

スプリセル錠 20mg・50mg 使用成績調査 結果報告書

謹啓 時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。平素より弊社製品に対し格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

スプリセル錠 20mg・50mg（以下、本剤）は「イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病」、「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」の効能・効果にて2009年1月21日に製造販売承認を取得致しました。また、2011年6月16日にはイマチニブ抵抗性に加え初発の慢性骨髄性白血病も本剤の効能・効果とする製造販売承認事項一部変更申請が承認されております。

スプリセル錠 20mg・50mg 使用成績調査（以下、本調査）は、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、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に回収するため、全例調査を実施することが承認条件として付与されました。この度、897例を対象に最終解析結果としてまとめましたのでご報告させていただきます。先生方におかれましては、本調査に多大なるご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

なお、本報告書は「イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病」、「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」の効能・効果で承認された際に収集された症例が対象となっております。

本資料が日常診療の一助となれば幸いに存じます。引き続き本剤の適正使用にご協力賜われますようお願い申し上げます。

謹白

2015年9月
ブリストル・マイヤーズ株式会社

目次

1. 使用成績調査（全例調査）の概要.....	3
2. 調査結果.....	3
2.1 患者背景	3
2.2 本剤投与状況	5
2.2.1 本剤の投与量.....	5
2.2.2 本剤の投与期間.....	6
2.3 安全性	6
2.3.1 副作用発現状況.....	6
2.3.2 重点調査項目の副作用	13
2.3.2.1 骨髄抑制／血球減少の発現状況	13
2.3.2.2 出血の発現状況	15
2.3.2.3 体液貯留の発現状況	17
2.3.2.4 心臓血管系事象及び心電図異常（QT 延長）の発現状況	19
2.3.2.5 肝胆道系障害の発現状況	20
2.3.2.6 間質性肺疾患の発現状況	22
2.3.3 イマチニブとの交叉不耐容	24
2.4 有効性	25
3. まとめ、適正使用のお願い.....	27

1. 使用成績調査（全例調査）の概要

本調査は承認条件による使用成績調査（全例調査）として、本剤投与された全症例を対象に実施致しました。本調査の重点調査項目として「骨髄抑制／血球減少」、「出血」、「体液貯留」、「心臓血管系事象及び心電図異常（QT 延長）」、「肝胆道系障害」、「間質性肺疾患」を設定し、観察期間を最長 3 年間としました。

2. 調査結果

本調査は 2009 年 3 月 16 日より開始し、2009 年 12 月 31 日までに目標症例数 800 例を超える 905 例が登録されました。これら 905 例を調査票収集対象症例とし、2013 年 12 月 27 日までに 898 例の調査票の収集を完了しました。

本調査の症例構成を図 1 に示します。

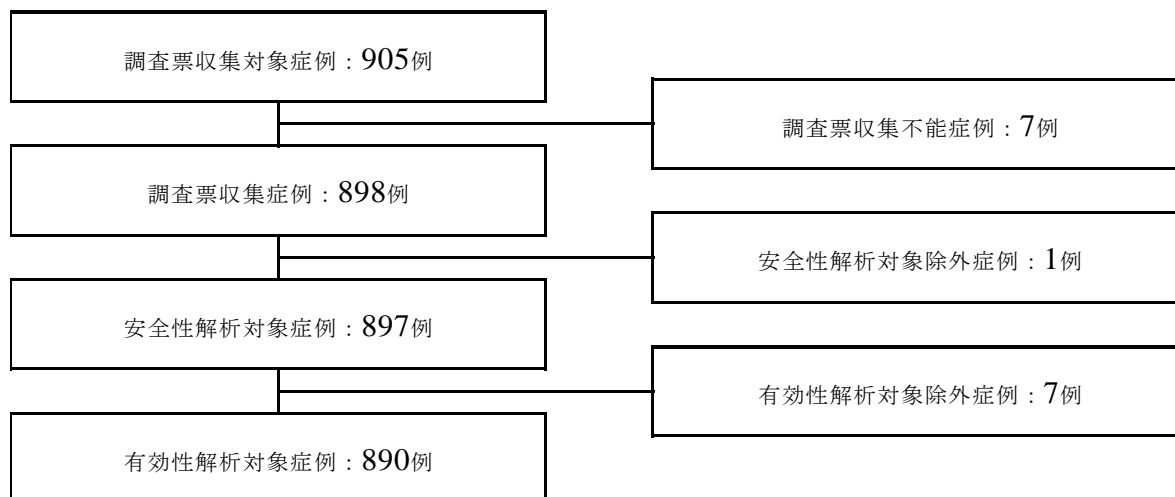


図 1 症例構成図

2.1 患者背景

安全性解析対象症例 897 例の患者背景について、「人口統計学的特性及び他の基準値の特性」、「投与開始時点の病歴」、「前治療歴」に分けて示します（表 1、表 2、表 3）。

なお、原疾患（病期）によって背景が異なると考えられることから、原則として原疾患を分けて示しています。原疾患別では、イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病・慢性期（以下、CML-CP）が 42.7%（383/897）と半数近くを占め、以下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（以下、Ph+ALL）が 33.6%（301/897）、イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病・急性期（以下、CML-BC）が 14.6%（131/897）、同移行期（以下、CML-AP）が 8.4%（75/897）、その他が 0.8%（7/897）の順でした。その他の内訳は、Ph+急性骨髄性白血病が 2 例、前治療のない Ph+ALL が 3 例、C-kit 陽性急性骨髄性白血病が 1 例、イマチニブ治療歴のない CML-CP が 1 例でした。

表 1 患者背景（人口統計学的特性及び他の基準値の特性）

		全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数		897	383	75	131	301	7
性別	男	502 (56.0%)	229 (59.8%)	39 (52.0%)	81 (61.8%)	147 (48.8%)	6 (85.7%)
	女	395 (44.0%)	154 (40.2%)	36 (48.0%)	50 (38.2%)	154 (51.2%)	1 (14.3%)
入院・外来	入院	197 (22.0%)	12 (3.1%)	12 (16.0%)	55 (42.0%)	114 (37.9%)	4 (57.1%)
	外来	236 (26.3%)	197 (51.4%)	16 (21.3%)	3 (2.3%)	19 (6.3%)	1 (14.3%)
	入院⇄外来	457 (50.9%)	168 (43.9%)	46 (61.3%)	73 (55.7%)	168 (55.8%)	2 (28.6%)
	不明・未記載	7 (0.8%)	6 (1.6%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
年齢（歳）	～<15	9 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	6 (2.0%)	0 (0.0%)
	15～<25	37 (4.1%)	10 (2.6%)	2 (2.7%)	2 (1.5%)	22 (7.3%)	1 (14.3%)
	25～<35	61 (6.8%)	35 (9.1%)	3 (4.0%)	4 (3.1%)	19 (6.3%)	0 (0.0%)
	35～<45	85 (9.5%)	36 (9.4%)	8 (10.7%)	13 (9.9%)	25 (8.3%)	3 (42.9%)
	45～<55	103 (11.5%)	41 (10.7%)	8 (10.7%)	17 (13.0%)	37 (12.3%)	0 (0.0%)
	55～<65	209 (23.3%)	89 (23.2%)	18 (24.0%)	30 (22.9%)	72 (23.9%)	0 (0.0%)
	65～<70	145 (16.2%)	50 (13.1%)	17 (22.7%)	18 (13.7%)	59 (19.6%)	1 (14.3%)
	70～<75	107 (11.9%)	45 (11.7%)	9 (12.0%)	26 (19.8%)	27 (9.0%)	0 (0.0%)
	75～<80	84 (9.4%)	42 (11.0%)	6 (8.0%)	9 (6.9%)	26 (8.6%)	1 (14.3%)
	80～	57 (6.4%)	33 (8.6%)	3 (4.0%)	12 (9.2%)	8 (2.7%)	1 (14.3%)
	min～max (med)	5～92 (62)	7～92 (62)	9～84 (63)	18～86 (63)	5～92 (61)	16～86 (41)
体重（kg）	～<30	7 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	5 (1.7%)	0 (0.0%)
	30～<40	38 (4.2%)	16 (4.2%)	2 (2.7%)	7 (5.3%)	12 (4.0%)	1 (14.3%)
	40～<50	196 (21.9%)	48 (12.5%)	18 (24.0%)	27 (20.6%)	102 (33.9%)	1 (14.3%)
	50～<60	247 (27.5%)	95 (24.8%)	23 (30.7%)	51 (38.9%)	77 (25.6%)	1 (14.3%)
	60～<70	189 (21.1%)	82 (21.4%)	18 (24.0%)	28 (21.4%)	60 (19.9%)	1 (14.3%)
	70～<80	52 (5.8%)	27 (7.0%)	3 (4.0%)	9 (6.9%)	11 (3.7%)	2 (28.6%)
	80～	43 (4.8%)	23 (6.0%)	3 (4.0%)	5 (3.8%)	11 (3.7%)	1 (14.3%)
	不明・未記載	125 (13.9%)	91 (23.8%)	7 (9.3%)	4 (3.1%)	23 (7.6%)	0 (0.0%)
	～<1.2	14 (1.6%)	5 (1.3%)	2 (2.7%)	1 (0.8%)	6 (2.0%)	0 (0.0%)
	1.2～<1.4	132 (14.7%)	38 (9.9%)	11 (14.7%)	20 (15.3%)	62 (20.6%)	1 (14.3%)
体表面積（m ² ）	1.4～<1.6	262 (29.2%)	83 (21.7%)	22 (29.3%)	48 (36.6%)	107 (35.5%)	2 (28.6%)
	1.6～<1.8	245 (27.3%)	104 (27.2%)	22 (29.3%)	42 (32.1%)	76 (25.2%)	1 (14.3%)
	1.8～	93 (10.4%)	47 (12.3%)	7 (9.3%)	13 (9.9%)	24 (8.0%)	2 (28.6%)
	不明・未記載	151 (16.8%)	106 (27.7%)	11 (14.7%)	7 (5.3%)	26 (8.6%)	1 (14.3%)
	min～max (med)	0.77～2.39 (1.57)	0.80～2.39 (1.62)	0.95～2.11 (1.57)	1.08～2.20 (1.57)	0.77～2.30 (1.51)	1.23～2.00 (1.58)
	PS (Performance Status)						
PS (Performance Status)	0	478 (53.3%)	304 (79.4%)	34 (45.3%)	41 (31.3%)	95 (31.6%)	4 (57.1%)
	1	286 (31.9%)	61 (15.9%)	36 (48.0%)	54 (41.2%)	132 (43.9%)	3 (42.9%)
	2	87 (9.7%)	14 (3.7%)	4 (5.3%)	19 (14.5%)	50 (16.6%)	0 (0.0%)
	3	34 (3.8%)	2 (0.5%)	1 (1.3%)	13 (9.9%)	18 (6.0%)	0 (0.0%)
	4	11 (1.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	4 (3.1%)	6 (2.0%)	0 (0.0%)
Ph 染色体	不明・未記載	1 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	陽性	840 (93.6%)	350 (91.4%)	67 (89.3%)	127 (96.9%)	290 (96.3%)	6 (85.7%)
	陰性	36 (4.0%)	20 (5.2%)	6 (8.0%)	2 (1.5%)	7 (2.3%)	1 (14.3%)
BCR-ABL	未検査・未記載	21 (2.3%)	13 (3.4%)	2 (2.7%)	2 (1.5%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)
	陽性	843 (94.0%)	350 (91.4%)	73 (97.3%)	125 (95.4%)	289 (96.0%)	6 (85.7%)
	陰性	20 (2.2%)	13 (3.4%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	5 (1.7%)	1 (14.3%)
	未検査・未記載	34 (3.8%)	20 (5.2%)	1 (1.3%)	6 (4.6%)	7 (2.3%)	0 (0.0%)

