりも低い曝露量で認められた。脾毒性の発現機序は明らかではないが、病理組織学的変化に伴うアミラーゼ及びリパーゼの高値が確認された。なお、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では、39 週間までの投与により、臨床用量におけるヒト曝露量の約 18 倍の高値においても脾臓の病理組織学的変化は認められなかった。

肝臓への影響：

ラット、イヌ及びサルで肝酵素及びビリルビンの高値がみられ、関連する病理組織学的変化として、ラットでは肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成及び肝細胞壊死、サルでは可逆的な肝細胞肥大が認められた。肝臓の変化は、ラットではヒトにおける臨床用量 (40mgBID) での曝露量と同等の曝露量で見られ、イヌ及びサルではそれぞれ約 12 倍及び約 18 倍の曝露量であった。

造血系への影響：

ラット、イヌ及びサルで赤血球系パラメータの軽微から軽度の低下と、これに伴う網状赤血球数高値、並びに脾臓及び骨髄における色素の増加、赤血球の変化に伴う血清コレステロール高値、トリグリセリド濃度の変化が認められた。このことから、細胞膜組成の変化を伴う脂質負荷が生じ、赤血球膜の脂質組成が変化することにより循環血中から赤血球が除去されるため、赤血球寿命が短縮する可能性が考えられる。これらの変化は、イヌではヒトにおける臨床用量(40mgBID)での曝露量の約12倍、サルでは約14倍、ラットではヒトにおける臨床用量での曝露量とほぼ同等の曝露量で認められた。

消化管への影響：

十二指腸の粘膜肥大及び過形成が600mg/kg/日群のラットで認められ、ヒトにおける臨床用量(40mgBID)での曝露量との曝露量比は約32倍であった。

副腎への影響：

ラット及びサルにおいて、副腎の肥大及び空胞化の減少が認められた。これは、ストレス及びコルチコステロイド産生増加を示唆する変化である可能性が考えられる。これらの変化は、ラットではヒトにおける臨床用量(40mgBID)での曝露量の約19倍、サルではヒトにおける臨床用量での曝露量とほぼ同等の曝露量で認められた。

(3) 遺伝毒性試験

	試験の種類	試験系	処理濃度又は投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (TA98、TA100)	± S9 : 5 ~ 500 μg/well	復帰突然変異コロニー数の増加は認められず、アシミニブは遺伝子突然変異誘発性を示さなかった
		ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA102、TA97a)	± S9 : 5 ~ 5000 μg/plate	
	小核試験	TK6 細胞	実験 1 + S9 : 23.2 ~ 107.7 μg/mL (3 時間処理 + 24 時間回復) - S9 : 8.3 ~ 38.7 μg/mL (20 時間処理 + 48 時間回復) 実験 2 - S9 : 49.0 ~ 95.9 μg/mL (3 時間処理 + 24 時間回復) - S9 : 20.0 ~ 31.3 μg/mL (20 時間処理 + 48 時間回復) 実験 3 - S9 : 82.9 ~ 98.2 μg/mL (3 時間処理 + 24 時間回復)	小核を有する細胞の発現頻度の増加は認められず、アシミニブは小核誘発性を示さなかった
ヒト末梢血リンパ球	- S9 : 10 ~ 75 μg/mL (3 時間処理 + 21 時間回復) + S9 : 10 ~ 70 μg/mL (3 時間処理 + 21 時間回復) - S9 : 5 ~ 50 μg/mL (24 時間処理 + 24 時間回復)			
<i>in vivo</i>	小核試験	ラット	経口投与 0、50、200、600mg/kg/日 投与期間 4 週間/回復期間 4 週間 投与期間：雌雄 各10 回復期間：雌雄 各6 (0、600mg/kg 群)	試験 30 日目で、網状赤血球数百分比及び小核を有する網状赤血球の発現頻度の用量依存的で有意な増加が認められたが、施設の背景値の範囲内であり、アシミニブは小核誘発性を示さなかった

