

**タシグナカプセル特定使用成績調査  
(CAMN107A1401, 慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病) の  
最終集計結果 (再審査結果通知書受領後)**

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、タシグナカプセル特定使用成績調査 (CAMN107A1401, 慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病) の最終集計結果 (再審査結果通知書受領後) 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>

- 2009 年 2 月～2019 年 1 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 2020 年 12 月改訂 (第 2 版) ※ 抜粋

---

【効能又は効果】

慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

【用法及び用量】

通常、成人にはニロチニブとして 1 回 400mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1 回投与量は 300mg とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

---

**※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

## 目次

目次	2
表一覧	3
図一覧	4
1 調査の要約	5
2 略号一覧	8
3 結果	9
3.1 対象患者及び施設数	9
3.2 症例構成	9
3.3 患者背景	12
3.4 本剤の投与状況	15
3.4.1 中止症例	17
3.5 安全性	18
3.5.1 有害事象発現状況	18
3.5.2 重篤な有害事象発現状況	18
3.5.3 副作用発現状況	18
3.5.4 重篤な副作用	19
3.5.5 死亡に至った事象	19
3.5.6 重点調査項目	21
3.5.7 患者要因別安全性解析	46
3.5.8 特別な背景を有する患者	49
3.6 有効性	58
3.6.1 CML-CP の効果	58
3.6.2 CML-AP の効果	60
3.6.3 患者要因別有効性解析	61
3.6.4 特別な背景を有する患者	62
3.7 その他の解析	65
4 考察	65
4.1 調査結果及び結論	65
4.1.1 安全性	66
4.1.2 有効性	66
4.2 調査方法等の限界	67
4.3 結果の解釈	67
4.4 一般化可能性	67
5 結論	67
6 参考文献	67
7 付録	68

**表一覧**

Table 3-1	設立主体別調査医療機関数と症例数（調査票固定症例）	9
Table 3-2	調査票の収集状況（調査票固定症例）	9
Table 3-3	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）	12
Table 3-4	服薬状況（安全性解析対象症例）	16
Table 3-5	総投与量の要約統計量（安全性解析対象症例）	17
Table 3-6	本剤使用理由別投与中止割合（安全性解析対象症例）	18
Table 3-7	死亡に至った事象の発現状況一覧表（因果関係別）（安全性解析対象症例）	20
Table 3-8	重点調査項目の副作用発現状況	21
Table 3-9	心疾患の副作用の初回発現までの期間（安全性解析対象症例）	26
Table 3-10	心疾患の副作用の転帰の回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）	27
Table 3-11	心電図 QT 延長の副作用の初回発現までの期間（安全性解析対象症例）	29
Table 3-12	心電図 QT 延長の副作用の転帰と回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）	30
Table 3-13	合併症心疾患の有無別の QTcF（安全性解析対象症例）	31
Table 3-14	合併症心疾患の有無別の QTcF の変化量（安全性解析対象症例）	31
Table 3-15	体液貯留の副作用の初回発現までの期間（安全性解析対象症例）	32
Table 3-16	体液貯留の副作用の転帰と回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）	33
Table 3-17	間質性肺疾患の副作用の初回発現までの期間（安全性解析対象症例）	35
Table 3-18	間質性肺疾患の副作用の転帰と回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）	36
Table 3-19	発疹の副作用の初回発現までの期間（安全性解析対象症例）	38
Table 3-20	発疹の副作用の転帰と回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）	39
Table 3-21	出血の副作用の初回発現までの期間（安全性解析対象症例）	41
Table 3-22	出血の副作用の転帰と回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）	42
Table 3-23	感染症の副作用の初回発現までの期間（安全性解析対象症例）	43
Table 3-24	感染症の副作用の転帰と回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）	44
Table 3-25	患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	47
Table 3-26	高齢者の副作用発現状況及び重篤度の内訳（安全性解析対象症例）	51
Table 3-27	腎機能障害の合併の有無別副作用症例での重篤度の内訳（安全性解析対象症例）	52

Table 3-28	腎機能障害を合併する患者の腎機能障害の悪化の副作用初回発現までの期間（安全性解析対象症例） .....	53
Table 3-29	腎機能障害を合併する患者の腎機能障害の悪化の副作用の転帰と回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例） .....	54
Table 3-30	肝機能障害の合併の有無別の副作用症例での重篤度の内訳（安全性解析対象症例） .....	55
Table 3-31	肝機能障害を合併する患者の肝機能障害の悪化の副作用初回発現までの期間（安全性解析対象症例） .....	56
Table 3-32	肝機能障害を合併する患者の肝機能障害悪化の副作用の回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例） .....	57
Table 3-33	CML-CP の血液学的効果.....	59
Table 3-34	CML-CP の細胞遺伝学的効果.....	59
Table 3-35	CML-CP の初回奏効期間（日）の要約統計量.....	60
Table 3-36	CML-AP の血液学的効果 .....	60
Table 3-37	CML-AP 患者の細胞遺伝学的効果 .....	60
Table 3-38	CML-AP の初回奏効期間（日）の要約統計量.....	61
Table 7-1	有害事象・副作用の発現状況一覧表（重篤度別）（安全性解析対象症例） .....	68
Table 7-2	間質性肺疾患の副作用発現状況（安全性解析対象症例） .....	88
Table 7-3	出血の副作用一覧（安全性解析対象症例） .....	89
Table 7-4	臨床検査値の推移（総ビリルビン，AST，ALT）（安全性解析対象症例） .....	89
Table 7-5	臨床検査値の推移（血清リパーゼ，血清無機リン，血糖，体重）（安全性解析対象症例） .....	90
Table 7-6	患者背景因子別奏効割合（血液学的効果 CML-CP） .....	91
Table 7-7	患者背景因子別奏効割合（細胞遺伝学的効果 CML-CP） .....	95
Table 7-8	患者背景因子別奏効割合（血液学的効果 CML-AP） .....	99
Table 7-9	患者背景因子別奏効割合（細胞遺伝学的効果 CML-AP） .....	103
Table 7-10	重点調査項目及び定義 .....	106

## 図一覧

Figure 3-1

症例構成 .....	11
------------	----

## 1 調査の要約

調査の標題	タシグナカプセル 特定使用成績調査（慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病, CAMN107A1401）
キーワード	日本, ニロチニブ塩酸塩水和物, 慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病, 観察研究, 製造販売後調査
根拠及び背景	<p>タシグナカプセル（以下、本剤）は開発時臨床試験における国内の症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本剤投与全症例を対象に、承認条件による全例調査を実施した。</p> <p>2009年2月16日から本剤が投与された全症例を対象とした、最長3年間の長期投与に関する特定使用成績調査を実施した。</p> <p>2010年8月24日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に提出した中間報告（2009年12月末までに収集した調査票が対象）の結果に基づき、登録のみへの移行について了解を得たので、調査票記入対象症例を、「2010年3月31日までに本剤の投与を開始した全症例（約700例）」とした。「2010年4月1日以降に本剤の投与を開始した症例」については、承認条件解除の部会での了承までの間、本剤投与全症例の症例登録のみを継続した。ただし、登録のみの症例についても、詳細な情報の収集が必要となった場合には、調査票の記入を依頼し、本調査の集積・解析対象とした。</p> <p>2013年4月30日までに固定したデータを集計し、本調査の安全性及び有効性、並びに製造販売後の安全対策及び本調査の実施状況を中間報告し、同時に承認条件の解除を申請した。その結果、本調査の実施に関する承認条件の取扱いについての事務連絡（2014年2月3日付）を受領した。これをもって、全例調査の承認条件が解除となった。</p>
調査の課題及び目的	慢性期（CP）又は移行期（AP）の慢性骨髄性白血病（CML）患者を対象にタシグナカプセルを使用実態下で長期投与したときの、安全性及び有効性を検討する。
調査デザイン	<p>本調査は、CML-CP又はCML-APを対象に、GPSP省令及び実施計画書に従い使用実態下で実施した、対照群を設定しない多施設共同の観察研究（特定使用成績調査：全例調査）である。</p> <p>本調査の目標登録症例数を700例と設定した（2010年3月31日までに本剤の投与を開始した全症例）。各施設での調査開始は原則として契約締結日以降としたが、契約締結日より前に投与された症例についても登録を必須とし、調査票への記入を依頼した。</p> <p>登録は中央登録方式とし、各症例の観察期間は本剤投与開始後最長3年間とした。</p>
調査の要件	承認条件（全例調査）の遵守と本剤の適正使用の推進を目的として、本剤の使用に際しては、施設要件を満たす旨を「調査協力確認書」により確認した上で、本剤の初回納入を許可する流通管理体制を構築し、実施した。
対象患者	CML-CP又はCML-APの患者

	2009年2月16日から2010年3月31日の期間、CML-CP又はCML-APの効能・効果において本剤を使用した全症例を対象とした。
主な調査項目	患者背景, 投与状況, 安全性, 有効性等
結果	<p>【調査の概要】</p> <p>2009年2月16日より調査を開始し、2010年1月18日（データベースロック日）に調査を終了した。安全性解析対象症例は928例、有効性解析対象症例は728例であった。有効性解析対象症例728例のうち、「CML-CP」が673例及び「CML-AP」が55例であった。CML-CPの血液学的効果解析対象症例及び細胞遺伝学的効果解析対象症例は、672例及び660例とした。CML-APの血液学的効果解析対象症例及び細胞遺伝学的効果解析対象症例は、54例及び51例とした。</p> <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析対象症例928例中、720例に副作用を認め、発現割合は77.59%（720/928例）であり、承認時（1101試験）の副作用発現割合97.06%（33/34例）よりも高い発現割合は認めなかった。</li> <li>主な副作用は、血小板数減少が14.01%（130/928例）、血中ビリルビン増加が12.28%（114/928例）、リパーゼ増加が9.91%（92/928例）、肝機能異常が9.05%（84/928例）、<math>\gamma</math>-グルタミルトランスフェラーゼ増加が8.84%（82/928例）、貧血が8.30%（77/928例）、発疹が7.97%（74/928例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が7.11%（66/928例）、心電図QT延長が6.79%（63/928例）、白血球数減少が6.36%（59/928例）、及び血中ブドウ糖増加が6.14%（57/928例）であった。本調査で認めた主な副作用は、いずれも承認時（1101試験）で既に確認されているため使用実態下でも発現が予測されていた事象であった。</li> <li>本調査の重篤な副作用の発現割合は20.26%（188/928例）であった。主な重篤な副作用は、血小板数減少が5.06%（47/928例）及び白血球数減少が2.16%（20/928例）であった。承認時（1101試験）の重篤な副作用発現割合は35.29%（12/34例）であり、承認時（1101試験）よりも高い発現割合は認めなかった。本調査で認めた主な重篤な副作用は、いずれも承認時（1101試験）で既に確認されているため使用実態下でも発現が予測されていた事象であった。</li> <li>本調査での各重点調査項目の副作用発現割合は心疾患が11.75%（109/928例）、心電図QT延長が6.90%（64/928例）、体液貯留が8.94%（83/928例）、間質性肺疾患が1.29%（12/928例）、発疹が18.21%（169/928例）、出血が0.86%（8/928例）、感染症が3.02%（28/928例）、肝機能障害の悪化が53.85%（35/65例）、及び腎機能障害の悪化が21.74%（25/115例）であった。</li> <li>特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊婦、肝機能障害及び腎機能障害）の副作用発現状況については、特記すべき問題点は認められなかった。</li> </ul>

	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CML-CPの血液学的効果集計対象症例の奏効割合（CHR）は93.01%であった。また、本調査と承認時（1101試験）のデータでは評価指標に若干の違いはあるものの、承認時（CHR：100%）と同様に高い寛解割合が得られた。</li> <li>• CML-CPの細胞遺伝学的効果解析対象症例の奏効割合（Major CyR）は75.45%であった（Complete 66.82%， Partial 8.64%）。選択・除外基準の設定の有無等患者背景集団が異なり、判定不能症例も81例と多い等、一概に比較することはできないが、承認時（1101試験）の奏効割合（Major CyR：93.8%，（Complete 68.8%， Partial 25.0%））と比べてやや低かったが、Completeの割合には大きな違いはなかった。</li> <li>• CML-APの血液学的効果集計対象の奏効割合（CHR， MR/NEL， RTC）は68.52%であった。本調査と承認時の国内臨床試験のデータでは評価指標に若干の違いはあるものの、承認時（1101試験）の奏効割合（CHR：71.4%）と同様の結果が得られた。</li> <li>• CML-APの細胞遺伝学的効果集計対象症例の奏効割合（Major CyR）は、50.98%であった（Complete 39.22%， Partial 11.76%）。また、選択・除外基準の設定の有無等患者背景集団が異なるため一概に比較することはできないが、本調査での奏効割合は、承認時（1101試験）の奏効割合（Major CyR：14.3%）よりも高い値を示した。</li> </ul>
考察	<p>CML-CP又はCML-APに対する当該特定使用成績調査を実施し、安全性及び有効性プロファイルを確認した結果、特に注意が必要と考えられる事象については添付文書等で注意喚起を行っており、新たな対応は不要と考える。今後も本剤の安全対策として、自発報告・文献学会情報等の収集や医師要件及び施設要件を満たす医療機関で用いられるよう、添付文書や適正使用ガイド等の適正使用に係る資材を必要に応じて更新する等、医師及び医療機関に注意喚起していく。</p>
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

**2 略号一覧**

略号	省略していない語 (英)	省略していない語 (日)
AP	accelerated phase	移行期
ALT(GPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST(GOT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
Bcr-Abl	breakpoint cluster region gene-Abelson protooncogene	—
CHR	complete hematologic response	血液学的完全寛解
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CML-AP	chronic myeloid leukemia in accelerated phase	慢性骨髄性白血病-移行期
CML-CP	chronic myeloid leukemia in chronic phase	慢性骨髄性白血病-慢性期
CP	chronic phase	慢性期
CyR	cytogenetic response	—
GPSP	Good Post-marketing Study Practice	医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MR/NEL	marrow response/no evidence of leukemia	白血病の証拠なし
PD	progress of disease	病勢進行
PS	performance status	—
PT	preferred term	基本語
QT	—	QT 間隔
QT <sub>c</sub>	—	補正した QT 間隔
RTC	return to chronic phase	慢性期への回復
SD	stable disease	不変



### 3 結果

調査開始時（2009年2月16日）より調査終了〔データベースロック日（2019年1月18日）〕までに得られたデータに基づき、調査結果を詳述した。

#### 3.1 対象患者及び施設数

本調査で使用した調査票は、以下の分冊から構成されている。

- 分冊1：投与開始～3ヵ月後
- 分冊2：3ヵ月後～6ヵ月後
- 分冊3：6ヵ月後～1年後
- 分冊4：1年後～2年後
- 分冊5：2年後～3年後

設立主体別調査医療機関数と症例数及び調査票の収集状況を Table 3-1、Table 3-2 に示す。

本調査では、418施設から988例の調査票が収集され固定された。

**Table 3-1 設立主体別調査医療機関数と症例数（調査票固定症例）**

設立主体分類	設立主体	医療機関数(%)		症例数(%)	
全体		418		988	
A	国立・府県立・市立・私立大学病院	91	(21.77)	348	(35.22)
B	厚生労働省開設の国立病院	27	(6.46)	80	(8.10)
C	都道府県立・市町村立病院	110	(26.32)	228	(23.08)
D	A～C以外の公的病院	120	(28.71)	220	(22.27)
E	A～D以外の法人・個人等の開設病院	61	(14.59)	111	(11.23)
F	開業医・診療所	9	(2.15)	10	(1.01)

**Table 3-2 調査票の収集状況（調査票固定症例）**

	調査時期[2]				
	分冊1	分冊2	分冊3	分冊4	分冊5
収集症例数[1]	3ヵ月後	6ヵ月後	1年後	2年後	3年後
988例	986冊	697冊	613冊	517冊	404冊
中止症例数	275例	74例	80例	86例	53例

[1]:収集症例数は調査票固定症例より抽出

[2]:転院症例は転院後の分冊を転院前の最終分冊の次分冊以降として集計

分冊数：収集した分冊数

#### 3.2 症例構成

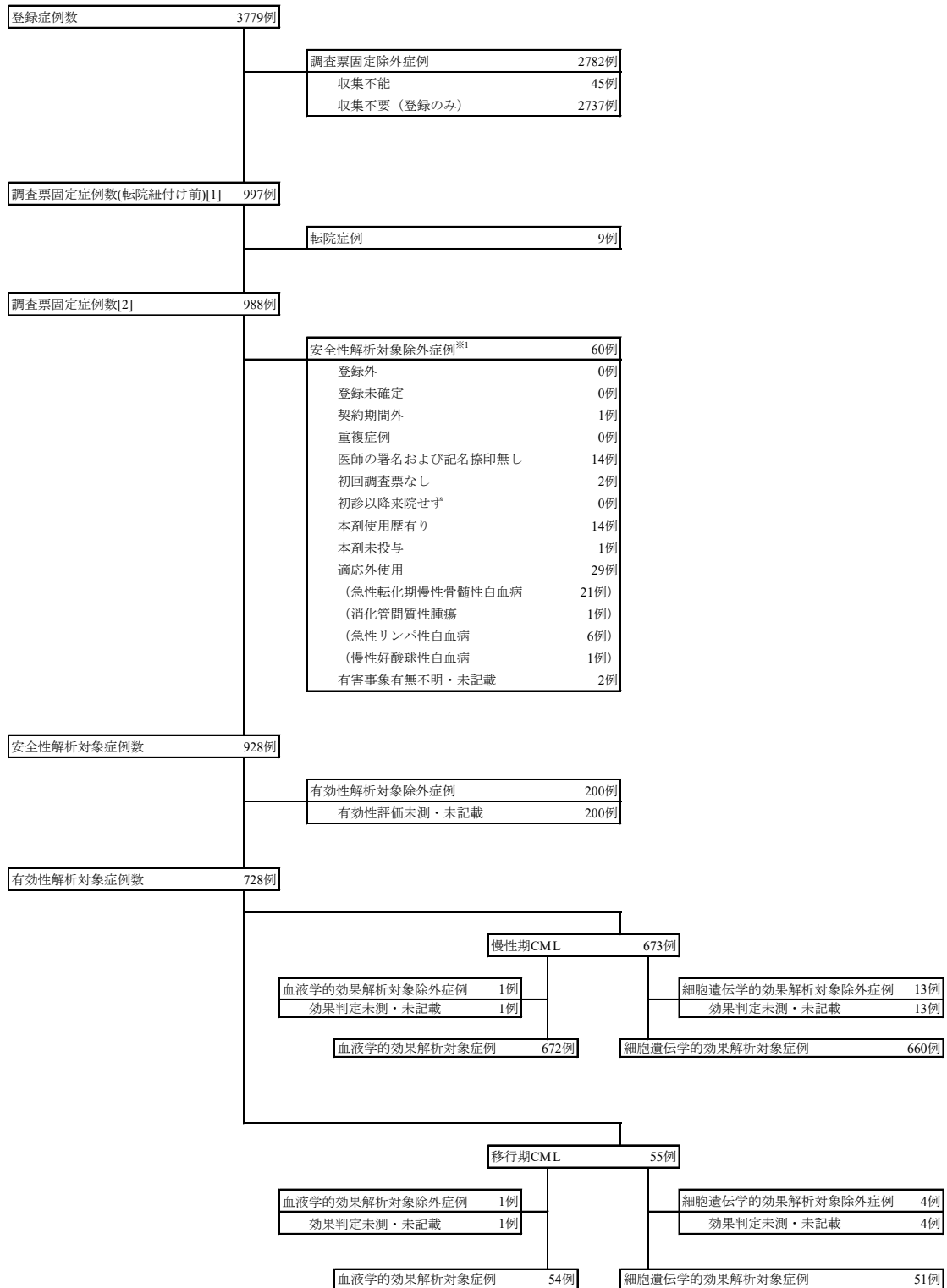
症例構成を Figure 3-1 に示す。

調査票固定症例988例のうち、「適応外使用\*」の29例、「医師の署名及び記名捺印なし」及び「本剤使用歴あり\*」のそれぞれ14例、「初回調査票なし」及び「有害事象有無不明・未記載」

のそれぞれ 2 例, 「契約期間外」及び「本剤未投与」のそれぞれ 1 例の計 60 例を除いた 928 例を, 安全性解析対象症例とした。また, 有効性解析対象症例は, 安全性解析対象症例 928 例から「有効性評価未測・未記載」200 例を除いた 728 例とした。有効性解析対象症例 728 例のうち, 「CML-CP」が 673 例, 「CML-AP」が 55 例であった。CML-CP の血液学的効果解析対象症例及び細胞遺伝学的効果解析対象症例は, 673 例のうち, 「効果判定未測・未記載」それぞれ 1 例及び 13 例を除いた 672 例及び 660 例とした。CML-AP の血液学的効果解析対象症例及び細胞遺伝学的効果解析対象症例は, 55 例のうち, 「効果判定未測・未記載」それぞれ 1 例及び 4 例を除いた 54 例及び 51 例とした。

\* 重複集計あり

Figure 3-1 症例構成



[1]:転院症例は転院元，転院先の両方をカウント

[2]:転院元のみカウント

※1 重複集計あり

### 3.3 患者背景

安全性解析対象症例 928 例の人口統計学的特性及び疾患特性を [Table 3-3](#) に示す。

なお、本剤開始時の病期の表記は以下のとおりである。

- 慢性期（CP）：
  - 1<sup>st</sup> CP（発症後、初回の慢性期）
  - 2<sup>nd</sup> CP（発症後、2 回目の慢性期）
- 移行期（AP）：
  - 1<sup>st</sup> AP（発症後、初回の移行期）
  - 2<sup>nd</sup> AP（発症後、2 回目の移行期）

安全性解析対象症例 928 例のうち、男性は 56.25%（522/928 例）、女性は 43.75%（406/928 例）であった。65 歳以上の高齢者及び 65 歳未満の非高齢者の割合は、それぞれ 53.13%（493/928 例）及び 46.77%（434/928 例）であった。また、0.65%（6/928 例）が 15 歳未満の小児であった。なお、年齢が不明または未記載が 0.11%（1/928 例）であった。

疾患特性は、安全性解析対象症例 928 例のうち、CML-CP が 91.16%（846/928 例）、CML-AP が 8.84%（82/928 例）であった。本剤使用理由は、「イマチニブ抵抗性」が 46.77%（434/928 例）、「イマチニブ不耐容」が 45.58%（423/928 例）、「イマチニブ抵抗性＋イマチニブ不耐容」が 4.42%（41/928 例）、「初発の CML-CP」が 2.91%（27/928 例）、「不明または未記載」が 0.22%（2/928 例）、及び「その他」が 0.11%（1/928 例）であった。

CML-CP でイマチニブ抵抗性と判定した理由は、「イマチニブ治療にて効果が得られない」が 65.22%（270/414 例）、「イマチニブ治療にていったん得られた効果が消失」が 29.23%（121/414 例）、「イマチニブ抵抗性の Bcr-Abl 変異の検出」が 5.56%（23/414 例）であった。

CML-AP でイマチニブ抵抗性と判定した理由は、「イマチニブ治療にて効果不十分」が 96.55%（56/58 例）及び「イマチニブ抵抗性 Bcr-Abl 変異の検出」が 3.45%（2/58 例）であった。また、「不明または未記載」が 0.63%（3/475 例）であった。

本剤投与開始時に、肝機能障害を合併する症例及び腎機能障害を合併する症例は、それぞれ 7.00%（65/928 例）、12.39%（115/928 例）であった。

CML に対する本剤投与開始直前の治療は 97.63%（906/928 例）に行われ、前治療薬の多くはイマチニブで、96.88%（899/928 例）で使用されていた。

**Table 3-3 人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）**

患者背景因子		症例数	症例割合
	全体	928 例	-
性別	男	522 例	56.25%
	女	406 例	43.75%
年齢区分 I	15 歳未満	6 例	0.65%

患者背景因子		症例数	症例割合
	15 歳以上	921 例	99.25%
	不明または未記載	1 例	0.11%
年齢区分 II	18 歳未満	7 例	0.75%
	18 歳以上	920 例	99.14%
	不明または未記載	1 例	0.11%
年齢区分 III	65 歳未満	434 例	46.77%
	65 歳以上	493 例	53.13%
	不明または未記載	1 例	0.11%
年齢区分 IV	75 歳未満	689 例	74.25%
	75 歳以上	238 例	25.65%
	不明または未記載	1 例	0.11%
受診区分	外来	702 例	75.65%
	入院	223 例	24.03%
	不明または未記載	3 例	0.32%
身長	140 cm 未満	13 例	1.40%
	140 cm～150 cm 未満	85 例	9.16%
	150 cm～160 cm 未満	212 例	22.84%
	160 cm～170 cm 未満	223 例	24.03%
	170 cm～180 cm 未満	92 例	9.91%
	180 cm 以上	7 例	0.75%
	未測定 不明または未記載	292 例 4 例	31.47% 0.43%
フィラデルフィア染色体検査又は Bcr-Abl 遺伝子関連検査	陽性	880 例	94.83%
	陰性	46 例	4.96%
	不明または未記載	2 例	0.22%
本剤使用理由	慢性期慢性骨髄性白血病	846 例	91.16%
	移行期慢性骨髄性白血病	82 例	8.84%
本剤使用理由（詳細）	イマチニブ抵抗性	434 例	46.77%
	イマチニブ不耐容	423 例	45.58%
	イマチニブ抵抗性+イマチニブ不耐容	41 例	4.42%
	初発の慢性期 CML	27 例	2.91%
	その他	1 例	0.11%
	不明または未記載	2 例	0.22%
イマチニブ抵抗性：抵抗性と判定 した理由（慢性期）	イマチニブ治療にて効果が得られない	270 例	65.22%
	イマチニブ治療にていったん得られた効果が消失	121 例	29.23%
	イマチニブ抵抗性の Bcr-Abl 変異の検出	23 例	5.56%
イマチニブ抵抗性：抵抗性と判定 した理由（移行期）	イマチニブ治療にて効果不十分	56 例	96.55%
	イマチニブ抵抗性の Bcr-Abl 変異の検出	2 例	3.45%