表 2 患者背景（投与開始時点の病歴）

		全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数		897	383	75	131	301	7
アレルギー歴	無	701 (78.1%)	288 (75.2%)	57 (76.0%)	103 (78.6%)	246 (81.7%)	7 (100.0%)
	有	182 (20.3%)	87 (22.7%)	16 (21.3%)	28 (21.4%)	51 (16.9%)	-
	不明・未記載	14 (1.6%)	8 (2.1%)	2 (2.7%)	-	4 (1.3%)	-
既往歴	無	515 (57.4%)	218 (56.9%)	37 (49.3%)	79 (60.3%)	178 (59.1%)	3 (42.9%)
	有	365 (40.7%)	155 (40.5%)	36 (48.0%)	50 (38.2%)	120 (39.9%)	4 (57.1%)
	不明・未記載	17 (1.9%)	10 (2.6%)	2 (2.7%)	2 (1.5%)	3 (1.0%)	-
	肺疾患	56 (6.2%)	24 (6.3%)	3 (4.0%)	9 (6.9%)	20 (6.6%)	-
	間質性肺疾患	16 (1.8%)	10 (2.6%)	1 (1.3%)	2 (1.5%)	3 (1.0%)	-
	その他の肺疾患	40 (4.5%)	14 (3.7%)	2 (2.7%)	7 (5.3%)	17 (5.6%)	-
	上記以外	331 (36.9%)	140 (36.6%)	35 (46.7%)	44 (33.6%)	108 (35.9%)	4 (57.1%)
	無	204 (22.7%)	114 (29.8%)	10 (13.3%)	23 (17.6%)	56 (18.6%)	1 (14.3%)
合併症	有	693 (77.3%)	269 (70.2%)	65 (86.7%)	108 (82.4%)	245 (81.4%)	6 (85.7%)
	肝機能障害 無	793 (88.4%)	349 (91.1%)	67 (89.3%)	111 (84.7%)	259 (86.0%)	7 (100.0%)
	軽度	83 (9.3%)	28 (7.3%)	5 (6.7%)	19 (14.5%)	31 (10.3%)	-
	中等度	18 (2.0%)	5 (1.3%)	3 (4.0%)	1 (0.8%)	9 (3.0%)	-
	重度	1 (0.1%)	1 (0.3%)	-	-	-	-
	不明・未記載	2 (0.2%)	-	-	-	2 (0.7%)	-
	腎機能障害 無	812 (90.5%)	349 (91.1%)	65 (86.7%)	116 (88.5%)	275 (91.4%)	7 (100.0%)
	軽度	58 (6.5%)	22 (5.7%)	6 (8.0%)	11 (8.4%)	19 (6.3%)	-
	中等度	22 (2.5%)	9 (2.3%)	4 (5.3%)	4 (3.1%)	5 (1.7%)	-
	重度または透析	4 (0.4%)	3 (0.8%)	-	-	1 (0.3%)	-
	不明・未記載	1 (0.1%)	-	-	-	1 (0.3%)	-
	貧血	222 (24.7%)	56 (14.6%)	19 (25.3%)	49 (37.4%)	97 (32.2%)	1 (14.3%)
	浮腫	117 (13.0%)	39 (10.2%)	11 (14.7%)	25 (19.1%)	41 (13.6%)	1 (14.3%)
	肝腫大	11 (1.2%)	1 (0.3%)	-	8 (6.1%)	2 (0.7%)	-
	心疾患	100 (11.1%)	43 (11.2%)	4 (5.3%)	16 (12.2%)	37 (12.3%)	-
	肺疾患	75 (8.4%)	19 (5.0%)	3 (4.0%)	19 (14.5%)	34 (11.3%)	-
	間質性肺疾患	15 (1.7%)	4 (1.0%)	1 (1.3%)	4 (3.1%)	6 (2.0%)	-
	その他の肺疾患	63 (7.0%)	16 (4.2%)	2 (2.7%)	16 (12.2%)	29 (9.6%)	-
	体液貯留	57 (6.4%)	14 (3.7%)	7 (9.3%)	19 (14.5%)	16 (5.3%)	1 (14.3%)
	上記以外	592 (66.0%)	230 (60.1%)	55 (73.3%)	91 (69.5%)	210 (69.8%)	6 (85.7%)

表 3 患者背景（前治療歴）

		全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数		897	383	75	131	301	7
前治療歴	無	3 (0.3%)	-	-	-	-	3 (42.9%)
	有	894 (99.7%)	383 (100.0%)	75 (100.0%)	131 (100.0%)	301 (100.0%)	4 (57.1%)
IFN-α治療歴	無	764 (85.2%)	302 (78.9%)	48 (64.0%)	107 (81.7%)	300 (99.7%)	7 (100.0%)
	有	132 (14.7%)	81 (21.1%)	27 (36.0%)	23 (17.6%)	1 (0.3%)	-
イマチニブ治療歴		1 (0.1%)	-	-	1 (0.8%)	-	-
イマチニブ治療歴	無	17 (1.9%)	-	-	-	12 (4.0%)	5 (71.4%)
	有	878 (97.9%)	383 (100.0%)	75 (100.0%)	131 (100.0%)	287 (95.3%)	2 (28.6%)
イマチニブ中止理由 (対象：イマチニブ治療歴有)		2 (0.2%)	-	-	-	2 (0.7%)	-
イマチニブ中止理由 (対象：イマチニブ治療歴有)	イマチニブ抵抗性	539 (60.1%)	231 (60.3%)	62 (82.7%)	101 (77.1%)	145 (48.2%)	-
	イマチニブに忍容性なし	237 (26.4%)	139 (36.3%)	11 (14.7%)	21 (16.0%)	66 (21.9%)	-
イマチニブ抵抗性 (対象：中止理由＝イマチニブ抵抗性)		92 (10.3%)	11 (2.9%)	1 (1.3%)	7 (5.3%)	71 (23.6%)	2 (28.6%)
イマチニブ抵抗性 (対象：中止理由＝イマチニブ抵抗性)	不明・未記載	10 (1.1%)	2 (0.5%)	1 (1.3%)	2 (1.5%)	5 (1.7%)	-
	初期抵抗性	224 (25.0%)	154 (40.2%)	23 (30.7%)	32 (24.4%)	15 (5.0%)	-
イマチニブ以外化学療法		277 (30.9%)	70 (18.3%)	36 (48.0%)	60 (45.8%)	111 (36.9%)	-
イマチニブ以外化学療法	無	38 (4.2%)	7 (1.8%)	3 (4.0%)	9 (6.9%)	19 (6.3%)	-
	有	253 (28.2%)	193 (50.4%)	18 (24.0%)	28 (21.4%)	10 (3.3%)	4 (57.1%)
造血幹細胞移植歴		643 (71.7%)	190 (49.6%)	57 (76.0%)	102 (77.9%)	291 (96.7%)	3 (42.9%)
造血幹細胞移植歴	不明・未記載	1 (0.1%)	-	-	1 (0.8%)	-	-
	無	795 (88.6%)	375 (97.9%)	69 (92.0%)	119 (90.8%)	227 (75.4%)	5 (71.4%)
造血幹細胞移植歴	有	101 (11.3%)	8 (2.1%)	6 (8.0%)	12 (9.2%)	73 (24.3%)	2 (28.6%)
放射線治療歴		1 (0.1%)	-	-	-	1 (0.3%)	-
放射線治療歴	無	100 (11.1%)	8 (2.1%)	6 (8.0%)	12 (9.2%)	72 (23.9%)	2 (28.6%)
	有	811 (90.4%)	379 (99.0%)	70 (93.3%)	119 (90.8%)	236 (78.4%)	7 (100.0%)
その他の非薬物療法歴		1 (0.1%)	-	-	1 (0.8%)	-	-
その他の非薬物療法歴	無	85 (9.5%)	4 (1.0%)	5 (6.7%)	11 (8.4%)	65 (21.6%)	-
	有	1 (0.1%)	-	-	-	-	-
その他の非薬物療法歴		871 (97.1%)	378 (98.7%)	72 (96.0%)	127 (96.9%)	288 (95.7%)	6 (85.7%)
その他の非薬物療法歴	無	25 (2.8%)	5 (1.3%)	3 (4.0%)	3 (2.3%)	13 (4.3%)	1 (14.3%)
	有	1 (0.1%)	-	-	1 (0.8%)	-	-

2.2 本剤投与状況

2.2.1 本剤の投与量

本剤の投与量別症例数を、原疾患ごとの用法及び用量に合わせて集計しました（表 4）。なお、観察期間が 3 年間で長期に亘るため、ここでは初回投与量、最終投与量及び最大投与量の 3 パターンで集計しました。

表 4 投与量別症例数

		全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数		897	383	75	131	301	7
初回投与量 (mg)	1日1回投与	569 (63.4%)	367 (95.8%)	46 (61.3%)	48 (36.6%)	102 (33.9%)	6 (85.7%)
	～<100	206 (23.0%)	131 (34.2%)	17 (22.7%)	13 (9.9%)	43 (14.3%)	2 (28.6%)
	100	347 (38.7%)	236 (61.6%)	27 (36.0%)	34 (26.0%)	46 (15.3%)	4 (57.1%)
	100<～	16 (1.8%)	-	2 (2.7%)	1 (0.8%)	13 (4.3%)	-
	1日2回投与	319 (35.6%)	12 (3.1%)	29 (38.7%)	81 (61.8%)	197 (65.4%)	-
	～<70	87 (9.7%)	11 (2.9%)	7 (9.3%)	14 (10.7%)	55 (18.3%)	-
	70	231 (25.8%)	-	22 (29.3%)	67 (51.1%)	142 (47.2%)	-
	70<～90	1 (0.1%)	1 (0.3%)	-	-	-	-
	90<～	-	-	-	-	-	-
	その他	9 (1.0%)	4 (1.0%)	-	2 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (14.3%)
最終投与量 (mg)	1日1回投与	598 (66.7%)	324 (84.6%)	48 (64.0%)	63 (48.1%)	156 (51.8%)	7 (100.0%)
	～<100	327 (36.5%)	183 (47.8%)	26 (34.7%)	31 (23.7%)	84 (27.9%)	3 (42.9%)
	100	244 (27.2%)	138 (36.0%)	18 (24.0%)	30 (22.9%)	54 (17.9%)	4 (57.1%)
	100<～	27 (3.0%)	3 (0.8%)	4 (5.3%)	2 (1.5%)	18 (6.0%)	-
	1日2回投与	232 (25.9%)	20 (5.2%)	19 (25.3%)	59 (45.0%)	134 (44.5%)	-
	～<70	63 (7.0%)	11 (2.9%)	5 (6.7%)	10 (7.6%)	37 (12.3%)	-
	70	159 (17.7%)	8 (2.1%)	12 (16.0%)	45 (34.4%)	94 (31.2%)	-
	70<～90	10 (1.1%)	1 (0.3%)	2 (2.7%)	4 (3.1%)	3 (1.0%)	-
	90<～	-	-	-	-	-	-
	その他	67 (7.5%)	39 (10.2%)	8 (10.7%)	9 (6.9%)	11 (3.7%)	-
最大投与量 (mg)	1日1回投与	541 (60.3%)	356 (93.0%)	38 (50.7%)	42 (32.1%)	98 (32.6%)	7 (100.0%)
	～<100	141 (15.7%)	93 (24.3%)	12 (16.0%)	11 (8.4%)	23 (7.6%)	2 (28.6%)
	100	355 (39.6%)	255 (66.6%)	20 (26.7%)	29 (22.1%)	46 (15.3%)	5 (71.4%)
	100<～	45 (5.0%)	8 (2.1%)	6 (8.0%)	2 (1.5%)	29 (9.6%)	-
	1日2回投与	347 (38.7%)	22 (5.7%)	36 (48.0%)	89 (67.9%)	200 (66.4%)	-
	～<70	55 (6.1%)	9 (2.3%)	4 (5.3%)	7 (5.3%)	35 (11.6%)	-
	70	275 (30.7%)	12 (3.1%)	29 (38.7%)	76 (58.0%)	158 (52.5%)	-
	70<～90	17 (1.9%)	1 (0.3%)	3 (4.0%)	6 (4.6%)	7 (2.3%)	-
	90<～	-	-	-	-	-	-
	その他	9 (1.0%)	5 (1.3%)	1 (1.3%)	-	3 (1.0%)	-

2.2.2 本剤の投与期間

本剤の投与期間別症例数及び中央値を、原疾患別に集計しました（表 5）。集計にあたっては、休薬期間を含む総投与期間を対象としました。

表 5 投与期間別症例数

		全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数		897	383	75	131	301	7
投与期間別	～<4週	119 (13.3%)	31 (8.1%)	11 (14.7%)	28 (21.4%)	48 (15.9%)	1 (14.3%)
	4週≤～<8週	87 (9.7%)	16 (4.2%)	4 (5.3%)	19 (14.5%)	48 (15.9%)	-
	8週≤～<12週	44 (4.9%)	8 (2.1%)	3 (4.0%)	11 (8.4%)	22 (7.3%)	-
	12週≤～<16週	52 (5.8%)	8 (2.1%)	5 (6.7%)	13 (9.9%)	23 (7.6%)	3 (42.9%)
	16週≤～<24週	58 (6.5%)	8 (2.1%)	2 (2.7%)	18 (13.7%)	30 (10.0%)	-
	24週≤～<52週	125 (13.9%)	45 (11.7%)	8 (10.7%)	21 (16.0%)	51 (16.9%)	-
	52週≤～<104週	118 (13.2%)	51 (13.3%)	14 (18.7%)	10 (7.6%)	41 (13.6%)	2 (28.6%)
	104週≤～	294 (32.8%)	216 (56.4%)	28 (37.3%)	11 (8.4%)	38 (12.6%)	1 (14.3%)
	min～max (med) (日)	1～1,096 (303)	1～1,096 (923)	4～1,096 (447)	1～1,096 (95)	1～1,096 (122)	5～1,030 (100)

