

**グリベック特定使用成績調査  
(CSTI571AJP03, 慢性骨髄性白血病) の最終集計結果  
(再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、グリベック特定使用成績調査 (CSTI571AJP03, 慢性骨髄性白血病) の最終集計結果 (再審査終了) を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト (DR's Net) に掲載致しました。

<留意点>

- 2002年2月～2011年11月の間で収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 2018年5月改訂 (第15版) ※ 抜粋

**【効能又は効果】**

1. 慢性骨髄性白血病
2. KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍
3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
4. FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の下記疾患  
好酸球増多症候群, 慢性好酸球性白血病

**【用法及び用量】**

1. 慢性骨髄性白血病の場合

① 慢性期

通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。

② 移行期又は急性期

通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg (400mgを1日2回) まで増量できる。

2. KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍の場合

通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。

3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合

通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。

4. FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病の場合

通常、成人にはイマチニブとして1日1回100mgを食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回400mgまで増量できる。

**※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。**

ノバルティスファーマ株式会社

## Table of contents

Table of contents.....	2
List of tables .....	3
List of figures.....	4
1 調査結果 .....	5
(1) 調査施設数及び症例構成.....	5
1) 調査施設数.....	5
2) 症例構成.....	5
3) 患者背景.....	8
(2) 安全性 .....	11
1) 副作用発現状況.....	11
2) 副作用の重篤度と転帰.....	11
3) 副作用の発現時期.....	19
4) 副作用発現に影響を及ぼす可能性のある要因.....	21
5) 安全性解析除外症例.....	25
(3) 有効性 .....	25
1) 有効性の判定基準.....	25
1-1) 血液学的効果.....	25
1-2) 細胞遺伝学的効果.....	26
2) 有効性解析対象症例構成.....	26
2-1) 血液学的効果.....	26
2-2) 細胞遺伝学的効果.....	26
3) 有効性の結果.....	27
3-1) 血液学的効果.....	27
3-2) 細胞遺伝学的効果.....	27
4) 有効性に影響を及ぼす可能性のある要因.....	27
4-1) 血液学的効果.....	27
4-2) 細胞遺伝学的効果.....	34
5) 病期の移行（悪化）と生存率.....	39
5-1) 病期の移行率と移行までの期間.....	39
5-2) 生存率と慢性期持続（無進行）期間.....	40
6) 原疾患関連症状と脾腫（触診）.....	42
(4) 特別な背景を有する患者.....	43
1) 小児.....	43
2) 高齢者.....	43
3) 妊産婦.....	45

4) 腎機能障害を有する患者 .....	45
5) 肝機能障害を有する患者 .....	48
(5) 中止・脱落症例 .....	53
2 特定使用成績調査に関するまとめ .....	54
(1) 安全性 .....	54
(2) 有効性 .....	54
(3) 使用上の注意の改訂等 .....	55

## List of tables

Table 1-1	設立主体別施設数及び症例数と構成比 .....	5
Table 1-2	調査票収集状況 .....	6
Table 1-3	患者背景因子分布表 .....	8
Table 1-4	副作用の重篤度と転帰 .....	12
Table 1-5	副作用の発現時期（全発現件数：2143 件） .....	20
Table 1-6	重篤な副作用の発現時期（全発現件数：193 件） .....	20
Table 1-7	患者背景因子別副作用発現状況 .....	22
Table 1-8	血液学的効果判定基準 .....	25
Table 1-9	細胞遺伝学的効果判定基準 .....	26
Table 1-10	血液学的効果 .....	27
Table 1-11	投与開始時病期別有効率 .....	27
Table 1-12	細胞遺伝学的効果 .....	27
Table 1-13	患者別背景要因別有効性解析一覧表（血液学的効果） .....	31
Table 1-14	患者別背景要因別有効性解析一覧表（細胞遺伝学的効果） .....	36
Table 1-15	病期移行状況（慢性期：295 例 移行期：14 例） .....	39
Table 1-16	病期移行までの期間 .....	40
Table 1-17	生存期間の要約 .....	40
Table 1-18	生存期間の要約 .....	41
Table 1-19	慢性期持続期間の要約 .....	42
Table 1-20	原疾患関連症状 .....	43
Table 1-21	脾腫（触診）による効果判定 .....	43
Table 1-22	高齢者の副作用発現状況 .....	44
Table 1-23	浮腫関連副作用発現状況 .....	44
Table 1-24	高齢者の血液学的効果 .....	45
Table 1-25	高齢者の細胞遺伝学的効果 .....	45
Table 1-26	腎機能障害の副作用発現状況 .....	46
Table 1-27	腎機能障害の有無別 BUN の推移 .....	46
Table 1-28	腎機能障害の有無別 Cr の推移 .....	47

Table 1-29	腎機能障害の血液学的効果 .....	48
Table 1-30	腎機能障害の細胞遺伝学的効果 .....	48
Table 1-31	肝機能障害の副作用発現状況 .....	49
Table 1-32	肝機能障害の有無別 AST の推移 .....	49
Table 1-33	肝機能障害の有無別 ALT の推移 .....	50
Table 1-34	肝機能障害の有無別 AL-P の推移 .....	50
Table 1-35	肝機能障害の有無別 $\gamma$ - GTP の推移 .....	51
Table 1-36	肝機能障害の有無別 LDH の推移 .....	51
Table 1-37	肝機能障害の有無別 総ビリルビンの推移 .....	52
Table 1-38	肝機能障害の血液学的効果 .....	52
Table 1-39	肝機能障害の細胞遺伝学的効果 .....	52
Table 1-40	調査継続不可の理由一覧（重複理由あり） .....	53

## List of figures

Figure 1-1	症例構成 .....	7
Figure 1-2	生存率の Kaplan-Meier 曲線 .....	40
Figure 1-3	生存率の Kaplan-Meier 曲線 .....	41
Figure 1-4	慢性期持続期間の Kaplan-Meier 曲線 .....	42

## 1 調査結果

### (1) 調査施設数及び症例構成

#### 1) 調査施設数

設立主体別施設数及び症例数と構成比を Table 1-1 に示す。71 施設から 326 例の調査票が収集され、1 施設あたりの平均症例数は 4.59 例であった。1 施設あたりの最小症例数は 1 例、最大症例数は 20 例であった。

設立主体別においては、施設数では国立・都道府県立・市立・私立大学病院が 27 施設 (38.03%)、厚生労働省開設の国立病院が 3 施設 (4.23%)、都道府県立・市町村立病院が 18 施設 (25.35%)、その他の公的病院が 17 施設 (23.94%)、法人・個人等の開設病院が 6 施設 (8.45%) であり、開業医・診療所はなかった。

症例数では国立・都道府県立・市立・私立大学病院で 150 例 (46.01%)、厚生労働省開設の国立病院で 10 例 (3.07%)、都道府県立・市町村立病院が 63 例 (19.33%)、その他の公的病院が 84 例 (25.77%)、法人・個人等の開設病院が 19 例 (5.83%) であった。

**Table 1-1 設立主体別施設数及び症例数と構成比**

設立主体	施設数 (構成比)	症例数 (構成比)	1 施設あたりの症例数		
			最小	最大	平均
A:国立・都道府県立・市立・私立大学病院	27 (38.03%)	150 (46.01%)	1	18	5.56
B:厚生労働省開設の国立病院	3 (4.23%)	10 (3.07%)	2	4	3.33
C:都道府県立・市町村立病院	18 (25.35%)	63 (19.33%)	1	8	3.50
D:A~C 以外の公的病院	17 (23.94%)	84 (25.77%)	1	20	4.94
E:A~D 以外の法人・個人等の開設病院	6 (8.45%)	19 (5.83%)	1	6	3.17
F:開業医, 診療所	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0	0	0
全体	71	326	1	20	4.59

#### 2) 症例構成

慢性骨髄性白血病の特定使用成績調査は本剤納入施設で調査契約が可能な施設を対象として、2002 年 2 月より 2004 年 3 月 31 日までの登録期間において、300 例の登録を目標に調査契約施設での全例調査を実施した。調査期間は 2002 年 2 月より 2009 年 3 月 31 日までとし、5 年間の長期使用に関する調査を行い、全国 91 施設と調査契約を締結し、72 施設より 330 例が登録された。このうち、医師による調査票記入拒否のため全調査票を収集できなかった 2 例及び担当医師と登

録患者の転院により全調査票を収集できなかった 2 例を除き、326 例の調査票を収集した。各期間の調査票収集状況を Table 1-2 に示す。登録症例は投与開始から 0.5 年ごとに 5 年間、計 10 冊の調査票を収集しており、収集冊数は調査時期別に投与開始～0.5 年調査票は 326 冊、0.5～1 年調査票は 277 冊、1～1.5 年調査票は 256 冊、1.5～2 年調査票は 242 冊、2～2.5 年調査票は 236 冊、2.5～3 年調査票は 225 冊、3～3.5 年調査票は 213 冊、3.5～4 年調査票は 205 冊、4～4.5 年調査票は 198 冊、4.5～5 年目調査票は 195 冊であった。

**Table 1-2 調査票収集状況**

登録例数	収集例数	期間別収集冊数				
		～0.5 年	0.5～1 年	1～1.5 年	1.5～2 年	2～2.5 年
		326 冊	277 冊	256 冊	242 冊	236 冊
330 例	326 例	期間別収集冊数				
		2.5～3 年	3～3.5 年	3.5～4 年	4～4.5 年	4.5～5 年
		225 冊	213 冊	205 冊	198 冊	195 冊

調査票を収集した 326 例の中から初診以降来院しなかった 1 例と本剤未投与 1 例、計 2 例を除いた 324 例を安全性解析対象とした。また、血液学的効果の有効性解析対象症例としては、安全性解析対象症例 324 例のうち、医師による有効性判定が判定不能と評価された 19 例と適応外使用の 1 例を除いた計 304 例を、細胞遺伝学的効果の有効性解析対象症例として、安全性解析対象症例の 324 例のうち医師による有効性判定が「判定不能」と評価された 32 例と適応外使用の 1 例を除いた計 291 例を解析対象症例とした (Figure 1-1)。

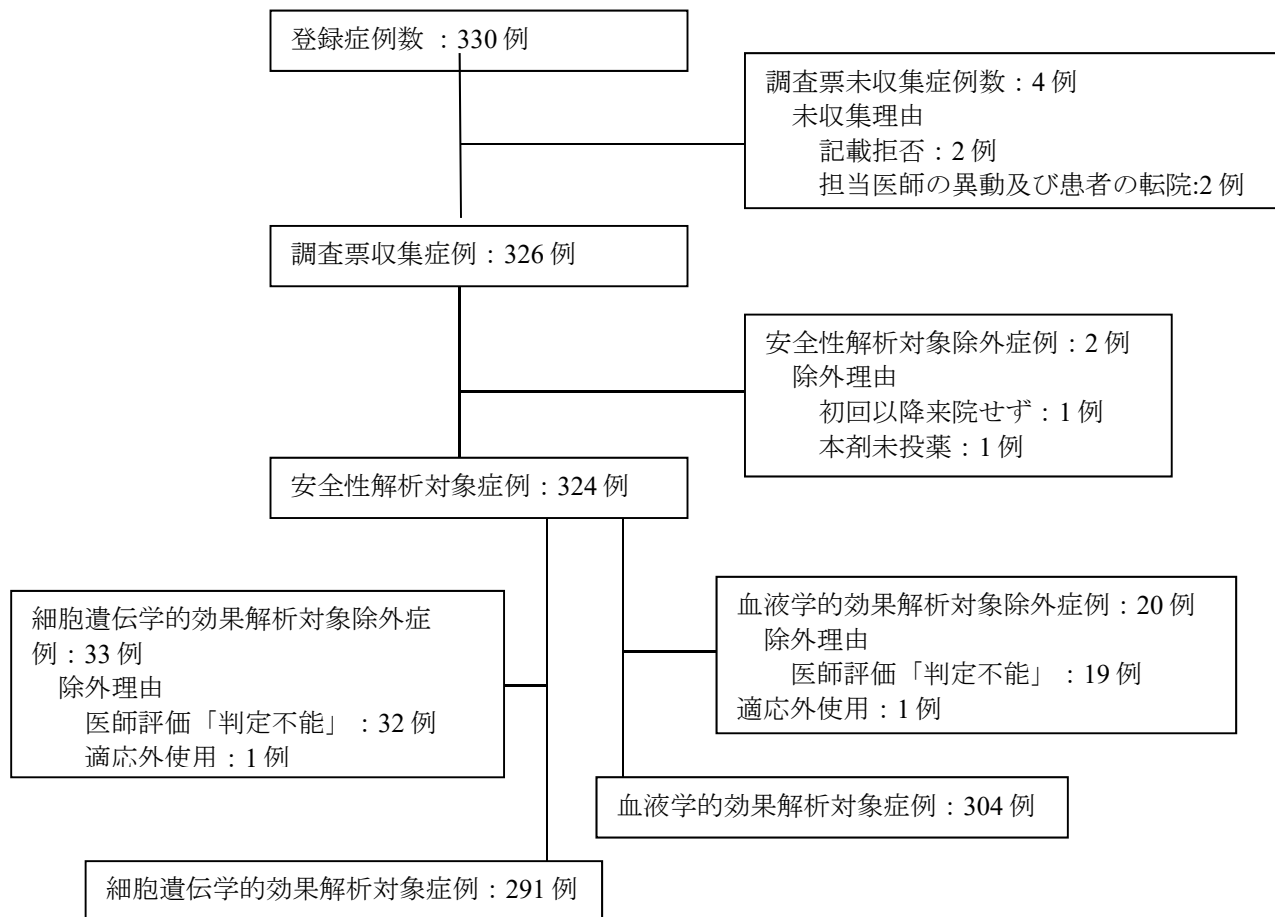


Figure 1-1 症例構成

### 3) 患者背景

安全性解析対象症例 324 例の患者背景を Table 1-3 に示す。

安全性解析対象症例 324 例の内訳は、男性が 192 例 (59.26%) と女性が 132 例 (40.74%) であり、若干男性が多かった。女性の患者で妊娠例が 1 例報告された。また、年齢別では 45 歳未満が 85 例 (26.23%)、45～55 歳未満が 60 例 (18.52%)、55～65 歳未満が 86 例 (26.54%)、65 歳以上が 93 例 (28.70%) で、広範囲に分布していた。なお、小児 (15 歳未満) は報告されなかった。

投与開始時の病期別では慢性期 295 例 (91.05%) と最も多く移行期及び急性期はそれぞれ 14 例 (4.32%) であった。

投与開始時の診療区分では外来症例が 183 例 (56.48%)、入院症例が 141 例 (43.52%) であった。

罹病期間別では、6 ヶ月未満が 217 例 (66.98%) で最も多く、6 ヶ月以上 1 年未満が 10 例 (3.09%)、1 年以上 3 年未満が 37 例 (11.42%)、3 年以上 5 年未満が 11 例 (3.40%)、5 年以上が 24 例 (7.41%)、不明・未記載が 25 例 (7.72%) であった。

本剤投与前の原疾患治療のある症例は 180 例 (55.56%) で、主な治療としてはヒドロキシカルバミド投与例が 117 例 (36.11%)、インターフェロン $\alpha$  投与例が 76 例 (23.46%)、他の抗癌剤が 23 例 (7.10%) 等であった。

本剤開始時の 1 日投与量別では、400mg 以上 600mg 未満が 252 例 (77.78%) で最も多く、次いで 200mg 以上 400mg 未満が 51 例 (15.74%) であり、全体の 90% 以上が 200mg～600mg の範囲内であった。1 日平均投与量は 200mg 以上 400mg 未満が 179 例 (55.25%)、400mg 以上 600mg 未満が 114 例 (35.19%) であり、全体の 90% 以上が 200mg～600mg の範囲内であった。これらの結果は承認された用法及び用量の範囲内であった。

総投与期間は 6 ヶ月以下が 18.21% (59 例)、1 年超が全体の 75.93% (246 例)、2 年超が 68.21% (221 例)、3 年超が 62.04% (201 例)、4 年超が 55.56% (180 例)、5 年超が 27.47% (89 例) であった。総投与量は 720g 超が全体の 22.84% (74 例) で最も多く、次いで 504g 超 576g 以下が 12.04% (39 例) であった。

**Table 1-3 患者背景因子分布表**

患者背景要因		症例数	症例率
全体		324 例	—
性別	男	192 例	59.26%
	女	132 例	40.74%
年齢	45 歳未満	85 例	26.23%
	45～55 歳未満	60 例	18.52%
	55～65 歳未満	86 例	26.54%
	65 歳以上	93 例	28.70%
投与開始時の病期	慢性期	295 例	91.05%
	移行期	14 例	4.32%



患者背景要因		症例数	症例率	
全体		324 例	—	
診療区分	急性期	14 例	4.32%	
	その他	1 例	0.31%	
	入院	141 例	43.52%	
	外来	183 例	56.48%	
罹病期間	6 ヶ月未満 (180 日未満)	217 例	66.98%	
	6 ヶ月以上 1 年未満 (180 日以上 365 日未満)	10 例	3.09%	
	1 年以上 3 年未満 (365 日以上 1095 日未満)	37 例	11.42%	
	3 年以上 5 年未満 (1095 日以上 1825 日未満)	11 例	3.40%	
	5 年以上 (1825 日以上)	24 例	7.41%	
	不明・未記載	25 例	7.72%	
過敏症の有無	無	309 例	95.37%	
	有	14 例	4.32%	
	不明・未記載	1 例	0.31%	
合併症の有無	無	181 例	55.86%	
	有	143 例	44.14%	
合併症	肝機能障害	無	305 例	94.14%
		有	19 例	5.86%
	腎機能障害	無	314 例	96.91%
		有	10 例	3.09%
	その他	無	190 例	58.64%
		有	134 例	41.36%
投与開始前の原疾患治療	無	142 例	43.83%	
	有	180 例	55.56%	
	不明・未記載	2 例	0.62%	
投与開始前の治療	インターフェロン $\alpha$	無	246 例	75.93%
		有	76 例	23.46%
		不明・未記載	2 例	0.62%
	ヒドロキシカルバミド	無	205 例	63.27%
		有	117 例	36.11%
		不明・未記載	2 例	0.62%
	他の抗癌剤	無	299 例	92.28%
		有	23 例	7.10%
		不明・未記載	2 例	0.62%
	造血幹細胞移植	無	320 例	98.77%
		有	2 例	0.62%
		不明・未記載	2 例	0.62%
	放射線治療	無	322 例	99.38%
		有	0 例	0.00%
		不明・未記載	2 例	0.62%
原疾患に対する併用療法	無	255 例	78.70%	
	有	69 例	21.30%	

