

2011年6月改訂

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい —

新医薬品の「使用上の注意」の解説

劇薬、処方せん医薬品

注意-医師等の処方せんにより使用すること

抗悪性腫瘍剤 チロシンキナーゼインヒビター

スプリセル[®]錠20mg
スプリセル[®]錠50mg

SPRYCEL[®] TABLETS

(ダサチニブ錠)

【警告】

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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



Bristol-Myers Squibb

製造販売元

ブリストル・マイヤーズ株式会社



Otsuka

プロモーション提携

大塚製薬株式会社

はじめに

スプリセル[®]錠 (ダサチニブ水和物; 以下ダサチニブ) は、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社によって開発されたチロシンキナーゼ阻害薬です。本剤は5種類の重要な発癌性チロシンキナーゼ/キナーゼファミリー (BCR-ABL、SRCファミリーキナーゼ、c-KIT、EPH (エフリン) A2受容体及びPDGF (血小板由来増殖因子) β 受容体) に対するATPの結合を競合的に阻害する作用を有しています。

ダサチニブはアミノチアゾール基を有する経口チロシンキナーゼ阻害薬であり、BCR-ABL阻害作用を有していますが、イマチニブメシル酸塩 (以下、イマチニブ) とは異なる分子構造を有します。ダサチニブは、イマチニブを含む既存の治療に抵抗性又は不耐容となった慢性骨髄性白血病 (CML) 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) を対象とし、臨床開発が始められ、その後、初発の慢性期CMLを対象とした臨床開発が行われ、現在、世界60 ヶ国以上において承認を取得しています。

海外におけるイマチニブ抵抗性又は不耐容のCML及び既存の治療に抵抗性又は不耐容のPh⁺ALL治療に係る開発

海外では、1998年から非臨床試験が、また、2003年11月から臨床第 I 相試験が開始されました。2005年12月に米国において承認申請を行い、FDAより迅速承認を受け、2006年6月にイマチニブを含む既存の治療に抵抗性又は不耐容のCML及び既存の治療に抵抗性又は不耐容のPh⁺ALLを効能・効果として、1回70mg1日2回投与 (BID) により承認を取得しました。

EUでは希少疾病用医薬品として指定され、米国と同様の効能・効果及び用法・用量で2006年11月に承認されました。その後、1日1回投与 (QD) とBIDを比較した臨床第 III 相試験成績に基づき、米国及びEUとも用法・用量の承認整理がなされ、慢性期CMLにおいては100mgQD、移行期・急性期CML及びPh⁺ALLにおいても140mgQDに変更されました。

本邦におけるイマチニブ抵抗性又は不耐容のCML及び既存の治療に抵抗性又は不耐容のPh⁺ALL治療に係る開発

本邦では、2005年7月より本剤の安全性、有効性及び薬物動態を評価する国内臨床第 I / II 相試験を開始しました。第 I 相期ではイマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期CMLを対象に90mgBIDまでの日本人での忍容性が確認され、第 II 相期ではイマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期CML、移行期・急性期CML及びPh⁺ALLを対象に有効性及び安全性が検討されました。本試験は2007年3月に終了し、以後、長期投与時の安全性を検討する継続投与試験に移行しました。

一方、慢性期CMLに対するダサチニブの至適用法・用量を探索した海外臨床第 III 相試験において、1日用量が140mgよりも100mgで、またBID投与方法よりもQD投与方法で、有効性を損なうことなくより高い安全性が認められたことから、本邦においても2007年5月より慢性期CMLを対象とした本剤1日100mgをQD又はBID投与する臨床第 II 相試験を開始しました。

海外と同様、本邦においても本剤は2007年3月に希少疾病用医薬品に指定され、2007年8月に国内及び海外臨床試験の成績に基づいて承認申請が行われ、2009年1月にイマチニブ抵抗性のCML（慢性期、移行期及び急性期）及び再発又は難治性のPh⁺ALLを効能・効果として承認されました。

国内外における初発の慢性期CML治療に係る開発(国際共同臨床試験)

初発の慢性期CMLを対象に、ダサチニブ100mgQDとイマチニブ400mgQDとを比較する、本邦を含む国際共同臨床第Ⅲ相試験により、海外及び本邦において同時開発が進められました。

国際共同臨床第Ⅲ相試験は2007年9月より開始され、12ヵ月間投与成績の結果から、米国及びEUでは2010年4月に初発の慢性期CMLの適応症を追加する一部変更承認申請が行われました。なおFDAでは優先審査により審査されて2010年10月に、EUでは2010年12月に承認されました。本邦においては2010年7月に初発のCMLの効能・効果について承認申請を行い、2011年6月に「慢性骨髄性白血病」を新効能・効果として承認を取得し、初発のCMLへの適応拡大が認められました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

なお、本剤のご使用に際しては、製品情報概要、インタビューフォームもご参照ください。

目次

【効果又は効果】	5
<効能・効果に関連する使用上の注意>	5
【用法及び用量】	7
<用法・用量に関連する使用上の注意>	7
【警告】	11
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】	11
【使用上の注意】	13
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	13
2. 重要な基本的注意	19
3. 相互作用	21
併用注意（併用に注意すること）	23
4. 副作用	27
副作用の概要	27
(1) 重大な副作用	43
(2) その他の副作用	57
5. 高齢者への投与	59
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	59
7. 小児等への投与	59
8. 過量投与	59
9. 適用上の注意	61
10. その他の注意	61
Drug Information	63

【効能又は効果】

1. 慢性骨髄性白血病

2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

解説

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (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ました。
- (2) 本剤の効能又は効果は【臨床成績】の項に記載している初発の慢性期CML、イマチニブ抵抗性のCML及びPh⁺ALL患者を対象とした臨床試験成績を基に設定されていることから、適応患者を選択する際の注意として明記しました。
- (3) イマチニブ抵抗性のCMLにおいては、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない症例を対象とした臨床試験において、本剤の投与による有効性及び安全性が認められていることから設定しました。

■本剤の臨床試験で用いた、既存治療に対する抵抗性又は忍容性のない患者(不耐容)の定義について

本剤は以下の基準のいずれかに該当する既存治療(イマチニブ投与)では効果が不十分(抵抗性)又は副作用によりこれらの投与ができない(不耐容)症例を対象として臨床試験を行いました。

1) 慢性期CMLにおけるイマチニブ抵抗性の定義

- ・ 診断後3ヵ月で血液学的完全寛解(CHR)が得られない
- ・ 診断後6ヵ月で細胞遺伝学的部分寛解(PCyR)が得られない(Ph⁺>35%)
- ・ 診断後12ヵ月で細胞遺伝学的完全寛解(CCyR)が得られない
- ・ 診断後18ヵ月でMajor Molecular Response(MMR)が得られない
- ・ CHRの消失、CCyRの消失、MMRの消失、BCR-ABL変異の発現、又はPh⁺細胞の付加的染色体異常の発現

2) 移行期/急性期CMLにおけるイマチニブ抵抗性の定義

- ・ 600mg/日以上イマチニブを投与しても血液学的寛解が得られない、又は再発した場合

3) Ph⁺ALLにおける既存治療に対する抵抗性の定義

- ・ 既存の治療により血液学的寛解が得られない、又は再発した場合

4) イマチニブに忍容性のない患者(不耐容)の定義

- ・ イマチニブに関連したGrade 3以上の非血液毒性
- ・ イマチニブに関連した7日間以上持続するGrade 4の血液毒性

- (4) イマチニブ投与により血液毒性等で忍容性のない症例に本剤を使用した場合、同様の副作用が発現するおそれがあることから設定しました。

【用法及び用量】

1. 慢性骨髄性白血病

(1) 慢性期

通常、成人にはダサチニブとして1日1回100mgを経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回140mgまで増量できる。

(2) 移行期又は急性期

通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。

2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。

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

1) 血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	好中球数/血小板数	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病(CML) (初回用量1日1回100mg)	好中球数 $<1,000/\text{mm}^3$ 又は 血小板数 $<50,000/\text{mm}^3$	①好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上及び血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで休薬する。 ②1日1回100mgで治療を再開する。 ③血小板数が $25,000/\text{mm}^3$ を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて $1,000/\text{mm}^3$ を下回った場合は、①へ戻り、2回目の発現時は1日1回80mgで治療を再開する。3回目の発現時は、初発の慢性期CML患者では1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML患者では投与を中止する。
移行期CML、急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph ⁺ ALL) (初回用量1回70mgを1日2回)	注1)好中球数 $<500/\text{mm}^3$ 又は 血小板数 $<10,000/\text{mm}^3$	①血球減少が白血病に関連しているかを確認(骨髓穿刺又は生検)する。 ②白血病に関連しない場合は、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上及び血小板数 $20,000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで休薬する。 ③1回70mgを1日2回で治療を再開する。 ④再度発現した場合には、①へ戻り、2回目の発現時は1回50mgを1日2回、3回目の発現時は1回40mgを1日2回で治療を再開する。 ⑤白血病に関連する場合は、1回90mgを1日2回までの増量を考慮する。

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

解説**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

(1) 本剤の【用法及び用量】は【臨床成績】の項に記載している初発の慢性期CML、イマチニブ抵抗性のCML及びPh⁺ALL患者を対象とした臨床試験成績を基に設定されていることから、用法・用量の選択をする際の注意として明記しました。

(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されていないため設定しました。

(3) 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合の基準

1) 血液系の副作用

臨床試験において、骨髄抑制は減量又は休薬により管理可能であったことから、臨床試験において、設定した休薬、減量の基準及び米国添付文書の記載等を参考として、血液系の副作用に関して、定期的に行う血液検査値(好中球数及び血小板数)を参考に本剤の投与量を調節する基準を設定しました。なお、米国添付文書では、慢性期CMLに対する好中球数に基づく休薬、減量の規定を「 $<500/\text{mm}^3$ 」としていますが、国内では臨床試験における規定と同じく好中球数「 $<1,000/\text{mm}^3$ 」と規定しました。

また、国内臨床試験において、血液毒性は、減量あるいは休薬の主な原因でしたが、減量あるいは休薬により回復しました。多くの減量・休薬例では、高度の血液毒性の再発はなく投与が継続できたことから、定期的に行う血液検査値(好中球数及び血小板数)を参考に本剤の投与量を調節する基準を設定いたしました。

初発の慢性期CML患者では、1日1回50mgまで本剤の投与量を調節する基準を設定しました。

2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準		
疾患及び病期	副作用の重症度	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) (初回用量1日1回100mg)	グレード3又は4	①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ②1日1回80mgで治療を再開する。 ③再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、初発の慢性期CML患者では①へ戻り、1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML患者では原則として投与を中止する。
移行期CML、急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph ⁺ ALL) (初回用量1回70mgを1日2回)	グレード3又は4	①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ②1回50mgを1日2回で治療を再開する。 ③再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、原則として投与を中止する。
グレードはNCI-CTCに準じる。		
<p>(4) 患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、【用法及び用量】に従って、慢性期慢性骨髄性白血病では1回140mgまで、移行期慢性骨髄性白血病、急性期慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病では1回90mgまで増量することができる。</p> <p>1) 病状が進行した場合</p> <p>2) 少なくとも1ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合</p>		

解説

(3) 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合の基準

2) 非血液系の副作用

臨床試験で設定した休薬、減量の基準を参考に、患者の状態により適宜減量して用量調節を行うことができるように設定しました。

臨床試験で使用された基準を参考に、非血液系の副作用(Grade 3又は4)はGrade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、慢性期CML患者では1日1回80mg、移行期及び急性期CML又はPh⁺ALL患者では1回50mgを1日2回で治療を再開してください。再び同じ副作用(Grade 3又は4)が発現した場合には、初発の慢性期CML患者では1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML、移行期及び急性期CML又はPh⁺ALL患者では原則として投与を中止するなど、患者の状態により適宜減量して用量調節を行ってください。

(4) 病状が進行した場合及び本剤の投与量が十分でないと考えられる場合には、患者の安全性と忍容性を考慮した上で、慢性期CMLでは1回140mgまで、移行期及び急性期CML又はPh⁺ALLでは1回90mgまで増量可能と設定しました。

【警告】

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

解説**【警告】**

抗悪性腫瘍剤に共通の警告として、本剤を使用する医療施設及び医師の要件等について示しました。

また、副作用に適切な処置を講ずるためにも、副作用発現による緊急時に十分な対応が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と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例を慎重に選択してください。

なお、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性について十分に説明し理解を得た上で同意を得る必要があります。

異常が認められた際には、速やかな連絡方法として、施設外から担当医師への連絡先、連絡方法、来院等についてご指導いただきますようお願いいたします。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

(1) 一般的な注意事項として設定しました。

本剤には以下の成分が含まれています。

主成分：ダサチニブ水和物

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

(2) 動物実験において、ヒトでの臨床用量で得られる血漿中濃度以下で、ラットで胚致死作用及び胎児毒性、ウサギで胎児毒性が報告されており、本剤を妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがあるため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は禁忌としました。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) イマチニブに忍容性のない慢性骨髄性白血病患者[同様の副作用が起こるおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]

解説

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、血液毒性等、イマチニブの投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがあるので、慎重な観察及び注意が必要なことから設定しました。

イマチニブと本剤の交叉不耐容－血液毒性－(初回承認時)

海外で実施した慢性期CMLを対象とした臨床試験において血液毒性によるイマチニブ不耐容症例は計46例でした。これらのうち40例で本剤投与後にGrade 3以上の同様の血液学的な有害事象(交叉不耐容*)が認められました。

また、国内臨床試験において、血液毒性によるイマチニブ不耐容症例は6例でした。これらのうち4例で本剤投与後にGrade 3以上の同様の血液学的な有害事象(交叉不耐容*)が認められました。

