

**グリベック特定使用成績調査
(CSTI571BJP05, KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍) 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 (CSTI571BJP05, KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍) 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>

- 2003年7月～2013年7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 α 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 α 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	2
List of figures.....	3
1 調査結果	4
1.1 調査施設数及び症例構成	4
1.1.1 症例構成	4
1.1.2 患者背景	4
1.2 安全性.....	10
1.2.1 副作用発現状況	10
1.2.2 副作用の重篤度と転帰	10
1.2.3 副作用の発現時期	19
1.2.4 副作用発現に影響を及ぼす可能性のある要因	21
1.2.5 術前補助化学療法が実施された症例	28
1.2.6 安全性解析除外症例	29
1.3 有効性.....	29
1.3.1 有効性の判定基準	29
1.3.2 有効性の結果	29
1.3.3 有効性に影響を及ぼす可能性のある要因	30
1.3.4 生存期間	44
1.4 特別な背景を有する患者	45
1.4.1 小児	45
1.4.2 高齢者	46
1.4.3 妊産婦	47
1.4.4 腎機能障害を有する患者	47
1.4.5 肝機能障害を有する患者	49
1.5 中止・脱落症例	51
2 特定使用成績調査に関するまとめ.....	53
2.1 安全性.....	53
2.2 有効性.....	53
2.3 使用上の注意改訂の必要性について	53

List of tables

Table 1-1	患者背景【安全性解析対象症例】	6
Table 1-2	副作用の重篤度と転帰【安全性解析対象症例】	11

Table 1-3	副作用（発現件数）の発現時期【安全性解析対象症例】	20
Table 1-4	重篤な副作用（発現件数）の発現時期【安全性解析対象症例】	20
Table 1-5	副作用（発現症例）の発現時期【安全性解析対象症例】	21
Table 1-6	重篤な副作用（発現症例）の発現時期【安全性解析対象症例】	21
Table 1-7	患者背景因子別副作用発現状況【安全性解析対象症例】	25
Table 1-8	抗腫瘍効果【有効性解析対象症例】	30
Table 1-9	患者別背景要因別有効性解析一覧表（奏効率）【有効性解析対象症例】	33
Table 1-10	患者別背景要因別有効性解析一覧表（病勢コントロール率）【有効性解析対象症例】	41
Table 1-11	生存期間の要約【有効性解析対象症例】	45
Table 1-12	高齢者の副作用発現状況【安全性解析対象症例】	46
Table 1-13	高齢者の有効性（奏効率）【有効性解析対象症例】	47
Table 1-14	高齢者の有効性（病勢コントロール率）【有効性解析対象症例】	47
Table 1-15	腎機能障害を合併する症例の副作用発現状況【安全性解析対象症例】	48
Table 1-16	腎機能障害を合併する症例の有効性（奏効率）【有効性解析対象症例】	48
Table 1-17	腎機能障害を合併する症例の有効性（病勢コントロール率）【有効性解析対象症例】	49
Table 1-18	肝機能障害を合併する症例の副作用発現状況【安全性解析対象症例】	50
Table 1-19	肝機能障害を合併する症例の有効性（奏効率）【有効性解析対象症例】	51
Table 1-20	肝機能障害を合併する症例の有効性（病勢コントロール率）【有効性解析対象症例】	51
Table 1-21	中止・脱落症例の理由一覧（重複理由あり）【安全性解析対象症例】	52
Table 1-22	中止・脱落理由別の確認時期【安全性解析対象症例】	52

List of figures

Figure 1-1	症例構成	4
Figure 1-2	生存期間（生存率）の Kaplan-Meier 曲線【有効性解析対象症例】	45

1 調査結果

1.1 調査施設数及び症例構成

1.1.1 症例構成

当該調査の症例構成図を [Figure 1-1](#) に示す。

当該調査では 376 の医療機関と契約を締結し、480 例の症例が登録された。463 例の調査票を収集し、承認前から本剤を使用しており登録不可であった症例、調査票に署名又は記名捺印が無かった症例、契約期間外の調査票回収症例の計 8 例を除く 455 例を安全性解析対象とした。また、安全性解析対象 455 例のうち、使用理由が KIT (CD117) 陽性 GIST 以外の症例 11 例、効果判定不能症例 88 例及び投与前の標的病変の腫瘍長径の和が 0 又は不明・未記載の 54 例の計 153 例を有効性解析対象から除外し、302 例を有効性解析対象とした。

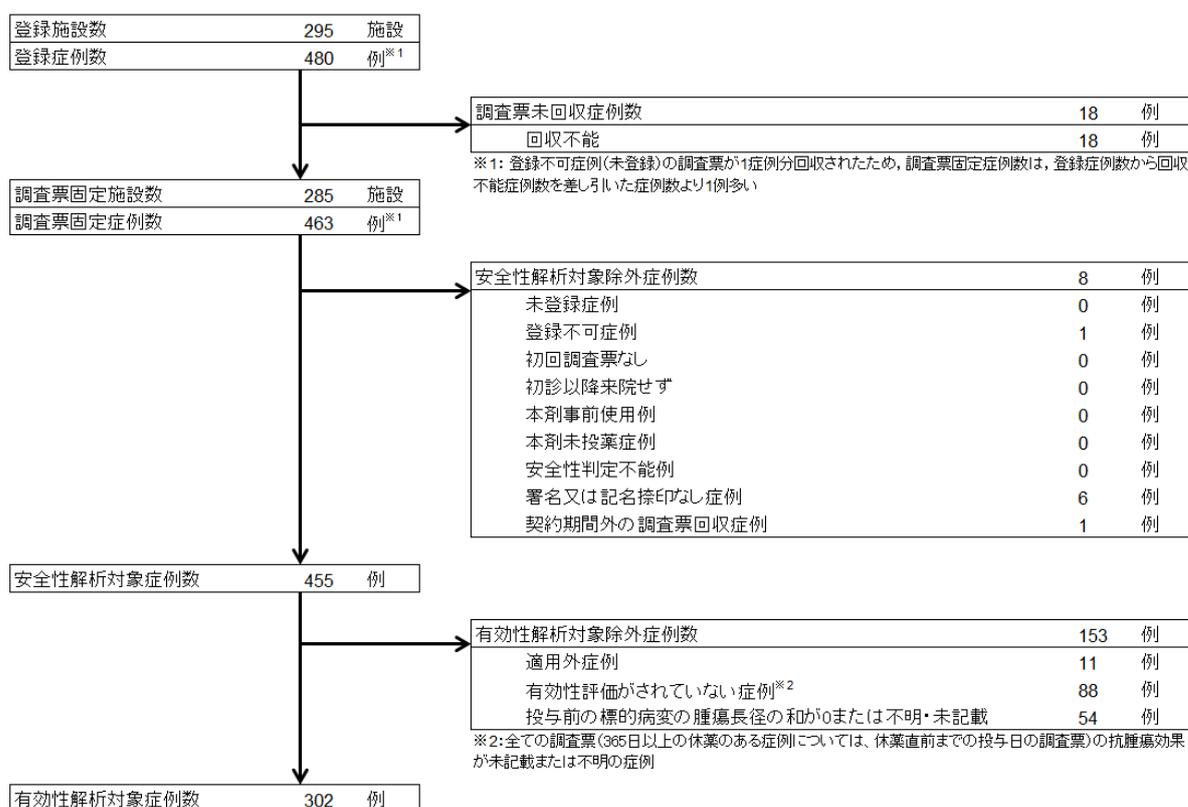


Figure 1-1 症例構成

1.1.2 患者背景

安全性解析対象症例 455 例の患者背景を [Table 1-1](#) に示す。

安全性解析対象症例 455 例の内訳は、男性が 62.64%、女性が 37.36%であり、男性が多かった。女性の患者のうち、妊娠症例は報告されなかった。また、年齢別では、65 歳以上の高齢者が 50.11%、次いで 55～65 歳未満が 28.35%、45～55 歳未満が 13.63%、45 歳未満が 6.81%であり、65 歳以上の高齢者が約半数を占めた。当該調査単位期間内に、15 歳未満の小児は報告されなかった。

投与開始時の受診区分では、外来症例が 53.63%、入院症例 46.37%であり大きな違いは認められなかった。

使用理由は KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍 (GIST) が 97.58%であり、ほとんどを占めていた。KIT 発現の有無を病理学的に確認した症例は 96.48%であり、そのうち KIT 発現陽性例は 98.63%であった。

原発巣別では、小腸 (十二指腸を含む) が 42.86%、胃が 38.90%と多く、直腸、結腸及び食道は、それぞれ 8.79%、1.76%及び 1.54%と少なかった (重複の原発巣あり)。

投与開始時の転移状況は、「有」の症例が 80.88%であり、転移巣としては肝臓が 51.21%と過半数を占めていた。

本剤投与開始時の 1 日投与量では、400 mg 以上 600 mg 未満が 86.59%と大部分を占めており、承認用法・用量が遵守されていた。総投与期間では 1 年超が 61.31%、2 年超が 45.49%及び 3 年超が 32.53%であり、半数以上で 1 年を超える投与が継続された。

Table 1-1 患者背景【安全性解析対象症例】

患者背景要因		症例数	症例率
全体		455 例	—
性別	男	285 例	62.64%
	女	170 例	37.36%
年齢	45 歳未満	31 例	6.81%
	45～55 歳未満	62 例	13.63%
	55～65 歳未満	129 例	28.35%
	65 歳以上	228 例	50.11%
	不明・未記載	5 例	1.10%
受診区分（投与開始時）	入院	211 例	46.37%
	外来	244 例	53.63%
過敏症の有無	無	429 例	94.29%
	有	10 例	2.20%
	不明・未記載	16 例	3.52%
合併症の有無	無	271 例	59.56%
	有	181 例	39.78%
	不明・未記載	3 例	0.66%
合併症肝機能障害	無	401 例	88.13%
	有	51 例	11.21%
	不明・未記載	3 例	0.66%
合併症腎機能障害	無	436 例	95.82%
	有	16 例	3.52%
	不明・未記載	3 例	0.66%
合併症その他	無	309 例	67.91%
	有	143 例	31.43%
	不明・未記載	3 例	0.66%
使用理由	KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍(GIST)	444 例	97.58%
	その他	10 例	2.20%
	不明・未記載	1 例	0.22%
原発巣食道	無	448 例	98.46%
	有	7 例	1.54%

患者背景要因		症例数	症例率
原発巣胃	無	278 例	61.10%
	有	177 例	38.90%
原発巣小腸（十二指腸を含む）	無	260 例	57.14%
	有	195 例	42.86%
原発巣結腸	無	447 例	98.24%
	有	8 例	1.76%
原発巣直腸	無	415 例	91.21%
	有	40 例	8.79%
原発巣その他	無	423 例	92.97%
	有	32 例	7.03%
転移の有無	無	83 例	18.24%
	有	368 例	80.88%
	不明・未記載	4 例	0.88%
転移巣リンパ節	無	419 例	92.09%
	有	32 例	7.03%
	不明・未記載	4 例	0.88%
転移巣皮膚・皮下	無	441 例	96.92%
	有	10 例	2.20%
	不明・未記載	4 例	0.88%
転移巣骨	無	438 例	96.26%
	有	13 例	2.86%
	不明・未記載	4 例	0.88%
転移巣肺	無	439 例	96.48%
	有	12 例	2.64%
	不明・未記載	4 例	0.88%
転移巣胸膜	無	447 例	98.24%
	有	4 例	0.88%
	不明・未記載	4 例	0.88%
転移巣肝	無	218 例	47.91%
	有	233 例	51.21%
	不明・未記載	4 例	0.88%
転移巣その他	無	286 例	62.86%
	有	165 例	36.26%
	不明・未記載	4 例	0.88%
KIT の発現：実施の有無	無	16 例	3.52%
	有	439 例	96.48%
KIT の発現：陽性／陰性区分	陽性	433 例	98.63%
	陰性	4 例	0.91%
	不明・未記載	2 例	0.46%

患者背景要因		症例数	症例率
投与開始前の原疾患治療：手術歴	無	59 例	12.97%
	有	396 例	87.03%
投与開始前の原疾患治療：放射線治療	無	447 例	98.24%
	有	8 例	1.76%
投与開始前の原疾患治療：直前の治療薬	無	428 例	94.07%
	有	26 例	5.71%
	不明・未記載	1 例	0.22%
投与前の非標的病変の有無	無	273 例	60.00%
	有	124 例	27.25%
	不明・未記載	58 例	12.75%
原疾患に対する併用治療法	無	374 例	82.20%
	有	81 例	17.80%
その他の併用薬有無	無	121 例	26.59%
	有	334 例	73.41%
P S	0	294 例	64.62%
	1	123 例	27.03%
	2	23 例	5.05%
	3	11 例	2.42%
	4	2 例	0.44%
	不明・未記載	2 例	0.44%
開始時一日投与量	200mg 未満	5 例	1.10%
	200mg 以上 400mg 未満	54 例	11.87%
	400mg 以上 600mg 未満	394 例	86.59%
	600mg 以上 800mg 未満	1 例	0.22%
	800mg 以上	1 例	0.22%
一日平均投与量	200mg 未満	13 例	2.86%
	200mg 以上 400mg 未満	212 例	46.59%
	400mg 以上 600mg 未満	228 例	50.11%
	600mg 以上 800mg 未満	2 例	0.44%
	800mg 以上	0 例	0.00%