患者背景要因		症例数	症例率
全体		324 例	—
その他の併用薬の有無	無	63 例	19.44%
	有	261 例	80.56%
P S	0	271 例	83.64%
	1	44 例	13.58%
	2	6 例	1.85%
	3	2 例	0.62%
	4	1 例	0.31%
開始時 1 日投与量	200mg 未満	6 例	1.85%
	200mg 以上 400mg 未満	51 例	15.74%
	400mg 以上 600mg 未満	252 例	77.78%
	600mg 以上 800mg 未満	14 例	4.32%
	800mg 以上	1 例	0.31%
1 日平均投与量	200mg 未満	26 例	8.02%
	200mg 以上 400mg 未満	179 例	55.25%
	400mg 以上 600mg 未満	114 例	35.19%
	600mg 以上 800mg 未満	5 例	1.54%
	800mg 以上	0 例	0.00%
総投与期間	1 ヶ月以下 (0~30 日)	17 例	5.25%
	3 ヶ月以下 (31~90 日)	20 例	6.17%
	6 ヶ月以下 (91~180 日)	22 例	6.79%
	1 年以下 (181~365 日)	19 例	5.86%
	1.5 年以下 (366~545 日)	14 例	4.32%
	2 年以下 (546~730 日)	11 例	3.40%
	2.5 年以下 (731~910 日)	9 例	2.78%
	3 年以下 (911~1095 日)	11 例	3.40%
	3.5 年以下 (1096~1275 日)	10 例	3.09%
	4 年以下 (1276~1460 日)	11 例	3.40%
	4.5 年以下 (1461~1640 日)	9 例	2.78%
	5 年以下 (1640~1825 日)	82 例	25.31%
	5 年超 (1826 日~)	89 例	27.47%
総投与量	12g 以下	19 例	5.86%
	12g 超 36g 以下	22 例	6.79%
	36g 超 72g 以下	26 例	8.02%
	72g 超 144g 以下	28 例	8.64%
	144g 超 216g 以下	15 例	4.63%
	216g 超 288g 以下	11 例	3.40%
	288g 超 360g 以下	14 例	4.32%
	360g 超 432g 以下	22 例	6.79%
	432g 超 504g 以下	15 例	4.63%
	504g 超 576g 以下	39 例	12.04%
	576g 超 648g 以下	16 例	4.94%

患者背景要因		症例数	症例率
全体		324 例	—
	648g 超 720g 以下	23 例	7.10%
	720g 超	74 例	22.84%

## (2) 安全性

### 1) 副作用発現状況

本調査において副作用は 294 例 2143 件報告され、副作用発現症例率は 90.74% (294/324 例) であった。承認時までの副作用発現症例率 100.00% (70/70 例) と比べ大きな違いは認められなかった。

主な副作用と頻度は血小板数減少 40.74% (132 件)、ヘモグロビン減少 40.12% (130 件)、ヘマトクリット減少 39.51% (128 件)、赤血球数減少 38.89% (126 件)、白血球数減少 35.19% (114 件)、血中乳酸脱水素酸素増加 25.62% (83 件)、発疹 20.99% (68 件)、好酸球数増加 19.75% (64 件)、血中アルカリホスファターゼ増加 16.36% (53 件)、好中球数減少 13.58% (44 件)、単球数増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各 12.65% (41 件)、浮腫及び顔面浮腫が各 10.80% (35 件)、悪心 10.49% (34 件)、末梢性浮腫及び血中クレアチニン増加が各 10.19% (33 件) であった。

特定使用成績調査で発現を認めた使用上の注意に記載のない臨床検査以外の副作用は心不全が 1.23% (4 件)、眼脂が 0.93% (3 件)、リンパ節症、嚥下障害、尿閉及び多臓器不全が各 0.62% (2 件)、C 型肝炎、肺膿瘍、爪真菌症、抗酸性桿菌感染、膀胱癌、胃癌、膵癌、肺の悪性新生物、転移性小細胞肺癌、好塩基球増加症、リンパ球増加症、単球減少症、単球増加症、低クロール血症、パニック障害、自殺企図、脳梗塞、視野欠損、眼精疲労、網膜動脈閉塞、耳痛、心肺停止、心拡大、冠動脈疾患、窒息、喀血、高炭酸ガス血症、肺高血圧症、呼吸窮迫、呼吸不全、鼻漏、膵臓障害、胆管結石、肝炎、劇症肝炎、ざ瘡、脂漏性皮膚炎、尿路結石、神経因性膀胱、尿失禁、尿臭異常、熱感、粘膜障害及び人工流産が各 0.31% (1 件) であった。また、使用上の注意に記載のない臨床検査値異常は単球数増加 12.65% (41 件)、好塩基球数増加 9.26% (30 件)、リンパ球数増加 8.02% (26 件)、単球数減少 6.17% (20 件)、好中球数増加 4.94% (16 件)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少 3.40% (11 件)、好酸球数減少 1.85% (6 件)、リンパ球形態異常 1.54% (5 件)、血中尿素減少 1.23% (4 件)、好塩基球数減少、血中クレアチニン減少、骨髄球数増加及び血中アルカリホスファターゼ減少が各 0.93% (3 件)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少及び単球百分率増加が各 0.62% (2 件)、血中鉄増加、血中ナトリウム増加、血中トリグリセリド増加、グリコヘモグロビン増加、後骨髄球数増加及び前骨髄球数増加が各 0.31% (1 件) であり、使用上の注意から予期できない副作用が高頻度に認められる等の注目すべき副作用は認められなかった。

### 2) 副作用の重篤度と転帰

本調査で発現した副作用の重篤度と転帰を、Table 1-4 に示す。

副作用の重篤度の内訳は、非重篤 1950 件、重篤 193 件であった。

重篤な副作用 193 件のうち 86 件が臨床検査値異常であり、主な臨床検査値異常は血小板数減少が 20 件、白血球数減少が 10 件、ヘモグロビン減少が 9 件、好中球数減少が 8 件、赤血球数減少が 6 件等であった。臨床検査値異常以外の主な重篤な副作用は、肺炎が 7 件、間質性肺疾患が 5 件、骨髄性白血病の芽球発症、心不全及び発熱が各 4 件、胸水、肝障害、剥脱性皮膚炎及び浮腫が各 3 件等であった。また、使用上の注意に記載のない重篤な副作用（臨床検査を除く）は、心不全 4 件、尿閉及び多臓器不全が各 2 件、肺膿瘍、膀胱癌、胃癌、膵癌、肺の悪性新生物、転移性小細胞肺癌、低クロール血症、自殺企図、脳梗塞、網膜動脈閉塞、心肺停止、冠動脈疾患、窒息、喀血、高炭酸ガス血症、肺高血圧症、呼吸窮迫、呼吸不全、嚥下障害、膵臓障害、肝炎、劇症肝炎、神経因性膀胱、粘膜障害、人工流産が各 1 件であった。

副作用 2143 件の転帰は回復が 1123 件、軽快が 337 件、未回復が 579 件、後遺症ありが 3 件、死亡が 41 件、不明が 58 件、未記載が 2 件であった。死亡に至った副作用の詳細は血小板減少が 4 件、肺炎が 3 件、骨髄性白血病の芽球発症、心不全、多臓器不全、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び赤血球数減少が各 2 件、敗血症性ショック、転移性小細胞癌、汎血球減少症、食欲減退、心肺停止、冠動脈疾患、低血圧、窒息、喀血、高炭酸ガス血症、間質性肺疾患、呼吸窮迫、肝炎、劇症肝炎、腎不全、尿閉、血中乳酸脱水素酵素増加、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少、芽球細胞数増加及び硬膜下血腫が各 1 件であった（同一症例で複数の副作用による死亡あり）。

**Table 1-4 副作用の重篤度と転帰**

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	転帰							重篤度		
			回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載	重篤でない	重篤	
感染症および寄生虫症	気管支炎	3	3								3	
	* C型肝炎	1							1		1	
	帯状疱疹	1	1									1
	膿痂疹	1	1								1	
	* 肺膿瘍	1	1									1
	鼻咽頭炎	7	7								7	
	* 爪真菌症	1		1							1	
	肺炎	10	6	1			3				3	7
	鼻炎	1	1								1	
	敗血症性ショック	1					1					1
	ウイルス感染	1	1									1
	* 抗酸性桿菌感染	1		1							1	
口腔ヘルペス	1		1							1		
27 例/30 件	計	30	21	3	1		4	1		19	11	

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	転帰							重篤度		
			回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載	重篤でない	重篤	
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）	* 膀胱癌	1	1									1
	慢性骨髄性白血病	1	1								1	
	* 胃癌	1						1				1
	悪性新生物	3		2				1			1	2
	* 膵癌	1			1							1
	骨髄性白血病の芽球発症	4	1				2	1				4
	* 肺の悪性新生物	1			1							1
* 転移性小細胞肺癌	1						1				1	
11 例/13 件	計	13	3	2	2		3	3		2	11	
血液およびリンパ系障害	貧血	8	1	3	3			1		8		
	* 好塩基球増加症	1	1							1		
	好酸球増加症	1	1							1		
	赤血球減少症	5	1		4					5		
	鉄欠乏性貧血	1			1					1		
	白血球減少症	14	10	2	2					14		
	* リンパ節症	2	2							2		
	* リンパ球増加症	1			1					1		
	リンパ球減少症	2			1			1		1	1	
	* 単球減少症	1	1							1		
	* 単球増加症	1	1							1		
	好中球減少症	5	3		1			1		4	1	
	汎血球減少症	2	1					1		1	1	
	血小板減少症	17	9	5	3					16	1	
骨髄機能不全	1	1								1		
41 例/62 件	計	62	32	10	16		1	3		57	5	
代謝および栄養障害	体液貯留	1		1							1	
	高カリウム血症	1	1								1	
	* 低クロール血症	1						1			1	
	低ナトリウム血症	1	1							1		
	低リン酸血症	1	1							1		
	高アルカリホスファターゼ血症	3	2		1					3		
	食欲減退	11	6	2	1		1	1		10	1	
	18 例/19 件	計	19	11	3	2		1	2		15	4
精神障害	不安	2		1				1		2		
	うつ病	2		1	1					1	1	
	錯覚	1		1						1		
	不眠症	3	1		1			1		3		

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	転帰							重篤度		
			回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載	重篤でない	重篤	
	* パニック障害	1	1								1	
	* 自殺企図	1	1									1
8例/10件	計	10	3	3	2				2		8	2
神経系障害	* 脳梗塞	1	1									1
	浮動性めまい	3	1	1	1						3	
	味覚異常	2	1	1							2	
	頭痛	8	4	4							8	
	感覚鈍麻	5	1		4						5	
	記憶障害	1		1							1	
	片頭痛	1	1								1	
	傾眠	2	2								2	
	* 視野欠損	1	1								1	
22例/24件	計	24	12	7	5						23	1
眼障害	* 眼精疲労	1			1						1	
	結膜出血	3	2	1							3	
	結膜炎	1			1						1	
	* 眼脂	3	2		1						3	
	緑内障	1			1						1	
	流涙増加	2	1	1							2	
	眼充血	1			1						1	
	* 網膜動脈閉塞	1				1						1
	網膜出血	1			1						1	
	霧視	1	1								1	
11例/15件	計	15	6	2	6	1					14	1
耳および迷路障害	* 耳痛	1	1								1	
	耳鳴	2	1	1							2	
3例/3件	計	3	2	1							3	
心臓障害	* 心不全	4	1	1				2				4
	* 心肺停止	1						1				1
	* 心拡大	1							1		1	
	* 冠動脈疾患	1						1				1
	動悸	4	3		1						4	
	心嚢液貯留	1							1			1
	上室性頻脈	1	1									1
10例/13件	計	13	5	1	1		4	2			5	8
血管障害	低血圧	1						1				1
1例/1件	計	1						1				1
	* 窒息	1						1				1

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	転帰							重篤度		
			回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載	重篤でない	重篤	
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	咳嗽	2	2								2	
	呼吸困難	2	1	1							2	
	鼻出血	3	2	1							2	1
	* 咯血	1					1					1
	* 高炭酸ガス血症	1					1					1
	間質性肺疾患	5	1	2		1	1					5
	胸水	5	1		1				3		2	3
	* 肺高血圧症	1	1									1
	* 呼吸窮迫	1					1					1
	* 呼吸不全	1							1			1
	* 鼻漏	1		1							1	
	上気道の炎症	5	5								5	
	口腔咽頭痛	4	3	1							3	1
27 例/33 件	計	33	16	6	1	1	5	4		17	16	
胃腸障害	腹部不快感	12	5	6	1						12	
	腹部膨満	2	1	1							2	
	腹痛	3	1	2							3	
	上腹部痛	9	4	4	1						9	
	腹部圧痛	1		1							1	
	腹水	2	1		1						1	1
	口唇炎	1	1								1	
	便秘	4		3	1						4	
	下痢	24	15	5	3				1		23	1
	口内乾燥	1		1							1	
	消化不良	3	3								3	
	* 嚥下障害	2	1		1						1	1
	腸炎	2	2								2	
	胃炎	4	2	2							4	
	胃腸障害	1	1								1	
	悪心	34	20	10	4						34	
	* 膵臓障害	1	1									1
	慢性膵炎	1			1							1
口内炎	2	2								2		
上部消化管出血	1							1			1	
嘔吐	9	8		1						9		
心窩部不快感	1		1							1		
78 例/120 件	計	120	68	36	14			2		114	6	

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	転帰							重篤度	
			回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載	重篤でない	重篤
肝胆道系障害	* 胆管結石	1						1		1	
	肝機能異常	3	2	1						3	
	* 肝炎	1				1					1
	* 劇症肝炎	1				1					1
	胆汁うっ滞性黄疸	1			1						1
	肝障害	6	4		2					3	3
12 例/13 件	計	13	6	1	3		2	1		7	6
皮膚および皮下組織障害	* ざ瘡	1	1							1	
	脱毛症	3	1	1	1					3	
	剥脱性皮膚炎	3	1	2							3
	薬疹	2		1	1					2	
	皮膚乾燥	1	1							1	
	湿疹	2	2							2	
	紅斑	6	4	2						6	
	多形紅斑	1	1								1
	結節性紅斑	1	1							1	
	眼瞼浮腫	30	11	11	6			2		30	
	皮下出血	1						1		1	
	過角化	1	1							1	
	爪の障害	1		1						1	
	丘疹	2	2							2	
	眼窩周囲浮腫	3	2	1						3	
	光線過敏性反応	1	1							1	
	痒疹	1		1						1	
	そう痒症	10	6	2	2					10	
	発疹	68	43	22	2			1		66	2
	全身性皮疹	22	14	8						20	2
そう痒性皮疹	1		1						1		
* 脂漏性皮膚炎	1		1						1		
蕁麻疹	2	1	1						2		
全身紅斑	3	3							2	1	
全身性そう痒症	1		1							1	
中毒性皮疹	1	1							1		
130 例/169 件	計	169	97	56	12			4		159	10
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	12	10	1	1					11	1
	関節炎	1	1							1	
	背部痛	3	1	1	1					3	
	骨痛	1						1			1



副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	転帰							重篤度		
			回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載	重篤でない	重篤	
	関節腫脹	1		1							1	
	筋痙縮	26	8	9	8			1			26	
	筋痙直	5	3	2							5	
	筋力低下	1			1						1	
	筋骨格痛	1		1							1	
	筋肉痛	29	17	7	3			2			27	2
	頸部痛	2	2								2	
	四肢痛	4	3	1							4	
	筋骨格障害	1	1								1	
67例/87件	計	87	46	23	14			4			83	4
腎および尿路障害	* 尿路結石	1						1			1	
	血尿	1	1								1	
	* 神経因性膀胱	1			1							1
	腎障害	3	2		1						3	
	腎不全	1					1					1
	* 尿失禁	1						1			1	
	* 尿閉	2	1				1					2
	* 尿臭異常	1	1								1	
	腎機能障害	2	1					1				2
11例/13件	計	13	6		2		2	3			7	6
生殖系および乳房障害	女性化乳房	1		1							1	
	月経過多	1		1							1	
	性器浮腫	1			1						1	
3例/3件	計	3		2	1						3	
一般・全身障害および 投与部位の状態	顔面浮腫	35	13	13	6			3			35	
	* 熱感	1		1							1	
	全身性浮腫	9	5	3	1						8	1
	高熱	1	1								1	
	倦怠感	15	8	3	3			1			13	2
	* 粘膜障害	1	1									1
	* 多臓器不全	2					2					2
	浮腫	35	16	14	5						32	3
	末梢性浮腫	33	21	8	3			1			33	
	疼痛	1	1								1	
	発熱	19	16	1	1			1			15	4
	口渴	1		1							1	
	随伴疾患進行	1		1							1	
117例/154件	計	154	82	45	19		2	6			141	13

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	転帰							重篤度		
			回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載	重篤でない	重篤	
臨床検査	* アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少	2	2								2	
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	41	26	5	8				2		37	4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	41	28	2	10				1		37	4
	* 好塩基球数減少	3	1		2						3	
	* 好塩基球数増加	30	22	1	7						30	
	血中アルブミン減少	1		1								1
	血中ビリルビン増加	15	10	1	4						15	
	血中クレアチン増加	2	1		1						2	
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23	6	3	14						23	
	* 血中クレアチニン減少	3	3								3	
	血中クレアチニン増加	33	19	3	11						33	
	血中ブドウ糖増加	1			1							1
	* 血中铁増加	1							1		1	
	血中乳酸脱水素酵素増加	83	34	2	43		1	3			81	2
	血中カリウム減少	1	1								1	
	血中カリウム増加	1	1								1	
	* 血中ナトリウム増加	1			1						1	
	* 血中トリグリセリド増加	1			1						1	
	* 血中尿素減少	4	3		1						4	
	血中尿素増加	21	13	3	4				1		21	
	血中尿酸減少	12	11		1						12	
	血中尿酸増加	14	6		7				1		13	1
	C-反応性蛋白増加	4	4								3	1
	* 好酸球数減少	6	5		1						6	
	好酸球数増加	64	41	11	12						64	
	* γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	11	5		6						11	
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	23	14	3	6						22	1
	* グリコヘモグロビン増加	1			1							1
	ヘマトクリット減少	128	38	18	67			2	2	1	124	4
	ヘモグロビン減少	130	39	13	74			2	2		121	9
	リパーゼ増加	1			1						1	
	肝機能検査異常	1		1								1
リンパ球数減少	28	17	3	7			1			26	2	

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	転帰							重篤度		
			回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載	重篤でない	重篤	
	* リンパ球数増加	26	17	5	4						26	
	* 単球数減少	20	17	1	2						20	
	* 単球数増加	41	31	2	8						41	
	好中球数減少	44	35	5	3			1			36	8
	* 好中球数増加	16	10	3	2				1		16	
	血小板数減少	132	73	13	41			4	1		112	20
	赤血球数減少	126	32	15	74			2	2	1	120	6
	体重減少	1	1								1	
	体重増加	10	5	1	2				2		9	1
	白血球数減少	114	68	11	33			1	1		104	10
	白血球数増加	13	8	3	2						10	3
	血中リン減少	4	2		2						4	
	* 後骨髄球数増加	1				1					1	
	* 前骨髄球数増加	1	1								1	
	* 骨髄球数増加	3	3								3	
	血小板数増加	7	6		1						7	
	好酸球百分率増加	1	1								1	
	* 単球百分率増加	2	1		1						2	
	尿中蛋白陽性	1			1							1
	* 血中アルカリホスファターゼ減少	3	1		2						3	
	* 血中アルカリホスファターゼ増加	53	38	7	7				1		51	2
	* リンパ球形態異常	5	5								5	
	芽球細胞数増加	4	1		2			1			1	3
249 例/1359 件	計	1359	706	136	478	1	15	21	2		1273	86
傷害、中毒および処置合併症	硬膜下血腫	1						1				1
1 例/1 件	計	1						1				1
外科および内科処置	* 人工流産	1	1									1
1 例/1 件	計	1	1									1
	合計	2143	1123	337	579	3	41	58	2		1950	193