患者背景因子		症例数	症例割合
イマチニブ抵抗性：抵抗性と判定した理由	不明または未記載	3 例	0.63%
イマチニブ以外の医薬品副作用歴	無	799 例	86.10%
	有	80 例	8.62%
	不明	48 例	5.17%
	未記載	1 例	0.11%
過敏性素因	無	844 例	90.95%
	有	28 例	3.02%
	不明	53 例	5.71%
	未記載	3 例	0.32%
本剤開始前の造血幹細胞移植	無	916 例	98.71%
	有	12 例	1.29%
合併症の有無(本剤投与開始時点で罹患)	無	244 例	26.29%
	有	683 例	73.60%
	不明または未記載	1 例	0.11%
合併症の有無(本剤投与開始時点で罹患)：肝機能障害	無	862 例	92.89%
	有	65 例	7.00%
	不明または未記載	1 例	0.11%
合併症の有無(本剤投与開始時点で罹患)：腎機能障害	無	812 例	87.50%
	有	115 例	12.39%
	不明または未記載	1 例	0.11%
合併症の有無(本剤投与開始時点で罹患)：心疾患	無	814 例	87.72%
	有	113 例	12.18%
	不明または未記載	1 例	0.11%
合併症の有無(本剤投与開始時点で罹患)：その他	無	285 例	30.71%
	有	642 例	69.18%
	不明または未記載	1 例	0.11%
既往歴の有無(本剤投与開始時点で治癒)	無	634 例	68.32%
	有	266 例	28.66%
	不明	21 例	2.26%
	未記載	7 例	0.75%
既往歴の有無(本剤投与開始時点で治癒)：心疾患	無	884 例	95.26%
	有	37 例	3.99%
	未記載	7 例	0.75%
既往歴の有無(本剤投与開始時点で治癒)：その他	無	679 例	73.17%
	有	242 例	26.08%
	未記載	7 例	0.75%
Performance status[1]	0	585 例	63.04%

患者背景因子		症例数	症例割合
	1	257 例	27.69%
	2	51 例	5.50%
	3	30 例	3.23%
	4	4 例	0.43%
	不明または未記載	1 例	0.11%
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容の有無	無	22 例	2.37%
	有	906 例	97.63%
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：グリベックの有無	無	29 例	3.13%
	有	899 例	96.88%
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：原疾患治療薬の有無	無	452 例	48.71%
	有	476 例	51.29%
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：その他の治療の有無	無	922 例	99.35%
	有	6 例	0.65%

[1]:0.全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

- 1.肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。たとえば軽い家事、事務作業
- 2.歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
- 3.限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
- 4.全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

### 3.4 本剤の投与状況

安全性解析対象症例の本剤の投与状況及び総投与量の要約統計量を [Table 3-4](#), [Table 3-5](#) 示す。

総投与期間は「3年（1095日）」が 35.24%（327/928 例）であり、3年の観察期間を満了した患者は 3割を超えていた。安全性解析対象症例 928 例の本剤の開始時 1日投与量は、「800 mg」が 54.42%（505/928 例）、「400 mg 以下」が 40.63%（377/928 例）、「600 mg」が 4.85%（45/928 例）、及び「800 mg 超」が 0.11%（1/928 例）であり、多くの症例で添付文書に規定した用法及び用量の範囲内で使用されていた。1日平均投与量は、「400 mg 以上 800 mg 未満」が 53.99%（501/928 例）、「800 mg 以上 1,200 mg 未満」が 28.13%（261/928 例）、及び「不明または未記載」が 0.11%（1/928 例）であった。総投与量の（平均値 ± 標準偏差）は 324,634.1 ± 304,637.05 mg、中央値（最小値～最大値）は 219,000.0 mg（200～876,000 mg）であった。実投与日数は「3年（1,095日）」が 21.98%（204/928 例）、「3年未満（731～1,094日）」が 21.12%（196/928 例）で 4割の患者は 2年を超えて本剤を継続して使用していた。

【添付文書の用法及び用量】

通常、成人にはニロチニブとして1回400 mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間ごとを目安に経口投与する。ただし、初発のCML-CPには、1回投与量は300 mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして1回約230 mg/m<sup>2</sup>）を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間ごとを目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回投与量
0.32 m <sup>2</sup> 以下	50 mg
0.33~0.54 m <sup>2</sup>	100 mg
0.55~0.76 m <sup>2</sup>	150 mg
0.77~0.97 m <sup>2</sup>	200 mg
0.98~1.19 m <sup>2</sup>	250 mg
1.20~1.41 m <sup>2</sup>	300 mg
1.42~1.63 m <sup>2</sup>	350 mg
1.64 m <sup>2</sup> 以上	400 mg

**Table 3-4 服薬状況（安全性解析対象症例）**

患者背景因子		症例数	症例割合
全体		928例	-
開始時1日投与量	400 mg 以下	377例	40.63%
	600 mg	45例	4.85%
	800 mg	505例	54.42%
	800 mg 超	1例	0.11%
1日平均投与量	400 mg 未満	165例	17.78%
	400 mg 以上 800 mg 未満	501例	53.99%
	800 mg 以上 1200 mg 未満	261例	28.13%
	1200 mg 以上	0例	0.00%
	不明または未記載	1例	0.11%
実投与日数	1週以下(0~7日)	42例	4.53%
	2週以下(8~14日)	36例	3.88%
	3週以下(15~21日)	22例	2.37%
	4週以下(22~28日)	18例	1.94%
	2ヵ月以下(29~60日)	65例	7.00%
	3ヵ月以下(61~90日)	49例	5.28%
	6ヵ月以下(91~180日)	80例	8.62%
	1年以下(181~365日)	111例	11.96%
	2年以下(366~730日)	104例	11.21%
	3年未満(731~1094日)	196例	21.12%
	3年(1095日)	204例	21.98%



患者背景因子		症例数	症例割合
	不明または未記載	1 例	0.11%
総投与期間	1 週以下 (0~7 日)	41 例	4.42%
	2 週以下 (8~14 日)	35 例	3.77%
	3 週以下 (15~21 日)	19 例	2.05%
	4 週以下 (22~28 日)	17 例	1.83%
	2 ヶ月以下 (29~60 日)	61 例	6.57%
	3 ヶ月以下 (61~90 日)	34 例	3.66%
	6 ヶ月以下 (91~180 日)	88 例	9.48%
	1 年以下 (181~365 日)	113 例	12.18%
	2 年以下 (366~730 日)	97 例	10.45%
	3 年未満 (731~1094 日)	96 例	10.34%
	3 年 (1095 日)	327 例	35.24%
総投与量	5.6 g 以下	64 例	6.90%
	5.6 g 超 11.2 g 以下	45 例	4.85%
	11.2 g 超 16.8 g 以下	34 例	3.66%
	16.8 g 超 22.4 g 以下	24 例	2.59%
	22.4 g 超 48 g 以下	74 例	7.97%
	48 g 超 72 g 以下	52 例	5.60%
	72 g 超 144 g 以下	93 例	10.02%
	144 g 超 288 g 以下	128 例	13.79%
	288 g 超 576 g 以下	184 例	19.83%
	576 g 超 864 g 以下	126 例	13.58%
	864 g 超	103 例	11.10%
	不明または未記載	1 例	0.11%

Table 3-5 総投与量の要約統計量（安全性解析対象症例）

項目名	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
総投与量 (mg)	927*	324,634.1	304,637.05	876,000	219,000.0	200

\*総投与量不明の症例が 1 例いるため、安全性解析対象の例数と異なっている。

### 3.4.1 中止症例

安全性解析対象症例の本剤使用理由別投与中止割合を Table 3-6 に示す。

安全性解析対象症例 928 例中、523 例 (56.36%) が投与を中止し、本剤使用理由別でみると、イマチニブ抵抗性の 59.45% (258/434 例)、イマチニブ不耐容の 54.14% (229/423 例)、イマチニブ抵抗性+イマチニブ不耐容の 60.98% (25/41 例)、及び初発の CML-CP の 40.74% (11/27 例) であり、本剤使用理由によらず約半数が中止した。主な中止理由は「有害事象の発現」の 27.69% (257/928 例)、「効果不十分」の 15.73% (146/928 例)、「転院」の 4.42% (41/928 例)、「途

中より来院せず」の 2.05% (19/928 例) , 「その他」の 8.62% (80/928 例) , 及び「不明または未記載」の 0.22% (2/928 例) であり, 有害事象の発現による中止例が最も多かった。

**Table 3-6 本剤使用理由別投与中止割合 (安全性解析対象症例)**

本剤使用理由	症例数	中止症例数		中止理由											
				有害事象の発現		効果不十分		転院		途中より来院せず		その他		不明または未記載	
イマチニブ抵抗性	434 例	258 例	27.80%	95 例	10.24%	110 例	11.85%	20 例	2.16%	9 例	0.97%	35 例	3.77%	1 例	0.11%
イマチニブ不耐容	423 例	229 例	24.68%	145 例	15.63%	27 例	2.91%	17 例	1.83%	8 例	0.86%	40 例	4.31%	1 例	0.11%
イマチニブ抵抗性+イマチニブ不耐容	41 例	25 例	2.69%	10 例	1.08%	7 例	0.75%	4 例	0.43%	1 例	0.11%	4 例	0.43%	0 例	0.00%
初発の慢性期 CML	27 例	11 例	1.19%	7 例	0.75%	2 例	0.22%	0 例	0.00%	1 例	0.11%	1 例	0.11%	0 例	0.00%
その他	1 例	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%
不明または未記載	2 例	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%
合計	928 例	523 例	56.36%	257 例	27.69%	146 例	15.73%	41 例	4.42%	19 例	2.05%	80 例	8.62%	2 例	0.22%

割合の分母：すべて安全性解析対象症例数とする。

## 3.5 安全性

### 3.5.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例の有害事象発現状況を Table 7-1 に示す。

安全性解析対象症例 928 例中, 790 例に有害事象を認め, 発現割合は 85.13% (790/928 例) であった。

主な有害事象は, 血小板数減少が 14.76% (137/928 例) , 血中ビリルビン増加が 13.47% (125/928 例) , 肝機能異常及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 10.78% (100/928 例) , 貧血が 10.34% (96/928 例) , 及びリパーゼ増加が 10.13% (94/928 例) であった。

### 3.5.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例の重篤な有害事象発現状況を Table 7-1 に示す。

安全性解析対象症例 928 例中, 284 例に重篤な有害事象を認め, 発現割合は 30.60% (284/928 例) であった。

主な重篤な有害事象は, 血小板数減少が 5.39% (50/928 例) , 貧血が 2.69% (25/928 例) , 慢性骨髄性白血病急性転化が 2.48% (23/928 例) , 白血球数減少が 2.26% (21/928 例) , 胸水が 2.16% (20/928 例) , 肺炎が 1.83% (17/928 例) , 脳梗塞が 1.62% (15/928 例) , 好中球数減少が 1.51% (14/928 例) , 及び間質性肺疾患が 1.40% (13/928 例) であった。

### 3.5.3 副作用発現状況

安全性解析対象症例の副作用発現状況を Table 7-1 に示す。

安全性解析対象症例 928 例中、720 例に副作用を認め、発現割合は 77.59% (720/928 例) であった。

主な副作用は、血小板数減少が 14.01% (130/928 例)、血中ビリルビン増加が 12.28% (114/928 例)、リパーゼ増加が 9.91% (92/928 例)、肝機能異常が 9.05% (84/928 例)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 8.84% (82/928 例)、貧血が 8.30% (77/928 例)、発疹が 7.97% (74/928 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 7.11% (66/928 例)、心電図 QT 延長が 6.79% (63/928 例)、白血球数減少が 6.36% (59/928 例)、及び血中ブドウ糖増加が 6.14% (57/928 例) であった。

承認時までの臨床試験「イマチニブ抵抗性の CML-CP 又は CML-AP (1101 試験)」及び「初発の CML-CP (2303 試験)」(以下、同順)ではそれぞれ 34 例中 33 例、51 例中 51 例に副作用を認め、本剤を投与したほぼすべての症例で副作用が発現した。主な副作用は、発疹が 50.00% (17/34 例) 及び 49.02% (25/51 例)、血中ビリルビン増加が 26.47% (9/34 例) 及び 27.45% (14/51 例)、白血球減少症が 26.47% (9/34 例) 及び 11.76% (6/51 例)、リパーゼ増加が 23.53% (8/34 例) 及び 5.88% (3/51 例) 等であった。本調査の副作用発現割合は臨床試験の結果より低く、認めた主な副作用は類似していた。

本調査にて発現割合の高かった副作用はすべて添付文書に記載されており、医療関係者に注意喚起している。

### 3.5.4 重篤な副作用

安全性解析対象症例の重篤な副作用発現状況を [Table 7-1](#) に示す。

安全性解析対象症例 928 例中、188 例に重篤な副作用を認め、発現割合は 20.26% (188/928 例) であった。

主な重篤な副作用は、血小板数減少が 5.06% (47/928 例) 及び白血球数減少が 2.16% (20/928 例) であった。血小板数減少の転帰は、回復または軽快が 70.21% (33/47 例)、未回復が 29.79% (14/47 例) であった。白血球数減少の転帰は、回復または軽快が 80.00% (16/20 例)、未回復が 20.00% (4/20 例) であり、多くの副作用で回復または軽快していた。

承認時の臨床試験 (1101 試験) では重篤な副作用の発現割合は 35.29% (12/34 例) であり、本調査では承認時よりも高い発現割合は認められなかった。

### 3.5.5 死亡に至った事象

安全性解析対象症例の死亡に至った事象の発現状況を [Table 3-7](#) に示す。

安全性解析対象症例 928 例中、死亡に至った有害事象が 5.17% (48/928 例) 報告された。報告された有害事象のうち、本剤との因果関係が「関連あり」0.75% (7/928 例) 及び「関連なし」4.53% (42/928 例) であった。本剤と因果関係が「関連あり」とされた事象は、間質性肺疾患が 0.32% (3/928 例)、心嚢液貯留が 0.22% (2/928 例)、敗血症、慢性骨髄性白血病急性転化、汎血

球減少症、心房細動、心タンポナーデ、胸水、腹水、腎機能障害、全身性浮腫が各 0.11% (1/928 例) であった。

**Table 3-7 死亡に至った事象の発現状況一覧表（因果関係別）（安全性解析対象症例）**

調査症例数		928 例		
有害事象等の種類		因果関係		
		関連あり	関連なし	合計
発現症例数		7 (0.75)	42 (4.53)	48 (5.17)
発現件数		14	48	62
感染症および寄生虫症	肺炎	-	4 (0.43)	4 (0.43)
	サイトメガロウイルス性肺炎	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	急性腎盂腎炎	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	敗血症	1 (0.11)	2 (0.22)	3 (0.32)
	敗血症性ショック	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	ブドウ球菌性敗血症	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	真菌性肺炎	-	1 (0.11)	1 (0.11)
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）	慢性骨髄性白血病	-	2 (0.22)	2 (0.22)
	結腸癌	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	悪性胸水	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	第2原発性悪性疾患	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	骨髄性白血病の芽球発症	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	悪性新生物進行	-	2 (0.22)	2 (0.22)
	脳新生物	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	新生物進行	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	甲状腺癌	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	慢性骨髄性白血病急性転化	1 (0.11)	7 (0.75)	8 (0.86)
血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	1 (0.11)	1 (0.11)	2 (0.22)
代謝および栄養障害	マラスムス	-	1 (0.11)	1 (0.11)
神経系障害	脳出血	-	3 (0.32)	3 (0.32)
	脳梗塞	-	2 (0.22)	2 (0.22)
	塞栓性脳卒中	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	くも膜下出血	-	1 (0.11)	1 (0.11)
心臓障害	心房細動	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	心不全	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	うっ血性心不全	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	心タンポナーデ	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	心筋梗塞	-	1 (0.11)	1 (0.11)

調査症例数		928 例		
有害事象等の種類		因果関係		
		関連あり	関連なし	合計
	心嚢液貯留	2 (0.22)	-	2 (0.22)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	急性呼吸不全	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	間質性肺疾患	3 (0.32)	-	3 (0.32)
	胸水	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	誤嚥性肺炎	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	呼吸不全	-	1 (0.11)	1 (0.11)
胃腸障害	腹水	1 (0.11)	-	1 (0.11)
肝胆道系障害	虚血性肝炎	-	1 (0.11)	1 (0.11)
腎および尿路障害	腎動脈狭窄症	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	糖尿病性腎症	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	腎機能障害	1 (0.11)	-	1 (0.11)
一般・全身障害および投与部位の状態	全身性浮腫	1 (0.11)	-	1 (0.11)
傷害, 中毒および処置合併症	損傷	-	1 (0.11)	1 (0.11)

MedDRA/J version21.1

### 3.5.6 重点調査項目

重点調査項目の副作用発現状況を Table 3-8 に示す。

本調査での各重点調査項目の副作用発現割合は心疾患 11.75% (109/928 例), QT 延長 6.90% (64/928 例), 体液貯留 8.94% (83/928 例), 間質性肺疾患 1.29% (12/928 例), 発疹 18.21% (169/928 例), 出血 0.86% (8/928 例), 感染症 3.02% (28/928 例), 肝機能障害の悪化 [1] 53.85% (35/65 例), 及び腎機能障害の悪化 [2] 21.74% (25/115 例) であった。

[1]:合併症の有無(本剤投与開始時点で罹患): 肝機能障害のうち, 副作用で肝機能障害の認められた例数

[2]:合併症の有無(本剤投与開始時点で罹患): 腎機能障害のうち, 副作用で腎機能障害の認められた例数

Table 3-8 重点調査項目の副作用発現状況

事象名	副作用の発現状況				重篤な副作用の発現状況		
	承認時までの状況 (イマチニブ抵抗性)		特定使用成績調査				
	34 例		928 例				
	有	割合	有	割合	有	割合	
心疾患		12 例	35.29%	109 例	11.75%	24 例	2.59%
	急性心筋梗塞	-	-	1 例	0.11%	1 例	0.11%
	狭心症	-	-	2 例	0.22%	2 例	0.22%

事象名		副作用の発現状況				重篤な副作用の発現状況	
		承認時までの状況 (イマチニブ抵抗性)		特定使用成績調査			
		34 例		928 例			
		有	割合	有	割合	有	割合
	不整脈	-	-	1 例	0.11%	-	-
	心房細動	-	-	13 例	1.40%	4 例	0.43%
	第一度房室ブロック	-	-	2 例	0.22%	-	-
	第二度房室ブロック	-	-	1 例	0.11%	-	-
	徐脈	-	-	1 例	0.11%	-	-
	心不全	-	-	2 例	0.22%	2 例	0.22%
	急性心不全	-	-	1 例	0.11%	1 例	0.11%
	うっ血性心不全	-	-	5 例	0.54%	3 例	0.32%
	心タンポナーデ	-	-	1 例	0.11%	1 例	0.11%
	心拡大	-	-	1 例	0.11%	-	-
	心電図異常	-	-	2 例	0.22%	1 例	0.11%
	心電図 QT 延長	-	-	63 例	6.79%	6 例	0.65%
	心電図 ST 部分下降	-	-	1 例	0.11%	-	-
	心筋炎	-	-	1 例	0.11%	1 例	0.11%
	動悸	-	-	7 例	0.75%	1 例	0.11%
	心嚢液貯留	-	-	7 例	0.75%	5 例	0.54%
	洞性不整脈	-	-	1 例	0.11%	-	-
	洞性徐脈	-	-	2 例	0.22%	-	-
	洞性頻脈	-	-	1 例	0.11%	-	-
	上室性期外収縮	-	-	3 例	0.32%	-	-
頻脈	-	-	2 例	0.22%	-	-	
心室性期外収縮	-	-	10 例	1.08%	-	-	
心電図 PR 延長	-	-	1 例	0.11%	-	-	
洞結節機能不全	-	-	2 例	0.22%	1 例	0.11%	
QT 延長		4 例	11.76%	64 例	6.90%	6 例	0.65%
	心電図 QT 延長	-	-	63 例	6.79%	6 例	0.65%
	失神	-	-	1 例	0.11%	-	-
体液貯留		5 例	14.71%	83 例	8.94%	21 例	2.26%
	腹水	-	-	4 例	0.43%	2 例	0.22%
	心タンポナーデ	-	-	1 例	0.11%	1 例	0.11%
	眼瞼浮腫	-	-	5 例	0.54%	-	-
	顔面浮腫	-	-	11 例	1.19%	1 例	0.11%
	体液貯留	-	-	2 例	0.22%	1 例	0.11%

事象名		副作用の発現状況				重篤な副作用の発現状況	
		承認時までの状況 (イマチニブ抵抗性)		特定使用成績調査			
		34 例		928 例			
		有	割合	有	割合	有	割合
	全身性浮腫	-	-	2 例	0.22%	1 例	0.11%
	口唇腫脹	-	-	1 例	0.11%	-	-
	浮腫	-	-	2 例	0.22%	-	-
	末梢性浮腫	-	-	22 例	2.37%	2 例	0.22%
	心嚢液貯留	-	-	7 例	0.75%	5 例	0.54%
	胸水	-	-	43 例	4.63%	18 例	1.94%
	肺水腫	-	-	4 例	0.43%	2 例	0.22%
	体重増加	-	-	8 例	0.86%	1 例	0.11%
	限局性浮腫	-	-	1 例	0.11%	-	-
間質性肺疾患		0 例	0.00%	12 例	1.29%	11 例	1.19%
	間質性肺疾患	-	-	12 例	1.29%	11 例	1.19%
発疹		22 例	64.71%	169 例	18.21%	6 例	0.65%
	薬疹	-	-	5 例	0.54%	-	-
	丘疹	-	-	12 例	1.29%	-	-
	痒疹	-	-	3 例	0.32%	1 例	0.11%
	発疹	-	-	74 例	7.97%	1 例	0.11%
	紅斑性皮疹	-	-	18 例	1.94%	2 例	0.22%
	全身性皮疹	-	-	38 例	4.09%	2 例	0.22%
	斑状丘疹状皮疹	-	-	2 例	0.22%	-	-
	丘疹性皮疹	-	-	25 例	2.69%	-	-
	そう痒性皮疹	-	-	1 例	0.11%	-	-
出血		4 例	11.76%	8 例	0.86%	6 例	0.65%
	胃出血	-	-	1 例	0.11%	1 例	0.11%
	胃腸出血	-	-	5 例	0.54%	4 例	0.43%
	メレナ	-	-	1 例	0.11%	-	-
	小腸出血	-	-	1 例	0.11%	1 例	0.11%
感染症		9 例	26.47%	28 例	3.02%	13 例	1.40%
	膿疱性ざ瘡	-	-	1 例	0.11%	1 例	0.11%
	気管支炎	-	-	1 例	0.11%	-	-
	蜂巣炎	-	-	2 例	0.22%	1 例	0.11%
	結膜炎	-	-	2 例	0.22%	-	-
	毛包炎	-	-	1 例	0.11%	-	-
	皮膚真菌感染	-	-	1 例	0.11%	-	-

事象名		副作用の発現状況				重篤な副作用の発現状況	
		承認時までの状況 (イマチニブ抵抗性)		特定使用成績調査			
		34 例		928 例			
		有	割合	有	割合	有	割合
	歯肉炎	-	-	1 例	0.11%	-	-
	帯状疱疹	-	-	2 例	0.22%	-	-
	感染	-	-	4 例	0.43%	3 例	0.32%
	上咽頭炎	-	-	2 例	0.22%	-	-
	爪真菌症	-	-	1 例	0.11%	-	-
	肺炎	-	-	7 例	0.75%	7 例	0.75%
	インフルエンザ性肺炎	-	-	1 例	0.11%	1 例	0.11%
	敗血症	-	-	2 例	0.22%	1 例	0.11%
	細菌性敗血症	-	-	1 例	0.11%	1 例	0.11%
	細菌感染	-	-	1 例	0.11%	-	-
	感染性脊椎炎	-	-	1 例	0.11%	-	-
	口腔ヘルペス	-	-	2 例	0.22%	-	-
肝機能障害の悪化[1]		-	-	35 例	53.85%	1 例	1.54%
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	7 例	10.77%	-	-
	腹水	-	-	2 例	3.08%	1 例	1.54%
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	5 例	7.69%	-	-
	抱合ビリルビン増加	-	-	4 例	6.15%	-	-
	血中ビリルビン増加	-	-	8 例	12.31%	-	-
	血中非抱合ビリルビン増加	-	-	1 例	1.54%	-	-
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	11 例	16.92%	-	-
	肝機能異常	-	-	7 例	10.77%	-	-
	高ビリルビン血症	-	-	5 例	7.69%	-	-
	黄疸	-	-	2 例	3.08%	-	-
	肝障害	-	-	5 例	7.69%	-	-
	血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	4 例	6.15%	-	-
	肝酵素上昇	-	-	1 例	1.54%	-	-
腎機能障害の悪化[2]		-	-	25 例	21.74%	9 例	7.83%
	血中クレアチニン増加	-	-	6 例	5.22%	-	-
	血中カリウム増加	-	-	3 例	2.61%	-	-



事象名	副作用の発現状況				重篤な副作用の発現状況		
	承認時までの状況 (イマチニブ抵抗性)		特定使用成績調査				
	34 例		928 例				
	有	割合	有	割合	有	割合	
血中尿素増加 高カリウム血症 高リン酸塩血症 血中リン増加 腎機能障害 高クレアチニン血症 慢性腎臓病	血中尿素増加	-	-	6 例	5.22%	-	-
	高カリウム血症	-	-	3 例	2.61%	1 例	0.87%
	高リン酸塩血症	-	-	2 例	1.74%	-	-
	血中リン増加	-	-	1 例	0.87%	-	-
	腎機能障害	-	-	13 例	11.30%	6 例	5.22%
	高クレアチニン血症	-	-	1 例	0.87%	-	-
	慢性腎臓病	-	-	2 例	1.74%	2 例	1.74%