患者背景要因		症例数	症例率
総投与期間	1ヵ月以下 (0~30日)	29例	6.37%
	3ヵ月以下 (31~90日)	42例	9.23%
	6ヵ月以下 (91~180日)	44例	9.67%
	1年以下 (181~365日)	61例	13.41%
	1.5年以下 (366~545日)	43例	9.45%
	2年以下 (546~730日)	29例	6.37%
	2.5年以下 (731~910日)	36例	7.91%
	3年以下 (911~1095日)	23例	5.05%
	3.5年以下 (1096~1275日)	18例	3.96%
	4年以下 (1276~1460日)	21例	4.62%
	4.5年以下 (1461~1640日)	25例	5.49%
	5年以下 (1641~1825日)	45例	9.89%
	5年超 (1826日~)	39例	8.57%
総投与量	12g以下	29例	6.37%
	12g超 36g以下	51例	11.21%
	36g超 72g以下	48例	10.55%
	72g超 144g以下	65例	14.29%
	144g超 216g以下	43例	9.45%
	216g超 288g以下	34例	7.47%
	288g超 360g以下	36例	7.91%
	360g超 432g以下	27例	5.93%
	432g超 504g以下	23例	5.05%
	504g超 576g以下	33例	7.25%
	576g超 648g以下	12例	2.64%
	648g超 720g以下	17例	3.74%
720g超	37例	8.13%	

1.2 安全性

本調査では、調査票の有害事象欄に記載された全ての有害事象及び企業採択事象を有害事象として取り扱った。企業採択事象とは、調査票の有害事象欄以外の記載内容あるいは調査症例ではあるが他の情報源（自発報告、学会報告）から収集した安全性情報に基づき安全性情報部が有害事象として評価した事象を指す。

1.2.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例 455 例中 379 例（83.30%）に、1408 件の副作用が認められた。承認時までの副作用発現症例率 100%（74/74 例）と比べ、大きな違いは認められなかった。

副作用の主な器官分類別（MedDRA SOC）と種類（MedDRA PT：20 件以上）を以下に示す。

- 一般・全身障害および投与部位の状態 46.59%（212 例）
顔面浮腫 19.56%（89 件），浮腫 15.60%（71 件），末梢性浮腫 13.41%（61 件），倦怠感 5.93%（27 件），全身性浮腫 5.27%（24 件）
- 臨床検査 32.31%（147 例）
白血球数減少 19.12%（87 件），血小板数減少 8.57%（39 件）
- 胃腸障害 32.53%（148 例）
悪心 14.51%（66 件），下痢 10.55%（48 件），嘔吐 6.59%（30 件）
- 眼障害 16.92%（77 例）
眼瞼浮腫 14.07%（64 件）
- 皮膚および皮下組織障害 26.37%（120 例）
発疹 13.63%（62 件）
- 血液およびリンパ系障害 14.29%（65 例）
貧血 9.89%（45 件）
- 代謝および栄養障害 10.99%（50 例）
食欲減退 9.01%（41 件）
- 呼吸器，胸郭および縦隔障害 10.55%（48 例）
胸水 6.15%（28 件）
- 肝胆道系障害 8.35%（38 例）
肝機能異常 5.27%（24 件）

なお、使用上の注意から予測できない主な副作用は、脳梗塞 0.66%（3 件），肺炎，貧血，喘息，間質性肺疾患及び胆管炎が各 0.44%（2 件）であった。

1.2.2 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 1-2](#) に示す。

本調査で認められた副作用の 1408 件の内訳は、重篤が 291 件、非重篤が 1117 件であった。主な重篤な副作用は、胸水が 18 件、白血球数減少が 12 件、貧血が 11 件、悪性新生物及び全身性浮腫が各 10 件、悪心及び嘔吐が 9 件、食欲減退及び間質性肺疾患が 8 件、浮腫及び血小板数減少が各 6 件、発疹、肺炎及び全身性皮疹が各 5 件であった。なお、主な使用上の注意から予測できない重篤な副作用として、脳梗塞が 3 件、胆管炎及び間質性肺疾患が 2 件報告された。

副作用 1408 件の転帰は、回復が 654 件及び軽快が 451 件であり、多く（78.48%）で回復又は軽快の転帰であった。なお、その他の転帰については、未回復が 227 件、後遺症ありが 1 件、死亡が 35 件及び不明が 40 件であった。

また、重篤な副作用 291 件の転帰は、回復が 120 件及び軽快が 96 件であり、副作用と同様に多く（74.23%）で回復又は軽快の転帰であった。なお、その他の転帰については、未回復が 32 件、死亡が 31 件及び不明が 11 件であった。

Table 1-2 副作用の重篤度と転帰【安全性解析対象症例】

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	重篤度			転帰							
			重篤でない	重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載	
感染症および寄生虫症	* 膿瘍	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	慢性副鼻腔炎	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	* 膀胱炎	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃腸炎	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	帯状疱疹	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	インフルエンザ	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	* 肝膿瘍	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	鼻咽頭炎	3	3	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
	外耳炎	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	* 外耳炎	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	歯周炎	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺炎	4	1	3	0	3	0	1	0	0	0	0	0
	* 肺炎	2	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	* 腎盂腎炎	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	敗血症性ショック	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	副鼻腔炎	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	* 結核	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	上気道感染	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	* 尿路感染	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	* 腹部膿瘍	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	重篤度			転帰						
			重篤でない	重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載
23 例/29 件	* シュードモナス感染	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	計	29	13	16	0	18	4	1	0	4	2	0
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）	* 急性骨髄性白血病	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	* 胃腺癌	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝転移	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺転移	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	* 腎癌	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	腫瘍出血	4	1	3	0	0	2	1	0	0	1	0
	* 腫瘍出血	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	悪性新生物進行	11	1	10	0	0	4	1	0	6	0	0
	腹膜転移	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	新生物進行	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	新生物再発	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	* 腎細胞癌	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
20 例/25 件	計	25	2	23	0	2	9	2	0	10	2	0
血液およびリンパ系障害	無顆粒球症	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	貧血	43	33	10	0	10	14	19	0	0	0	0
	* 貧血	2	1	1	0	0	0	0	0	2	0	0
	* 播種性血管内凝固	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	好酸球増加症	2	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0
	発熱性好中球減少症	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	鉄欠乏性貧血	4	4	0	0	0	3	1	0	0	0	0
	白血球減少症	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	好中球減少症	2	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0
	汎血球減少症	6	6	0	0	3	0	3	0	0	0	0
	* 汎血球減少症	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨髄機能不全	2	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0
	65 例/67 件	計	67	48	19	0	19	19	24	0	4	1
内分泌障害 1 例/1 件	* 甲状腺機能低下症	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	計	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	脱水	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	* 高アンモニア血症	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	高カリウム血症	2	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0
	高尿酸血症	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	低アルブミン血症	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	重篤度			転帰						
			重篤でない	重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載
50 例/54 件	* 低アルブミン血症	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	低カルシウム血症	2	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	低蛋白血症	3	3	0	0	1	1	1	0	0	0	0
	* テタニー	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	食欲減退	40	33	7	0	24	8	4	0	0	4	0
	* 食欲減退	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	計	54	41	13	0	30	11	7	0	2	4	0
精神障害 3 例/3 件	不眠症	2	2	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	* 統合失調症	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	計	3	2	1	0	0	1	1	0	0	1	0
神経系障害 35 例/40 件	* 小脳梗塞	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	* 脳梗塞	3	0	3	0	0	1	0	1	1	0	0
	* 認知症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	浮動性めまい	6	5	1	0	2	2	2	0	0	0	0
	味覚異常	7	7	0	0	2	3	2	0	0	0	0
	頭痛	6	6	0	0	3	2	1	0	0	0	0
	* 知覚過敏	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	感覚鈍麻	4	4	0	0	2	2	0	0	0	0	0
	* 低血糖昏睡	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	筋痙直	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	末梢性感覚ニューロパチー	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	感覚障害	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	傾眠	4	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0
	振戦	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	* 振戦	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	* 視野欠損	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	計	40	31	9	0	12	18	6	1	1	2	0
眼障害	* 眼の異常感	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	* 片側失明	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	結膜出血	4	4	0	0	2	1	1	0	0	0	0
	結膜炎	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	* 眼脂	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	眼出血	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	眼瞼浮腫	64	62	2	0	29	29	6	0	0	0	0
	流涙増加	3	3	0	0	2	0	0	0	0	1	0

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	重篤度			転帰						
			重篤でない	重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載
77例/89件	眼窩周囲浮腫	5	5	0	0	2	1	1	0	0	1	0
	霧視	4	4	0	0	1	2	1	0	0	0	0
	硝子体出血	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	結膜充血	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	眼球浮腫	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	計	89	85	4	0	39	35	13	0	0	2	0
耳および迷路障害	難聴	2	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0
	* 感音性難聴	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	* 耳痛	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	耳鳴	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	迷路性回転性めまい	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	* 突発難聴	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	計	7	4	3	0	0	5	1	0	0	1	0
心臓障害	* 心房細動	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	うっ血性心不全	4	0	4	0	3	1	0	0	0	0	0
	* 心拡大	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	動悸	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	心嚢液貯留	5	2	3	0	2	3	0	0	0	0	0
	計	12	4	8	0	7	5	0	0	0	0	0
血管障害	* 循環虚脱	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	高血圧	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	低血圧	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	計	4	3	1	0	1	3	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 喘息	2	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	咳嗽	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	呼吸困難	4	2	2	0	4	0	0	0	0	0	0
	労作性呼吸困難	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	鼻出血	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	* 喀血	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	間質性肺疾患	6	0	6	0	4	2	0	0	0	0	0
	* 間質性肺疾患	2	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0
	* 咽頭浮腫	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	胸水	27	10	17	0	9	14	2	0	0	2	0
	* 胸水	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	* 誤嚥性肺炎	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	重篤度			転帰						
			重篤でない	重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載
48例/55件	* 肺うっ血	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺水腫	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	* 肺水腫	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	* 呼吸停止	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	上気道の炎症	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	* 喉頭不快感	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	口腔咽頭痛	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	計	55	20	35	0	26	18	4	0	5	2	0
胃腸障害	腹部不快感	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	腹部膨満	3	2	1	0	2	0	1	0	0	0	0
	腹痛	6	2	4	0	6	0	0	0	0	0	0
	上腹部痛	7	7	0	0	3	2	1	0	0	1	0
	アフタ性口内炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腹水	9	5	4	0	0	6	3	0	0	0	0
	口唇炎	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	便秘	3	3	0	0	2	1	0	0	0	0	0
	下痢	48	45	3	0	26	15	6	0	0	1	0
	消化不良	7	7	0	0	5	1	1	0	0	0	0
	腸炎	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	変色便	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	胃潰瘍	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	出血性胃潰瘍	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	胃炎	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃腸障害	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	胃腸出血	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	血便排泄	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	イレウス	2	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0
	* イレウス	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	腸閉塞	2	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0
	メレナ	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	悪心	65	57	8	0	36	19	7	0	0	3	0
	* 悪心	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	食道潰瘍	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	急性膵炎	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	* 肛門周囲炎	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	重篤度			転帰						
			重篤でない	重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載
148 例/218 件	* 流涎過多	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	小腸穿孔	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	口内炎	10	10	0	0	6	4	0	0	0	0	0
	嘔吐	30	21	9	0	14	13	3	0	0	0	0
	下部消化管出血	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	* 食道静脈瘤	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	* 口の感覚鈍麻	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	口の錯感覚	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腹腔内出血	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	計	218	171	47	0	118	70	22	0	1	7	0
肝胆道系障害	* 胆管結石	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	* 胆管瘻	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	* 胆管炎	2	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0
	肝機能異常	24	23	1	0	16	4	4	0	0	0	0
	高ビリルビン血症	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	黄疸	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝障害	11	8	3	0	6	2	2	0	0	1	0
	計	41	32	9	0	24	9	7	0	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	9	7	2	0	2	4	3	0	0	0	0
	皮膚炎	9	9	0	0	3	4	2	0	0	0	0
	剥脱性皮膚炎	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	薬疹	8	6	2	0	3	4	0	0	0	1	0
	湿疹	4	4	0	0	2	2	0	0	0	0	0
	* 皮脂欠乏性湿疹	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	紅斑	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	多形紅斑	2	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	皮下出血	3	3	0	0	1	0	1	0	0	1	0
	爪の障害	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	爪甲離床症	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	丘疹	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	そう痒症	14	12	2	0	6	8	0	0	0	0	0
	発疹	61	56	5	0	37	22	2	0	0	0	0
	* 発疹	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	紅斑性皮疹	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	11	6	5	0	7	4	0	0	0	0	0	