慢性期CMLにおけるイマチニブと本剤の交叉不耐容*－血液毒性－ **発現例数**

有害事象名	海外臨床第Ⅲ相無作為化試験			海外臨床第Ⅱ相試験		
	イマチニブ 不耐容	本剤投与時 の有害事象 (≥Grade 3)	イマチニブ 不耐容理由で の投与中止	イマチニブ 不耐容	本剤投与時 の有害事象 (≥Grade 3)	イマチニブ 不耐容理由で の投与中止
貧血	1	0	0	0	0	0
好中球減少	7	7	1	6	6	1
好中球減少及び血小板減少	7	6	2	0	0	0
白血球減少及び血小板減少	1	1	0	0	0	0
血小板減少	18	16	3	3	2	0
詳細不明	0	0	0	3	2	0
計	34	30	6	12	10	1

*交叉不耐容：イマチニブ不耐容の原因となった有害事象と同様のGrade 3以上の有害事象が、本剤投与により発現した場合を交叉不耐容とする。

解説

イマチニブと本剤の交叉不耐容－非血液毒性－（初回承認時）

海外臨床試験において、非血液毒性によるイマチニブ不耐容の慢性期CMLは210例でした（不耐容理由不明の症例を除く）。主なイマチニブ不耐容理由は、発疹、肝毒性及び筋痛でした。これら210例中、イマチニブ不耐容と同じGrade 3以上の有害事象が本剤投与中に発現したもの（交叉不耐容*）は9例（4%）でした。イマチニブ不耐容と同じ有害事象により本剤投与中止に至った症例は2例でした。

国内臨床試験において非血液毒性によるイマチニブ不耐容の慢性期、移行期、急性期CML及びPh⁺ALLは23例であり、主なイマチニブ不耐容理由は発疹、悪心・嘔吐、筋肉痛、感覚器障害、肝毒性でした。これら23例中、イマチニブ不耐容と同じGrade 3以上の有害事象が本剤投与中に発現したもの（交叉不耐容*）は肝毒性の1例のみでした。

慢性期CMLにおけるイマチニブと本剤の交叉不耐容*－非血液毒性－

発現例数（発現率%）

イマチニブ 不耐容理由－ 非血液毒性	海外臨床第Ⅲ相無作為化試験			海外臨床第Ⅱ相試験		
	イマチニブ 不耐容例	本剤による Grade 3以上 の有害事象 発現例	有害事象に よる本剤投与 中止例	イマチニブ 不耐容例	本剤による Grade 3以上 の有害事象 発現例	有害事象に よる本剤投与 中止例
発疹	58(34)	2(1)	1(1)	29(40)	1(1)	0
肝毒性	31(18)	0	0	17(23)	0	0
関節痛／筋痛	12(7)	1(1)	1(1)	9(12)	0	0
体液貯留	7(4)	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	3(4)	0	0
肺毒性	0	0	0	3(4)	0	0
肺臓炎	3(2)	0	0	0	0	0
骨痛	2(1)	0	0	3(4)	0	0
胃腸毒性	13(8)	1(1)	0	2(3)	1(1)	0
ニューロパシー	2(1)	0	0	1(1)	0	0
疲労／片頭痛	2(1)	1(1)	0	1(1)	0	0
胞隔炎	1(1)	0	0	0	0	0
細気管支炎	1(1)	0	0	0	0	0
好酸球性肺炎	1(1)	0	0	0	0	0
肺浸潤	1(1)	0	0	0	0	0
乾性角結膜炎	0	0	0	1(1)	0	0
心臓障害	0	0	0	1(1)	1(1)	0
関節痛	0	0	0	1(1)	0	0
アレルギー反応	0	0	0	1(1)	0	0
腎炎	0	0	0	1(1)	0	0
うつ病	1(1)	0	0	0	0	0
頭痛	1(1)	1(1)	0	0	0	0
体重増加	1(1)	0	0	0	0	0

臨床試験で用いたイマチニブに忍容性のない患者（不耐容）の定義

- ・ イマチニブに関連したGrade 3以上の非血液毒性。
- ・ イマチニブに関連した7日間以上持続するGrade 4の血液毒性。

* 交叉不耐容：イマチニブ不耐容の原因となった有害事象と同様のGrade 3以上の有害事象が、本剤投与により発現した場合を交叉不耐容とする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (2) 間質性肺疾患の既往歴のある患者[間質性肺疾患を増悪させるおそれがある。]
- (3) 肝障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]
- (4) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者[QT間隔延長が起こるおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (5) 血小板機能を抑制する薬剤あるいは抗凝固剤を投与中の患者[出血傾向を増強するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (7) 心疾患の既往歴又は危険因子を有する患者[心臓の副作用(急性心不全、うっ血性心不全、心筋症、拡張機能障害、駆出率低下、左室機能不全及び致死的な心筋梗塞等)が発現するおそれがある。]

解説**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (2) 間質性肺疾患の既往歴のある患者に対して本剤を投与する場合には、間質性肺疾患を増悪させるおそれがあるので、注意が必要なことから設定しました。
- (3) 肝機能障害患者における本剤の薬物動態は検討されていませんが、本剤は主に肝で代謝されることから、肝機能障害患者では本剤の曝露量が増加するおそれがあるため、注意が必要なことから設定しました。
- (4) *In vitro* 試験成績より本剤は心室再分極時間(QT間隔)を延長させる可能性が示唆されています。臨床試験においてQT延長が認められており、QT間隔延長のおそれ又はその既往歴を有する患者への本剤の投与は注意が必要なことから設定しました。
- (5) 本剤による出血及び関連有害事象は、高度の血小板減少と関連していました。血小板機能を抑制する薬剤、抗凝固剤を投与中の患者での使用経験がないことから、このような薬剤を投与中の患者には注意が必要なことから設定しました。
- (6) 「高齢者への投与」の項の解説をご参照ください(p.60)。
- (7) 初発の慢性期CMLを対象とした国際共同臨床第Ⅲ相試験において、心疾患の既往又は合併等を有する患者における心臓障害の発現率が、そうでない患者に比べ高く、心疾患の危険因子又は既往歴のある患者に本剤を投与する場合には注意が必要なことから設定しました。

2. 重要な基本的注意

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

解説**2. 重要な基本的注意**

「1. 慎重投与の(1)」の解説をご参照ください(p.14)。

(2)～(5)本剤投与に関連して注意を要する重要な副作用である「骨髄抑制、出血、体液貯留、QT間隔延長」について、項目別に注意喚起しました。

「4. 副作用(1)重大な副作用」の項をご参照ください(p.43～56)。

3. 相互作用

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

解説**3. 相互作用**

*In vitro*試験において本剤はCYP酵素活性を誘導しませんが、CYP3A4を時間依存的に阻害し、主としてCYP3A4で代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性があります。CYPが阻害又は誘導され、本剤あるいは相手薬剤の血中濃度に影響を及ぼすことが報告されていますが、本剤とこれら薬剤との相互作用により、致命的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現したとの報告はないことから併用注意に設定しました。

なお、本剤は、*in vitro*において、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6及びCYP2E1を阻害しませんでした。

3. 相互作用

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

解説**3. 相互作用****併用注意(併用に注意すること)****本剤の血中濃度を上昇させるおそれのある薬剤**

CYP3A4阻害剤：CYP3A4活性を阻害する薬剤は、代謝能を低下させ、本剤の血中濃度を上昇させる可能性があります。成人固形癌患者を対象とした海外臨床試験において、CYP3A4阻害薬であるケトコナゾールとの併用時の本剤の薬物動態への影響を検討しました。その結果、ケトコナゾール400mg(200mgの12時間ごと投与)と本剤20mgの併用投与時に本剤のC_{max}及びAUCは、本剤単独投与時のそれぞれ約4倍及び5倍に増加しました。イトラコナゾール、ケトコナゾール*、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、リトナビル、アタザナビル硫酸塩、グレープフルーツジュース等のCYP3A4活性を著しく阻害する薬剤との併用は推奨されません。

CYP3A4阻害作用の強い薬剤との併用が避けられない場合は、有害事象の発現に十分注意して、本剤を減量して投与することを考慮してください。

*ケトコナゾール：薬物動態試験は経口剤で行っています(国内では外用剤のみ発売)。

本剤の血中濃度を低下させるおそれのある薬剤

CYP3A4誘導剤：CYP3A4活性を誘導する薬剤は、代謝能を促進し、本剤の血中濃度を低下させるおそれがあります。本剤はCYP3A4の基質であるため、CYP3A4誘導物質であるリファンピシンの本剤の薬物動態への影響を検討しました。その結果、本剤単独投与時に比べ、リファンピシンとの併用投与時に、本剤のC_{max}及びAUCの平均値はそれぞれ81%及び82%低下し、本剤の曝露量が著明に低下しました。したがって、本剤投与時には、CYP3A4誘導作用の強い薬剤との併用は推奨されません。

CYP3A4誘導剤を処方する場合、誘導作用のない又は低い代替薬を考慮してください。

制酸剤：非臨床試験において、本剤の溶解性はpH依存的であることが示されました。本剤は塩基性の物質で、高pHでは溶解性が低いため、胃内のpHを変化させると本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性があります。制酸剤併用による本剤の薬物体内動態への影響を検討しました。水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムとの併用により、本剤のAUCが55%低下し、C_{max}が58%低下しましたので、本剤と制酸剤の同時投与は避けてください。また、水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム製剤投与後2時間に本剤を投与した時の曝露量は本剤単独投与時と同程度であったことより、2時間前又は2時間後に投与してください。

3. 相互作用

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
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	H ₂ 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。ファモチジン投与10時間後に本剤を投与したときの本剤のC _{max} 及びAUCはそれぞれ63%及び61%低下し、オメプラゾールを4日間投与し、最終投与22時間後に本剤を投与したときの本剤のC _{max} 及びAUCはそれぞれ42%及び43%低下した。本剤投与中は、これらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4の基質となる薬剤 シンバスタチン シクロスポリン ピモジド キニジン硫酸塩水和物 タクロリムス水和物 エルゴタミン酒石酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩等	CYP3A4の基質となる薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とシンバスタチンの併用により、シンバスタチンのC _{max} 及びAUCはそれぞれ37%及び20%上昇した。本剤を治療係数が低いCYP3A4の基質となる薬剤と併用する場合には注意すること。	本剤のCYP3A4阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン塩酸塩 ピモジド等	QT間隔延長作用を増強する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。
抗不整脈薬 キニジン硫酸塩水和物 プロカインアミド塩酸塩 ジソピラミド ソタロール塩酸塩等		

解説**3. 相互作用****併用注意 (併用に注意すること)****本剤の血中濃度を低下させるおそれのある薬剤**

H₂受容体拮抗剤・プロトンポンプ阻害剤：H₂受容体拮抗剤(ファモチジン等)やプロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール等)により、長時間胃酸の分泌を抑制すると、本剤の曝露量を低下させる可能性があります。ファモチジン投与の10時間後に本剤を投与すると本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ63%及び61%低下しました。また、オメプラゾールを4日間投与し、最終投与22時間後に本剤を投与すると本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ42%及び43%低下したので、胃酸の分泌を抑制するファモチジンやオメプラゾール等との併用は推奨されません。本剤投与中は制酸剤(水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム)の使用を考慮してください。

本剤との併用により薬物体内動態に影響を受けるおそれのある薬剤

CYP3A4の基質となる薬剤：本剤はCYP3A4を阻害するため、CYP3A4の基質であるシンバスタチンの薬物動態への本剤併用の影響を検討しました。その結果、本剤との併用によりシンバスタチンの曝露量が上昇し、C_{max}及びAUCがそれぞれ37%及び20%上昇しました。本剤を治療係数が低いCYP3A4の基質となる薬剤と併用する際には、注意が必要です。

本剤との併用によりQT間隔延長作用を増強するおそれのある薬剤

QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤：*In vitro*試験において、本剤は心室再分極時間(QT間隔)を延長させる可能性が示唆されていることから、本剤とQT間隔延長のリスクを有する薬剤と併用する場合には、心伝導系事象の発現に十分な注意が必要です。

4. 副作用

副作用の概要

初発の慢性期慢性骨髄性白血病

国際共同臨床第Ⅲ相試験において本剤(初回用量100mg1日1回)の投与を受けた初発の慢性期慢性骨髄性白血病患者258例(日本人安全性評価対象26例を含む)の成績を以下に示す。10%以上の患者にみられた副作用は、下痢45例(17.4%)、頭痛30例(11.6%)、胸水26例(10.1%)であった。また、10%以上の患者にみられたグレード3又は4の臨床検査値異常は、好中球減少症53/256例(20.7%)、血小板減少症49/256例(19.1%)、貧血26/256例(10.2%)であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計)

イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

国内の臨床試験において本剤(初回用量50mg*、70mg又は90mg*1日2回、100mg1日1回)の投与を受けた白血病の患者77例の成績を以下に示す(*:承認外用法用量)。20%以上の患者にみられた副作用は、血小板数減少58例(75.3%)、好中球数減少57例(74.0%)、白血球数減少50例(64.9%)、リンパ球数減少45例(58.4%)、ALT(GPT)増加40例(51.9%)、LDH増加39例(50.6%)、AST(GOT)増加37例(48.1%)、下痢36例(46.8%)、貧血34例(44.2%)、胸水32例(41.6%)、発疹31例(40.3%)、頭痛、発熱各30例(39.0%)、血中リン減少29例(37.7%)、CK(CPK)増加、ヘモグロビン減少、赤血球数減少各28例(36.4%)、ヘマトクリット減少26例(33.8%)、倦怠感、咳嗽各25例(32.5%)、尿中蛋白陽性24例(31.2%)、血中アルブミン減少23例(29.9%)、鼻咽頭炎、 γ -GTP増加各22例(28.6%)、浮腫、便秘、悪心、ALP増加各20例(26.0%)、体重増加18例(23.4%)、筋痛17例(22.1%)、CD4リンパ球減少、血中尿酸増加、総蛋白減少、尿中血陽性各16例(20.8%)であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計)

