

bosutinib hydrate (JAN)

ボスチニブ水和物

抗悪性腫瘍剤・チロシンキナーゼインヒビター

429

【基本電子添文】 ボシュリフ錠2024年12月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《ボシュリフ錠100mg
2014.09.26承認》
ボシュリフ *Bosulif* 錠100mg（ファイザー）

【組成】 〔錠剤〕：1錠中ボスチニブとして100mg
ボスチニブ水和物103.40mgはボスチニブ100mgに相当

【効能・効果】 慢性骨髄性白血病

効能関連注意 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 ②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

【用法・用量】 ボスチニブとして1日1回500mgを食後経口投与。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は400mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる

用法関連注意 ①本剤の用法及び用量は、臨床成績の項の内容を熟知した上で、患者の状態や前治療歴に応じて選択する ②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 ③重篤な（グレード#3以上）副作用がなく、十分な血液学的効果、細胞遺伝学的効果又は分子遺伝学的効果がみられない場合は、100mgずつ1日1回600mgまで本剤を増量することができる ④本剤により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、休薬、減量又は中止する ⑤血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準：好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満では、好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上及び血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで休薬する。休薬後2週間以内に回復した場合は、回復後は休薬前と同一投与量で再開する。2週間以降に回復した場合は、1回量を100mg減量した上で再開する。これらの血球減少症が再発した場合、回復後1回量を100mg減量した上で再開する ⑥非血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準 ⑦肝トランスアミナーゼが施設正常値上限5倍超：施設正常値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は400mg 1日1回で再開する。休薬後4週間以内に回復しない場合は中止する ⑧肝トランスアミナーゼが施設正常値上限3倍以上、ビリルビン値が施設正常値上限2倍超及びALPが施設正常値上限2倍未満：中止する ⑨グレード#3又は4の下痢：グレード#1以下に回復するまで休薬する。回復後は、400mg 1日1回で再開する ⑩前記以外の非血液系中等度又は重度の副作用：回復するまで休薬する。回復後は、1回量を100mg減量した上で投与を再開する。必要に応じて開始用量へ増量する。#：グレードはNCI-CTCAE ver4.0による

【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、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。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、同意を得てから開始する

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意⑤参照）

【重要な基本的注意】 ①肝機能障害が現れることがあるので、投与開始後、最初の2ヵ月間は2週間毎、3ヵ月目は1回、また、患者の状態に応じて肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用④参照） ②骨髄抑制が現れることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に（投与開始後最初の1ヵ月間は1週間毎、その後は1ヵ月毎）、また、患者の状態に応じて血液検査（血球数算定等）を行い、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用③参照） ③体液貯留が現れることがあるので、投与中は体重を定期的に測定する等、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用④参照） ④経時的に腎機能が低下することがあるので、投与開始前及び投与中は腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察する（重大な副作用⑫参照） ⑤心障害が現れることがあるので、心電図検査や心機能検査を行う等、観察を十分に行う（重大な副作用⑬参照） ⑥感染症、出血が現れることがあるので、定期的に血液検査を実施する等、観察を十分に行う（重大な副作用⑧⑨参照） ⑦Bcr-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現れることがあるので、投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、投与前に適切な処置を行う（特定背景関連注意①④参照） ⑧腫瘍崩壊症候群が現れることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、観察を十分に行う（重大な副作用⑩参照） ⑨浮動性めまい、疲労、視力障害等が現れることがあるので、このような場合には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意させる 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②心疾患又はその既往歴のある患者：心疾患が悪化することがある ③QT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 ④他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の慢性骨髄性白血病患者：前治療薬の副作用の内容を確認してから投与する。投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意する。前治療薬の中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがある ⑤B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）：本剤開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意する。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現れることがある（重要な基本的注意⑦参照） ⑥腎機能障害患者 中等度又は重度の腎機能障害のある患者：減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する。本剤の血中濃度が上昇することがある（薬物動態⑥④参照） ⑦肝機能障害患者：減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する。本剤の血中濃度が上昇することがある（薬物動態⑥⑤参照） ⑧生殖能を有する者：妊娠可能な女性に対しては、投与中及び最終投与後一定期