[1]:合併症の有無(本剤投与開始時点で罹患):肝機能障害のうち、副作用で肝機能障害の認められた例数

[2]:合併症の有無(本剤投与開始時点で罹患):腎機能障害のうち、副作用で腎機能障害の認められた例数

### 3.5.6.1 心疾患

心疾患の副作用発現状況を Table 3-8 に、心疾患の副作用初回発現までの期間及び回復または軽快までの期間を、それぞれ Table 3-9, Table 3-10 に示す。

心疾患の副作用発現割合は 11.75% (109/928 例) であった。その主な内訳は、心電図 QT 延長が 6.79% (63/928 例), 心房細動が 1.40% (13/928 例), 心室性期外収縮が 1.08% (10/928 例), 動悸及び心嚢液貯留が各 0.75% (7/928 例), うっ血性心不全が 0.54% (5/928 例), 上室性期外収縮が 0.32% (3/928 例) であった(各症例で重複事象あり)。心疾患の 64.22% が本剤投与後 12 週(約 3 ヶ月)以内に発現した。心疾患の副作用 154 件のうち, 136 件が回復または軽快した。また, その半数以上(84 件)は, 発現後 21 日(3 週間)以内に回復または軽快した。

重篤な心疾患の副作用を 2.59% (24/928 例) に認め, その主な内訳は, 心電図 QT 延長が 0.65% (6/928 例), 心嚢液貯留が 0.54% (5/928 例), 心房細動が 0.43% (4/928 例), 及びうっ血性心不全が 0.32% (3/928 例) であった。重篤な心疾患の副作用 30 件の転帰は, 回復または軽快が 23 件, 死亡が 4 件, 未回復が 2 件, 及び後遺症有が 1 件であり, 多くの事象は回復または軽快し, 副作用発現状況と同様の傾向であった。

承認時の「イマチニブ抵抗性の CML-CP 又は CML-AP (1101 試験)」の心疾患の副作用は 35.29%認められており, 本調査で認められた副作用の発現割合(11.75%)の方が低かった。

心疾患は本剤投与により予測される副作用であるものの死亡例も 4 例報告されており, 投与期間中は, 投与開始後長期間経過した後も散発的に確認されていることから, 本剤投与中は定期的に心電図検査や心エコー検査等を実施し, 注意深く観察する必要がある。なお, 添付文書では, 心疾患の有害事象, 心電図 QT 間隔延長及び心疾患による体液貯留(胸水, 体液貯留)について, 【警告】欄, 【用法及び用量】欄の<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項, 【使用上の注

意】欄の「1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）」の項及び「2.重要な基本的注意」の項で注意喚起をしている。

**Table 3-9 心疾患の副作用の初回発現までの期間（安全性解析対象症例）**

初回発現までの期間	心疾患							
	重篤		非重篤		合計		累計	
1-7日	6例	5.50%	9例	8.26%	15例	13.76%	15例	13.76%
8-14日	6例	5.50%	13例	11.93%	19例	17.43%	34例	31.19%
15-21日	0例	0.00%	13例	11.93%	13例	11.93%	47例	43.12%
22-28日	0例	0.00%	4例	3.67%	4例	3.67%	51例	46.79%
29-56日	1例	0.92%	8例	7.34%	9例	8.26%	60例	55.05%
57-84日	3例	2.75%	7例	6.42%	10例	9.17%	70例	64.22%
85-112日	0例	0.00%	7例	6.42%	7例	6.42%	77例	70.64%
113-140日	0例	0.00%	4例	3.67%	4例	3.67%	81例	74.31%
141-168日	2例	1.83%	2例	1.83%	4例	3.67%	85例	77.98%
169-196日	0例	0.00%	2例	1.83%	2例	1.83%	87例	79.82%
197-224日	1例	0.92%	0例	0.00%	1例	0.92%	88例	80.73%
225-252日	0例	0.00%	1例	0.92%	1例	0.92%	89例	81.65%
253-280日	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	89例	81.65%
281-308日	0例	0.00%	1例	0.92%	1例	0.92%	90例	82.57%
309-336日	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	90例	82.57%
337-364日	1例	0.92%	2例	1.83%	3例	2.75%	93例	85.32%
365-392日	1例	0.92%	2例	1.83%	3例	2.75%	96例	88.07%
393-420日	0例	0.00%	1例	0.92%	1例	0.92%	97例	88.99%
421-448日	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	97例	88.99%
449-476日	0例	0.00%	1例	0.92%	1例	0.92%	98例	89.91%
477-504日	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	98例	89.91%
505-532日	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	98例	89.91%
533-560日	0例	0.00%	2例	1.83%	2例	1.83%	100例	91.74%
561-588日	0例	0.00%	1例	0.92%	1例	0.92%	101例	92.66%
589-616日	0例	0.00%	2例	1.83%	2例	1.83%	103例	94.50%
617-644日	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	103例	94.50%
645-672日	0例	0.00%	1例	0.92%	1例	0.92%	104例	95.41%
673-700日	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	104例	95.41%
701-728日	0例	0.00%	1例	0.92%	1例	0.92%	105例	96.33%
729日-	1例	0.92%	3例	2.75%	4例	3.67%	109例	100.00%
不明または未記載	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	109例	100.00%
合計	22例	20.18%	87例	79.82%	109例	100.00%	-	-

割合の分母は各重点調査項目の副作用ありの症例数

副作用：因果関係が「関連なし」以外と判断された有害事象

同じ副作用が2回以上発現した場合、初回発現の事象を採用

初回発現までの期間（日）=副作用発現日-タシグナ投与開始日+1

**Table 3-10 心疾患の副作用の転帰の回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）**

転帰／回復までの期間		心疾患					
		重篤	非重篤	合計		累計	
回復または軽快	1-7 日	4	17	21	13.64%	21	15.44%
	8-14 日	5	34	39	25.32%	60	44.12%
	15-21 日	7	17	24	15.58%	84	61.76%
	22-28 日	3	4	7	4.55%	91	66.91%
	29-56 日	2	12	14	9.09%	105	77.21%
	57-84 日	1	10	11	7.14%	116	85.29%
	85-112 日	0	5	5	3.25%	121	88.97%
	113-140 日	0	4	4	2.60%	125	91.91%
	141-168 日	1	2	3	1.95%	128	94.12%
	169-196 日	0	0	0	0.00%	128	94.12%
	197-224 日	0	1	1	0.65%	129	94.85%
	225-252 日	0	0	0	0.00%	129	94.85%
	253-280 日	0	1	1	0.65%	130	95.59%
	281-308 日	0	0	0	0.00%	130	95.59%
	309-336 日	0	1	1	0.65%	131	96.32%
	337-364 日	0	0	0	0.00%	131	96.32%
	365-392 日	0	3	3	1.95%	134	98.53%
	393-420 日	0	0	0	0.00%	134	98.53%
	421-448 日	0	0	0	0.00%	134	98.53%
	449-476 日	0	0	0	0.00%	134	98.53%
	477-504 日	0	0	0	0.00%	134	98.53%
	505-532 日	0	0	0	0.00%	134	98.53%
	533-560 日	0	0	0	0.00%	134	98.53%
561-588 日	0	0	0	0.00%	134	98.53%	
589-616 日	0	1	1	0.65%	135	99.26%	
617-644 日	0	0	0	0.00%	135	99.26%	
645-672 日	0	0	0	0.00%	135	99.26%	
673-700 日	0	0	0	0.00%	135	99.26%	
701-728 日	0	0	0	0.00%	135	99.26%	
729 日-	0	0	0	0.00%	135	99.26%	
不明または未記載	0	1	1	0.65%	136	100.00%	
	合計件数	23	113	136	88.31%	-	-
未回復	合計件数	2	7	9	5.84%	-	-
後遺症有	合計件数	1	0	1	0.65%	-	-
死亡	合計件数	4	0	4	2.60%	-	-
不明または未記載	合計件数	0	4	4	2.60%	-	-
合計	合計件数	30	124	154	100.00%	-	-

各重点調査項目の副作用の事象ごとに全件数出力（合計件数についても同様）

副作用：因果関係が「関連なし」以外と判断された有害事象

### 3.5.6.2 心電図 QT 延長

心電図 QT 延長の副作用発現状況を Table 3-8 に、心電図 QT 延長の副作用の初回発現までの期間及び回復または軽快までの期間を、それぞれ Table 3-11 及び Table 3-12 に示す。また、合併症心疾患の有無別の QT 間隔補正值（QTcF）及び合併症心疾患の有無別の QTcF の変化量を、それぞれ Table 3-13, Table 3-14 に示す。

心電図 QT 延長の副作用発現割合は 6.90%（64/928 例）であった。その内訳は、心電図 QT 延長が 6.79%（63/928 例）及び失神が 0.11%（1/928 例）であった。心電図 QT 延長の 53.13%が本剤投与開始後 12 週（約 3 ヶ月）以内に発現した。報告された心電図 QT 延長の多く（73 件）は非重篤であり、心電図 QT 延長 80 件のうち 77 件（96.25%）が回復または軽快した。その半数以上（48 件）は、発現後 21 日（3 週間）以内に回復または軽快した。なお、後遺症有及び死亡症例はなかった。

重篤な心電図 QT 延長の副作用は、心電図 QT 延長が 0.65%（6/928 例）であった。重篤な心電図 QT 延長の 6 例中 5 例は 84 日（12 週間）以内の投与初期に発現していた。また、重篤な心電図 QT 延長の副作用 7 件の転帰は、すべて回復または軽快であった。

心疾患の合併症の有無にかかわらず、本剤投与前の QTcF が 450 msec 以下の症例で、QTcF が 500 msec を超える症例が認められ、心疾患の合併症の影響は認められなかった（QTcF は本剤投与後の最長値で集計した）。また、本剤投与後に 60 msec 超の延長を示す患者についても、心疾患の合併症の影響は認められなかった。

承認時の「イマチニブ抵抗性の CML-CP 又は CML-AP（1101 試験）」の心電図 QT 延長は 11.76%であり、本調査で認められた副作用の発現割合（6.90%）の方が低かった。

心電図 QT 延長の副作用については、本剤投与により心電図 QT 延長を惹き起こす可能性があるため、今後も引き続き注意する必要がある。心疾患の有害事象、心電図 QT 間隔延長及び心疾患による体液貯留（胸水、体液貯留）については、添付文書の【警告】欄、【用法及び用量】欄の<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項、【使用上の注意】欄の「1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）」の項及び「2.重要な基本的注意」の項にて医療関係者に注意喚起している。また、本剤の適正使用ガイドでも、異常が認められた場合の処置等を記載している。今後も心電図検査を適宜行う等、患者の状態を十分に観察し、これらの有害事象が発現した場合は必要に応じて本剤の投与を休薬、減量又は中止する等、適切な処置を講ずるよう、添付文書及び適正使用ガイド等で引き続き医療関係者に注意喚起を継続していく。

Table 3-11 心電図 QT 延長の副作用の初回発現までの期間（安全性解析対象症例）

初回発現までの期間	心電図検査 QT 間隔補正值異常							
	重篤		非重篤		合計		累計	
1-7 日	2 例	3.13%	5 例	7.81%	7 例	10.94%	7 例	10.94%
8-14 日	1 例	1.56%	9 例	14.06%	10 例	15.63%	17 例	26.56%
15-21 日	0 例	0.00%	5 例	7.81%	5 例	7.81%	22 例	34.38%
22-28 日	0 例	0.00%	3 例	4.69%	3 例	4.69%	25 例	39.06%
29-56 日	1 例	1.56%	4 例	6.25%	5 例	7.81%	30 例	46.88%
57-84 日	1 例	1.56%	3 例	4.69%	4 例	6.25%	34 例	53.13%
85-112 日	0 例	0.00%	7 例	10.94%	7 例	10.94%	41 例	64.06%
113-140 日	0 例	0.00%	2 例	3.13%	2 例	3.13%	43 例	67.19%
141-168 日	0 例	0.00%	3 例	4.69%	3 例	4.69%	46 例	71.88%
169-196 日	0 例	0.00%	2 例	3.13%	2 例	3.13%	48 例	75.00%
197-224 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	48 例	75.00%
225-252 日	0 例	0.00%	1 例	1.56%	1 例	1.56%	49 例	76.56%
253-280 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	49 例	76.56%
281-308 日	0 例	0.00%	1 例	1.56%	1 例	1.56%	50 例	78.13%
309-336 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	50 例	78.13%
337-364 日	0 例	0.00%	2 例	3.13%	2 例	3.13%	52 例	81.25%
365-392 日	1 例	1.56%	2 例	3.13%	3 例	4.69%	55 例	85.94%
393-420 日	0 例	0.00%	1 例	1.56%	1 例	1.56%	56 例	87.50%
421-448 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	56 例	87.50%
449-476 日	0 例	0.00%	1 例	1.56%	1 例	1.56%	57 例	89.06%
477-504 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	57 例	89.06%
505-532 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	57 例	89.06%
533-560 日	0 例	0.00%	1 例	1.56%	1 例	1.56%	58 例	90.63%
561-588 日	0 例	0.00%	1 例	1.56%	1 例	1.56%	59 例	92.19%
589-616 日	0 例	0.00%	2 例	3.13%	2 例	3.13%	61 例	95.31%
617-644 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	61 例	95.31%
645-672 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	61 例	95.31%
673-700 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	61 例	95.31%
701-728 日	0 例	0.00%	1 例	1.56%	1 例	1.56%	62 例	96.88%
729 日 -	0 例	0.00%	2 例	3.13%	2 例	3.13%	64 例	100.00%
不明または未記載	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	64 例	100.00%
合計	6 例	9.38%	58 例	90.63%	64 例	100.00%	-	-

同じ副作用が 2 回以上発現した場合、初回発現の事象を採用

初回発現までの期間（日）=副作用発現日-タシグナ投与開始日+1

**Table 3-12 心電図 QT 延長の副作用の転帰と回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）**

転帰／回復までの期間		心電図検査 QT 間隔補正值異常					
		重篤	非重篤	合計		累計	
回復または軽快	1-7 日	1	9	10	12.50%	10	12.99%
	8-14 日	2	22	24	30.00%	34	44.16%
	15-21 日	2	12	14	17.50%	48	62.34%
	22-28 日	1	1	2	2.50%	50	64.94%
	29-56 日	0	10	10	12.50%	60	77.92%
	57-84 日	0	6	6	7.50%	66	85.71%
	85-112 日	0	3	3	3.75%	69	89.61%
	113-140 日	0	2	2	2.50%	71	92.21%
	141-168 日	1	2	3	3.75%	74	96.10%
	169-196 日	0	0	0	0.00%	74	96.10%
	197-224 日	0	0	0	0.00%	74	96.10%
	225-252 日	0	0	0	0.00%	74	96.10%
	253-280 日	0	0	0	0.00%	74	96.10%
	281-308 日	0	0	0	0.00%	74	96.10%
	309-336 日	0	1	1	1.25%	75	97.40%
	337-364 日	0	0	0	0.00%	75	97.40%
	365-392 日	0	2	2	2.50%	77	100.00%
	393-420 日	0	0	0	0.00%	77	100.00%
	421-448 日	0	0	0	0.00%	77	100.00%
	449-476 日	0	0	0	0.00%	77	100.00%
	477-504 日	0	0	0	0.00%	77	100.00%
	505-532 日	0	0	0	0.00%	77	100.00%
	533-560 日	0	0	0	0.00%	77	100.00%
	561-588 日	0	0	0	0.00%	77	100.00%
	589-616 日	0	0	0	0.00%	77	100.00%
	617-644 日	0	0	0	0.00%	77	100.00%
645-672 日	0	0	0	0.00%	77	100.00%	
673-700 日	0	0	0	0.00%	77	100.00%	
701-728 日	0	0	0	0.00%	77	100.00%	
729 日-	0	0	0	0.00%	77	100.00%	
不明または未記載	0	0	0	0.00%	77	100.00%	
	合計件数	7	70	77	96.25%	-	-
未回復	合計件数	0	2	2	2.50%	-	-
後遺症有	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
死亡	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
不明または未記載	合計件数	0	1	1	1.25%	-	-

転帰／回復までの期間		心電図検査 QT 間隔補正值異常							
		重篤		非重篤		合計		累計	
合計	合計件数	7	73	80	100.00%	-	-		

各重点調査項目の副作用の事象ごとに全件数出力（合計件数についても同様）

副作用：因果関係が「関連なし」以外と判断された有害事象

**Table 3-13 合併症心疾患の有無別の QTcF（安全性解析対象症例）**

QTcF 値		男性				女性				合計			
投与開始前	投与後最高値	心疾患無		心疾患有		心疾患無		心疾患有		心疾患無		心疾患有	
未測定	未測定	53 例	27.18%	6 例	3.08%	38 例	19.49%	4 例	2.05%	91 例	46.67%	10 例	5.13%
	450 msec 以下	32 例	16.41%	4 例	2.05%	32 例	16.41%	2 例	1.03%	64 例	32.82%	6 例	3.08%
	450 msec 超 480 msec 以下	9 例	4.62%	1 例	0.51%	9 例	4.62%	1 例	0.51%	18 例	9.23%	2 例	1.03%
	480 msec 超 500 msec 以下	3 例	1.54%	0 例	0.00%	1 例	0.51%	0 例	0.00%	4 例	2.05%	0 例	0.00%
	500 msec 超	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%
450 msec 以下	未測定	25 例	3.73%	2 例	0.30%	26 例	3.88%	2 例	0.30%	51 例	7.61%	4 例	0.60%
	450 msec 以下	245 例	36.57%	30 例	4.48%	179 例	26.72%	21 例	3.13%	424 例	63.28%	51 例	7.61%
	450 msec 超 480 msec 以下	50 例	7.46%	10 例	1.49%	44 例	6.57%	3 例	0.45%	94 例	14.03%	13 例	1.94%
	480 msec 超 500 msec 以下	6 例	0.90%	2 例	0.30%	3 例	0.45%	1 例	0.15%	9 例	1.34%	3 例	0.45%
	500 msec 超	10 例	1.49%	3 例	0.45%	5 例	0.75%	2 例	0.30%	15 例	2.24%	5 例	0.75%
450 msec 超	未測定	1 例	1.59%	0 例	0.00%	1 例	1.59%	0 例	0.00%	2 例	3.17%	0 例	0.00%
	450 msec 以下	4 例	6.35%	3 例	4.76%	7 例	11.11%	0 例	0.00%	11 例	17.46%	3 例	4.76%
	450 msec 超 480 msec 以下	5 例	7.94%	3 例	4.76%	16 例	25.40%	3 例	4.76%	21 例	33.33%	6 例	9.52%
	480 msec 超 500 msec 以下	3 例	4.76%	3 例	4.76%	2 例	3.17%	1 例	1.59%	5 例	7.94%	4 例	6.35%
	500 msec 超	3 例	4.76%	5 例	7.94%	2 例	3.17%	1 例	1.59%	5 例	7.94%	6 例	9.52%

心疾患の有無：合併症（本剤投与開始時点で罹患）の心疾患

集計（%）の分母：投与開始前のカテゴリ

**Table 3-14 合併症心疾患の有無別の QTcF の変化量（安全性解析対象症例）**

QTcF 値		男性				女性				合計			
投与開始前	投与後最高値	心疾患無		心疾患有		心疾患無		心疾患有		心疾患無		心疾患有	
450 msec 以下	未測定	25 例	3.73%	2 例	0.30%	26 例	3.88%	2 例	0.30%	51 例	7.61%	4 例	0.60%
	30 msec 以下	231 例	34.48%	26 例	3.88%	171 例	25.52%	14 例	2.09%	402 例	60.00%	40 例	5.97%
	30 msec 超 60 msec 以下	59 例	8.81%	13 例	1.94%	46 例	6.87%	8 例	1.19%	105 例	15.67%	21 例	3.13%
	60 msec 超	21 例	3.13%	6 例	0.90%	14 例	2.09%	5 例	0.75%	35 例	5.22%	11 例	1.64%
450 msec 超	未測定	1 例	1.59%	0 例	0.00%	1 例	1.59%	0 例	0.00%	2 例	3.17%	0 例	0.00%
	30 msec 以下	13 例	20.63%	11 例	17.46%	26 例	41.27%	3 例	4.76%	39 例	61.90%	14 例	22.22%
	30 msec 超 60 msec 以下	1 例	1.59%	3 例	4.76%	0 例	0.00%	2 例	3.17%	1 例	1.59%	5 例	7.94%
	60 msec 超	1 例	1.59%	0 例	0.00%	1 例	1.59%	0 例	0.00%	2 例	3.17%	0 例	0.00%

心疾患の有無：合併症（本剤投与開始時点で罹患）の心疾患

集計（%）の分母：投与開始前のカテゴリ

### 3.5.6.3 体液貯留

体液貯留の副作用発現状況を Table 3-8 に、体液貯留の副作用の初回発現までの期間及び回復または軽快までの期間を、それぞれ Table 3-15, Table 3-16 に示す。

体液貯留の副作用発現割合は 8.94% (83/928 例) であった。その主な内訳は、胸水が 4.63% (43/928 例), 末梢性浮腫が 2.37% (22/928 例), 及び顔面浮腫が 1.19% (11/928 例) であった (各症例で重複事象あり)。体液貯留の 77.11% が本剤投与開始後 12 週 (約 3 ヶ月) 以内に発現した。体液貯留の副作用 121 件のうち 88 件は回復または軽快し、その半数以上 (51 件) は、発現後 4 週間以内に回復または軽快した。その他、未回復 26 件, 死亡 6 件, 不明または未記載 1 件であった。

重篤な体液貯留の副作用は 2.26% (21/928 例) に認め、その主な内訳は、胸水が 1.94% (18/928 例) であった。重篤な体液貯留の副作用 34 件の転帰は、回復または軽快 16 件, 未回復 12 件, 死亡 6 件であった。

承認時の「イマチニブ抵抗性の CML-CP 又は CML-AP (1101 試験)」の体液貯留は 14.71% 認められており、本調査で認められた副作用の発現割合 (8.94%) の方が低かった。

イマチニブ同様に、本剤投与による細胞増殖阻害作用により、体液貯留が惹起される恐れがある。今後も患者の状態を十分に観察する等し、異常が認められた場合は必要に応じて本剤を中止する等適切な処置を行うよう、添付文書や適正使用ガイド等で引き続き医療関係者に注意喚起を継続していく。

なお、添付文書では、【使用上の注意】欄の「4.副作用 (1) 重大な副作用」の項で注意喚起をしている。

**Table 3-15 体液貯留の副作用の初回発現までの期間 (安全性解析対象症例)**

	体液貯留							
	重篤		非重篤		合計		累計	
1-7 日	4 例	4.82%	18 例	21.69%	22 例	26.51%	22 例	26.51%
8-14 日	5 例	6.02%	13 例	15.66%	18 例	21.69%	40 例	48.19%
15-21 日	1 例	1.20%	9 例	10.84%	10 例	12.05%	50 例	60.24%
22-28 日	0 例	0.00%	2 例	2.41%	2 例	2.41%	52 例	62.65%
29-56 日	1 例	1.20%	6 例	7.23%	7 例	8.43%	59 例	71.08%
57-84 日	1 例	1.20%	4 例	4.82%	5 例	6.02%	64 例	77.11%
85-112 日	0 例	0.00%	1 例	1.20%	1 例	1.20%	65 例	78.31%
113-140 日	2 例	2.41%	0 例	0.00%	2 例	2.41%	67 例	80.72%
141-168 日	1 例	1.20%	1 例	1.20%	2 例	2.41%	69 例	83.13%
169-196 日	1 例	1.20%	1 例	1.20%	2 例	2.41%	71 例	85.54%
197-224 日	1 例	1.20%	0 例	0.00%	1 例	1.20%	72 例	86.75%
225-252 日	0 例	0.00%	1 例	1.20%	1 例	1.20%	73 例	87.95%
253-280 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	73 例	87.95%
281-308 日	0 例	0.00%	4 例	4.82%	4 例	4.82%	77 例	92.77%



	体液貯留							
	重篤		非重篤		合計		累計	
309-336 日	0 例	0.00%	1 例	1.20%	1 例	1.20%	78 例	93.98%
337-364 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	78 例	93.98%
365-392 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	78 例	93.98%
393-420 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	78 例	93.98%
421-448 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	78 例	93.98%
449-476 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	78 例	93.98%
477-504 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	78 例	93.98%
505-532 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	78 例	93.98%
533-560 日	0 例	0.00%	1 例	1.20%	1 例	1.20%	79 例	95.18%
561-588 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	79 例	95.18%
589-616 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	79 例	95.18%
617-644 日	0 例	0.00%	2 例	2.41%	2 例	2.41%	81 例	97.59%
645-672 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	81 例	97.59%
673-700 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	81 例	97.59%
701-728 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	81 例	97.59%
729 日-	1 例	1.20%	1 例	1.20%	2 例	2.41%	83 例	100.00%
不明または未記載	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	83 例	100.00%
合計	18 例	21.69%	65 例	78.31%	83 例	100.00%	-	-

同じ副作用が 2 回以上発現した場合、初回発現の事象を採用

初回発現までの期間（日）=副作用発現日-タシグナ投与開始日+1

**Table 3-16 体液貯留の副作用の転帰と回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）**

転帰／回復までの期間		体液貯留						
		重篤		非重篤		合計		累計
回復または軽快	1-7 日	4		9	13	10.74%	13	14.77%
	8-14 日	1		10	11	9.09%	24	27.27%
	15-21 日	5		12	17	14.05%	41	46.59%
	22-28 日	3		7	10	8.26%	51	57.95%
	29-56 日	3		15	18	14.88%	69	78.41%
	57-84 日	0		6	6	4.96%	75	85.23%
	85-112 日	0		4	4	3.31%	79	89.77%
	113-140 日	0		2	2	1.65%	81	92.05%
	141-168 日	0		0	0	0.00%	81	92.05%
	169-196 日	0		1	1	0.83%	82	93.18%
	197-224 日	0		2	2	1.65%	84	95.45%
	225-252 日	0		0	0	0.00%	84	95.45%
253-280 日	0		0	0	0.00%	84	95.45%	