2.3 安全性

2.3.1 副作用発現状況

副作用発現状況一覧を表 6 に示します。897 例中 771 例において 3,374 件の副作用が発現し、副作用発現割合は 86.0%（771/897）でした。

表6 副作用発現状況一覧表

	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
副作用の発現症例数	771	326	67	112	260	6
副作用の発現件数	3374	1178	295	574	1310	17
副作用の発現症例率(%)	(86.0%)	(85.1%)	(89.3%)	(85.5%)	(86.4%)	(85.7%)
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）					
感染症および寄生虫症	93 (10.4%)	22 (5.7%)	3 (4.0%)	19 (14.5%)	49 (16.3%)	
体部白癬	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
細気管支炎	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
気管支炎	3 (0.3%)		1 (1.3%)		2 (0.7%)	
気管支肺炎アスペルギルス症	4 (0.4%)			2 (1.5%)	2 (0.7%)	
蜂巣炎	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
膀胱炎	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
サイトメガロウイルス感染	5 (0.6%)	1 (0.3%)		1 (0.8%)	3 (1.0%)	
感染性皮膚炎	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
外耳蜂巣炎	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
毛包炎	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
せつ	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
陰部ヘルペス	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
単純ヘルペス	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
ヘルペスウイルス感染	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
帯状疱疹	9 (1.0%)	1 (0.3%)		2 (1.5%)	6 (2.0%)	
感染	5 (0.6%)			3 (2.3%)	2 (0.7%)	
インフルエンザ	2 (0.2%)				2 (0.7%)	
口腔カンジダ症	3 (0.3%)			2 (1.5%)	1 (0.3%)	
外耳炎	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
中耳炎	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
咽頭炎	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
肺炎	26 (2.9%)	6 (1.6%)	1 (1.3%)	7 (5.3%)	12 (4.0%)	
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
偽膜性大腸炎	3 (0.3%)	1 (0.3%)			2 (0.7%)	
肺真菌症	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
敗血症	13 (1.4%)	2 (0.5%)		4 (3.1%)	7 (2.3%)	
敗血症性ショック	3 (0.3%)			1 (0.8%)	2 (0.7%)	
皮下組織膿瘍	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
上気道感染	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
水痘	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
サイトメガロウイルス性腸炎	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
緑膿菌性肺炎	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
痔瘻感染	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
全身性真菌症	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
トリコスポロン感染	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
感染性腸炎	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
サイトメガロウイルス血症	7 (0.8%)				7 (2.3%)	
細菌感染	4 (0.4%)	2 (0.5%)		1 (0.8%)	1 (0.3%)	
細菌性肺炎	3 (0.3%)			2 (1.5%)	1 (0.3%)	
コリネバクテリウム感染	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
非定型マイコプラズマ感染	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
感染性脊椎炎	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
口腔ヘルペス	4 (0.4%)	1 (0.3%)		2 (1.5%)	1 (0.3%)	
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	5 (0.6%)			2 (1.5%)	3 (1.0%)	
アスペルギルス感染	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.4%)	3 (0.8%)			1 (0.3%)	
*胃癌	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
大顆粒性リンパ球増多症	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
*喉頭癌	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
血液およびリンパ系障害	349 (38.9%)	122 (31.9%)	40 (53.3%)	57 (43.5%)	130 (43.2%)	
貧血	344 (38.4%)	121 (31.6%)	40 (53.3%)	56 (42.7%)	127 (42.2%)	
播種性血管内凝固	3 (0.3%)	1 (0.3%)			2 (0.7%)	
発熱性好中球減少症	25 (2.8%)	3 (0.8%)	2 (2.7%)	8 (6.1%)	12 (4.0%)	
鉄欠乏性貧血	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
リンパ球増加症	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
*貪食細胞性組織球症	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
骨髓機能不全	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
免疫系障害	4 (0.4%)	1 (0.3%)			3 (1.0%)	
移植片対宿主病	2 (0.2%)				2 (0.7%)	
慢性移植片対宿主病	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
肺移植片対宿主病	1 (0.1%)	1 (0.3%)				

表6 副作用発現状況一覧表（続き）

	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
副作用の発現症例数	771	326	67	112	260	6
副作用の発現件数	3374	1178	295	574	1310	17
副作用の発現症例率(%)	(86.0%)	(85.1%)	(89.3%)	(85.5%)	(86.4%)	(85.7%)
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）					
内分泌障害	3 (0.3%)				3 (1.0%)	
甲状腺機能低下症	2 (0.2%)				2 (0.7%)	
*抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
代謝および栄養障害	63 (7.0%)	20 (5.2%)	6 (8.0%)	13 (9.9%)	24 (8.0%)	
脱水	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
*高コレステロール血症	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
高血糖	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
高カリウム血症	4 (0.4%)	1 (0.3%)		2 (1.5%)	1 (0.3%)	
高尿酸血症	5 (0.6%)	2 (0.5%)		1 (0.8%)	2 (0.7%)	
低アルブミン血症	4 (0.4%)	2 (0.5%)			2 (0.7%)	
低カルシウム血症	5 (0.6%)		1 (1.3%)	4 (3.1%)		
低カリウム血症	10 (1.1%)	2 (0.5%)	2 (2.7%)	3 (2.3%)	3 (1.0%)	
低マグネシウム血症	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
低ナトリウム血症	2 (0.2%)				2 (0.7%)	
*鉄欠乏	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
腫瘍崩壊症候群	3 (0.3%)			1 (0.8%)	2 (0.7%)	
高アルカリホスファターゼ血症	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
食欲減退	29 (3.2%)	9 (2.3%)	2 (2.7%)	6 (4.6%)	12 (4.0%)	
*高脂血症	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
高アミラーゼ血症	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
精神障害	4 (0.4%)	1 (0.3%)		1 (0.8%)	2 (0.7%)	
抑うつ気分	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
うつ病	2 (0.2%)			1 (0.8%)	1 (0.3%)	
精神障害	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
神経系障害	59 (6.6%)	28 (7.3%)	7 (9.3%)	3 (2.3%)	20 (6.6%)	1 (14.3%)
脳出血	3 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)			1 (14.3%)
浮動性めまい	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
味覚異常	5 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)	2 (1.5%)	1 (0.3%)	
*ギラン・バレー症候群	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
頭痛	37 (4.1%)	20 (5.2%)	3 (4.0%)	2 (1.5%)	12 (4.0%)	
*肝性脳症	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
感覚鈍麻	2 (0.2%)		1 (1.3%)		1 (0.3%)	
末梢性ニューロパチー	5 (0.6%)	2 (0.5%)	1 (1.3%)		2 (0.7%)	
*ヘルペス後神経痛	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
傾眠	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
振戦	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
*視野欠損	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
眼障害	14 (1.6%)	7 (1.8%)	1 (1.3%)		6 (2.0%)	
結膜出血	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
結膜浮腫	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
結膜炎	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
眼痛	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
眼瞼浮腫	6 (0.7%)	3 (0.8%)			3 (1.0%)	
*流涙増加	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
眼充血	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
網膜出血	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
霧視	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
*眼そう痒症	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
耳および迷路障害	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
耳不快感	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
心臓障害	48 (5.4%)	22 (5.7%)		9 (6.9%)	17 (5.6%)	
不整脈	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
心房細動	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
右脚ブロック	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
心不全	11 (1.2%)	6 (1.6%)		2 (1.5%)	3 (1.0%)	
うつ血性心不全	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
心拡大	6 (0.7%)	1 (0.3%)		2 (1.5%)	3 (1.0%)	
心筋炎	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
動悸	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
心嚢液貯留	21 (2.3%)	7 (1.8%)		5 (3.8%)	9 (3.0%)	
上室性期外収縮	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
頻脈	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
心室性期外収縮	3 (0.3%)	1 (0.3%)		1 (0.8%)	1 (0.3%)	

表 6 副作用発現状況一覧表（続き）

	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
副作用の発現症例数	771	326	67	112	260	6
副作用の発現件数	3374	1178	295	574	1310	17
副作用の発現症例率(%)	(86.0%)	(85.1%)	(89.3%)	(85.5%)	(86.4%)	(85.7%)
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）					
血管障害	12 (1.3%)	9 (2.3%)	1 (1.3%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	
*循環虚脱	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
高血圧	5 (0.6%)	3 (0.8%)	1 (1.3%)		1 (0.3%)	
*末梢循環不全	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
出血性ショック	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
出血	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
ほてり	3 (0.3%)	3 (0.8%)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	334 (37.2%)	141 (36.8%)	28 (37.3%)	51 (38.9%)	112 (37.2%)	2 (28.6%)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
喘息	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
咳嗽	10 (1.1%)	8 (2.1%)	1 (1.3%)	1 (0.8%)		
呼吸困難	6 (0.7%)	6 (1.6%)				
鼻出血	7 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)		4 (1.3%)	1 (14.3%)
間質性肺炎患	32 (3.6%)	10 (2.6%)	2 (2.7%)	5 (3.8%)	15 (5.0%)	
肺浸潤	3 (0.3%)			1 (0.8%)	2 (0.7%)	
胸水	300 (33.4%)	127 (33.2%)	25 (33.3%)	46 (35.1%)	101 (33.6%)	1 (14.3%)
胸膜炎	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
肺うっ血	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
肺出血	6 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)		4 (1.3%)	
肺高血圧症	3 (0.3%)	1 (0.3%)			2 (0.7%)	
肺水腫	11 (1.2%)	3 (0.8%)	1 (1.3%)	1 (0.8%)	6 (2.0%)	
上気道の炎症	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
*気縦隔症	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
鼻痛	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
肺動脈性肺高血圧症	3 (0.3%)	1 (0.3%)		1 (0.8%)	1 (0.3%)	
口腔咽頭痛	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
胃腸障害	245 (27.3%)	75 (19.6%)	27 (36.0%)	44 (33.6%)	98 (32.6%)	1 (14.3%)
腹部不快感	5 (0.6%)	3 (0.8%)		1 (0.8%)	1 (0.3%)	
腹痛	9 (1.0%)	4 (1.0%)	1 (1.3%)		4 (1.3%)	
上腹部痛	4 (0.4%)	2 (0.5%)		1 (0.8%)	1 (0.3%)	
腹水	11 (1.2%)	2 (0.5%)	3 (4.0%)	1 (0.8%)	5 (1.7%)	
大腸炎	3 (0.3%)		1 (1.3%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	
便秘	10 (1.1%)	6 (1.6%)			4 (1.3%)	
下痢	110 (12.3%)	33 (8.6%)	13 (17.3%)	21 (16.0%)	43 (14.3%)	
十二指腸潰瘍	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
十二指腸炎	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
消化不良	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
腸炎	3 (0.3%)	3 (0.8%)				
胃出血	2 (0.2%)		1 (1.3%)	1 (0.8%)		
胃潰瘍	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
胃炎	7 (0.8%)	5 (1.3%)	1 (1.3%)		1 (0.3%)	
胃食道逆流性疾患	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
胃腸障害	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
胃腸出血	76 (8.5%)	18 (4.7%)	10 (13.3%)	14 (10.7%)	34 (11.3%)	
*消化管穿孔	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
歯肉出血	2 (0.2%)	1 (0.3%)				1 (14.3%)
*舌炎	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
血便排泄	2 (0.2%)				2 (0.7%)	
痔核	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
*イレウス	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
*麻痺性イレウス	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
*腸閉塞	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
メレナ	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
口腔内出血	3 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)		1 (0.3%)	
悪心	59 (6.6%)	17 (4.4%)	4 (5.3%)	8 (6.1%)	30 (10.0%)	
脾炎	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
口内炎	12 (1.3%)	4 (1.0%)		5 (3.8%)	3 (1.0%)	
舌浮腫	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
嘔吐	29 (3.2%)	6 (1.6%)	5 (6.7%)	3 (2.3%)	15 (5.0%)	
下部消化管出血	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
*消化管運動過剰	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
大腸出血	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
胃腸粘膜障害	2 (0.2%)				2 (0.7%)	