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	重篤度			転帰						
			重篤でない	重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載
120 例/146 件	そう痒性皮疹	3	2	1	0	3	0	0	0	0	0	0
	皮膚剥脱	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚亀裂	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	蕁麻疹	4	3	1	0	2	2	0	0	0	0	0
	乾皮症	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	全身紅斑	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	全身性そう痒症	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	中毒性皮疹	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	色素沈着障害	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
計	146	124	22	0	76	58	9	0	1	2	0	
筋骨格系および結合組織 障害	背部痛	2	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	筋痙縮	16	16	0	0	9	3	4	0	0	0	0
	筋肉痛	5	4	1	0	3	1	1	0	0	0	0
	四肢痛	4	3	1	0	1	3	0	0	0	0	0
	* 椎間板突出	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	筋骨格硬直	2	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0
計	30	27	3	0	16	7	6	0	0	1	0	
腎および尿路障害	* 尿管結石	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血尿	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	* 乏尿	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	蛋白尿	2	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	腎障害	4	3	1	0	2	0	2	0	0	0	0
	* 腎障害	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎不全	2	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	腎機能障害	11	11	0	0	3	0	8	0	0	0	0
計	23	19	4	0	10	0	12	0	1	0	0	
生殖系および乳房障害	* 良性前立腺肥大症	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	女性化乳房	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	性器浮腫	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	* 陰囊潰瘍	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	陰茎浮腫	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	計	6	6	0	0	2	2	2	0	0	0	0
一般・全身障害および投 与部位の状態	無力症	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	* 無力症	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	* 胸部不快感	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	重篤度			転帰						
			重篤でない	重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載
212例/301件	胸痛	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	* 死亡	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	* 薬物相互作用	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	顔面浮腫	89	85	4	0	34	39	14	0	0	2	0
	疲労	2	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0
	全身性浮腫	23	14	9	0	8	12	3	0	0	0	0
	* 全身性浮腫	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	倦怠感	27	24	3	0	13	7	3	0	0	4	0
	* 多臓器不全	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	浮腫	71	65	6	0	29	30	10	0	0	2	0
	末梢性浮腫	61	57	4	0	21	34	6	0	0	0	0
	発熱	11	8	3	0	6	3	1	0	0	1	0
	* 突然死	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	限局性浮腫	5	5	0	0	1	3	1	0	0	0	0
	* 薬物耐性	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	* 薬剤耐性	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	計	301	265	36	0	114	133	39	0	4	11	0
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	6	2	0	8	0	0	0	0	0	0
	アミラーゼ増加	3	1	2	0	2	0	1	0	0	0	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	7	2	0	6	1	2	0	0	0	0
	血中ビリルビン増加	8	8	0	0	7	0	1	0	0	0	0
	* 血中ビリルビン増加	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	血中クレアチニン増加	13	12	1	0	3	2	8	0	0	0	0
	血中乳酸脱水素酵素増加	4	3	1	0	2	0	2	0	0	0	0
	血中尿素増加	8	8	0	0	2	2	4	0	0	0	0
	C-反応性蛋白増加	2	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	好酸球数増加	5	4	1	0	2	1	2	0	0	0	0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	2	1	0	2	0	1	0	0	0	0
	顆粒球数減少	2	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	ヘマトクリット減少	6	6	0	0	1	0	5	0	0	0	0
	ヘモグロビン減少	18	18	0	0	6	2	9	0	0	1	0

副作用大分類 例数/件数	副作用	件数	重篤度			転帰						
			重篤でない	重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	未記載
147 例/257 件	好中球数減少	14	11	3	0	13	1	0	0	0	0	0
	血小板数減少	38	32	6	0	21	9	8	0	0	0	0
	* 血小板数減少	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	総蛋白減少	3	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	赤血球数減少	7	7	0	0	1	1	5	0	0	0	0
	体重減少	2	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	体重増加	4	4	0	0	2	2	0	0	0	0	0
	白血球数減少	87	75	12	0	54	19	14	0	0	0	0
	白血球数増加	3	2	1	0	3	0	0	0	0	0	0
	血中リン減少	3	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	血中アルカリホスファターゼ増加	3	2	1	0	3	0	0	0	0	0	0
	肝酵素上昇	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	計	257	220	37	0	140	43	71	0	2	1	0
	合計	1408	1117	291	0	654	451	227	1	35	40	0

*未知事象

1.2.3 副作用の発現時期

本調査で発現した副作用（発現件数）の発現時期及び重篤な副作用（発現件数）の発現時期を、それぞれ Table 1-3 及び Table 1-4 に、副作用（発現症例）の発現時期及び重篤な副作用（発現症例）の発現時期を、それぞれ Table 1-5, Table 1-6 に示す。

本剤投与開始後 3 ヶ月未満（90 日未満）までに、半数以上（54.55%）の副作用の発現が確認された。副作用発現症例率は、特に投与開始初期から 30 日までに増加し、その後は概ね減少する傾向が確認された。

また、重篤な副作用についても、本剤投与開始後 3 ヶ月未満（90 日未満）までに約半数（45.52%）の発現が確認された。症例別では、発現時期に明確な傾向は認められなかった。

副作用は投与開始初期で多く発現する傾向が認められたため、投与開始初期では副作用の発現に注意する必要がある。

Table 1-3 副作用（発現件数）の発現時期【安全性解析対象症例】

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
1408 件\発現件数	231	286	149	102	72	60	153
%	16.41%	20.31%	10.58%	7.24%	5.11%	4.26%	10.87%
累積件数	231	517	666	768	840	900	1053
%	16.41%	36.72%	47.30%	54.55%	59.66%	63.92%	74.79%

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
1408 件\発現件数	76	57	37	30	80	75
%	5.40%	4.05%	2.63%	2.13%	5.68%	5.33%
累積件数	1129	1186	1223	1253	1333	1408
%	80.18%	84.23%	86.86%	88.99%	94.67%	100.00%

*症例毎に PT 別で初発の発現時期の集計を実施した

Table 1-4 重篤な副作用（発現件数）の発現時期【安全性解析対象症例】

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
290 件\発現件数	42	49	22	19	17	8	22
%	14.48%	16.90%	7.59%	6.55%	5.86%	2.76%	7.59%
累積件数	42	91	113	132	149	157	179
%	14.48%	31.38%	38.97%	45.52%	51.38%	54.14%	61.72%

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
290 件\発現件数	14	16	13	13	32	23
%	4.83%	5.52%	4.48%	4.48%	11.03%	7.93%
累積件数	193	209	222	235	267	290
%	66.55%	72.07%	76.55%	81.03%	92.07%	100.00%

*症例毎に PT 別で初発の発現時期の集計を実施した

Table 1-5 副作用（発現症例）の発現時期【安全性解析対象症例】

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
安全性解析対象症例数	455	445	428	410	384	371	340
379 例\発現症例数	129	161	98	69	51	51	83
%	28.35%	36.18%	22.90%	16.83%	13.28%	13.75%	24.41%

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
安全性解析対象症例数	279	236	208	171	148	0
379 例\発現症例数	55	42	24	22	44	51
%	19.71%	17.80%	11.54%	12.87%	29.73%	-

*症例毎に PT 別で初発の発現時期の集計を実施した

Table 1-6 重篤な副作用（発現症例）の発現時期【安全性解析対象症例】

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
安全性解析対象症例数	455	445	428	410	384	371	340
119 例\発現症例数	27	27	14	12	9	7	15
%	5.93%	6.07%	3.27%	2.93%	2.34%	1.89%	4.41%

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
安全性解析対象症例数	279	236	208	171	148	0
119 例\発現症例数	8	12	8	10	18	16
%	2.87%	5.08%	3.85%	5.85%	12.16%	-

*症例毎に PT 別で初発の発現時期の集計を実施した

1.2.4 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 455 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 36 項目の要因について、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。

<要因>

性別、年齢、受診区分（投与開始時）、使用理由、KIT 発現検査の実施の有無、KIT 発現の陽性/陰性の区分、原発巣（食道、胃、小腸、結腸、直腸、その他）、転移の有無、転移巣（リンパ節、皮膚・皮下、骨、肺、胸膜、肝臓、その他）、投与開始前の原疾患治療（手術歴、放射線

治療，直前の治療薬)，投与開始前の非標的病変の有無，PS，過敏症の有無，合併症の有無，合併症（肝機能障害，腎機能障害，その他），原疾患に対する併用治療法，その他の併用薬の有無，開始時1日投与量，1日平均投与量，総投与期間，総投与量

<要因別安全性解析結果>

要因別解析の結果，有意差が認められた要因の調整解析結果を以下に詳述する。

1.2.4.1 「合併症の有無」

合併症が「有」の症例では，副作用発現率が87.85%であり，「無」の症例の副作用発現率80.07%に比べて副作用発現率が高かった（ $p=0.0395$ ）。他のすべての要因で調整解析を実施した結果，「合併症肝機能障害」，「その他の併用薬有無」，「一日平均投与量」及び「投与前の非標的病変の有無」で有意差が認められなかった。そのため，「合併症の有無」で有意差が認められたのは，「合併症肝機能障害」，「その他の併用薬有無」，「一日平均投与量」及び「投与前の非標的病変の有無」の交絡の存在によるものであったと考えられる。

一般的に合併症がある症例は合併症がない症例と比較して，全身状態が良好でないことが考えられ，このことが合併症を有する症例で副作用発現率が高かった一つの要因であると考えられる。

1.2.4.2 「合併症肝機能障害」

合併症として肝機能障害が「有」の症例では，副作用発現率が98.04%であり，「無」の症例の副作用発現率81.30%に比べて副作用発現率が高かった（ $p=0.0011$ ）。他のすべての要因で調整解析を実施した結果でも，有意差が認められた。このことから，「合併症肝機能障害」の副作用発現に対する影響を，統計的に否定することができなかった。

添付文書の「使用上の注意」に記載されているとおり，肝障害を合併する症例では，代謝機能が低下しているため，本剤の体内濃度が上昇する可能性がある。このことが，肝障害を合併している症例で，副作用発現率が高かった一つの要因であると考えられる。

1.2.4.3 「転移の有無」

転移が「有」の症例では，副作用発現率が85.60%であり，「無」の症例の副作用発現率72.29%に比べて副作用発現率が高かった（ $p=0.0055$ ）。他のすべての要因で調整解析を実施した結果，「転移巣肝」及び「その他の併用薬有無」で有意差が認められなかった。そのため，「転移の有無」で有意差が認められたのは，「転移巣肝」及び「その他の併用薬有無」の交絡の存在によるものであったと考えられる。

一般的に転移を有する症例では、転移を有さない症例に比べて全身状態が良好でないことが考えられ、このことが転移を有している症例での副作用発現率が高かった一つの要因であると考えられる。

1.2.4.4 「転移巣肝」

肝臓への転移巣が「有」の症例では、副作用発現率が 87.12%であり、「無」の副作用発現率 78.90%に比べて副作用発現率が高かった ($p=0.0233$)。他のすべての要因で調整解析を実施した結果、「転移の有無」及び「その他の併用薬有無」で有意差が認められなかった。そのため、「転移巣肝」で有意差が認められたのは、「転移の有無」及び「その他の併用薬有無」の交絡の存在によるものであったと考えられる。

肝臓に転移巣がある症例では、肝機能障害による代謝機能が低下し、本剤の体内濃度が上昇する可能性がある。このことが、肝臓に転移巣を有している症例の副作用発現率が高かった一つの要因であると考えられる。

1.2.4.5 「投与開始前の原疾患治療：放射線治療」

本剤投与開始前の原疾患治療として、放射線治療が「有」の症例では、副作用発現率が 50.00%であり、「無」の症例の 83.89%に比べて副作用発現率が低かった ($p=0.0296$)。他のすべての要因で調整解析を実施した結果でも、有意差が認められた。このことから、「投与開始前の原疾患治療：放射線治療」の副作用発現に対する影響を、統計的に否定することができなかった。

本剤投与開始前に放射線治療を併用した症例は 4 例のみと少なく、適切に評価することは困難であり、本剤投与開始前の放射線治療の有無で、副作用発現率に有意差が認められた原因を明確に特定することはできなかった。