- S9 : 代謝活性化系非存在下、+ S9 : 代謝活性化系存在下

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種 (性別、n 数 / 群)	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/ 日)	無毒性量 (mg/kg/ 日)
受胎能及び 着床までの 初期胚発生	ラット (雌雄 各24)	経口 雄：交配前 28 日～剖検前日 雌：交配前 14 日～妊娠 6 日	0、10、50、 200	雌雄親動物の一般毒 性：200 生殖能及び初期胚発 生：50 (無作用量)
胚・胎児発生	ラット (雌 各24)	経口 妊娠 6～17 日	0、25、150、 600	母動物：150 胎児：25 催奇形性 あり
胚・胎児発生 用量設定	ウサギ (雌 各 6、 500mg/kg/日 群のみ雌 3)	経口 妊娠 7～20 日	0、50、200、 300、500	-
胚・胎児発生	ウサギ (雌 各20)	経口 妊娠 7～20 日	0、15、50、 300	母動物：50 胎児：15 催奇形性 あり

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

投薬に関連した死亡は認められなかった。雌雄生殖能への影響はみられなかったが、子宮内検査において、200mg/kg/ 日群で早期吸収胚数、着床前胚死亡率及び着床後胚死亡率の高値、並びに着床数及び生存胎児数の低値が認められた。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①ラット

600mg/kg/ 日群は、母動物において忍容性がなかったことから途中安楽死させ早期試験終了した。25 及び 150mg/kg/ 日群の母動物において、剖検では異常はみられず、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、性比、並びに着床前及び着床後胚死亡率に本薬投与の影響は認められなかった。

胎児では、150mg/kg/ 日群で外表異常 (全身性浮腫及び口蓋裂) 及び心臓奇形 (巨心、心嚢液貯留及び大動脈弓狭窄) の発現頻度の軽度増加、並びに内臓変異 (腕頭動脈欠損、腎乳頭小型及び尿管拡張) 及び骨格変異 (頭蓋骨、脊柱及び肋骨) が認められ、催奇形性を示すと考えられた。25mg/kg/ 日群では、胎児体重増加が認められた。本変化の毒性学意義は不明であり、胎児の一過性の発達亢進を反映した変化である可能性が考えられるが、本試験の成績のみでは正確に判断できなかった。150mg/kg/ 日群の曝露量 (AUC) は、臨床用量 (40mg/BID) におけるヒト曝露量の約 15 倍、25mg/kg/ 日群 (胎児に対する無毒性量) の曝露量はヒト曝露量と同等であった。

②ウサギ (用量設定)

500mg/kg/ 日群は、母動物 1 例が死亡し、残り 2 例も忍容性がなかったことから安楽死とし早期試験終了とした。母動物では一般状態の変化として、 ≥ 50 mg/kg/ 日群で軟便又は液状便、 ≥ 200 mg/kg/ 日群で体重及び摂餌量低値が認められた。母動物において、生存例の剖検では本薬投与に関連した異常は認められず、子宮内検査では、 ≥ 200 mg/kg/ 日群で胚吸収の高値、300mg/kg/ 日群では 2 例に全胚吸収がみられ、着床後胚死亡率の高値が認められた。

胎児では、 ≥ 200 mg/kg/ 日群で心臓及び大血管の異常の発現頻度が増加し、アシミニブの胚・胎児致死作用及び催奇形性が示唆された。

③ウサギ

300mg/kg/日群は、母動物の体重及び摂餌量の顕著な低下がみられたため早期試験終了とした。50mg/kg/日群で糞量減少が高頻度に認められた。子宮内検査では、50mg/kg/日群で吸収胚数高値、生存胎児数低値、着床後胚死亡率高値、雌胎児数の有意な低値、性比（雄胎児数/総胎児数）の高値が認められた。胎児では、50mg/kg/日群で低頻度の心臓奇形が認められた。15mg/kg/日群の胎児に投薬に関連した異常は認められなかった。

50mg/kg/日群の曝露量（AUC）は、臨床用量（40mg/BID）におけるヒト曝露量の約4倍、胎児に対する無毒性量である15mg/kg/日群の曝露量（AUC）は臨床用量におけるヒト曝露量と同等であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験（LLNA）で、0.25、2.5、25%の濃度のアシミニブを両耳介背面皮膚に3日間反復塗布した結果、すべてのアシミニブ濃度で耳介重量の増加と、用量依存的なリンパ節細胞数の有意な増加を認め、25%濃度でリンパ節重量の有意な増加が認められた。最低濃度である0.25%濃度におけるリンパ節細胞数指数は1.65であった。リンパ節細胞数の増加が、皮膚感作性物質の分類における強い感作性物質の閾値（<1%）を上回ったことから、アシミニブは皮膚感作性物質と考えられた。