表6 副作用発現状況一覧表（続き）

	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
副作用の発現症例数	771	326	67	112	260	6
副作用の発現件数	3374	1178	295	574	1310	17
副作用の発現症例率(%)	(86.0%)	(85.1%)	(89.3%)	(85.5%)	(86.4%)	(85.7%)
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）					
好中球減少性大腸炎	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
*胃腸毛細血管拡張症	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
肝胆道系障害	61 (6.8%)	24 (6.3%)	2 (2.7%)	7 (5.3%)	28 (9.3%)	
急性胆嚢炎	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
肝機能異常	39 (4.3%)	16 (4.2%)		3 (2.3%)	20 (6.6%)	
高ビリルビン血症	3 (0.3%)	2 (0.5%)		1 (0.8%)		
黄疸	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
肝障害	17 (1.9%)	5 (1.3%)	2 (2.7%)	3 (2.3%)	7 (2.3%)	
胆道障害	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
皮膚および皮下組織障害	104 (11.6%)	38 (9.9%)	13 (17.3%)	20 (15.3%)	33 (11.0%)	
ざ瘡	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
脱毛症	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
薬疹	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
皮膚乾燥	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
湿疹	4 (0.4%)	3 (0.8%)		1 (0.8%)		
紅斑	10 (1.1%)	4 (1.0%)		2 (1.5%)	4 (1.3%)	
皮下出血	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
毛髪変色	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
皮膚疼痛	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
丘疹	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
点状出血	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
そう痒症	9 (1.0%)	5 (1.3%)	2 (2.7%)		2 (0.7%)	
紫斑	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
発疹	72 (8.0%)	22 (5.7%)	9 (12.0%)	17 (13.0%)	24 (8.0%)	
紅斑性皮疹	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
そう痒性皮疹	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
蕁麻疹	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
乾皮症	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
全身性そう痒症	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
中毒性皮疹	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
色素沈着障害	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
筋骨格系および結合組織障害	27 (3.0%)	18 (4.7%)	2 (2.7%)	1 (0.8%)	6 (2.0%)	
関節痛	6 (0.7%)	4 (1.0%)	1 (1.3%)		1 (0.3%)	
背部痛	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
骨痛	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
*膠原病	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
関節腫脹	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
筋力低下	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
筋肉痛	8 (0.9%)	6 (1.6%)			2 (0.7%)	
筋炎	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
四肢痛	7 (0.8%)	6 (1.6%)	1 (1.3%)			
*頸部腫瘤	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
筋骨格系胸痛	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
腎および尿路障害	26 (2.9%)	6 (1.6%)	6 (8.0%)	5 (3.8%)	9 (3.0%)	
高窒素血症	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
出血性膀胱炎	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
血尿	4 (0.4%)		2 (2.7%)		2 (0.7%)	
*腎結石症	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
頻尿	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
蛋白尿	2 (0.2%)	1 (0.3%)		1 (0.8%)		
腎障害	4 (0.4%)	2 (0.5%)		1 (0.8%)	1 (0.3%)	
腎不全	2 (0.2%)		1 (1.3%)	1 (0.8%)		
急性腎不全	3 (0.3%)			2 (1.5%)	1 (0.3%)	
腎機能障害	8 (0.9%)	3 (0.8%)	2 (2.7%)		3 (1.0%)	
生殖系および乳房障害	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
月経過多	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
先天性・家族性および遺伝性障害	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
陰囊水瘤	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	200 (22.3%)	58 (15.1%)	14 (18.7%)	34 (26.0%)	93 (30.9%)	1 (14.3%)
無力症	1 (0.1%)				1 (0.3%)	

表6 副作用発現状況一覧表（続き）

	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
副作用の発現症例数	771	326	67	112	260	6
副作用の発現件数	3374	1178	295	574	1310	17
副作用の発現症例率(%)	(86.0%)	(85.1%)	(89.3%)	(85.5%)	(86.4%)	(85.7%)
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）					
胸部不快感	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
胸痛	4 (0.4%)	3 (0.8%)			1 (0.3%)	
顔面浮腫	19 (2.1%)	3 (0.8%)	1 (1.3%)	2 (1.5%)	13 (4.3%)	
疲労	3 (0.3%)	1 (0.3%)		1 (0.8%)	1 (0.3%)	
熱感	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
歩行障害	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
全身性浮腫	80 (8.9%)	18 (4.7%)	4 (5.3%)	24 (18.3%)	33 (11.0%)	1 (14.3%)
局所腫脹	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
倦怠感	30 (3.3%)	16 (4.2%)	3 (4.0%)	3 (2.3%)	8 (2.7%)	
多臓器不全	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
浮腫	9 (1.0%)	3 (0.8%)	1 (1.3%)		4 (1.3%)	1 (14.3%)
末梢性浮腫	27 (3.0%)	6 (1.6%)	2 (2.7%)	5 (3.8%)	13 (4.3%)	1 (14.3%)
疼痛	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
発熱	64 (7.1%)	18 (4.7%)	4 (5.3%)	7 (5.3%)	35 (11.6%)	
限局性浮腫	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
心突然死	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
臨床検査	540 (60.2%)	203 (53.0%)	51 (68.0%)	89 (67.9%)	193 (64.1%)	4 (57.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	75 (8.4%)	27 (7.0%)	4 (5.3%)	12 (9.2%)	32 (10.6%)	
アンモニア増加	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
アミラーゼ増加	13 (1.4%)	6 (1.6%)	1 (1.3%)	2 (1.5%)	4 (1.3%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	69 (7.7%)	25 (6.5%)	3 (4.0%)	11 (8.4%)	30 (10.0%)	
好塩基球数増加	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
血中ビリルビン増加	11 (1.2%)	6 (1.6%)		1 (0.8%)	3 (1.0%)	1 (14.3%)
血中カルシウム減少	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	22 (2.5%)	13 (3.4%)		1 (0.8%)	8 (2.7%)	
血中クレアチニン増加	7 (0.8%)	3 (0.8%)		2 (1.5%)	2 (0.7%)	
血中フィブリノゲン減少	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
血中ブドウ糖増加	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
血中乳酸脱水素酵素増加	42 (4.7%)	17 (4.4%)	1 (1.3%)	5 (3.8%)	19 (6.3%)	
血中カリウム増加	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
血圧上昇	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
血中尿素増加	2 (0.2%)			1 (0.8%)	1 (0.3%)	
血中尿酸増加	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
血中亜鉛減少	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
C-反応性蛋白増加	16 (1.8%)	7 (1.8%)		3 (2.3%)	6 (2.0%)	
心胸郭比増加	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
染色体検査異常	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
心電図QT延長	21 (2.3%)	4 (1.0%)	4 (5.3%)	6 (4.6%)	7 (2.3%)	
心電図T波逆転	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
好酸球数増加	4 (0.4%)	2 (0.5%)			2 (0.7%)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	32 (3.6%)	14 (3.7%)	2 (2.7%)	7 (5.3%)	9 (3.0%)	
グリコヘモグロビン増加	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
ヘモグロビン減少	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
リパーゼ増加	3 (0.3%)	2 (0.5%)		1 (0.8%)		
肝機能検査異常	2 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)			
リンパ球数減少	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
リンパ球数増加	9 (1.0%)	7 (1.8%)			2 (0.7%)	
好中球数減少	247 (27.5%)	74 (19.3%)	24 (32.0%)	48 (36.6%)	98 (32.6%)	3 (42.9%)
血小板数減少	419 (46.7%)	154 (40.2%)	46 (61.3%)	67 (51.1%)	149 (49.5%)	3 (42.9%)
赤血球数減少	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
体重減少	3 (0.3%)	2 (0.5%)			1 (0.3%)	
体重増加	10 (1.1%)	4 (1.0%)		3 (2.3%)	3 (1.0%)	
白血球数減少	292 (32.6%)	80 (20.9%)	25 (33.3%)	67 (51.1%)	117 (38.9%)	3 (42.9%)
白血球数増加	3 (0.3%)	3 (0.8%)				
血中リン減少	3 (0.3%)	2 (0.5%)			1 (0.3%)	
血小板数増加	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
サイトメガロウイルス検査陽性	2 (0.2%)				2 (0.7%)	
血中β-D-グルカン増加	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2 (0.2%)				2 (0.7%)	
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
血中アルカリホスファターゼ増加	33 (3.7%)	12 (3.1%)	3 (4.0%)	5 (3.8%)	13 (4.3%)	
肝酵素上昇	14 (1.6%)	3 (0.8%)	1 (1.3%)	2 (1.5%)	8 (2.7%)	
肝酵素異常	1 (0.1%)				1 (0.3%)	

表 6 副作用発現状況一覧表（続き）

	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
副作用の発現症例数	771	326	67	112	260	6
副作用の発現件数	3374	1178	295	574	1310	17
副作用の発現症例率(%)	(86.0%)	(85.1%)	(89.3%)	(85.5%)	(86.4%)	(85.7%)
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）					
クロストリジウム検査陽性	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
傷害、中毒および処置合併症	5 (0.6%)	2 (0.5%)	1 (1.3%)	2 (1.5%)		
皮下血腫	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
硬膜下出血	4 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)	2 (1.5%)		

* 「使用上の注意」から予測できない副作用

2.3.2 重点調査項目の副作用

日本人患者においてリスクと考えられた項目を重篤性、頻度の観点から把握することを目的とし、本調査の重点調査項目として「骨髄抑制／血球減少」、「出血」、「体液貯留」、「心臓血管系事象及び心電図異常（QT 延長）」、「肝胆道系障害」、「間質性肺疾患」を設定しました。

2.3.2.1 骨髄抑制／血球減少の発現状況

骨髄抑制／血球減少の副作用発現状況を表 7 に示します。副作用発現割合は 58.0% (520/897) で、半数以上の患者において骨髄抑制／血球減少の副作用が認められました。

また、重点調査項目ごとに、Grade（CTCAE ver. 3.0 による）、重篤性、発現後の本剤投与の変更、処置、転帰の種類を集計しました（表 8）。表示されている百分率は、「副作用発現件数」を母数として算出しました。副作用 1,333 件のうち Grade3 以上のものは 991 件、投与中止に至ったものは 152 件、死亡に至ったものは 10 件でした。

さらに、骨髄抑制／血球減少の発現までの日数（初発時）を Kaplan-Meier 法で集計しました（図 2）。なお、発現時期が不明、もしくは投与開始前から継続して発現している場合は集計に含めておりません（以降も同様）。

表 7 骨髄抑制／血球減少の副作用発現状況

	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
発現症例	520 (58.0%)	199 (52.0%)	52 (69.3%)	85 (64.9%)	181 (60.1%)	3 (42.9%)
血小板数減少	419 (46.7%)	154 (40.2%)	46 (61.3%)	67 (51.1%)	149 (49.5%)	3 (42.9%)
貧血	344 (38.4%)	121 (31.6%)	40 (53.3%)	56 (42.7%)	127 (42.2%)	
白血球数減少	292 (32.6%)	80 (20.9%)	25 (33.3%)	67 (51.1%)	117 (38.9%)	3 (42.9%)
好中球数減少	247 (27.5%)	74 (19.3%)	24 (32.0%)	48 (36.6%)	98 (32.6%)	3 (42.9%)
発熱性好中球減少症	25 (2.8%)	3 (0.8%)	2 (2.7%)	8 (6.1%)	12 (4.0%)	
ヘモグロビン減少	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
リンパ球数減少	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
赤血球数減少	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
好中球減少性大腸炎	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
骨髄機能不全	1 (0.1%)				1 (0.3%)	