解説**4. 副作用****副作用の概要**

国際共同臨床第Ⅲ相試験において本剤の投与を受けた初発の慢性期CML患者258例(日本人安全性評価対象26例を含む)の10%以上に認められた副作用及びGrade 3又は4の臨床検査値異常とその発現頻度をそれぞれ記載しました。

また、国内臨床試験において本剤の投与を受けたイマチニブ抵抗性のCML及びPh⁺ALL患者77例の20%以上に認められた副作用とその発現頻度をそれぞれ記載しました。

国際共同臨床第Ⅲ相試験及び国内臨床試験における副作用の集計結果は、次のページ以降をご参照ください。

初発の慢性期CMLに対する国際共同臨床第Ⅲ相試験における副作用

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver12.1による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 (n=258:日本人26例含む)		日本人 (n=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
発現例数	206 (79.8)	79 (30.6)	24 (92.3)	6 (23.1)
血液及びリンパ系障害*	89 (34.5)	58 (22.5)	9 (34.6)	3 (11.5)
血小板減少症	49 (19.0)	34 (13.2)	0	0
好中球減少症	47 (18.2)	32 (12.4)	4 (15.4)	3 (11.5)
貧血	21 (8.1)	2 (0.8)	3 (11.5)	0
白血球減少症	17 (6.6)	5 (1.9)	0	0
汎血球減少症	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (7.7)	0
顆粒球減少症	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
リンパ球増加症	2 (0.8)	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.4)	0	0	0
血小板増加症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (3.8)	1 (3.8)
血液毒性	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
骨髓機能不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心臓障害	14 (5.4)	4 (1.6)	4 (15.4)	0
動悸	3 (1.2)	0	2 (7.7)	0
心嚢液貯留	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.4)	1 (0.4)*	0	0
不整脈	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心停止	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
うっ血性心不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心筋症	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
洞性不整脈	1 (0.4)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
左室機能不全	1 (0.4)	0	0	0
左室肥大	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
拡張機能障害	1 (0.4)	0	0	0
左房拡張	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
耳及び迷路障害	6 (2.3)	0	0	0
耳鳴	2 (0.8)	0	0	0
耳出血	1 (0.4)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.4)	0	0	0
聴力低下	1 (0.4)	0	0	0
耳閉	1 (0.4)	0	0	0
眼障害	12 (4.7)	1 (0.4)	1 (3.8)	0
眼乾燥	2 (0.8)	0	0	0
眼瞼浮腫	2 (0.8)	0	0	0
結膜炎	1 (0.4)	0	0	0
眼の障害	1 (0.4)	0	0	0
飛蚊症	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
眼窩浮腫	1 (0.4)	0	0	0
霧視	1 (0.4)	0	0	0
強膜出血	1 (0.4)	0	0	0
眼そう痒症	1 (0.4)	0	0	0
眼血管障害	1 (0.4)	0	0	0
視神経症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	87 (33.7)	4 (1.6)	11 (42.3)	0
下痢	45 (17.4)	1 (0.4)	3 (11.5)	0
悪心	20 (7.8)	0	4 (15.4)	0
嘔吐	12 (4.7)	0	1 (3.8)	0
腹痛	11 (4.3)	0	1 (3.8)	0
上腹部痛	10 (3.9)	0	1 (3.8)	0
便秘	8 (3.1)	0	2 (7.7)	0
消化不良	8 (3.1)	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

※:臨床検査値異常はp.33の臨床検査値異常の項をご参照下さい。 *本剤との因果関係が否定できない死亡例

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver12.1による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 (n=258:日本人26例含む)		日本人 (n=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
口内炎	4 (1.6)	0	3(11.5)	0
腹部膨満	3 (1.2)	0	0	0
アフタ性口内炎	3 (1.2)	0	0	0
大腸炎	3 (1.2)	0	0	0
嚥下障害	3 (1.2)	0	0	0
鼓腸	3 (1.2)	0	0	0
腹部不快感	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0
胃炎	2 (0.8)	0	0	0
歯肉出血	2 (0.8)	0	0	0
痔核	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
嚥下痛	2 (0.8)	0	0	0
肛門周囲痛	2 (0.8)	0	0	0
胃腸出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
歯肉炎	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
胃酸過多	1 (0.4)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	0	0	0
食道痛	1 (0.4)	0	0	0
食道炎	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
直腸炎	1 (0.4)	0	0	0
歯根嚢胞	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
直腸出血	1 (0.4)	0	0	0
流涎過多	1 (0.4)	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.4)	0	0	0
歯痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心窩部不快感	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
胃障害	1 (0.4)	0	0	0
蛋白漏出性胃腸症	1 (0.4)	0	0	0
便秘不規則	1 (0.4)	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	72(27.9)	3 (1.2)	10(38.5)	0
疲労	21 (8.1)	1 (0.4)	4(15.4)	0
発熱	15 (5.8)	1 (0.4)	2 (7.7)	0
無力症	13 (5.0)	0	0	0
顔面浮腫	11 (4.3)	0	5(19.2)	0
末梢性浮腫	11 (4.3)	0	3(11.5)	0
胸痛	6 (2.3)	0	1 (3.8)	0
浮腫	3 (1.2)	0	0	0
悪寒	2 (0.8)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0
疼痛	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
硬結	2 (0.8)	0	0	0
胸部不快感	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
全身性浮腫	1 (0.4)	0	0	0
治癒不良	1 (0.4)	0	0	0
易刺激性	1 (0.4)	0	0	0
倦怠感	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
限局性浮腫	1 (0.4)	0	0	0
温度変化不耐症	1 (0.4)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
高ビリルビン血症	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
免疫系障害	1 (0.4)	0	0	0
過敏症	1 (0.4)	0	0	0
感染症及び寄生虫症	21 (8.1)	2 (0.8)	5(19.2)	0
上気道感染	4 (1.6)	0	0	0
気管支炎	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0

CTCAE v3.0による評価

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver12.1による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 (n=258:日本人26例含む)		日本人 (n=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
毛包炎	2 (0.8)	0	0	0
胃腸炎	2 (0.8)	0	0	0
消化管感染	2 (0.8)	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (3.8)	0
癰	1 (0.4)	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.4)	0	0	0
子宮頸管炎	1 (0.4)	0	0	0
膀胱炎	1 (0.4)	0	0	0
丹毒	1 (0.4)	0	0	0
マラリア	1 (0.4)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
咽頭炎	1 (0.4)	0	0	0
肺炎	1 (0.4)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
足部白癬	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
尿路感染	1 (0.4)	0	0	0
好中球減少性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
陰囊膿瘍	1 (0.4)	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.4)	0	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	1 (0.4)	0	0	0
挫傷	1 (0.4)	0	0	0
臨床検査*	49 (19.0)	16 (6.2)	6 (23.1)	3 (11.5)
ヘモグロビン減少	25 (9.7)	8 (3.1)	0	0
好中球数減少	7 (2.7)	3 (1.2)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.3)	0	0	0
体重増加	6 (2.3)	1 (0.4)	1 (3.8)	0
血小板数減少	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0
ヘモグロビン	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
白血球数減少	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (7.7)	1 (3.8)
血小板数	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (3.8)	1 (3.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ	1 (0.4)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.4)	0	0	0
心電図QT延長	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (3.8)	1 (3.8)
体重減少	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
白血球数	1 (0.4)	0	0	0
血中リン減少	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
血中リン増加	1 (0.4)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0	0	0
代謝及び栄養障害	20 (7.8)	1 (0.4)	3 (11.5)	0
食欲減退	11 (4.3)	0	2 (7.7)	0
低マグネシウム血症	3 (1.2)	0	0	0
低リン酸血症	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0
体液貯留	1 (0.4)	0	0	0
痛風	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
高マグネシウム血症	1 (0.4)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.4)	0	0	0
ケトアシドーシス	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	58 (22.5)	0	6 (23.1)	0
筋肉痛	15 (5.8)	0	2 (7.7)	0
筋骨格痛	11 (4.3)	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

※:臨床検査値異常はp.33の臨床検査値異常の項をご参照下さい。

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver12.1による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 (n=258:日本人26例含む)		日本人 (n=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
関節痛	10 (3.9)	0	0	0
筋痙縮	10 (3.9)	0	1 (3.8)	0
四肢痛	9 (3.5)	0	1 (3.8)	0
背部痛	6 (2.3)	0	0	0
骨痛	4 (1.6)	0	2 (7.7)	0
関節腫脹	2 (0.8)	0	0	0
滑液包炎	1 (0.4)	0	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0
骨髄線維症	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
新生物	1 (0.4)	0	0	0
神経系障害	46(17.8)	4 (1.6)	4(15.4)	0
頭痛	30(11.6)	0	2 (7.7)	0
浮動性めまい	11 (4.3)	1 (0.4)	1 (3.8)	0
傾眠	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
味覚異常	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0
嗜眠	2 (0.8)	0	0	0
錯感覚	2 (0.8)	0	0	0
味覚消失	1 (0.4)	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.4)	0	0	0
閉じ込め症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
視神経炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)	0	0	0
振戦	1 (0.4)	0	0	0
精神障害	5 (1.9)	0	1 (3.8)	0
不眠症	5 (1.9)	0	1 (3.8)	0
腎及び尿路障害	4 (1.6)	0	1 (3.8)	0
排尿困難	1 (0.4)	0	0	0
血尿	1 (0.4)	0	0	0
頻尿	1 (0.4)	0	0	0
蛋白尿	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
生殖系及び乳房障害	1 (0.4)	0	0	0
子宮肥大	1 (0.4)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	50(19.4)	3 (1.2)	8(30.8)	0
胸水	26(10.1)	0	6(23.1)	0
呼吸困難	15 (5.8)	2 (0.8)	1 (3.8)	0
咳嗽	12 (4.7)	0	0	0
肺高血圧症	3 (1.2)	0	0	0
喀血	2 (0.8)	0	0	0
低酸素症	2 (0.8)	0	2 (7.7)	0
無気肺	1 (0.4)	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (0.4)	0	0	0
鼻出血	1 (0.4)	0	0	0
肺浸潤	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肺水腫	1 (0.4)	0	0	0
鼻漏	1 (0.4)	0	0	0
鼻痛	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
口腔咽頭痛	1 (0.4)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	60(23.3)	0	10(38.5)	0
発疹	23 (8.9)	0	7(26.9)	0
ざ瘡	8 (3.1)	0	2 (7.7)	0
そう痒症	7 (2.7)	0	0	0
皮膚色素減少	3 (1.2)	0	0	0
脱毛症	2 (0.8)	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver12.1による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 (n=258:日本人26例含む)		日本人 (n=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.8)	0	0	0
皮膚乾燥	2 (0.8)	0	0	0
紅斑	2 (0.8)	0	0	0
多汗症	2 (0.8)	0	0	0
点状出血	2 (0.8)	0	0	0
斑状皮疹	2 (0.8)	0	0	0
丘疹	2 (0.8)	0	0	0
皮膚病変	2 (0.8)	0	0	0
顔面腫脹	2 (0.8)	0	0	0
皮膚硬結	2 (0.8)	0	0	0
皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0
湿疹	1 (0.4)	0	0	0
結節性紅斑	1 (0.4)	0	0	0
寝汗	1 (0.4)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.4)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.4)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.4)	0	0	0
皮膚反応	1 (0.4)	0	0	0
尋常性白斑	1 (0.4)	0	0	0
血管障害	8 (3.1)	0	2 (7.7)	0
血腫	2 (0.8)	0	0	0
高血圧	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0
ほてり	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0
潮紅	1 (0.4)	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.4)	0	0	0
未分類	1 (0.4)	0	0	0
詳細不明	1 (0.4)	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

初発の慢性期CMLに対する国際共同臨床第Ⅲ相試験における臨床検査値異常

発現例数/測定例数(発現率%)

	全症例(日本人26例含む)		日本人	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血液学的検査				
血小板減少症	181/256 (70.7)	49/256 (19.1)	18/26 (69.2)	2/26 (7.7)
好中球減少症	168/256 (65.6)	53/256 (20.7)	19/26 (73.1)	7/26 (26.9)
白血球減少症	173/256 (67.6)	22/256 (8.6)	17/26 (65.4)	3/26 (11.5)
貧血	231/256 (90.2)	26/256 (10.2)	24/26 (92.3)	2/26 (7.7)
肝機能				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	112/256 (43.8)	1/256 (0.4)	11/26 (42.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	84/256 (32.8)	1/256 (0.4)	12/26 (46.2)	0
総ビリルビン増加	40/256 (15.6)	3/256 (1.2)	5/26 (19.2)	0
腎機能				
血清クレアチニン増加	22/256 (8.6)	1/256 (0.4)	3/26 (11.5)	0
その他の血液生化学検査				
血中カルシウム減少	60/245 (24.5)	1/245 (0.4)	5/26 (19.2)	0
血中マグネシウム減少	39/252 (15.5)	0	4/26 (15.4)	0
血中カリウム減少	50/256 (19.5)	0	5/26 (19.2)	0
血中ナトリウム減少	45/256 (17.6)	2/256 (0.8)	4/26 (15.4)	0
血中リン減少	85/252 (33.7)	11/252 (4.4)	15/26 (57.7)	4/26 (15.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	76/249 (30.5)	1/249 (0.4)	10/26 (38.5)	0
血中尿酸増加	47/255 (18.4)	2/255 (0.8)	6/26 (23.1)	0