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験（*in vitro*）

BALB/c マウス 3T3 線維芽細胞株を用いた *in vitro* 3T3 ニュートラルレッド取り込み法（3T3 NRU）による光毒性試験で、紫外線 A 波（UVA）照射下及び紫外線非照射下の細胞生存率 50% 減少濃度（IC₅₀）から算出された光毒性係数（Photo-Irritation-Factor: PIF）は 42 であった。光毒性陽性の基準（PIF > 5）を上回ったことから、アシミニブは光毒性物質と考えられた。

2) 皮膚光感作性試験（マウス）

BALB/c 系マウス（雌 6/群）に、アシミニブ 60、200 及び 600mg/kg/日を 1日1回3日間反復経口投与したとき、200mg/kg/日以上で UVA 照射による耳介及び尾の紅斑、耳介リンパ節重量及び耳介リンパ節細胞数の用量依存的な増加が認められたことから、アシミニブは光感作性を有すると考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：セムブリックス錠 20mg、40mg 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：アシミニブ塩酸塩 劇薬															
X-2. 有効期間	36 ヶ月															
X-3. 包装状態での貯法	25℃以下で保存															
X-4. 取扱い上の注意	設定されていない															
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り															
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：該当なし 同 効 薬：イマチニブメシル酸塩、ダサチニブ水和物、ボスチニブ水和物、 ポナチニブ塩酸塩、ニロチニブ塩酸塩水和物															
X-7. 国際誕生年月日	2021 年 10 月 29 日（米国）															
X-8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、薬価 基準記載年月日、販 売開始年月日	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>製造販売承認 年月日</th> <th>承認番号</th> <th>薬価基準 記載年月日</th> <th>販売開始 年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>セムブリックス錠 20mg</td> <td>2022 年 3 月 28 日</td> <td>30400AMX00190000</td> <td>2022 年 5 月 25 日</td> <td>2022 年 5 月 25 日</td> </tr> <tr> <td>セムブリックス錠 40mg</td> <td>2022 年 3 月 28 日</td> <td>30400AMX00189000</td> <td>2022 年 5 月 25 日</td> <td>2022 年 5 月 25 日</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準 記載年月日	販売開始 年月日	セムブリックス錠 20mg	2022 年 3 月 28 日	30400AMX00190000	2022 年 5 月 25 日	2022 年 5 月 25 日	セムブリックス錠 40mg	2022 年 3 月 28 日	30400AMX00189000	2022 年 5 月 25 日	2022 年 5 月 25 日
販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準 記載年月日	販売開始 年月日												
セムブリックス錠 20mg	2022 年 3 月 28 日	30400AMX00190000	2022 年 5 月 25 日	2022 年 5 月 25 日												
セムブリックス錠 40mg	2022 年 3 月 28 日	30400AMX00189000	2022 年 5 月 25 日	2022 年 5 月 25 日												
X-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	該当しない															
X-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															
X-11. 再審査期間	10 年：2022 年 3 月 28 日～2032 年 3 月 27 日（希少疾病用医薬品）															
X-12. 投薬期間制限に関 する情報	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない															
X-13. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>厚生労働省 薬価基準記載 医薬品コード</th> <th>個別 医薬品コード (YJ コード)</th> <th>HOT (9 桁) 番号</th> <th>レセプト 電算処理 コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>セムブリックス錠 20mg</td> <td>4291077F1027</td> <td>4291077F1027</td> <td>129104901</td> <td>622910401</td> </tr> <tr> <td>セムブリックス錠 40mg</td> <td>4291077F2023</td> <td>4291077F2023</td> <td>129105601</td> <td>622910501</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省 薬価基準記載 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 コード	セムブリックス錠 20mg	4291077F1027	4291077F1027	129104901	622910401	セムブリックス錠 40mg	4291077F2023	4291077F2023	129105601	622910501
販売名	厚生労働省 薬価基準記載 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 コード												
セムブリックス錠 20mg	4291077F1027	4291077F1027	129104901	622910401												
セムブリックス錠 40mg	4291077F2023	4291077F2023	129105601	622910501												
X-14. 保険給付上の注意	3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について (4) セムブリックス錠 20mg 及び同錠 40mg 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「2 つ以上のチロシンキナー ゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容で、慢性期の慢性骨髄性白血病患者に使用するこ と。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。 (保医発 0524 第 3 号：令和 4 年 5 月 24 日)															