\* : 「使用上の注意」未記載

MedDRA/J version 14.1

### 3) 副作用の発現時期

本調査で発現した副作用の発現時期を Table 1-5 に示す。

本調査で発現した副作用は、本剤投与開始後 6 ヶ月未満 (180 日未満) までに 56.46% (1210 件) と半数以上の副作用が発現し、以降 1 年未満 (365 日未満) で 71.30% (1528 件) , 2 年未満

(730 日未満) で 82.64% (1771 件) , 3 年未満 (1095 日未満) で 89.22% (1912 件) と全体の約 90% は本剤投与開始後 3 年未満に発現した。

重篤な副作用の発現時期を Table 1-6 に示す。重篤な副作用においても、本剤投与開始後 6 ヶ月未満 (180 日未満) までに 54.92% (106 件) が発現し、以降 1 年未満 (365 日未満) で 70.98% (137 件) , 2 年未満 (730 日未満) で 81.87% (158 件) , 3 年未満 (1095 日未満) で 88.60% (171 件) と全体の約 90% 近くは本剤投与開始後 3 年未満に発現した。

重篤な副作用の発現時期を全副作用の発現時期と比較したところ、特筆すべき傾向は認められなかった。

**Table 1-5 副作用の発現時期 (全発現件数 : 2143 件)**

発現時期	14 日以下	15 日～ 29 日	30 日～ 59 日	60 日～ 89 日	90 日～ 119 日	120 日～ 179 日	180 日～ 364 日
発現件数	300	306	265	125	88	126	318
%	14.00%	14.28%	12.37%	5.83%	4.11%	5.88%	14.84%
累積件数	300	606	871	996	1084	1210	1528
%	14.00%	28.28%	40.64%	46.48%	50.58%	56.46%	71.30%
発現時期	365 日～ 544 日	545 日～ 729 日	730 日～ 909 日	910 日～ 1094 日	1095 日 以上	不明	
発現件数	118	125	87	54	182	49	
%	5.51%	5.83%	4.06%	2.52%	8.49%	2.29%	
累積件数	1646	1771	1858	1912	2094	2143	
%	76.81%	82.64%	86.70%	89.22%	97.71%	100.00%	

**Table 1-6 重篤な副作用の発現時期 (全発現件数 : 193 件)**

発現時期	14 日以下	15 日～ 29 日	30 日～ 59 日	60 日～ 89 日	90 日～ 119 日	120 日～ 179 日	180 日～ 364 日
発現件数	31	12	14	13	10	26	31
%	16.06%	6.22%	7.25%	6.74%	5.18%	13.47%	16.06%
累積件数	31	43	57	70	80	106	137
%	16.06%	22.28%	29.53%	36.27%	41.45%	54.92%	70.98%

発現時期	365 日～ 544 日	545 日～ 729 日	730 日～ 909 日	910 日～ 1094 日	1095 日 以上	不明
------	-----------------	-----------------	-----------------	------------------	--------------	----

発現件数	8	13	11	2	7	15
%	4.15%	6.74%	5.70%	1.04%	3.63%	7.77%
累積件数	145	158	169	171	178	193
%	75.13%	81.87%	87.56%	88.60%	92.23%	100.00%

#### 4) 副作用発現に影響を及ぼす可能性のある要因

安全性解析対象症例 324 例について患者背景要因別に副作用発現状況を検討した結果を Table 1-7 に示す。

調査した患者背景ごとに、以下に示す解析項目の 24 項目について、要因別解析を行った。なお、検定は Fisher 直接確率計算法（以下、Fisher 検定と略す）又は要因の水準が 3 つ以上で順位のある要因について Mann-Whitney U 検定を用い、有意水準は両側 5%とした。

##### ・解析項目

性別、年齢、投与開始時の病期、診療区分、罹病期間、過敏症の有無、合併症の有無、合併症肝機能障害の有無、合併症腎機能障害の有無、合併症その他の有無、投与開始前の原疾患治療の有無、投与開始前：インターフェロン $\alpha$ の有無、投与開始前：ヒドロキシカルバミドの有無、投与開始前：他の抗癌剤の有無、投与開始前：造血幹細胞移植の有無、投与開始前：放射線治療の有無、原疾患に対する併用療法の有無、その他の併用薬の有無、PS、開始時 1 日投与量、1 日平均投与量、総投与期間、総投与量、高齢者

##### ・要因別安全性解析結果

有意水準を 5%として有意差が認められた患者背景要因は、その他の併用薬の有無 ( $p < 0.0001$ ) 及び 1 日平均投与量 ( $p = 0.0003$ ) の 2 要因であった。これらの患者背景要因について、それぞれ解析で使用した他の患者背景要因で調整解析 (Mantel-Haenszel test) を行った (共分散行列が特異になっている場合、統計量は計算していない)。

##### 1) 「その他の併用薬の有無」

「その他の併用薬の有無」が「有」の症例の副作用発現率が 94.25% (246/261 例) であり、「無」の症例の副作用発現率 76.19% (48/63 例) に比べて発現率が高く、有意差 ( $p < 0.0001$  Fisher's Exact test) が認められた。

「その他の併用薬の有無」は他の有意差の認められた項目「年齢」( $p < 0.0001$ )、「性別」( $p < 0.0001$ )、「投与開始時の病期」( $p < 0.0001$ )、「診療区分」( $p < 0.0001$ )、「罹病期間」( $p < 0.0001$ )、「過敏症の有無」( $p < 0.0001$ )、「合併症の有無」( $p < 0.0001$ )、「合併症肝機能障害の有無」( $p < 0.0001$ )、「合併症腎機能障害の有無」( $p < 0.0001$ )、「合併症その他の有無」( $p < 0.0001$ )、「投与開始前の原疾患治療」( $p < 0.0001$ )、「投与開始前：インターフェロン $\alpha$ の有無」( $p < 0.0001$ )、「投与開始前：ヒドロキシカルバミドの有無」( $p < 0.0001$ )、「投与開始前：他の抗癌剤の有無」( $p < 0.0001$ )、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」

( $p < 0.0001$ ), 「投与開始前：放射線治療の有無」 ( $p < 0.0001$ ), 「原疾患に対する併用療法」 ( $p < 0.0001$ ), 「PS」 ( $p < 0.0001$ ), 「開始時 1 日投与量」 ( $p < 0.0001$ ), 「1 日平均投与量」 ( $p = 0.0002$ ), 「総投与期間」 ( $p = 0.0017$ ), 「総投与量」 ( $p = 0.0022$ ), 「高齢者」 ( $p < 0.0001$ ) で調整した解析の結果でも有意差が認められた。このことより副作用の有無に対し, 「その他の併用薬の有無」 そのものが影響している可能性を, 統計的には否定することはできない。その他の併用薬が「有」の症例は慢性骨髄性白血病の基礎疾患に加え, 治療薬が必要な合併症を合併しているなど本剤以外の何らかの薬剤を併用しなければならない不安定な健康状態にあったという要因も関与していると考えられた。

## 2) 「1 日平均投与量」

副作用の有無別で 1 日平均投与量を比較し, 有意差 ( $p = 0.0003$  Wilcoxon-Mann-Whitney test) が認められた。

「1 日平均投与量」は他の有意差の認められた項目「年齢」 ( $p = 0.0017$ ), 「性別」 ( $p = 0.0003$ ), 「投与開始時の病期」 ( $p = 0.0010$ ), 「診療区分」 ( $p = 0.0002$ ), 「罹病期間」 ( $p = 0.0006$ ), 「過敏症の有無」 ( $p = 0.0003$ ), 「合併症の有無」 ( $p = 0.0004$ ), 「合併症肝機能障害の有無」 ( $p = 0.0003$ ), 「合併症腎機能障害の有無」 ( $p = 0.0003$ ), 「合併症その他の有無」 ( $p = 0.0004$ ), 「投与開始前の原疾患治療」 ( $p = 0.0005$ ), 「投与開始前：インターフェロン  $\alpha$  の有無」 ( $p = 0.0005$ ), 「投与開始前：ヒドロキシカルバミドの有無」 ( $p = 0.0005$ ), 「投与開始前：他の抗癌剤の有無」 ( $p = 0.0007$ ), 「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」 ( $p = 0.0004$ ), 「投与開始前：放射線治療の有無」 ( $p = 0.0005$ ), 「原疾患に対する併用療法」 ( $p = 0.0004$ ), 「その他の併用薬の有無」 ( $p = 0.0022$ ), 「PS」 ( $p = 0.0003$ ), 「開始時 1 日投与量」 ( $p < 0.0001$ ), 「総投与期間」 ( $p = 0.0100$ ), 「総投与量」 ( $p = 0.0842$ ), 「高齢者」 ( $p = 0.0017$ ) で調整した解析の結果, 「総投与量」で有意差が認められなかった。このことより 1 日平均投与量で有意差が認められたのは, 交絡の存在によるものであったと考えられる。

**Table 1-7 患者背景因子別副作用発現状況**

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定結果	
			症例数	症例率	Fisher	Mann-Whitney
全体		324 例	294 例	90.74%		
性別	男	192 例	173 例	90.10%	p= 0.6996	
	女	132 例	121 例	91.67%		
年齢	45 歳未満	85 例	76 例	89.41%		p= 0.1098
	45~55 歳未満	60 例	52 例	86.67%		
	55~65 歳未満	86 例	77 例	89.53%		
	65 歳以上	93 例	89 例	95.70%		
投与開始時の病期	慢性期	295 例	269 例	91.19%		p= 0.3136
	移行期	14 例	13 例	92.86%		

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定結果		
			症例数	症例率	Fisher	Mann-Whitney	
		急性期	14 例	11 例	78.57%		
		その他	1 例	1 例	100.00%		
診療区分		入院	141 例	130 例	92.20%	p= 0.4478	
		外来	183 例	164 例	89.62%		
罹病期間		6 ヶ月未満	217 例	197 例	90.78%		p= 0.9685
		6 ヶ月以上 1 年未満	10 例	9 例	90.00%		
		1 年以上 3 年未満	37 例	33 例	89.19%		
		3 年以上 5 年未満	11 例	9 例	81.82%		
		5 年以上	24 例	23 例	95.83%		
		不明・未記載	25 例	23 例	92.00%		
過敏症の有無		無	309 例	281 例	90.94%	p= 0.6280	
		有	14 例	12 例	85.71%		
		不明・未記載	1 例	1 例	100.00%		
合併症の有無		無	181 例	162 例	89.50%	p= 0.4435	
		有	143 例	132 例	92.31%		
合併症	肝機能障害	無	305 例	277 例	90.82%	p= 0.6918	
		有	19 例	17 例	89.47%		
	腎機能障害	無	314 例	285 例	90.76%	p= 1.0000	
		有	10 例	9 例	90.00%		
	その他	無	190 例	169 例	88.95%	p= 0.2431	
		有	134 例	125 例	93.28%		
投与開始前の原疾患治療		無	142 例	130 例	91.55%	p= 0.8457	
		有	180 例	163 例	90.56%		
		不明・未記載	2 例	1 例	50.00%		
投与開始前の治療	インターフェロン $\alpha$	無	246 例	224 例	91.06%	p= 1.0000	
		有	76 例	69 例	90.79%		
		不明・未記載	2 例	1 例	50.00%		
	ヒドロキシカルバミド	無	205 例	187 例	91.22%	p= 0.8422	
		有	117 例	106 例	90.60%		
		不明・未記載	2 例	1 例	50.00%		
	他の抗癌剤	無	299 例	273 例	91.30%	p= 0.4482	
		有	23 例	20 例	86.96%		
		不明・未記載	2 例	1 例	50.00%		
	造血幹細胞移植	無	320 例	291 例	90.94%	p= 1.0000	
		有	2 例	2 例	100.00%		
		不明・未記載	2 例	1 例	50.00%		
	放射線治療	無	322 例	293 例	90.99%		
		有	0 例	0 例	-		
		不明・未記載	2 例	1 例	50.00%		
		無	255 例	228 例	89.41%	p= 0.1586	

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定結果	
			症例数	症例率	Fisher	Mann-Whitney
原疾患に対する併用療法	有	69 例	66 例	95.65%		
その他の併用薬の有無	無	63 例	48 例	76.19%	p< 0.0001	
	有	261 例	246 例	94.25%		
P S	0	271 例	245 例	90.41%		p= 0.6567
	1	44 例	41 例	93.18%		
	2	6 例	5 例	83.33%		
	3	2 例	2 例	100.00%		
	4	1 例	1 例	100.00%		
開始時 1 日投与量	200mg 未満	6 例	6 例	100.00%		p= 0.6435
	200mg 以上 400mg 未満	51 例	44 例	86.27%		
	400mg 以上 600mg 未満	252 例	231 例	91.67%		
	600mg 以上 800mg 未満	14 例	12 例	85.71%		
	800mg 以上	1 例	1 例	100.00%		
1 日平均投与量	200mg 未満	26 例	25 例	96.15%		p= 0.0003
	200mg 以上 400mg 未満	179 例	170 例	94.97%		
	400mg 以上 600mg 未満	114 例	96 例	84.21%		
	600mg 以上 800mg 未満	5 例	3 例	60.00%		
	800mg 以上	0 例	0 例	-		
総投与期間	1 ヶ月以下 (0~30 日)	17 例	13 例	76.47%		p= 0.2231
	3 ヶ月以下 (31~90 日)	20 例	18 例	90.00%		
	6 ヶ月以下 (91~180 日)	22 例	20 例	90.91%		
	1 年以下 (181~365 日)	19 例	18 例	94.74%		
	1.5 年以下 (366~545 日)	14 例	13 例	92.86%		
	2 年以下 (546~730 日)	11 例	11 例	100.00%		
	2.5 年以下 (731~910 日)	9 例	9 例	100.00%		
	3 年以下 (911~1095 日)	11 例	11 例	100.00%		
	3.5 年以下 (1096~1275 日)	10 例	10 例	100.00%		
	4 年以下 (1276~1460 日)	11 例	10 例	90.91%		
	4.5 年以下 (1461~1640 日)	9 例	9 例	100.00%		
	5 年以下 (1640~1825 日)	82 例	78 例	95.12%		
5 年超 (1826 日~)	89 例	74 例	83.15%			
総投与量	12g 以下	19 例	15 例	78.95%		p= 0.0984
	12g 超 36g 以下	22 例	19 例	86.36%		
	36g 超 72g 以下	26 例	25 例	96.15%		
	72g 超 144g 以下	28 例	26 例	92.86%		
	144g 超 216g 以下	15 例	15 例	100.00%		
	216g 超 288g 以下	11 例	11 例	100.00%		
	288g 超 360g 以下	14 例	14 例	100.00%		
	360g 超 432g 以下	22 例	22 例	100.00%		



患者背景要因	症例数	副作用発現		検定結果	
		症例数	症例率	Fisher	Mann-Whitney
432g 超 504g 以下	15 例	15 例	100.00%		
504g 超 576g 以下	39 例	36 例	92.31%		
576g 超 648g 以下	16 例	14 例	87.50%		
648g 超 720g 以下	23 例	23 例	100.00%		
720g 超	74 例	59 例	79.73%		

## 5) 安全性解析除外症例

安全性解析除外症例の 2 例の除外理由は「初回以降来院せず」と「本剤未投薬」が各 1 例であるため、安全性解析除外症例に関する安全性情報は無い。

### (3) 有効性

#### 1) 有効性の判定基準

本調査では血液学的効果と細胞遺伝学的効果の 2 つの評価項目について有効性判定を行い、各効果判定基準に従って調査担当医師が判定した。各評価項目の有効性の判定基準は、以下のとおりである。両評価項目ともに、観察期間内で認められた最良の効果判定を採用した。

#### 1-1) 血液学的効果

血液学的効果の有効性の評価は、[Table 1-8](#) に示す血液学的効果判定基準に基づき、完全寛解、部分寛解、慢性期 CML 状態に戻る、非寛解の 4 段階で評価し、そのうち完全寛解と部分寛解を有効例とした。

**Table 1-8 血液学的効果判定基準**

判定基準	投与開始時「慢性期」の場合	投与開始時「移行期・急性期」の場合
I 完全寛解	下記の全項目を満たすもの ①白血球数 10,000/mm <sup>3</sup> 以下、かつ白血球数分画の正常化 ②血小板数 500,000/mm <sup>3</sup> 以下 ③CML に関連した臨床症状の消失 ④脾腫（触診）の消失	下記の全項目を満たすもの ①骨髓球中の芽球 5%未満 ②末梢血の芽球 0% ③末梢血の好中球 1,500/mm <sup>3</sup> 以上 ④血小板 100,000/mm <sup>3</sup> 以上 ⑤髄外白血病の痕跡なし
II 部分寛解	[A]白血球数 10,000/mm <sup>3</sup> 以下となるが、下記の 1 項目以上を有するもの ①骨髓芽球が 1%以上 ②CML に関連した臨床症状の残存 ③脾腫（触診）の残存（ただし、50%以上の縮小あり）  [B]白血球数 10,000/mm <sup>3</sup> 以上、20,000/mm <sup>3</sup> 未満にとどまったもの	下記の全項目を満たすもの ①骨髓球中の芽球 5%未満 ②末梢血の芽球 0% ③末梢血の好中球数 10,000/mm <sup>3</sup> 以上 ④血小板数 20,000/mm <sup>3</sup> 以上 ⑤髄外白血病の痕跡なし

判定基準	投与開始時「慢性期」の場合	投与開始時「移行期・急性期」の場合
慢性期 CML 状態に戻る	(該当しない)	下記の全項目を満たすもの ①末梢血又は骨髄における芽球 15%未満 ②末梢血または骨髄における芽球+前骨髄球 30%未満 ③末梢血の好塩基球 20%未満
III 非寛解	I II[A], [B]のいずれも該当しないもの	上記いずれも該当しないもの

※寛解は 4 週以上（原則として）判定基準を満足すること

## 1-2) 細胞遺伝学的効果

細胞遺伝学的効果の有効性の評価は、[Table 1-9](#) に示す細胞遺伝学的効果判定基準に基づき、complete CR, major partial CR, minor partial CR, minimal partial CR, no response の 5 段階で評価し、そのうち complete CR と major partial CR を有効例とした。