1.2.4.6 「その他の併用薬の有無」

その他の併用薬が「有」の症例では、副作用発現率が 91.32%であり、「無」の症例 61.16%に比べて副作用発現率が高かった ($p<0.0001$)。他の全ての要因で調整解析を実施した結果でも、有意差が認められた。このことから、「その他の併用薬の有無」の副作用発現に対する影響を、統計的に否定することができなかった。

その他の併用薬が投与された症例は、投与されなかった症例と比べて合併症を罹患していた可能性が高く、全身状態が良好でない症例が多い可能性が考えられた。また、その他の併用薬による相互作用により副作用が惹起した可能性もあり、これらのことが副作用発現率が高くなった一つの要因と考えられる。

1.2.4.7 「一日平均投与量」

一日平均投与量が「200 mg 未満」, 「200 mg 以上 400 mg 未満」, 「400 mg 以上 600 mg 未満」及び「600 mg 以上 800 mg 未満」の副作用発現率は, それぞれ 84.62%, 91.51%, 75.44%及び100.00%であり, 副作用発現率に有意差が認められた ($p < 0.0001$)。他のすべての要因で調整解析を実施した結果でも, 有意差が認められた。このことから, 「一日平均投与量」の副作用発現に対する影響を, 統計的に否定することができなかった。

本剤の投与量を多くすることで有害事象が増加することが知られているが¹⁾, 本調査では「200 mg 以上 400 mg 未満」で副作用発現率が高く, 「400 mg 以上 600 mg 未満」では副作用発現率は低下する傾向が確認された。なお, 「600 mg 以上 800 mg 未満」では副作用発現率は 100.00%であったが, 該当する症例は 2 例のみであった。

以上のことから, 一日平均投与量と副作用の発現率に相関は認められず, 一日平均投与量の差で副作用発現率に有意差が認められた原因を, 明確に特定することはできなかった。

Table 1-7 患者背景因子別副作用発現状況【安全性解析対象症例】

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		455 例	379 例	83.30%		
性別	男	285 例	230 例	80.70%	p= 0.0685	
	女	170 例	149 例	87.65%		
年齢	45歳未満	31 例	26 例	83.87%	p= 0.2004	
	45～55歳未満	62 例	45 例	72.58%		
	55～65歳未満	129 例	110 例	85.27%		
	65歳以上	228 例	193 例	84.65%		
	不明・未記載	5 例	5 例	100.00%		
受診区分 (投与開始時)	入院	211 例	180 例	85.31%	p= 0.3145	
	外来	244 例	199 例	81.56%		
過敏症の有無	無	429 例	355 例	82.75%	p= 1.0000	
	有	10 例	9 例	90.00%		
	不明・未記載	16 例	15 例	93.75%		
合併症の有無	無	271 例	217 例	80.07%	p= 0.0395	
	有	181 例	159 例	87.85%		
	不明・未記載	3 例	3 例	100.00%		
合併症肝機能障害	無	401 例	326 例	81.30%	p= 0.0011	
	有	51 例	50 例	98.04%		
	不明・未記載	3 例	3 例	100.00%		
合併症腎機能障害	無	436 例	363 例	83.26%	p= 0.7396	
	有	16 例	13 例	81.25%		
	不明・未記載	3 例	3 例	100.00%		
合併症その他	無	309 例	253 例	81.88%	p= 0.3438	
	有	143 例	123 例	86.01%		
	不明・未記載	3 例	3 例	100.00%		
使用理由	KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍(GIST)	444 例	368 例	82.88%	p= 0.3822	
	その他	10 例	10 例	100.00%		
	不明・未記載	1 例	1 例	100.00%		
原発巣食道	無	448 例	373 例	83.26%	p= 1.0000	
	有	7 例	6 例	85.71%		
原発巣胃	無	278 例	228 例	82.01%	p= 0.3707	
	有	177 例	151 例	85.31%		
原発巣小腸 (十二指腸をむ)	無	260 例	219 例	84.23%	p= 0.6117	
	有	195 例	160 例	82.05%		
原発巣結腸	無	447 例	372 例	83.22%	p= 1.0000	
	有	8 例	7 例	87.50%		

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
原発巣直腸	無	415 例	346 例	83.37%	p= 0.8267	
	有	40 例	33 例	82.50%		
原発巣その他	無	423 例	355 例	83.92%	p= 0.2167	
	有	32 例	24 例	75.00%		
転移の有無	無	83 例	60 例	72.29%	p= 0.0055	
	有	368 例	315 例	85.60%		
	不明・未記載	4 例	4 例	100.00%		
転移巣リンパ節	無	419 例	348 例	83.05%	p= 1.0000	
	有	32 例	27 例	84.38%		
	不明・未記載	4 例	4 例	100.00%		
転移巣皮膚・皮下	無	441 例	365 例	82.77%	p= 0.2247	
	有	10 例	10 例	100.00%		
	不明・未記載	4 例	4 例	100.00%		
転移巣骨	無	438 例	364 例	83.11%	p= 1.0000	
	有	13 例	11 例	84.62%		
	不明・未記載	4 例	4 例	100.00%		
転移巣肺	無	439 例	365 例	83.14%	p= 1.0000	
	有	12 例	10 例	83.33%		
	不明・未記載	4 例	4 例	100.00%		
転移巣胸膜	無	447 例	372 例	83.22%	p= 0.5233	
	有	4 例	3 例	75.00%		
	不明・未記載	4 例	4 例	100.00%		
転移巣肝	無	218 例	172 例	78.90%	p= 0.0233	
	有	233 例	203 例	87.12%		
	不明・未記載	4 例	4 例	100.00%		
転移巣その他	無	286 例	237 例	82.87%	p= 0.8965	
	有	165 例	138 例	83.64%		
	不明・未記載	4 例	4 例	100.00%		
KIT の発現：実施の有無	無	16 例	14 例	87.50%	p= 1.0000	
	有	439 例	365 例	83.14%		
KIT の発現：陽性／陰性区分	陽性	433 例	359 例	82.91%	p= 1.0000	
	陰性	4 例	4 例	100.00%		
	不明・未記載	2 例	2 例	100.00%		
投与開始前の原疾患治療：手術歴	無	59 例	46 例	77.97%	p= 0.2613	
	有	396 例	333 例	84.09%		

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
投与開始前の原疾患治療： 放射線治療	無	447 例	375 例	83.89%	p= 0.0296	
	有	8 例	4 例	50.00%		
投与開始前の原疾患治療： 直前の治療薬	無	428 例	356 例	83.18%	p= 1.0000	
	有	26 例	22 例	84.62%		
	不明・未記載	1 例	1 例	100.00%		
投与前の非標的病変の有無	無	273 例	228 例	83.52%	p= 0.5519	
	有	124 例	107 例	86.29%		
	不明・未記載	58 例	44 例	75.86%		
原疾患に対する併用治療法	無	374 例	307 例	82.09%	p= 0.1875	
	有	81 例	72 例	88.89%		
その他の併用薬有無	無	121 例	74 例	61.16%	p< 0.0001	
	有	334 例	305 例	91.32%		
P S	0	294 例	245 例	83.33%		p= 0.7848
	1	123 例	104 例	84.55%		
	2	23 例	19 例	82.61%		
	3	11 例	7 例	63.64%		
	4	2 例	2 例	100.00%		
	不明・未記載	2 例	2 例	100.00%		
開始時一日投与量	200mg 未満	5 例	3 例	60.00%		p= 0.3476
	200mg 以上 400mg 未満	54 例	44 例	81.48%		
	400mg 以上 600mg 未満	394 例	330 例	83.76%		
	600mg 以上 800mg 未満	1 例	1 例	100.00%		
	800mg 以上	1 例	1 例	100.00%		
一日平均投与量	200mg 未満	13 例	11 例	84.62%		p< 0.0001
	200mg 以上 400mg 未満	212 例	194 例	91.51%		
	400mg 以上 600mg 未満	228 例	172 例	75.44%		
	600mg 以上 800mg 未満	2 例	2 例	100.00%		
	800mg 以上	0 例	0 例	—		

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
総投与期間	1ヵ月以下 (0~30日)	29例	21例	72.41%		p= 0.0812
	3ヵ月以下 (31~90日)	42例	36例	85.71%		
	6ヵ月以下 (91~180日)	44例	36例	81.82%		
	1年以下 (181~365日)	61例	45例	73.77%		
	1.5年以下 (366~545日)	43例	34例	79.07%		
	2年以下 (546~730日)	29例	25例	86.21%		
	2.5年以下 (731~910日)	36例	33例	91.67%		
	3年以下 (911~1095日)	23例	21例	91.30%		
	3.5年以下 (1096~1275日)	18例	16例	88.89%		
	4年以下 (1276~1460日)	21例	18例	85.71%		
	4.5年以下 (1461~1640日)	25例	24例	96.00%		
	5年以下 (1641~1825日)	45例	40例	88.89%		
	5年超 (1826日~)	39例	30例	76.92%		
総投与量	12g以下	29例	21例	72.41%		p= 0.1187
	12g超 36g以下	51例	45例	88.24%		
	36g超 72g以下	48例	38例	79.17%		
	72g超 144g以下	65例	49例	75.38%		
	144g超 216g以下	43例	34例	79.07%		
	216g超 288g以下	34例	30例	88.24%		
	288g超 360g以下	36例	32例	88.89%		
	360g超 432g以下	27例	24例	88.89%		
	432g超 504g以下	23例	22例	95.65%		
	504g超 576g以下	33例	31例	93.94%		
	576g超 648g以下	12例	11例	91.67%		
	648g超 720g以下	17例	11例	64.71%		
	720g超	37例	31例	83.78%		

1.2.5 術前補助化学療法が実施された症例

安全性解析対象のうち、本剤投与終了後に非薬物療法として手術が実施され、かつ、手術日までの抗腫瘍効果の判定がすべて PD ではなかった 7 例を術前補助化学療法が実施された患者と判断し、副作用の発現状況を確認した。

副作用は、7 例中 3 例 (42.86%) で 5 件確認された。確認された副作用は、末梢性浮腫、顔面浮腫、眼瞼浮腫、そう痒性皮疹及び白血球数減少が各 1 件であり、いずれも重篤ではなく、すべての副作用の転帰は回復又は軽快であった。

術前補助化学療法が実施された症例は少なかったが、重篤な副作用は確認されず、転帰も良好であり、また、いずれも既知事象であったことから、本剤を術前補助化学療法として投与された患者で注目すべき副作用は確認されなかった。

1.2.6 安全性解析除外症例

承認前から本剤を使用しており登録不可であった症例、調査票に署名又は記名捺印が無かった症例、契約期間外の調査票回収症例の計 8 例を、安全性解析対象から除外した。この内 7 例 (87.5%) 22 件で副作用が報告された。報告された副作用は、白血球数減少が 3 件、眼瞼浮腫、腹痛、下痢、発疹、浮腫及び末梢性浮腫が 2 件、食欲減退、腹部膨満、メレナ、悪心、口内炎、嘔吐及び発熱が、それぞれ 1 件であった。

また、重篤な副作用としてメレナ、腹部膨満、腹痛、下痢、悪心、発熱、嘔吐、白血球数減少、食欲減退、末梢性浮腫及び発疹がそれぞれ 1 件報告された。いずれの事象も転帰は回復であった。

安全性解析対象除外症例で、未知事象は報告されず、注目すべき副作用は確認されなかった。

1.3 有効性

1.3.1 有効性の判定基準

有効性の指標として奏効と病勢コントロールを用いた。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) により、Complete Response (著効 ; CR) , Partial Response (有効 ; PR) , Stable Disease (安定 ; SD) , Progressive Disease (増悪 ; PD) , Unknown (不明 ; UNK) の 4 段階 5 区分で調査責任/分担医師が判定し、そのうち CR と PR を奏効例と定義した。奏効例に、SD を加えた症例を病勢コントロール例と定義した。RECIST については、観察期間内で認められた最良の効果判定を採用した。

1.3.2 有効性の結果

1.3.2.1 奏効率、病勢コントロール率

有効性解析対象症例の抗腫瘍効果を [Table 1-8](#) に示す。

奏効率は 60.26% (182/302 例) であり、投与開始後 6 ヶ月までに 50.33% (152/302 例) で PR 以上の効果が認められた。病勢コントロール率は 88.74% (268/302 例) であった。半数以上の症例で PR 以上の効果が認められた。なお、腫瘍縮小率の平均は 10.18% であった。

Table 1-8 抗腫瘍効果【有効性解析対象症例】

抗腫瘍効果	Complete Response	Partial Response	Stable Disease	Progressive Disease
症例数 (%)	41 (13.58%)	141 (46.69%)	86 (28.48%)	34 (11.26%)