XI . 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|------------|
| 1) 社内資料：国際共同第 I 相試験 (X2101 試験) における有効性及び安全性 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.6-4.2.1) | 〔20220017〕 |
| 2) Hughes, T.P. et al. : N. Engl. J. Med. 2019; 381(24): 2315-2326 (PMID : 31826340) | 〔20220046〕 |
| 3) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (A2301/ASCEMBL 試験) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.6-4.1.1) | 〔20220018〕 |
| 4) Rea, D. et al. : Blood. 2021; 138(21): 2031-2041 (PMID : 34407542) | 〔20220056〕 |
| 5) 社内資料：曝露 - 反応関係の検討 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.2-3.5) | 〔20220044〕 |
| 6) Manley, P.W. et al. : Leukemia Res. 2020; 98: 106458 (PMID : 33096322) | 〔20220050〕 |
| 7) Schoepfer, J. et al. : J. Med. Chem. 2018; 61(18): 8120-8135 (PMID : 30137981) | 〔20220051〕 |
| 8) Wylie, A.A. et al. : Nature 2017; 543(7647): 733-737 (PMID : 28329763) | 〔20220052〕 |
| 9) 社内資料：in vitro における生化学的活性の検討 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.2-2.2.3) | 〔20220021〕 |
| 10) 社内資料：in vitro における細胞増殖抑制作用の検討 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.2-2.2.1) | 〔20220025〕 |
| 11) 社内資料：in vivo KCL-22 細胞異種移植モデル薬理試験 (1 日 1 回投与) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.2-2.3.1) | 〔20220055〕 |
| 12) 社内資料：in vivo KCL-22 細胞異種移植モデル薬理試験 (1 日 2 回投与) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.2-2.3.2) | 〔20220019〕 |
| 13) 社内資料：in vivo T315I 変異株 KCL-22 細胞異種移植モデル薬理試験 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.2-2.3.3) | 〔20220020〕 |
| 14) 社内資料：急性リンパ芽球性白血病モデルに対するアシミニブの効果 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.2-2.6.1) | 〔20220022〕 |
| 15) 社内資料：in vitro 副次的薬理試験 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.2-3.1) | 〔20220023〕 |
| 16) 社内資料：薬物動態学 (PK) / 薬力学 (PD) 試験 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.2-2.7) | 〔20220024〕 |
| 17) 社内資料：制酸剤との薬物相互作用試験 (A1101 試験) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.2-2.3.3) | 〔20220026〕 |
| 18) Hoch, M. et al. : Clin. Transl. Sci. 2022; 15(7): 1698-1712. (PMID : 35616006) | 〔20220347〕 |
| 19) 社内資料：日本人と非日本人の比較 (A2301 試験) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.2-3.3) | 〔20220032〕 |
| 20) 社内資料：国際共同第 I 相試験 (X2101 試験) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.2-2.4.1) | 〔20220027〕 |
| 21) 社内資料：臨床試験製剤 (カプセル) とフィルムコーティング製剤の相対的バイオアベイラビリティ (A2101 試験) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.1-2.2.1) | 〔20220033〕 |
| 22) Menssen, H.D. et al. : Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2019; 8(3): 385-394 (PMID : 30059193) | 〔20220090〕 |
| 23) 社内資料：臨床試験製剤 (カプセル) と市販予定製剤の相対的バイオアベイラビリティ (A2104 試験) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.2-2.3.2) | 〔20220034〕 |
| 24) 社内資料：最終製剤の食事の影響 (E2101 試験) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.1-2.2.3) | 〔20220028〕 |
| 25) Hoch, M. et al. : Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2022; 11(2): 207-219 (PMID : 34609077) | 〔20220049〕 |