表 8 骨髄抑制／血球減少のプロファイル*

		全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ ALL	その他
調査症例数		897	383	75	131	301	7
副作用発現症例数		520	199	52	85	181	3
副作用発現件数		1333	435	138	246	505	9
副作用発現症例率 (%)		(58.0%)	(52.0%)	(69.3%)	(64.9%)	(60.1%)	(42.9%)
Grade	1	106 (8.0%)	71 (16.3%)	7 (5.1%)	8 (3.3%)	20 (4.0%)	-
	2	217 (16.3%)	116 (26.7%)	24 (17.4%)	23 (9.3%)	54 (10.7%)	-
	3	414 (31.1%)	140 (32.2%)	44 (31.9%)	76 (30.9%)	154 (30.5%)	-
	4	567 (42.5%)	102 (23.4%)	63 (45.7%)	132 (53.7%)	261 (51.7%)	9 (100.0%)
	5	10 (0.8%)	-	-	2 (0.8%)	8 (1.6%)	-
	不明・未記載	19 (1.4%)	6 (1.4%)	-	5 (2.0%)	8 (1.6%)	-
重篤性	非重篤	875 (65.6%)	363 (83.4%)	80 (58.0%)	127 (51.6%)	303 (60.0%)	2 (22.2%)
	重篤	457 (34.3%)	72 (16.6%)	58 (42.0%)	119 (48.4%)	201 (39.8%)	7 (77.8%)
本剤投与の変更	変更なし	628 (47.1%)	177 (40.7%)	50 (36.2%)	120 (48.8%)	275 (54.5%)	6 (66.7%)
	減量	139 (10.4%)	42 (9.7%)	18 (13.0%)	23 (9.3%)	56 (11.1%)	-
	休薬	412 (30.9%)	163 (37.5%)	53 (38.4%)	65 (26.4%)	129 (25.5%)	2 (22.2%)
	中止	152 (11.4%)	53 (12.2%)	17 (12.3%)	38 (15.4%)	43 (8.5%)	1 (11.1%)
処置	無	713 (53.5%)	346 (79.5%)	72 (52.2%)	97 (39.4%)	196 (38.8%)	2 (22.2%)
	有	612 (45.9%)	88 (20.2%)	66 (47.8%)	147 (59.8%)	304 (60.2%)	7 (77.8%)
転帰	回復	687 (51.5%)	259 (59.5%)	55 (39.9%)	113 (45.9%)	251 (49.7%)	9 (100.0%)
	軽快	262 (19.7%)	81 (18.6%)	51 (37.0%)	29 (11.8%)	101 (20.0%)	-
	未回復	349 (26.2%)	86 (19.8%)	30 (21.7%)	101 (41.1%)	132 (26.1%)	-
	後遺症	7 (0.5%)	4 (0.9%)	2 (1.4%)	-	1 (0.2%)	-
	死亡	10 (0.8%)	-	-	2 (0.8%)	8 (1.6%)	-
	不明	12 (0.9%)	3 (0.7%)	-	-	9 (1.8%)	-

* 「副作用発現件数」を母数として算出

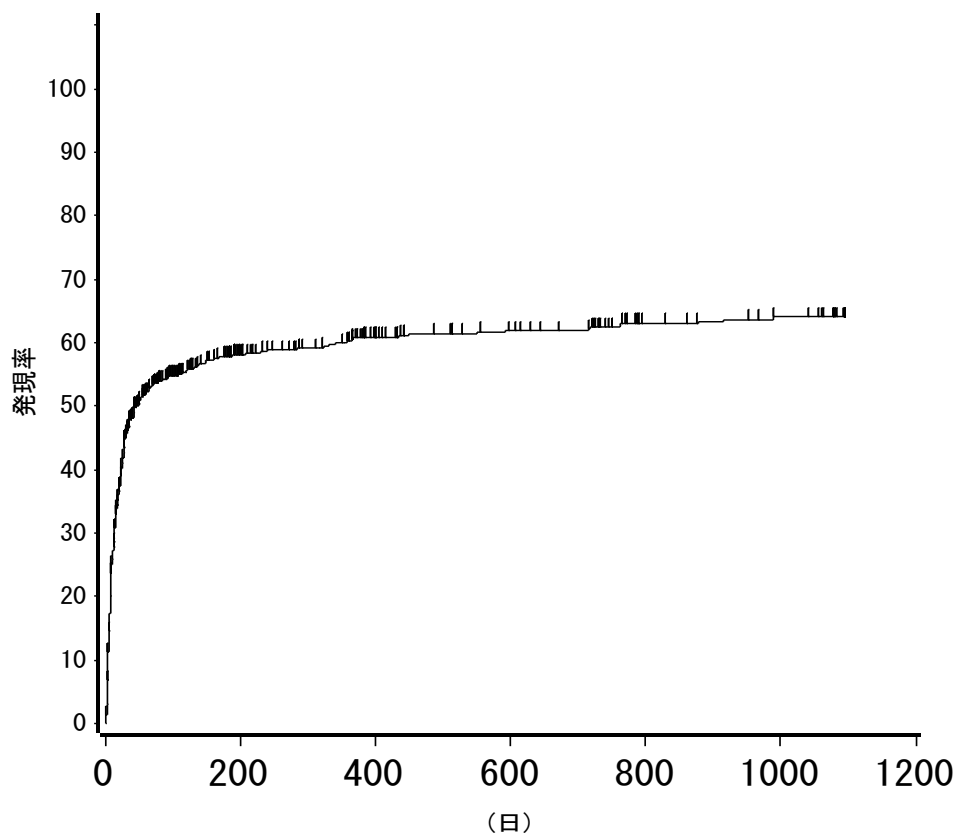


図 2 骨髄抑制／血球減少の発現時期

2.3.2.2 出血の発現状況

出血の副作用発現状況（表 9）、プロファイル（表 10）、および発現時期（図 3）を示します。副作用発現割合は 11.7%（105/897）でした。副作用 119 件のうち Grade3 以上のものは 59 件、投与中止に至ったものは 44 件、死亡に至ったものは 12 件でした。

出血の副作用の主な部位としては、「胃腸出血」が 76 例で、出血全体の 72.4%（76/105）を占めていました。

表 9 出血の副作用発現状況

	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
発現症例	105 (11.7%)	27 (7.0%)	15 (20.0%)	17 (13.0%)	44 (14.6%)	2 (28.6%)
胃腸出血	76 (8.5%)	18 (4.7%)	10 (13.3%)	14 (10.7%)	34 (11.3%)	
鼻出血	7 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)		4 (1.3%)	1 (14.3%)
肺出血	6 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)		4 (1.3%)	
硬膜下出血	4 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)	2 (1.5%)		
脳出血	3 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)			1 (14.3%)
口腔内出血	3 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)		1 (0.3%)	
結膜出血	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
胃出血	2 (0.2%)		1 (1.3%)	1 (0.8%)		
歯肉出血	2 (0.2%)	1 (0.3%)				1 (14.3%)
血便排泄	2 (0.2%)				2 (0.7%)	
皮下出血	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
下部消化管出血	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
メレナ	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
月経過多	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
点状出血	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
紫斑	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
網膜出血	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
出血性ショック	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
大腸出血	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
出血	1 (0.1%)	1 (0.3%)				

表 10 出血のプロファイル

		全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ ALL	その他
調査症例数		897	383	75	131	301	7
副作用発現症例数		105	27	15	17	44	2
副作用発現件数		119	31	16	18	51	3
副作用発現症例率 (%)		(11.7%)	(7.0%)	(20.0%)	(13.0%)	(14.6%)	(28.6%)
Grade	1	33 (27.7%)	13 (41.9%)	4 (25.0%)	3 (16.7%)	13 (25.5%)	-
	2	26 (21.8%)	9 (29.0%)	2 (12.5%)	3 (16.7%)	12 (23.5%)	-
	3	40 (33.6%)	6 (19.4%)	7 (43.8%)	7 (38.9%)	17 (33.3%)	3 (100.0%)
	4	7 (5.9%)	1 (3.2%)	2 (12.5%)	2 (11.1%)	2 (3.9%)	-
	5	12 (10.1%)	1 (3.2%)	1 (6.3%)	3 (16.7%)	7 (13.7%)	-
	不明・未記載	1 (0.8%)	1 (3.2%)	-	-	-	-
重篤性	非重篤	50 (42.0%)	17 (54.8%)	7 (43.8%)	4 (22.2%)	21 (41.2%)	1 (33.3%)
	重篤	68 (57.1%)	14 (45.2%)	9 (56.3%)	14 (77.8%)	29 (56.9%)	2 (66.7%)
本剤投与の変更	変更なし	36 (30.3%)	13 (41.9%)	1 (6.3%)	1 (5.6%)	21 (41.2%)	-
	減量	8 (6.7%)	-	3 (18.8%)	-	3 (5.9%)	2 (66.7%)
	休薬	31 (26.1%)	12 (38.7%)	2 (12.5%)	2 (11.1%)	15 (29.4%)	-
	中止	44 (37.0%)	6 (19.4%)	10 (62.5%)	15 (83.3%)	12 (23.5%)	1 (33.3%)
処置	無	30 (25.2%)	11 (35.5%)	5 (31.3%)	2 (11.1%)	12 (23.5%)	-
	有	88 (73.9%)	20 (64.5%)	11 (68.8%)	16 (88.9%)	38 (74.5%)	3 (100.0%)
転帰	回復	66 (55.5%)	22 (71.0%)	7 (43.8%)	8 (44.4%)	28 (54.9%)	1 (33.3%)
	軽快	30 (25.2%)	7 (22.6%)	7 (43.8%)	5 (27.8%)	11 (21.6%)	-
	未回復	10 (8.4%)	1 (3.2%)	1 (6.3%)	2 (11.1%)	4 (7.8%)	2 (66.7%)
	後遺症	-	-	-	-	-	-
	死亡	12 (10.1%)	1 (3.2%)	1 (6.3%)	3 (16.7%)	7 (13.7%)	-
	不明	1 (0.8%)	-	-	-	1 (2.0%)	-

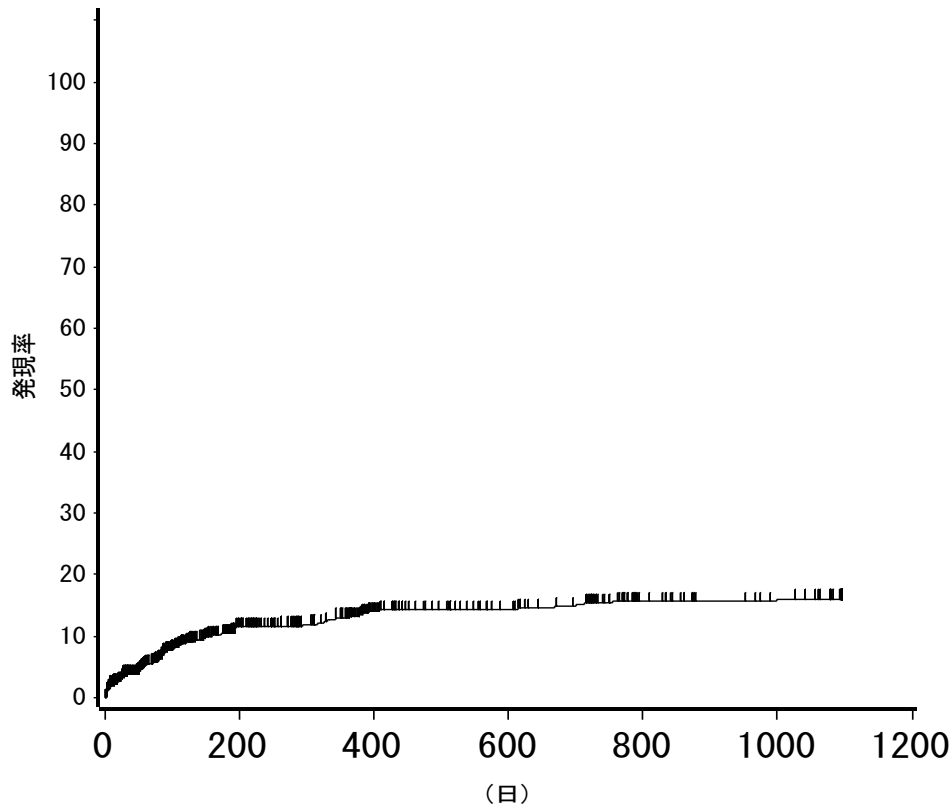


図 3 出血の発現時期

2.3.2.3 体液貯留の発現状況

体液貯留の副作用発現状況（表 11）、プロファイル（表 12）、および発現時期（図 4）を示します。副作用発現割合は 42.8%（384/897）でした。副作用 490 件のうち Grade3 以上のは 66 件、投与中止に至ったものは 99 件、死亡に至ったものは 2 件でした。

他の重点調査項目の副作用と比較して、体液貯留については投与期間が経過しても継続して発現が認められる傾向が示唆されています。Kaplan-Meier 法で算出した発現割合は、投与開始から 1 年時点で 42.7%、2 年時点で 49.4%、3 年時点で 56.1%でした。

表 11 体液貯留の副作用発現状況

	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
発現症例	384 (42.8%)	149 (38.9%)	32 (42.7%)	62 (47.3%)	140 (46.5%)	1 (14.3%)
胸水	300 (33.4%)	127 (33.2%)	25 (33.3%)	46 (35.1%)	101 (33.6%)	1 (14.3%)
全身性浮腫	80 (8.9%)	18 (4.7%)	4 (5.3%)	24 (18.3%)	33 (11.0%)	1 (14.3%)
末梢性浮腫	27 (3.0%)	6 (1.6%)	2 (2.7%)	5 (3.8%)	13 (4.3%)	1 (14.3%)
心嚢液貯留	21 (2.3%)	7 (1.8%)		5 (3.8%)	9 (3.0%)	
顔面浮腫	19 (2.1%)	3 (0.8%)	1 (1.3%)	2 (1.5%)	13 (4.3%)	
腹水	11 (1.2%)	2 (0.5%)	3 (4.0%)	1 (0.8%)	5 (1.7%)	
肺水腫	11 (1.2%)	3 (0.8%)	1 (1.3%)	1 (0.8%)	6 (2.0%)	
浮腫	9 (1.0%)	3 (0.8%)	1 (1.3%)		4 (1.3%)	1 (14.3%)
眼瞼浮腫	6 (0.7%)	3 (0.8%)			3 (1.0%)	
陰嚢水瘤	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
結膜浮腫	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
局所腫脹	1 (0.1%)		1 (1.3%)			
舌浮腫	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
限局性浮腫	1 (0.1%)	1 (0.3%)				