1.3.3 有効性に影響を及ぼす可能性のある要因

有効性解析対象症例 302 例について、患者背景要因別に奏効率を検討した結果及び病勢コントロール率を検討した結果を、それぞれ Table 1-9 及び Table 1-10 に示す。

調査した患者背景ごとに、以下に示す 36 項目の要因について解析を行った。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。

< 要因 >

性別、年齢、受診区分（投与開始時）、使用理由、KIT 発現検査の実施有無、KIT 発現の陽性/陰性の区分、原発巣（食道、胃、小腸、結腸、直腸、その他）、転移の有無、転移巣（リンパ節、皮膚・皮下、骨、肺、胸膜、肝臓、その他）、投与開始前の原疾患治療（手術歴、放射線治療、直前の治療薬）、投与開始前の非標的病変の有無、PS、過敏症の有無、合併症の有無、合併症（肝機能障害、腎機能障害、その他）、原疾患に対する併用治療療法、その他の併用薬の有無、開始時 1 日投与量、1 日平均投与量、総投与期間、総投与量

1.3.3.1 患者背景要因別奏効率解析結果

要因別解析の結果、有意差が認められた要因の調整解析結果を以下に詳述する。

1.3.3.1.1 「原発巣胃」

原発巣が胃に「有」の症例では、奏効率は 68.97%であり、「無」の症例の奏効率 54.84%に比べて奏効率が高かった ($p=0.0159$)。他のすべての要因で調整解析を実施した結果、「原発巣小腸（十二指腸を含む）」で有意差が認められなかった。そのため、「原発巣胃」で有意差が認められたのは、「原発巣小腸（十二指腸を含む）」の交絡の存在によるものであったと考える。

原発巣が胃である症例では、原発巣が小腸、結腸、直腸にある症例よりも、予後が良いという報告がある²⁾。今回の調査の結果においても、原発巣が胃である症例で良好な効果が得られたが、原発巣が胃である症例で奏効率が高くなった明確な原因は不明である。

1.3.3.1.2 「原発巣小腸（十二指腸を含む）」

原発巣が小腸（十二指腸を含む）に「有」の症例では、奏効率は51.94%であり、「無」の症例の奏効率66.47%に比べて奏効率が低かった（ $p=0.0126$ ）。他のすべての要因で調整解析を実施した結果、「原発巣胃」で有意差が認められなかった。そのため、「原発巣小腸（十二指腸を含む）」で有意差が認められたのは、「原発巣胃」の交絡の存在によるものであったと考える。

KIT exon 9 mutation を有する症例は本剤の効果が低く、奏効率が低いことが報告されており、その多くは原発巣が小腸の症例であることが報告されている^{1),3)}。このことから、原発巣が小腸である症例では、原発巣が他の部位である症例と比べて、KIT exon 9 mutation を有する症例の割合が高かった可能性があり、奏効率が低かった一つの要因であると考えられる。

1.3.3.1.3 「投与開始前の原疾患治療（放射線治療）」

投与開始前の原疾患治療として放射線治療が「有」の症例では奏効率は16.67%であり、「無」の症例の奏効率61.15%に比べて奏効率が低かった（ $p=0.0382$ ）。他のすべての要因で調整解析を実施した結果「投与前の非標的病変の有無」及び「PS」で有意差が認められなかった。そのため、投与開始前の原疾患治療として放射線治療を行った症例で有意差が認められたのは、「投与前の非標的病変の有無」及び「PS」の交絡の存在によるものであったと考える。

投与開始前の原疾患治療として放射線治療を実施した症例は6例しかおらず、そのうち奏効例は1例であった。該当する症例数が少ないことから、投与開始前の原疾患治療としての放射線治療の有無が、奏効率に及ぼす影響を適切に評価することは困難であると考えられる。

1.3.3.1.4 「PS」

PSが「0」、「1」、「2」、「3」及び「4」の症例の奏効率は、それぞれ66.49%、48.84%、46.67%、62.50%及び100.00%であり、有意差が認められた（ $p=0.0080$ ）。他のすべての要因で調整解析を実施した結果、「性別」、「合併症の有無」「合併症その他」、「使用理由」、「原発巣胃」、「原発巣小腸（十二指腸を含む）」、「原発巣結腸」、「原発巣直腸」、「原発巣その他」、「転移の有無」、「転移巣皮膚・皮下」、「転移巣肺」、「総投与期間」、「総投与量」、「受診区分（投与開始時）」、「KITの発現：実施の有無」、「KITの発現：陽性／陰性区分」、「投与開始前の原疾患治療：手術歴」、「投与開始前の原疾患治療：放射線治療」、「投与開始前の原疾患治療：直前の治療薬」、「投与前の非標的病変の有無」及び「開始時一日投与量」で有意差が認められなかった。そのため、「PS」で有意差が認められたのは、「性別」、「合併症の有無」「合併症その他」、「使用理由」、「原発巣胃」、「原発巣小腸（十二指腸を含む）」、「原発巣結腸」、「原発巣直腸」、「原発巣その他」、「転移の有無」、「転移巣皮膚・皮下」、「転移巣肺」、「総投与期間」、「総投与量」、「受診区分（投与開始時）」、「KITの発現：実施の有無」、「KITの発現：陽性／陰性区分」、「投与開始前の原疾患治療：手術歴」、「投

与開始前の原疾患治療：放射線治療」，「投与開始前の原疾患治療：直前の治療薬」，「投与前の非標的病変の有無」及び「開始時一日投与量」の交絡の存在によるものであったと考える。

一般的に PS が低い症例の方が，PS が高い症例よりも状態が良く，適切な投与を行うことが可能であるため，このことが，PS が低い症例で奏効率が高かった一つの要因であると考えられる。一方で，PS が「3」及び「4」の症例は，それぞれ 8 例及び 1 例と少ないため，現時点では適切に評価することは困難であると考ええる。

1.3.3.1.5 「総投与期間」

「総投与期間」で，奏効率に有意差が認められた ($p < 0.0001$)。他のすべての要因で調整解析を実施した結果，「総投与量」で有意差が認められなかった。そのため，「総投与期間」で有意差が認められたのは，「総投与量」の交絡の存在によるものであったと考える。

総投与期間が「1 ヶ月以下」，「3 ヶ月以下」，「6 ヶ月以下」及び「1 年以下」の症例の奏効率は，それぞれ 0.00%，38.46%，43.33%，56.25%であり，総投与期間が 1 年を超える症例では 50%以上で奏効が認められた。承認時の国内及び海外の臨床試験の結果でも，投与期間を延長することにより奏効率が高くなることが示唆されている。そのため，本剤の効果を得るためには，ある程度の期間投与を継続する必要があると考えられ，長期間投与された症例で，奏効率が高くなったと考えられる。

1.3.3.1.6 「総投与量」

「総投与量」で，奏効率に有意差が認められた ($p < 0.0001$)。他のすべての要因で調整解析を実施した結果，「総投与期間」で有意差が認められなかった。そのため，「総投与量」で有意差が認められたのは，「総投与期間」の交絡の存在によるものであったと考える。

総投与量が「12 g 以下」，「12 g 超 36 g 以下」，「36 g 超 72 g 以下」及び「72 g 超 144 g 以下」で奏効率は，それぞれ 0.00%，41.94%，46.67%，57.14%であり，総投与量が 144 g を超える症例では 50%以上で奏効が認められた。ある程度の期間投与が継続された症例で奏効率が高かったが，総投与期間が長くなることで総投与量も多くなると考えられる。グリベックによる奏効が得られるためには，ある程度の投与量が必要であると考えられ，総投与量が多い症例で奏効率が高くなったと考えられる。

Table 1-9 患者別背景要因別有効性解析一覧表（奏効率）【有効性解析対象症例】

患者背景要因		症例数	有効性		検定結果	
			CR・PR数	奏効率	Fisher	Mann-Whitney
全体		302例	182例	60.26%		
性別	男	191例	119例	62.30%	p= 0.3935	
	女	111例	63例	56.76%		
年齢	45歳未満	15例	5例	33.33%		p= 0.4322
	45～55歳未満	40例	26例	65.00%		
	55～65歳未満	91例	55例	60.44%		
	65歳以上	152例	94例	61.84%		
	不明・未記載	4例	2例	50.00%		
受診区分（投与開始時）	入院	142例	80例	56.34%	p= 0.1971	
	外来	160例	102例	63.75%		
過敏症の有無	無	285例	171例	60.00%	p= 0.0847	
	有	6例	6例	100.00%		
	不明・未記載	11例	5例	45.45%		
合併症の有無	無	181例	114例	62.98%	p= 0.2802	
	有	121例	68例	56.20%		
合併症肝機能障害	無	271例	163例	60.15%	p= 1.0000	
	有	31例	19例	61.29%		
合併症腎機能障害	無	292例	176例	60.27%	p= 1.0000	
	有	10例	6例	60.00%		
合併症その他	無	206例	129例	62.62%	p= 0.2559	
	有	96例	53例	55.21%		
使用理由	KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍(GIST)	302例	182例	60.26%	—	
	その他	0例	0例	—		
原発巣食道	無	299例	179例	59.87%	p= 0.2792	
	有	3例	3例	100.00%		
原発巣胃	無	186例	102例	54.84%	p= 0.0159	
	有	116例	80例	68.97%		
原発巣小腸 （十二指腸を含む）	無	173例	115例	66.47%	p= 0.0126	
	有	129例	67例	51.94%		
原発巣結腸	無	299例	181例	60.54%	p= 0.5651	
	有	3例	1例	33.33%		
原発巣直腸	無	268例	160例	59.70%	p= 0.7104	
	有	34例	22例	64.71%		
原発巣その他	無	282例	172例	60.99%	p= 0.3520	
	有	20例	10例	50.00%		

患者背景要因		症例数	有効性		検定結果	
			CR・PR 数	奏効率	Fisher	Mann-Whitney
転移の有無	無	33 例	19 例	57.58%	p= 0.8509	
	有	268 例	162 例	60.45%		
	不明・未記載	1 例	1 例	100.00%		
転移巣リンパ節	無	276 例	165 例	59.78%	p= 0.8317	
	有	25 例	16 例	64.00%		
	不明・未記載	1 例	1 例	100.00%		
転移巣皮膚・皮下	無	293 例	176 例	60.07%	p= 1.0000	
	有	8 例	5 例	62.50%		
	不明・未記載	1 例	1 例	100.00%		

患者背景要因		症例数	有効性		検定結果	
			CR・PR数	奏効率	Fisher	Mann-Whitney
転移巣骨	無	292例	175例	59.93%	p= 1.0000	
	有	9例	6例	66.67%		
	不明・未記載	1例	1例	100.00%		
転移巣肺	無	294例	178例	60.54%	p= 0.4425	
	有	7例	3例	42.86%		
	不明・未記載	1例	1例	100.00%		
転移巣胸膜	無	298例	178例	59.73%	p= 0.2784	
	有	3例	3例	100.00%		
	不明・未記載	1例	1例	100.00%		
転移巣肝	無	118例	76例	64.41%	p= 0.2308	
	有	183例	105例	57.38%		
	不明・未記載	1例	1例	100.00%		
転移巣その他	無	191例	109例	57.07%	p= 0.1790	
	有	110例	72例	65.45%		
	不明・未記載	1例	1例	100.00%		
KITの発現：実施の有無	無	8例	4例	50.00%	p= 0.7171	
	有	294例	178例	60.54%		
KITの発現：陽性／陰性区分	陽性	292例	177例	60.62%	p= 1.0000	
	陰性	2例	1例	50.00%		
投与開始前の原疾患治療：手術歴	無	45例	26例	57.78%	p= 0.7428	
	有	257例	156例	60.70%		
投与開始前の原疾患治療：放射線治療	無	296例	181例	61.15%	p= 0.0382	
	有	6例	1例	16.67%		
投与開始前の原疾患治療：直前の治療薬	無	286例	174例	60.84%	p= 0.4366	
	有	16例	8例	50.00%		
投与前の非標的病変の有無	無	198例	123例	62.12%	p= 0.4546	
	有	101例	58例	57.43%		
	不明・未記載	3例	1例	33.33%		
原疾患に対する併用治療法	無	240例	146例	60.83%	p= 0.7712	
	有	62例	36例	58.06%		
その他の併用薬有無	無	65例	36例	55.38%	p= 0.3923	
	有	237例	146例	61.60%		