検査値をCTCAE v3.0でGrade分類しました。

イマチニブ抵抗性のCML並びにPh+ALLに対する国内臨床試験における副作用

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 器別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 n=77		第Ⅱ相試験		慢性期CML (用法・用量変更試験) n=23		第Ⅱ相試験		慢性期CML n=30		移行期・急性期 CML n=11		Ph+ALL n=13	
			全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	発現例数	76(98.7)	46(59.7)	22(95.7)	11(47.8)	30(100.0)	15(50.0)	11(100.0)	10(90.9)	13(100.0)	10(76.9)			
血液及びリンパ系障害	43(55.8)	26(33.8)	13(56.5)	5(21.7)	14(46.7)	7(23.3)	7(63.6)	7(63.6)	9(69.2)	7(53.8)				
貧血	34(44.2)	19(24.7)	12(52.2)	5(21.7)	10(33.3)	4(13.3)	5(45.5)	5(45.5)	7(53.8)	5(38.5)				
発熱性好中球減少症	6(7.8)	6(7.8)	0	0	1(3.3)	1(3.3)	2(18.2)	2(18.2)	3(23.1)	3(23.1)				
好中球減少症	4(5.2)	3(3.9)	0	0	3(10.0)	2(6.7)	0	0	1(7.7)	1(7.7)				
播種性血管内凝固	3(3.9)	2(2.6)	0	0	1(3.3)	0	0	0	2(15.4)	2(15.4)				
血小板減少症	3(3.9)	2(2.6)	0	0	2(6.7)	2(6.7)	0	0	1(7.7)	0				
白血球減少症	2(2.6)	2(2.6)	0	0	1(3.3)	1(3.3)	0	0	1(7.7)	1(7.7)				
リンパ節症	2(2.6)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	0	0				
鉄欠乏性貧血	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0				
出血性素因	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0				
心臓障害	21(27.3)	1(1.3)	4(17.4)	0	7(23.3)	1(3.3)	8(72.7)	0	2(15.4)	0				
心嚢液貯留	7(9.1)	0	3(13.0)	0	2(6.7)	0	2(18.2)	0	0	0				
心拡大	4(5.2)	0	0	0	1(3.3)	0	3(27.3)	0	0	0				
動悸	4(5.2)	0	0	0	2(6.7)	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0				
洞性徐脈	3(3.9)	0	0	0	1(3.3)	0	2(18.2)	0	0	0				
不整脈	2(2.6)	0	0	0	1(3.3)	0	1(9.1)	0	0	0				
第一度房室ブロック	2(2.6)	0	0	0	1(3.3)	0	1(9.1)	0	0	0				
心不全	2(2.6)	0	1(4.3)	0	0	0	1(9.1)	0	0	0				
上室性期外収縮	2(2.6)	0	0	0	1(3.3)	0	1(9.1)	0	0	0				
頻脈	2(2.6)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(7.7)	0				
大動脈弁閉鎖不全症	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0				
心房頻脈	1(1.3)	1(1.3)	0	0	1(3.3)	1(3.3)	0	0	0	0				
脚ブロック	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0				
心肥大	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0				
僧帽弁閉鎖不全症	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0				
心室性期外収縮	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0				
左室肥大	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0				
耳及び迷路障害	5(6.5)	0	1(4.3)	0	0	0	2(18.2)	0	2(15.4)	0				
耳管閉塞	3(3.9)	0	1(4.3)	0	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0				
耳鳴	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0				
聴力低下	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0				
耳不快感	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0				
内分泌障害	2(2.6)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	0	0				
甲状腺機能低下症	2(2.6)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	0	0				
眼障害	27(35.1)	1(1.3)	6(26.1)	1(4.3)	12(40.0)	0	4(36.4)	0	5(38.5)	0				
眼瞼浮腫	14(18.2)	0	4(17.4)	0	6(20.0)	0	2(18.2)	0	2(15.4)	0				
結膜出血	7(9.1)	0	0	0	4(13.3)	0	2(18.2)	0	1(7.7)	0				
霧視	4(5.2)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	2(15.4)	0				
結膜炎	3(3.9)	0	1(4.3)	0	0	0	2(18.2)	0	0	0				
結膜充血	3(3.9)	0	0	0	1(3.3)	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0				
白内障	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0				
アレルギー性結膜炎	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0				
眼脂	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0				
角膜炎	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0				
羞明	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0				
後囊部混濁	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0				
網膜症	1(1.3)	1(1.3)	1(4.3)	1(4.3)	0	0	0	0	0	0				
眼球乾燥	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0				
胃腸障害	60(77.9)	6(7.8)	14(60.9)	1(4.3)	25(83.3)	3(10.0)	8(72.7)	1(9.1)	13(100.0)	1(7.7)				
下痢	36(46.8)	3(3.9)	8(34.8)	1(4.3)	18(60.0)	1(3.3)	4(36.4)	1(9.1)	6(46.2)	0				
便秘	20(26.0)	0	4(17.4)	0	6(20.0)	0	4(36.4)	0	6(46.2)	0				

CTCAE v3.0による評価

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 n=77		第Ⅱ相試験							
			慢性期CML (用法・用量変更試験) n=23		慢性期CML n=30		移行期・急性期 CML n=11		Ph+ALL n=13	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
悪心	20(26.0)	0	3(13.0)	0	7(23.3)	0	4(36.4)	0	6(46.2)	0
口内炎	15(19.5)	0	2(8.7)	0	7(23.3)	0	3(27.3)	0	3(23.1)	0
嘔吐	14(18.2)	0	2(8.7)	0	7(23.3)	0	3(27.3)	0	2(15.4)	0
腹痛	8(10.4)	0	1(4.3)	0	5(16.7)	0	0	0	2(15.4)	0
腹部膨満	7(9.1)	0	1(4.3)	0	3(10.0)	0	3(27.3)	0	0	0
上腹部痛	6(7.8)	0	0	0	6(20.0)	0	0	0	0	0
胃炎	5(6.5)	0	3(13.0)	0	2(6.7)	0	0	0	0	0
胃腸出血	5(6.5)	2(2.6)	1(4.3)	0	2(6.7)	0	1(9.1)	1(9.1)	1(7.7)	1(7.7)
歯肉炎	5(6.5)	0	0	0	3(10.0)	0	2(18.2)	0	0	0
下腹部痛	4(5.2)	0	0	0	4(13.3)	0	0	0	0	0
口唇炎	4(5.2)	0	0	0	2(6.7)	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
歯肉出血	4(5.2)	0	1(4.3)	0	3(10.0)	0	0	0	0	0
血便排泄	4(5.2)	1(1.3)	0	0	1(3.3)	0	1(9.1)	1(9.1)	2(15.4)	0
痔核	4(5.2)	0	0	0	2(6.7)	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
胃不快感	4(5.2)	0	0	0	3(10.0)	0	1(9.1)	0	0	0
びらん性胃炎	3(3.9)	0	1(4.3)	0	2(6.7)	0	0	0	0	0
歯痛	3(3.9)	0	0	0	3(10.0)	0	0	0	0	0
異常便	2(2.6)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	0	0
裂肛	2(2.6)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	0	0
齦炎	2(2.6)	0	1(4.3)	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
腸炎	2(2.6)	1(1.3)	0	0	2(6.7)	1(3.3)	0	0	0	0
歯肉腫脹	2(2.6)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	0	0
腹水	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
腸憩室	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
口内乾燥	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
消化不良	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
変色便	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
肛径ヘルニア	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
口唇乾燥	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
口腔浮腫	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0
歯周病	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
歯周炎	1(1.3)	1(1.3)	0	0	1(3.3)	1(3.3)	0	0	0	0
肛門周囲痛	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
逆流性食道炎	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
唾液腺痛	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
口唇水疱	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
肛門出血	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
胃異形成	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
痔出血	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
腹壁障害	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
口腔粘膜びらん	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	58(75.3)	7(9.1)	15(65.2)	1(4.3)	22(73.3)	2(6.7)	10(90.9)	1(9.1)	11(84.6)	3(23.1)
発熱	30(39.0)	3(3.9)	5(21.7)	1(4.3)	12(40.0)	1(3.3)	6(54.5)	1(9.1)	7(53.8)	0
倦怠感	25(32.5)	1(1.3)	3(13.0)	0	9(30.0)	0	7(63.6)	0	6(46.2)	1(7.7)
浮腫	20(26.0)	0	2(8.7)	0	10(33.3)	0	1(9.1)	0	7(53.8)	0
末梢性浮腫	12(15.6)	1(1.3)	4(17.4)	0	4(13.3)	0	3(27.3)	0	1(7.7)	1(7.7)

CTCAE v3.0による評価

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 器別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 n=77		第II相試験				第II相試験			
			慢性期CML (用法・用量変更試験) n=23		慢性期CML n=30		移行期・急性期 CML n=11		Ph ⁺ ALL n=13	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
顔面浮腫	9(11.7)	0	2(8.7)	0	3(10.0)	0	4(36.4)	0	0	0
胸痛	6(7.8)	0	2(8.7)	0	2(6.7)	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
疼痛	5(6.5)	1(1.3)	0	0	4(13.3)	0	0	0	1(7.7)	1(7.7)
悪寒	4(5.2)	0	0	0	0	0	0	0	4(30.8)	0
胸部不快感	3(3.9)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	1(7.7)	0
疲労	2(2.6)	1(1.3)	0	0	2(6.7)	1(3.3)	0	0	0	0
熱感	2(2.6)	0	1(4.3)	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
異常感	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0
未梢冷感	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
腫脹	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
口渇	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位出血	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
肝胆道系障害	2(2.6)	0	0	0	1(3.3)	0	1(9.1)	0	0	0
胆嚢炎	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
脂肪肝	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
免疫系障害	2(2.6)	1(1.3)	0	0	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	1(7.7)
移植片対宿主病	1(1.3)	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	1(7.7)
過敏症	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
感染症及び寄生虫症	44(57.1)	12(15.6)	10(43.5)	2(8.7)	22(73.3)	4(13.3)	6(54.5)	3(27.3)	6(46.2)	3(23.1)
鼻咽頭炎	22(28.6)	0	6(26.1)	0	13(43.3)	0	3(27.3)	0	0	0
毛包炎	7(9.1)	0	0	0	4(13.3)	0	2(18.2)	0	1(7.7)	0
咽頭炎	6(7.8)	0	1(4.3)	0	2(6.7)	0	1(9.1)	0	2(15.4)	0
肺炎	5(6.5)	4(5.2)	2(8.7)	1(4.3)	1(3.3)	1(3.3)	1(9.1)	1(9.1)	1(7.7)	1(7.7)*
感染	4(5.2)	4(5.2)	0	0	2(6.7)	2(6.7)	2(18.2)	2(18.2)	0	0
気管支炎	3(3.9)	1(1.3)	1(4.3)	0	1(3.3)	0	0	0	1(7.7)	1(7.7)
胃腸炎	2(2.6)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(7.7)	0
インフルエンザ	2(2.6)	1(1.3)	0	0	2(6.7)	1(3.3)	0	0	0	0
尿路感染	2(2.6)	0	1(4.3)	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2(2.6)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
気管支肺炎	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
蜂巣炎	1(1.3)	1(1.3)	0	0	1(3.3)	1(3.3)	0	0	0	0
膀胱炎	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
眼感染	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1(1.3)	1(1.3)	1(4.3)	1(4.3)	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
帯状疱疹	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
爪白癬	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
外耳炎	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
鼻炎	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0
敗血症	1(1.3)	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	1(7.7)
足部白癬	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
上気道感染	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
膣カンジダ症	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
歯肉感染	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
感染性腸炎	1(1.3)	1(1.3)	0	0	0	0	1(9.1)	1(9.1)	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	3(3.9)	1(1.3)	0	0	3(10.0)	1(3.3)	0	0	0	0
転倒	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	1(1.3)	1(1.3)	0	0	1(3.3)	1(3.3)	0	0	0	0
創傷	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