間は適切な避妊を行うよう指導する（特定背景関連注意⑤参照）
⑤妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。動物試験（ラット、ウサギ）において臨床曝露量と同等以下の曝露量で生存胎児数の減少、催奇形性等が認められた（禁忌②、特定背景関連注意④参照）
⑥授乳婦：授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、ポストニブ又はその代謝物が乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験（ラット）において、臨床曝露量の2.5倍以上の曝露量で出生児への影響（授乳早期での全出生児死亡、出産から生後4日までの生存率低下、出生児の体重及び体重増加量の減少、離乳直後の出生児死亡等）が認められた
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
⑧高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下していることが多い

【相互作用】 本剤は主にCYP3A4で代謝される（薬物動態④参照）
併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 ・アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール等） ・マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、エリスロマイシン等） ・HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル等） ・カルシウム拮抗薬（ジルチアゼム塩酸塩、ベラパミル塩酸塩等） ・抗癌剤（イマチニブメシル酸塩等） ・アプレピタント ・トフィソバム ・シプロフロキサシン等 グレープフルーツ含有食品 （薬物動態⑦a⑥参照）	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する。やむを得ず併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意する	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある
CYP3A誘導剤 ・フェニトイン ・カルバマゼピン ・リファンピシン ・リファブチン ・フェノバルビタール ・ボセンタン ・エファビレンツ ・モダフィニル ・エトラビルン等 セイヨウオトギリソウ含有食品 （薬物動態⑦c参照）	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある
胃内pHに影響を及ぼす薬剤 ・プロトンポンプ阻害剤（ランソプラゾール等） （薬物動態⑦d参照）	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、プロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避ける	これらの薬剤等が胃内pHをあげるため、本剤の吸収が低下し、血中濃度が低下する可能性がある

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①a肝炎（0.5%）、肝機能障害（32.2%）：肝炎、AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害等が現れることがある（重要な基本的注意①参照） ①b重度の下痢（8.4%※） ①c骨髓抑制（43.2%）：血小板減少（33.9%）、貧血（17.1%）、白血球減少（8.8%）、好中球減少（15.2%）、顆粒球減少（0.2%）等が現れることがある（重要な基本的注意②参照） ①d体液貯留（5.0%）：心嚢液貯留（1.6%）、胸水（4.1%）、肺水腫（0.1%）、末梢性浮腫（頻度不明）等が現れることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には中止し、利尿剤を投与する等、適切な処置を行う（重要な基本的注意③参照） ①eショック、アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシーを含む過敏症が現れることがある ①f心障害（2.3%）：QT間隔延長（0.5%）、心房細動（0.3%）、不整脈（0.1%）、心不全（0.3%）、狭心症（0.3%）、心筋梗塞（0.1%）等が現れることがある（重要な基本的注意⑤参照） ①g感染症（9.7%）：鼻咽頭炎（2.1%）、胃腸炎（1.4%）、肺炎（1.0%）、尿路感染（0.5%）、敗血症（0.2%）等の感染症が現れることがある（重要な基本的注意⑥参照） ①h出血（2.7%）：脳出血（頻度不明）、胃腸出血（0.1%）、腔出血（頻度不明）、眼出血（0.1%）、口腔内出血（0.5%）等が現れることがある（重要な基本的注意⑥参照） ①i肺炎（0.4%） ①j間質性肺疾患（0.1%） ①k腎不全（0.3%）：（重要な基本的注意④参照） ①l肺高血圧症（0.2%）：異常が認められた場合には中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行う ①m腫瘍崩壊症候群（0.3%）：異常が認められた場合には中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する（重要な基本的注意⑧参照） ①n中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、多形紅斑（0.4%）。※：グレード3以上の副作用

②その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
皮膚	発疹（25.5%）、痒疹（7.0%）	丘疹、皮膚乾燥、瘡瘍、紅斑、脱毛症、蕁麻疹、皮膚病変	湿疹、光線過敏性反応、皮膚色素過剰、脂漏性皮膚炎、皮膚炎、皮膚剥脱、薬疹、剥脱性発疹、皮脂欠乏性湿疹、皮膚色素減少、色素沈着障害、白斑、過角化、手足症候群、全身紅斑、爪破損
精神神経系	頭痛（8.7%）	浮動性めまい、味覚異常、不眠症	錯感覚、傾眠、嗜眠、記憶障害、末梢性ニューロパチー、不安、末梢性感覚ニューロパチー、可逆性後白質脳症症候群、肋間神経痛
循環器		浮腫、高血圧	末梢冷感