患者背景要因		症例数	有効性		検定結果	
			CR・PR数	奏効率	Fisher	Mann-Whitney
P S	0	191例	127例	66.49%		p= 0.0080
	1	86例	42例	48.84%		
	2	15例	7例	46.67%		
	3	8例	5例	62.50%		
	4	1例	1例	100.00%		
	不明・未記載	1例	0例	0.00%		
開始時一日投与量	200mg未満	2例	2例	100.00%		p= 0.9304
	200mg以上400mg未満	32例	19例	59.38%		
	400mg以上600mg未満	267例	160例	59.93%		
	600mg以上800mg未満	0例	0例	—		
	800mg以上	1例	1例	100.00%		
一日平均投与量	200mg未満	10例	8例	80.00%		p= 0.0753
	200mg以上400mg未満	134例	86例	64.18%		
	400mg以上600mg未満	157例	87例	55.41%		
	600mg以上800mg未満	1例	1例	100.00%		
	800mg以上	0例	0例	—		
総投与期間	1ヵ月以下(0~30日)	9例	0例	0.00%		p< 0.0001
	3ヵ月以下(31~90日)	26例	10例	38.46%		
	6ヵ月以下(91~180日)	30例	13例	43.33%		
	1年以下(181~365日)	32例	18例	56.25%		
	1.5年以下(366~545日)	29例	15例	51.72%		
	2年以下(546~730日)	20例	13例	65.00%		
	2.5年以下(731~910日)	26例	18例	69.23%		
	3年以下(911~1095日)	17例	13例	76.47%		
	3.5年以下(1096~1275日)	14例	12例	85.71%		
	4年以下(1276~1460日)	14例	8例	57.14%		
	4.5年以下(1461~1640日)	20例	15例	75.00%		
	5年以下(1641~1825日)	34例	23例	67.65%		
	5年超(1826日~)	31例	24例	77.42%		

患者背景要因		症例数	有効性		検定結果	
			CR・PR 数	奏効率	Fisher	Mann-Whitney
総投与量	12g 以下	9 例	0 例	0.00%		p< 0.0001
	12g 超 36g 以下	31 例	13 例	41.94%		
	36g 超 72g 以下	30 例	14 例	46.67%		
	72g 超 144g 以下	35 例	20 例	57.14%		
	144g 超 216g 以下	31 例	16 例	51.61%		
	216g 超 288g 以下	26 例	21 例	80.77%		
	288g 超 360g 以下	26 例	17 例	65.38%		
	360g 超 432g 以下	19 例	14 例	73.68%		
	432g 超 504g 以下	16 例	12 例	75.00%		
	504g 超 576g 以下	27 例	16 例	59.26%		
	576g 超 648g 以下	9 例	7 例	77.78%		
	648g 超 720g 以下	15 例	9 例	60.00%		
	720g 超	28 例	23 例	82.14%		

1.3.3.2 患者背景要因別病勢コントロール率解析結果

要因別解析の結果、有意差が認められた項目の結果を以下に詳述する。

1.3.3.2.1 「原発巣結腸」

原発巣が結腸に「有」の症例では、病勢コントロール率は33.33%であり、「無」の症例の病勢コントロール率 89.30%に比べて病勢コントロール率が低かった (p=0.0344)。他のすべての要因で調整解析を実施した結果、「総投与期間」及び「総投与量」で有意差が認められなかった。そのため、原発巣が結腸である症例で有意差が認められたのは、「総投与期間」及び「総投与量」の交絡の存在によるものであったと考える。

KIT exon 9 mutation を有する症例は本剤の奏効率や病勢コントロール率が低いことが報告されており、原発巣が結腸である症例においても、この変異を有している症例が報告されている^{1),4)}。しかしながら、本調査では原発巣が結腸である症例は3例と少なく、明確な原因を特定することは困難であると考えられる。

1.3.3.2.2 「原発巣その他」

原発巣がその他（食道，胃，小腸（十二指腸を含む），結腸，直腸以外）に「有」の症例では、病勢コントロール率は70.00%であり、「無」の症例の病勢コントロール率 90.07%に比べて病勢コントロール率が低かった (p=0.0158)。他のすべての要因で調整解析を実施した結果、「PS」，「総投与期間」及び「総投与量」で有意差が認められなかった。そのため、原発巣がその他であ

る症例で有意差が認められたのは、「PS」，「総投与期間」及び「総投与量」の交絡の存在によるものであったと考える。

原発巣がその他である症例の原発部位の内訳は不明であり，原発巣がその他である症例で病勢コントロール率が低くなった明確な原因を特定することは困難であると考ええる。

1.3.3.2.3 「転移巣 その他」

転移巣がその他（リンパ節，皮膚・皮下，骨，肺，胸膜，肝以外）に「有」の症例では，病勢コントロール率は 83.64%であり，「無」の 91.62%に比べて病勢コントロール率が低かった。他のすべての要因で調整解析を実施した結果，「年齢」，「原発巣胃」，「原発巣結腸」，「転移巣肝」，「投与開始前の原疾患治療：手術歴」，「投与前の非標的病変の有無」及び「1日平均投与量」で有意差が認められなかった。そのため，転移巣がその他である症例で有意差が認められたのは，「年齢」，「原発巣胃」，「原発巣結腸」，「転移巣肝」，「投与開始前の原疾患治療：手術歴」，「投与前の非標的病変の有無」及び「1日平均投与量」の交絡の存在によるものであったと考える。

転移巣がその他である症例の転移部位の内訳は不明であり，転移巣がその他である症例で病勢コントロール率が低くなった明確な原因を特定することは困難であると考ええる。

1.3.3.2.4 「投与開始前の原疾患治療（放射線治療）」

投与開始前の原疾患治療として放射線治療が「有」の症例では病勢コントロール率は 50.00%であり，「無」の症例の病勢コントロール率 89.53%に比べて病勢コントロール率が低かった（ $p=0.0207$ ）。他のすべての要因で調整解析を実施した結果でも，有意差が認められた。このことから，「投与開始前の原疾患治療（放射線治療）」の病勢コントロール率に対する影響を，統計的に否定することができなかった。

投与開始前の原疾患治療として放射線治療を実施した症例は 6 例しかおらず，そのうち病勢コントロール例は 3 例であった。該当する症例数が少ないことから，投与開始前の原疾患治療としての放射線治療の有無が，病勢コントロール率に及ぼす影響を適切に評価することは困難であると考ええる。

1.3.3.2.5 「PS」

PSが「0」，「1」，「2」，「3」及び「4」の症例の病勢コントロール率は、それぞれ 92.67%，84.88%，73.33%，75.00%及び 100.00%であり、有意差が認められた ($p=0.0044$)。他のすべての要因で調整解析を実施した結果、「総投与期間」及び「総投与量」で有意差が認められなかった。そのため、「PS」で有意差が認められたのは、「総投与期間」及び「総投与量」の交絡の存在によるものであったと考えられる。

PSが「0」又は「1」の状態の良い症例で、病勢コントロール率が高かった。一般的にPSが低い症例の方が、高い症例よりも状態が良く、適切な投与を行うことができると考えられるため、病勢コントロール率が高くなる一つの要因と考えられる。

1.3.3.2.6 「一日平均投与量」

一日平均投与量が「200 mg 未満」，「200 mg 以上 400 mg 未満」，「400 mg 以上 600 mg 未満」及び「600 mg 以上 800 mg 未満」の病勢コントロール率は、それぞれ 100.00%，93.28%，84.08%及び 100.00%であった ($p=0.0078$)。他のすべての要因で調整解析を実施した結果でも、有意差が認められた。このことから、「一日平均投与量」の病勢コントロール率に対する影響を、統計的に否定することができなかった。

添付文書における本剤の推奨用量は 400 mg であり、有害事象などにより、必要に応じて適宜減量することと記載されている。本調査の結果では、「200 mg 以上 400 mg 未満」で投与された症例で高い病勢コントロール率が確認されたため、添付文書に従い、適宜減量を行いながら投与を継続することにより、高い病勢コントロール率が得られると考えられる。なお、「200 mg 未満」，「600 mg 以上 800 mg 未満」の病勢コントロール率が 100.00%であったが、症例数はそれぞれ 10 例、1 例と少なく、適切に評価することは困難であると考えられる。

1.3.3.2.7 「総投与期間」

「総投与期間」で、病勢コントロール率に有意差が認められた ($p<0.0001$)。他のすべての要因で調整解析を実施した結果「総投与量」で有意差が認められなかった。そのため、「総投与期間」で有意差が認められたのは、「総投与量」の交絡の存在によるものであったと考えられる。

総投与期間が「1 ヶ月以下」，「3 ヶ月以下」，「6 ヶ月以下」，「1 年以下」及び「1.5 年以下」の病勢コントロール率は、それぞれ 22.22%，65.38%，83.33%，84.38%及び 89.66%であった。総投与期間が 1.5 年を超える症例では、病勢コントロール率は 90%を超えていた。日本癌治療学会の GIST 診療ガイドライン 2010 年 11 月改訂（第 2 版補訂版）では、進行するまで本剤の投与を継続することが記載されており、治療方針としては、基本的には PD となるまで本剤の投与が継続されるものと考えられる。また、本剤の効果をj得るためには、ある程度の期間投与が必要であ

ると考えられる。これらのことが、長期間投与が継続できた症例で、病勢コントロール率が高くなった一つの要因と考えられる。

1.3.3.2.8 「総投与量」

「総投与量」で、病勢コントロール効率に有意差が認められた ($p<0.0001$)。他のすべての要因で調整解析を実施した結果、「総投与期間」で有意差が認められなかった。そのため、「総投与量」で有意差が認められたのは、「総投与期間」の交絡の存在によるものであったと考えられる。

総投与量が「12 g 以下」, 「12 g 超 36 g 以下」, 「36 g 超 72 g 以下」及び「72 g 超 144 g 以下」での病勢コントロール率は、それぞれ 22.22%, 70.97%, 83.33%及び 85.71%であり、144 g を超えた投与量ではすべて 85%を超えていた。日本癌治療学会の GIST 診療ガイドライン 2010 年 11 月改訂 (第 2 版補訂版) では、進行するまで本剤の投与を継続することが記載されており、治療方針としては、基本的には PD となるまで本剤の投与が継続されるものと考えられる。また、本剤の効果をj得るためには、ある程度の期間投与が必要であると考えられ、総投与量が多い症例では、長期間投与が継続された症例が多いためと考えられる。これらのことが、病勢コントロール率が高くなった一つの要因と考えられる。

Table 1-10 患者別背景要因別有効性解析一覧表（病勢コントロール率）【有効性解析対象症例】

患者背景要因		症例数	有効性		検定結果	
			CR・PR・SD数	病勢コントロール率	Fisher	Mann-Whitney
全体		302例	268例	88.74%		
性別	男	191例	170例	89.01%	p= 0.8521	
	女	111例	98例	88.29%		
年齢	45歳未満	15例	13例	86.67%	p= 0.9514	
	45～55歳未満	40例	38例	95.00%		
	55～65歳未満	91例	78例	85.71%		
	65歳以上	152例	136例	89.47%		
	不明・未記載	4例	3例	75.00%		
受診区分（投与開始時）	入院	142例	127例	89.44%	p= 0.8556	
	外来	160例	141例	88.13%		
過敏症の有無	無	285例	253例	88.77%	p= 1.0000	
	有	6例	6例	100.00%		
	不明・未記載	11例	9例	81.82%		
合併症の有無	無	181例	164例	90.61%	p= 0.2649	
	有	121例	104例	85.95%		
合併症肝機能障害	無	271例	244例	90.04%	p= 0.0635	
	有	31例	24例	77.42%		
合併症腎機能障害	無	292例	259例	88.70%	p= 1.0000	
	有	10例	9例	90.00%		
合併症その他	無	206例	183例	88.83%	p= 1.0000	
	有	96例	85例	88.54%		
使用理由	KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍(GIST)	302例	268例	88.74%	—	
	その他	0例	0例	—		
原発巣食道	無	299例	265例	88.63%	p= 1.0000	
	有	3例	3例	100.00%		
原発巣胃	無	186例	161例	86.56%	p= 0.1391	
	有	116例	107例	92.24%		
原発巣小腸（十二指腸を含む）	無	173例	155例	89.60%	p= 0.5870	
	有	129例	113例	87.60%		
原発巣結腸	無	299例	267例	89.30%	p= 0.0344	
	有	3例	1例	33.33%		
原発巣直腸	無	268例	237例	88.43%	p= 0.7799	
	有	34例	31例	91.18%		