表 12 体液貯留のプロファイル

		全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ ALL	その他
調査症例数		897	383	75	131	301	7
副作用発現症例数		384	149	32	62	140	1
副作用発現件数		490	174	39	85	188	4
副作用発現症例率 (%)		(42.8%)	(38.9%)	(42.7%)	(47.3%)	(46.5%)	(14.3%)
Grade	1	194 (39.6%)	67 (38.5%)	12 (30.8%)	35 (41.2%)	77 (41.0%)	3 (75.0%)
	2	221 (45.1%)	92 (52.9%)	20 (51.3%)	35 (41.2%)	74 (39.4%)	-
	3	50 (10.2%)	9 (5.2%)	4 (10.3%)	13 (15.3%)	23 (12.2%)	1 (25.0%)
	4	14 (2.9%)	4 (2.3%)	1 (2.6%)	1 (1.2%)	8 (4.3%)	-
	5	2 (0.4%)	-	1 (2.6%)	-	1 (0.5%)	-
	不明・未記載	9 (1.8%)	2 (1.1%)	1 (2.6%)	1 (1.2%)	5 (2.7%)	-
重篤性	非重篤	376 (76.7%)	148 (85.1%)	31 (79.5%)	57 (67.1%)	137 (72.9%)	3 (75.0%)
	重篤	114 (23.3%)	26 (14.9%)	8 (20.5%)	28 (32.9%)	51 (27.1%)	1 (25.0%)
本剤投与の変更	変更なし	193 (39.4%)	53 (30.5%)	17 (43.6%)	36 (42.4%)	86 (45.7%)	1 (25.0%)
	減量	46 (9.4%)	15 (8.6%)	6 (15.4%)	4 (4.7%)	21 (11.2%)	-
	休薬	151 (30.8%)	56 (32.2%)	9 (23.1%)	29 (34.1%)	55 (29.3%)	2 (50.0%)
	中止	99 (20.2%)	49 (28.2%)	7 (17.9%)	16 (18.8%)	26 (13.8%)	1 (25.0%)
処置	無	104 (21.2%)	30 (17.2%)	8 (20.5%)	19 (22.4%)	47 (25.0%)	-
	有	384 (78.4%)	142 (81.6%)	31 (79.5%)	66 (77.6%)	141 (75.0%)	4 (100.0%)
転帰	回復	268 (54.7%)	97 (55.7%)	21 (53.8%)	51 (60.0%)	98 (52.1%)	1 (25.0%)
	軽快	120 (24.5%)	40 (23.0%)	4 (10.3%)	17 (20.0%)	56 (29.8%)	3 (75.0%)
	未回復	92 (18.8%)	34 (19.5%)	13 (33.3%)	17 (20.0%)	28 (14.9%)	-
	後遺症	-	-	-	-	-	-
	死亡	2 (0.4%)	-	1 (2.6%)	-	1 (0.5%)	-
	不明	7 (1.4%)	2 (1.1%)	-	-	5 (2.7%)	-

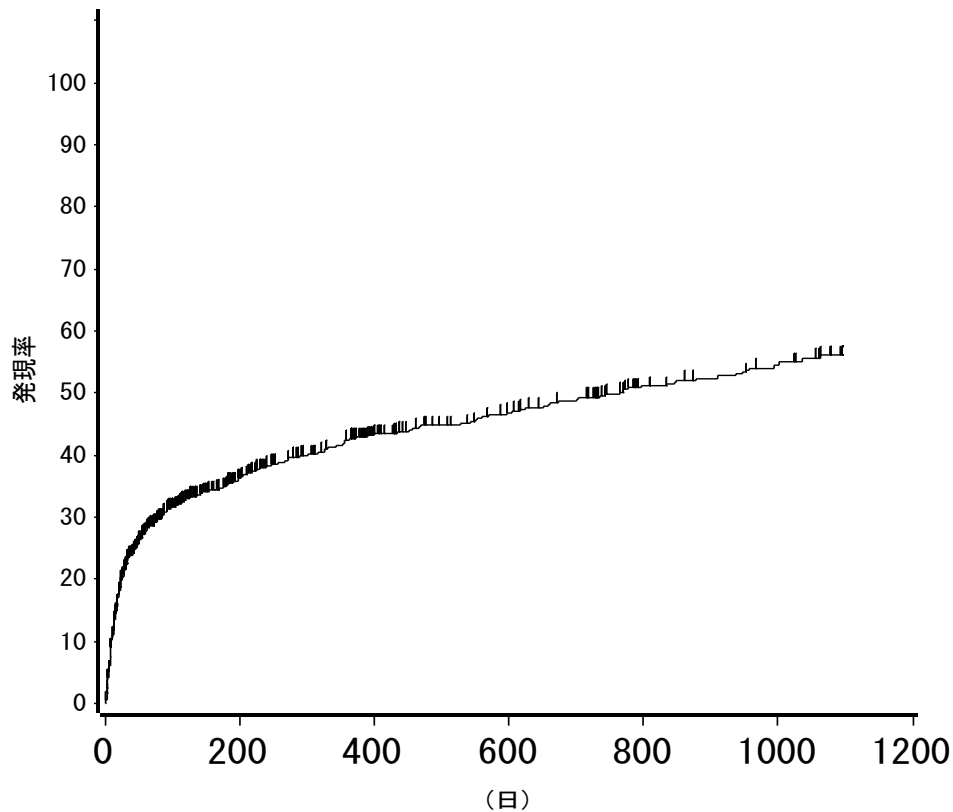


図 4 体液貯留の発現時期

2.3.2.4 心臓血管系事象及び心電図異常（QT 延長）の発現状況

心臓血管系事象及び心電図異常（QT 延長）の副作用発現状況（表 13）、プロファイル（表 14）、および発現時期（図 5）を示します。副作用発現割合は 6.2%（56/897）でした。副作用 61 件のうち Grade3 以上のものは 19 件、投与中止に至ったものは 20 件、死亡に至ったものは 1 件でした。

表 13 心臓血管系事象及び心電図異常（QT 延長）の副作用発現状況

	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
発現症例	56 (6.2%)	21 (5.5%)	5 (6.7%)	12 (9.2%)	18 (6.0%)	0 (0.0%)
心電図 Q T 延長	21 (2.3%)	4 (1.0%)	4 (5.3%)	6 (4.6%)	7 (2.3%)	
心不全	11 (1.2%)	6 (1.6%)		2 (1.5%)	3 (1.0%)	
心拡大	6 (0.7%)	1 (0.3%)		2 (1.5%)	3 (1.0%)	
肺高血圧症	3 (0.3%)	1 (0.3%)			2 (0.7%)	
心室性期外収縮	3 (0.3%)	1 (0.3%)		1 (0.8%)	1 (0.3%)	
肺動脈性肺高血圧症	3 (0.3%)	1 (0.3%)		1 (0.8%)	1 (0.3%)	
不整脈	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
心房細動	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
右脚ブロック	2 (0.2%)	2 (0.5%)				
うっ血性心不全	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
心胸郭比増加	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
心電図 T 波逆転	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
心筋炎	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
肺うっ血	1 (0.1%)			1 (0.8%)		
上室性期外収縮	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
頻脈	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
心突然死	1 (0.1%)		1 (1.3%)			

表 14 心臓血管系事象及び心電図異常（QT 延長）のプロファイル

		全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ ALL	その他
調査症例数		897	383	75	131	301	7
副作用発現症例数		56	21	5	12	18	0
副作用発現件数		61	21	5	13	22	0
副作用発現症例率 (%)		(6.2%)	(5.5%)	(6.7%)	(9.2%)	(6.0%)	(0.0%)
Grade	1	23 (37.7%)	7 (33.3%)	2 (40.0%)	5 (38.5%)	9 (40.9%)	-
	2	17 (27.9%)	3 (14.3%)	2 (40.0%)	5 (38.5%)	7 (31.8%)	-
	3	15 (24.6%)	8 (38.1%)	-	3 (23.1%)	4 (18.2%)	-
	4	3 (4.9%)	3 (14.3%)	-	-	-	-
	5	1 (1.6%)	-	1 (20.0%)	-	-	-
	不明・未記載	2 (3.3%)	-	-	-	2 (9.1%)	-
重篤性	非重篤	42 (68.9%)	13 (61.9%)	4 (80.0%)	9 (69.2%)	16 (72.7%)	-
	重篤	19 (31.1%)	8 (38.1%)	1 (20.0%)	4 (30.8%)	6 (27.3%)	-
本剤投与の変更	変更なし	22 (36.1%)	6 (28.6%)	2 (40.0%)	7 (53.8%)	7 (31.8%)	-
	減量	5 (8.2%)	1 (4.8%)	-	1 (7.7%)	3 (13.6%)	-
	休薬	14 (23.0%)	5 (23.8%)	1 (20.0%)	2 (15.4%)	6 (27.3%)	-
	中止	20 (32.8%)	9 (42.9%)	2 (40.0%)	3 (23.1%)	6 (27.3%)	-
処置	無	35 (57.4%)	11 (52.4%)	5 (100.0%)	6 (46.2%)	13 (59.1%)	-
	有	26 (42.6%)	10 (47.6%)	-	7 (53.8%)	9 (40.9%)	-
転帰	回復	36 (59.0%)	11 (52.4%)	2 (40.0%)	9 (69.2%)	14 (63.6%)	-
	軽快	13 (21.3%)	5 (23.8%)	1 (20.0%)	2 (15.4%)	5 (22.7%)	-
	未回復	6 (9.8%)	2 (9.5%)	-	2 (15.4%)	2 (9.1%)	-
	後遺症	-	-	-	-	-	-
	死亡	1 (1.6%)	-	1 (20.0%)	-	-	-
	不明	5 (8.2%)	3 (14.3%)	1 (20.0%)	-	1 (4.5%)	-

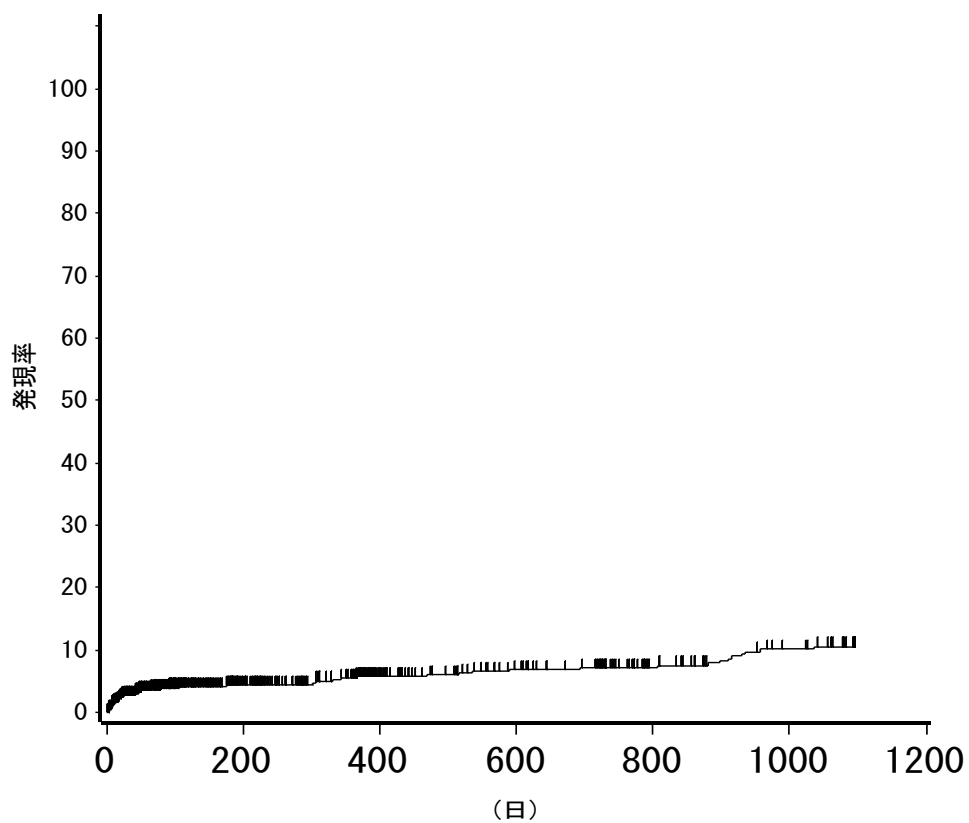


図5 心臓血管系事象及び心電図異常（QT延長）の発現時期

2.3.2.5 肝胆道系障害の発現状況

肝胆道系障害の副作用発現状況（表 15）、プロファイル（表 16）、および発現時期（図 6）を示します。副作用発現割合は 19.1%（171/897）でした。副作用 269 件のうち Grade3 以上のものは 45 件、投与中止に至ったものは 19 件、死亡に至ったものはありませんでした。