感染症		呼吸器感染、毛包炎	気管支炎、感染、帯状疱疹、膀胱炎、百日咳、皰風
感覚器		眼部腫脹	眼乾燥、回転性めまい、結膜炎、結膜充血、メニエール病、視神経乳頭浮腫、耳鳴、難聴、網膜色素沈着
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、発声障害、呼吸不全、鼻閉、鼻漏
心血管系			心膜炎、心拡大、心室性期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症
血液		リンパ球減少	好酸球増加症、フィブリノーゲン増加、発熱性好中球減少症、プロトロンビン時間延長、白血球増加、INR減少、INR増加、プロトロンビン時間短縮
消化器	下痢（77.1%）、悪心（37.3%）、嘔吐（28.0%）、腹痛（22.8%）	便秘、消化不良、腹部膨満、腹部不快感、鼓腸、胃炎、口内炎	消化器痛、食道炎、口内乾燥、肛門周囲痛、菌痛、菌肉炎、口唇炎、菌周炎、裂肛、口腔内白斑症、消化管びらん、舌炎、便潜血
代謝	食欲減退（9.6%）	低リン酸血症、カリウム減少、カルシウム減少	脱水、アルブミン減少、高カリウム血症、ナトリウム減少、マグネシウム減少、ナトリウム増加、高血糖、高脂血症、カルシウム増加、クロール減少、総蛋白減少、アルブミン増加、コリンエステラーゼ減少、抗利尿ホルモン不適合分泌
膵臓	リパーゼ増加（8.5%）	アミラーゼ増加	アミラーゼ減少
腎臓		クレアチニン増加、尿酸増加	腎機能障害、BUN増加、尿中蛋白陽性、尿中糖陽性、尿比重異常
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、クレアチンホスホキナーゼ増加、四肢痛、骨痛、筋痙縮、背部痛、筋骨格痛	筋力低下、クレアチンホスホキナーゼ減少、骨壊死、変形性関節症
その他	疲労（13.4%）、発熱（6.2%）、無力症（5.3%）	体重減少、胸痛、疼痛、インフルエンザ、悪寒、LDH	血尿、薬物過敏症、粘膜の炎症、感覚消失、体重増加、多汗

		増加、挫傷、顔面浮腫	症、鼻出血、結膜出血、寝汗、咯血、関節リウマチ、胸膜炎、耳新生物、皮下出血、膀胱癌
--	--	------------	---

【保存等】 室温保存。有効期間：4年 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 〔※：承認用法・用量は1日1回500mg又は1日1回400mg（初発の慢性期慢性骨髄性白血病の場合）の食後経口投与〕 ①血中濃度 単回及び反復投与：日本人慢性期慢性骨髄性白血病患者17例に400mg、500mg、又は600mgを食後単回及び反復経口投与时※、本剤は緩やかに吸収され T_{max} 4時間で C_{max} に達した。 C_{max} 及び AUC_{0-24} は500mgまでは概ね用量増加に伴い増加。定常状態（15日目）での累積係数（R）は1.7～2.5

投与量（mg） （投与日、例数）	$C_{max}^{\#1}$ （ng/mL）	$T_{max}^{\#2}$ （h）	$AUC_{0-24}^{\#1}$ （ng・h/mL）	R ^{#3}
400（1日目、7例）	131（23）	4.0	1,503（21）	1.7
400（15日目、5例）	129（19）	4.0	2,235（10）	
500（1日目、7例）	128（18）	4.0	1,617（16）	
500（15日目、4例）	226（22）	4.0	3,690（26）	2.2
600（1日目、3例）	155（29）	4.0	1,692（33）	
600（15日目、2例）	214（NC）	4.0	3,371（NC）	2.5