**Table 1-9 細胞遺伝学的効果判定基準**

### ①骨髄穿刺標本による染色体解析

骨髄穿刺を実施した場合は、染色体 20 個を分析し、Ph 染色体の個数を記録する。

本剤投与開始後の Ph 染色体消失度を以下の基準に従い評価する。

判定	判定基準
complete CR	Ph 染色体陽性率 0%が少なくとも 1 回確認されたもの
major partial CR	Ph 染色体陽性率 1~35%が少なくとも 1 回確認されたもの
minor partial CR	Ph 染色体陽性率 36~65%が少なくとも 1 回確認されたもの
minimal partial CR	Ph 染色体陽性率 66~95%が少なくとも 1 回確認されたもの
no response	Ph 染色体陽性率が常に 96~100%であったもの

### ②骨髄液あるいは末梢血による FISH 法

検査細胞中の Ph 染色体陽性率 (%) より、上記染色体解析の判定基準に基づいて評価する。

## 2) 有効性解析対象症例構成

### 2-1) 血液学的効果

安全性解析対象症例 324 例のうち、適応外使用の 1 例と医師による血液学的効果判定が「判定不能」と評価された 19 例を合わせた 20 例を除外とし、304 例を血液学的効果の解析対象症例とした。

### 2-2) 細胞遺伝学的効果

安全性解析対象症例 324 例のうち、適応外使用の 1 例と医師により細胞遺伝学的効果判定が「判定不能」と評価された 32 例を合わせた 33 例を除外とし、291 例を解析対象症例とした。

### 3) 有効性の結果

#### 3-1) 血液学的効果

血液学的効果解析対象症例における有効性結果を [Table 1-10](#) に示す。血液学的効果の有効率（完全寛解と部分寛解例）は、94.41%（287/304 例）であった。

**Table 1-10 血液学的効果**

血液学的効果解析対象症例	完全寛解	部分寛解	慢性期に戻る	非寛解	計
	278 例	9 例	5 例	12 例	304 例
304 例	91.45%	2.96%	1.64%	3.95%	-

本剤投与開始時の病期別の血液学的効果解析症例における有効性結果を [Table 1-11](#) に示す。各投与開始時病期別の有効率（完全寛解例と部分寛解例）は慢性期 97.12%（270/278 例），移行期 76.92%（10/13 例），急性期 53.85%（7/13 例）であり，投与開始時の病期が進行していない症例ほど高い有効率が認められた。

**Table 1-11 投与開始時病期別有効率**

投与開始時病期/例数	完全寛解	部分寛解	慢性期に戻る	非寛解	有効症例数	有効率
慢性期 278 例	263 例	7 例	2 例	6 例	270 例	97.12%
移行期 13 例	9 例	1 例	1 例	2 例	10 例	76.92%
急性期 13 例	6 例	1 例	2 例	4 例	7 例	53.85%
計 304 例	278 例	9 例	5 例	12 例	287 例	94.41%

#### 3-2) 細胞遺伝学的効果

細胞遺伝学的効果解析対象症例における有効性結果を [Table 1-12](#) に示す。細胞遺伝学的効果の有効率（complete CR 例と major partial CR 例）は 87.63%（255/291 例）であった。承認時までの国内臨床試験（1201 試験第 II 相部分）における細胞遺伝学的効果 40.6%は，本剤投与 12 週時点の集計であり，本剤を長期間（12 週以上）投与することで，細胞遺伝学的効果の有効率が高くなったと考えられた。

**Table 1-12 細胞遺伝学的効果**

細胞遺伝学的効果解析対象症例	complete CR	major partial CR	minor partial CR	minimal partial CR	no response	計
	228 例	27 例	7 例	21 例	8 例	291 例
291 例	78.35%	9.28%	2.41%	7.22%	2.75%	-

### 4) 有効性に影響を及ぼす可能性のある要因

#### 4-1) 血液学的効果

血液学的効果解析対象症例 304 例について，患者背景要因別に血液学的効果を検討した結果を [Table 1-13](#) に示す。

調査した患者背景ごとに、以下に示す解析項目の 24 項目において要因別の解析を行った。なお、検定は Fisher 検定又は要因の水準が 3 つ以上で順位のある要因について Mann-Whitney U 検定を用い、有意水準は両側 5%とした。

### ・解析項目

性別、年齢、投与開始時の病期、診療区分、罹病期間、過敏症の有無、合併症の有無、合併症肝機能障害の有無、合併症腎機能障害の有無、合併症その他の有無、投与開始前の原疾患治療の有無、投与開始前：インターフェロン $\alpha$ の有無、投与開始前：ヒドロキシカルバミドの有無、投与開始前：他の抗癌剤の有無、投与開始前：造血幹細胞移植の有無、投与開始前：放射線治療の有無、原疾患に対する併用療法の有無、その他の併用薬の有無、PS、開始時 1 日投与量、1 日平均投与量、総投与期間、総投与量、高齢者

### ・要因別血液学的効果解析結果

有意水準を 5%として有意差が認められた患者背景要因は、投与開始時の病期 ( $p < 0.0001$ )、診療区分 ( $p = 0.0250$ )、原疾患に対する併用療法 ( $p = 0.0007$ )、PS ( $p = 0.0153$ )、総投与期間 ( $p < 0.0001$ ) 及び総投与量 ( $p < 0.0001$ ) の 6 要因であった。これらの患者背景要因について、それぞれ解析で使用した他の患者背景要因で調整解析 (Mantel-Haenszel test) を行った (共分散行列が特異になっている場合、統計量は計算していない)。

#### 1) 「投与開始時の病期」

血液学的効果別で投与開始時の病期を比較し、有意差 ( $p < 0.0001$  Wilcoxon-Mann-Whitney test) が認められた。

「投与開始時の病期」は他の有意差の認められた項目「年齢」( $p < 0.0001$ )、「性別」( $p < 0.0001$ )、「診療区分」( $p < 0.0001$ )、「罹病期間」( $p < 0.0001$ )、「過敏症の有無」( $p < 0.0001$ )、「合併症の有無」( $p < 0.0001$ )、「合併症肝機能障害の有無」( $p < 0.0001$ )、「合併症腎機能障害の有無」( $p < 0.0001$ )、「合併症その他の有無」( $p < 0.0001$ )、「投与開始前の原疾患治療」( $p < 0.0001$ )、「投与開始前：インターフェロン $\alpha$ の有無」( $p < 0.0001$ )、「投与開始前：ヒドロキシカルバミドの有無」( $p < 0.0001$ )、「投与開始前：他の抗癌剤の有無」( $p < 0.0001$ )、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」( $p < 0.0001$ )、「投与開始前：放射線治療の有無」( $p < 0.0001$ )、「原疾患に対する併用療法」( $p < 0.0001$ )、「その他の併用薬の有無」( $p < 0.0001$ )、「PS」( $p < 0.0001$ )、「開始時 1 日投与量」( $p < 0.0001$ )、「1 日平均投与量」( $p < 0.0001$ )、「総投与期間」( $p = 0.0012$ )、「総投与量」( $p = 0.0038$ )、「高齢者」( $p < 0.0001$ )で調整した解析の結果でも有意差が認められた。このことより血液学的効果に対し、「投与開始時の病期」そのものが影響している可能性を、統計的に否定することはできない。慢性骨髄性白血病 (CML) は診断後、約数年で移行期を経て急性転化することが知られている。慢性期は抗癌薬にてコントロール可能であるが、いったん急性転化すると抗癌薬に対する反応性が非常に悪く、予後は絶対不良とされている (白血病治療マニュアル/改訂

第2版Ⅱ.治療の流れと選択肢)。本剤においても同じ傾向が認められたものと考えられた。

## 2) 「診療区分」

「診療区分」が‘入院’の症例の有効率が90.98% (121/133例)であり, ‘外来’の症例の有効率97.08% (166 /171例) に比べて有効率が低く, 有意差 (p=0.0250 Fisher’s Exact test) が認められた。

「診療区分」は他の有意差の認められた項目「年齢」(p=0.0179), 「性別」(p=0.0222), 「投与開始時の病期」(p=0.4739), 「罹病期間」(p=0.0476), 「過敏症の有無」(p=0.0205), 「合併症の有無」(p=0.0163), 「合併症肝機能障害の有無」(p=0.0165), 「合併症腎機能障害の有無」(p=0.0254), 「合併症その他の有無」(p=0.0151), 「投与開始前の原疾患治療」(p=0.0359), 「投与開始前: インターフェロン $\alpha$ の有無」(p=0.0553), 「投与開始前: ヒドロキシカルバミドの有無」(p=0.0370), 「投与開始前: 他の抗癌剤の有無」(p=0.0450), 「投与開始前: 造血幹細胞移植の有無」(p=0.0379), 「投与開始前: 放射線治療の有無」(p=0.0383), 「原疾患に対する併用療法」(p=0.0843), 「その他の併用薬の有無」(p=0.0113), 「PS」(p=0.0624), 「開始時1日投与量」(p=0.0325), 「1日平均投与量」(p=0.0170), 「総投与期間」(p=0.0977), 「総投与量」(p=0.1089), 「高齢者」(p=0.0221)で調整した解析の結果, 「投与開始時の病期」, 「投与開始前: インターフェロン $\alpha$ の有無」, 「原疾患に対する併用療法」, 「PS」, 「総投与期間」, 「総投与量」で有意差が認められなかった。このことより診療区分で有意差が認められたのは, 「投与開始時の病期」, 「投与開始前: インターフェロン $\alpha$ の有無」, 「原疾患に対する併用療法」, 「PS」, 「総投与期間」, 「総投与量」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

## 3) 「原疾患に対する併用療法」

「原疾患に対する併用療法」が‘有’の症例の有効率が84.85% (56/66例)であり, ‘無’の症例の有効率97.06% (231/238例) に比べて有効率が低く, 有意差 (p=0.0007 Fisher’s Exact test) が認められた。

「原疾患に対する併用療法」は他の有意差の認められた項目「年齢」(p=0.0002), 「性別」(p=0.0001), 「投与開始時の病期」(p=0.0171), 「診療区分」(p=0.0009), 「罹病期間」(p=0.0002), 「過敏症の有無」(p<0.0001), 「合併症の有無」(p=0.0002), 「合併症肝機能障害の有無」(p=0.0002), 「合併症腎機能障害の有無」(p=0.0002), 「合併症その他の有無」(p=0.0001), 「投与開始前の原疾患治療」(p=0.0003), 「投与開始前: インターフェロン $\alpha$ の有無」(p=0.0001), 「投与開始前: ヒドロキシカルバミドの有無」(p=0.0007), 「投与開始前: 他の抗癌剤の有無」(p=0.0009), 「投与開始前: 造血幹細胞移植の有無」(p=0.0005), 「投与開始前: 放射線治療の有無」(p=0.0005), 「その他の併用薬の有無」(p=0.0001), 「PS」(p=0.0011), 「開始時1日投与量」(p=0.0001), 「1日平均投与量」(p=0.0002), 「総投与期間」(p=0.0494), 「総投与量」(p=0.0328), 「高齢者」(p=0.0002)

で調整した解析の結果でも有意差が認められた。このことより血液学的効果に対し、「原疾患に対する併用療法」そのものが影響している可能性を、統計的に否定することはできない。原疾患に対する併用療法が「有」の症例は、本剤のみでは病態コントロールが難しいため、併用療法が施された難治症例の占める割合が大きいと考えられ、結果、有効率が低くなったと考えられた。

#### 4) 「PS」

血液学的効果別でPSを比較し、有意差 ( $p=0.0153$  Wilcoxon-Mann-Whitney test) が認められた。

「PS」は他の有意差の認められた項目「年齢」 ( $p=0.0042$ )、「性別」 ( $p=0.0003$ )、「投与開始時の病期」 ( $p=0.2660$ )、「診療区分」 ( $p=0.0022$ )、「罹病期間」 ( $p=0.0446$ )、「過敏症の有無」 ( $p=0.0003$ )、「合併症の有無」 ( $p<0.0001$ )、「合併症肝機能障害の有無」 ( $p=0.0003$ )、「合併症腎機能障害の有無」 ( $p=0.0002$ )、「合併症その他の有無」 ( $p<0.0001$ )、「投与開始前の原疾患治療」 ( $p=0.0249$ )、「投与開始前：インターフェロン $\alpha$ の有無」 ( $p=0.0380$ )、「投与開始前：ヒドロキシカルバミドの有無」 ( $p=0.0260$ )、「投与開始前：他の抗癌剤の有無」 ( $p=0.0359$ )、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」 ( $p=0.0249$ )、「投与開始前：放射線治療の有無」 ( $p=0.0239$ )、「原疾患に対する併用療法」 ( $p=0.0058$ )、「その他の併用薬の有無」 ( $p=0.0003$ )、「開始時1日投与量」 ( $p=0.0001$ )、「1日平均投与量」 ( $p=0.0003$ )、「総投与期間」 ( $p=0.1160$ )、「総投与量」 ( $p=0.3326$ )、「高齢者」 ( $p=0.0041$ )で調整した解析の結果、「投与開始時の病期」、「総投与期間」、「総投与量」で有意差が認められなかった。このことよりPSで有意差が認められたのは、「投与開始時の病期」、「総投与期間」、「総投与量」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

#### 5) 「総投与期間」

血液学的効果別で総投与期間を比較し、有意差 ( $p<0.0001$  Wilcoxon-Mann-Whitney test) が認められた。

「総投与期間」は他の有意差の認められた項目「年齢」 ( $p<0.0001$ )、「性別」 ( $p<0.0001$ )、「投与開始時の病期」 ( $p<0.0001$ )、「診療区分」 ( $p<0.0001$ )、「罹病期間」 ( $p<0.0001$ )、「過敏症の有無」 ( $p<0.0001$ )、「合併症の有無」 ( $p<0.0001$ )、「合併症肝機能障害の有無」 ( $p<0.0001$ )、「合併症腎機能障害の有無」 ( $p<0.0001$ )、「合併症その他の有無」 ( $p<0.0001$ )、「投与開始前の原疾患治療」 ( $p<0.0001$ )、「投与開始前：インターフェロン $\alpha$ の有無」 ( $p<0.0001$ )、「投与開始前：ヒドロキシカルバミドの有無」 ( $p<0.0001$ )、「投与開始前：他の抗癌剤の有無」 ( $p<0.0001$ )、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」 ( $p<0.0001$ )、「投与開始前：放射線治療の有無」 ( $p<0.0001$ )、「原疾患に対する併用療法」 ( $p<0.0001$ )、「その他の併用薬の有無」 ( $p<0.0001$ )、「PS」 ( $p<0.0001$ )、「開始時1日投与量」 ( $p<0.0001$ )、「1日平均投与量」 ( $p<0.0001$ )、「総投与量」 ( $p=0.5660$ )、「高齢者」 ( $p<0.0001$ )で調整した解析の結果、「総投与量」で有意差が認められなかった。このことよ

り総投与期間で有意差が認められたのは、「総投与量」による交絡の存在によるものであったと考えられる。本剤の総投与期間が546日以上症例群の有効症例率は100.00%であることから、有害事象の発現等の理由による脱落以外の症例は、血液学的効果が認められている間は、本剤の投与は継続され、より長期間の投与が行われたと考えられる。

#### 6) 「総投与量」

血液学的効果別で総投与量を比較し、有意差 ( $p < 0.000$  Wilcoxon-Mann-Whitney test) が認められた。

「総投与量」は他の有意差の認められた項目「年齢」 ( $p < 0.0001$ )、「性別」 ( $p < 0.0001$ )、「投与開始時の病期」 ( $p < 0.0001$ )、「診療区分」 ( $p < 0.0001$ )、「罹病期間」 ( $p < 0.0001$ )、「過敏症の有無」 ( $p < 0.0001$ )、「合併症の有無」 ( $p < 0.0001$ )、「合併症肝機能障害の有無」 ( $p < 0.0001$ )、「合併症腎機能障害の有無」 ( $p < 0.0001$ )、「合併症その他の有無」 ( $p < 0.0001$ )、「投与開始前の原疾患治療」 ( $p < 0.0001$ )、「投与開始前：インターフェロン $\alpha$ の有無」 ( $p < 0.0001$ )、「投与開始前：ヒドロキシカルバミドの有無」 ( $p < 0.0001$ )、「投与開始前：他の抗癌剤の有無」 ( $p < 0.0001$ )、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」 ( $p < 0.0001$ )、「投与開始前：放射線治療の有無」 ( $p < 0.0001$ )、「原疾患に対する併用療法」 ( $p < 0.0001$ )、「その他の併用薬の有無」 ( $p < 0.0001$ )、「PS」 ( $p < 0.0001$ )、「開始時1日投与量」 ( $p < 0.0001$ )、「1日平均投与量」 ( $p < 0.0001$ )、「総投与期間」 ( $p = 0.6200$ )、「高齢者」 ( $p < 0.0001$ )で調整した解析の結果、「総投与期間」で有意差が認められなかった。このことより、総投与量で有意差が認められたのは、「総投与期間」による交絡の存在によるものであったと考えられる。本剤の総投与量が144g超の症例群の有効症例率は100.00%であることから、有害事象の発現等の理由による脱落以外の症例は、血液学的効果が認められている間は、本剤の投与は継続され、より長期間の投与が行われたことに伴い、総投与量も増えたと考えられる。

**Table 1-13 患者別背景要因別有効性解析一覧表（血液学的効果）**

患者背景要因		症例数	有効		検定結果	
			症例数	症例率	Fisher	Mann-Whitney
全体		304例	287例	94.41%		
性別	男	182例	172例	94.51%	p= 1.0000	
	女	122例	115例	94.26%		
年齢	45歳未満	80例	77例	96.25%		p= 0.1057
	45～55歳未満	57例	55例	96.49%		
	55～65歳未満	81例	77例	95.06%		
	65歳以上	86例	78例	90.70%		
投与開始時の病期	慢性期	278例	270例	97.12%		p< 0.0001
	移行期	13例	10例	76.92%		
	急性期	13例	7例	53.85%		
	その他	0例	0例	-		