表 15 肝胆道系障害の副作用発現状況

	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
発現症例	171 (19.1%)	63 (16.4%)	9 (12.0%)	24 (18.3%)	74 (24.6%)	1 (14.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	75 (8.4%)	27 (7.0%)	4 (5.3%)	12 (9.2%)	32 (10.6%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	69 (7.7%)	25 (6.5%)	3 (4.0%)	11 (8.4%)	30 (10.0%)	
肝機能異常	39 (4.3%)	16 (4.2%)		3 (2.3%)	20 (6.6%)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	32 (3.6%)	14 (3.7%)	2 (2.7%)	7 (5.3%)	9 (3.0%)	
肝障害	17 (1.9%)	5 (1.3%)	2 (2.7%)	3 (2.3%)	7 (2.3%)	
肝酵素上昇	14 (1.6%)	3 (0.8%)	1 (1.3%)	2 (1.5%)	8 (2.7%)	
血中ビリルビン増加	11 (1.2%)	6 (1.6%)		1 (0.8%)	3 (1.0%)	1 (14.3%)
高ビリルビン血症	3 (0.3%)	2 (0.5%)		1 (0.8%)		
肝機能検査異常	2 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)			
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.2%)	1 (0.3%)			1 (0.3%)	
急性胆嚢炎	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
肝性脳症	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
黄疸	1 (0.1%)	1 (0.3%)				
胆道障害	1 (0.1%)				1 (0.3%)	
肝酵素異常	1 (0.1%)				1 (0.3%)	

表 16 肝胆道系障害のプロファイル

		全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ ALL	その他
調査症例数		897	383	75	131	301	7
副作用発現症例数		171	63	9	24	74	1
副作用発現件数		269	102	13	40	113	1
副作用発現症例率 (%)		(19.1%)	(16.4%)	(12.0%)	(18.3%)	(24.6%)	(14.3%)
Grade	1	172 (63.9%)	68 (66.7%)	10 (76.9%)	29 (72.5%)	64 (56.6%)	1 (100.0%)
	2	52 (19.3%)	21 (20.6%)	1 (7.7%)	3 (7.5%)	27 (23.9%)	-
	3	40 (14.9%)	11 (10.8%)	2 (15.4%)	8 (20.0%)	19 (16.8%)	-
	4	5 (1.9%)	2 (2.0%)	-	-	3 (2.7%)	-
	5	-	-	-	-	-	-
	不明・未記載	-	-	-	-	-	-
重篤性	非重篤	252 (93.7%)	99 (97.1%)	12 (92.3%)	39 (97.5%)	101 (89.4%)	1 (100.0%)
	重篤	17 (6.3%)	3 (2.9%)	1 (7.7%)	1 (2.5%)	12 (10.6%)	-
本剤投与の変更	変更なし	200 (74.3%)	77 (75.5%)	6 (46.2%)	37 (92.5%)	79 (69.9%)	1 (100.0%)
	減量	18 (6.7%)	4 (3.9%)	4 (30.8%)	-	10 (8.8%)	-
	休薬	32 (11.9%)	13 (12.7%)	3 (23.1%)	2 (5.0%)	14 (12.4%)	-
	中止	19 (7.1%)	8 (7.8%)	-	1 (2.5%)	10 (8.8%)	-
処置	無	211 (78.4%)	82 (80.4%)	11 (84.6%)	28 (70.0%)	89 (78.8%)	1 (100.0%)
	有	57 (21.2%)	20 (19.6%)	2 (15.4%)	11 (27.5%)	24 (21.2%)	-
転帰	回復	169 (62.8%)	64 (62.7%)	10 (76.9%)	29 (72.5%)	65 (57.5%)	1 (100.0%)
	軽快	52 (19.3%)	17 (16.7%)	1 (7.7%)	4 (10.0%)	30 (26.5%)	-
	未回復	46 (17.1%)	20 (19.6%)	2 (15.4%)	7 (17.5%)	17 (15.0%)	-
	後遺症	1 (0.4%)	-	-	-	1 (0.9%)	-
	死亡	-	-	-	-	-	-
	不明	1 (0.4%)	1 (1.0%)	-	-	-	-

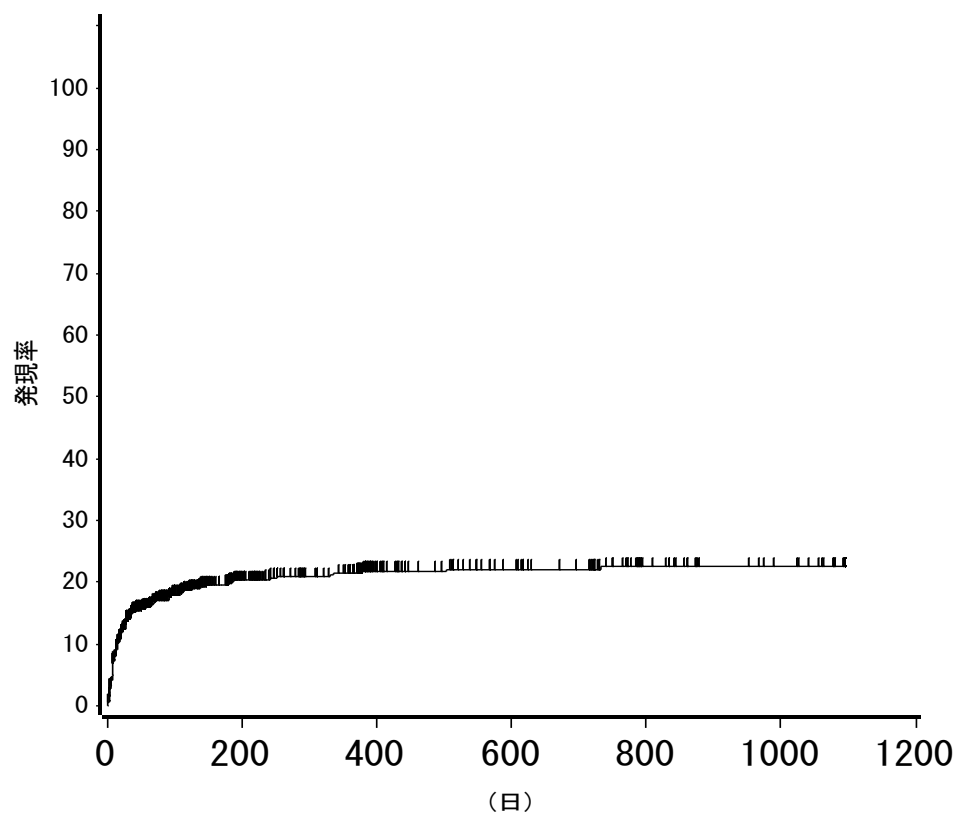


図 6 肝胆道系障害の発現時期

2.3.2.6 間質性肺疾患の発現状況

間質性肺疾患の副作用発現状況（表 17）、プロファイル（表 18）、および発現時期（図 7）を示します。副作用発現割合は 3.6%（32/897）でした。副作用 32 件のうち Grade3 以上のは 17 件、投与中止に至ったものは 18 件、死亡に至ったものは 2 件でした。

表 17 間質性肺疾患の副作用発現状況

	全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ALL	その他
調査症例数	897	383	75	131	301	7
発現症例（間質性肺疾患）	32 (3.6%)	10 (2.6%)	2 (2.7%)	5 (3.8%)	15 (5.0%)	0 (0.0%)

表 18 間質性肺疾患のプロファイル

		全症例	CML-CP	CML-AP	CML-BC	Ph+ ALL	その他
調査症例数		897	383	75	131	301	7
副作用発現症例数		32	10	2	5	15	0
副作用発現件数		32	10	2	5	15	0
副作用発現症例率 (%)		(3.6%)	(2.6%)	(2.7%)	(3.8%)	(5.0%)	(0.0%)
Grade	1	5 (15.6%)	-	2 (100.0%)	-	3 (20.0%)	-
	2	7 (21.9%)	5 (50.0%)	-	-	2 (13.3%)	-
	3	10 (31.3%)	4 (40.0%)	-	3 (60.0%)	3 (20.0%)	-
	4	5 (15.6%)	-	-	-	5 (33.3%)	-
	5	2 (6.3%)	-	-	1 (20.0%)	1 (6.7%)	-
	不明・未記載	3 (9.4%)	1 (10.0%)	-	1 (20.0%)	1 (6.7%)	-
重篤性	非重篤	10 (31.3%)	4 (40.0%)	2 (100.0%)	1 (20.0%)	3 (20.0%)	-
	重篤	22 (68.8%)	6 (60.0%)	-	4 (80.0%)	12 (80.0%)	-
本剤投与の変更	変更なし	4 (12.5%)	-	-	1 (20.0%)	3 (20.0%)	-
	減量	-	-	-	-	-	-
	休薬	10 (31.3%)	3 (30.0%)	2 (100.0%)	2 (40.0%)	3 (20.0%)	-
	中止	18 (56.3%)	7 (70.0%)	-	2 (40.0%)	9 (60.0%)	-
処置	無	6 (18.8%)	2 (20.0%)	1 (50.0%)	2 (40.0%)	1 (6.7%)	-
	有	26 (81.3%)	8 (80.0%)	1 (50.0%)	3 (60.0%)	14 (93.3%)	-
転帰	回復	15 (46.9%)	8 (80.0%)	1 (50.0%)	2 (40.0%)	4 (26.7%)	-
	軽快	10 (31.3%)	1 (10.0%)	1 (50.0%)	1 (20.0%)	7 (46.7%)	-
	未回復	3 (9.4%)	1 (10.0%)	-	-	2 (13.3%)	-
	後遺症	2 (6.3%)	-	-	1 (20.0%)	1 (6.7%)	-
	死亡	2 (6.3%)	-	-	1 (20.0%)	1 (6.7%)	-
	不明	-	-	-	-	-	-

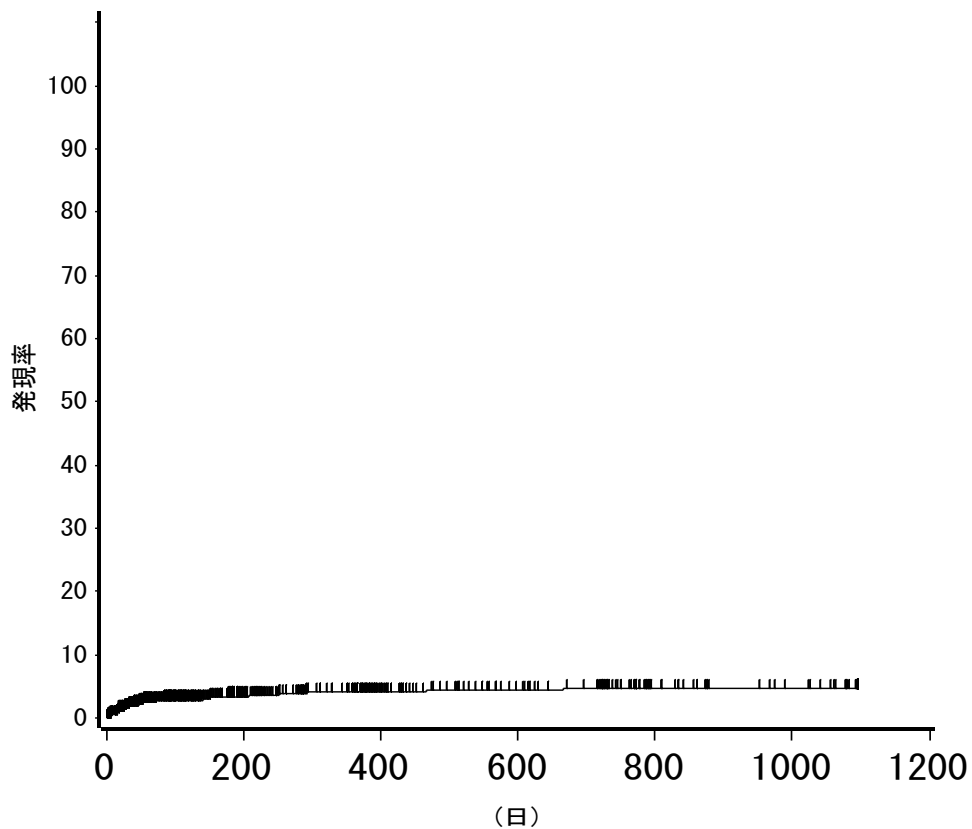


図 7 間質性肺疾患の発現時期

2.3.3 イマチニブとの交叉不耐容

安全性解析対象 897 例のうち、イマチニブの治療歴を有する患者は 878 例であり、うち抵抗性の患者が 539 例、不耐容の患者が 237 例でした。

本調査において、イマチニブ不耐容により本剤に切り替えられた症例については、イマチニブの中止理由となった有害事象を調査しており、同様の有害事象・副作用が発現した場合を交叉不耐容として集計しました。