転帰/回復までの期間		体液貯留					
		重篤	非重篤	合計	累計		
	281-308 日	0	1	1	0.83%	85	96.59%
	309-336 日	0	1	1	0.83%	86	97.73%
	337-364 日	0	0	0	0.00%	86	97.73%
	365-392 日	0	1	1	0.83%	87	98.86%
	393-420 日	0	0	0	0.00%	87	98.86%
	421-448 日	0	0	0	0.00%	87	98.86%
	449-476 日	0	0	0	0.00%	87	98.86%
	477-504 日	0	0	0	0.00%	87	98.86%
	505-532 日	0	0	0	0.00%	87	98.86%
	533-560 日	0	0	0	0.00%	87	98.86%
	561-588 日	0	0	0	0.00%	87	98.86%
	589-616 日	0	0	0	0.00%	87	98.86%
	617-644 日	0	0	0	0.00%	87	98.86%
	645-672 日	0	0	0	0.00%	87	98.86%
	673-700 日	0	0	0	0.00%	87	98.86%
	701-728 日	0	0	0	0.00%	87	98.86%
	729 日-	0	0	0	0.00%	87	98.86%
	不明または未記載	0	1	1	0.83%	88	100.00%
	合計件数	16	72	88	72.73%	-	-
未回復	合計件数	12	14	26	21.49%	-	-
後遺症有	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
死亡	合計件数	6	0	6	4.96%	-	-
不明または未記載	合計件数	0	1	1	0.83%	-	-
合計	合計件数	34	87	121	100.00%	-	-

各重点調査項目の副作用の事象ごとに全件数出力（合計件数についても同様）

副作用：因果関係が「関連なし」以外と判断された有害事象

#### 3.5.6.4 間質性肺疾患

間質性肺疾患の副作用発現状況を Table 3-8, Table 7-2 に、間質性肺疾患の副作用初回発現までの期間及び回復または軽快までの期間をそれぞれ Table 3-17, Table 3-18 に示す。

間質性肺疾患の副作用発現割合は 1.29%（12/928 例）であり、本事象は主に高齢者（65 歳以上）で発現し、男性で多くみられた（男性 9 例、女性 1 例）。間質性肺疾患の副作用発現は、本剤投与開始後 7 日以内が 3 例、8～14 日が 5 例、57～84 日が 3 例、729 日以降が 1 例であり、本剤投与後 14 日以内に発現している症例が多かった。間質性肺疾患の副作用 12 件のうち、9 件は回復または軽快し、3 件は死亡で報告された。回復または軽快した 9 件は、いずれも発現から 84 日（約 3 ヶ月）以内に回復または軽快に至った。

重篤な間質性肺疾患の副作用は 1.19% (11/928 例) に認められた。重篤な間質性肺疾患 11 件の転帰は、8 件は回復または軽快し、3 件は死亡であった。回復または軽快した 8 件は、いずれも発現から 84 日 (約 3 ヶ月) 以内に回復または軽快に至った。

間質性肺疾患は、承認時までの国内の臨床試験 [イマチニブ抵抗性の CML-CP 又は CML-AP (1101 試験, 34 例)] では認めなかったが、海外臨床試験 [イマチニブ抵抗性の CML-CP 又は CML-AP (2101 試験) では 0.4% (2/458 例), 日本人を含む初発の CML-CP (2303 試験) では 0.2% (1/556 例)] で認められた。なお、2303 試験で認められた 1 例は日本人症例であり、本剤の承認用量である 1 回 400 mg を 1 日 2 回投与した日本人症例 22 例中の 1 例であった。臨床試験で間質性肺疾患の発現が少なかったのは、主に以下の理由によるものと考えられた。

- 除外基準 (重症又は治療管理されていない病態で、許容できない安全性のリスクを引き起こす可能性や治験実施計画書の遵守が不可能になると考えられるもの) により、スクリーニングを厳格に行っていること
- 臨床試験開始前に胸部 X 線を撮影し、患者の状態を事前に把握していること

本剤服用により間質性肺疾患を惹き起こす可能性があることから、本剤の投与中は観察を十分に行い、発熱や呼吸困難、咳嗽等の症状に注意し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止する等、適切な処置を講ずるよう、添付文書及び適正使用ガイド等で引き続き医療関係者に注意喚起を継続していく。調査において死亡例も認められていることから、重篤化した場合には特に注意が必要である。

なお、間質性肺疾患については、添付文書の【使用上の注意】欄の「4.副作用 (1) 重大な副作用」の項で注意喚起をしている。

**Table 3-17 間質性肺疾患の副作用の初回発現までの期間 (安全性解析対象症例)**

	間質性肺疾患							
	重篤		非重篤		合計		累計	
1-7 日	2 例	16.67%	1 例	8.33%	3 例	25.00%	3 例	25.00%
8-14 日	5 例	41.67%	0 例	0.00%	5 例	41.67%	8 例	66.67%
15-21 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	8 例	66.67%
22-28 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	8 例	66.67%
29-56 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	8 例	66.67%
57-84 日	3 例	25.00%	0 例	0.00%	3 例	25.00%	11 例	91.67%
85-112 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
113-140 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
141-168 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
169-196 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
197-224 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
225-252 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
253-280 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
281-308 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%

	間質性肺疾患							
	重篤		非重篤		合計		累計	
309-336 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
337-364 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
365-392 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
393-420 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
421-448 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
449-476 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
477-504 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
505-532 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
533-560 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
561-588 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
589-616 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
617-644 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
645-672 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
673-700 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
701-728 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	11 例	91.67%
729 日-	1 例	8.33%	0 例	0.00%	1 例	8.33%	12 例	100.00%
不明または未記載	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	12 例	100.00%
合計	11 例	91.67%	1 例	8.33%	12 例	100.00%	-	-

同じ副作用が 2 回以上発現した場合、初回発現の事象を採用

初回発現までの期間（日）=副作用発現日-タシグナ投与開始日+1

**Table 3-18 間質性肺疾患の副作用の転帰と回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）**

転帰／回復までの期間	間質性肺疾患						
	重篤	非重篤	合計		累計		
回復または軽快	1-7 日	3	0	3	25.00%	3	33.33%
	8-14 日	1	0	1	8.33%	4	44.44%
	15-21 日	0	1	1	8.33%	5	55.56%
	22-28 日	1	0	1	8.33%	6	66.67%
	29-56 日	2	0	2	16.67%	8	88.89%
	57-84 日	1	0	1	8.33%	9	100.00%
	85-112 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	113-140 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	141-168 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	169-196 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	197-224 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	225-252 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	253-280 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	281-308 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%

転帰/回復までの期間		間質性肺疾患					
		重篤	非重篤	合計		累計	
	309-336 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	337-364 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	365-392 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	393-420 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	421-448 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	449-476 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	477-504 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	505-532 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	533-560 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	561-588 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	589-616 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	617-644 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	645-672 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	673-700 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	701-728 日	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	729 日-	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	不明または未記載	0	0	0	0.00%	9	100.00%
	合計件数	8	1	9	75.00%	-	-
未回復	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
後遺症有	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
死亡	合計件数	3	0	3	25.00%	-	-
不明または未記載	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
合計	合計件数	11	1	12	100.00%	-	-

各重点調査項目の副作用の事象ごとに全件数出力（合計件数についても同様）

副作用：因果関係が「関連なし」以外と判断された有害事象

### 3.5.6.5 発疹

発疹の副作用発現状況を [Table 3-8](#) に、発疹の副作用初回発現までの期間及び回復または軽快までの期間をそれぞれ [Table 3-19](#), [Table 3-20](#) に示す。

発疹の副作用発現割合は 18.21% (169/928 例) であった。また、発疹の 82.25% が本剤投与開始後 12 週（約 3 ヶ月）以内に発現した。発疹 205 件のうち、184 件が回復または軽快、20 件が未回復、1 件が後遺症有であった。また、回復または軽快した症例では、その半数以上（107 件）は発現後 56 日（約 2 ヶ月）以内に回復または軽快した。

重篤な発疹の副作用を 0.65% (6/928 例) に認め、その内訳は、紅斑性皮疹及び全身性皮疹が各 0.22% (2/928 例)、発疹及び痒疹が各 0.11% (1/928 例) であった。重篤な発疹の副作用 6 件の転帰は、回復または軽快が 5 件、未回復が 1 件であり、多くの事象は回復または軽快し、副作用と同様の傾向であった。

承認時の「イマチニブ抵抗性の CML-CP 又は CML-AP（1101 試験）」の発疹は 64.71%認められており、本調査で認められた副作用の発現割合（18.21%）の方が低かった。

発現が認められた事象も、添付文書の【使用上の注意】の「4.副作用（2）その他の副作用」にある内容と類似していた。また、中毒性表皮壊死症やスティーブンス・ジョンソン症候群といった重大な皮膚障害も認めなかったことから、添付文書の改訂等、特別な対応は不要と考える。今後も患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は必要に応じて本剤を中止する等適切な処置を行うよう、添付文書や適正使用ガイド等で引き続き医療関係者に注意喚起を継続していく。

なお、発疹をはじめ皮膚関連事象については、添付文書の【使用上の注意】欄の「4.副作用（2）その他の副作用」の項で注意喚起をしている。

**Table 3-19 発疹の副作用の初回発現までの期間（安全性解析対象症例）**

	発疹							
	重篤		非重篤		合計		累計	
1-7 日	3 例	1.78%	44 例	26.04%	47 例	27.81%	47 例	27.81%
8-14 日	3 例	1.78%	37 例	21.89%	40 例	23.67%	87 例	51.48%
15-21 日	0 例	0.00%	16 例	9.47%	16 例	9.47%	103 例	60.95%
22-28 日	0 例	0.00%	8 例	4.73%	8 例	4.73%	111 例	65.68%
29-56 日	0 例	0.00%	19 例	11.24%	19 例	11.24%	130 例	76.92%
57-84 日	0 例	0.00%	9 例	5.33%	9 例	5.33%	139 例	82.25%
85-112 日	0 例	0.00%	4 例	2.37%	4 例	2.37%	143 例	84.62%
113-140 日	0 例	0.00%	5 例	2.96%	5 例	2.96%	148 例	87.57%
141-168 日	0 例	0.00%	5 例	2.96%	5 例	2.96%	153 例	90.53%
169-196 日	0 例	0.00%	1 例	0.59%	1 例	0.59%	154 例	91.12%
197-224 日	0 例	0.00%	2 例	1.18%	2 例	1.18%	156 例	92.31%
225-252 日	0 例	0.00%	2 例	1.18%	2 例	1.18%	158 例	93.49%
253-280 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	158 例	93.49%
281-308 日	0 例	0.00%	2 例	1.18%	2 例	1.18%	160 例	94.67%
309-336 日	0 例	0.00%	1 例	0.59%	1 例	0.59%	161 例	95.27%
337-364 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	161 例	95.27%
365-392 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	161 例	95.27%
393-420 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	161 例	95.27%
421-448 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	161 例	95.27%
449-476 日	0 例	0.00%	1 例	0.59%	1 例	0.59%	162 例	95.86%
477-504 日	0 例	0.00%	1 例	0.59%	1 例	0.59%	163 例	96.45%
505-532 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	163 例	96.45%
533-560 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	163 例	96.45%
561-588 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	163 例	96.45%
589-616 日	0 例	0.00%	1 例	0.59%	1 例	0.59%	164 例	97.04%
617-644 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	164 例	97.04%

	発疹							
	重篤		非重篤		合計		累計	
645-672 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	164 例	97.04%
673-700 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	164 例	97.04%
701-728 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	164 例	97.04%
729 日-	0 例	0.00%	2 例	1.18%	2 例	1.18%	166 例	98.22%
不明または未記載	0 例	0.00%	3 例	1.78%	3 例	1.78%	169 例	100.00%
合計	6 例	3.55%	163 例	96.45%	169 例	100.00%	-	-

同じ副作用が 2 回以上発現した場合、初回発現の事象を採用

初回発現までの期間（日）=副作用発現日-タシグナ投与開始日+1

**Table 3-20 発疹の副作用の転帰と回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）**

転帰／回復までの期間		発疹					
		重篤	非重篤	合計		累計	
回復または軽快	1-7 日	0	19	19	9.27%	19	10.33%
	8-14 日	1	19	20	9.76%	39	21.20%
	15-21 日	0	19	19	9.27%	58	31.52%
	22-28 日	3	16	19	9.27%	77	41.85%
	29-56 日	1	29	30	14.63%	107	58.15%
	57-84 日	0	21	21	10.24%	128	69.57%
	85-112 日	0	11	11	5.37%	139	75.54%
	113-140 日	0	4	4	1.95%	143	77.72%
	141-168 日	0	6	6	2.93%	149	80.98%
	169-196 日	0	6	6	2.93%	155	84.24%
	197-224 日	0	3	3	1.46%	158	85.87%
	225-252 日	0	0	0	0.00%	158	85.87%
	253-280 日	0	2	2	0.98%	160	86.96%
	281-308 日	0	1	1	0.49%	161	87.50%
	309-336 日	0	0	0	0.00%	161	87.50%
	337-364 日	0	3	3	1.46%	164	89.13%
	365-392 日	0	0	0	0.00%	164	89.13%
	393-420 日	0	0	0	0.00%	164	89.13%
	421-448 日	0	1	1	0.49%	165	89.67%
	449-476 日	0	2	2	0.98%	167	90.76%
477-504 日	0	1	1	0.49%	168	91.30%	
505-532 日	0	0	0	0.00%	168	91.30%	
533-560 日	0	1	1	0.49%	169	91.85%	
561-588 日	0	0	0	0.00%	169	91.85%	
589-616 日	0	0	0	0.00%	169	91.85%	
617-644 日	0	0	0	0.00%	169	91.85%	
645-672 日	0	1	1	0.49%	170	92.39%	

転帰／回復までの期間		発疹					
		重篤	非重篤	合計		累計	
	673-700 日	0	0	0	0.00%	170	92.39%
	701-728 日	0	0	0	0.00%	170	92.39%
	729 日 -	0	3	3	1.46%	173	94.02%
	不明または未記載	0	11	11	5.37%	184	100.00%
	合計件数	5	179	184	89.76%	-	-
未回復	合計件数	1	19	20	9.76%	-	-
後遺症有	合計件数	0	1	1	0.49%	-	-
死亡	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
不明または未記載	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
合計	合計件数	6	199	205	100.00%	-	-

各重点調査項目の副作用の事象ごとに全件数出力（合計件数についても同様）

副作用：因果関係が「関連なし」以外と判断された有害事象

### 3.5.6.6 出血

出血の副作用発現状況を Table 3-8, Table 7-3 に、出血の副作用の初回発現までの期間及び回復または軽快までの期間をそれぞれ Table 3-21, Table 3-22 に示す。

出血の副作用発現割合は 0.86% (8/928 例) であった。内訳は胃腸出血が 0.54% (5/928 例) , 胃出血, メレナ及び小腸出血が各 0.11% (1/928 例) であった。出血は、本剤投与開始後より各期間で散見され、発現時期に特定の傾向は認めなかった。なお、不明または未記載が 1 例あったが、365 日以降の長期投与時で出血を発現した症例は認めらなかった。出血の副作用 9 件のうち、7 件が回復または軽快、2 件が未回復であった。また、回復または軽快した症例では、その半数以上 (5 件) は発現後 21 日 (3 週間) 以内に回復または軽快した。

重篤な出血の副作用を 0.65% (6/928 例) で認め、その内訳は胃腸出血が 0.43% (4/928 例) , 胃出血及び小腸出血が各 0.11% (1/928 例) であった。重篤な出血の副作用 7 件の転帰は、回復または軽快が 6 件、未回復が 1 件であり、多くの事象は回復または軽快し、副作用と同様の傾向であった。

承認時の「イマチニブ抵抗性の CML-CP 又は CML-AP (1101 試験)」の出血は 11.76%認められており、本調査で認められた副作用の発現割合 (0.86%) の方が低かった。

出血を発現した多くの症例で回復または軽快していたものの、出血性ショックに至る可能性もあり、注意が必要である。なお、出血については、添付文書の【使用上の注意】欄の「4.副作用 (1) 重大な副作用」の項で注意喚起している。定期的に血液検査を実施する等観察を十分に行い、異常が認められた場合は中止する等適切な処置を行うよう、添付文書や適正使用ガイド等で引き続き医療関係者に注意喚起を継続していく。



**Table 3-21 出血の副作用の初回発現までの期間（安全性解析対象症例）**

	出血							
	重篤		非重篤		合計		累計	
1-7 日	1 例	12.50%	0 例	0.00%	1 例	12.50%	1 例	12.50%
8-14 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	1 例	12.50%
15-21 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	1 例	12.50%
22-28 日	0 例	0.00%	1 例	12.50%	1 例	12.50%	2 例	25.00%
29-56 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	2 例	25.00%
57-84 日	1 例	12.50%	0 例	0.00%	1 例	12.50%	3 例	37.50%
85-112 日	0 例	0.00%	1 例	12.50%	1 例	12.50%	4 例	50.00%
113-140 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	4 例	50.00%
141-168 日	1 例	12.50%	0 例	0.00%	1 例	12.50%	5 例	62.50%
169-196 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	5 例	62.50%
197-224 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	5 例	62.50%
225-252 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	5 例	62.50%
253-280 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	5 例	62.50%
281-308 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	5 例	62.50%
309-336 日	1 例	12.50%	0 例	0.00%	1 例	12.50%	6 例	75.00%
337-364 日	1 例	12.50%	0 例	0.00%	1 例	12.50%	7 例	87.50%
365-392 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	7 例	87.50%
393-420 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	7 例	87.50%
421-448 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	7 例	87.50%
449-476 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	7 例	87.50%
477-504 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	7 例	87.50%
505-532 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	7 例	87.50%
533-560 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	7 例	87.50%
561-588 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	7 例	87.50%
589-616 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	7 例	87.50%
617-644 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	7 例	87.50%
645-672 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	7 例	87.50%
673-700 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	7 例	87.50%
701-728 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	7 例	87.50%
729 日 -	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	7 例	87.50%
不明または未記載	1 例	12.50%	0 例	0.00%	1 例	12.50%	8 例	100.00%
合計	6 例	75.00%	2 例	25.00%	8 例	100.00%	-	-

同じ副作用が 2 回以上発現した場合、初回発現の事象を採用

初回発現までの期間（日）=副作用発現日-タシグナ投与開始日+1

Table 3-22 出血の副作用の転帰と回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）

転帰／回復までの期間		出血					
		重篤	非重篤	合計		累計	
回復または軽快	1-7 日	1	0	1	11.11%	1	14.29%
	8-14 日	2	0	2	22.22%	3	42.86%
	15-21 日	1	1	2	22.22%	5	71.43%
	22-28 日	0	0	0	0.00%	5	71.43%
	29-56 日	0	0	0	0.00%	5	71.43%
	57-84 日	1	0	1	11.11%	6	85.71%
	85-112 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	113-140 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	141-168 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	169-196 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	197-224 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	225-252 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	253-280 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	281-308 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	309-336 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	337-364 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	365-392 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	393-420 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	421-448 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	449-476 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	477-504 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	505-532 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	533-560 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	561-588 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	589-616 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	617-644 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
	645-672 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%
673-700 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%	
701-728 日	0	0	0	0.00%	6	85.71%	
729 日-	0	0	0	0.00%	6	85.71%	
不明または未記載	1	0	1	11.11%	7	100.00%	
	合計件数	6	1	7	77.78%	-	-
未回復	合計件数	1	1	2	22.22%	-	-
後遺症有	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
死亡	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
不明または未記載	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
合計	合計件数	7	2	9	100.00%	-	-

各重点調査項目の副作用の事象ごとに全件数出力（合計件数についても同様）

副作用：因果関係が「関連なし」以外と判断された有害事象

### 3.5.6.7 感染症

感染症の副作用発現状況を Table 3-8 に、感染症の副作用初回発現までの期間及び回復または軽快までの期間をそれぞれ Table 3-23, Table 3-24 に示す。

感染症の副作用発現割合は 3.02% (28/928 例) であった。主な副作用は、肺炎が 0.75% (7/928 例), 感染が 0.43% (4/928 例) であった。感染症の 50.00% が本剤投与開始後 12 週 (約 3 ヶ月) 以内に発現した。感染症 36 件のうち, 30 件が回復または軽快, 5 件が未回復, 1 件が死亡であった。また, 回復または軽快した症例では, 半数以上 (16 件) は発現後 21 日 (3 週間) 以内に回復または軽快した。

重篤な感染症の副作用を 1.40% (13/928 例) に認め, その主な内訳は, 肺炎が 0.75% (7/928 例), 感染が 0.32% (3/928 例) であった。重篤な感染症の副作用 16 件の転帰は, 回復または軽快が 13 件, 未回復が 2 件, 及び死亡が 1 件であり, 多くの事象は回復または軽快し, 副作用と同様の傾向であった。

承認時の「イマチニブ抵抗性の CML-CP 又は CML-AP (1101 試験)」の感染症は 26.47% 認められており, 本調査で認められた副作用の発現割合 (3.02%) の方が低かった。

本剤投与により免疫系に作用し, 感染症を惹起する可能性があることから, 引き続き注意が必要である。なお, 感染症で発現割合の高い肺炎や敗血症は, 添付文書の【使用上の注意】欄の「4.副作用 (1) 重大な副作用」の項で注意喚起している。定期的に血液検査を実施し, 発熱や咳等の症状に注意するとともに, 異常が認められた場合は必要に応じて本剤を中止する等適切な処置を行うよう, 添付文書や適正使用ガイド等で引き続き医療関係者に注意喚起を継続していく。

**Table 3-23 感染症の副作用の初回発現までの期間 (安全性解析対象症例)**

	感染症							
	重篤		非重篤		合計		累計	
1-7 日	1 例	3.57%	1 例	3.57%	2 例	7.14%	2 例	7.14%
8-14 日	1 例	3.57%	4 例	14.29%	5 例	17.86%	7 例	25.00%
15-21 日	0 例	0.00%	1 例	3.57%	1 例	3.57%	8 例	28.57%
22-28 日	2 例	7.14%	1 例	3.57%	3 例	10.71%	11 例	39.29%
29-56 日	1 例	3.57%	1 例	3.57%	2 例	7.14%	13 例	46.43%
57-84 日	1 例	3.57%	0 例	0.00%	1 例	3.57%	14 例	50.00%
85-112 日	0 例	0.00%	1 例	3.57%	1 例	3.57%	15 例	53.57%
113-140 日	1 例	3.57%	1 例	3.57%	2 例	7.14%	17 例	60.71%
141-168 日	1 例	3.57%	1 例	3.57%	2 例	7.14%	19 例	67.86%
169-196 日	1 例	3.57%	1 例	3.57%	2 例	7.14%	21 例	75.00%
197-224 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	21 例	75.00%
225-252 日	0 例	0.00%	1 例	3.57%	1 例	3.57%	22 例	78.57%

	感染症							
	重篤		非重篤		合計		累計	
253-280 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	22 例	78.57%
281-308 日	0 例	0.00%	1 例	3.57%	1 例	3.57%	23 例	82.14%
309-336 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	82.14%
337-364 日	1 例	3.57%	0 例	0.00%	1 例	3.57%	24 例	85.71%
365-392 日	1 例	3.57%	0 例	0.00%	1 例	3.57%	25 例	89.29%
393-420 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	25 例	89.29%
421-448 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	25 例	89.29%
449-476 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	25 例	89.29%
477-504 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	25 例	89.29%
505-532 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	25 例	89.29%
533-560 日	1 例	3.57%	0 例	0.00%	1 例	3.57%	26 例	92.86%
561-588 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	26 例	92.86%
589-616 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	26 例	92.86%
617-644 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	26 例	92.86%
645-672 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	26 例	92.86%
673-700 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	26 例	92.86%
701-728 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	26 例	92.86%
729 日-	1 例	3.57%	0 例	0.00%	1 例	3.57%	27 例	96.43%
不明または未記載	0 例	0.00%	1 例	3.57%	1 例	3.57%	28 例	100.00%
合計	13 例	46.43%	15 例	53.57%	28 例	100.00%	-	-

同じ副作用が 2 回以上発現した場合、初回発現の事象を採用

初回発現までの期間（日）=副作用発現日-タシグナ投与開始日+1

**Table 3-24 感染症の副作用の転帰と回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）**

転帰／回復までの期間		感染症					
		重篤	非重篤	合計		累計	
回復または軽快	1-7 日	1	3	4	11.11%	4	13.33%
	8-14 日	2	4	6	16.67%	10	33.33%
	15-21 日	4	2	6	16.67%	16	53.33%
	22-28 日	1	3	4	11.11%	20	66.67%
	29-56 日	1	1	2	5.56%	22	73.33%
	57-84 日	3	1	4	11.11%	26	86.67%
	85-112 日	1	0	1	2.78%	27	90.00%
	113-140 日	0	0	0	0.00%	27	90.00%
	141-168 日	0	0	0	0.00%	27	90.00%
	169-196 日	0	0	0	0.00%	27	90.00%
	197-224 日	0	0	0	0.00%	27	90.00%
	225-252 日	0	1	1	2.78%	28	93.33%

転帰／回復までの期間		感染症					
		重篤	非重篤	合計		累計	
	253-280 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	281-308 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	309-336 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	337-364 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	365-392 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	393-420 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	421-448 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	449-476 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	477-504 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	505-532 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	533-560 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	561-588 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	589-616 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	617-644 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	645-672 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	673-700 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	701-728 日	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	729 日-	0	0	0	0.00%	28	93.33%
	不明または未記載	0	2	2	5.56%	30	100.00%
	合計件数	13	17	30	83.33%	-	-
未回復	合計件数	2	3	5	13.89%	-	-
後遺症有	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
死亡	合計件数	1	0	1	2.78%	-	-
不明または未記載	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
合計	合計件数	16	20	36	100.00%	-	-

各重点調査項目の副作用の事象ごとに全件数出力（合計件数についても同様）

副作用：因果関係が「関連なし」以外と判断された有害事象

### 3.5.6.8 腎機能障害の悪化及び肝機能障害の悪化

腎機能障害の悪化については、（3.5.8.4 項 腎機能障害を合併する患者）、肝機能障害の悪化については、（3.5.8.5 項 肝機能障害を合併する患者）でそれぞれ後述する。