患者背景要因		症例数	有効		検定結果		
			症例数	症例率	Fisher	Mann-Whitney	
診療区分	入院	133 例	121 例	90.98%	p= 0.0250		
	外来	171 例	166 例	97.08%			
罹病期間	6 ヶ月未満	207 例	196 例	94.69%	p= 0.6169		
	6 ヶ月以上 1 年未満	9 例	9 例	100.00%			
	1 年以上 3 年未満	34 例	31 例	91.18%			
	3 年以上 5 年未満	10 例	10 例	100.00%			
	5 年以上	22 例	20 例	90.91%			
	不明・未記載	22 例	21 例	95.45%			
過敏症の有無	無	292 例	276 例	94.52%	p= 0.4760		
	有	11 例	10 例	90.91%			
	不明・未記載	1 例	1 例	100.00%			
合併症の有無	無	168 例	157 例	93.45%	p= 0.4628		
	有	136 例	130 例	95.59%			
合併症	肝機能障害	無	286 例	269 例	94.06%	p= 0.6100	
		有	18 例	18 例	100.00%		
	腎機能障害	無	294 例	278 例	94.56%	p= 0.4426	
		有	10 例	9 例	90.00%		
	その他	無	176 例	164 例	93.18%	p= 0.3212	
		有	128 例	123 例	96.09%		
投与開始前の原疾患治療	無	136 例	128 例	94.12%	p= 0.7979		
	有	166 例	158 例	95.18%			
	不明・未記載	2 例	1 例	50.00%			
投与開始前の治療	インターフェロン $\alpha$	無	230 例	216 例	93.91%	p= 0.3745	
		有	72 例	70 例	97.22%		
		不明・未記載	2 例	1 例	50.00%		
	ヒドロキシカルバミド	無	193 例	184 例	95.34%	p= 0.5949	
		有	109 例	102 例	93.58%		
		不明・未記載	2 例	1 例	50.00%		
	他の抗癌剤	無	284 例	270 例	95.07%	p= 0.2453	
		有	18 例	16 例	88.89%		
		不明・未記載	2 例	1 例	50.00%		
	造血幹細胞移植	無	300 例	284 例	94.67%	p= 1.0000	
		有	2 例	2 例	100.00%		
		不明・未記載	2 例	1 例	50.00%		
	放射線治療	無	302 例	286 例	94.70%		
		有	0 例	0 例	-		
		不明・未記載	2 例	1 例	50.00%		
原疾患に対する併用療法	無	238 例	231 例	97.06%	p= 0.0007		
	有	66 例	56 例	84.85%			
その他の併用薬の有無	無	52 例	47 例	90.38%	p= 0.1830		



患者背景要因	症例数	有効		検定結果	
		症例数	症例率	Fisher	Mann-Whitney
	有	252 例	240 例	95.24%	
P S	0	255 例	244 例	95.69%	p= 0.0153
	1	41 例	38 例	92.68%	
	2	5 例	3 例	60.00%	
	3	2 例	2 例	100.00%	
	4	1 例	0 例	0.00%	
開始時 1 日投与量	200mg 未満	6 例	6 例	100.00%	p= 0.9133
	200mg 以上 400mg 未満	49 例	45 例	91.84%	
	400mg 以上 600mg 未満	235 例	224 例	95.32%	
	600mg 以上 800mg 未満	13 例	11 例	84.62%	
	800mg 以上	1 例	1 例	100.00%	
一日平均投与量	200mg 未満	23 例	21 例	91.30%	p= 0.7608
	200mg 以上 400mg 未満	172 例	163 例	94.77%	
	400mg 以上 600mg 未満	105 例	99 例	94.29%	
	600mg 以上 800mg 未満	4 例	4 例	100.00%	
	800mg 以上	0 例	0 例	-	
総投与期間	1 ヲ月以下 (0~30 日)	7 例	7 例	100.00%	p< 0.0001
	3 ヲ月以下 (31~90 日)	17 例	13 例	76.47%	
	6 ヲ月以下 (91~180 日)	18 例	10 例	55.56%	
	1 年以下 (181~365 日)	18 例	15 例	83.33%	
	1.5 年以下 (366~545 日)	13 例	11 例	84.62%	
	2 年以下 (546~730 日)	11 例	11 例	100.00%	
	2.5 年以下 (731~910 日)	8 例	8 例	100.00%	
	3 年以下 (911~1095 日)	11 例	11 例	100.00%	
	3.5 年以下 (1096~1275 日)	10 例	10 例	100.00%	
	4 年以下 (1276~1460 日)	11 例	11 例	100.00%	
	4.5 年以下 (1461~1640 日)	9 例	9 例	100.00%	
	5 年以下 (1640~1825 日)	82 例	82 例	100.00%	
	5 年超 (1826 日~)	89 例	89 例	100.00%	
総投与量	12g 以下	8 例	7 例	87.50%	p< 0.0001
	12g 超 36g 以下	19 例	14 例	73.68%	
	36g 超 72g 以下	23 例	16 例	69.57%	
	72g 超 144g 以下	26 例	22 例	84.62%	
	144g 超 216g 以下	15 例	15 例	100.00%	
	216g 超 288g 以下	10 例	10 例	100.00%	
	288g 超 360g 以下	14 例	14 例	100.00%	
	360g 超 432g 以下	22 例	22 例	100.00%	
	432g 超 504g 以下	15 例	15 例	100.00%	
	504g 超 576g 以下	39 例	39 例	100.00%	
576g 超 648g 以下	16 例	16 例	100.00%		

患者背景要因	症例数	有効		検定結果	
		症例数	症例率	Fisher	Mann-Whitney
648g 超 720g 以下	23 例	23 例	100.00%		
720g 超	74 例	74 例	100.00%		

## 4-2) 細胞遺伝学的効果

細胞遺伝学的効果解析対象症例 291 例について、患者背景要因別に細胞遺伝学的効果を検討した結果を [Table 1-14](#) に示す。

調査した患者背景ごとに、以下に示す解析項目の 24 項目において要因別の解析を行った。なお、検定は Fisher 検定又は要因の水準が 3 つ以上で順位のある要因について Mann-Whitney U 検定を用い、有意水準は両側 5% とした。

### ・解析項目

性別、年齢、投与開始時の病期、診療区分、罹病期間、過敏症の有無、合併症の有無、合併症肝機能障害の有無、合併症腎機能障害の有無、合併症その他の有無、投与開始前の原疾患治療の有無、投与開始前：インターフェロン $\alpha$ の有無、投与開始前：ヒドロキシカルバミドの有無、投与開始前：他の抗癌剤の有無、投与開始前：造血幹細胞移植の有無、投与開始前：放射線治療の有無、原疾患に対する併用療法の有無、その他の併用薬の有無、PS、開始時 1 日投与量、1 日平均投与量、総投与期間、総投与量、高齢者

### ・要因別細胞遺伝学的効果解析結果

有意水準を 5% として有意差が認められた患者背景要因は、原疾患に対する併用療法 ( $p=0.0003$ )、総投与期間 ( $p<0.0001$ )、総投与量 ( $p<0.0001$ ) 及び 高齢者 ( $p=0.0081$ ) の 4 要因であった。これらの患者背景要因について、それぞれ解析で使用した他の患者背景要因で調整解析 (Mantel-Haenszel test) を行った (共分散行列が特異になっている場合、統計量は計算していない)。

#### 1) 「原疾患に対する併用療法」

「原疾患に対する併用療法」が「有」の症例の有効率が 72.58% (45/62 例) であり、「無」の症例の有効率 91.70% (210/229 例) に比べて有効率が低く、有意差 ( $p=0.0003$  Fisher's Exact test) が認められた。

「原疾患に対する併用療法」は他の有意差の認められた項目「年齢」 ( $p<0.0001$ )、「性別」 ( $p<0.0001$ )、「投与開始時の病期」 ( $p<0.0001$ )、「診療区分」 ( $p<0.0001$ )、「罹病期間」 ( $p<0.0001$ )、「過敏症の有無」 ( $p<0.0001$ )、「合併症の有無」 ( $p<0.0001$ )、「合併症肝機能障害の有無」 ( $p<0.0001$ )、「合併症腎機能障害の有無」 ( $p<0.0001$ )、「合併症その他の有無」 ( $p<0.0001$ )、「投与開始前の原疾患治療の有無」 ( $p<0.0001$ )、「投与開始前：インターフェロン $\alpha$ の有無」 ( $p<0.0001$ )、「投与開始前：ヒドロキシカルバミドの有無」 ( $p<0.0001$ )、「投与開始前：他の抗癌剤の有無」 ( $p<0.0001$ )、「投与開始前：造血幹細胞移

植の有無」(p<0.0001), 「投与開始前:放射線治療の有無」(p<0.0001), 「その他の併用薬の有無」(p<0.0001), 「PS」(p<0.0001), 「開始時1日投与量」(p<0.0001), 「1日平均投与量」(p<0.0001), 「総投与期間」(p=0.0097), 「総投与量」(p=0.0079), 「高齢者」(p<0.0001)で調整した解析の結果でも有意差が認められた。このことより細胞遺伝学的効果に対し, 「原疾患に対する併用療法」そのものが影響している可能性を, 統計的に否定することはできない。原疾患に対する併用療法が「有」の症例は, 本剤のみでは病態コントロールが難しいため, 併用療法が施された難治症例の占める割合が大きいと考えられ, 結果, 有効率が低くなったと考えられた。

## 2) 「総投与期間」

血液学的効果別で総投与期間を比較し, 有意差 (p<0.0001 Wilcoxon-Mann-Whitney test) が認められた。

「総投与期間」は他の有意差の認められた項目「年齢」(p<0.0001), 「性別」(p<0.0001), 「投与開始時の病期」(p<0.0001), 「診療区分」(p<0.0001), 「罹病期間」(p<0.0001), 「過敏症の有無」(p<0.0001), 「合併症の有無」(p<0.0001), 「合併症肝機能障害の有無」(p<0.0001), 「合併症腎機能障害の有無」(p<0.0001), 「合併症その他の有無」(p<0.0001), 「投与開始前の原疾患治療の有無」(p<0.0001), 「投与開始前:インターフェロン $\alpha$ の有無」(p<0.0001), 「投与開始前:ヒドロキシカルバミドの有無」(p<0.0001), 「投与開始前:他の抗癌剤の有無」(p<0.0001), 「投与開始前:造血幹細胞移植の有無」(p<0.0001), 「投与開始前:放射線治療の有無」(p<0.0001), 「原疾患に対する併用療法」(p<0.0001), 「その他の併用薬の有無」(p<0.0001), 「PS」(p<0.0001), 「開始時1日投与量」(p<0.0001), 「1日平均投与量」(p<0.0001), 「総投与量」(p=0.4634), 「高齢者」(p<0.0001)で調整した解析の結果, 「総投与量」で有意差が認められなかった。このことより総投与期間で有意差が認められたのは, 「総投与量」による交絡の存在によるものであったと考えられる。慢性骨髄性白血病の一次的効果判定基準の血液学的効果において, 本剤の総投与期間が546日以上 の症例群の有効症例率が100.00%であることから, 有害事象の発現等の理由による脱落以外の症例は, 血液学的効果が認められている間は, 本剤の投与は継続され, より長期間の投与が行われたと考えられる。細胞遺伝学的効果についても911日以上 の症例群の有効症例率は80.00%~100.00%であり, 910日以下の症例群の有効症例率は31.25%~81.25%であり, 長期間の投与がされた症例群の有効症例率は高かった。

## 3) 「総投与量」

血液学的効果別で総投与量を比較し, 有意差 (p<0.0001 Wilcoxon-Mann-Whitney test) が認められた。

「総投与量」は他の有意差の認められた項目「年齢」(p<0.0001), 「性別」(p<0.0001), 「投与開始時の病期」(p<0.0001), 「診療区分」(p<0.0001), 「罹病期間」(p<0.0001), 「過敏症の有無」(p<0.0001), 「合併症の有無」(p<0.0001), 「合併症肝機能障害の有無」(p<0.0001), 「合併症腎機能障害の有無」(p<0.0001), 「合併症その他の有無」(p<0.0001),

「投与開始前の原疾患治療の有無」(p<0.0001), 「投与開始前：インターフェロン $\alpha$ の有無」(p<0.0001), 「投与開始前：ヒドロキシカルバミドの有無」(p<0.0001), 「投与開始前：他の抗癌剤の有無」(p<0.0001), 「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」(p<0.0001), 「投与開始前：放射線治療の有無」(p<0.0001), 「原疾患に対する併用療法」(p<0.0001), 「その他の併用薬の有無」(p<0.0001), 「PS」(p<0.0001), 「開始時1日投与量」(p<0.0001), 「1日平均投与量」(p<0.0001), 「総投与期間」(p=0.0097), 「高齢者」(p<0.0001)で調整した解析の結果でも有意差が認められた。このことより, 細胞遺伝学的効果に対し, 「総投与量」そのものが影響している可能性を統計的に否定することはできない。慢性骨髄性白血病の一次的効果判定基準の血液学的効果において, 本剤の総投与期間が546日以上 of 症例群の有効症例率が100.00%であることから, 有害事象の発現等の理由による脱落以外の症例は, 血液学的効果が認められている間は, 本剤の投与は継続され, より長期間の投与が行われたと考えられる。細胞遺伝学的効果についても本剤の総投与量は投与期間に依存すると考えられる。216g超の症例群の有効症例率は80.00%~100.00%であり, 216g以下の症例群の有効症例率は50.00%~80.00%であり, 長期間の投与がされた症例群の有効症例率は高かった。

#### 4) 「高齢者」

「高齢者」が「65歳以上」の症例の有効率が78.48% (62/79例)であり, 「65歳未満」の症例の有効率91.04% (193/212例)に比べて有効率が低く, 有意差 (p=0.0081 Fisher's Exact test) が認められた。

「高齢者」は他の有意差の認められた項目「性別」(p=0.0066), 「投与開始時の病期」(p=0.0038), 「診療区分」(p=0.0038), 「罹病期間」(p=0.0036), 「過敏症の有無」(p=0.0048), 「合併症の有無」(p=0.0021), 「合併症肝機能障害の有無」(p=0.0040), 「合併症腎機能障害の有無」(p=0.0077), 「合併症その他の有無」(p=0.0020), 「投与開始前の原疾患治療」(p=0.0033), 「投与開始前：インターフェロン $\alpha$ の有無」(p=0.0050), 「投与開始前：ヒドロキシカルバミドの有無」(p=0.0035), 「投与開始前：他の抗癌剤の有無」(p=0.0045), 「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」(p=0.0037), 「投与開始前：放射線治療の有無」(p=0.0033), 「原疾患に対する併用療法」(p=0.0061), 「その他の併用薬の有無」(p=0.0027), 「PS」(p=0.0118), 「開始時1日投与量」(p=0.0035), 「1日平均投与量」(p=0.0132), 「総投与期間」(p=0.0474), 「総投与量」(p=0.1237), で調整した解析の結果, 「総投与量」で有意差が認められなかった。このことより高齢者で有意差が認められたのは, 「総投与量」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

**Table 1-14 患者別背景要因別有効性解析一覧表 (細胞遺伝学的効果)**

患者背景要因		症例数	有効		検定結果	
			症例数	症例率	Fisher	Mann-Whitney
全体		291例	255例	87.63%		
性別	男	174例	157例	90.23%	p= 0.1060	

	女	117 例	98 例	83.76%			
年齢	45 歳未満	79 例	71 例	89.87%	p= 0.0856		
	45～55 歳未満	54 例	47 例	87.04%			
	55～65 歳未満	79 例	75 例	94.94%			
	65 歳以上	79 例	62 例	78.48%			
投与開始時の病期	慢性期	270 例	239 例	88.52%	p= 0.1011		
	移行期	12 例	9 例	75.00%			
	急性期	9 例	7 例	77.78%			
	その他	0 例	0 例	-			
診療区分	入院	123 例	105 例	85.37%	p= 0.3686		
	外来	168 例	150 例	89.29%			
罹病期間	6 ヶ月未満	198 例	175 例	88.38%	p= 0.5182		
	6 ヶ月以上 1 年未満	9 例	9 例	100.00%			
	1 年以上 3 年未満	31 例	26 例	83.87%			
	3 年以上 5 年未満	9 例	9 例	100.00%			
	5 年以上	24 例	19 例	79.17%			
	不明・未記載	20 例	17 例	85.00%			
過敏症の有無	無	279 例	243 例	87.10%	p= 0.3702		
	有	11 例	11 例	100.00%			
	不明・未記載	1 例	1 例	100.00%			
合併症の有無	無	161 例	139 例	86.34%	p= 0.4799		
	有	130 例	116 例	89.23%			
合併症	肝機能障害	無	273 例	239 例	87.55%	p= 1.0000	
		有	18 例	16 例	88.89%		
	腎機能障害	無	281 例	248 例	88.26%	p= 0.1132	
		有	10 例	7 例	70.00%		
	その他	無	169 例	146 例	86.39%	p= 0.4768	
		有	122 例	109 例	89.34%		
投与開始前の原疾患治療	無	130 例	115 例	88.46%	p= 0.7234		
	有	160 例	139 例	86.88%			
	不明・未記載	1 例	1 例	100.00%			
投与開始前の治療	インターフェロン $\alpha$	無	220 例	190 例	86.36%	p= 0.3049	
		有	70 例	64 例	91.43%		
		不明・未記載	1 例	1 例	100.00%		
	ヒドロキシカルバミド	無	185 例	164 例	88.65%	p= 0.4649	
		有	105 例	90 例	85.71%		
		不明・未記載	1 例	1 例	100.00%		
	他の抗癌剤	無	274 例	242 例	88.32%	p= 0.1219	
		有	16 例	12 例	75.00%		
		不明・未記載	1 例	1 例	100.00%		
	造血幹細胞移植	無	288 例	252 例	87.50%	p= 1.0000	
		有	2 例	2 例	100.00%		

		不明・未記載	1例	1例	100.00%		
	放射線治療	無	290例	254例	87.59%		
		有	0例	0例	-		
		不明・未記載	1例	1例	100.00%		
原疾患に対する併用療法		無	229例	210例	91.70%	p= 0.0003	
		有	62例	45例	72.58%		
その他の併用薬の有無		無	48例	40例	83.33%	p= 0.3384	
		有	243例	215例	88.48%		
P S		0	248例	220例	88.71%		p= 0.1772
		1	38例	31例	81.58%		
		2	3例	3例	100.00%		
		3	2例	1例	50.00%		
		4	0例	0例	-		
開始時1日投与量		200mg未満	6例	5例	83.33%		p= <u>0.9130</u>
		200mg以上400mg未満	46例	40例	86.96%		
		400mg以上600mg未満	226例	199例	88.05%		
		600mg以上800mg未満	<u>12</u> 例	<u>10</u> 例	<u>83.33%</u>		
		800mg以上	<u>1</u> 例	<u>1</u> 例	100.00%		
一日平均投与量		200mg未満	21例	17例	80.95%		p= <u>0.1718</u>
		200mg以上400mg未満	<u>164</u> 例	<u>142</u> 例	<u>86.59%</u>		
		400mg以上600mg未満	102例	<u>92</u> 例	<u>90.20%</u>		
		600mg以上800mg未満	<u>4</u> 例	4例	<u>100.00%</u>		
		800mg以上	0例	0例	-		
総投与期間		1ヵ月以下(0~30日)	7例	6例	85.71%		p< 0.0001
		3ヵ月以下(31~90日)	9例	4例	44.44%		
		6ヵ月以下(91~180日)	16例	5例	31.25%		
		1年以下(181~365日)	16例	13例	81.25%		
		1.5年以下(366~545日)	13例	10例	76.92%		
		2年以下(546~730日)	11例	8例	72.73%		
		2.5年以下(731~910日)	9例	6例	66.67%		
		3年以下(911~1095日)	11例	10例	90.91%		
		3.5年以下(1096~1275日)	10例	8例	80.00%		
		4年以下(1276~1460日)	11例	10例	90.91%		
		4.5年以下(1461~1640日)	9例	8例	88.89%		
		5年以下(1640~1825日)	81例	79例	97.53%		
		5年超(1826日~)	88例	88例	100.00%		
総投与量		12g以下	8例	5例	62.50%		p< 0.0001
		12g超36g以下	9例	4例	44.44%		
		36g超72g以下	21例	11例	52.38%		
		72g超144g以下	<u>26</u> 例	20例	<u>76.92%</u>		
		144g超216g以下	<u>15</u> 例	10例	<u>66.67%</u>		
		216g超288g以下	11例	9例	81.82%		