血液毒性はイマチニブ不耐容 56 例に対し、同一の副作用発現は 23 例、投与中止に至った症例は 6 例（いずれも「血小板数減少」）であり、割合はそれぞれ 41.1%（23/56）、10.7%（6/56）でした。

非血液毒性はイマチニブ不耐容 233 例に対し、同一の副作用発現は 45 例、投与中止に至った症例は 7 例であり、割合はそれぞれ 19.3%（45/233）、3.0%（7/233）でした。投与中止に至った非血液毒性の副作用としては、「胸水」2 件、「食欲減退」、「霧視」、「肝障害」、「発疹」、「全身性浮腫」、「倦怠感」各 1 件でした。

2.4 有効性

本剤投与開始後の無増悪生存期間（以下、PFS）及び全生存期間（以下、OS）について、Kaplan-Meier 法による生存曲線を作成しました（図 8～図 15）。なお、本調査では本剤投与中止後の転帰を追跡しておらず、観察中に病態の悪化や死亡が確認された場合には集計に含めていますが、確認されていない場合は投与中止時点で打ち切りとしました。

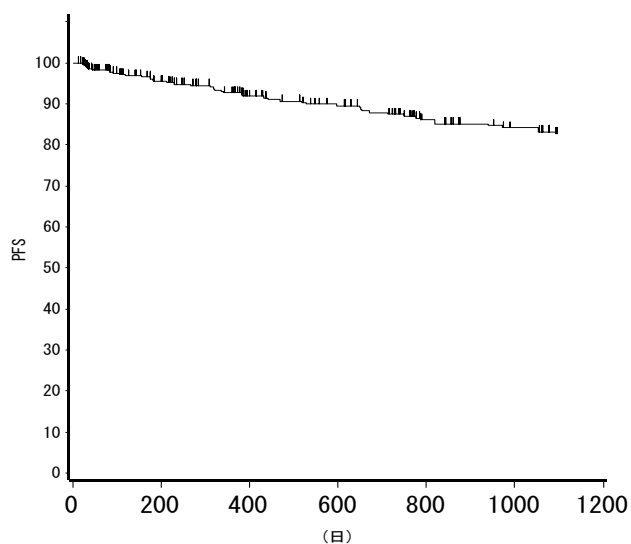


図 8 無増悪生存期間（CML-CP）

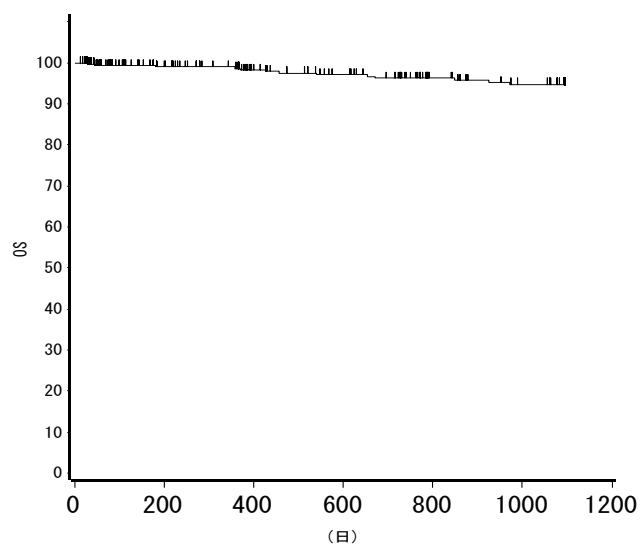


図 9 全生存期間（CML-CP）

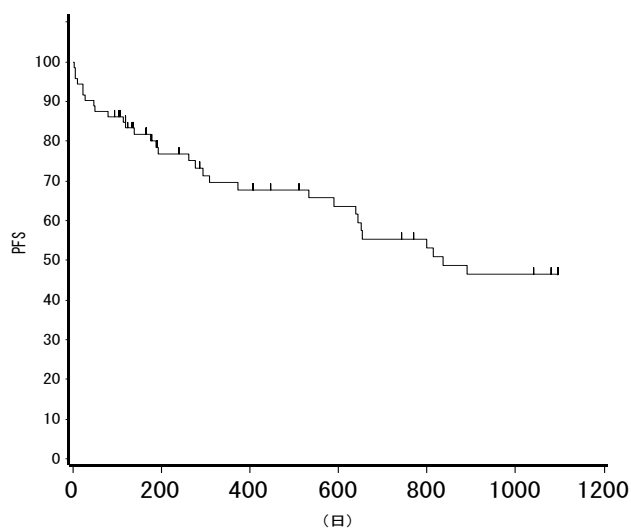


図 10 無増悪生存期間（CML-AP）

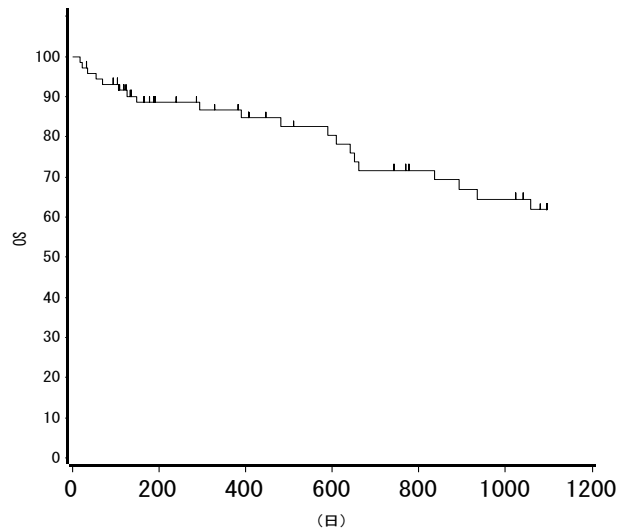


図 11 全生存期間（CML-AP）

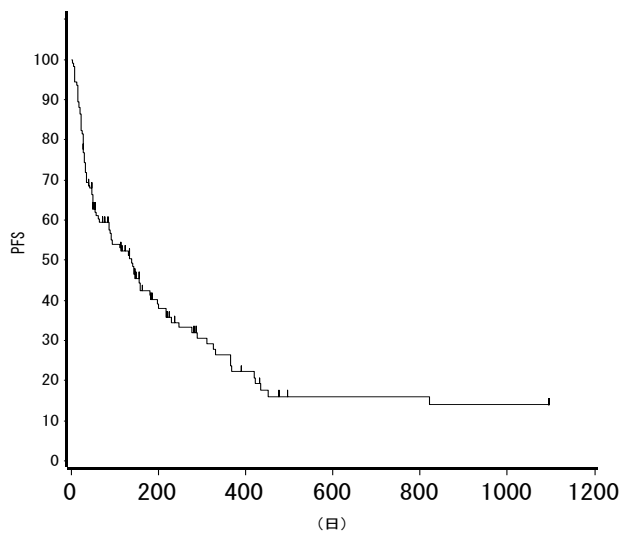


図 12 無増悪生存期間 (CML-BC)

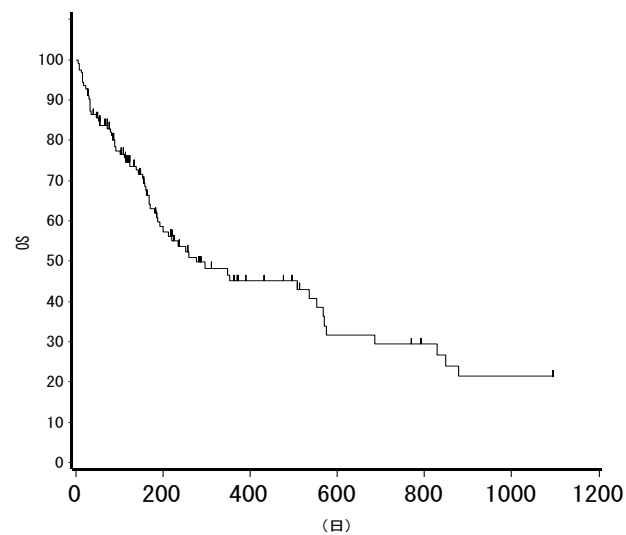


図 13 全生存期間 (CML-BC)

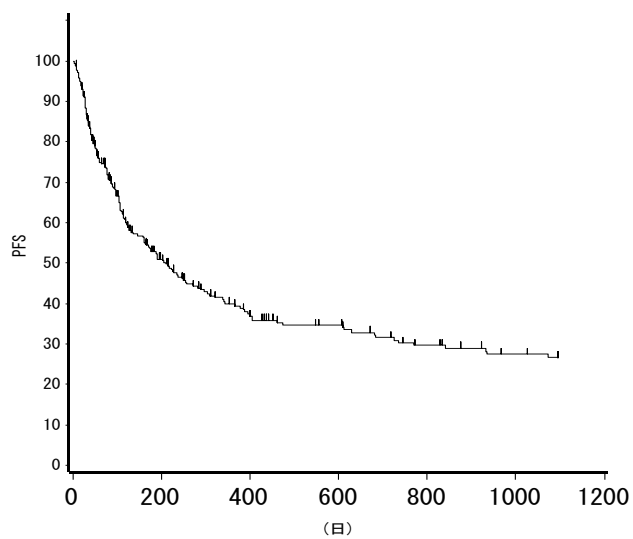


図 14 無増悪生存期間 (Ph+ALL)

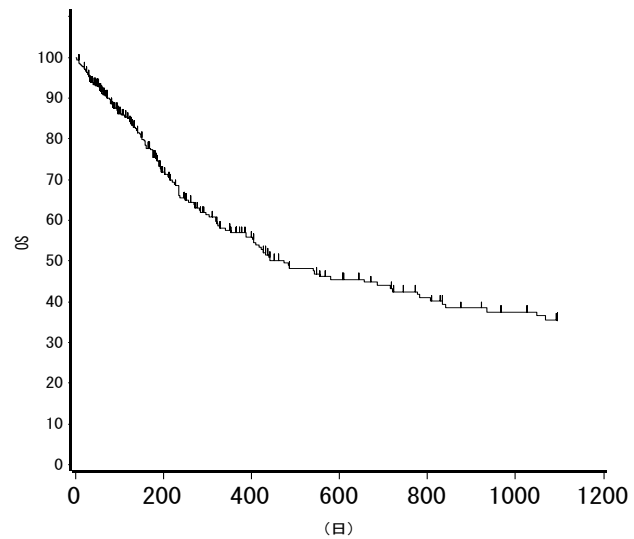


図 15 全生存期間 (Ph+ALL)

3. まとめ、適正使用のお願い

製造販売後に全例調査方式の使用成績調査を実施し、重点調査項目として「骨髄抑制／血球減少」、「出血」、「体液貯留」、「心臓血管系事象及び心電図異常（QT延長）」、「肝胆道系障害」、「間質性肺疾患」を設定し、観察期間を最長3年間として、897例の情報を解析しました。その結果、使用実態下においても、既に情報提供している本剤のベネフィット・リスクプロファイルから変更なく、本剤の安全性及び有効性に関する新たな懸念はないものと考えられました。

今後も本剤の使用に際しては添付文書等をご活用頂き、適正使用にご協力賜われますようお願い申し上げます。

●CML-AP、CML-BC、Ph+ALL への BID 投与のお願い●

CML-AP、CML-BC、Ph+ALLにおいて、本剤の承認された用法用量は1日2回（BID）投与となっております。

しかしながら、使用成績調査の結果において、承認外投与である1日1回（QD）投与がなされている症例がCML-APで61.3%（46/75）、CML-BCで36.6%（48/131）、Ph+ALLで33.9%（102/301）に認められました。

適正使用にご協力賜われますよう引き続き宜しくお願い申し上げます。

—添付文書—

【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。

製造販売元
ブリストル・マイヤーズ株式会社