### 3.5.6.9 臨床検査

臨床検査項目では血清リパーゼ、血清無機リン、血糖、AST、ALT、総ビリルビン、ビリルビン分画（間接／直接）及び体重を重点調査項目として設定していた。臨床検査値の推移（総ビリルビン、AST、ALT）を Table 7-4 に、臨床検査値の推移（血清リパーゼ、血清無機リン、血糖、体重）を Table 7-5 にそれぞれ示す。

総ビリルビンは、投与継続に伴い上昇を認めた。血糖、AST及びALTは一過性の上昇を示し、その後若干の変動はあるものの、終了時まで一定の数値で推移した。血清リパーゼは低下傾向を認めた。血清無機リン及び体重では、若干の変動はあるものの、本剤投与開始後から終了時までほぼ投与前と類似した数値で推移した。

施設ごとに基準値は異なるものの、総ビリルビン値は 0.3～1.2 mg/dL、AST は 10～40 U/L、ALT は 5～40 U/L、血清リパーゼは 5～55 U/L、血清無機リンは 2.5～4.5 mg/dL を基準値として採用した (矢富 他 2013)。また、血糖は本調査では空腹時等の規定を設けていなかったため、一般的な空腹時血糖値 80～110 mg/dL 及び食後 2 時間血糖値 80～140 mg/dL を参考とした。いずれの臨床検査値も基準値の中で推移しており、問題となるような傾向は認められなかった。

なお、添付文書では臨床検査について、【用法及び用量】欄の<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項、【使用上の注意】欄の「2.重要な基本的注意」の項で注意喚起をしている。

### 3.5.7 患者要因別安全性解析

安全性解析対象症例 928 例における、患者要因別の副作用発現状況を Table 3-25 に示す。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、以下の患者要因別に副作用発現割合の解析を行った。

#### 【患者要因】

性別、妊娠・授乳の有無、年齢、受診区分、身長、フィラデルフィア染色体検査又は Bcr-Abl 遺伝子関連検査、本剤使用理由、本剤投与開始時の病期、イマチニブ以外の医薬品副作用歴、過敏性素因の有無、本剤開始前の造血幹細胞移植の有無、合併症の有無、合併症種類 (肝機能障害、腎機能障害、心疾患、その他) の有無、既往歴の有無、既往歴種類 (心疾患、その他)、PS、本剤使用開始直前の CML に対する治療の有無、本剤使用開始直前の CML に対する治療 (イマチニブの有無、原疾患治療薬の有無、その他の治療の有無)、服薬コンプライアンス状況、原疾患に対するその他の治療の有無、その他の併用薬剤の有無、開始時 1 日投与量、1 日平均投与量、実投与日数、総投与期間、総投与量

#### 【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要因は、“本剤使用理由 ( $p = 0.0381$ ) ”、“本剤使用理由 (詳細) ( $p = 0.0281$ ) ” の 2 要因であった。

#### 3.5.7.1 本剤使用理由

本剤使用理由別副作用発現割合は、CML-CP が 78.49% (664/846 例)、CML-AP が 68.29% (56/82 例) であった。慢性期 (平均投与期間: 約 579 日) は移行期 (平均投与期間: 約 337 日) に比べて本剤の平均投与期間が長く、投与開始後 1 年を過ぎて発現する副作用も確認されていることから、CML-CP において副作用発現割合が高くなった可能性が示唆された。

## 3.5.7.2 本剤使用理由（詳細）

本剤使用理由（詳細）別副作用発現割合は、イマチニブ抵抗性が 74.42%（323/434 例）、イマチニブ不耐容が 80.85%（342/423 例）、イマチニブ抵抗性+イマチニブ不耐容が 85.37%（35/41 例）、及び初発の CML-CP が 70.37%（19/27 例）とイマチニブ抵抗性+イマチニブ不耐容が最も高かった。イマチニブ不耐容の集団で発現割合が高かったが、イマチニブで副作用を発現した症例であり、同じ作用機序を持つ本剤でも同様に副作用発現割合が高くなったものと考えられた。

Table 3-25 患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）

患者背景因子		症例数	副作用発現		検定結果	
			症例数	割合	Fisher's Exact	Mann-Whitney U
	全体	928 例	720 例	77.59%	-	-
性別	男	522 例	405 例	77.59%	p = 1.0000	-
	女	406 例	315 例	77.59%		
妊娠：開始時を含む調査期間中(女性の場合)	無	400 例	310 例	77.50%	-	-
	有	2 例	1 例	50.00%		
	不明または未記載	4 例	4 例	100.00%		
年齢区分 I	15 歳未満	6 例	4 例	66.67%	p = 0.6212	-
	15 歳以上	921 例	715 例	77.63%		
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%		
年齢区分 II	18 歳未満	7 例	5 例	71.43%	p = 0.6574	-
	18 歳以上	920 例	714 例	77.61%		
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%		
年齢区分 III	65 歳未満	434 例	338 例	77.88%	p = 0.8747	-
	65 歳以上	493 例	381 例	77.28%		
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%		
年齢区分 IV	75 歳未満	689 例	545 例	79.10%	p = 0.0589	-
	75 歳以上	238 例	174 例	73.11%		
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%		
フィラデルフィア染色体検査 又は bcr-abl 遺伝子関連検査	陽性	880 例	685 例	77.84%	p = 0.5856	-
	陰性	46 例	34 例	73.91%		
	不明または未記載	2 例	1 例	50.00%		
本剤使用理由	慢性期慢性骨髄性白血病	846 例	664 例	78.49%	p = 0.0381	-
	移行期慢性骨髄性白血病	82 例	56 例	68.29%		
本剤使用理由（詳細）	イマチニブ抵抗性	434 例	323 例	74.42%		
	イマチニブ不耐容	423 例	342 例	80.85%		
	イマチニブ抵抗性+イマチニブ不耐容	41 例	35 例	85.37%		

患者背景因子	症例数	副作用発現		検定結果		
		症例数	割合	Fisher's Exact	Mann-Whitney U	
初発の慢性期 CML その他 不明または未記載	27 例	19 例	70.37%	p = 0.0281	-	
	1 例	0 例	0.00%			
	2 例	1 例	50.00%			
本剤開始前の造血幹細胞移植	無	916 例	711 例	77.62%	p = 0.7369	-
	有	12 例	9 例	75.00%		
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）	無	244 例	184 例	75.41%	p = 0.3715	-
	有	683 例	535 例	78.33%		
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%		
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：肝機能障害	無	862 例	667 例	77.38%	p = 0.7579	-
	有	65 例	52 例	80.00%		
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%		
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：腎機能障害	無	812 例	625 例	76.97%	p = 0.2834	-
	有	115 例	94 例	81.74%		
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%		
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：心疾患	無	814 例	633 例	77.76%	p = 0.7183	-
	有	113 例	86 例	76.11%		
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%		
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：その他	無	285 例	213 例	74.74%	p = 0.1731	-
	有	642 例	506 例	78.82%		
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%		
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）	無	634 例	486 例	76.66%	p = 0.3365	-
	有	266 例	212 例	79.70%		
	不明 未記載	21 例 7 例	17 例 5 例	80.95% 71.43%		
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）：心疾患	無	884 例	683 例	77.26%	p = 0.2294	-
	有	37 例	32 例	86.49%		
	未記載	7 例	5 例	71.43%		
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）：その他	無	679 例	526 例	77.47%	p = 0.9284	-
	有	242 例	189 例	78.10%		
	未記載	7 例	5 例	71.43%		
Performance status[1]	0	585 例	450 例	76.92%		



患者背景因子		症例数	副作用発現		検定結果	
			症例数	割合	Fisher's Exact	Mann-Whitney U
	1	257 例	210 例	81.71%	-	p=0.7835
	2	51 例	36 例	70.59%		
	3	30 例	22 例	73.33%		
	4	4 例	2 例	50.00%		
	不明または未記載	1 例	0 例	0.00%		
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容の有無	無	22 例	15 例	68.18%	p = 0.3013	-
	有	906 例	705 例	77.81%		
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：グリベックの有無	無	29 例	21 例	72.41%	p = 0.4993	-
	有	899 例	699 例	77.75%		
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：原疾患治療薬の有無	無	452 例	344 例	76.11%	p = 0.3065	-
	有	476 例	376 例	78.99%		
併用療法（原疾患に対するその他の治療）	無	921 例	714 例	77.52%	-	-
	有	4 例	4 例	100.00%		
	不明	3 例	2 例	66.67%		
併用薬剤	無	172 例	112 例	65.12%	-	-
	有	756 例	608 例	80.42%		
開始時 1 日投与量	400 mg 以下	377 例	286 例	75.86%	-	p = 0.3462
	600 mg	45 例	36 例	80.00%		
	800 mg	505 例	397 例	78.61%		
	800 mg 超	1 例	1 例	100.00%		

[1]: 0.全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

1.肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。たとえば軽い家事、事務作業。

2.歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。

3.限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。

4.全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

### 3.5.8 特別な背景を有する患者

#### 3.5.8.1 小児（15 歳未満）

本調査では 6 例の小児（15 歳未満）症例が報告され、このうち 4 例に副作用が発現した。

発現した副作用は、膿疱性ざ瘡、斜視、肝機能異常、黄疸、皮膚乾燥、発疹、胸痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、心電図 QT 延長、及び肝酵素上昇が各 16.67%（1/6 例）であった。

### 3.5.8.2 高齢者

高齢者の副作用発現状況及び重篤度の内訳を [Table 3-26](#) に示す。なお、1 例中に重篤と非重篤の同事象が混在している場合は、重篤症例として取り扱った。

本調査では 65 歳以上の高齢者は、493 例報告された。高齢者の副作用発現割合は 77.28% (381/493 例) であり、65 歳未満の非高齢者 (434 例) の副作用発現割合である 77.88% (338/434 例) と同様であった。

高齢者において副作用は 381 例に 1,309 件発現し、重篤例及び非重篤例は、それぞれ 31.76% (121/381 例) 及び 68.24% (260/381 例) であった。非高齢者における副作用は 338 例に 1,178 件発現し、重篤例及び非重篤例は、それぞれ 19.82% (67/338 例) 及び 80.18% (271/338 例) であった。高齢者は非高齢者と比較して、重篤な副作用を発現する割合が高かった。

高齢者で発現割合が 5%以上であった主な副作用は、血小板数減少 16.43% (81/493 例)、リパーゼ増加 11.56% (57/493 例)、貧血 10.34% (51/493 例)、血中ビリルビン増加 9.94% (49/493 例)、肝機能異常 8.72% (43/493 例)、心電図 QT 延長 7.91% (39/493 例)、発疹 7.51% (37/493 例)、胸水 7.10% (35/493 例)、白血球数減少 6.90% (34/493 例)、血中ブドウ糖増加 6.69% (33/493 例)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 5.88% (29/493 例) であった。非高齢者で発現割合が 5%以上であった主な副作用は、血中ビリルビン増加 14.98% (65/434 例)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 12.21% (53/434 例)、血小板数減少 11.29% (49/434 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 10.83% (47/434 例)、肝機能異常 9.45% (41/434 例)、発疹 8.29% (36/434 例)、リパーゼ増加 7.83% (34/434 例)、頭痛 7.60% (33/434 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6.45% (28/434 例)、高ビリルビン血症 6.22% (27/434 例)、貧血 5.99% (26/434 例)、肝障害及び白血球数減少 5.76% (25/434 例)、全身性皮疹、血中ブドウ糖増加及び心電図 QT 延長 5.53% (24/434 例)、血中非抱合ビリルビン増加 5.30% (23/434 例) であった。

高齢者及び非高齢者における副作用発現状況を比較すると、発現傾向は類似しており、高齢者に特有の副作用は認められなかった。

本調査では 75 歳以上の後期高齢者は、238 例報告された。後期高齢者の副作用発現割合は 73.11% (174/238 例) であり、75 歳未満の非後期高齢者 (689 例) の副作用発現割合である 79.10% (545/689 例) と同様であった。75 歳以上の後期高齢者の副作用発現傾向は 65 歳以上とほぼ同様であり、75 歳以上の後期高齢者に特有の副作用は認められなかった。

高齢者への投与については、添付文書の【使用上の注意】欄の「5.高齢者への投与」の項に「一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること」と記載し、医療関係者に注意喚起している。

**Table 3-26 高齢者の副作用発現状況及び重篤度の内訳（安全性解析対象症例）**

	副作用発現 症例数	重篤		非重篤		合計 件数		
		例数	件数	例数	件数			
65歳以上	381	121	(31.76%)	219	260	(68.24%)	1,090	1,309
65歳未満	338	67	(19.82%)	116	271	(80.18%)	1,062	1,178
不明または未記載	1	0	(0.00%)	0	1	(100.00%)	4	4
合計	720	188	(26.11%)	335	532	(73.89%)	2,156	2,491

### 3.5.8.3 妊産婦

本調査では2例の妊産婦症例が報告された。いずれの症例も、投与開始時では妊娠が認められなかったが、本剤投与後に妊娠が発覚した。

- 32歳の症例にて、妊娠時曝露が非重篤の有害事象として報告された。妊娠が発覚したため、中絶された。副作用はなかった。
- 35歳の症例にて、発疹、肝機能異常、脂肪肝及び肝障害の有害事象が報告され、発疹のみ副作用として報告された。いずれも非重篤であり肝障害（転帰：未回復）を除き回復した。妊娠発覚後、中絶された。

妊娠については、添付文書の【禁忌（次の患者には投与しないこと）】欄及び【使用上の注意】欄の「6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項にて注意喚起を記載しており、医療関係者に注意喚起している。引き続き添付文書及び適正使用ガイド等で、妊産婦には投与しない旨を医療関係者に注意喚起を継続していく。

### 3.5.8.4 腎機能障害を合併する患者

腎機能障害の合併の有無別の副作用症例での重篤度の内訳を [Table 3-27](#) に示す。なお、1例中に重篤と非重篤の同事象が混在している場合は、重篤症例として取り扱った。

腎機能障害を合併する症例の副作用は94例に381件発現し、重篤例及び非重篤例は、それぞれ39.36% (37/94例) 及び60.64% (57/94例) であった。腎機能障害を合併しない症例の副作用は625例に2,107件発現し、重篤例及び非重篤例は、それぞれ24.16% (151/625例) 及び75.84% (474/625例) であった。発現した副作用の重篤度については、腎機能障害を合併する症例のほうが、合併しない症例よりも重篤な副作用を発現する割合が高かった。

腎機能障害を合併する症例の主な副作用は、貧血18.26% (21/115例)、血小板数減少15.65% (18/115例)、リパーゼ増加及び血中ビリルビン増加が各12.17% (14/115例)、胸水及び腎機能障害が各11.30% (13/115例)、心電図QT延長9.57% (11/115例)、肝機能異常及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各8.70% (10/115例)、血中ブドウ糖増加7.83% (9/115例)、高血糖及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各6.96% (8/115例)、発疹、血中クレアチニン増加、及び血中尿素増加が各5.22% (6/115例) であった。また、腎機能障害を合併しない症例の主な副作用は、血小板数減少13.79% (112/812例)、血中ビリルビン増加12.32% (100/812例)、リパーゼ増加9.61% (78/812例)、肝機能異常9.11% (74/812例)、γ-グルタミルトランスフェラ

一ゼ増加 8.87% (72/812 例) , 発疹 8.37% (68/812 例) , アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び白血球数減少が各 7.02% (57/812 例) , 貧血 6.90% (56/812 例) , 及び心電図 QT 延長 6.40% (52/812 例) であり, 腎機能障害の合併の有無で副作用の種類及び発現割合に大きな違いはなかった。

**Table 3-27 腎機能障害の合併の有無別副作用症例での重篤度の内訳 (安全性解析対象症例)**

	副作用発現症例数	重篤		非重篤		合計		
		例数	件数	例数	件数	件数	件数	
有	94	37	(39.36%)	72	57	(60.64%)	309	381
無	625	151	(24.16%)	263	474	(75.84%)	1,844	2,107
不明または未記載	1	0	(0.00%)	0	1	(100.00%)	3	3
合計	720	188	(26.11%)	335	532	(73.89%)	2,156	2,491

#### 3.5.8.4.1 腎機能障害を合併する患者の腎機能障害の悪化

「腎機能障害を合併する患者の腎機能障害の悪化」の副作用初回発現までの期間及び「腎機能障害を合併する患者の腎機能障害の悪化」の副作用の転帰と回復または軽快までの期間を, それぞれ [Table 3-28](#), [Table 3-29](#) に示す。

「腎機能障害を合併する患者の腎機能障害の悪化」は重点調査項目と設定しており, 発現割合は 21.74% (25/115 例) であった。「腎機能障害を合併する患者の腎機能障害の悪化」の発現時期については, 56.00%が本剤投与開始後 21 日 (3 週間) 以内に発現した。

また, 「腎機能障害を合併する患者の腎機能障害の悪化」41 件のうち, 11 件は未回復のままであり, 不明または未記載, 及び死亡が各 1 件であったが, 残りの 28 件は回復または軽快した。回復または軽快した症例のうち, 半数以上の症例 (16 件) は副作用発現から 84 日 (約 3 ヶ月) 以内に回復または軽快し, 副作用発現から 140 日 (約 5 ヶ月) 以内に 7 割 (71.43%) は回復または軽快した。

重篤な「腎機能障害を合併する患者の腎機能障害の悪化」の副作用を 7.83% (9/115 例) に認め, その主な内訳は, 腎機能障害が 5.22% (6/115 例) であった。重篤な「腎機能障害を合併する患者の腎機能障害の悪化」の副作用 9 件の転帰は, 回復または軽快が 6 件, 未回復が 2 件, 死亡が 1 件であり, 多くの事象は回復または軽快し, 副作用と同様の傾向であった。発現が認められた事象も, 添付文書の【使用上の注意】の「4.副作用 (2) その他の副作用」にある内容と類似していた。多くは回復または軽快に至っていることから, 添付文書の改訂等, 特別な対応は不要と考える。今後も患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合は必要に応じて本剤を中止する等適切な処置を行うよう, 添付文書や適正使用ガイド等で引き続き医療関係者に注意喚起を継続していく。

なお, 腎機能障害については, 添付文書の【使用上の注意】欄の「4.副作用 (2) その他の副作用」の項で注意喚起を記載している。

**Table 3-28 腎機能障害を合併する患者の腎機能障害の悪化の副作用初回発現までの期間（安全性解析対象症例）**

	腎機能障害の悪化*							
	重篤		非重篤		合計		累計	
1-7 日	1 例	4.00%	4 例	16.00%	5 例	20.00%	5 例	20.00%
8-14 日	2 例	8.00%	4 例	16.00%	6 例	24.00%	11 例	44.00%
15-21 日	0 例	0.00%	3 例	12.00%	3 例	12.00%	14 例	56.00%
22-28 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	14 例	56.00%
29-56 日	1 例	4.00%	1 例	4.00%	2 例	8.00%	16 例	64.00%
57-84 日	0 例	0.00%	2 例	8.00%	2 例	8.00%	18 例	72.00%
85-112 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	18 例	72.00%
113-140 日	1 例	4.00%	1 例	4.00%	2 例	8.00%	20 例	80.00%
141-168 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	20 例	80.00%
169-196 日	0 例	0.00%	2 例	8.00%	2 例	8.00%	22 例	88.00%
197-224 日	1 例	4.00%	0 例	0.00%	1 例	4.00%	23 例	92.00%
225-252 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	92.00%
253-280 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	92.00%
281-308 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	92.00%
309-336 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	92.00%
337-364 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	92.00%
365-392 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	92.00%
393-420 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	92.00%
421-448 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	92.00%
449-476 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	92.00%
477-504 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	92.00%
505-532 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	92.00%
533-560 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	92.00%
561-588 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	92.00%
589-616 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	92.00%
617-644 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	23 例	92.00%
645-672 日	1 例	4.00%	0 例	0.00%	1 例	4.00%	24 例	96.00%
673-700 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	24 例	96.00%
701-728 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	24 例	96.00%
729 日-	1 例	4.00%	0 例	0.00%	1 例	4.00%	25 例	100.00%
不明または未記載	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	25 例	100.00%
合計	8 例	32.00%	17 例	68.00%	25 例	100.00%	-	-

同じ副作用が 2 回以上発現した場合、初回発現の事象を採用

\*肝機能障害の悪化，腎機能障害の悪化：合併症において肝機能障害，腎機能障害が認められた症例より抽出  
初回発現までの期間（日）=副作用発現日-タシグナ投与開始日+1

**Table 3-29 腎機能障害を合併する患者の腎機能障害の悪化の副作用の転帰と回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）**

転帰／回復までの期間		腎機能障害の悪化*					
		重篤	非重篤	合計		累計	
回復または軽快	1-7 日	0	1	1	2.44%	1	3.57%
	8-14 日	1	3	4	9.76%	5	17.86%
	15-21 日	1	1	2	4.88%	7	25.00%
	22-28 日	1	2	3	7.32%	10	35.71%
	29-56 日	1	1	2	4.88%	12	42.86%
	57-84 日	1	3	4	9.76%	16	57.14%
	85-112 日	0	0	0	0.00%	16	57.14%
	113-140 日	0	4	4	9.76%	20	71.43%
	141-168 日	0	2	2	4.88%	22	78.57%
	169-196 日	0	0	0	0.00%	22	78.57%
	197-224 日	0	0	0	0.00%	22	78.57%
	225-252 日	1	1	2	4.88%	24	85.71%
	253-280 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
	281-308 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
	309-336 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
	337-364 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
	365-392 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
	393-420 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
	421-448 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
	449-476 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
	477-504 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
	505-532 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
	533-560 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
	561-588 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
	589-616 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
	617-644 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
	645-672 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
	673-700 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%
701-728 日	0	0	0	0.00%	24	85.71%	
729 日-	0	4	4	9.76%	28	100.00%	
不明または未記載	0	0	0	0.00%	28	100.00%	
	合計件数	6	22	28	68.29%	-	-
未回復	合計件数	2	9	11	26.83%	-	-
後遺症有	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
死亡	合計件数	1	0	1	2.44%	-	-
不明または未記載	合計件数	0	1	1	2.44%	-	-
合計	合計件数	9	32	41	100.00%	-	-

各重点調査項目の副作用の事象ごとに全件数出力（合計件数についても同様）

副作用：因果関係が「関連なし」以外と判断された有害事象

\*肝機能障害の悪化，腎機能障害の悪化：合併症において肝機能障害，腎機能障害が認められた症例より抽出

### 3.5.8.5 肝機能障害を合併する患者

肝機能障害の合併の有無別の副作用症例での重篤度の内訳を [Table 3-30](#) に示す。なお，1 例中に重篤と非重篤の同事象が混在している場合は，重篤症例として取り扱った。

肝機能障害を合併する症例の副作用は 52 例に 235 件発現し，重篤例及び非重篤例は，それぞれ 21.15%（11/52 例）及び 78.85%（41/52 例）であった。肝機能障害を合併しない症例の副作用は 667 例に 2,253 件発現し，重篤例及び非重篤例は，それぞれ 26.54%（177/667 例）及び 73.46%（490/667 例）であった。

肝機能障害を合併する症例で認めた主な副作用は， $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 16.92%（11/65 例），血小板数減少が 15.38%（10/65 例），血中ビリルビン増加が 12.31%（8/65 例），肝機能異常，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中ブドウ糖増加，及びリパーゼ増加が各 10.77%（7/65 例），貧血，発疹，全身性皮疹，発熱，及び心電図 QT 延長が各 9.23%（6/65 例），胸水，高ビリルビン血症，肝障害，及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 7.69%（5/65 例），血中アルカリホスファターゼ増加，抱合ビリルビン増加及び白血球数減少が各 6.15%（4/65 例）であった。また，肝機能障害を合併しない症例の主な副作用は，血小板数減少が 13.92%（120/862 例），血中ビリルビン増加が 12.30%（106/862 例），リパーゼ増加が 9.86%（85/862 例），肝機能異常が 8.93%（77/862 例），貧血及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 8.24%（71/862 例），発疹が 7.89%（68/862 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 6.73%（58/862 例），心電図 QT 延長が 6.61%（57/862 例），白血球数減少が 6.38%（55/862 例），血中ブドウ糖増加が 5.80%（50/862 例）で肝機能障害の合併の有無で違いはなかった。しかしながら本剤は，主に肝臓で代謝される薬剤であるため，肝機能障害を合併する患者では，副作用の発現等に注意する必要がある。

**Table 3-30 肝機能障害の合併の有無別の副作用症例での重篤度の内訳（安全性解析対象症例）**

	副作用発現 症例数	重篤		非重篤		合計		
		例数	件数	例数	件数	件数	件数	
有	52	11	(21.15%)	23	41	(78.85%)	212	235
無	667	177	(26.54%)	312	490	(73.46%)	1,941	2,253
不明または未記載	1	0	(0.00%)	0	1	(100.00%)	3	3
合計	720	188	(26.11%)	335	532	(73.89%)	2,156	2,491

#### 3.5.8.5.1 肝機能障害を合併する患者の肝機能障害の悪化

「肝機能障害を合併する患者の肝機能障害の悪化」の副作用初回発現までの期間及び副作用の回復または軽快までの期間を，それぞれ [Table 3-31](#)，[Table 3-32](#) に示す。

「肝機能障害を合併する患者の肝機能障害の悪化」は重点調査項目と設定しており、副作用発現割合は 53.85% (35/65 例) であった。「肝機能障害を合併する患者の肝機能障害の悪化」の副作用発現時期については、80.00%が本剤投与開始後 56 日 (約 2 ヶ月) 以内に発現した。なお、本剤投与開始後 617-644 日に肝機能障害の悪化がみられた 1 例を除き、それ以外の症例はすべて 168 日 (約 6 ヶ月) 以内に発現した。

また、「肝機能障害を合併する患者の肝機能障害の悪化」69 件のうち、22 件は未回復のままであり、1 件は不明または未記載であったが、46 件は回復または軽快した。回復または軽快した症例のうち、半数の症例は副作用発現から 84 日 (約 3 ヶ月) 以内に回復または軽快した一方で、回復または軽快するのに長期間 (729 日以上) 要する症例もあり、回復または軽快までの期間に一定の傾向は認めなかった。なお、転帰が後遺症有や死亡の症例は認めなかった。