- 26) 社内資料：クラリスロマイシン、イトラコナゾール、リファンピシン及びキニジンとの薬物相互作用試験(A2107試験) (2022年3月28日承認、CTD2.7.2-2.3.8) [20220030]
- 27) 社内資料：ミダゾラム、ワルファリン及びレバグリニドとの薬物相互作用試験 (A2106試験) (2022年3月28日承認、CTD2.7.2-2.3.7) [20220031]
- 28) Hoch, M. et al. : Clin. Transl. Sci. 2022; 15(6): 1406-1416. (PMID : 35293131) [20220346]
- 29) Tran, P. et al. : Xenobiotica 2020; 50(2): 160-179 (PMID : 31006307) [20220047]
- 30) 社内資料：¹⁴C 標識体を用いたヒト ADME 試験 (A2102試験) (2022年3月28日承認、CTD2.7.6-2.1.1) [20220038]
- 31) 社内資料：ヒト蛋白結合 (2022年3月28日承認、CTD 2.7.2-3.1.6) [20220029]
- 32) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2022年3月28日承認、CTD2.7.2-2.2.2) [20220036]
- 33) Li, Y. F. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2022. doi: 10.1007/s40262-022-01148-9. (PMID : 35764773) [20220348]
- 34) Li, Y. F. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2022. doi: 10.1007/s40262-022-01166-7. (PMID : 35976571) [20220349]
- 35) 社内資料：吸収及び絶対的バイオアベイラビリティ (2022年3月28日承認、CTD2.7.2-3.1.1) [20220037]
- 36) 社内資料：代謝 (2022年3月28日承認、CTD2.7.2-3.1.7) [20220039]
- 37) 社内資料：*in vitro* 薬物相互作用試験 (2022年3月28日承認、CTD2.7.2-2.1.3) [20220040]
- 38) 社内資料：薬物相互作用 (2022年3月28日承認、CTD 2.7.2-3.4) [20220041]
- 39) 社内資料：ヒト主要代謝物の薬理活性 (2022年3月28日承認、CTD2.6.4-5.2) [20220042]
- 40) 社内資料：排泄 (2022年3月28日承認、CTD2.7.2-3.1.8) [20220043]
- 41) Hoch, M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2021; 61(11): 1454-1465 (PMID : 34115385) [20220048]
- 42) 社内資料：薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響 (2022年3月28日承認、CTD2.7.2-3.2.6) [20220035]
- 43) Combes, F. P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2022. doi: 10.1002/cpt.2699. (PMID : 35776072) [20220350]

XI-2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

2023年4月現在、セムブリックスは米国、欧州など世界40カ国以上で前治療歴を有する慢性骨髄性白血病に対する治療薬として承認されている。なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国で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

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

6. 用法及び用量

通常、成人にはアシミニブとして1回40mgを1日2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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

米国における承認状況（2023年4月時点）

販売会社	Novartis
販売名	SCEMBLIX®（アシミニブ）錠、経口用
剤形・規格	・20mg フィルムコーティング錠 ・40mg フィルムコーティング錠
承認年月	2021年10月
効能又は効果	SCEMBLIXは、以下の成人患者の治療に適応される。 ・2剤以上のチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による前治療歴を有する、慢性期のフィラデルフィア染色体陽性の慢性骨髄性白血病（Ph+CML-CP） ・T315I変異を有するPh+CML-CP
用法及び用量	2剤以上のTKIによる前治療歴を有するPh+CML-CP患者における推奨用量 SCEMBLIXの推奨用量、1回80mgを1日1回おおよそ同じ時刻に経口投与、又は1回40mgを1日2回約12時間毎に経口投与である。SCEMBLIXは空腹時に経口投与する。服用前最低2時間から服用後最低1時間は、食物の摂取を避けること。 臨床的ベネフィットが認められる限り、又は許容できない毒性が発現するまで、SCEMBLIXの投与を継続すること。 T315I変異を有するPh+CML-CP患者における推奨用量 SCEMBLIXの推奨用量は1回200mgを1日2回約12時間毎の経口投与である。SCEMBLIXは空腹時に経口投与する。服用前最低2時間から服用後最低1時間は、食物の摂取を避けること。 飲み忘れ 1日1回投与レジメン：予定投与時刻より約12時間以上投与が遅れた場合、その回の投与をスキップし、次の回の投与を予定どおりに行うこと。 1日2回投与レジメン：予定投与時刻より約6時間以上投与が遅れた場合、その回の投与をスキップし、次の回の投与を予定どおりに行うこと。 投与方法 SCEMBLIX錠はそのまま服用し、割ったり、砕いたり、噛んだりしないよう患者に指示すること。