*本剤との因果関係が否定できない死亡例

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 n=77		第II相試験				第II相試験			
			慢性期CML (用法・用量変更試験) n=23		慢性期CML n=30		移行期・急性期 CML n=11		Ph+ALL n=13	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
臨床検査	45(58.4)	3 (3.9)	6(26.1)	1 (4.3)	20(66.7)	1 (3.3)	10(90.9)	1 (9.1)	9(69.2)	0
体重増加	18(23.4)	0	1 (4.3)	0	8(26.7)	0	5(45.5)	0	4(30.8)	0
体重減少	14(18.2)	1 (1.3)	2 (8.7)	0	7(23.3)	1 (3.3)	3(27.3)	0	2(15.4)	0
肝機能検査異常	10(13.0)	1 (1.3)	3(13.0)	0	4(13.3)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	2(15.4)	0
心電図QT補正間隔延長	8(10.4)	0	2 (8.7)	0	4(13.3)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	0
尿沈渣異常	8(10.4)	0	0	0	4(13.3)	0	2(18.2)	0	2(15.4)	0
血圧上昇	3 (3.9)	0	0	0	1 (3.3)	0	2(18.2)	0	0	0
心電図ST部分下降	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
フィブリン分解産物増加	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
眼圧上昇	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
潜血	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
肝酵素異常	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
凝固検査異常	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
代謝及び栄養障害	25(32.5)	10(13.0)	5(21.7)	3(13.0)	7(23.3)	2 (6.7)	5(45.5)	1 (9.1)	8(61.5)	4(30.8)
食欲不振	13(16.9)	0	2 (8.7)	0	5(16.7)	0	2(18.2)	0	4(30.8)	0
低リン酸血症	8(10.4)	6 (7.8)	3(13.0)	3(13.0)	1 (3.3)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	3(23.1)	2(15.4)
食欲減退	6 (7.8)	0	0	0	3(10.0)	0	2(18.2)	0	1 (7.7)	0
低カリウム血症	3 (3.9)	1 (1.3)	1 (4.3)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	1 (7.7)
脱水	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
糖尿病	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
体液貯留	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
高リン酸塩血症	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
低蛋白血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	37(48.1)	1 (1.3)	9(39.1)	0	16(53.3)	1 (3.3)	5(45.5)	0	7(53.8)	0
筋痛	17(22.1)	0	6(26.1)	0	8(26.7)	0	1 (9.1)	0	2(15.4)	0
背部痛	9(11.7)	0	1 (4.3)	0	5(16.7)	0	0	0	3(23.1)	0
四肢痛	9(11.7)	1 (1.3)	0	0	6(20.0)	1 (3.3)	2(18.2)	0	1 (7.7)	0
関節痛	8(10.4)	0	0	0	5(16.7)	0	1 (9.1)	0	2(15.4)	0
筋骨格痛	4 (5.2)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	2(18.2)	0	0	0
筋痙縮	3 (3.9)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (7.7)	0
頸部痛	3 (3.9)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	1 (9.1)	0	0	0
側腹部痛	2 (2.6)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
関節腫脹	2 (2.6)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0
筋力低下	2 (2.6)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
筋骨格硬直	2 (2.6)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (7.7)	0
骨関節炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
変形性脊椎炎	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
滑膜炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
顎関節症候群	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
腱鞘炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
椎間板突出	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
腱痛	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新 生物(嚢胞及びポリープを含む)	7 (9.1)	5 (6.5)	0	0	3(10.0)	2 (6.7)	2(18.2)	1 (9.1)	2(15.4)	2(15.4)
腫瘍崩壊症候群	3 (3.9)	3 (3.9)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	2(15.4)	2(15.4)
皮膚乳頭腫	2 (2.6)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 n=77		第Ⅱ相試験		慢性期CML (用法・用量変更試験) n=23		慢性期CML n=30		第Ⅱ相試験		移行期・急性期 CML n=11		Ph ⁺ ALL n=13	
			全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	良性腺腫	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0
結腸癌	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍熱	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0
神経系障害	37 (48.1)	1 (1.3)	7 (30.4)	0	16 (53.3)	1 (3.3)	5 (45.5)	0	9 (69.2)	0	9 (69.2)	0	0	0
頭痛	30 (39.0)	0	5 (21.7)	0	13 (43.3)	0	3 (27.3)	0	9 (69.2)	0	9 (69.2)	0	0	0
浮動性めまい	5 (6.5)	0	0	0	3 (10.0)	0	2 (18.2)	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	5 (6.5)	0	1 (4.3)	0	3 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0
傾眠	3 (3.9)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	2 (2.6)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (2.6)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手根管症候群	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頸椎症性神経炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頸腕症候群	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋間神経痛	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳腫瘍	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
大脳石灰化	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	5 (6.5)	0	1 (4.3)	0	3 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0
不眠症	5 (6.5)	0	1 (4.3)	0	3 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0
無感情	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎及び尿路障害	7 (9.1)	1 (1.3)	1 (4.3)	0	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (9.1)	0	2 (15.4)	0	2 (15.4)	0	0	0
血尿	3 (3.9)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0
頻尿	2 (2.6)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0
急性腎不全	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系及び乳房障害	10 (13.0)	0	1 (4.3)	0	7 (23.3)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0
女性化乳房	4 (5.2)	0	1 (4.3)	0	3 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	2 (2.6)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房痛	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0
月経困難症	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
性器潰瘍形成	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腔分泌物	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	54 (70.1)	10 (13.0)	13 (56.5)	2 (8.7)	23 (76.7)	1 (3.3)	10 (90.9)	5 (45.5)	8 (61.5)	2 (15.4)	8 (61.5)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)
胸水	32 (41.6)	5 (6.5)	11 (47.8)	2 (8.7)	11 (36.7)	1 (3.3)	6 (54.5)	1 (9.1)	4 (30.8)	1 (7.7)	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
咳嗽	25 (32.5)	0	7 (30.4)	0	11 (36.7)	0	4 (36.4)	0	3 (23.1)	0	3 (23.1)	0	0	0
呼吸困難	11 (14.3)	1 (1.3)	2 (8.7)	1 (4.3)	6 (20.0)	0	3 (27.3)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	7 (9.1)	0	1 (4.3)	0	2 (6.7)	0	2 (18.2)	0	2 (15.4)	0	2 (15.4)	0	0	0
咽喉頭疼痛	5 (6.5)	0	1 (4.3)	0	2 (6.7)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0
鼻漏	5 (6.5)	0	0	0	3 (10.0)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0
上気道の炎症	5 (6.5)	0	1 (4.3)	0	3 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0
低酸素症	4 (5.2)	4 (5.2)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (18.2)	2 (18.2)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
間質性肺疾患	3 (3.9)	1 (1.3)	2 (8.7)	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	2 (2.6)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0
咽喉頭不快感	2 (2.6)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0
発声障害	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭浮腫	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 n=77		第II相試験				第II相試験			
			慢性期CML (用法・用量変更試験) n=23		慢性期CML n=30		移行期・急性期 CML n=11		Ph+ALL n=13	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
胸膜炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
肺出血	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
肺水腫	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
咽頭紅斑	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
痰貯留	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	55(71.4)	2 (2.6)	15(65.2)	0	22(73.3)	1 (3.3)	9(81.8)	1 (9.1)	9(69.2)	0
発疹	31(40.3)	1 (1.3)	12(52.2)	0	10(33.3)	1 (3.3)	2(18.2)	0	7(53.8)	0
皮下出血	7 (9.1)	0	0	0	5(16.7)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	0
紫斑	7 (9.1)	0	0	0	3(10.0)	0	4(36.4)	0	0	0
ざ瘡	6 (7.8)	0	1 (4.3)	0	4(13.3)	0	1 (9.1)	0	0	0
そう痒症	6 (7.8)	0	0	0	4(13.3)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	0
点状出血	5 (6.5)	1 (1.3)	0	0	3(10.0)	0	2(18.2)	1 (9.1)	0	0
湿疹	4 (5.2)	0	0	0	3(10.0)	0	1 (9.1)	0	0	0
紅斑	4 (5.2)	0	0	0	3(10.0)	0	0	0	1 (7.7)	0
皮膚剥脱	4 (5.2)	0	1 (4.3)	0	2 (6.7)	0	1 (9.1)	0	0	0
脱毛症	3 (3.9)	0	1 (4.3)	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	3 (3.9)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
丘疹	3 (3.9)	0	0	0	3(10.0)	0	0	0	0	0
皮膚色素脱失	2 (2.6)	0	2 (8.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚囊腫	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
皮膚炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
結節性紅斑	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
毛髪変色	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
多汗症	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
爪の障害	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
皮膚肥厚	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
皮下結節	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
爪破損	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
血管障害	11(14.3)	3 (3.9)	3(13.0)	1 (4.3)	3(10.0)	2 (6.7)	2(18.2)	0	3(23.1)	0
高血圧	7 (9.1)	2 (2.6)	3(13.0)	1 (4.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (9.1)	0	1 (7.7)	0
低血圧	4 (5.2)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (9.1)	0	2(15.4)	0
血腫	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	0	0
ほてり	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

イマチニブ抵抗性のCML並びにPh+ALLに対する国内臨床試験における臨床検査値異常

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 高位グループ用語(HLGT) 基本語(PT)	全症例 n=77		第Ⅱ相試験				第Ⅱ相試験			
			慢性期CML (用法・用量変更試験) n=23		慢性期CML n=30		移行期・急性期 CML n=11		Ph+ALL n=13	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
発現例数	77(100.0)	66(85.7)	23(100.0)	17(73.9)	30(100.0)	25(83.3)	11(100.0)	11(100.0)	13(100.0)	13(100.0)
内分泌検査(性ホルモン検査を含む)	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
酵素検査NEC	51(66.2)	7(9.1)	10(43.5)	1(4.3)	26(86.7)	2(6.7)	7(63.6)	0	8(61.5)	4(30.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	39(50.6)	4(5.2)	5(21.7)	0	22(73.3)	1(3.3)	6(54.5)	0	6(46.2)	3(23.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	28(36.4)	3(3.9)	4(17.4)	1(4.3)	15(50.0)	2(6.7)	4(36.4)	0	5(38.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	20(26.0)	1(1.3)	3(13.0)	0	8(26.7)	0	3(27.3)	0	6(46.2)	1(7.7)
クレアチンホスホキナーゼ減少	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
消化管検査	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
血中アマラーゼ増加	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
血液学的検査(血液型検査を含む)	71(92.2)	61(79.2)	19(82.6)	14(60.9)	29(96.7)	24(80.0)	10(90.9)	10(90.9)	13(100.0)	13(100.0)
血小板数減少	58(75.3)	43(55.8)	15(65.2)	10(43.5)	24(80.0)	15(50.0)	9(81.8)	8(72.7)	10(76.9)	10(76.9)
好中球数減少	57(74.0)	50(64.9)	13(56.5)	11(47.8)	23(76.7)	19(63.3)	9(81.8)	9(81.8)	12(92.3)	11(84.6)
白血球数減少	50(64.9)	30(39.0)	11(47.8)	5(21.7)	21(70.0)	9(30.0)	7(63.6)	5(45.5)	11(84.6)	11(84.6)
リンパ球数減少	45(58.4)	26(33.8)	8(34.8)	4(17.4)	18(60.0)	10(33.3)	8(72.7)	4(36.4)	11(84.6)	8(61.5)
ヘモグロビン減少	28(36.4)	14(18.2)	3(13.0)	1(4.3)	17(56.7)	6(20.0)	3(27.3)	3(27.3)	5(38.5)	4(30.8)
赤血球数減少	28(36.4)	12(15.6)	4(17.4)	0	16(53.3)	6(20.0)	3(27.3)	3(27.3)	5(38.5)	3(23.1)
ヘマトクリット減少	26(33.8)	14(18.2)	1(4.3)	1(4.3)	17(56.7)	6(20.0)	3(27.3)	3(27.3)	5(38.5)	4(30.8)
CD4リンパ球減少	16(20.8)	4(5.2)	0	0	11(36.7)	1(3.3)	3(27.3)	1(9.1)	2(15.4)	2(15.4)
網状赤血球数減少	8(10.4)	1(1.3)	0	0	6(20.0)	0	1(9.1)	1(9.1)	1(7.7)	0
白血球数増加	6(7.8)	0	0	0	4(13.3)	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
リンパ球数増加	5(6.5)	0	1(4.3)	0	2(6.7)	0	2(18.2)	0	0	0
網状赤血球数増加	4(5.2)	0	0	0	4(13.3)	0	0	0	0	0
CD4リンパ球増加	4(5.2)	0	0	0	3(10.0)	0	1(9.1)	0	0	0
好酸球数増加	3(3.9)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	1(7.7)	0
プロトロンビン時間延長	3(3.9)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	1(7.7)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2(2.6)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(7.7)	0
単球数減少	2(2.6)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	0	0
好中球数増加	2(2.6)	0	1(4.3)	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0
フィブリン分解産物増加	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
INR増加	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
プロトロンビン量減少	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
プロトロンビン時間短縮	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
血小板数増加	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
網状赤血球百分率増加	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
肝胆道系検査	49(63.6)	10(13.0)	9(39.1)	1(4.3)	21(70.0)	5(16.7)	9(81.8)	1(9.1)	10(76.9)	3(23.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	40(51.9)	5(6.5)	8(34.8)	0	19(63.3)	3(10.0)	6(54.5)	1(9.1)	7(53.8)	1(7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	37(48.1)	5(6.5)	4(17.4)	0	18(60.0)	2(6.7)	6(54.5)	0	9(69.2)	3(23.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	22(28.6)	3(3.9)	2(8.7)	1(4.3)	11(36.7)	1(3.3)	4(36.4)	0	5(38.5)	1(7.7)
尿中ウロビリן陽性	8(10.4)	0	0	0	4(13.3)	0	2(18.2)	0	2(15.4)	0
血中ビリルビン増加	6(7.8)	1(1.3)	0	0	3(10.0)	0	0	0	3(23.1)	1(7.7)
脂質検査	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 高位グループ用語(HLGT) 基本語(PT)	全症例 n=77		第II相試験		慢性期CML (用法・用量変更試験) n=23		第II相試験			
			慢性期CML n=30		移行期・急性期 CML n=11		Ph+ALL n=13			
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
代謝、栄養学的及び血液ガス 検査	19(24.7)	4 (5.2)	2 (8.7)	0	6(20.0)	2 (6.7)	6(54.5)	1 (9.1)	5(38.5)	1 (7.7)
血中尿酸増加	16(20.8)	3 (3.9)	1 (4.3)	0	6(20.0)	2 (6.7)	4(36.4)	0	5(38.5)	1 (7.7)
脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇	2 (2.6)	0	0	0	0	0	2(18.2)	0	0	0
血中葉酸減少	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
ビタミンB12減少	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白及び化学的検査NEC	26(33.8)	2 (2.6)	5(21.7)	1 (4.3)	6(20.0)	0	8(72.7)	0	7(53.8)	1 (7.7)
血中アルブミン減少	23(29.9)	1 (1.3)	4(17.4)	0	6(20.0)	0	6(54.5)	0	7(53.8)	1 (7.7)
総蛋白減少	16(20.8)	0	0	0	6(20.0)	0	5(45.5)	0	5(38.5)	0
C-反応性蛋白増加	5 (6.5)	1 (1.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (3.3)	0	2(18.2)	0	1 (7.7)	0
総蛋白増加	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
腎尿路系検査及び尿検査	40(51.9)	3 (3.9)	4(17.4)	0	21(70.0)	2 (6.7)	5(45.5)	0	10(76.9)	1 (7.7)
尿中蛋白陽性	24(31.2)	1 (1.3)	2 (8.7)	0	15(50.0)	1 (3.3)	2(18.2)	0	5(38.5)	0
尿中血陽性	16(20.8)	1 (1.3)	0	0	7(23.3)	0	2(18.2)	0	7(53.8)	1 (7.7)
血中クレアチニン増加	10(13.0)	1 (1.3)	2 (8.7)	0	4(13.3)	1 (3.3)	2(18.2)	0	2(15.4)	0
尿蛋白	8(10.4)	0	0	0	2 (6.7)	0	3(27.3)	0	3(23.1)	0
血中尿素増加	5 (6.5)	0	0	0	2 (6.7)	0	1 (9.1)	0	2(15.4)	0
尿中ブドウ糖陽性	5 (6.5)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	3(23.1)	0
血中クレアチニン減少	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
水分、電解質及び無機質検査	43(55.8)	16(20.8)	8(34.8)	2 (8.7)	18(60.0)	4(13.3)	9(81.8)	6(54.5)	8(61.5)	4(30.8)
血中リン減少	29(37.7)	10(13.0)	5(21.7)	2 (8.7)	12(40.0)	3(10.0)	7(63.6)	3(27.3)	5(38.5)	2(15.4)
血中マグネシウム増加	7 (9.1)	5 (6.5)	0	0	3(10.0)	1 (3.3)	3(27.3)	3(27.3)	1 (7.7)	1 (7.7)
血中カリウム減少	7 (9.1)	2 (2.6)	2 (8.7)	0	2 (6.7)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	2(15.4)	1 (7.7)
血中カリウム増加	6 (7.8)	1 (1.3)	1 (4.3)	0	3(10.0)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	1 (7.7)
血中ナトリウム減少	6 (7.8)	2 (2.6)	3(13.0)	0	1 (3.3)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (7.7)	1 (7.7)
血中カルシウム減少	3 (3.9)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (7.7)	0
血中クロール減少	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	1 (7.7)
血中マグネシウム減少	2 (2.6)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0
血中リン増加	2 (2.6)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0
血中クロール増加	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制：汎血球減少(0.9%)、白血球減少(21.5%)、好中球減少(34.3%)、血小板減少(34.0%)、貧血(16.4%)があらわれることがあるので定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用