NC=Not calculated。^{#1}：算術平均値（変動係数%）。^{#2}：中央値。^{#3}：AUCから算出した累積係数

②吸収（外国人データ） ④絶対的バイオアベイラビリティ：34% ⑤食事の影響：健康成人24例に400mgをクロスオーバー法により、空腹時又は食後単回経口投与※。食後の C_{max} 及びAUCは空腹時に比較してそれぞれ、1.5倍及び1.4倍 ③分布：日本人慢性期慢性骨髄性白血病患者7例に500mgを食後単回経口投与时の見かけの分布容積は平均約4,570L。ヒト血漿中蛋白結合率は*in vitro*で94%、及び健康成人の*ex vivo*で96%で、濃度に依存しなかった ④代謝（外国人データ）：*in vitro*及び*in vivo*試験より、本剤は主に肝で代謝を受ける。400又は500mgを単回又は反復投与後※のヒト血漿中の主要代謝物は酸化的脱クロール体（M2）及びN-脱メチル体（M5）で、N-オキシド体（M6）はわずか。M5の血漿中曝露量は本剤の25%でM2は19%。これらの3つの代謝物の活性は本剤の5%以下。糞中には主にM5及び未変化体が存在。ヒト肝ミクロソームによる*in vitro*試験より、本剤の代謝に関与する主な薬物代謝酵素はCYP3A4（相互作用参照） ⑤排泄（外国人データ）：健康成人男性6例に¹⁴C-標識体を単回経口投与後9日までに、94.6%が回収され、91.3%が糞中に、3.29%が尿中に排泄。健康成人に本剤を単回経口投与时、尿中に排泄された未変化体は投与量の約1% ⑥特定の背景を有する患者（外国人データ） ④腎機能障害患者：腎機能障害〔軽度：クレアチニンクリアランス（CrCL）51～80mL/min以下、中等度：CrCL 30～50mL/min以下、重度：CrCL 30mL/min未満〕を有する被験者26例及び健康被験者8例に200mgを食後単回経口投与※。中等度及び重度

の腎機能障害を有する被験者のAUCはそれぞれ、健康被験者に比較し35%及び60%上昇。軽度の腎機能障害を有する被験者のAUCは変化しなかった。また、腎機能障害を有する被験者の $t_{1/2}$ は健康被験者と類似（特定背景関連注意②参照）

⑥肝機能障害患者：肝機能障害（軽度：Child-Pugh分類A，中等度：Child-Pugh分類B，重度：Child-Pugh分類C）を有する被験者18例及び健康被験者9例に200mgを食後単回経口投与[※]。本剤の C_{max} はChild-Pugh分類A，B，及びCの被験者でそれぞれ，142%，99%，及び52%上昇し，AUCは125%，100%及び91%上昇。また，肝機能障害を有する被験者では $t_{1/2}$ が健康被験者よりも延長（特定背景関連注意③参照）

⑦薬物相互作用

①a ケトコナゾール（外国人データ）：健康成人24例に本剤100mgをクロスオーバー法により，単独又はケトコナゾール400mg 5日間反復投与との併用で単回空腹時投与[※]。本剤とケトコナゾールを併用投与時，単独投与時と比べ，本剤の C_{max} 及びAUCがそれぞれ5.2倍及び8.6倍増加（相互作用参照）

①b アプレピタント（外国人データ）：健康成人20例に本剤500mgをクロスオーバー法により，単独又はアプレピタント125mgとの併用で単回食後投与。本剤とアプレピタントを併用投与時，単独投与時と比べ，本剤の C_{max} 及びAUCがそれぞれ1.5倍及び2倍増加（相互作用参照）

①c リファンピシン（外国人データ）：健康成人24例に本剤500mgをクロスオーバー法により，単独又はリファンピシン600mg 6日間反復投与との併用で単回食後投与。本剤とリファンピシンを併用投与時，単独投与時と比べ，本剤の C_{max} 及びAUCがそれぞれ86%及び94%減少（相互作用参照）

①d ランソプラゾール（外国人データ）：健康成人24例に本剤400mgをクロスオーバー法により，単独又はランソプラゾール60mg 2日間反復投与との併用で単回空腹時投与[※]。本剤とランソプラゾールを併用投与時，単独投与時と比べ，本剤の C_{max} 及びAUCがそれぞれ46%及び26%減少（相互作用参照）

①e その他：本剤はP-糖蛋白（P-gp），乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であり，P-gp，有機カチオントランスポーター（OCT）1及び消化管のBCRPを阻害（*in vitro*試験）

【臨床成績】（*：臨床試験では，病勢進行中のB型及びC型肝炎の患者は除外された）有効性及び安全性に関する試験

①海外第Ⅲ相試験

①a 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者*（536例）に，本剤400mg又はイマチニブ400mgを1日1回経口投与。主要評価項目である12ヵ月時点の分子遺伝学的大寛解（MMR）率は次表のとおりであり，イマチニブ群に対する本剤群の優越性が検証された（2016年8月11日データカットオフ）

	MMR達成例 /例数 ^{#1}	MMR率 [95% 信頼区間] (%)	オッズ比 [95% 信頼区間] ^{#2}	p値 (片側) ^{#2} / _{#3}
本剤群	116/246例	47.2 [40.9, 53.4]	1.547 [1.072, 2.233]	0.010
イマチニブ群	89/241例	36.9 [30.8, 43.0]		