重篤な「肝機能障害を合併する患者の肝機能障害の悪化」を 1.54% (1/65 例) に認め、事象は腹水であった。重篤な「肝機能障害を合併する患者の肝機能障害の悪化」の副作用 1 件の転帰は未回復であった。

肝機能障害を合併する患者での肝機能障害の悪化の副作用発現割合は 53.85%と高かったため、肝機能障害を有する患者では、肝機能障害の悪化に注意が必要と考える。添付文書の【使用上の注意】欄の「1.慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)」の項には、「(3) 肝機能障害のある患者 [肝機能障害が悪化するおそれがある。また、肝機能障害により本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。] (【薬物動態】の項参照) と記載しており、肝機能に関する血液検査を定期的に行い、異常が認められた場合には休薬、減量又は中止する等、適切な処置を講じるよう、今後も添付文書や適正使用ガイド等で引き続き医療関係者に注意喚起を継続していく。

**Table 3-31 肝機能障害を合併する患者の肝機能障害の悪化の副作用初回発現までの期間 (安全性解析対象症例)**

	肝機能障害の悪化*							
	重篤		非重篤		合計		累計	
1-7 日	0 例	0.00%	11 例	31.43%	11 例	31.43%	11 例	31.43%
8-14 日	0 例	0.00%	9 例	25.71%	9 例	25.71%	20 例	57.14%
15-21 日	0 例	0.00%	4 例	11.43%	4 例	11.43%	24 例	68.57%
22-28 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	24 例	68.57%
29-56 日	1 例	2.86%	3 例	8.57%	4 例	11.43%	28 例	80.00%
57-84 日	0 例	0.00%	3 例	8.57%	3 例	8.57%	31 例	88.57%
85-112 日	0 例	0.00%	2 例	5.71%	2 例	5.71%	33 例	94.29%
113-140 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	33 例	94.29%
141-168 日	0 例	0.00%	1 例	2.86%	1 例	2.86%	34 例	97.14%
169-196 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%
197-224 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%
225-252 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%
253-280 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%



	肝機能障害の悪化*							
	重篤		非重篤		合計		累計	
281-308 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%
309-336 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%
337-364 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%
365-392 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%
393-420 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%
421-448 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%
449-476 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%
477-504 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%
505-532 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%
533-560 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%
561-588 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%
589-616 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	34 例	97.14%
617-644 日	0 例	0.00%	1 例	2.86%	1 例	2.86%	35 例	100.00%
645-672 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	35 例	100.00%
673-700 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	35 例	100.00%
701-728 日	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	35 例	100.00%
729 日-	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	35 例	100.00%
不明または未記載	0 例	0.00%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	35 例	100.00%
合計	1 例	2.86%	34 例	97.14%	35 例	100.00%	-	-

同じ副作用が 2 回以上発現した場合、初回発現の事象を採用

\*肝機能障害の悪化、腎機能障害の悪化：合併症において肝機能障害、腎機能障害が認められた症例より抽出  
初回発現までの期間（日）=副作用発現日-タシグナ投与開始日+1

**Table 3-32 肝機能障害を合併する患者の肝機能障害悪化の副作用の回復または軽快までの期間（安全性解析対象症例）**

転帰／回復までの期間		肝機能障害の悪化*					
		重篤	非重篤	合計		累計	
回復または軽快	1-7 日	0	3	3	4.35%	3	6.52%
	8-14 日	0	0	0	0.00%	3	6.52%
	15-21 日	0	5	5	7.25%	8	17.39%
	22-28 日	0	2	2	2.90%	10	21.74%
	29-56 日	0	8	8	11.59%	18	39.13%
	57-84 日	0	5	5	7.25%	23	50.00%
	85-112 日	0	6	6	8.70%	29	63.04%
	113-140 日	0	0	0	0.00%	29	63.04%
	141-168 日	0	1	1	1.45%	30	65.22%
	169-196 日	0	4	4	5.80%	34	73.91%
	197-224 日	0	0	0	0.00%	34	73.91%
	225-252 日	0	0	0	0.00%	34	73.91%

転帰/回復までの期間		肝機能障害の悪化*					
		重篤	非重篤	合計		累計	
	253-280 日	0	0	0	0.00%	34	73.91%
	281-308 日	0	0	0	0.00%	34	73.91%
	309-336 日	0	0	0	0.00%	34	73.91%
	337-364 日	0	0	0	0.00%	34	73.91%
	365-392 日	0	2	2	2.90%	36	78.26%
	393-420 日	0	1	1	1.45%	37	80.43%
	421-448 日	0	0	0	0.00%	37	80.43%
	449-476 日	0	0	0	0.00%	37	80.43%
	477-504 日	0	2	2	2.90%	39	84.78%
	505-532 日	0	0	0	0.00%	39	84.78%
	533-560 日	0	0	0	0.00%	39	84.78%
	561-588 日	0	0	0	0.00%	39	84.78%
	589-616 日	0	0	0	0.00%	39	84.78%
	617-644 日	0	1	1	1.45%	40	86.96%
	645-672 日	0	0	0	0.00%	40	86.96%
	673-700 日	0	0	0	0.00%	40	86.96%
	701-728 日	0	0	0	0.00%	40	86.96%
	729 日-	0	6	6	8.70%	46	100.00%
	不明または未記載	0	0	0	0.00%	46	100.00%
	合計件数	0	46	46	66.67%	-	-
未回復	合計件数	1	21	22	31.88%	-	-
後遺症有	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
死亡	合計件数	0	0	0	0.00%	-	-
不明または未記載	合計件数	0	1	1	1.45%	-	-
合計	合計件数	1	68	69	100.00%	-	-

各重点調査項目の副作用の事象ごとに全件数出力（合計件数についても同様）

副作用：因果関係が「関連なし」以外と判断された有害事象

\*肝機能障害の悪化，腎機能障害の悪化：合併症において肝機能障害，腎機能障害が認められた症例より抽出

## 3.6 有効性

### 3.6.1 CML-CP の効果

#### 3.6.1.1 CML-CP の血液学的効果

本調査の CML-CP の血液学的効果を Table 3-33 に示す。

CML-CP の血液学的効果解析対象症例の有効割合\*（CHR）は 93.01%であり，本剤の CML-CP に対する高い効果が得られた。また，本調査と承認時の「イマチニブ抵抗性の CML-CP 又は CML-AP（1101 試験）」の国内臨床試験のデータでは評価指標に若干の違いはあるものの，承認時（国内臨床試験の CHR：100%）と同様に高い寛解割合が得られた。

\*ベストレスポンスが CHR の場合は有効, SD 又は PD の場合に無効と判断する。

**Table 3-33 CML-CP の血液学的効果**

	例数	CHR		SD		PD		判定不能		奏効[1]	非奏効	奏効割合	信頼区間 下限, 上限	検定結果 (Fisher's exact)
		例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合					
本剤使用理由-イマチニブ抵抗性	316例	292例	92.41%	16例	5.06%	4例	1.27%	4例	1.27%	292例	24例	92.41%	88.91, 95.07	p = 0.0676
本剤使用理由-イマチニブ不耐容	298例	281例	94.30%	9例	3.02%	1例	0.34%	7例	2.35%	281例	17例	94.30%	91.02, 96.64	
本剤使用理由-イマチニブ抵抗性+イマチニブ不耐容	32例	26例	81.25%	6例	18.75%	0例	0.00%	0例	0.00%	26例	6例	81.25%	63.56, 92.79	
初発の慢性期 CML	23例	23例	100.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	23例	0例	100.00%	85.18, 100	
その他	1例	1例	100.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	1例	0例	100.00%	2.50, 100	
本剤使用理由-不明または未記載	2例	2例	100.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	2例	0例	100.00%	15.81, 100	
合計	672例	625例	93.01%	31例	4.61%	5例	0.74%	11例	1.64%	625例	47例	93.01%	90.81, 94.82	

[1]:奏効=CHR

\* ベストレスポンスにて評価

### 3.6.1.2 CML-CP の細胞遺伝学的効果

本調査の CML-CP の細胞遺伝学的効果を Table 3-34 に示す。

CML-CP の細胞遺伝学的効果解析対象症例の奏効割合\* (Major CyR) は 75.45%であった (Complete 66.82%, Partial 8.64%)。一方, 承認時の細胞遺伝学的効果 (日本人) は, 「イマチニブ抵抗性の CML-CP 又は CML-AP (1101 試験)」で (Major CyR) は 93.8%であった (Complete 68.8%, Partial 25.0%)。

\*ベストレスポンスが Complete 又は Partial の場合に有効と判断する。

**Table 3-34 CML-CP の細胞遺伝学的効果**

	例数	Complete		Partial		Minor		Minimal		None		判定不能	奏効[1]	非奏効	奏効割合	信頼区間 下限, 上限	検定結果 (Fisher's exact)	
		例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合							
本剤使用理由-イマチニブ抵抗性	309例	187例	60.52%	36例	11.65%	10例	3.24%	21例	6.80%	16例	5.18%	39例	12.62%	223例	86例	72.17%	66.81, 77.09	p = 0.0535
本剤使用理由-イマチニブ不耐容	294例	218例	74.15%	17例	5.78%	5例	1.70%	8例	2.72%	9例	3.06%	37例	12.59%	235例	59例	79.93%	74.89, 84.36	
本剤使用理由-イマチニブ抵抗性+イマチニブ不耐容	31例	17例	54.84%	2例	6.45%	4例	12.90%	2例	6.45%	5例	16.13%	1例	3.23%	19例	12例	61.29%	42.19, 78.15	
初発の慢性期 CML	23例	16例	69.57%	2例	8.70%	1例	4.35%	0例	0.00%	0例	0.00%	4例	17.39%	18例	5例	78.26%	56.30, 92.54	
その他	1例	1例	100.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	1例	0例	100.00%	2.50, 100	
本剤使用理由-不明または未記載	2例	2例	100.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	2例	0例	100.00%	15.81, 100	
合計	660例	441例	66.82%	57例	8.64%	20例	3.03%	31例	4.70%	30例	4.55%	81例	12.27%	498例	162例	75.45%	71.99, 78.69	

[1]:細胞遺伝学的効果 (慢性期 CML) が Complete, Partial の場合, 奏効と判断する。

\* ベストレスポンスにて評価

### 3.6.1.3 CML-CP の奏効期間

CML-CP の奏効期間の要約統計量を Table 3-35 に示す。

CML-CP の血液学的効果及び細胞遺伝学的効果の奏効期間の中央値はそれぞれ 750.0 日及び 463.0 日であり, 長期間にわたり本剤の効果が持続していることが確認された。

**Table 3-35 CML-CP の初回奏効期間（日）の要約統計量**

項目名	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
血液学的効果（CML-CP）	629	649.6	408.62	1095	750.0	0
細胞遺伝学的効果（CML-CP）	483	538.5	409.98	1095	463.0	0

### 3.6.2 CML-AP の効果

#### 3.6.2.1 CML-AP の血液学的効果

本調査の CML-AP の血液学的効果を Table 3-36 に示す。

血液学的効果解析対象の CML-AP の奏効割合\*（CHR, MR/NEL, RTC）は 68.52%であった。また、本調査と承認時の「イマチニブ抵抗性の CML-CP 又は CML-AP（1101 試験）」の国内臨床試験のデータでは評価指標に若干の違いはあるものの、承認時（国内臨床試験の CHR：71.4%）と同様の結果が得られた。

\*ベストレスポンスが CHR, MR/NEL, 又は RTC の場合は有効, SD 又は PD の場合は無効と判断する。

**Table 3-36 CML-AP の血液学的効果**

	例数	CHR		MR/NEL		RTC		SD		PD		判定不能		奏効[1]	非奏効	奏効割合	信頼区間 下限, 上限	検定結果 (Fisher's exact)
		例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合					
本剤使用理由-イマチニブ抵抗性	37 例	21 例	56.76%	1 例	2.70%	1 例	2.70%	7 例	18.92%	4 例	10.81%	3 例	8.11%	23 例	14 例	62.16%	44.76, 77.54	p=0.0301
本剤使用理由-イマチニブ不耐容	14 例	11 例	78.57%	2 例	14.29%	0 例	0.00%	1 例	7.14%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	13 例	1 例	92.86%	66.13, 99.82	
本剤使用理由-イマチニブ抵抗性+イマチニブ不耐容	3 例	1 例	33.33%	0 例	0.00%	0 例	0.00%	1 例	33.33%	1 例	33.33%	0 例	0.00%	1 例	2 例	33.33%	0.84, 90.57	
合計	54 例	33 例	61.11%	3 例	5.56%	1 例	1.85%	9 例	16.67%	5 例	9.26%	3 例	5.56%	37 例	17 例	68.52%	54.45, 80.48	

[1]:奏効=CHR, MR/NEL, 又は RTC

\* ベストレスポンスにて評価

#### 3.6.2.2 CML-AP の細胞遺伝学的効果

本調査の CML-AP 患者の細胞遺伝学的効果を Table 3-37 に示す。

CML-AP の細胞遺伝学的効果解析対象症例における奏効割合\*（Major CyR）は、50.98%であった（Complete 39.22%, Partial 11.76%）。また、本調査での奏効割合は、承認時の「イマチニブ抵抗性の CML-CP 又は CML-AP（1101 試験）」の国内臨床試験の奏効割合（国内臨床試験の Major CyR：14.3%）よりも高い値を示した。

\*ベストレスポンスが Complete 又は Partial の場合に有効と判断する。

**Table 3-37 CML-AP 患者の細胞遺伝学的効果**

	例数	Complete		Partial		Minor		Minimal		None		判定不能	奏効[1]	非奏効	奏効割合	信頼区間 下限, 上限	検定結果 (Fisher's exact)	
		例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合							
本剤使用理由-イマチニブ抵抗性	35 例	12 例	34.29%	3 例	8.57%	3 例	8.57%	5 例	14.29%	5 例	14.29%	7 例	20.00%	15 例	20 例	42.86%	26.32, 60.65	p = 0.1613

	例数	Complete		Partial		Minor		Minimal		None		判定不能		奏効[1]	非奏効	奏効割合	信頼区間 下限, 上限	検定結果 (Fisher's exact)
		例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合					
本剤使用理由-イマチニブ不耐容	14例	7例	50.00%	3例	21.43%	0例	0.00%	1例	7.14%	2例	14.29%	1例	7.14%	10例	4例	71.43%	41.90, 91.61	
本剤使用理由-イマチニブ抵抗性+イマチニブ不耐容	2例	1例	50.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	0例	0.00%	1例	50.00%	0例	0.00%	1例	1例	50.00%	1.26, 98.74	
合計	51例	20例	39.22%	6例	11.76%	3例	5.88%	6例	11.76%	8例	15.69%	8例	15.69%	26例	25例	50.98%	36.60, 65.25	

[1]:細胞遺伝学的効果(移行期 CML)が Complete, Partial の場合, 奏効と判断する。

\* ベストレスポンスにて評価

### 3.6.2.3 CML-AP の奏効期間

CML-AP の奏効期間の要約統計量を Table 3-38 に示す。

CML-AP の血液学的効果及び細胞遺伝学的効果の奏効期間の中央値はそれぞれ 321.5 日及び 210.0 日であり, CML-AP でも長期間にわたり本剤の効果が持続していることが確認された。

**Table 3-38 CML-AP の初回奏効期間 (日) の要約統計量**

項目名	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
血液学的効果 (CML-AP)	34	470.1	391.74	1095	321.5	12
細胞遺伝学的効果 (CML-AP)	27	371.0	411.64	1095	210.0	0

### 3.6.3 患者要因別有効性解析

患者背景要因別奏効割合について, 血液学的効果 (CML-CP) を Table 7-6 に, 細胞遺伝学的効果 (CML-CP) を Table 7-7 に, 血液学的効果 (CML-AP) を Table 7-8 に, 細胞遺伝学的効果 (CML-AP) を Table 7-9 にそれぞれ示す。

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために, 安全性の要因別解析と同じ患者要因別に有効性の解析を行った。

有意水準を 5%として有意差を認めた要因は以下のとおりであった。

#### 【血液学的効果 (CML-CP)】

- 合併症の有無 (本剤投与開始時点で罹患) 心疾患
- Performance status (PS)

#### 【血液学的効果 (CML-AP)】

- 本剤使用理由 (詳細)
- 本剤使用開始直前の CML に対する治療内容: 原疾患治療薬の有無

#### 【細胞遺伝学的効果 (CML-CP)】

- 年齢区分 III
- 年齢区分 IV

また, 調整解析を行った結果, 調整解析でも有意差が認められた要因は以下のとおりであった。

**【血液学的効果 (CML-CP)】**

- Performance status (PS)

PS 別の奏効割合は、「0」の 94.73% (449/474 例)、「1」の 90.18% (147/163 例)、「2」の 82.61% (19/23 例)、「3」の 83.33% (10/12 例) とすべてにおいて高かった。また、「4」の症例は 0 例であった。

PS 「2」, 「3」の症例数が 23 例及び 12 例と少なく、明確な傾向を述べることは難しいが、PS が「0」や「1」の状態の良い症例では 90%以上の奏効割合が認められた。

**【血液学的効果 (CML-AP)】**

- 本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：原疾患治療薬の有無

本剤使用開始直前の原疾患治療薬有無別の奏効割合は、「無」の 86.36% (19/22 例)、「有」の 56.25% (18/32 例) と「無」の方が高かった。CML-CP の血液学的効果においても、初発の慢性期 CML 方が奏効割合が高く、同様の傾向が認められた。

**3.6.4 特別な背景を有する患者****3.6.4.1 小児**

本調査で 6 例の小児 (15 歳未満) 症例が報告され、いずれも CML-CP であった。小児の血液学的効果の CHR は 100.0%であった。また、細胞遺伝学的効果の Major CyR も 100.0%であった (Table 7-6, Table 7-7)。

**3.6.4.2 高齢者****3.6.4.2.1 CML-CP の高齢者**

CML-CP の高齢者の血液学的効果及び細胞遺伝学的効果を、Table 7-6, Table 7-7 に示す。

血液学的効果の判定がされた 65 歳以上の高齢者 CML-CP での CHR は 91.84% (304/331 例) であった。65 歳未満の非高齢者 CML-CP での CHR は 94.12% (320/340 例) であった。また、細胞遺伝学的効果の判定がされた 65 歳以上の高齢者 CML-CP での Major CyR は 69.88% (225/322 例) であった。65 歳未満の非高齢者 CML-CP での Major CyR は 80.71% (272/337 例) であった。細胞遺伝学的効果において高齢者と非高齢者の間で有意差が認められ (血液学的効果 :  $p = 0.2903$ , 細胞遺伝学的効果 :  $p = 0.0015$ ) , 非高齢者の方が奏効割合が高かった。

血液学的効果の判定がされた 75 歳以上の後期高齢者での CHR は 89.74% (140/156 例) であった。75 歳未満の非後期高齢者 CML-CP での CHR は 93.98% (484/515 例) であった。また、細胞遺伝学的効果の判定がされた 75 歳以上の後期高齢者での Major CyR は 66.01% (101/153 例) であった。75 歳未満の非後期高齢者 CML-CP での Major CyR は 78.26% (396/506 例) であった。細胞遺伝学的効果において後期高齢者と非後期高齢者で有意差が認められ (血液学的効果 :  $p = 0.0749$ , 細胞遺伝学的効果 :  $p = 0.0027$ ) , 非後期高齢者の方が奏効割合が高かった。

### 3.6.4.2.2 CML-AP の高齢者

CML-AP の高齢者の血液学的効果及び細胞遺伝学的効果を、[Table 7-8](#) 及び [Table 7-9](#) に示す。

血液学的効果の判定がされた 65 歳以上の高齢者 CML-AP での奏効割合 (CHR, MR/NEL, RTC) は 64.71% (22/34 例) であった。65 歳未満の非高齢者 CML-AP での奏効割合は 75.00% (15/20 例) であった。また、細胞遺伝学的効果の判定がされた 65 歳以上の高齢者 CML-AP での Major CyR は 53.13% (17/32 例) であった。65 歳未満の非高齢者 CML-AP での Major CyR は 47.37% (9/19 例) であった。高齢者と非高齢者の間で有意差はなく、有効性に大きな差は認められなかった (血液学的効果 :  $p = 0.5493$ , 細胞遺伝学的効果 :  $p = 0.7761$ )。

血液学的効果の判定がされた 75 歳以上の後期高齢者での奏効割合 (CHR, MR/NEL, RTC) は 60.00% (9/15 例) であった。75 歳未満の非後期高齢者での奏効割合は 71.79% (28/39 例) であった。また、細胞遺伝学的効果の判定がされた 75 歳以上の後期高齢者 CML-AP での Major CyR は 46.67% (7/15 例) であった。75 歳未満の非後期高齢者での Major CyR は 52.78% (19/36 例) であった。後期高齢者と非後期高齢者の間で有意差はなく、有効性に大きな差は認められなかった (血液学的効果 :  $p = 0.5158$ , 細胞遺伝学的効果 :  $p = 0.7645$ )。

### 3.6.4.3 妊産婦

本調査にて、2 例の CML-CP の妊産婦症例が報告された。血液学的効果はいずれも CHR が得られた。細胞遺伝学的効果は、Partial 及び Complete がそれぞれ 1 例であった。

### 3.6.4.4 腎機能障害を合併する患者

#### 3.6.4.4.1 腎機能障害を合併する CML-CP の患者

腎機能障害を合併する CML-CP の血液学的効果及び細胞遺伝学的効果を、[Table 7-6](#) 及び [Table 7-7](#) に示す。

血液学的効果の判定がされた腎機能障害を合併する CML-CP での CHR は 91.67% (66/72 例)、腎機能障害を合併しない CML-CP の CHR は 93.17% (559/600 例) であった。

また、細胞遺伝学的効果の判定がされた腎機能障害を合併する CML-CP での Major CyR は 73.53% (50/68 例)、腎機能障害を合併しない CML-CP の Major CyR は 75.68% (448/592 例) であった。

血液学的効果も細胞遺伝学的効果も、腎機能障害合併の有無による大きな違いは認められず (血液学的効果 :  $p = 0.6241$ , 細胞遺伝学的効果 :  $p = 0.7660$ )、腎機能障害合併の有無の有効性へ及ぼす明確な影響は認められなかった。

#### 3.6.4.4.2 腎機能障害を合併する CML-AP の患者

腎機能障害を合併する CML-AP の血液学的効果及び細胞遺伝学的効果を、[Table 7-8](#) 及び [Table 7-9](#) に示す。



血液学的効果の判定がされた腎機能障害を合併する CML-AP での奏効割合 (CHR, MR/NEL, RTC) は 50.00% (4/8 例) であり, 腎機能障害を合併しない CML-AP の奏効割合 (CHR, MR/NEL, RTC) は 71.74% (33/46 例) であった。

また, 細胞遺伝学的効果の判定がされた腎機能障害を合併する CML-AP での Major CyR は 75.00% (6/8 例), 腎機能障害を合併しない CML-AP の Major CyR は 46.51% (20/43 例) であった。

腎機能障害を合併する症例が 8 例と少なかったが, 統計学的な有意差は認められず (血液学的効果:  $p = 0.2430$ , 細胞遺伝学的効果:  $p = 0.2485$ ), 腎機能障害合併の有無の有効性へ及ぼす明確な影響は認められなかった。

### 3.6.4.5 肝機能障害を合併する患者

#### 3.6.4.5.1 肝機能障害を合併する CML-CP の患者

肝機能障害を合併する CML-CP の血液学的効果及び細胞遺伝学的効果を, [Table 7-6](#) 及び [Table 7-7](#) に示す。

血液学的効果の判定がされた肝機能障害を合併する CML-CP での CHR は 93.48% (43/46 例), 肝機能障害を合併しない CML-CP の CHR は 92.97% (582/626 例) であった。

また, 細胞遺伝学的効果の判定がされた肝機能障害を合併する CML-CP での Major CyR は 77.78% (35/45 例), 肝機能障害を合併しない CML-CP の Major CyR は 75.28% (463/615 例) であった。血液学的効果も細胞遺伝学的効果も, 肝機能障害合併の有無による大きな違いは認められず (血液学的効果:  $p = 1.0000$ , 細胞遺伝学的効果:  $p = 0.8579$ ), 肝機能障害合併の有無の有効性へ及ぼす明確な影響は認められなかった。

#### 3.6.4.5.2 肝機能障害を合併する CML-AP の患者

肝機能障害を合併する CML-AP の血液学的効果及び細胞遺伝学的効果を, [Table 7-8](#) 及び [Table 7-9](#) に示す。

血液学的効果の判定がされた肝機能障害を合併する CML-AP での有効割合 (CHR, MR/NEL, RTC) は 100.00% (4/4 例), 肝機能障害を合併しない CML-AP の有効割合 (CHR, MR/NEL, RTC) は 66.00% (33/50 例) であった。

また, 細胞遺伝学的効果の判定がされた肝機能障害を合併する CML-AP での Major CyR は 75.00% (3/4 例), 肝機能障害を合併しない CML-AP の Major CyR は 48.94% (23/47 例) であった。

肝機能障害を合併する症例が 4 例と少なかったこともあり, 統計的な有意差は認められず (血液学的効果:  $p = 0.2959$ , 細胞遺伝学的効果:  $p = 0.6098$ ), 肝機能障害合併の有無の有効性へ及ぼす明確な影響は認められなかった。



### 3.6.4.6 心疾患を合併する患者

#### 3.6.4.6.1 心疾患を合併する CML-CP の患者

心疾患を合併する CML-CP の血液学的効果及び細胞遺伝学的効果を、Table 7-6 及び Table 7-7 に示す。

血液学的効果の判定がされた心疾患を合併する CML-CP での CHR は 86.08% (68/79 例) , 心疾患を合併しない CML-CP 患者の CHR は 93.93% (557/593 例) であった。