288g 超 360g 以下	13 例	11 例	84.62%
360g 超 432g 以下	22 例	21 例	95.45%
432g 超 504g 以下	15 例	14 例	93.33%
504g 超 576g 以下	39 例	39 例	100.00%
576g 超 648g 以下	16 例	15 例	93.75%
648g 超 720g 以下	<u>23</u> 例	<u>23</u> 例	100.00%
720g 超	<u>73</u> 例	<u>73</u> 例	100.00%

## 5) 病期の移行（悪化）と生存率

### 5-1) 病期の移行率と移行までの期間

本剤投与開始時の病期が慢性期・移行期のいずれかに該当する 309 例について、病期の移行（悪化）が認められた症例の状況を [Table 1-15](#) に示す。全体の 8.09%（25/309 例）に病期の移行（悪化）が認められた。本剤投与開始時の病期が慢性期であった 295 例のうち、病期の移行（悪化）が認められた症例は 7.12%（21/295 例）であった。このうち急性期への移行が 15 例、移行期への移行は 6 例（1 例は慢性期→移行期→急性期と移行した）であった。また、本剤投与開始時の病期が移行期であった 14 例のうち、急性期への病期の移行（悪化）が認められた症例は 28.57%（4/14 例）であった。すなわち、慢性期の症例の 90%以上と移行期の症例の約 70% が本剤投与開始時の病期を維持または改善していた。

本剤投与開始日から病期の移行（悪化）までの期間についてを [Table 1-16](#) に示す。慢性期から移行期へ移行した 21 例の移行までの期間は最小値：21.0 日，最大値：1828.0 日，平均値 639.5 日，中央値：463.0 日であり，移行（悪化）までの期間は症例により大きなばらつき（標準偏差：522.66）があることが認められた。移行期から急性期へ移行した 4 例の移行までの期間は最小値：93.0 日，最大値：138.0 日，平均値：120.8 日，中央値：126.0 日であった。

**Table 1-15 病期移行状況（慢性期：295 例 移行期：14 例）**

投与開始前病期	投与開始前例数	移行例数		移行率
慢性期	295 例	21 例		7.12%
		移行期	6 例	
		急性期	15 例	
移行期	14 例	急性期	4 例	28.57%
計	309 例	25 例		8.09%

※慢性期→移行期→急性期 となった症例が 1 例存在したが，移行期で集計を行った

**Table 1-16 病期移行までの期間**

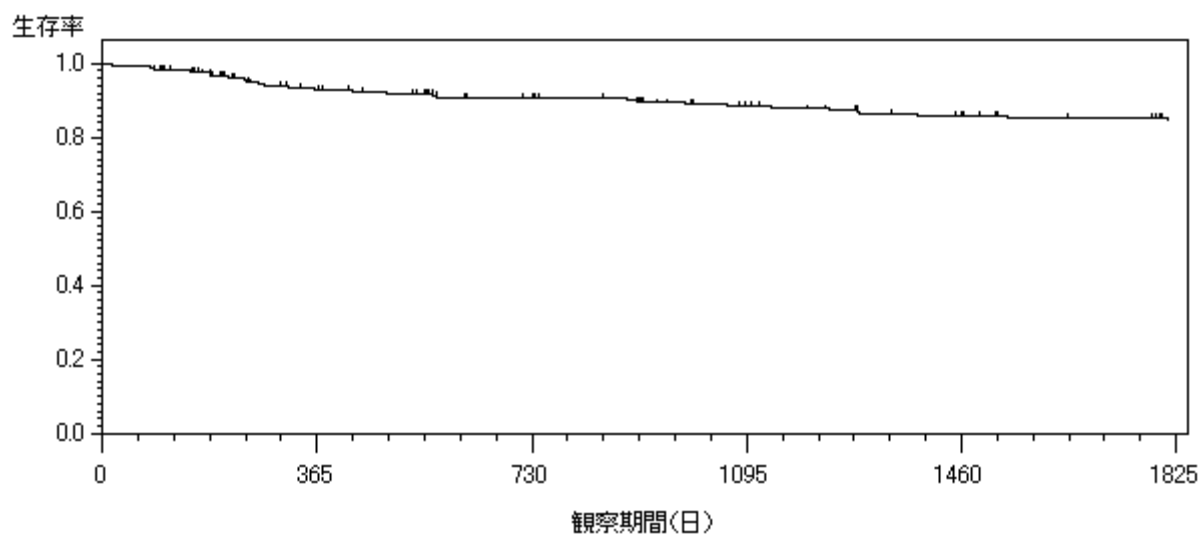
投与開始前病期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
慢性期	21 例	639.5	522.66	463.0	21.0	1828.0
移行期	4 例	120.8	20.17	126.0	93.0	138.0
計	25 例	556.5	515.13	344.0	21.0	1828.0

※慢性期→移行期→急性期 となった症例が 1 例存在したが、移行期までの期間で集計を行った

## 5-2) 生存率と慢性期持続（無進行）期間

本調査では、本剤投与開始後 5 年間を観察期間と設定し、本剤の投与終了の有無にかかわらず可能な限り観察して頂くよう調査担当医師へ依頼した。本剤の投与終了の有無にかかわらず、入手された調査票すべての情報を用いた安全性解析対象症例 324 例における生存率（生存期間）の結果（Kaplan-Meier 法による生存曲線）を [Figure 1-2](#) に、生存期間の要約を [Table 1-17](#) に示す。

本調査における 1 年後生存率推定値は 0.930、3 年後生存率推定値は 0.885、5 年後生存率推定値は 0.847 であった。

**Figure 1-2 生存率の Kaplan-Meier 曲線****Table 1-17 生存期間の要約**

対象例数	324 例
イベント（死亡）発現例数	42 例
イベント（死亡）非発現例数	282 例
1 年後生存率推定値	0.930
3 年後生存率推定値	0.885
5 年後生存率推定値	0.847

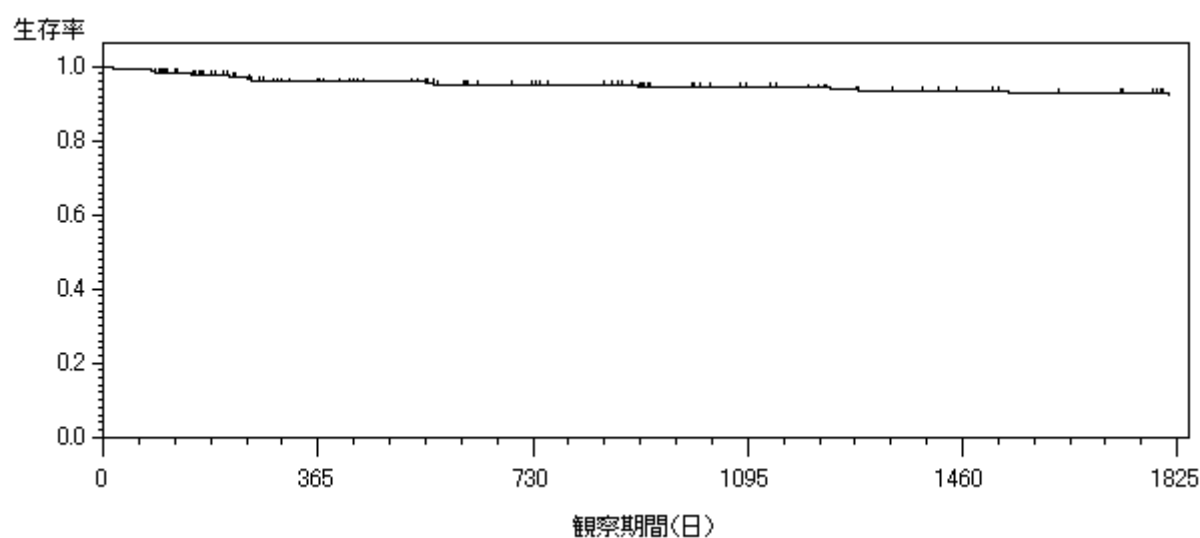


※イベント非発現例の観察期間

投与開始日から本剤投与終了日，中止脱落日と最終調査票の6ヵ月年月日のうち，最新となる日付までの期間で算出

また，本剤の投与終了日までを観察期間とし，イベント判定を本剤投与終了日+28 日までの間にイベントが発生した症例を対象とした安全性解析対象症例 324 例における生存率（生存期間）の結果（Kaplan-Meier 法による生存曲線）を [Figure 1-3](#) に，生存期間の要約を [Table 1-18](#) に示す。

本剤の投与終了日までを観察期間とした本調査における 1 年後生存率推定値は 0.959，3 年後生存率推定値は 0.946，5 年後生存率推定値は 0.922 であった。本剤による慢性骨髄性白血病の治療は本剤投与 5 年後まで 90%以上の高い生存率が示唆された。



**Figure 1-3** 生存率の Kaplan-Meier 曲線

**Table 1-18** 生存期間の要約

対象例数	324 例
イベント（死亡）例数	20 例
1 年後慢性期維持率推定値	0.959
3 年後慢性期維持率推定値	0.946
5 年後慢性期維持率推定値	0.922

※イベントの判定

死亡日が「死亡日 ≤ 投与終了日 + 28」となる症例

※イベント非発現例の観察期間

投与開始日から本剤投与終了日までの期間で算出

また，本剤投与開始時に慢性期であった症例 295 例の慢性期持続期間の Kaplan-Meier 曲線を [Figure 1-4](#) に，慢性期持続期間の要約を [Table 1-19](#) に示す。

本剤投与開始時に慢性期であった症例の 1 年後慢性期維持推定値は 0.963, 3 年後慢性期維持推定値は 0.934, 5 年後慢性期維持推定値は 0.919 であった。慢性期の慢性骨髄性白血病にあっても、本剤投与により、本剤投与 5 年後まで 90%以上の高い生存率が示唆された。

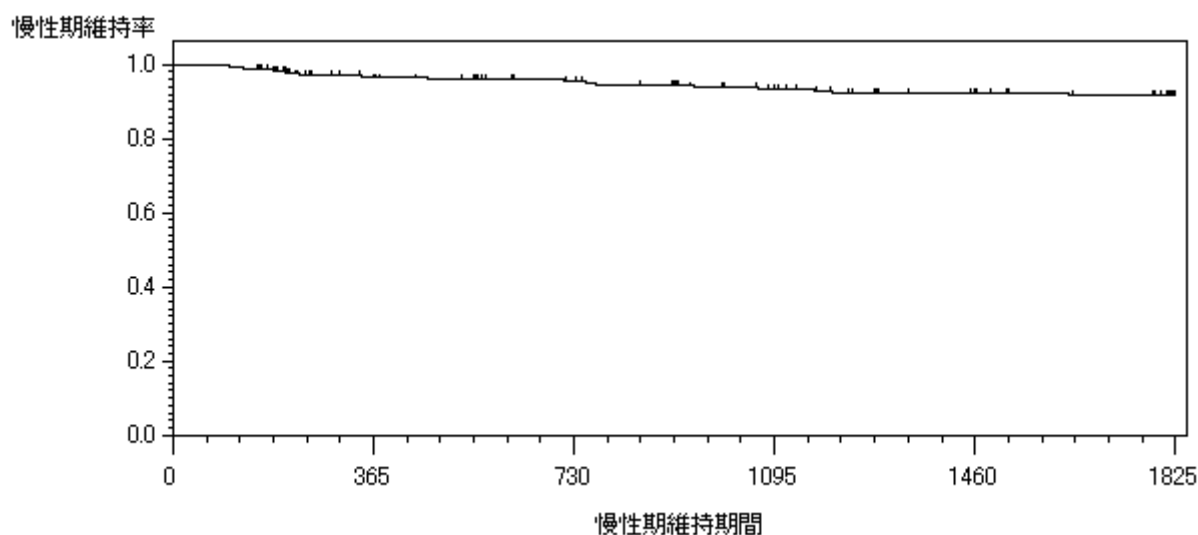


Figure 1-4 慢性期持続期間の Kaplan-Meier 曲線

Table 1-19 慢性期持続期間の要約

対象例数	295 例
イベント (病期移行)発現例数	21 例
イベント (病期移行)非発現例数	274 例
1 年後慢性期維持推定値	0.963
3 年後慢性期維持推定値	0.934
5 年後慢性期維持推定値	0.919

## 6) 原疾患関連症状と脾腫 (触診)

有効性判定の指標として、原疾患関連症状と脾腫 (触診) について調査担当医師が判定・評価を行った。原疾患関連症状においては「消失, 改善したが残存, 不変, 悪化, 判定不能」の 5 段階で評価を行い、脾腫 (触診) については「消失, 50%以上縮小したが残存, 50%未満の縮小～不変, 悪化, 判定不能」の 5 段階で評価を行った。両評価項目ともに、観察期間内で認めた最良の効果判定を採用した。原疾患関連症状における判定・評価結果を [Table 1-20](#) に、脾腫における判定・評価結果を [Table 1-21](#) に示す。

原疾患関連症状は「悪化」が、1.54% (5/324 例) であり、脾腫は「悪化」が、0.62% (2/324 例) と、両項目ともに良好な有効性が示された。

**Table 1-20 原疾患関連症状**

対象症例	消失	改善したが 残存	不変	悪化	判定不能	不明・ 未記載
	170 例	8 例	18 例	5 例	122 例	1 例
324 例	52.47%	2.47%	5.56%	1.54%	37.65%	0.31%

**Table 1-21 脾腫（触診）による効果判定**

対象症例	消失	50%以上縮小し たが残存	50%未満の縮小 ～不変	悪化	判定不能
	163 例	12 例	14 例	2 例	132 例
324 例	50.31%	3.70%	4.32%	0.62%	40.74%

#### （４）特別な背景を有する患者

本調査に組み込まれた症例の中から、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を抽出し検討した。

##### 1) 小児

小児（15歳未満）の症例は含まれていなかった。

##### 2) 高齢者

高齢者（65歳以上）は93例が報告された。

高齢者における安全性について Table 1-22 に示す。高齢者における副作用発現症例率は95.70%（89/93例）であり、65歳未満の非高齢者の88.74%（205/231例）と比較して高かったものの、有意差は認められなかった。高齢者では一般に生理機能が低下しているため、副作用発現頻度も若干高かった可能性が考えられる。

高齢者では89例に770件の副作用が認められた。主な副作用は、ヘモグロビン減少48件、ヘマトクリット減少、血小板数減少及び赤血球数減少が各47件、白血球数減少39件、血中乳酸脱水素酵素増加30件、好酸球数増加20件、顔面浮腫及び単球数増加18件、悪心、発疹、好中球数減少及び血中アルカリホスファターゼ増加が各16件、血中クレアチニン増加及び末梢性浮腫が各15件、リンパ球数減少14件、好塩基球数増加13件、眼瞼浮腫、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び血中尿素増加が各12件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加11件、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加10件であった。

重篤な副作用は28例98件に認められ、2件以上認められた事象は、血小板数減少7件、ヘモグロビン減少5件、心不全及び間質性肺疾患が各4件、肺炎、赤血球数減少、ヘマトクリット減少及び白血球数減少が各3件、骨髄性白血病の芽球発症、胸水、肝障害、尿閉、リンパ球数減少、好中球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各2件であった。

承認時に外国臨床試験で高齢者に発現頻度が高いと報告されたいた浮腫関連の副作用の発現状況を Table 1-23 に示す。浮腫関連の副作用の発現率は眼瞼浮腫（高齢者：12.90%，非高齢者：7.79%）（以下、同様に高齢者，非高齢者の発現率），眼窩周囲浮腫（1.08%，0.87%），顔面浮腫（19.35%，7.36%），性器浮腫（1.08%，0.00%），全身性浮腫（5.38%，1.73%），浮腫（7.53%，12.12%），末梢性浮腫（16.13%，7.79%）であった。浮腫関連の重篤な副作用は高齢者に全身性浮腫（転帰：回復）及び浮腫（転帰：軽快）がそれぞれ 1 件ずつの計 2 件，非高齢者では浮腫 2 件（転帰：ともに回復）が認められ，重篤な副作用の発現状況に大きな違いはなかった。承認時までの外国臨床試験では，軽度，中等度の表在性浮腫の発現頻度は 65 歳以上で若年者より高いとの成績が報告されており，本調査においても同様の結果が示された。

高齢者への投与については，添付文書の「5. 高齢者への投与」の項に以下を記載し，注意喚起を行っている。

#### 5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では，生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。
- (2) 外国臨床試験では，軽度，中等度の表在性浮腫の発現頻度は 65 歳以上の高齢者で若年者より高いとの成績が報告されている。（カプセル剤のデータ）

高齢者で認められた主な副作用は，本剤投与で認められる主な副作用と大きな違いはなかった。また，重篤な副作用についても，高齢者で特に多く認められたものはなかった。

**Table 1-22 高齢者の副作用発現状況**

	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率	検定結果 Fisher
65 歳以上	93 例	89 例	770 件	95.70%	p=0.0570
65 歳未満	231 例	205 例	1373 件	88.74%	
合計	324 例	294 例	2143 件	90.74%	

**Table 1-23 浮腫関連副作用発現状況**

副作用名	高齢者		非高齢者	
	発現例数	割合*1	発現例数	割合*2
眼瞼浮腫	12 例	12.90%	18 例	7.79%
眼窩周囲浮腫	1 例	1.08%	2 例	0.87%
顔面浮腫	18 例	19.35%	17 例	7.36%
性器浮腫	1 例	1.08%	0 例	0.00%
全身性浮腫	5 例	5.38%	4 例	1.73%
浮腫	7 例	7.53%	28 例	12.12%
末梢性浮腫	15 例	16.13%	18 例	7.79%

\*1：高齢者の症例 93 例を母数とした割合

\*2：非高齢者の症例 231 例を母数とした割合

高齢者における有効性については、血液学的効果を Table 1-24 に、細胞遺伝学的効果を Table 1-25 に示す。高齢者における血液学的効果の有効率は 90.70% (78/86 例) であり、非高齢者の 95.87% (209/218 例) と比較して有意差は認められなかった。また、高齢者における細胞遺伝学的効果の有効率は 78.48% (62/79 例) と、非高齢者の 91.4% (193/212 例) と比較して有意差が認められた (p=0.0081) が、高齢者 で有意差が認められたのは、「総投与量」による交絡の存在によるものであったと考えられる (4-2) 要因別細胞遺伝学的効果解析結果 4) 「高齢者」の項参照)。

**Table 1-24 高齢者の血液学的効果**

	症例数	有効	有効率	検定結果 Fisher
65 歳以上	86 例	78 例	90.70%	p=0.0960
65 歳未満	218 例	209 例	95.87%	
合計	304 例	287 例	94.41%	