MMR：ABLのコピー数が3,000以上検出され，かつ末梢血中のBCR-ABL転写量比が標準化されたベースライン値の0.1%以下に低下。^{#1}：評価対象；b2a2又はb3a2の転写産物を有するPh＋慢性骨髄性白血病患者（487例）。^{#2}：無作為割り付け時のSokalスコア及び地域で層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定より算出。^{#3}：有意水準片側0.025

①b 本剤群の安全性評価対象例268例中，250例（93.3%）に副作

用（臨床検査値異常を含む）が認められ，その主な副作用は下痢176例（65.7%），悪心82例（30.6%），ALT上昇76例

（28.4%）等

②国内第Ⅱ相試験

①a 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者*（60例）に，400mgを1日1回経口投与。主要評価項目^{#1}である12ヵ月時点のMMR^{#2}率 [90%信頼区間] は

55.0% [44.4, 65.6]。^{#1}：評価対象は，b2a2又はb3a2の転写産物を有するPh＋慢性骨髄性白血病患者。^{#2}：ABLのコピー数が3,000以上検出され，かつ末梢血中のBCR-ABL転写量比が標準化されたベースライン値の0.1%以下に低下

①b 安全性評価対象例60例中，59例（98.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ，その主な副作用は下痢52例（86.7%），ALT上昇33例（55.0%），AST上昇28例（46.7%）等

③国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

①a 他のチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性又は不耐容の慢性期/移行期/急性転化期慢性骨髄性白血病患者*に，500mgを1日1回経口投与。主要評価項目であるイマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象とした本剤の投与開始から24週までの累積細胞遺伝学的大寛解（MCyR）及び各副

次評価項目の成績は次表のとおり

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

IM＝イマチニブ，DA＝ダサチニブ，NI＝ニロチニブ。MCyR（細胞遺伝学的大寛解）：CCyR（細胞遺伝学的完全寛解）とPCyR（細胞遺伝学的部分寛解）両方を含む。CCyR（Ph＋分裂中期細胞<1%），PCyR（Ph＋分裂中期細胞1%～35%）

①b 安全性評価対象例63例中，63例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ，その主な副作用は下痢59例（93.7%），発疹30例（47.6%），ALT上昇24例（38.1%）等

④海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

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

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

	IM及び（NI又はDA）〔抵抗性又は不耐容〕	48週までの累積OHR	43.3%（13/30）
急性転化期	IM〔抵抗性又は不耐容〕	48週までの累積OHR	36.4%（12/33）
	IM及び（NI又はDA）〔抵抗性又は不耐容〕	48週までの累積OHR	18.5%（5/27）

IM＝イマチニブ，DA＝ダサチニブ，NI＝ニロチニブ。MCyR（細胞遺伝学的大寛解）：CCyR（細胞遺伝学的完全寛解）とPCyR（細胞遺伝学的部分寛解）両方を含む。CCyR（Ph＋分裂中期細胞＜1％），PCyR（Ph＋分裂中期細胞1％～35％）。OHR（全般的血液学的寛解）：CHR（血液学的完全寛解），NEL（白血病の証拠なし），慢性期への回帰及び血液学的軽度寛解を含む
 ⑥安全性評価対象例570例中，560例（98.2％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ，その主な副作用は下痢453例（79.5％），悪心237例（41.6％），嘔吐196例（34.4％）等

【薬効薬理】 ①作用機序：ボスチニブは，Abl及びSrcチロシンキナーゼ活性を阻害することにより，*BCR-ABL*融合遺伝子陽性の腫瘍の増殖を抑制すると考えられる ②抗腫瘍効果：ボスチニブは，*in vitro*で，*BCR-ABL*融合遺伝子陽性のヒト慢性骨髄性白血病由来細胞株（KU812，K562，Meg-01，Lama 84及びKCL22）の増殖を阻害。また，K562細胞株を皮下移植したヌードマウスで，投与により腫瘍増殖抑制作用及び生存期間の延長が認められた

【性状】 ボスチニブ水和物は白色～黄褐色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく，エタノール（99.5）にやや溶けにくく，アセトニトリル，メタノールに溶けにくく，水にほとんど溶けない

【備考】 再審査期間中（慢性骨髄性白血病について2020年6月29日から10年）