（2022年10月改訂）

欧州における承認状況（2023年4月時点）

販売会社	Novartis
販売名 / 剤型・規格	Scemblix 20mg フィルムコーティング錠 Scemblix 40mg フィルムコーティング錠
承認年月	2022年8月
効能又は効果	Scemblixは、2剤以上のチロシンキナーゼ阻害剤による前治療歴を有する、慢性期のフィラデルフィア染色体陽性の慢性骨髄性白血病（Ph+CML-CP）成人患者の治療に適応とする。
用法及び用量	白血病の診断及び治療に精通した医師が本剤の投与を開始すること。 用量 推奨用量は40mgを約12時間間隔で1日2回である。

用法及び用量	<p>飲み忘れ 飲み忘れが6時間未満の場合、その回の投与を服用し、次の回の投与を予定どおりに行うこと。 6時間以上投与が遅れた場合、その回の投与をスキップし、次の回の投与を予定どおりに行うこと。</p> <p>投与期間 臨床的ベネフィットが認められる限り、又は許容できない毒性が発現するまで、Scemblixの投与を継続すること。</p> <p>投与方法 Scemblixは経口投与用である。フィルムコーティング錠は、割ったり、砕いたり、噛んだりせず、コップ1杯の水とともにそのまま服用すること。 錠剤は空腹時に経口投与する。Scemblixの服用前最低2時間から服用後最低1時間は、食事の摂取を避けること。</p>
--------	---

(2023年3月改訂)

XII-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

9.5 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すること。動物実験において、臨床曝露量の15.3倍(ラット)及び4.4倍(ウサギ)に相当する用量で胚・胎児毒性(ウサギ)及び催奇形性(ラット及びウサギ)が認められた。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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る。

出典	記載内容
米国添付文書 (2022年10月)	<p>8.1 Pregnancy Risk Summary Based on findings from animal studies and the mechanism of action, SCEMBLIX can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>]. There are no available data on SCEMBLIX use in pregnant women to evaluate a drug associated risk. Animal reproduction studies in pregnant rats and rabbits demonstrated that oral administration of asciminib during organogenesis induced structural abnormalities, embryo-fetal mortality, and alterations to growth (see <i>Data</i>). Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Data <i>Animal Data</i> In embryo-fetal development studies, pregnant animals received oral doses of asciminib at 25, 150, and 600 mg/kg/day in rats and at 15, 50, and 300 mg/kg/day in rabbits during the period of organogenesis. In rats, maternal toxicity at the asciminib dose of 600 mg/kg/day resulted in the early termination of the dose group; a complete embryo-fetal examination was not conducted for this group. Adverse embryo-fetal findings were observed at 25 and 150 mg/kg; these doses did not cause maternal toxicities. Increases in fetal weights at 25 and 150 mg/kg/day</p>

were observed, which may be related to increased ossification (i.e., increased rate of development). Malformations were evident at 150 mg/kg and included cleft palate, anasarca (edema), and cardiac abnormalities. Additional fetal findings included urinary tract and skeletal variations, observed primarily at 150 mg/kg/day. At the dose of 25 mg/kg/day, the area under the curve (AUC) exposures were equivalent to or below those achieved in patients at the 40 mg twice daily or 80 mg once daily doses, respectively. At the dose of 25 mg/kg/day, the AUC exposures were below those achieved in patients at the 200 mg twice daily dose.

In rabbits, maternal toxicities at the asciminib dose of 300 mg/kg/day resulted in the early termination of the dose group; a complete embryo-fetal examination was not conducted for this group. Adverse embryo-fetal findings were observed at 50 mg/kg; this dose did not cause maternal toxicities. Findings at the 50 mg/kg dose included increases in early resorptions and post-implantation loss, decreases in the number of live fetuses, and cardiac malformations. At the dose of 50 mg/kg/day, the AUC exposures were 4-fold those achieved in patients at the 40 mg twice daily or 80 mg once daily doses. At the dose of 50 mg/kg/day, the AUC exposures were below those achieved in patients at the 200 mg twice daily dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of asciminib or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or milk production.

Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with SCEMBLIX and for 1 week after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on findings from animal studies, SCEMBLIX can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to starting treatment with SCEMBLIX.

Contraception

Females

Females of reproductive potential should use effective contraception during treatment with SCEMBLIX and for 1 week after the last dose.