**Table 1-25 高齢者の細胞遺伝学的効果**

	症例数	有効	有効率	検定結果 Fisher
65 歳以上	79 例	62 例	78.48%	p=0.0081
65 歳未満	212 例	193 例	91.04%	
合計	291 例	255 例	87.63%	

### 3) 妊産婦

1 例の妊産婦例が報告された。妊娠調査票にて、詳細な調査が実施された。概略について以下に記載する。

本剤投与開始時の年齢 33 歳、性別女、本剤使用理由は移行期慢性骨髄性白血病であった。本剤投与量は 100~600 mg/日の範囲であり、本剤投与開始約 9 ヶ月後に、市販試験キットにて妊娠反応陽性を患者自身で確認した。最終月経日は本剤投与開始約 7 ヶ月後であった。妊娠陽性反応を確認して、速やかに患者自己判断により、本剤の投与が中止された。その後、担当医との話し合いにより、本剤による催奇形性の可能性を危惧し、妊娠を断念することを決断され、本剤投与開始約 9 ヶ月半後 (妊娠 10 週時) に人工流産となった。妊娠経過で異常は報告されなかったものの、胎児所見については不明であった。人工流産施行の翌日より、本剤を 300 mg/日で投与再開された。妊娠確認から人工流産施行までの期間に、有害事象の発現はなかった。

### 4) 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者 10 例が報告された。

腎機能障害を有する患者の安全性を、Table 1-26 に示す。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 90.00% (9/10 例) であり、腎機能障害を有さない患者の 90.76% (285/314 例) と比較し

て有意差は認められなかった。本剤は腎からの排泄が少ないことも副作用発現率に有意差が認められなかった要因の可能性があると考えられた。

腎機能障害を有する患者では 9 例に 84 件の副作用が認められた。主な副作用はヘモグロビン減少 6 件、ヘマトクリット減少及び赤血球数減少が各 5 件、血小板数減少 4 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加及び血中尿素増加が各 3 件であった。

重篤な副作用は 4 例 21 件に認められ、その内訳は $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、間質性肺疾患、血小板数減少、血中アルブミン減少、血中尿酸増加、倦怠感、高カリウム血症、高炭酸ガス血症、心不全、腎機能障害、赤血球数減少、全身性浮腫、体重増加、肺の悪性新生物、肺炎、白血球数減少及び腹水が各 1 件であった。

腎機能障害を有する患者で認められた主な副作用は、本剤投与で認められる主な副作用と大きな違いはなく、腎機能障害を有する患者で特に多く認められた副作用はなかった。また、重篤な副作用についても、腎機能障害を有する患者で特に多く認められたものはなかった。

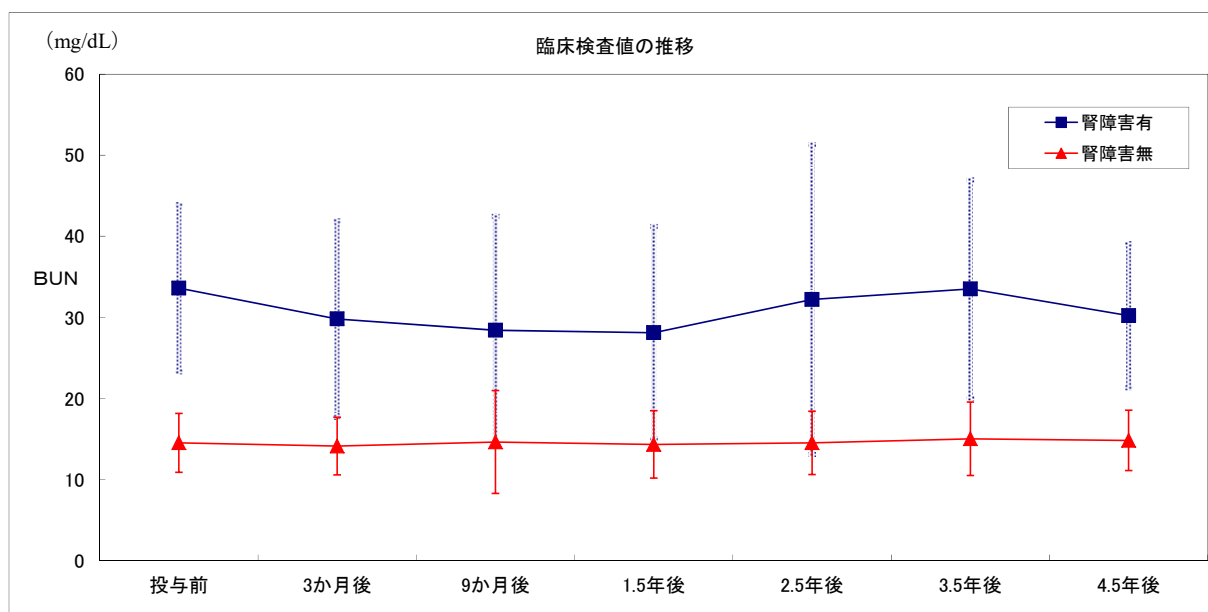
**Table 1-26 腎機能障害の副作用発現状況**

	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率	検定結果 Fisher
腎機能障害有	10 例	9 例	84 件	90.00%	p=1.0000
腎機能障害無	314 例	285 例	2059 件	90.76%	
合計	324 例	294 例	2143 件	90.74%	

腎機能障害の有無別での腎関連臨床検査値（BUN、クレアチニン（Cr））の推移（平均値）を Table 1-27, 1-28 に示す。各腎機能関連臨床検査値は腎機能障害の有無にかかわらず本剤投与開始前と比較して本剤投与後に大きく変化（悪化）しているものはなかった。

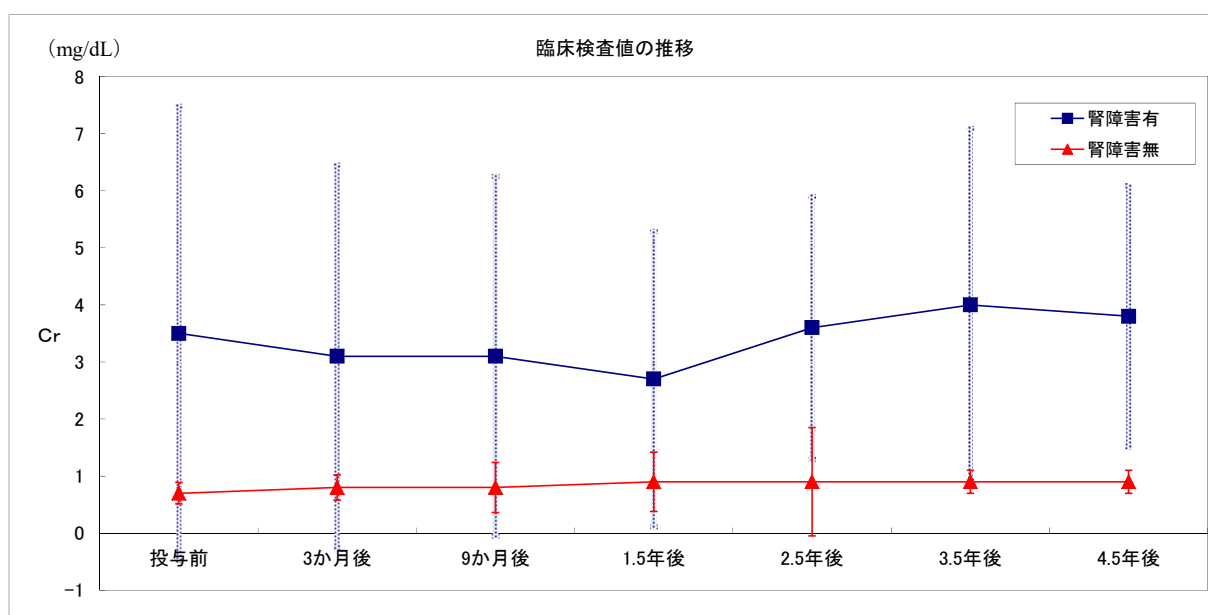
**Table 1-27 腎機能障害の有無別 BUN の推移**

臨床検査項目	腎障害有無	グラフ表示名	投与前	投与後					
			投与前	0-0.5年後 3か月後	0.5-1年後 9か月後	1-2年後 1.5年後	2-3年後 2.5年後	3-4年後 3.5年後	4-5年後 4.5年後
BUN (mg/dL)	有	N	8	9	8	8	6	6	6
		Mean±SD	33.6 ± 10.3	29.8 ± 12.1	28.4 ± 14.1	28.1 ± 13.1	32.2 ± 19.1	33.5 ± 13.5	30.2 ± 8.89
	無	N	175	228	199	187	172	141	121
		Mean±SD	14.5 ± 3.63	14.1 ± 3.55	14.6 ± 6.35	14.3 ± 4.17	14.5 ± 3.9	15 ± 4.53	14.8 ± 3.72



**Table 1-28 腎機能障害の有無別 Cr の推移**

臨床検査項目	腎障害有無	グラフ表示名	投与前	投与後					
			投与前	0-0.5年後 3か月後	0.5-1年後 9か月後	1-2年後 1.5年後	2-3年後 2.5年後	3-4年後 3.5年後	4-5年後 4.5年後
Cr (mg/dL)	有	N	8	9	8	8	6	6	6
		Mean±SD	3.5 ± 3.98	3.1 ± 3.35	3.1 ± 3.15	2.7 ± 2.59	3.6 ± 2.3	4 ± 3.09	3.8 ± 2.29
	無	N	178	235	210	197	180	153	132
		Mean±SD	0.7 ± 0.19	0.8 ± 0.22	0.8 ± 0.44	0.9 ± 0.52	0.9 ± 0.95	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2



腎機能障害を有する患者における有効性について、血液学的効果を Table 1-29 に、細胞遺伝学的効果を Table 1-30 に示す。腎機能障害を有する患者における血液学的効果の有効率は 90.00% (9/10 例) であり、腎機能障害を有さない患者の有効率 94.56% (278/294 例) と比較して有意差は認められず、腎機能障害を有する患者における細胞遺伝学的効果の有効率についても

70.00% (7/10 例) と、腎機能障害を有さない患者における有効率 88.26% (248/281 例) と比較して有意差は認められなかった。本剤は腎からの排泄が少ないことも血液学的効果及び細胞遺伝学的効果に有意差が認められなかった要因の可能性があると考えられた。

**Table 1-29 腎機能障害の血液学的効果**

	症例数	有効	有効率	検定結果 Fisher
腎機能障害有	10 例	9 例	90.00%	p=0.4426
腎機能障害無	294 例	278 例	94.56%	
合計	304 例	287 例	94.41%	

**Table 1-30 腎機能障害の細胞遺伝学的効果**

	症例数	有効	有効率	検定結果 Fisher
腎機能障害有	10 例	7 例	70.00%	p=0.1132
腎機能障害無	281 例	248 例	88.26%	
合計	291 例	255 例	87.63%	

## 5) 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者は 19 例が報告された。

肝機能障害を有する患者の安全性を、Table 1-31 に示す。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 89.47% (17/19 例) であり、肝機能障害を有さない患者の 90.82% (277/305 例) と比較して有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者では 17 例に 132 件の副作用が認められた。主な副作用はヘモグロビン減少及び赤血球数減少が各 9 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びヘマトクリット減少が各 8 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、血中乳酸脱水素酵素増加及び白血球数減少が各 7 件、血中アルカリホスファターゼ増加 5 件、好酸球数増加 4 件、倦怠感 3 件であった。

重篤な副作用は 4 例に 31 件認められ、2 件以上認められた事象は、血小板数減少 3 件、白血球数減少、赤血球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び倦怠感が各 2 件であった。

肝機能障害を有する患者で認められた主な副作用は、本剤投与で認められる主な副作用と大きな違いはなく、肝機能障害を有する患者で特に多く認められた副作用はなかった。また、重篤な副作用についても、肝機能障害を有する患者で特に多く認められたものはなかった。



**Table 1-31 肝機能障害の副作用発現状況**

	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率	検定結果 Fisher
肝機能障害有	19例	17例	132件	89.47%	P=0.6918
肝機能障害無	305例	277例	2011件	90.82%	
合計	324例	294例	2143件	90.74%	

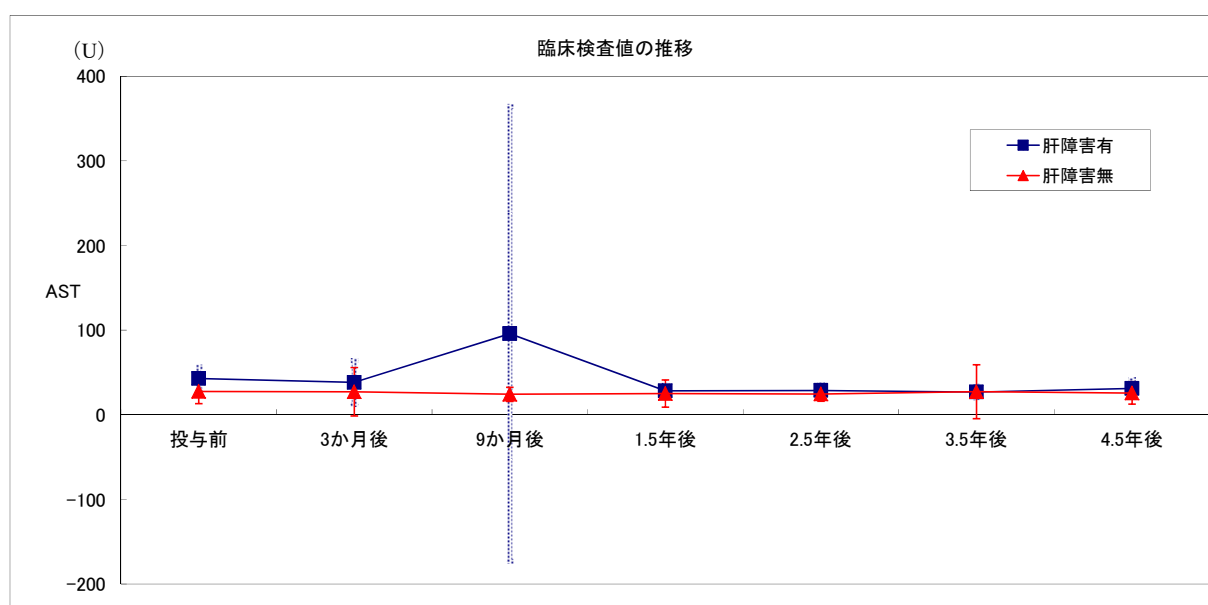
肝機能障害の有無別での肝関連臨床検査値（AST（GOT），ALT（GPT），AL-P， $\gamma$ -GTP，LDH，総ビリルビン）の推移（平均値）を Table 1-32, 1-33, 1-34, 1-35, 1-36, 1-37 に示す。

肝機能障害有のうちの1例は本剤投与開始から207日後に劇症肝炎を発症し、発症から11日後の肝機能関連の臨床検査値はAST：2098U，ALT：1574U，AL-P：406IU， $\gamma$ -GTP：116U，LDH：1004Uであった。この症例の検査値が影響し、肝機能障害有のグラフ表示名：「9ヵ月後」のAST，ALT，総ビリルビンのばらつきが大きくなったと考えられる。同症例はこの207日後時点で本剤の投与は中止された。

上記の症例が本剤中止以後のグラフ表示名：1.5年後以降では、各肝機能関連の臨床検査値は肝機能障害の有無にかかわらず、本剤投与開始前と比較して、本剤投与後に著名に変化（悪化）している検査値はなかった。

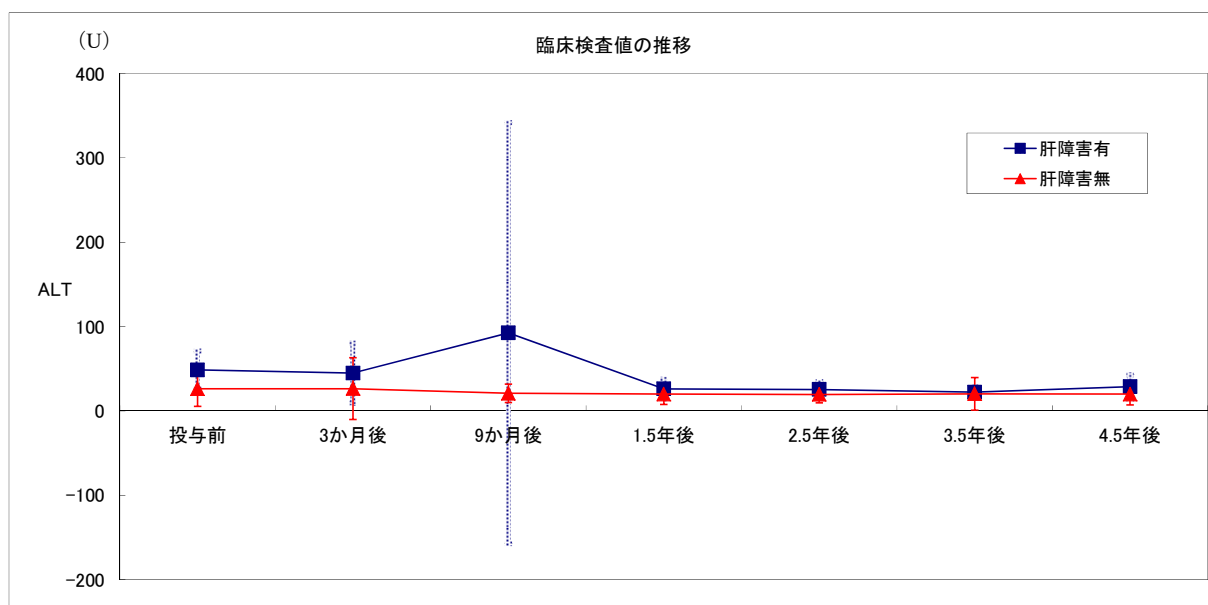
**Table 1-32 肝機能障害の有無別 ASTの推移**

臨床検査項目	肝障害有無	グラフ表示名	投与前	投与後					
			投与前	0-0.5年後	0.5-1年後	1-2年後	2-3年後	3-4年後	4-5年後
			3か月後	9か月後	1.5年後	2.5年後	3.5年後	4.5年後	
AST (U)	有	N	15	18	17	15	15	15	15
		Mean±SD	42.9 ± 13.7	38.3 ± 26	95.9 ± 269	28.3 ± 6.65	28.8 ± 6.75	27 ± 6.76	31.2 ± 10.4
	無	N	177	234	204	194	173	145	125
		Mean±SD	27.7 ± 14.4	27.2 ± 28.7	24.2 ± 8.27	25.1 ± 16.1	24.6 ± 8.55	27.3 ± 31.9	25.8 ± 13.4