患者背景要因		症例数	有効性		検定結果	
			CR・PR・SD数	病勢コントロール率	Fisher	Mann-Whitney
原発巣その他	無	282例	254例	90.07%	p= 0.0158	
	有	20例	14例	70.00%		
転移の有無	無	33例	29例	87.88%	p= 0.7760	
	有	268例	238例	88.81%		
	不明・未記載	1例	1例	100.00%		
転移巣リンパ節	無	276例	244例	88.41%	p= 0.7518	
	有	25例	23例	92.00%		
	不明・未記載	1例	1例	100.00%		
転移巣皮膚・皮下	無	293例	261例	89.08%	p= 0.2251	
	有	8例	6例	75.00%		
	不明・未記載	1例	1例	100.00%		
転移巣骨	無	292例	258例	88.36%	p= 0.6045	
	有	9例	9例	100.00%		
	不明・未記載	1例	1例	100.00%		
転移巣肺	無	294例	262例	89.12%	p= 0.1812	
	有	7例	5例	71.43%		
	不明・未記載	1例	1例	100.00%		
転移巣胸膜	無	298例	264例	88.59%	p= 1.0000	
	有	3例	3例	100.00%		
	不明・未記載	1例	1例	100.00%		
転移巣肝	無	118例	102例	86.44%	p= 0.3535	
	有	183例	165例	90.16%		
	不明・未記載	1例	1例	100.00%		
転移巣その他	無	191例	175例	91.62%	p= 0.0391	
	有	110例	92例	83.64%		
	不明・未記載	1例	1例	100.00%		
KITの発現：実施の有無	無	8例	8例	100.00%	p= 0.6039	
	有	294例	260例	88.44%		
KITの発現：陽性／陰性区分	陽性	292例	258例	88.36%	p= 1.0000	
	陰性	2例	2例	100.00%		
投与開始前の原疾患治療：手術歴	無	45例	42例	93.33%	p= 0.4422	
	有	257例	226例	87.94%		
投与開始前の原疾患治療：放射線治療	無	296例	265例	89.53%	p= 0.0207	
	有	6例	3例	50.00%		
投与開始前の原疾患治療：直前の治療薬	無	286例	254例	88.81%	p= 0.6981	

患者背景要因		症例数	有効性		検定結果	
			CR・PR・SD数	病勢コントロール率	Fisher	Mann-Whitney
投与前の非標的病変の有無	有	16例	14例	87.50%	p= 0.3291	
	無	198例	179例	90.40%		
	有	101例	87例	86.14%		
	不明・未記載	3例	2例	66.67%		
原疾患に対する併用治療法	無	240例	213例	88.75%	p= 1.0000	
	有	62例	55例	88.71%		
その他の併用薬有無	無	65例	56例	86.15%	p= 0.5063	
	有	237例	212例	89.45%		
P S	0	191例	177例	92.67%		p= 0.0044
	1	86例	73例	84.88%		
	2	15例	11例	73.33%		
	3	8例	6例	75.00%		
	4	1例	1例	100.00%		
	不明・未記載	1例	0例	0.00%		
開始時一日投与量	200mg未満	2例	2例	100.00%		p= 0.6738
	200mg以上 400mg未満	32例	29例	90.63%		
	400mg以上 600mg未満	267例	236例	88.39%		
	600mg以上 800mg未満	0例	0例	—		
	800mg以上	1例	1例	100.00%		
一日平均投与量	200mg未満	10例	10例	100.00%		p= 0.0078
	200mg以上 400mg未満	134例	125例	93.28%		
	400mg以上 600mg未満	157例	132例	84.08%		
	600mg以上 800mg未満	1例	1例	100.00%		
	800mg以上	0例	0例	—		
総投与期間	1ヵ月以下 (0~30日)	9例	2例	22.22%		p< 0.0001
	3ヵ月以下 (31~90日)	26例	17例	65.38%		
	6ヵ月以下 (91~180日)	30例	25例	83.33%		
	1年以下 (181~365日)	32例	27例	84.38%		
	1.5年以下 (366~545日)	29例	26例	89.66%		

患者背景要因		症例数	有効性		検定結果	
			CR・PR・SD数	病勢コントロール率	Fisher	Mann-Whitney
	2年以下（546～730日）	20例	19例	95.00%		
	2.5年以下（731～910日）	26例	25例	96.15%		
	3年以下（911～1095日）	17例	17例	100.00%		
	3.5年以下（1096～1275日）	14例	14例	100.00%		
	4年以下（1276～1460日）	14例	14例	100.00%		
	4.5年以下（1461～1640日）	20例	19例	95.00%		
	5年以下（1641～1825日）	34例	32例	94.12%		
	5年超（1826日～）	31例	31例	100.00%		
総投与量	12g以下	9例	2例	22.22%		p< 0.0001
	12g超 36g以下	31例	22例	70.97%		
	36g超 72g以下	30例	25例	83.33%		
	72g超 144g以下	35例	30例	85.71%		
	144g超 216g以下	31例	28例	90.32%		
	216g超 288g以下	26例	25例	96.15%		
	288g超 360g以下	26例	25例	96.15%		
	360g超 432g以下	19例	19例	100.00%		
	432g超 504g以下	16例	16例	100.00%		
	504g超 576g以下	27例	27例	100.00%		
	576g超 648g以下	9例	8例	88.89%		
	648g超 720g以下	15例	13例	86.67%		
720g超	28例	28例	100.00%			

1.3.4 生存期間

本剤の投与終了の有無にかかわらず、有効性解析対象症例 302 例の生存期間（生存率）の結果（Kaplan-Meier 法による生存曲線）を Figure 2-2 に、生存期間の要約を Table 2-11 に示す。

有効性解析対象症例 302 例における本調査での生存期間中央値は 66.67 ヶ月であり、1 年生存率は 93.0%，3 年生存率は 72.9%，5 年生存率は 60.1%であった。

進行・再発 GIST に対する本剤の治療を行った海外臨床試験では、生存期間中央値は 57 ヶ月であり、国内臨床試験では 3 年生存率は 73.6%であったことが報告されている^{5),6)}。当該調査は、生

生存率を検証するための調査ではないため、一概に比較することはできないものの、有効性解析対象の生存率の結果は、海外及び国内の臨床試験などと概ね同様であった。

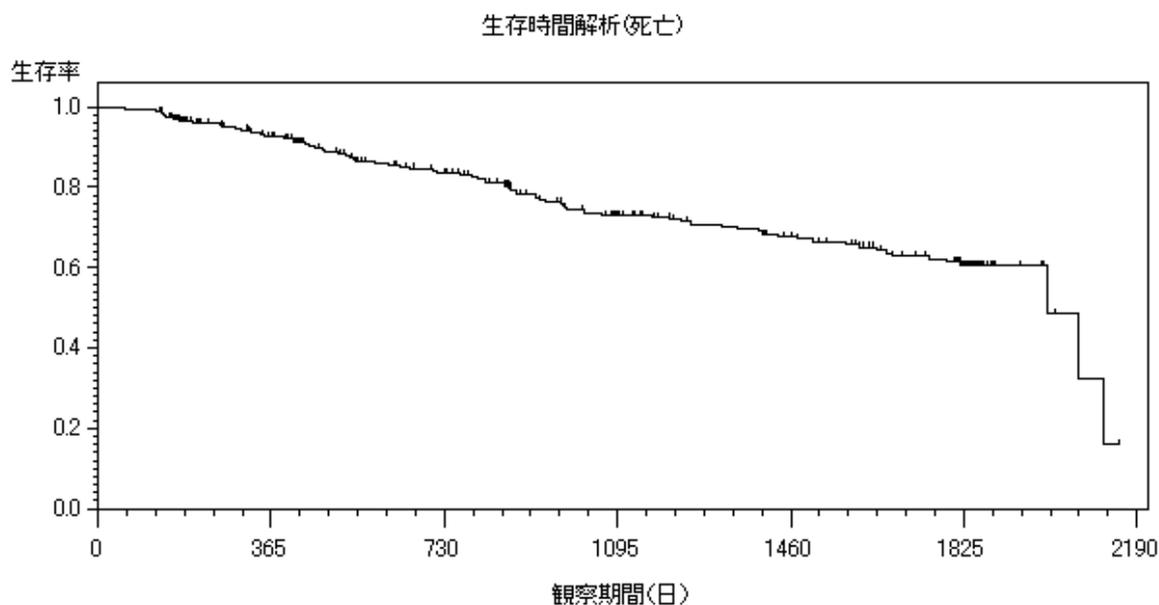


Figure 1-2 生存期間（生存率）の Kaplan-Meier 曲線【有効性解析対象症例】

Table 1-11 生存期間の要約【有効性解析対象症例】

結果の要約	
対象例数	302 例
イベント（死亡）発現例数	84 例
イベント（死亡）非発現例数	218 例
中央値生存期間（日）	2000.0
1年後生存率推定値	0.930
3年後生存率推定値	0.729
5年後生存率推定値	0.601

1.4 特別な背景を有する患者

1.4.1 小児

小児（15歳未満）の症例は報告されていない。

1.4.2 高齢者

1.4.2.1 高齢者での安全性

高齢者での副作用発現状況を [Table 1-12](#) に示す。

高齢者（65歳以上）は228例が報告され、そのうち安全性解析対象は228例であった。高齢者での副作用発現症例率は84.65%（193/228例）で、65歳未満の非高齢者の副作用発現率81.53%（181/222例）と比較して有意差は認められなかった。

高齢者では193例715件の副作用が認められた。主な副作用は、浮腫及び顔面浮腫44件、白血球数減少及び悪心39件、発疹及び末梢性浮腫33件、眼瞼浮腫31件、食欲減退26件、貧血25件、胸水及び嘔吐が各22件であった。副作用の転帰については、559件（73.07%）で回復又は軽快であった。

また、64例171件の重篤な副作用が認められた。主な重篤な副作用は、胸水が15件、嘔吐が8件、貧血が7件、悪心、悪性新生物進行、間質性肺疾患及び全身性浮腫が6件、食欲減退が5件、浮腫が4件、うっ血性心不全、血小板数減少、脳梗塞、顔面浮腫、白血球数減少、肺炎及び心嚢液貯留が各3件であった。重篤な副作用の転帰については、126件（73.68%）で回復又は軽快であった。

高齢者で認められた主な副作用は、非高齢者で認められた主な副作用と大きな違いはなかった。重篤な副作用については、胸水や嘔吐が高齢者で多く認められたが、非高齢者ではそれぞれ3件、0件であったことから、高齢者ではこれらの事象については重篤になりやすい可能性が考えられる。添付文書では、「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」と記載されており、注意して投与する必要がある。

Table 1-12 高齢者の副作用発現状況【安全性解析対象症例】

要因	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	228例	193例	715件	84.65%	P= 0.3821
65歳未満	222例	181例	677件	81.53%	
不明・未記載	5例	5例	16件	100.00%	
合計	455例	379例	1408件	83.30%	

1.4.2.2 高齢者での有効性

高齢者での奏効率及び病勢コントロール率を、それぞれ [Table 1-13](#) 及び [Table 1-14](#) に示す。

高齢者（65歳以上）は228例が報告され、そのうち有効性解析対象は152例であった。高齢者の奏効率及び病勢コントロール率は、それぞれ61.84%（94/152例）及び89.47%（136/152例）で、非高齢者の奏効率及び病勢コントロール率は、それぞれ58.90%（86/146例）、88.36%（129/146例）であった。

例)であった。両者の奏効率及び病勢コントロール率に有意差は認められなかった。高齢者の要因が、有効性へ影響を与える可能性は低いものと考えられた。

Table 1-13 高齢者の有効性（奏効率）【有効性解析対象症例】

要因	症例数	CR・PR数	奏効率(%)	検定結果 Fisher
65歳以上	152例	94例	61.84%	p= 0.6366
65歳未満	146例	86例	58.90%	
不明・未記載	4例	2例	50.00%	
合計	302例	182例	60.26%	

Table 1-14 高齢者の有効性（病勢コントロール率）【有効性解析対象症例】

要因	症例数	CR・PR・SD数	病勢コントロール率(%)	検定結果 Fisher
65歳以上	152例	136例	89.47%	p= 0.8541
65歳未満	146例	129例	88.36%	
不明・未記載	4例	3例	75.00%	
合計	302例	268例	88.74%	

1.4.3 妊産婦

妊産婦は報告されていない。

1.4.4 腎機能障害を有する患者

1.4.4.1 腎機能障害を有する患者での安全性

腎機能障害を合併する症例の安全性を [Table 1-15](#) に示す。

腎機能障害を合併する症例は 16 例報告され、すべてが安全性解析対象であった。腎機能障害を合併する症例の副作用発現率は 81.25% (13/16 例) であり、腎機能障害を合併しない症例の副作用発現率 83.26% (363/436 例) と比べ有意差は認められなかった。

腎機能障害を合併する症例では、13 例 59 件の副作用が認められた。主な副作用は、悪心が 6 件、顔面浮腫及び全身性浮腫が各 4 件、食欲減退が 3 件、胸水、浮腫、発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチニン増加が 2 件であった。副作用の転帰については、43 件 (72.88%) で回復又は軽快であった。

腎機能障害を合併する症例に認められた主な副作用は、腎機能障害を合併しない症例で認められた主な副作用と大きな違いはなかった。

また、4例16件の重篤な副作用が認められた。主な重篤な副作用は、全身性浮腫3件であった。重篤な副作用の転帰については、7件（43.75%）で回復又は軽快であった。腎機能障害を合併する症例では、転帰が回復又は軽快となっている重篤な副作用の割合が低かったが、該当する件数が少ないため、適切に評価することは困難であると考えられる。