- 2) 出血(脳出血・硬膜下出血、消化管出血)：脳出血・硬膜下出血(0.8%^{注1)})、消化管出血(3.3%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1)：海外臨床試験における副作用発現頻度

解説**(1) 重大な副作用**

本剤投与に関連して注意を要する重要な副作用について、重大な副作用として注意喚起し、初期症状及び措置方法を記載しました。

なお、副作用発現頻度は国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)と国内臨床試験(77例)の合計335例で認められた副作用に基づき算出しました。

1) 骨髄抑制

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)を合わせた335例中における骨髄抑制の副作用発現例数は、汎血球減少3/335例(0.9%)、白血球減少72/335例(21.5%)、好中球減少115/335例(34.3%)、血小板減少114/335例(34.0%)、貧血55/335例(16.4%)でした。

また、10%以上の患者に認められたGrade 3以上の骨髄抑制の副作用発現例数は、好中球減少88/335例(26.3%)、血小板減少80/335例(23.9%)、白血球減少38/335例(11.3%)でした。

本剤投与中は定期的(投与後の2ヵ月間は毎週、その後は1ヵ月毎)に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行ってください。

また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮してください。骨髄抑制が発現した場合の用量調節は<用法・用量に関連する使用上の注意>をご参照ください(p.7)。

【国内症例概要】もご参照ください(p.48)。

2) 出血**・消化管出血**

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)を合わせた335例中における消化管出血の副作用発現例数は、11/335例(3.3%)に認められ、Grade 3以上は4/335例(1.2%)でした。

・脳出血・硬膜下出血

国際共同臨床第Ⅲ相試験及び国内臨床試験で本剤を投与した日本人安全性評価対象(103例)においては脳出血・硬膜下出血の副作用は認められていません。

海外臨床試験(国際共同臨床第Ⅲ相試験を含む)において、20/2440例(0.8%)に認められ、Grade 3以上は7/2440例(0.3%)でした。

血小板減少に伴い出血が生じることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行ってください。

血小板減少が発現した場合の用量調節は<用法・用量に関連する使用上の注意>をご参照ください(p.7)。

【国内症例概要】もご参照ください(p.48)。

(1) 重大な副作用

3) 体液貯留(胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等)：胸水(17.3%)、肺水腫(0.6%)、心嚢液貯留(3.0%)、腹水(0.3%)、全身性浮腫(3.5%^{注1)})等があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部X線の検査を実施すること。重篤な胸水は、必要に応じて胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。

注1)：海外臨床試験における副作用発現頻度

解説**(1) 重大な副作用****3) 体液貯留**

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)を合わせた335例中における体液貯留の副作用発現例数は、下記のとおりです。

・胸水

58/335例(17.3%)に認められ、Grade 3以上は5/335例(1.5%)でした。

・肺水腫

2/335例(0.6%)に認められ、Grade 3以上は1/335例(0.3%)でした。

・心嚢液貯留

10/335例(3.0%)に認められ、Grade 3以上は1/335例(0.3%)でした。

・腹水

1/335例(0.3%)に認められ、Grade 3以上は認められませんでした。

・全身性浮腫

国際共同臨床第Ⅲ相試験及び国内臨床試験で本剤を投与した日本人安全性評価対象(103例)においては全身性浮腫の副作用は認められていません。

海外臨床試験(国際共同臨床第Ⅲ相試験を含む)において86/2440例(3.5%)に認められ、Grade 3以上は9/2440例(0.4%)でした。

呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部X線の検査を実施し、重篤な胸水は、必要に応じて胸腔穿刺、酸素吸入を行ってください。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行ってください。

【国内症例概要】もご参照ください(p.48)。

(1) 重大な副作用

- 4) 感染症：肺炎(1.8%)、敗血症(0.3%)等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

解説

(1) 重大な副作用

4) 感染症

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)を合わせた335例中における感染症の副作用発現例数は、下記のとおりです。

・肺炎

6/335例(1.8%)に認められ、Grade 3以上は4/335例(1.2%)でした。

・敗血症

1/335例(0.3%)に認められ、Grade 3以上でした。

本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行ってください。

【国内症例概要】 [1) 骨髄抑制、2) 出血、3) 体液貯留、4) 感染症]

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
男 40歳代	Ph ⁺ ALL (角膜炎、涙液分泌低下、胆石症、ヘルペス後神経痛)	140mg 18日間 100mg 27日間	血小板減少、低酸素血症、発熱、肺炎、胸水、播種性血管内凝固、肺出血: 投与4ヵ月前 化学療法、放射線療法を開始。イマチニブメシル酸塩に対する治療抵抗性。 投与開始日 本剤70mg1日2回の投与を開始。 投与18日目 38℃の発熱発現。 投与19日目 血小板減少(Grade 3、44,000/mm ³)を発現し、入院。胸部レントゲンにて両側に胸水を認め、体液貯留による低酸素血症(Grade 3)のため、投与中断。 投与29日目 胸水消失。 投与36日目 利尿薬投与と酸素吸入にて低酸素血症が改善し、本剤を50mg1日2回に減量して投与再開したが、38.3度の発熱が発現し投与中断。 投与39日目 発熱は回復し、本剤の投与を再開。その後発熱なく、血小板数も101,000/mm ³ に回復。 投与48日目 退院。 投与64日目 肺炎発現し、投与中止。胸水(Grade 2)を確認。 投与66日目 低酸素症(Grade 4)を確認。 投与70日目 胸水消失。 投与71日目 播種性血管内凝固(Grade 4)及び肺出血(Grade 4)も確認。 投与72日目 死亡。

(1) 重大な副作用

5) 間質性肺疾患: 間質性肺疾患 (0.9%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

解説

(1) 重大な副作用

5) 間質性肺疾患

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)を合わせた335例中における間質性肺疾患は、3/335例(0.9%)に認められ、Grade 3以上は1/335例(0.3%)でした。

本剤投与中は、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

【国内症例概要】[間質性肺疾患]

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 40歳代	移行期・急性 期CML (胸部X線異常、 体液貯留、 気管支壁肥 厚、発疹、高血 圧等)	140mg 72日間 100mg 2日間	間質性肺疾患: 投与約1年前	CMLと診断される(イマチニブメシル酸塩に対する治療抵抗性)。
			投与開始日	朝より本剤投与開始(1回70mg(1日2回))。白血球数2,000/ μ L、好中球数700/ μ L。
			投与64日目	間質性肺炎、重篤(入院・入院期間の延長、Grade 3)を発現。胸部CT検査を実施、索状影、すりガラス陰影が認められた。抗生剤及び免疫グロブリン投与。白血球数8,000/ μ L、好中球数3,760/ μ L。
			投与70日目	胸部CT検査を実施、すりガラス陰影の範囲拡大と斑状影の出現が認められた。白血球数3,600/ μ L、好中球数2,484/ μ L。
			投与72日目 (投与中断)	気管支鏡検査実施。気管支肺胞洗浄液にリンパ球増多が認められた。薬剤性肺障害が考えられ、夕より本剤投与中断。プレドニゾン投与開始。白血球数4,600/ μ L、好中球数3,036/ μ L。
			中断14日後	白血球数6,800/ μ L、好中球数4,848/ μ L。
			中断15日後 (再開/中断)	朝より本剤減量にて投与再開(1回50mg(1日2回))。夕より投与中断。
			中断18日後	胸部CT検査を実施、陰影改善が認められた。
			中断24日後 (再々投与)	間質性肺炎は軽快。朝より本剤投与再開(1回50mg(1日2回))。白血球数4,000/ μ L、好中球数2,400/ μ L。
			再々投与3日目 (投与中止日)	胸部X線検査及び胸部CT検査を実施。浸潤影が認められる。本剤投与後の再燃のため、本剤による肺障害と診断され、夕より本剤投与中止。
			中止15日後	胸部X線検査実施、陰影改善。
			中止18日後	退院。
			中止52日後	間質性肺炎の回復が確認された。

(1) 重大な副作用

6) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群(0.9%)があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

解説

(1) 重大な副作用

6) 腫瘍崩壊症候群

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)を合わせた335例中における腫瘍崩壊症候群は、3/335例(0.9%)に認められ、いずれもGrade 3以上でした。

本剤投与中は、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察していただき、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

【国内症例概要】 [腫瘍崩壊症候群]

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
男 60歳代	Ph ⁺ ALL (高血圧)	140mg 36日間	腫瘍崩壊症候群: 投与9ヵ月前 Ph ⁺ ALLと診断(既存の治療に対する治療抵抗性症例)。 投与開始日 朝より本剤投与開始(1回70mg(1日2回))。白血球数8,450/ μ L、LDH 612IU/L。 投与8日目 腫瘍崩壊症候群、重篤(入院・入院期間の延長、Grade 3)を発現。 投与9日目 白血球数10,940/ μ L、LDH 4,920IU/L。 投与11日目 白血球数3,620/ μ L、LDH 7,130IU/L。 投与13日目 腫瘍崩壊症候群は軽快傾向となる。白血球数3,620/ μ L、LDH 2,858IU/L。 投与34日目 腫瘍崩壊症候群の回復を確認。白血球数3,160/ μ L、LDH 591IU/L。

(1) 重大な副作用

7) 心電図QT延長：心電図QT延長(2.7%)があらわれることがあるので、適切な心電図モニタリングを行い、QT間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)の補正を行うこと。

解説

(1) 重大な副作用

7) 心電図QT延長

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)を合わせた335例中における心電図QT延長は、9/335例(2.7%)に認められ、Grade 3以上は1/335例(0.3%)でした。

本剤投与中は、適切な心電図モニタリングを行い、QT間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)の補正を行ってください。

【国内症例概要】[心電図QT延長]

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
男 60歳代	移行期・急性 期CML (貧血、糖尿病 性網膜症、浮 腫、口腔真菌 感染、糖尿病、 筋骨格痛、末 梢性ニューロパ シー)	140mg 11日間	<p>上室性期外収縮、心室性期外収縮、心不全、心電図QT補正間隔延長、洞性徐脈:</p> <p>投与1年5ヵ月前 CMLと診断。イマチニブメシル酸塩に対する治療抵抗性症例。</p> <p>投与1日前 シリアルECG実施。心電図QTc間隔(Fridericia補正、QTcF)410~430msec。</p> <p>投与開始日 朝より本剤投与開始(1回70mg(1日2回))。</p> <p>投与11日目(投与中止日) 上室性期外収縮(Grade 1)、心室性期外収縮(Grade 1)、心電図QTc間隔延長(Grade 2)、心不全(Grade 2)発現。これら4事象により夕より本剤投与中断。QTcF 482msec。</p> <p>中止1日後 QTcF 452msec。</p> <p>中止4日後 洞性徐脈(Grade 1)発現。QTcF 486msec。</p> <p>中止10日後 心電図QTcF間隔延長回復を確認。上室性期外収縮、心室性期外収縮、心不全、心電図QT補正間隔延長及び洞性徐脈のため治療中止。QTcF 429msec。</p> <p>中止13日後 洞性徐脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮の回復を確認。</p> <p>中止20日後 心不全の回復を確認。</p>