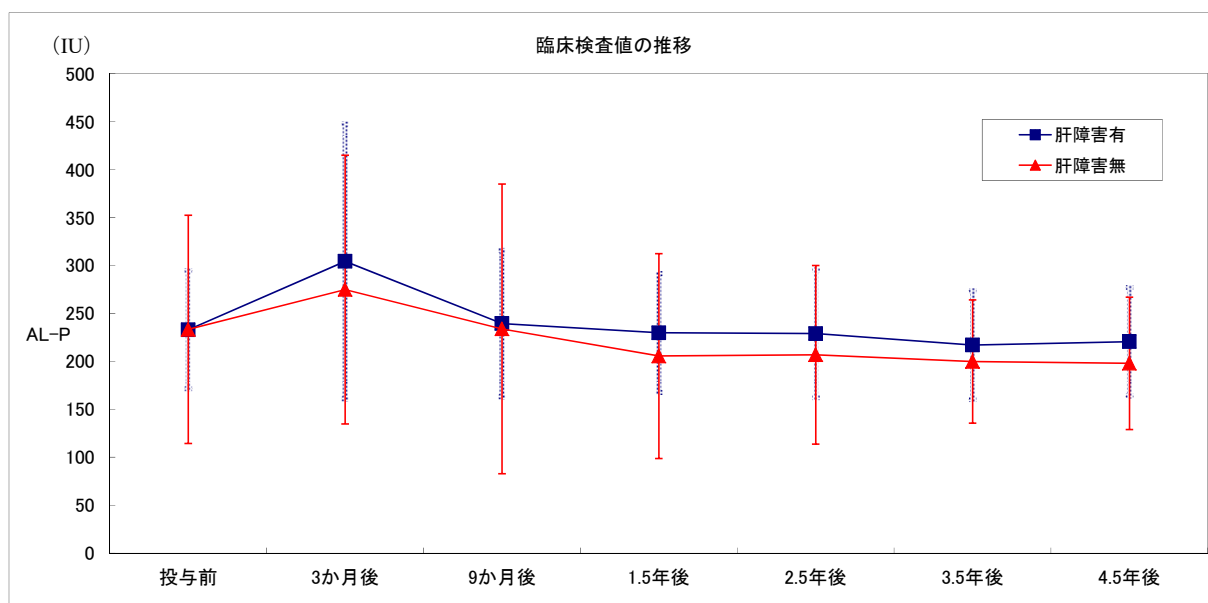
**Table 1-33 肝機能障害の有無別 ALT の推移**

臨床検査項目	肝障害有無	グラフ表示名	投与前	投与後					
			投与前	0-0.5年後	0.5-1年後	1-2年後	2-3年後	3-4年後	4-5年後
ALT (U)	有	N	15	18	17	15	15	16	16
		Mean±SD	48.7 ± 22.5	45 ± 35.6	92.6 ± 250	26.2 ± 11.5	25.5 ± 9.72	22.4 ± 6.42	28.8 ± 14.3
	無	N	180	236	206	197	175	144	126
		Mean±SD	26.3 ± 20.9	26.5 ± 36.6	20.9 ± 10.9	20 ± 12.3	19.6 ± 9.9	20.3 ± 19.4	20 ± 12.9



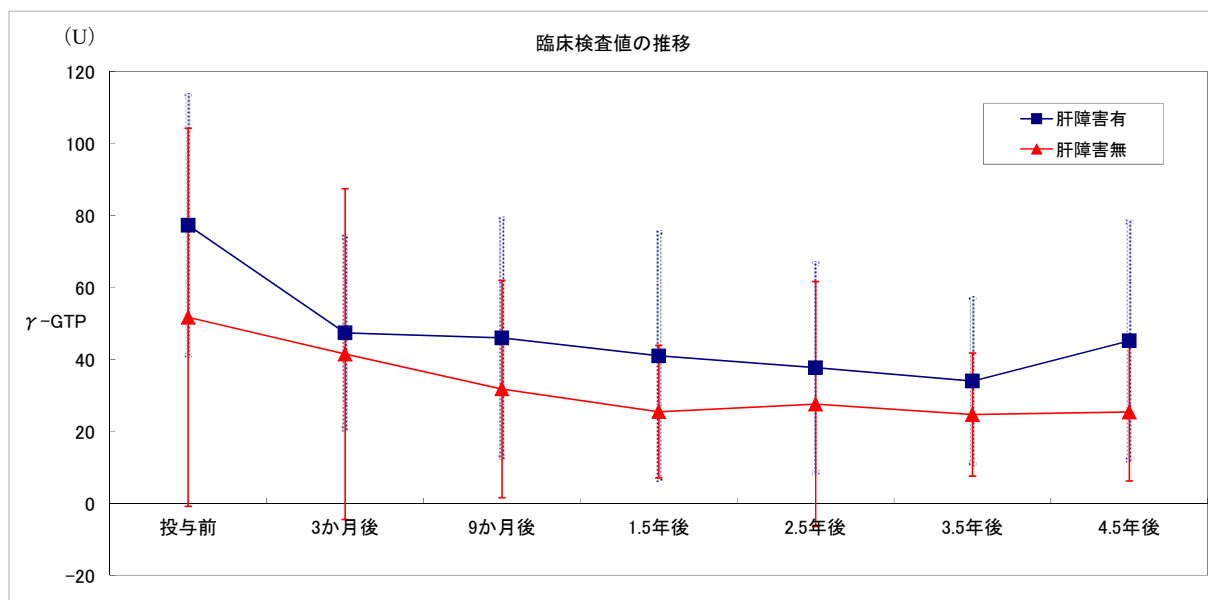
**Table 1-34 肝機能障害の有無別 AL-P の推移**

臨床検査項目	肝障害有無	グラフ表示名	投与前	投与後					
			投与前	0-0.5年後	0.5-1年後	1-2年後	2-3年後	3-4年後	4-5年後
AL-P (IU)	有	N	14	17	15	15	15	15	15
		Mean±SD	233 ± 61.6	304 ± 143	239 ± 76.5	230 ± 62	229 ± 66.6	217 ± 56.8	221 ± 56.5
	無	N	166	213	171	172	153	124	104
		Mean±SD	233 ± 119	275 ± 140	234 ± 151	206 ± 107	207 ± 93.1	200 ± 64.2	198 ± 69



**Table 1-35 肝機能障害の有無別  $\gamma$  - GTP の推移**

臨床検査項目	肝障害有無	グラフ表示名	投与前	投与後					
			投与前	0-0.5年後 3か月後	0.5-1年後 9か月後	1-2年後 1.5年後	2-3年後 2.5年後	3-4年後 3.5年後	4-5年後 4.5年後
$\gamma$ -GTP (U)	有	N	12	13	11	10	11	12	11
		Mean $\pm$ SD	77.3 $\pm$ 36.2	47.4 $\pm$ 26.7	46 $\pm$ 33.1	41 $\pm$ 34.3	37.7 $\pm$ 29	34 $\pm$ 23	45.2 $\pm$ 33
	無	N	145	185	148	142	130	99	89
		Mean $\pm$ SD	51.7 $\pm$ 52.5	41.5 $\pm$ 45.9	31.8 $\pm$ 30.2	25.5 $\pm$ 18.4	27.6 $\pm$ 34	24.7 $\pm$ 17.1	25.4 $\pm$ 19.1



**Table 1-36 肝機能障害の有無別 LDH の推移**

臨床検査項目	肝障害有無	グラフ表示名	投与前	投与後					
			投与前	0-0.5年後 3か月後	0.5-1年後 9か月後	1-2年後 1.5年後	2-3年後 2.5年後	3-4年後 3.5年後	4-5年後 4.5年後
LDH (U)	有	N	15	18	16	14	14	15	15
		Mean $\pm$ SD	665 $\pm$ 433	320 $\pm$ 214	295 $\pm$ 205	242 $\pm$ 84.9	234 $\pm$ 56.3	237 $\pm$ 46.4	248 $\pm$ 40.9
	無	N	186	244	211	201	176	147	128
		Mean $\pm$ SD	621 $\pm$ 504	319 $\pm$ 267	278 $\pm$ 178	312 $\pm$ 646	262 $\pm$ 156	245 $\pm$ 92.8	266 $\pm$ 330

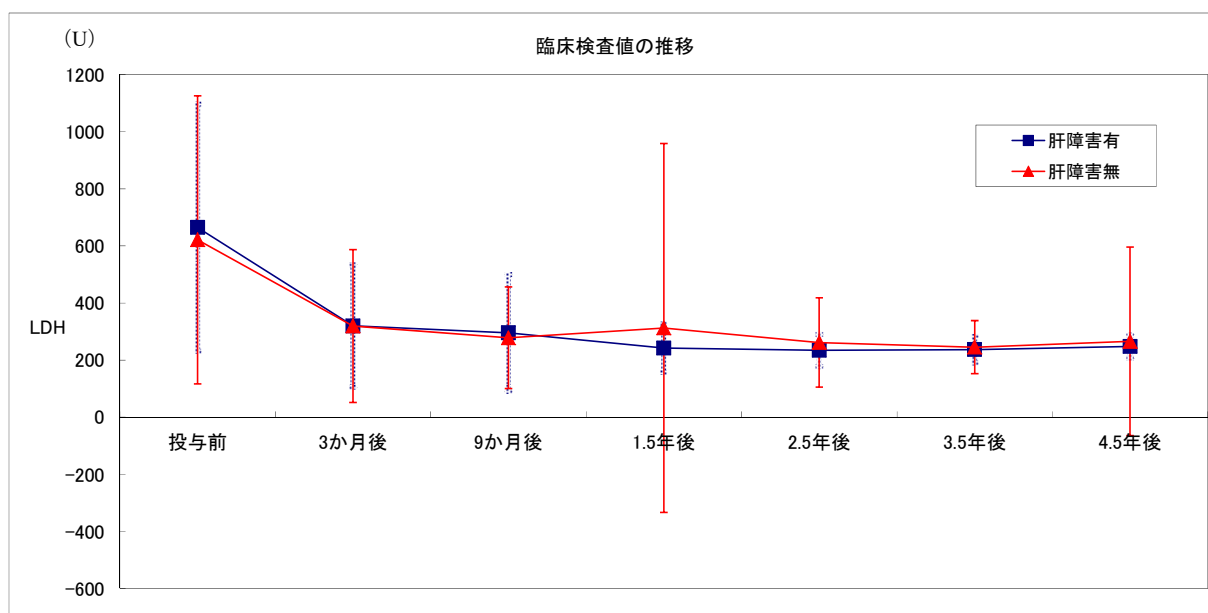
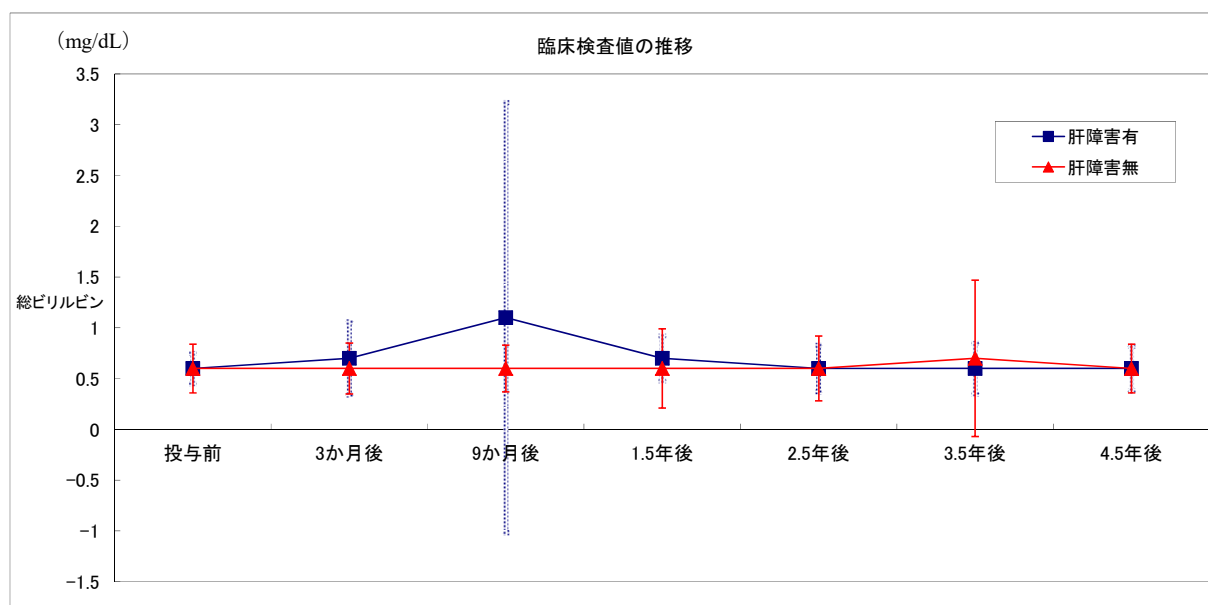


Table 1-37 肝機能障害の有無別 総ビリルビンの推移

臨床検査項目	肝障害有無	グラフ表示名	投与前	投与後					
			投与前	0-0.5年後	0.5-1年後	1-2年後	2-3年後	3-4年後	4-5年後
総ビリルビン (mg/dL)	有	N	15	18	17	15	15	15	15
		Mean±SD	0.6 ± 0.15	0.7 ± 0.36	1.1 ± 2.12	0.7 ± 0.22	0.6 ± 0.23	0.6 ± 0.25	0.6 ± 0.22
	無	N	166	216	180	170	150	123	104
		Mean±SD	0.6 ± 0.24	0.6 ± 0.25	0.6 ± 0.23	0.6 ± 0.39	0.6 ± 0.32	0.7 ± 0.77	0.6 ± 0.24



肝機能障害を有する患者の血液学的効果の有効性を Table 1-38 に、細胞遺伝学的効果の有効性を Table 1-39 に示す。肝機能障害を有する患者における血液学的効果の有効率は 100.00% (18/18 例) であり、肝機能障害を有さない患者の有効率 94.06% (269/286 例) と比較して有意差は認められなかった。肝機能障害を有する患者における細胞遺伝学的効果の有効率についても 88.89% (16/18 例) と、肝機能障害を有さない患者における有効率 87.55% (239/273 例) と比較して有意差は認められなかった。

Table 1-38 肝機能障害の血液学的効果

	症例数	有効	有効率	検定結果 Fisher
肝機能障害有	18 例	18 例	100.00%	p=0.6100
肝機能障害無	286 例	269 例	94.06%	
合計	304 例	287 例	94.41%	

Table 1-39 肝機能障害の細胞遺伝学的効果

	症例数	有効	有効率	検定結果 Fisher
肝機能障害有	18 例	16 例	88.89%	p=1.0000
肝機能障害無	273 例	239 例	87.55%	
合計	291 例	255 例	87.63%	

### (5) 中止・脱落症例

本調査は登録したすべての症例について、本剤の投与を5年未満で中止（脱落を含む）した症例についても可能な限り継続して調査担当医師に調査票の記入を依頼した。本調査での中止・脱落症例は安全性解析対象症例324例中129例（39.81%）であった。調査継続不可の理由を Table 1-40 に示す。調査継続不可の理由は「転院」が43例、「不来院」が13例、「死亡」が35例、「その他」が39例であった（重複理由あり）。

**Table 1-40 調査継続不可の理由一覧（重複理由あり）**

調査継続不可理由	症例数
転院	43例
不来院	13例
死亡	35例
その他	39例

## 2 特定使用成績調査に関するまとめ

「中央登録方式」にて調査を実施し、調査票が収集された 326 例のうち、324 例を安全性解析対象症例、304 例を血液学的効果解析対象症例とし、291 例を細胞遺伝学的効果解析対象症例として検討した。

### (1) 安全性

副作用は 294 例 2143 件報告され、副作用発現症例率は 90.74% (294/324 例) であった。承認時までの副作用発現症例率 100.00% (70/70 例) と比べ、大きな違いはなかった。

副作用の器官分類 (SOC) 別の発現頻度は臨床検査 76.85% (249 例)、皮膚および皮下組織障害 40.12% (130 例)、一般・全身障害および投与部位の状態 36.11% (117 例)、胃腸障害 24.07% (78 例)、筋骨格系および結合組織障害 20.68% (67 例)、血液およびリンパ系障害 12.65% (41 例)、感染症および寄生虫症と呼吸器、胸郭および縦隔障害が各 8.33% (27 例)、神経系障害 6.79% (22 例)、代謝および栄養障害 5.56% (18 例)、肝胆道系障害 3.70% (12 例)、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)、眼障害と腎および尿路障害が各 3.40% (11 例)、心臓障害 3.09% (10 例)、精神障害 2.47% (8 例)、耳および迷路障害と生殖系および乳房障害 0.93% (3 例)、血管障害、傷害、中毒および処置合併症と外科および内科処置が各 0.31% (1 例) であり、内分泌障害はなかった。承認時までの状況と比べ、SOC 別の発現頻度で、発現率が顕著に高い項目はなかった。

添付文書の (1) 重大な副作用の項で注意喚起をしている副作用で承認時までの発現状況と比べ著しく発現率の高い副作用はなかった。国内臨床試験で、承認時までに発現のなかった、心不全、間質性肺疾患、胸水、腹水、上部消化管出血、胆汁うっ滞性黄疸、剥脱性皮膚炎、中毒性皮膚疹、腎障害、硬膜下血腫は本調査での発現が認められたがいずれも 1.23% (5/324 例) 以下であった。脳出血、消化管穿孔、腫瘍出血、肝不全、肺水腫、心膜滲出液、心タンポナーデ、敗血症、肺線維症、重篤な皮膚症状、ショック、アナフィラキシー症状、心膜炎、脳浮腫、頭蓋内圧上昇、麻痺性イレウス、深部静脈血栓症、肺塞栓症の報告はなかった。

副作用及び使用上の注意から予期できない副作用が高頻度に認められる等の注目すべき事項は認められなかった。また、添付文書に記載の重大な副作用の発現頻度についても、承認時と比べて高頻度に認められる等の特筆すべき事項はなかった。

特別な背景を有する患者において、高齢者、腎機能障害合併例、肝機能障害合併例の副作用発現に問題となる事項は認められなかった (小児の症例は収集されなかった)。

### (2) 有効性

有効性は血液学的効果解析対象症例 304 例、細胞遺伝学的効果解析対象症例 291 例について検討した。

血液学的効果解析対象症例の有効率は 94.41% (287/304 例)、細胞遺伝学的効果解析対象症例の有効率は 87.63% (255/291 例) であった。承認時までのフィラデルフィア染色体陽性 (Ph<sup>+</sup>)

慢性期慢性骨髄性白血病に対する国内臨床試験（1201 試験第Ⅱ相部分）における血液学的完全寛解率 93.8%，細胞遺伝学的効果 40.6%及び同じく慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象とした海外臨床試験（0110 試験）における血液学的完全寛解率 88.0%，細胞遺伝学的効果 33.3%と比べ遜色のないものであった。

### **（3）使用上の注意の改訂等**

本調査結果から，現時点では特別な対応を要する事象は認められなかったが，本剤との因果関係を否定された事象を含め，必要に応じて使用上の注意の改訂等の対応を検討する。