また、細胞遺伝学的効果の判定がされた心疾患を合併する CML-CP での Major CyR は 72.00% (54/75 例) , 心疾患を合併しない CML-CP の Major CyR は 75.90% (444/585 例) であった。

血液学的効果は、心疾患合併の有無による 5%以上の有意差を認めたが ( $p = 0.0170$ ) , 調整解析では有意差が認められなかった。細胞遺伝学的効果は、心疾患合併の有無による大きな違いは認められず ( $p = 0.4770$ ) , 心疾患合併の有無の有効性へ及ぼす明確な影響は認められなかった。

#### 3.6.4.6.2 心疾患を合併する CML-AP の患者

心疾患を合併する CML-AP の血液学的効果及び細胞遺伝学的効果を、Table 7-8 及び Table 7-9 に示す。

血液学的効果の判定がされた心疾患を合併する CML-AP での奏効割合 (CHR, MR/NEL, RTC) は 100.00% (5/5 例) , 心疾患を合併しない CML-AP の奏効割合 (CHR, MR/NEL, RTC) は 65.31% (32/49 例) であった。

また、細胞遺伝学的効果の判定がされた心疾患を合併する CML-AP での Major CyR は 60.00% (3/5 例) , 心疾患を合併しない CML-AP の Major CyR は 50.00% (23/46 例) であった。

心疾患を合併する症例が 5 例と少なかったこともあり、統計的な有意差は認められず (血液学的効果 :  $p = 0.1676$ , 細胞遺伝学的効果 :  $p = 1.0000$ ) , 心疾患合併の有無の有効性へ及ぼす明確な影響は認められなかった。

## 3.7 その他の解析

該当なし。

# 4 考察

## 4.1 調査結果及び結論

2009年2月16日より調査を開始し、2019年1月18日(データベースロック日)に調査を終了した。安全性解析対象症例は928例、有効性解析対象症例は728例であった。有効性解析対象症例728例のうち、「CML-CP」が673例及び「CML-AP」が55例であった。CML-CPの血液学的効果解析対象症例及び細胞遺伝学的効果解析対象症例は、672例及び660例とした。CML-APの血液学的効果解析対象症例及び細胞遺伝学的効果解析対象症例は、54例及び51例とした。

#### 4.1.1 安全性

- 安全性解析対象症例 928 例中，720 例に副作用を認め，発現割合は 77.59% (720/928 例) であり，承認時 (1101 試験) の副作用発現割合 97.06% (33/34 例) よりも高い発現割合は認めなかった。
- 主な副作用は，血小板数減少が 14.01% (130/928 例)，血中ビリルビン増加が 12.28% (114/928 例)，リパーゼ増加が 9.91% (92/928 例)，肝機能異常が 9.05% (84/928 例)， $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 8.84% (82/928 例)，貧血が 8.30% (77/928 例)，発疹が 7.97% (74/928 例)，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 7.11% (66/928 例)，心電図 QT 延長が 6.79% (63/928 例)，白血球数減少が 6.36% (59/928 例)，及び血中ブドウ糖増加が 6.14% (57/928 例) であった。本調査で認めた主な副作用は，いずれも承認時 (1101 試験) で既に確認されているため使用実態下でも発現が予測されていた事象であった。
- 本調査の重篤な副作用の発現割合は 20.26% (188/928 例) であった。主な重篤な副作用は，血小板数減少が 5.06% (47/928 例) 及び白血球数減少が 2.16% (20/928 例) であった。承認時 (1101 試験) の重篤な副作用発現割合は 35.29% (12/34 例) であり，承認時 (1101 試験) よりも高い発現割合は認めなかった。本調査で認めた主な重篤な副作用は，いずれも承認時 (1101 試験) で既に確認されているため使用実態下でも発現が予測されていた事象であった。
- 本調査での各重点調査項目の副作用発現割合は心疾患が 11.75% (109/928 例)，心電図 QT 延長が 6.90% (64/928 例)，体液貯留が 8.94% (83/928 例)，間質性肺疾患が 1.29% (12/928 例)，発疹が 18.21% (169/928 例)，出血が 0.86% (8/928 例)，感染症が 3.02% (28/928 例)，肝機能障害の悪化が 53.85% (35/65 例)，及び腎機能障害の悪化が 21.74% (25/115 例) であった。
- 特別な背景を有する患者 (小児，高齢者，妊婦，肝機能障害及び腎機能障害) の副作用発現状況については，特記すべき問題点は認められなかった。

以上の結果より，本調査では承認時と同様の安全性プロファイルが確認され，特別な背景を有する患者や重点調査項目についても特記すべき傾向が認められなかった。

#### 4.1.2 有効性

- CML-CP の血液学的効果集計対象症例の奏効割合 (CHR) は 93.01% であった。また，本調査と承認時 (1101 試験) のデータでは評価指標に若干の違いはあるものの，承認時 (CHR : 100%) と同様に高い寛解割合が得られた。
- CML-CP の細胞遺伝学的効果解析対象症例の奏効割合 (Major CyR) は 75.45% であった (Complete 66.82%，Partial 8.64%)。選択・除外基準の設定の有無等患者背景集団が異なり，判定不能症例も 81 例と多い等，一概に比較することはできないが，承認時 (1101 試

験)の奏功割合(Major CyR:93.8%,(Complete 68.8%, Partial 25.0%))と比べてやや低かったが,Completeの割合には大きな違いはなかった。

- CML-APの血液学的効果集計対象の奏効割合(CHR, MR/NEL, RTC)は68.52%であった。本調査と承認時の国内臨床試験のデータでは評価指標に若干の違いはあるものの,承認時(1101試験)の奏功割合(CHR:71.4%)と同様の結果が得られた。
- CML-APの細胞遺伝学的効果集計対象症例の奏効割合(Major CyR)は,50.98%であった(Complete 39.22%, Partial 11.76%)。また,選択・除外基準の設定の有無等患者背景集団が異なるため一概に比較することはできないが,本調査での奏功割合は,承認時(1101試験)の奏効割合(Major CyR:14.3%)よりも高い値を示した。

以上より,患者背景が異なるため一概に比較できないものの,使用実態下で本剤を投与した際の一定の有効性が示された。

## 4.2 調査方法等の限界

本調査は,比較対照群を設定しない観察研究であって,本剤に曝露していない患者についての情報を収集していない。このため,得られた結果が本剤への曝露による効果か否かについて明らかにすることは困難である。

## 4.3 結果の解釈

本調査では,4.2項に記載したような調査方法等の限界が確認されたが,使用実態下の調査では発生し得る内容であり,結果に大きな影響を及ぼすようなその他の限界は確認されなかった。以上のことから,本調査の結果は使用実態下での本剤の安全性及び有効性を反映していると考えられた。

## 4.4 一般化可能性

本調査は本剤を投与した患者の全例を対象としていることから,本邦での本剤使用患者の安全性及び有効性を一般的に反映していると考えられた。

## 5 結論

CML-CP又はCML-APに対する当該特定使用成績調査を実施し,安全性及び有効性プロファイルを確認した結果,特に注意が必要と考えられる事象については添付文書等で注意喚起を行っており,新たな対応は不要と考える。今後も本剤の安全対策として,自発報告・文献学会情報等の収集や医師要件及び施設要件を満たす医療機関で用いられるよう,添付文書や適正使用ガイド等の適正使用に係る資材を必要に応じて更新する等,医師及び医療機関に注意喚起していく。

## 6 参考文献

矢富裕,廣畑俊成,山田俊幸(2013)今日の臨床検査2013-2014:南江堂。

## 7 付録

Table 7-1 有害事象・副作用の発現状況一覧表（重篤度別）（安全性解析対象症例）

調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例（件数）割合（%）				副作用等の種類別発現症例（件数）割合（%）			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
発現症例数		284 (30.60)	729 (78.56)	1 (0.11)	790 (85.13)	188 (20.26)	671 (72.31)	1 (0.11)	720 (77.59)
感染症および寄生虫症	膿疱性ざ瘡	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	気管支炎	3 (0.32)	6 (0.65)	-	9 (0.97)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	蜂巣炎	1 (0.11)	2 (0.22)	-	3 (0.32)	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)
	結膜炎	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	涙嚢炎	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	丹毒	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	毛包炎	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	皮膚真菌感染	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	胃腸炎	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	歯肉炎	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	帯状疱疹	1 (0.11)	9 (0.97)	-	10 (1.08)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	感染	3 (0.32)	1 (0.11)	-	4 (0.43)	3 (0.32)	1 (0.11)	-	4 (0.43)
	上咽頭炎	-	19 (2.05)	-	19 (2.05)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	爪真菌症	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	咽頭炎	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	-	-	-
	マイコプラズマ咽頭炎	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	肺炎	17 (1.83)	5 (0.54)	-	22 (2.37)	7 (0.75)	-	-	7 (0.75)
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-	

調査症例数		928 例													
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例（件数）割合（%）				副作用等の種類別発現症例（件数）割合（%）									
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計						
	インフルエンザ性肺炎	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	1	(0.11)	-	-	-	1	(0.11)	
	ブドウ球菌性肺炎	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	急性腎盂腎炎	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-	-	
	呼吸器モニリア症	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-	-	
	敗血症	5	(0.54)	2	(0.22)	-	-	7	(0.75)	1	(0.11)	1	(0.11)	2	(0.22)
	敗血症性ショック	3	(0.32)	-	-	-	-	3	(0.32)	-	-	-	-	-	
	副鼻腔炎	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	上気道感染	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	尿路感染	1	(0.11)	-	-	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	水痘	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	ウイルス感染	-	-	2	(0.22)	-	-	2	(0.22)	-	-	-	-	-	
	創傷感染	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	全身性真菌症	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	細菌性敗血症	1	(0.11)	-	-	-	-	1	(0.11)	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)
	ブドウ球菌性敗血症	1	(0.11)	-	-	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	感染性腸炎	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	細菌感染	-	-	2	(0.22)	-	-	2	(0.22)	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)
	真菌性肺炎	1	(0.11)	-	-	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	ウイルス性腸炎	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	感染性脊椎炎	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)
	口腔ヘルペス	-	-	2	(0.22)	-	-	2	(0.22)	-	2	(0.22)	-	2	(0.22)
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）	卵巣良性腫瘍	1	(0.11)	-	-	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	

調査症例数		928 例													
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)				副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)									
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計						
	乳癌	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-		
	慢性骨髄性白血病	2	(0.22)	1	(0.11)	-	3	(0.32)	-	-	-	-	-		
	結腸癌	3	(0.32)	-	-	3	(0.32)	-	-	-	-	-	-		
	胆嚢癌	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-		
	胃癌	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-		
	再発胃癌	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-		
	胃癌第2期	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-		
	悪性胸水	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-		
	骨髄異形成症候群	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-		
	第2原発性悪性疾患	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-		
	皮膚有棘細胞癌	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-		
	腫瘍疼痛	-	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-		
	子宮癌	2	(0.22)	-	-	2	(0.22)	-	-	-	-	-	-		
	骨髄性白血病の芽球発症	1	(0.11)	3	(0.32)	-	4	(0.43)	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)	
	悪性新生物進行	6	(0.65)	3	(0.32)	-	9	(0.97)	-	-	-	-	-		
	肺の悪性新生物	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-		
	脳新生物	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-		
	新生物進行	7	(0.75)	-	-	7	(0.75)	-	-	-	-	-	-		
	甲状腺癌	2	(0.22)	-	-	2	(0.22)	-	-	-	-	-	-		
	慢性骨髄性白血病急性転化	23	(2.48)	4	(0.43)	-	27	(2.91)	2	(0.22)	1	(0.11)	-	3	(0.32)
	肝細胞癌	-	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-	
血液およびリンパ系障害	無顆粒球症	1	(0.11)	2	(0.22)	-	3	(0.32)	1	(0.11)	2	(0.22)	-	3	(0.32)
	貧血	25	(2.69)	71	(7.65)	-	96	(10.34)	18	(1.94)	59	(6.36)	-	77	(8.30)

調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)				副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
	葉酸欠乏性貧血	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	好酸球増加症	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	-	-	-
	発熱性好中球減少症	2 (0.22)	2 (0.22)	-	4 (0.43)	2 (0.22)	1 (0.11)	-	3 (0.32)
	溶血	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	鉄欠乏性貧血	-	5 (0.54)	-	5 (0.54)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	白血球増加症	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	白血球減少症	-	7 (0.75)	-	7 (0.75)	-	6 (0.65)	-	6 (0.65)
	リンパ球減少症	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	単球増加症	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	好中球減少症	1 (0.11)	3 (0.32)	-	4 (0.43)	1 (0.11)	3 (0.32)	-	4 (0.43)
	汎血球減少症	7 (0.75)	8 (0.86)	-	15 (1.62)	6 (0.65)	8 (0.86)	-	14 (1.51)
	脾腫	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	血小板減少症	7 (0.75)	12 (1.29)	-	19 (2.05)	7 (0.75)	12 (1.29)	-	19 (2.05)
	血液毒性	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	骨髄機能不全	2 (0.22)	1 (0.11)	-	3 (0.32)	2 (0.22)	1 (0.11)	-	3 (0.32)
	血球減少症	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
免疫系障害	移植片対宿主病	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
内分泌障害	甲状腺機能亢進症	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	甲状腺機能低下症	2 (0.22)	1 (0.11)	-	3 (0.32)	2 (0.22)	1 (0.11)	-	3 (0.32)
代謝および栄養障害	脱水	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	-	-	-
	糖尿病	2 (0.22)	15 (1.62)	-	17 (1.83)	2 (0.22)	12 (1.29)	-	14 (1.51)
	コントロール不良の糖尿病	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	体液貯留	2 (0.22)	1 (0.11)	-	3 (0.32)	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)

調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)				副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
	耐糖能障害	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	高コレステロール血症	-	6 (0.65)	-	6 (0.65)	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)
	高血糖	2 (0.22)	36 (3.88)	-	38 (4.09)	2 (0.22)	28 (3.02)	-	30 (3.23)
	高カリウム血症	2 (0.22)	16 (1.72)	-	18 (1.94)	1 (0.11)	11 (1.19)	-	12 (1.29)
	高マグネシウム血症	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	-	-	-
	高リン酸塩血症	-	5 (0.54)	-	5 (0.54)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)
	高トリグリセリド血症	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	高尿酸血症	2 (0.22)	16 (1.72)	-	18 (1.94)	1 (0.11)	9 (0.97)	-	10 (1.08)
	低カルシウム血症	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	低血糖	2 (0.22)	1 (0.11)	-	3 (0.32)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	低カリウム血症	1 (0.11)	10 (1.08)	-	11 (1.19)	1 (0.11)	3 (0.32)	-	4 (0.43)
	低マグネシウム血症	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)
	低リン酸血症	1 (0.11)	8 (0.86)	-	9 (0.97)	1 (0.11)	8 (0.86)	-	9 (0.97)
	低尿酸血症	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	マラスムス	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)	-	-	-	-
	腫瘍崩壊症候群	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	代謝障害	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	高アルカリホスファターゼ血症	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	食欲減退	2 (0.22)	22 (2.37)	-	24 (2.59)	1 (0.11)	19 (2.05)	-	20 (2.16)
	高脂血症	-	10 (1.08)	-	10 (1.08)	-	7 (0.75)	-	7 (0.75)
	高クレアチニン血症	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	過小食	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	高リパーゼ血症	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)



調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)				副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
精神障害	不安	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	譫妄	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	抑うつ気分	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	うつ病	1 (0.11)	3 (0.32)	-	4 (0.43)	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)
	不眠症	-	7 (0.75)	-	7 (0.75)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	睡眠障害	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	不安障害	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	精神障害	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
神経系障害	意識変容状態	2 (0.22)	-	-	2 (0.22)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	脳出血	4 (0.43)	-	-	4 (0.43)	-	-	-	-
	脳梗塞	15 (1.62)	1 (0.11)	-	16 (1.72)	6 (0.65)	-	-	6 (0.65)
	認知症	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	浮動性めまい	-	8 (0.86)	-	8 (0.86)	-	6 (0.65)	-	6 (0.65)
	味覚異常	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	構音障害	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	塞栓性脳卒中	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	顔面麻痺	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	頭痛	3 (0.32)	38 (4.09)	-	41 (4.42)	3 (0.32)	37 (3.99)	-	40 (4.31)
	感覚鈍麻	1 (0.11)	3 (0.32)	-	4 (0.43)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	記憶障害	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	髄膜炎	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	末梢性ニューロパチー	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	嗅覚錯誤	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)

調査症例数		928 例													
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例（件数）割合（%）				副作用等の種類別発現症例（件数）割合（%）									
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計						
	末梢性感覚ニューロパチー	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	1	(0.11)	-	-	-	1	(0.11)	
	坐骨神経痛	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	痙攣発作	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-	-	
	感覚障害	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	傾眠	-	-	3	(0.32)	-	-	3	(0.32)	-	3	(0.32)	-	3	(0.32)
	くも膜下出血	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-	-	
	失神	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)
	一過性脳虚血発作	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	振戦	-	-	4	(0.43)	-	-	4	(0.43)	-	3	(0.32)	-	3	(0.32)
	脳底動脈閉塞	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-	-	
	ラクナ梗塞	2	(0.22)	1	(0.11)	-	-	3	(0.32)	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)
	パーキンソン病	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	血栓性脳梗塞	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-	-	
眼障害	眼瞼炎	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)
	白内障	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	-	-	
	結膜出血	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)
	アレルギー性結膜炎	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)
	ドライアイ	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)
	眼瞼紅斑	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)
	眼瞼浮腫	-	-	5	(0.54)	-	-	5	(0.54)	-	5	(0.54)	-	5	(0.54)
	緑内障	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	-	-	-	-	
	虹彩炎	-	-	1	(0.11)	-	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)	-	1	(0.11)
	流涙増加	-	-	2	(0.22)	-	-	2	(0.22)	-	2	(0.22)	-	2	(0.22)

調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例（件数）割合（%）				副作用等の種類別発現症例（件数）割合（%）			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
	眼充血	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	視神経乳頭浮腫	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	羞明	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	網膜出血	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	斜視	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	眼瞼腫脹	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	霧視	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)
	視力低下	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	視力障害	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	硝子体浮遊物	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	結膜充血	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	耳および迷路障害	耳鳴	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-
回転性めまい		-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
耳不快感		-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
突発性難聴		1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
心臓障害	急性心筋梗塞	4 (0.43)	-	-	4 (0.43)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	狭心症	3 (0.32)	-	-	3 (0.32)	2 (0.22)	-	-	2 (0.22)
	不整脈	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	上室性不整脈	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	心房細動	5 (0.54)	15 (1.62)	-	20 (2.16)	4 (0.43)	9 (0.97)	-	13 (1.40)
	第一度房室ブロック	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	第二度房室ブロック	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	徐脈	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)

調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)				副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
	心不全	7 (0.75)	1 (0.11)	-	8 (0.86)	2 (0.22)	-	-	2 (0.22)
	急性心不全	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	うっ血性心不全	6 (0.65)	2 (0.22)	-	8 (0.86)	3 (0.32)	2 (0.22)	-	5 (0.54)
	心タンポナーデ	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	心拡大	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	心筋梗塞	3 (0.32)	-	-	3 (0.32)	-	-	-	-
	心筋炎	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	動悸	1 (0.11)	11 (1.19)	-	12 (1.29)	1 (0.11)	6 (0.65)	-	7 (0.75)
	心嚢液貯留	5 (0.54)	2 (0.22)	-	7 (0.75)	5 (0.54)	2 (0.22)	-	7 (0.75)
	洞性不整脈	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	洞性徐脈	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	洞性頻脈	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	上室性期外収縮	-	6 (0.65)	-	6 (0.65)	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)
	頻脈	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	心室性期外収縮	-	12 (1.29)	-	12 (1.29)	-	10 (1.08)	-	10 (1.08)
	左房拡大	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	洞結節機能不全	2 (0.22)	1 (0.11)	-	3 (0.32)	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)
血管障害	高血圧	1 (0.11)	19 (2.05)	-	20 (2.16)	1 (0.11)	10 (1.08)	-	11 (1.19)
	起立性低血圧	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	静脈炎	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	レイノー現象	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	血栓性静脈炎	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	四肢静脈血栓症	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-

調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)				副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
	末梢動脈閉塞性疾患	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	急性呼吸不全	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	喘息	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)	-	-	-	-
	慢性気管支炎	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	咳嗽	1 (0.11)	11 (1.19)	-	12 (1.29)	1 (0.11)	5 (0.54)	-	6 (0.65)
	発声障害	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	呼吸困難	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)
	労作性呼吸困難	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)
	好酸球性肺炎	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	鼻出血	2 (0.22)	1 (0.11)	-	3 (0.32)	2 (0.22)	1 (0.11)	-	3 (0.32)
	低酸素症	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	間質性肺疾患	13 (1.40)	1 (0.11)	-	14 (1.51)	11 (1.19)	1 (0.11)	-	12 (1.29)
	起坐呼吸	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	胸水	20 (2.16)	28 (3.02)	-	48 (5.17)	18 (1.94)	25 (2.69)	-	43 (4.63)
	誤嚥性肺炎	2 (0.22)	-	-	2 (0.22)	-	-	-	-
	湿性咳嗽	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	肺水腫	2 (0.22)	2 (0.22)	-	4 (0.43)	2 (0.22)	2 (0.22)	-	4 (0.43)
	呼吸不全	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	アレルギー性鼻炎	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	上気道の炎症	-	13 (1.40)	-	13 (1.40)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	喉頭不快感	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
口腔咽頭痛	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	
胃腸障害	腹部不快感	-	5 (0.54)	-	5 (0.54)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)

調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例（件数）割合（%）				副作用等の種類別発現症例（件数）割合（%）			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
	腹部膨満	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	腹痛	-	5 (0.54)	-	5 (0.54)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	上腹部痛	-	13 (1.40)	-	13 (1.40)	-	10 (1.08)	-	10 (1.08)
	アフタ性潰瘍	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	腹水	3 (0.32)	2 (0.22)	-	5 (0.54)	2 (0.22)	2 (0.22)	-	4 (0.43)
	口唇炎	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	慢性胃炎	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	大腸炎	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	便秘	-	12 (1.29)	-	12 (1.29)	-	6 (0.65)	-	6 (0.65)
	齲歯	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	下痢	-	20 (2.16)	-	20 (2.16)	-	16 (1.72)	-	16 (1.72)
	十二指腸潰瘍	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	消化不良	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	腸炎	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	胃出血	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	胃潰瘍	1 (0.11)	3 (0.32)	-	4 (0.43)	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)
	出血性胃潰瘍	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	胃炎	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	胃食道逆流性疾患	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	胃腸障害	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	胃腸出血	6 (0.65)	1 (0.11)	-	7 (0.75)	4 (0.43)	1 (0.11)	-	5 (0.54)
	歯肉出血	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)

調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)				副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
	歯肉痛	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	舌炎	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)
	吐血	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	血便排泄	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	痔核	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	-	-	-
	裂孔ヘルニア	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	イレウス	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	麻痺性イレウス	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	口唇腫脹	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	メレナ	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	悪心	2 (0.22)	26 (2.80)	-	28 (3.02)	2 (0.22)	26 (2.80)	-	28 (3.02)
	急性膵炎	3 (0.32)	-	-	3 (0.32)	3 (0.32)	-	-	3 (0.32)
	口内炎	1 (0.11)	4 (0.43)	-	5 (0.54)	1 (0.11)	3 (0.32)	-	4 (0.43)
	歯の脱落	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	上部消化管出血	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	嘔吐	1 (0.11)	15 (1.62)	-	16 (1.72)	1 (0.11)	14 (1.51)	-	15 (1.62)
	大腸出血	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	小腸出血	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	心窩部不快感	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	軟便	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	排便障害	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
肝胆道系障害	アルコール性肝疾患	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	胆管結石	2 (0.22)	-	-	2 (0.22)	-	-	-	-

調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)				副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
	胆管炎	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)	-	-	-	-
	胆嚢炎	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)	-	-	-	-
	慢性胆嚢炎	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	胆石症	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	-	-	-
	肝機能異常	7 (0.75)	93 (10.02)	-	100 (10.78)	7 (0.75)	77 (8.30)	-	84 (9.05)
	脂肪肝	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	高ビリルビン血症	2 (0.22)	38 (4.09)	-	40 (4.31)	2 (0.22)	37 (3.99)	-	39 (4.20)
	虚血性肝炎	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	黄疸	1 (0.11)	11 (1.19)	-	12 (1.29)	1 (0.11)	11 (1.19)	-	12 (1.29)
	胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	肝障害	4 (0.43)	45 (4.85)	-	49 (5.28)	3 (0.32)	40 (4.31)	-	43 (4.63)
	出血性肝嚢胞	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	1 (0.11)	8 (0.86)	-	9 (0.97)	1 (0.11)	8 (0.86)	-	9 (0.97)
	水疱	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	皮膚炎	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	水疱性皮膚炎	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	薬疹	-	5 (0.54)	-	5 (0.54)	-	5 (0.54)	-	5 (0.54)
	皮膚乾燥	-	6 (0.65)	-	6 (0.65)	-	5 (0.54)	-	5 (0.54)
	湿疹	-	8 (0.86)	-	8 (0.86)	-	8 (0.86)	-	8 (0.86)
	皮脂欠乏性湿疹	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	紅斑	-	14 (1.51)	-	14 (1.51)	-	14 (1.51)	-	14 (1.51)
	多形紅斑	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	結節性紅斑	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)