(1) 重大な副作用

8) 心不全、心筋梗塞：心不全(0.6%)、心筋梗塞(0.2%^{注1)}) があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1)：海外臨床試験における副作用発現頻度

(1) 重大な副作用

9) 急性腎不全：急性腎不全(0.3%) 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、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

解説

(1) 重大な副作用

8) 心不全、心筋梗塞

・心不全

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)を合わせた335例中における心不全は、2/335例(0.6%)に認められ、Grade 3以上は認められませんでした。

・心筋梗塞

国際共同臨床第Ⅲ相試験において、本剤と関連のある致死的な心筋梗塞が報告されたため追記しました。なお、国際共同臨床第Ⅲ相試験及び国内臨床試験で本剤を投与した日本人安全性評価対象(103例)においては心筋梗塞の副作用は認められていません。

海外臨床試験(国際共同臨床第Ⅲ相試験を含む)において、心筋梗塞は5/2440例(0.2%)に認められ、いずれもGrade 3以上でした。

本剤投与中は、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

【海外症例概要】[心筋梗塞]

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 50歳代	慢性期CML (静脈瘤出血、 子宮出血、カン ジタ感染、咽頭 炎汎血球減少 症)	100mg 682日間	心筋梗塞: 投与約3年半前 投与開始日 投与675日目 投与676日目 投与682日目 投与689日目	イマチニブメシル酸塩400mg投与開始。 インターフェロン投与(時期不明)。 本剤50mg 1日2回の投与を開始。 心筋梗塞(Grade4)が発現し、入院。 心筋梗塞は心電図、心エコー図によって診断された。 処置:メプロロール酒石酸塩、ニトログリセリン、 ヘパリンナトリウム、チクロピジン塩酸塩 検査実施。 心筋トロポニンI 13.49ng/mL クレアチンキナーゼMB分画 37.7U/L 本剤投与中止。 回復(後遺症あり)。

9) 急性腎不全

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)を合わせた335例中における急性腎不全は、1/335例(0.3%)に認められ、Grade 3以上でした。

本剤投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1)}
感染症		感染、鼻咽頭炎、気管支炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、毛包炎、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、眼感染、インフルエンザ、膣カンジダ症、尿路感染、気管支肺炎、蜂巣炎、帯状疱疹、爪白癬、外耳炎、足部白癬、上気道感染、歯肉感染、感染性腸炎、副鼻腔炎	感染性小腸結腸炎
血液	リンパ球数減少	網状赤血球数減少、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、CD4リンパ球数増加、プロトロンビン時間延長、網状赤血球数増加、APTT延長、白血球数増加、好中球数増加、血小板数増加、リンパ球数増加、好酸球数増加、INR増加、単球数減少、プロトロンビン時間短縮、CD4リンパ球数減少、リンパ節症、鉄欠乏性貧血、血中フィブリノゲン増加、フィブリン分解産物増加	赤芽球癆
免疫系		移植片対宿主病、過敏症	結節性紅斑
代謝	電解質異常(リン、カリウム、カルシウム ^{注2)} 、マグネシウム、ナトリウム、クロール)	甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、BNP増加、CRP増加、脱水、総蛋白増加、食欲不振、血中尿酸増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、糖尿病	
精神		不眠症、抑うつ気分、無感情	不安、感情不安定、錯乱状態、リビドー減退
神経系	頭痛	味覚異常、浮動性めまい、意識消失、傾眠、肋間神経痛、感覚鈍麻、振戦、手根管症候群、体位性めまい、頸椎症性神経炎、頸腕症候群、片頭痛、脳腫瘍、大脳石灰化	失神、健忘、痙攣、脳血管発作、一過性脳虚血発作、末梢性ニューロパチー、視神経炎
眼		霧視、角膜炎、眼球乾燥、結膜充血、羞明、アレルギー性結膜炎、結膜炎、白内障、眼脂、後囊部混濁、網膜症、飛蚊症、眼圧上昇	
耳		耳不快感、耳管閉塞、耳鳴、聴力低下	回転性めまい
心臓		心拡大、動悸、頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症、洞性徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、左室肥大、不整脈、第一度房室ブロック、心房頻脈、脚ブロック、心肥大、心筋症、左房拡張、心電図ST部分下降	心機能障害、狭心症、心膜炎、心室性不整脈、心室性頻脈、心筋炎、急性冠動脈症候群、肺性心、心房細動、心房粗動
血管	出血(肺出血、歯肉出血、結膜出血、鼻出血、皮下出血、点状出血、カテーテル留置部位出血)	低血圧、高血圧、ほてり、血腫	血栓性静脈炎、網状皮斑、血栓症/塞栓症(肺塞栓症、深部静脈血栓症)
呼吸器	咳嗽	呼吸困難、低酸素症、発声障害、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、咽頭紅斑、咽喉頭不快感、湿性咳嗽、鼻漏、痰貯留、鼻炎、胸膜炎、鼻痛	肺浸潤、肺臓炎、肺高血圧症、喘息、気管支痙攣、急性呼吸窮迫症候群

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1)}
消化器	下痢、悪心	腹痛、腹部膨満、口唇炎、歯肉炎、胃不快感、異常便、変色便、胃炎、痔核、口唇水疱、心窩部不快感、口内乾燥、歯肉腫脹、口唇乾燥、口感覚鈍麻、便秘、嘔吐、口内炎、びらん性胃炎、歯痛、裂肛、齦炎、腸炎、腸憩室、消化不良、胃潰瘍、歯肉痛、裂孔ヘルニア、単径ヘルニア、歯周炎、肛門周囲痛、逆流性食道炎、唾液腺痛、胃異形成、痔出血、口の錯感覚、腹壁障害、口腔粘膜びらん、腹部不快感、食道炎、歯根嚢胞	粘膜炎、大腸炎、嚥下障害、上部消化管潰瘍、膵炎、タンパク漏出性胃腸症
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇	胆嚢炎、ビリルビン上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇、脂肪肝	胆汁うっ滞、肝炎
皮膚	発疹	紅斑、ざ瘡、脱毛症、湿疹、そう痒症、紫斑、皮膚乾燥、多汗症、爪の障害、丘疹、皮膚剥脱、皮膚肥厚、全身性そう痒症、蕁麻疹、皮膚色素脱失、皮膚嚢腫、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、結節性紅斑、毛髪変色、脂漏性皮膚炎、皮膚潰瘍、皮下結節、手掌・足底発赤知覚不全症候群	水疱形成、色素沈着障害、光線過敏性反応、急性熱性好中球性皮膚症、脂肪織炎、手足症候群
筋・骨格系	筋痛、CK (CPK) 上昇	関節痛、四肢痛、背部痛、筋力低下、筋骨格硬直、側腹部痛、関節腫脹、骨関節炎、滑液嚢腫、腱痛、CK (CPK) 減少、筋痙縮、頸部痛、筋骨格痛、変形性脊椎炎、滑膜炎、顎関節症候群、腱鞘炎、椎間板突出、骨痛	筋肉の炎症、横紋筋融解、腱炎
腎臓		血尿、蛋白尿、夜間頻尿、クレアチニン上昇、血中尿素増加、頻尿、血中クレアチニン減少	
生殖器		乳房痛、女性化乳房、月経困難症、不正子宮出血、性器潰瘍形成、不規則月経、膣分泌物	
全身	発熱、表在性浮腫（浮腫、眼瞼浮腫、咽頭浮腫、顔面腫脹、末梢性浮腫、顔面浮腫、腫脹、口腔浮腫）、倦怠感	胸痛、悪寒、疲労、熱感、疼痛、胸部不快感、口渇、異常感、末梢冷感、限局性浮腫、インフルエンザ様疾患	無力症、温度変化不耐症
その他	体重増加	腫瘍熱、体重減少、尿沈渣異常、潜血、血中アマラーゼ増加、尿中ウロビリルン陽性、尿中ブドウ糖陽性、血中トリグリセリド増加、血中葉酸減少、ビタミンB12減少	挫傷

注1): 海外で認められている副作用のため頻度不明

注2): グレード3又は4の低カルシウム血症があらわれた場合には、経口のカルシウム剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

解説

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)と国内臨床試験(77例)の合計335例で認められた副作用について、頻度別(10%以上・10%未満)に表中に記載しました。また、海外臨床試験でのみ認められた副作用は、「頻度不明」として表中に記載しました。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験において、ヒトでの臨床用量で得られる血漿中濃度以下で、ラットで胚致死作用及び胎児毒性、ウサギで胎児毒性が報告されている。従って、本剤を妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがある。]
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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

解説**5.高齢者への投与**

国内の臨床試験では、高齢者は少数例であったため、年齢、性別による解析は行っていません。

海外臨床試験(2,182例)において、21歳未満、21～45歳、46～65歳、66～75歳及び75歳超に分類して、安全性を検討したところ、75歳超(83例)において、有害事象全般、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は他の年齢層に比べ多くみられました。また、薬物動態については、海外の臨床第I相試験において、年齢による差はみられなかったことより、高齢者への投与に際し減量等の用量調節の必要性はないと考えられました。

しかしながら臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で体液貯留及び呼吸困難の発現頻度が高かったことから、高齢者に本剤を投与する際には注意深く観察する必要があります。また、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があるため、「高齢者への投与」の項に一般的な注意事項を記載しました。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)非臨床試験において、本剤のヒトでの臨床用量で得られる曝露により、妊娠ラット及びウサギで重篤な胎児障害がみられました。また、ラットでは胚致死作用がみられました。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与しないこととしました。

(2)動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されています。

本剤の母乳への移行に関する情報はないため、本剤投与中は授乳を避けるよう注意喚起しました。

7.小児等への投与

臨床データが十分でないため医薬品の一般的な注意事項として設定いたしました。

なお、国内臨床試験は20歳以上の患者を対象としたため、小児の使用経験はありません。海外においては、小児の臨床試験は現在実施中であり、現時点で小児に対する有効性・安全性は検証されていません。

8.過量投与

海外で1日280mgを1週間投与された2例の患者に重度の骨髄抑制がみられたことから、過量投与が認められた場合には、骨髄抑制等の発現に注意し、患者の状態を十分に観察する必要があります。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

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

解説**9.適用上の注意**

- (1) 活性物質が舌、口腔粘膜に触れないように注意喚起しました。
- (2) PTPの誤飲対策のため記載しました(平成8年3月27日 日薬連発第240号をご参照ください)。

10.その他の注意

腎臓の鉍質沈着はサルで認められる自然発症病変であるが、動物実験結果を記載することにより注意を喚起しました。

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

(チロシンキナーゼ阻害剤) 一般名: ダサチニブ水和物

スプリセル錠20mg
スプリセル錠50mg

SPRYCEL™
dasatinib

劇薬 処方せん医薬品^{注)}
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

	スプリセル錠20mg	スプリセル錠50mg
承認番号	22100AMX00395000	22100AMX00396000
薬価収載	2009年3月	2009年3月
販売開始	2009年3月	2009年3月
国際誕生	2006年6月	2006年6月
効能追加	2011年6月	

【警告】

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

組成・性状

1. 組成

スプリセル錠20mg、スプリセル錠50mgはそれぞれ1錠中、ダサチニブ20mg、50mg(ダサチニブ水和物として20.7mg、51.8mg)を含有する。
なお、添加剤として、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール400を含有する。

2. 製剤の性状

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

効能又は効果

1. 慢性骨髄性白血病

2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

用法及び用量

1. 慢性骨髄性白血病

(1) 慢性期

通常、成人にはダサチニブとして1日1回100mgを経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回140mgまで増量できる。

(2) 移行期又は急性期

通常、成人にはダサチニブとして1日2回70mgを経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1日2回90mgまで増量できる。

2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

通常、成人にはダサチニブとして1日2回70mgを経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1日2回90mgまで増量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。
- 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。
- 副作用により、本剤を休業、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。
1) 血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	好中球数/血小板数	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病(CML) (初回用量1日1回100mg)	好中球数<1,000/mm ³ 又は 血小板数<50,000/mm ³	①好中球数1,000/mm ³ 以上及び血小板数50,000/mm ³ 以上に回復するまで休業する。 ②1日1回100mgで治療を再開する。 ③血小板数が25,000/mm ³ を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて1,000/mm ³ を下回った場合は、①へ戻り、2回目の発現時は1日1回80mgで治療を再開する。3回目の発現時は、初発の慢性期CML患者では1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML患者では投与を中止する。
移行期CML、急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量1日2回70mgを1日2回)	注1)好中球数<500/mm ³ 又は 血小板数<10,000/mm ³	①血球減少が白血病に関連しているかを確認(骨髄穿刺又は生検)する。 ②白血病に関連しない場合は、好中球数1,000/mm ³ 以上及び血小板数20,000/mm ³ 以上に回復するまで休業する。 ③1日70mgを1日2回で治療を再開する。 ④再度発現した場合には、①へ戻り、2回目の発現時は1日2回50mgを1日2回、3回目の発現時は1日40mgを1日2回で治療を再開する。 ⑤白血病に関連する場合は、1日90mgを1日2回までの増量を考慮する。

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

2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	副作用の重症度	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病(CML) (初回用量1日1回100mg)	グレード3又は4	①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休業する。 ②1日1回80mgで治療を再開する。 ③再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、初発の慢性期CML患者では①へ戻り、1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML患者では原則として投与を中止する。
移行期CML、急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量1日2回70mgを1日2回)	グレード3又は4	①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休業する。 ②1日50mgを1日2回で治療を再開する。 ③再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、原則として投与を中止する。