腎機能障害を合併する症例で認められた主な重篤な副作用は、腎機能障害を合併しない症例で認められた主な重篤な副作用と大きな違いはなかった。本剤は、主に肝臓で代謝され、糞中に排泄される（67%）。一部、尿からも排泄（13%）されるが、腎臓での代謝の寄与が低いものと考えられるため、腎機能障害を合併する症例での副作用発現率への影響は低いものと考えられる。

Table 1-15 腎機能障害を合併する症例の副作用発現状況【安全性解析対象症例】

要因	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
腎機能障害無	436例	363例	1338件	83.26%	P= 0.7396
腎機能障害有	16例	13例	59件	81.25%	
不明・未記載	3例	3例	11件	100.00%	
合計	455例	379例	1408件	83.30%	

1.4.4.2 腎機能障害を有する患者での有効性

腎機能障害を合併する症例での奏効率及び病勢コントロール率を、それぞれ [Table 1-16](#) 及び [Table 1-17](#) に示す。

腎機能障害を合併する症例は16例報告され、そのうち10例が有効性解析対象であった。腎機能障害を合併する症例の奏効率及び病勢コントロール率は、それぞれ60.00%（6/10例）及び90.00%（10/12例）であり、腎機能障害を合併しない症例の奏効率及び病勢コントロール率は、それぞれ60.27%（176/292例）及び88.70%（259/292例）であった。両者の奏効率及び病勢コントロール率に有意差は認められなかった。

Table 1-16 腎機能障害を合併する症例の有効性（奏効率）【有効性解析対象症例】

要因	症例数	CR・PR数	奏効率(%)	検定結果 Fisher
腎機能障害有	10例	6例	60.00%	p= 1.0000
腎機能障害無	292例	176例	60.27%	
不明・未記載	0例	0例	—	
合計	302例	182例	60.26%	

Table 1-17 腎機能障害を合併する症例の有効性（病勢コントロール率）【有効性解析対象症例】

要因	症例数	CR・PR・SD数	病勢コントロール(%)	検定結果 Fisher
腎機能障害有	10例	9例	90.00%	p= 1.0000
腎機能障害無	292例	259例	88.70%	
不明・未記載	0例	0例	—	
合計	302例	268例	88.74%	

1.4.5 肝機能障害を有する患者

1.4.5.1 肝機能障害を有する患者での安全性

肝機能障害を合併する症例の安全性を [Table 1-18](#) に示す。

肝機能障害を合併する症例は 51 例報告され、すべてが安全性解析対象であった。肝機能障害を合併する症例の副作用発現率は 98.04% (50/51 例) と、肝機能障害を合併しない症例の 81.30% (326/401 例) と比べ有意差 (p=0.0011) が認められた。

肝機能障害を合併する症例では、50 例 225 件の副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少が 13 件、浮腫が 12 件、顔面浮腫が 11 件、悪心及び末梢性浮腫が各 10 件であった。副作用の転帰については、172 件 (76.44%) で回復又は軽快であった。

肝機能障害を合併する症例に認められた主な副作用は、肝機能障害を合併しない症例で認められた主な副作用と大きな違いはなかった。

また、18 例 58 件の重篤な副作用が認められた。主な重篤な副作用は、胸水、全身性浮腫及び白血球数減少が各 3 例、イレウス、全身性皮疹、血小板数減少、好中球数減少が各 2 件であった。重篤な副作用の転帰については、40 件 (68.97%) で回復又は軽快であった。

肝機能障害を合併する症例で認められた主な重篤な副作用は、本剤投与で認められた主な重篤な副作用と大きな違いはなく、肝機能障害を合併する症例で特に多く認められたものはなかった。

調査の結果からでは、肝機能障害を合併する症例で特に注意を要する副作用は認められなかったものの、発現頻度が優位に高かったこと、本剤が主に肝臓で代謝される薬剤であることから、肝障害を合併する症例への投与は注意が必要である。なお、添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項や、「使用上の注意」の項に、肝機能障害を合併する患者について以下のとおり記載されており、医師及び医療関係者に注意喚起している。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

(3) 肝機能検査と用量調節

本剤投与中に肝機能検査値（ビリルビン，AST（GOT），ALT（GPT））の上昇が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。

慢性骨髄性白血病（CML），消化管間質腫瘍（GIST），フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL），好酸球増多症候群（HES）又は慢性好酸球性白血病（CEL）	ビリルビン値/AST（GOT），ALT（GPT）値	投与量調節
慢性期 CML，移行期 CML 又は急性期 CML，GIST，Ph+ALL，HES 又は CEL	ビリルビン値＞施設正常値上限の 3 倍 又は AST，ALT 値＞施設正常値上限の 5 倍	①ビリルビン値が 1.5 倍未満に，AST，ALT 値が 2.5 倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 ②本剤を減量して治療を再開する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝障害のある患者〔代謝機能が低下しているため，本剤の体内濃度が上昇する可能性がある。また，肝障害が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

(3) 本剤投与によって，重篤な肝機能障害があらわれることがあるので，投与開始前と投与後は 1 ヶ月毎，あるいは患者の状態に応じて肝機能検査（ビリルビン，AST（GOT），ALT（GPT）及びALP等）を行い，異常が認められた場合には減量又は休薬すること（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項（3）参照）。

Table 1-18 肝機能障害を合併する症例の副作用発現状況【安全性解析対象症例】

要因	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
肝機能障害無	401 例	326 例	1172 件	81.30%	P= 0.0011
肝機能障害有	51 例	50 例	225 件	98.04%	
不明・未記載	3 例	3 例	11 件	100.00%	
合計	455 例	379 例	1408 件	83.30%	

1.4.5.2 肝機能障害を有する患者での有効性

肝機能障害を合併する症例の奏効率及び病勢コントロール率を，それぞれ [Table 1-19](#) 及び [Table 1-20](#) に示す。

肝機能障害を合併する症例は 51 例報告され，そのうち 31 例が有効性解析対象であった。肝機能障害を合併する症例の奏効率及び病勢コントロール率は，それぞれ 61.29%（19/31 例）及び 77.42%（24/31 例）で，肝機能障害を合併しない症例の奏効率及び病勢コントロール率は，それぞれ 60.15%（163/271 例）及び 90.04%（244/271 例）であった。両者の奏効率及び病勢コントロール率に有意差が認められなかった。

Table 1-19 肝機能障害を合併する症例の有効性（奏効率）【有効性解析対象症例】

要因	症例数	CR・PR数	奏効率(%)	検定結果 Fisher
肝機能障害有	31例	19例	61.29%	p= 1.0000
肝機能障害無	271例	163例	60.15%	
不明・未記載	0例	0例	—	
合計	302例	182例	60.26%	

Table 1-20 肝機能障害を合併する症例の有効性（病勢コントロール率）【有効性解析対象症例】

要因	症例数	CR・PR・SD数	病勢コントロール率(%)	検定結果 Fisher
肝機能障害有	31例	24例	77.42%	p= 0.0635
肝機能障害無	271例	244例	90.04%	
不明・未記載	0例	0例	—	
合計	302例	268例	88.74%	

1.5 中止・脱落症例

中止・脱落症例の理由一覧及び中止・脱落理由別の確認時期の集計を、それぞれ [Table 1-21](#) 及び [Table 1-22](#) に示す。

安全性集計対象症例 455 例中、中止・脱落した症例は 80.66% (367/455 例) であった。投与開始 1 年以内で、全中止・脱落症例の 35.69% (131/367 例) が中止・脱落となった。特に、「有害事象の発現」により中止・脱落となった症例のうち、63.75% (51/80 例) で投与開始 1 年以内に中止・脱落が確認された。そのため、投与開始後 1 年以内は、特に投与中止につながるような重度の有害事象の発現に注意して投与を行う必要がある。また、「効果不十分」により中止・脱落となった症例も散見されたが、その脱落時期には一定の傾向は認められなかった。

なお、「その他」の理由により中止・脱落した症例が最も多かったが、その内訳としては、経済的な理由など、患者の都合による投与終了や不来院が多かった。他には、術後補助化学療法として投与を行っていた患者が予定されていた本剤の投与を完遂した症例や、手術を行うために本剤の投与を中止した症例、CR が継続するなど強い効果が認められて投与を終了した症例などであった。

Table 1-21 中止・脱落症例の理由一覧（重複理由あり）【安全性解析対象症例】

中止脱落理由	例数	(%)
転院	43	(11.72)
効果不十分	58	(15.80)
有害事象の発現	80	(21.80)
死亡	57	(15.53)
その他	159	(43.32)
合計	367例	

Table 1-22 中止・脱落理由別の確認時期【安全性解析対象症例】

	1ヵ月		3ヵ月		6ヵ月		1年		1.5年	
	例	(%)	例	(%)	例	(%)	例	(%)	例	(%)
転院	1	(4.17)	0	(0.00)	7	(21.88)	7	(16.67)	1	(2.94)
効果不十分	1	(4.17)	9	(27.27)	3	(9.38)	2	(4.76)	11	(32.35)
有害事象の発現	11	(45.83)	15	(45.45)	11	(34.38)	14	(33.33)	3	(8.82)
死亡	2	(8.33)	2	(6.06)	3	(9.38)	7	(16.67)	9	(26.47)
その他	10	(41.67)	10	(30.30)	8	(25.00)	12	(28.57)	12	(35.29)
合計	24例		33例		32例		42例		34例	

	2年		2.5年		3年		3.5年		4年	
	例	(%)	例	(%)	例	(%)	例	(%)	例	(%)
転院	3	(12.50)	5	(16.67)	7	(28.00)	4	(26.67)	2	(18.18)
効果不十分	5	(20.83)	9	(30.00)	4	(16.00)	2	(13.33)	2	(18.18)
有害事象の発現	4	(16.67)	3	(10.00)	6	(24.00)	1	(6.67)	1	(9.09)
死亡	4	(16.67)	9	(30.00)	7	(28.00)	3	(20.00)	3	(27.27)
その他	9	(37.50)	9	(30.00)	11	(44.00)	6	(40.00)	4	(36.36)
合計	24例		30例		25例		15例		11例	

	4.5年		5年		5年超		算出不能		合計
	例	(%)	例	(%)	例	(%)	例	(%)	
転院	3	(13.64)	1	(8.33)	1	(20.00)	1	(1.72)	43例
効果不十分	4	(18.18)	3	(25.00)	3	(60.00)	0	(0.00)	58例
有害事象の発現	6	(27.27)	3	(25.00)	2	(40.00)	0	(0.00)	80例
死亡	5	(22.73)	2	(16.67)	0	(0.00)	1	(1.72)	57例
その他	8	(36.36)	3	(25.00)	1	(20.00)	56	(96.55)	159例
合計	22例		12例		5例		58例		367例

2 特定使用成績調査に関するまとめ

中央登録方式にて観察期間5年の調査を実施し、480例の症例を登録し、463例の調査票を収集した。そのうち、455例を安全性解析対象とし、302例を有効性解析対象として、集計解析を行った。

2.1 安全性

安全性解析対象症例455例中379例(83.30%)に、1408件の副作用が認められた。承認時までの副作用発現症例率100%(74/74例)と比べ、大きな違いは認められなかった。

報告された副作用の主な器官分類別(MedDRA SOC)は、一般・全身障害および投与部位の状態46.59%(212例)、胃腸障害32.53%(148例)、臨床検査32.31%(147例)、皮膚および皮下組織障害26.37%(120例)、眼障害16.92%(77例)、血液およびリンパ系障害14.29%(65例)、代謝および栄養障害10.99%(50例)などであり、承認時までの状況と比べ、発現率が顕著に高い項目はなかった。

また、当該調査で発現した使用上の注意から予測できない主な副作用は、脳梗塞0.66%(3件)、肺炎、貧血、喘息、間質性肺疾患及び胆管炎が各0.44%(2件)であった。いずれも発現頻度は低く、注目すべき副作用の発現はなかった。

特別な背景を有する患者(高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者)では、発現率が特別に高い副作用は確認されず、特に注目すべき副作用の発現は確認されなかった。

2.2 有効性

奏効率は60.26%(182/302例)であり、半数以上の症例でPR以上の効果が認められた。また、病勢コントロール率は88.74%(268/302例)であった。承認時に実施された国内及び海外臨床試験の奏効率はそれぞれ46.4%及び67.1%、病勢コントロール率はそれぞれ100.0%及び80.8%であり、本調査の結果と大きな差は認められなかった。

2.3 使用上の注意改訂の必要性について

本調査で得られた安全性及び有効性の結果からは、使用上の注意の改訂を必要とする項目は認められなかった。