Infertility

Based on findings in animals, SCEMBLIX may impair fertility in females of reproductive potential [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*]. The reversibility of the effect on fertility is unknown.

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2022年7月)

<参考>オーストラリアの分類の概要 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

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
米国添付文書 (2022年10月)	8.4 Pediatric Use The safety and efficacy of SCEMBLIX in pediatric patients have not been established.

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	
(1) 粉碎	該当資料なし
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	該当資料なし
XIII-2. その他の関連資料	1) RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ①医療従事者向け資料 「セムブリックス錠適正使用ガイド」 URL : https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/scemblix/document/#TG

1) 国際共同第Ⅲ相試験 (A2301/ASCEMBL 試験) の本剤群の安全性評価対象例 (n=156、国内症例を含む) 及び国内の安全性評価対象例 (n=13) における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	全体 N=156		日本人 N=13	
	全グレードの合計	グレード3以上	全グレードの合計	グレード3以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	103 (66.0)	50 (32.1)	7 (53.8)	5 (38.5)
血液およびリンパ系障害	42 (26.9)	31 (19.9)	3 (23.1)	1 (7.7)
血小板減少症	31 (19.9)	24 (15.4)	0	0
好中球減少症	24 (15.4)	20 (12.8)	2 (15.4)	1 (7.7)
貧血	8 (5.1)	1 (0.6)	1 (7.7)	0
白血球減少症	2 (1.3)	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	35 (22.4)	0	2 (15.4)	0
発疹	4 (2.6)	0	0	0
そう痒症	6 (3.8)	0	1 (7.7)	0
皮膚乾燥	6 (3.8)	0	0	0
斑状丘疹状皮膚	5 (3.2)	0	0	0
脱毛症	2 (1.3)	0	0	0
皮膚刺激	2 (1.3)	0	0	0
皮膚病変	2 (1.3)	0	0	0
ざ瘡	1 (0.6)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6)	0	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.6)	0	0	0
湿疹	1 (0.6)	0	0	0
毛孔性角化症	1 (0.6)	0	0	0
爪線状隆起	1 (0.6)	0	0	0
神経皮膚炎	1 (0.6)	0	0	0
寝汗	1 (0.6)	0	0	0
丘疹	1 (0.6)	0	0	0
点状出血	1 (0.6)	0	0	0
紫斑	1 (0.6)	0	1 (7.7)	0
麻疹様発疹	1 (0.6)	0	0	0
酒さ	1 (0.6)	0	0	0
敏感肌	1 (0.6)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.6)	0	0	0
皮膚肥厚	1 (0.6)	0	0	0
皮膚腫瘍	1 (0.6)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.6)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.6)	0	0	0
胃腸障害	28 (17.9)	2 (1.3)	0	0
悪心	10 (6.4)	0	0	0
下痢	7 (4.5)	0	0	0
嘔吐	5 (3.2)	1 (0.6)	0	0
腹痛	1 (0.6)	0	0	0
消化不良	4 (2.6)	0	0	0
便秘	2 (1.3)	0	0	0
口内乾燥	2 (1.3)	0	0	0
鼓腸	1 (0.6)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	0	0	0
上腹部痛	1 (0.6)	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.6)	0	0	0
消化管運動障害	1 (0.6)	0	0	0
口腔内出血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.6)	0	0	0
口腔内痛	1 (0.6)	0	0	0
吐き戻し	1 (0.6)	0	0	0
臨床検査	26 (16.7)	15 (9.6)	3 (23.1)	3 (23.1)
リパーゼ増加	5 (3.2)	4 (2.6)	0	0
アミラーゼ増加	7 (4.5)	1 (0.6)	0	0
血小板数減少	7 (4.5)	6 (3.8)	2 (15.4)	2 (15.4)
好中球数減少	5 (3.2)	5 (3.2)	2 (15.4)	2 (15.4)
白血球数減少	3 (1.9)	2 (1.3)	1 (7.7)	1 (7.7)
血中ビリルビン増加	3 (1.9)	0	1 (7.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (7.7)	1 (7.7)
駆出率減少	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
心電図QT延長	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (7.7)	1 (7.7)
血中非結合ビリルビン増加	1 (0.6)	0	1 (7.7)	0
血中コレステロール増加	1 (0.6)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
心拍数減少	1 (0.6)	0	0	0
体重減少	1 (0.6)	0	0	0