グレードはNCI-CTCIに準じる。

- 患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、【用法及び用量】に従って、慢性期慢性骨髄性白血病では1日140mgまで、移行期慢性骨髄性白血病、急性期慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病では1日90mgまで増量することができる。
1) 病状が進行した場合
2) 少なくとも1ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- イマチニブに忍容性のない慢性骨髄性白血病患者[同様の副作用が起こるおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 間質性肺疾患の既往歴のある患者[間質性肺疾患を増悪させるおそれがある。]
- 肝障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]
- QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者[QT間隔延長が起こるおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 血小板機能を抑制する薬剤あるいは抗凝固剤を投与中の患者[出血傾向を増強するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 心疾患の既往歴又は危険因子を有する患者[心臓の副作用(急性心不全、うつ血性心不全、心筋症、拡張機能障害、駆出率低下、左室機能不全及び致死的な心筋梗塞等)が発現するおそれがある。]

2.重要な基本的注意

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

3.相互作用

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

※併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ケトコナゾール等) マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等) HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、アタザナビル硫酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩等) グレープフルーツジュース	本剤とケトコナゾールの併用により、本剤のC _{max} 及びAUCはそれぞれ4倍及び5倍増加した。CYP3A4阻害作用のない又は低い代替薬の使用が推奨される。CYP3A4阻害作用の強い薬剤との併用が避けられない場合は、有害事象の発現に十分注意して観察を行い、本剤を減量して投与することを考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3A4活性を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4誘導剤 デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール等 セイヨウナドヨギソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。リファンピシン8日間投与後に本剤を投与した場合、本剤のC _{max} 及びAUCはそれぞれ81%及び82%低下した。CYP3A4誘導作用の強い薬剤との併用は推奨されない。CYP3A4誘導剤を処方する場合、誘導作用のない又は低い代替薬を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3A4を誘導し、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
制酸剤(水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤)	本剤と制酸剤の同時投与は避けること。制酸剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも2時間前又は2時間後に投与すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	H ₂ 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。ファモチジン投与10時間後に本剤を投与したときの本剤のC _{max} 及びAUCはそれぞれ63%及び61%低下し、オメプラゾールを4日間投与し、最終投与22時間後に本剤を投与したときの本剤のC _{max} 及びAUCはそれぞれ42%及び43%低下した。本剤投与中は、これらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4の基質となる薬剤 シンバスタチン シクロスポリン ピモジド キニジン硫酸塩水和物 タクロリムス水和物 エルゴタミン酒石酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩等	CYP3A4の基質となる薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とシンバスタチンの併用により、シンバスタチンのC _{max} 及びAUCはそれぞれ37%及び20%上昇した。本剤を治療係数が低いCYP3A4の基質となる薬剤と併用する場合には注意すること。	本剤のCYP3A4阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン塩酸塩 ピモジド等 ----- 抗不整脈薬 キニジン硫酸塩水和物 プロカイナム塩酸塩 シンピラミド ソタロール塩酸塩等	QT間隔延長作用を増強する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

4.副作用

※副作用の概要

初発の慢性期慢性骨髄性白血病

国際共同臨床第Ⅲ相試験において本剤(初回用量100mg1日1回)の投与を受けた初発の慢性期慢性骨髄性白血病患者258例(日本人安全性評価対象26例を含む)の成績を以下に示す。10%以上の患者にみられた副作用は、下痢45例(17.4%)、頭痛30例(11.6%)、胸水26例(10.1%)であった。また、10%以上の患者にみられたグレード3又は4の臨床検査値異常は、好中

球減少症53/256例(20.7%)、血小板減少症49/256例(19.1%)、貧血26/256例(10.2%)であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計)

イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

国内の臨床試験において本剤(初回用量50mg*、70mg又は90mg*1日2回、100mg1日1回)の投与を受けた白血病の患者77例の成績を以下に示す(*:承認外用法用量)。20%以上の患者にみられた副作用は、血小板減少58例(75.3%)、好中球減少57例(74.0%)、白血球減少50例(64.9%)、リンパ球減少45例(58.4%)、ALT(GPT)増加40例(51.9%)、LDH増加39例(50.6%)、AST(GOT)増加37例(48.1%)、下痢36例(46.8%)、貧血34例(44.2%)、胸水32例(41.6%)、発疹31例(40.3%)、頭痛、発熱各30例(39.0%)、血中リン減少29例(37.7%)、CK(CPK)増加、ヘモグロビン減少、赤血球数減少各28例(36.4%)、ヘマトクリット減少26例(33.8%)、倦怠感、咳嗽各25例(32.5%)、尿中蛋白陽性24例(31.2%)、血中アルブミン減少23例(29.9%)、鼻咽頭炎、γ-GTP増加各22例(28.6%)、浮腫、便秘、悪心、ALP増加各20例(26.0%)、体重増加18例(23.4%)、筋痛17例(22.1%)、CD4リンパ球減少、血中尿酸増加、総蛋白減少、尿中尿陽性各16例(20.8%)であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計)

(1)重大な副作用

- ※1)骨髄抑制:白血球減少(0.9%)、白血球減少(21.5%)、好中球減少(34.3%)、血小板減少(34.0%)、貧血(16.4%)があらわれることがあるので定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。
- ※2)出血(脳出血・硬膜下出血、消化管出血):脳出血・硬膜下出血(0.8%^{※1)}、消化管出血(3.3%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※3)体液貯留(胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等):胸水(17.3%)、肺水腫(0.6%)、心嚢液貯留(3.0%)、腹水(0.3%)、全身性浮腫(3.5%^{※1)}等があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部X線の検査を実施すること。重篤な胸水は、必要に応じて胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。
- ※4)感染症:肺炎(1.8%)、敗血症(0.3%)等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※5)間質性肺疾患:間質性肺疾患(0.9%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ※6)腫瘍崩壊症候群:腫瘍崩壊症候群(0.9%)があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- ※7)心電図QT延長:心電図QT延長(2.7%)があらわれることがあるので、適切な心電図モニタリングを行い、QT間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)の補正を行うこと。
- ※8)心不全、心筋梗塞:心不全(0.6%)、心筋梗塞(0.2%^{※1)}があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※9)急性腎不全:急性腎不全(0.3%)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、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1)海外臨床試験における副作用発現頻度

※(2)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類・頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{※2)}
感染症		感染、鼻咽頭炎、気管支炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、毛包炎、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、眼感染、インフルエンザ、腔カンジダ症、尿路感染、気管支肺炎、蜂巣炎、帯状疱疹、爪白癬、外耳炎、足部白癬、上気道感染、歯肉感染、感染性腸炎、副鼻腔炎	感染性小腸結腸炎
血液	リンパ球数減少	網状赤血球数減少、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、CD4リンパ球数増加、プロトロンビン時間延長、網状赤血球数増加、APTT延長、白血球数増加、好中球数増加、血小板数増加、リンパ球数増加、好酸球数増加、INR増加、単球数減少、プロトロンビン時間短縮、CD4リンパ球減少、リンパ節症、鉄欠乏性貧血、血中フィブリノゲン増加、フィブリン分解産物増加	赤芽球癆
免疫系		移植片対宿主病、過敏症	結節性紅斑
代謝	電解質異常(リン、カリウム、カルシウム ^{※3)} 、マグネシウム、ナトリウム、クロール)	甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、BNP増加、CRP増加、脱水、総蛋白増加、食欲不振、血中尿酸増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、糖尿病	
精神		不眠症、抑うつ気分、無感情	不安、感情不安定、錯乱状態、リビドー減退
神経系	頭痛	味覚異常、浮動性めまい、意識消失、傾倒、肋間神経痛、感覚鈍麻、振戦、手根管症候群、体位性めまい、頸椎性神経炎、頸腕症候群、片頭痛、脳腫瘍、大脳石灰化	失神、健忘、痙攣、脳血管発作、一過性脳虚血発作、末梢性ニューロパチー、視神経炎

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^(注2)
眼		霧視、角膜炎、眼球乾燥、結膜充血、羞明、アレルギー性結膜炎、結膜炎、白内障、眼脂、後囊部混濁、網膜症、飛蚊症、眼圧上昇	
耳		耳不快感、耳管閉塞、耳鳴、聴力低下	回転性めまい
心臓		心拡大、動悸、頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症、洞性徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、左室肥大、不整脈、第一度房室ブロック、心房頻脈、脚ブロック、心肥大、心筋症、左房拡張、心電図ST部分下降	心機能障害、狭心症、心膜炎、心室性不整脈、心室性頻脈、心筋炎、急性冠動脈症候群、肺性心、心房細動、心房粗動
血管	出血(肺出血、歯肉出血、結膜出血、鼻出血、皮下出血、点状出血、カテーテル留置部位出血)	低血圧、高血圧、ほてり、血腫	血栓性静脈炎、網状皮斑、血栓症/塞栓症(肺塞栓症、深部静脈血栓症)
呼吸器	咳嗽	呼吸困難、低酸素症、発声障害、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、咽喉頭紅斑、咽喉頭不快感、湿性咳嗽、鼻漏、痰貯留、鼻炎、胸膜炎、鼻痛	肺浸潤、肺炎、肺高血圧症、喘息、気管支痙攣、急性呼吸窮乏症候群
消化器	下痢、悪心	腹痛、腹部膨満、口唇炎、歯肉炎、胃不快感、異常便、変色便、胃炎、痔核、口唇水疱、心窩部不快感、口内乾燥、歯肉腫脹、口唇乾燥、口の感覚鈍麻、便秘、嘔吐、口内炎、びらん性胃炎、歯痛、裂肛、齦歯、腸炎、腸憩室、消化不良、胃潰瘍、歯肉痛、裂孔ヘルニア、兎径ヘルニア、歯周炎、肛門周囲腫痛、逆流性食道炎、唾液腺痛、胃異形成、痔出血、口の錯覚、腹壁障害、口腔粘膜びらん、腹部不快感、食道炎、歯根嚢胞	粘膜炎、大腸炎、嚥下障害、上部消化管潰瘍、脾炎、タンパク漏出性胃腸症
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇	胆嚢炎、ビリルビン上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇、脂肪肝	胆汁うっ滞、肝炎
皮膚	発疹	紅斑、ざ瘡、脱毛症、湿疹、そう痒症、紫斑、皮膚乾燥、多汗症、爪の障害、丘疹、皮膚剥脱、皮膚肥厚、全身性そう痒症、蕁麻疹、皮膚色素脱失、皮膚嚢腫、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、結節性紅斑、毛髪変色、脂漏性皮膚炎、皮膚潰瘍、皮下結節、手掌・足底発赤知覚不全症候群	水疱形成、色素沈着障害、光線過敏性反応、急性熱性好中球性皮膚症、脂肪織炎、手足症候群
筋・骨格系	筋痛、CK(CPK)上昇	関節痛、四肢痛、背部痛、筋力低下、筋骨格硬直、側腹部痛、関節腫脹、骨関節炎、滑液嚢腫、腱痛、CK(CPK)減少、筋痙攣、頸部痛、筋骨格痛、変形性脊椎炎、滑膜炎、顎関節症候群、腱鞘炎、椎間板突出、骨痛	筋肉の炎症、横紋筋融解、腱炎

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^(注2)
腎臓		血尿、蛋白尿、夜間頻尿、クレアチニン上昇、血中尿素増加、頻尿、血中クレアチニン減少	
生殖器		乳房痛、女性化乳房、月経困難症、不正子宮出血、性器潰瘍形成、不規則月経、腔分泌	
全身	発熱、表在性浮腫(浮腫、眼瞼浮腫、咽頭浮腫、顔面腫脹、末梢性浮腫、顔面浮腫、腫脹、口腔浮腫)、倦怠感	胸痛、悪寒、疲労、熱感、疼痛、胸部不快感、口渴、異常感、末梢冷感、限局性浮腫、インフルエンザ様疾患	無力症、温度変化不耐症
その他	体重増加	腫瘍熱、体重減少、尿沈渣異常、潜血、血中アミラーゼ増加、尿中ウロビリリン陽性、尿中ブドウ糖陽性、血中トリグリセリド増加、血中葉酸減少、ビタミンB12減少	挫傷

注2)：海外で認められている副作用のため頻度不明

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

※5.高齢者への投与

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

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験において、ヒトでの臨床用量で得られる血漿中濃度以下で、ラットで胚致死作用及び胎児毒性、ウサギで胎児毒性が報告されている。従って、本剤を妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがある。]
- (2)授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。]

7.小児等への投与

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

8.過量投与

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

9.適用上の注意

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

10.その他の注意

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

承認条件

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

包装

スプリセル錠20mg:30錠(PTP)
スプリセル錠50mg:30錠(PTP)

取扱い上の注意

貯 法：室温保存

使用期限：3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

©登録商標

上記のD.I.は2011年6月改訂の製品添付文書に基づいて作成したものです。警告・禁忌を含む使用上の注意等の改訂にご留意ください。



製造販売元

プリストル・マイヤーズ株式会社

[資料請求先]
プリストル・マイヤーズ株式会社
メディカル情報部
〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1
TEL.0120-093-507



Otsuka

プロモーション提携 大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9



製造販売元

Bristol-Myers Squibb

[資料請求先]

ブリistol・マイヤーズ株式会社
メディカル情報部
〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1
TEL.0120-093-507



Otsuka

プロモーション提携 大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

第2版 2011年6月

[SP/11-06/0194/13-05]