対象例数	全体 N=156		日本人 N=13	
	全グレードの合計	グレード3以上	全グレードの合計	グレード3以上
グレード	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	103 (66.0)	50 (32.1)	7 (53.8)	5 (38.5)
筋骨格系および結合組織障害	17 (10.9)	0	0	0
関節痛	7 (4.5)	0	0	0
筋肉痛	3 (1.9)	0	0	0
筋痙縮	4 (2.6)	0	0	0
背部痛	1 (0.6)	0	0	0
四肢痛	2 (1.3)	0	0	0
ばち状指	1 (0.6)	0	0	0
関節硬直	1 (0.6)	0	0	0
脊椎痛	1 (0.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (12.2)	2 (1.3)	0	0
疲労	9 (5.8)	1 (0.6)	0	0
無力症	4 (2.6)	0	0	0
末梢性浮腫	4 (2.6)	0	0	0
非心臓性胸痛	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0
倦怠感	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0
顔面腫脹	1 (0.6)	0	0	0
神経系障害	22 (14.1)	2 (1.3)	2 (15.4)	1 (7.7)
頭痛	14 (9.0)	1 (0.6)	1 (7.7)	0
浮動性めまい	2 (1.3)	0	0	0
記憶障害	3 (1.9)	0	0	0
錯感覚	3 (1.9)	0	0	0
嗜眠	1 (0.6)	0	0	0
振戦	2 (1.3)	0	0	0
脳梗塞	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (7.7)	1 (7.7)
感覚鈍麻	1 (0.6)	0	0	0
傾眠	1 (0.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	13 (8.3)	0	0	0
高トリグリセリド血症	3 (1.9)	0	0	0
高血糖	2 (1.3)	0	0	0
食欲減退	1 (0.6)	0	0	0
高コレステロール血症	2 (1.3)	0	0	0
高尿酸血症	2 (1.3)	0	0	0
高クレアチニン血症	1 (0.6)	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.6)	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.6)	0	0	0
ビタミンD欠乏	1 (0.6)	0	0	0
感染症および寄生虫症	10 (6.4)	0	0	0
上咽頭炎	3 (1.9)	0	0	0
毛包炎	1 (0.6)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.6)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.6)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.6)	0	0	0
肺炎	1 (0.6)	0	0	0
膿疱	1 (0.6)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.6)	0	0	0
皮膚感染	1 (0.6)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.8)	0	0	0
呼吸困難	4 (2.6)	0	0	0
鼻出血	1 (0.6)	0	0	0
胸水	2 (1.3)	0	0	0
咳嗽	1 (0.6)	0	0	0
眼障害	4 (2.6)	0	0	0
ドライアイ	1 (0.6)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (1.3)	0	0	0
瞼裂斑	1 (0.6)	0	0	0
血管障害	6 (3.8)	3 (1.9)	0	0
高血圧	6 (3.8)	3 (1.9)	0	0
心臓障害	4 (2.6)	0	0	0
不整脈	1 (0.6)	0	0	0
徐脈	1 (0.6)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.6)	0	0	0
動悸	1 (0.6)	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.6)	0	0	0
頻脈	1 (0.6)	0	0	0
生殖系および乳房障害	5 (3.2)	0	0	0
重度月経出血	3 (1.9)	0	0	0
不規則月経	1 (0.6)	0	0	0
乳房痛	1 (0.6)	0	0	0
膣分泌物	1 (0.6)	0	0	0

対象例数	全体 N=156		日本人 N=13	
	全グレードの合計	グレード3以上	全グレードの合計	グレード3以上
グレード	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	103 (66.0)	50 (32.1)	7 (53.8)	5 (38.5)
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.6)	0	0	0
挫傷	3 (1.9)	0	0	0
歯牙破折	1 (0.6)	0	0	0
精神障害	2 (1.3)	0	0	0
錯乱状態	1 (0.6)	0	0	0
パニック発作	1 (0.6)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.6)	0	0	0
耳痛	1 (0.6)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.6)	0	0	0
高窒素血症	1 (0.6)	0	0	0

MedDRA version 24.1

データカットオフ：2021年1月6日

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

SBX00002ZG0003 (DK_DK)