調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)				副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
	皮下出血	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	毛髪障害	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	爪変色	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	手掌紅斑	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	丘疹	-	12 (1.29)	-	12 (1.29)	-	12 (1.29)	-	12 (1.29)
	点状出血	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	痒疹	1 (0.11)	2 (0.22)	-	3 (0.32)	1 (0.11)	2 (0.22)	-	3 (0.32)
	そう痒症	-	23 (2.48)	-	23 (2.48)	-	20 (2.16)	-	20 (2.16)
	紫斑	1 (0.11)	2 (0.22)	-	3 (0.32)	1 (0.11)	2 (0.22)	-	3 (0.32)
	発疹	1 (0.11)	75 (8.08)	-	76 (8.19)	1 (0.11)	73 (7.87)	-	74 (7.97)
	紅斑性皮疹	2 (0.22)	17 (1.83)	-	19 (2.05)	2 (0.22)	16 (1.72)	-	18 (1.94)
	全身性皮疹	2 (0.22)	36 (3.88)	-	38 (4.09)	2 (0.22)	36 (3.88)	-	38 (4.09)
	斑状丘疹状皮疹	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	丘疹性皮疹	-	27 (2.91)	-	27 (2.91)	-	25 (2.69)	-	25 (2.69)
	そう痒性皮疹	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	脂漏性皮膚炎	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	皮膚剥脱	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	皮膚潰瘍	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	蕁麻疹	-	9 (0.97)	-	9 (0.97)	-	7 (0.75)	-	7 (0.75)
	全身紅斑	3 (0.32)	18 (1.94)	-	21 (2.26)	3 (0.32)	18 (1.94)	-	21 (2.26)
	全身性そう痒症	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)
	色素沈着障害	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)

調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)				副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
	剥脱性発疹	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1 (0.11)	7 (0.75)	-	8 (0.86)	1 (0.11)	5 (0.54)	-	6 (0.65)
	関節炎	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	背部痛	2 (0.22)	3 (0.32)	-	5 (0.54)	1 (0.11)	2 (0.22)	-	3 (0.32)
	骨痛	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)
	外骨腫	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	筋膜炎	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	痛風性関節炎	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	関節硬直	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	筋痙縮	-	7 (0.75)	-	7 (0.75)	-	7 (0.75)	-	7 (0.75)
	筋力低下	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	筋肉痛	1 (0.11)	29 (3.13)	-	30 (3.23)	1 (0.11)	26 (2.80)	-	27 (2.91)
	四肢痛	-	6 (0.65)	-	6 (0.65)	-	5 (0.54)	-	5 (0.54)
	関節周囲炎	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	横紋筋融解症	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)	-	-	-	-
	関節リウマチ	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	脊柱管狭窄症	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	-	-	-
	筋骨格硬直	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	筋拘縮	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
腎および尿路障害	血尿	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	IgA 腎症	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	神経因性膀胱	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	頻尿	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	-	-	-

調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)				副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
	蛋白尿	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	腎動脈狭窄症	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	腎障害	1 (0.11)	13 (1.40)	-	14 (1.51)	1 (0.11)	8 (0.86)	-	9 (0.97)
	腎不全	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	糖尿病性腎症	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	腎機能障害	8 (0.86)	22 (2.37)	-	30 (3.23)	7 (0.75)	12 (1.29)	-	19 (2.05)
	慢性腎臓病	2 (0.22)	-	-	2 (0.22)	2 (0.22)	-	-	2 (0.22)
生殖系および乳房障害	乳房痛	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	女性化乳房	1 (0.11)	3 (0.32)	-	4 (0.43)	1 (0.11)	3 (0.32)	-	4 (0.43)
	乳頭痛	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	勃起不全	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	胸部不快感	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	胸痛	1 (0.11)	6 (0.65)	-	7 (0.75)	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)
	顔面浮腫	1 (0.11)	10 (1.08)	-	11 (1.19)	1 (0.11)	10 (1.08)	-	11 (1.19)
	疲労	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	熱感	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	全身性浮腫	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)
	倦怠感	2 (0.22)	37 (3.99)	-	39 (4.20)	2 (0.22)	35 (3.77)	-	37 (3.99)
	浮腫	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	末梢性浮腫	2 (0.22)	21 (2.26)	-	23 (2.48)	2 (0.22)	20 (2.16)	-	22 (2.37)
	疼痛	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	発熱	6 (0.65)	43 (4.63)	-	49 (5.28)	6 (0.65)	33 (3.56)	-	39 (4.20)

調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)				副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
	随伴疾患進行	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)
	限局性浮腫	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.11)	75 (8.08)	-	76 (8.19)	1 (0.11)	65 (7.00)	-	66 (7.11)
	アミラーゼ増加	3 (0.32)	13 (1.40)	-	16 (1.72)	3 (0.32)	13 (1.40)	-	16 (1.72)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	51 (5.50)	-	51 (5.50)	-	44 (4.74)	-	44 (4.74)
	好塩基球数減少	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	好塩基球数増加	1 (0.11)	6 (0.65)	-	7 (0.75)	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)
	抱合ビリルビン増加	-	22 (2.37)	-	22 (2.37)	-	20 (2.16)	-	20 (2.16)
	血中ビリルビン増加	3 (0.32)	122 (13.15)	-	125 (13.47)	2 (0.22)	112 (12.07)	-	114 (12.28)
	血中非抱合ビリルビン増加	-	41 (4.42)	-	41 (4.42)	-	38 (4.09)	-	38 (4.09)
	血中コレステロール増加	-	6 (0.65)	-	6 (0.65)	-	5 (0.54)	-	5 (0.54)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.11)	10 (1.08)	-	11 (1.19)	-	8 (0.86)	-	8 (0.86)
	血中クレアチニン減少	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	血中クレアチニン増加	4 (0.43)	26 (2.80)	-	30 (3.23)	1 (0.11)	17 (1.83)	-	18 (1.94)
	血中ブドウ糖増加	3 (0.32)	59 (6.36)	-	62 (6.68)	3 (0.32)	54 (5.82)	-	57 (6.14)
	血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.22)	34 (3.66)	-	36 (3.88)	-	16 (1.72)	-	16 (1.72)
	血中マグネシウム減少	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)
	血中マグネシウム増加	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)

調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)				副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
	血中カリウム減少	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	血中カリウム増加	-	11 (1.19)	-	11 (1.19)	-	9 (0.97)	-	9 (0.97)
	血圧低下	3 (0.32)	1 (0.11)	-	4 (0.43)	3 (0.32)	1 (0.11)	-	4 (0.43)
	血圧上昇	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	血中トリグリセリド増加	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	血中尿素減少	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	血中尿素増加	2 (0.22)	19 (2.05)	-	21 (2.26)	1 (0.11)	12 (1.29)	-	13 (1.40)
	血中尿酸減少	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	血中尿酸増加	1 (0.11)	15 (1.62)	-	16 (1.72)	-	10 (1.08)	-	10 (1.08)
	C-反応性蛋白増加	1 (0.11)	7 (0.75)	-	8 (0.86)	-	7 (0.75)	-	7 (0.75)
	心電図異常	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)	1 (0.11)	1 (0.11)	-	2 (0.22)
	心電図 QT 延長	6 (0.65)	59 (6.36)	-	65 (7.00)	6 (0.65)	57 (6.14)	-	63 (6.79)
	心電図 ST 部分下降	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	好酸球数減少	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)
	好酸球数増加	-	19 (2.05)	-	19 (2.05)	-	15 (1.62)	-	15 (1.62)
	フィブリン D ダイマー増加	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	フィブリン分解産物増加	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.32)	97 (10.45)	-	100 (10.78)	3 (0.32)	79 (8.51)	-	82 (8.84)
	グリコヘモグロビン増加	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)	-	4 (0.43)
	ヘマトクリット減少	2 (0.22)	13 (1.40)	-	15 (1.62)	2 (0.22)	11 (1.19)	-	13 (1.40)
	ヘモグロビン減少	2 (0.22)	19 (2.05)	-	21 (2.26)	2 (0.22)	17 (1.83)	-	19 (2.05)
	リパーゼ減少	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	リパーゼ増加	7 (0.75)	87 (9.38)	-	94 (10.13)	7 (0.75)	85 (9.16)	-	92 (9.91)

調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)				副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
	肝機能検査異常	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	低比重リポ蛋白増加	-	5 (0.54)	-	5 (0.54)	-	5 (0.54)	-	5 (0.54)
	リンパ球数減少	3 (0.32)	12 (1.29)	-	15 (1.62)	1 (0.11)	10 (1.08)	-	11 (1.19)
	リンパ球数増加	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	単球数減少	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	単球数増加	-	17 (1.83)	-	17 (1.83)	-	13 (1.40)	-	13 (1.40)
	好中球数減少	14 (1.51)	24 (2.59)	-	38 (4.09)	14 (1.51)	22 (2.37)	-	36 (3.88)
	好中球数増加	-	7 (0.75)	-	7 (0.75)	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)
	血小板数減少	50 (5.39)	87 (9.38)	-	137 (14.76)	47 (5.06)	83 (8.94)	-	130 (14.01)
	赤血球数減少	3 (0.32)	11 (1.19)	-	14 (1.51)	2 (0.22)	11 (1.19)	-	13 (1.40)
	体重減少	-	11 (1.19)	-	11 (1.19)	-	8 (0.86)	-	8 (0.86)
	体重増加	1 (0.11)	7 (0.75)	-	8 (0.86)	1 (0.11)	7 (0.75)	-	8 (0.86)
	白血球数減少	21 (2.26)	40 (4.31)	-	61 (6.57)	20 (2.16)	39 (4.20)	-	59 (6.36)
	白血球数増加	1 (0.11)	18 (1.94)	-	19 (2.05)	-	9 (0.97)	-	9 (0.97)
	血中リン減少	-	12 (1.29)	-	12 (1.29)	-	8 (0.86)	-	8 (0.86)
	血中リン増加	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	心電図異常 T波	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	後骨髄球数増加	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	骨髄球数増加	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	-	-	-
	血小板数増加	-	7 (0.75)	-	7 (0.75)	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)
	好酸球百分率増加	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	単球百分率増加	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	心電図 PR 延長	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)

調査症例数		928 例							
副作用等の種類		有害事象等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)				副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%)			
		重篤	非重篤	不明・未記載	合計	重篤	非重篤	不明・未記載	合計
	芽球細胞陽性	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.32)	27 (2.91)	-	30 (3.23)	1 (0.11)	17 (1.83)	-	18 (1.94)
	肝酵素上昇	-	8 (0.86)	-	8 (0.86)	-	6 (0.65)	-	6 (0.65)
	膵酵素増加	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)	-	3 (0.32)
	芽球細胞数増加	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	骨髄球存在	-	2 (0.22)	-	2 (0.22)	-	-	-	-
	血球数異常	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	肝機能検査値上昇	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
傷害, 中毒および処置合併症	凍瘡	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	転倒	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	大腿骨骨折	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	損傷	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	爪裂離	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	硬膜下血腫	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	創合併症	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)
	処置による出血	1 (0.11)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	-
	妊娠時曝露	-	1 (0.11)	-	1 (0.11)	-	-	-	-

Table 7-2 間質性肺疾患の副作用発現状況（安全性解析対象症例）

性別	年齢	副作用名		発現日		重篤度	重篤度(内容)	転帰	副作用発現日 からの日数 (日)[2]	本剤以外の要因
		医師記載	基本語	年月日	投与開始から の日数 (日)[1]					
女	64	間質性肺疾患	間質性肺疾患	2009年03月03日	2	非重篤	-	回復	16	なし
男	68	間質性肺炎	間質性肺疾患	2009年04月13日	12	重篤	死亡に繋がる 恐れ, 入院	回復	12	なし
男	68	間質性肺疾患	間質性肺疾患	2009年05月01日	10	重篤	入院	回復	5	なし
女	70	間質性肺炎	間質性肺疾患	2009年05月15日	14	重篤	死亡に繋がる 恐れ	回復	29	なし
男	61	間質性肺疾患	間質性肺疾患	2009年06月20日	5	重篤	入院	回復	7	なし
男	84	間質性肺炎	間質性肺疾患	2009年08月23日	83	重篤	入院	軽快	23	なし
男	77	間質性肺炎	間質性肺疾患	2009年05月26日	64	重篤	死亡	死亡	116	なし
男	75	間質性肺炎	間質性肺疾患	2009年08月28日	80	重篤	入院	軽快	7	合併症（カリニ肺炎疑い）
男	68	間質性肺疾患	間質性肺疾患	2009年05月24日	10	重篤	入院	軽快	74	なし
男	72	間質性肺炎	間質性肺疾患	2009年11月03日	13	重篤	死亡	死亡	10	なし
男	68	間質性肺炎	間質性肺疾患	2013年02月15日	1078	重篤	入院	回復	32	なし
男	77	間質性肺炎の増悪	間質性肺疾患	2010年06月09日	6	重篤	死亡	死亡	16	合併症（間質性肺炎）



Table 7-3 出血の副作用一覧（安全性解析対象症例）

性別	年齢	副作用名		発現日		重篤度	重篤度(内容)	転帰	副作用発現日 からの日数 (日) [2]	本剤以外の要因
		医師記載	基本語	年月日	投与開始か らの日数 (日)[1]					
男	75	消化管出血	胃腸出血	2009年11月07日	167	重篤	入院	軽快	9	併用薬（ワーファリン）
男	63	消化管出血	胃腸出血	2009年03月04日	6	重篤	上記に準じて 重篤	回復	6	合併症（慢性腎不全血液透析）
女	67	消化管出血	胃腸出血	2009年07月16日	111	非重篤	-	未回復	101	原疾患
男	77	胃潰瘍とその出血	胃出血	2010年03月24日	339	重篤	入院	軽快	83	併用薬（バイアスピリン）
男	67	十二指腸粘膜出血	小腸出血	2009年07月03日	57	重篤	死亡に繋がる 恐れ	軽快	9	併用薬（バイアスピリン）
男	68	下血	メレナ	2009年10月21日	27	非重篤	-	回復	17	なし
女	88	消化管出血	胃腸出血	2010年10月04日	333	重篤	入院	軽快	15	原疾患
女	60	消化管出血	胃腸出血	2010年08月--日上 旬	-	重篤	入院	未回復	-	なし
女	60	消化管出血	胃腸出血	2010年08月--日上 旬	-	重篤	入院	回復	-	なし

Table 7-4 臨床検査値の推移（総ビリルビン，AST，ALT）（安全性解析対象症例）

	総ビリルビン (mg/dL)					AST (U)					ALT (U)				
	例数	平均値	標準偏差	変化量の 平均値	変化量の 標準偏差	例数	平均値	標準偏差	変化量の 平均値	変化量の 標準偏差	例数	平均値	標準偏差	変化量の 平均値	変化量の 標準偏差
投与前	807	0.59	0.306	-	-	873	25.6	11.21	-	-	881	21.8	20.31	-	-
2w	630	1.02	0.603	0.428	0.5816	698	26.3	29.75	0.796	30.0275	706	33.5	53.60	11.494	52.0959
4w	630	1.00	0.557	0.425	0.4841	686	26.3	19.07	0.971	19.3682	696	33.2	37.96	11.396	38.2089

	総ビリルビン (mg/dL)					AST (U)					ALT (U)				
	例数	平均値	標準偏差	変化量の 平均値	変化量の 標準偏差	例数	平均値	標準偏差	変化量の 平均値	変化量の 標準偏差	例数	平均値	標準偏差	変化量の 平均値	変化量の 標準偏差
6w	448	0.97	0.513	0.377	0.4997	498	27.4	30.08	2.015	30.1805	505	33.9	41.68	11.901	43.3480
8w	475	1.00	0.543	0.411	0.5474	526	27.6	21.29	2.429	22.0736	531	33.7	43.24	12.260	45.3713
12w	605	0.97	0.561	0.382	0.5596	672	26.5	13.25	0.994	14.2029	680	30.7	23.46	8.467	27.0527
16w	523	1.02	0.568	0.432	0.5118	579	27.0	15.04	1.264	14.9122	586	30.4	23.58	8.226	23.5479
20w	458	1.08	0.594	0.486	0.5981	497	27.3	14.01	1.622	13.7250	509	31.0	23.25	9.022	22.0612
24w	546	1.09	0.639	0.507	0.6108	603	29.2	29.81	3.439	29.0431	615	32.4	27.98	10.473	28.5685
36w	454	1.06	0.610	0.458	0.5763	501	26.9	12.31	1.363	13.5590	504	30.6	24.27	8.946	25.6454
48w	471	1.09	0.638	0.494	0.5959	527	26.7	12.35	1.033	13.7118	530	29.3	19.90	7.501	22.7479
72w	351	1.10	0.629	0.503	0.5800	386	27.0	13.86	1.518	15.4704	389	29.0	20.80	7.041	23.7902
96w	375	1.03	0.462	0.438	0.4253	411	25.5	8.43	0.426	10.4609	413	27.0	15.12	5.460	19.6556
120w	302	1.05	0.510	0.447	0.4566	332	25.8	8.97	1.286	11.2915	335	27.1	14.50	5.782	20.0331
144w	273	1.01	0.497	0.418	0.4648	297	25.9	12.63	1.623	12.4368	300	26.2	16.25	5.647	18.6112
終了時	679	1.13	0.781	0.542	0.7108	753	29.8	35.12	4.421	35.4097	763	33.3	57.74	11.470	60.0000

解析対象：投与前値のある症例

Table 7-5 臨床検査値の推移（血清リパーゼ，血清無機リン，血糖，体重）（安全性解析対象症例）

	血清リパーゼ (IU/L)					血清無機リン (IP) (mg/dL)					血糖 (mg/dL)					体重				
	例数	平均値	標準偏差	変化量の 平均値	変化量の 標準偏差	例数	平均値	標準偏差	変化量の 平均値	変化量の 標準偏差	例数	平均値	標準偏差	変化量の 平均値	変化量の 標準偏差	例数	平均値	標準偏差	変化量の 平均値	変化量の 標準偏差
投与前	326	40.89	29.835	-	-	352	3.26	1.570	-	-	557	116.3	37.39	-	-	367	57.47	13.028	-	-
2w	235	40.06	24.060	-0.372	17.6042	243	3.36	2.035	0.028	2.6751	397	130.1	51.16	12.967	41.1363	163	56.66	13.861	-0.794	1.8171
4w	226	40.51	27.909	-1.627	32.6075	226	3.20	0.661	-0.072	1.8412	386	131.2	58.33	13.832	51.0121	187	56.66	13.725	-1.282	2.3241
6w	147	41.94	38.103	-0.646	42.6638	160	3.37	0.655	0.114	0.7175	266	132.0	56.07	14.195	53.5706	73	55.74	11.380	-1.525	2.3201

	血清リパーゼ (IU/L)					血清無機リン (IP) (mg/dL)					血糖 (mg/dL)					体重				
	例数	平均値	標準偏差	変化量の平均値	変化量の標準偏差	例数	平均値	標準偏差	変化量の平均値	変化量の標準偏差	例数	平均値	標準偏差	変化量の平均値	変化量の標準偏差	例数	平均値	標準偏差	変化量の平均値	変化量の標準偏差
8w	160	38.99	30.164	-5.408	39.3851	163	3.33	0.687	-0.027	2.1205	301	133.4	52.79	15.355	48.0034	70	56.57	12.594	-2.170	2.7589
12w	204	37.55	36.431	-4.875	44.9390	214	3.32	0.685	0.042	1.9145	387	132.5	52.07	15.537	46.2815	150	57.14	13.787	-1.528	2.6320
16w	170	39.75	42.340	-1.373	38.5890	180	3.32	0.645	0.029	2.0209	330	130.5	48.48	12.245	47.3334	105	58.14	13.744	-1.176	2.7448
20w	159	36.63	27.791	-5.821	39.4945	152	3.41	2.114	0.105	2.9876	287	129.8	51.31	11.132	45.6350	80	58.51	14.824	-1.289	2.9617
24w	196	34.13	23.272	-5.253	19.2678	200	3.29	0.627	0.032	1.9832	363	126.9	47.93	10.562	46.6722	136	57.91	14.028	-1.452	2.9761
36w	161	34.78	32.239	-3.320	28.4607	159	3.27	0.668	-0.032	2.2176	289	122.0	37.72	5.194	40.1114	92	58.73	14.341	-1.688	3.5947
48w	165	31.42	20.469	-5.784	16.3623	169	3.21	0.643	-0.175	2.1011	311	121.3	39.10	5.974	42.6546	102	59.71	14.100	-1.326	3.6698
72w	112	30.90	17.399	-6.226	16.0532	123	3.19	0.653	-0.252	2.4080	218	125.5	43.48	9.734	42.4590	60	58.38	13.921	-2.162	4.2996
96w	125	32.42	22.318	-4.346	20.5127	122	3.22	0.651	-0.011	0.7935	235	124.6	43.39	7.387	44.0925	65	58.95	14.057	-3.244	4.5697
120w	93	35.15	32.080	-4.178	32.1986	100	3.40	2.757	0.208	2.7302	176	127.7	52.34	11.727	49.3074	51	59.38	14.650	-2.705	5.0036
144w	82	32.54	21.660	-7.340	21.8638	80	3.20	0.602	0.025	0.6991	160	127.8	45.40	11.881	47.8675	37	57.36	12.996	-2.397	5.6122
終了時	197	41.60	45.543	0.568	39.5778	226	3.23	0.751	-0.074	1.8936	430	130.8	53.73	13.488	52.9158	146	57.14	13.432	-1.275	4.0909

解析対象：投与前値のある症例

Table 7-6 患者背景因子別奏効割合（血液学的効果 CML-CP）

患者背景因子	症例数	奏効			検定結果		
		症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U	
	全体	672 例	625 例	93.01%	90.81, 94.82	-	-
性別	男	381 例	356 例	93.44%	90.47, 95.71	p=0.6488	-
	女	291 例	269 例	92.44%	88.78, 95.20		
年齢区分 I	15 歳未満	6 例	6 例	100.00%	54.07, 100		

患者背景因子	症例数	奏効			検定結果		
		症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U	
	15 歳以上	665 例	618 例	92.93%	90.71 , 94.76	p=1.0000	-
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100		
年齢区分 II	18 歳未満	7 例	7 例	100.00%	59.04 , 100		
	18 歳以上	664 例	617 例	92.92%	90.70 , 94.75	p=1.0000	-
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100		
年齢区分 III	65 歳未満	340 例	320 例	94.12%	91.06 , 96.37		
	65 歳以上	331 例	304 例	91.84%	88.35 , 94.56	p=0.2903	-
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100		
年齢区分 IV	75 歳未満	515 例	484 例	93.98%	91.56 , 95.87		
	75 歳以上	156 例	140 例	89.74%	83.88 , 94.02	p=0.0749	-
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100		
本剤使用理由 (詳細)	イマチニブ抵抗性	316 例	292 例	92.41%	88.91 , 95.07		
	イマチニブ不耐容	298 例	281 例	94.30%	91.02 , 96.64		
	イマチニブ抵抗性+イマチニブ不耐容	32 例	26 例	81.25%	63.56 , 92.79		
	初発の慢性期 CML	23 例	23 例	100.00%	85.18 , 100		
	その他	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100	p=0.0676	-
不明または未記載	2 例	2 例	100.00%	15.81 , 100			
イマチニブ抵抗性：抵抗性と判定した理由 (慢性期)	イマチニブ治療にて効果が得られない	228 例	212 例	92.98%	88.85 , 95.94		
	イマチニブ治療にていったん得られた効果が消失	101 例	89 例	88.12%	80.17 , 93.71		
	イマチニブ抵抗性の bcr-abl 変異の検出	18 例	16 例	88.89%	65.29 , 98.62	-	-
イマチニブ抵抗性：抵抗性と判定した理由 (移行期)	イマチニブ治療にて効果不十分	0 例	-	-	-		
	イマチニブ抵抗性の bcr-abl 変異の検出	0 例	-	-	-	-	-

患者背景因子	症例数	奏効			検定結果		
		症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U	
イマチニブ抵抗性：抵抗性と判定した理由	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100		
本剤開始時の病期（慢性期）	1st CP	609 例	572 例	93.92%	91.72 , 95.69		
	2 nd CP	51 例	43 例	84.31%	71.41 , 92.98		
	上記以上	5 例	3 例	60.00%	14.66 , 94.73	-	-
	不明または未記載	7 例	7 例	100.00%	59.04 , 100		
本剤開始時の病期（移行期）	1st AP	0 例	-	-	-		
	2 nd AP	0 例	-	-	-		
	上記以上	0 例	-	-	-	-	-
本剤開始前の造血幹細胞移植	無	665 例	619 例	93.08%	90.88 , 94.89		
	有	7 例	6 例	85.71%	42.13 , 99.64	p=0.3995	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）	無	188 例	179 例	95.21%	91.11 , 97.79		
	有	484 例	446 例	92.15%	89.38 , 94.38	p=0.1809	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：肝機能障害	無	626 例	582 例	92.97%	90.68 , 94.85		
	有	46 例	43 例	93.48%	82.10 , 98.63	p=1.0000	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：腎機能障害	無	600 例	559 例	93.17%	90.84 , 95.05		
	有	72 例	66 例	91.67%	82.74 , 96.88	p=0.6241	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：心疾患	無	593 例	557 例	93.93%	91.69 , 95.71		
	有	79 例	68 例	86.08%	76.45 , 92.84	p=0.0170	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：その他	無	215 例	203 例	94.42%	90.45 , 97.08		
	有	457 例	422 例	92.34%	89.51 , 94.61	p=0.4176	-
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）	無	460 例	429 例	93.26%	90.57 , 95.38		
	有	194 例	179 例	92.27%	87.57 , 95.61	p=0.6202	-

患者背景因子	症例数	奏効			検定結果		
		症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U	
	不明	16 例	15 例	93.75%	69.77 , 99.84		
	未記載	2 例	2 例	100.00%	15.81 , 100		
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）：心疾患	無	645 例	601 例	93.18%	90.95 , 95.00	p=0.4095	-
	有	25 例	22 例	88.00%	68.78 , 97.45		
	未記載	2 例	2 例	100.00%	15.81 , 100		
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）：その他	無	494 例	460 例	93.12%	90.51 , 95.19	p=0.8637	-
	有	176 例	163 例	92.61%	87.70 , 96.01		
	未記載	2 例	2 例	100.00%	15.81 , 100		
Performance status[1]	0	474 例	449 例	94.73%	92.31 , 96.56		p=0.0040
	1	163 例	147 例	90.18%	84.55 , 94.28		
	2	23 例	19 例	82.61%	61.22 , 95.05		
	3	12 例	10 例	83.33%	51.59 , 97.91		
	4	0 例	-	-	-		
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容の有無	無	18 例	18 例	100.00%	81.47 , 100	p=0.6292	-
	有	654 例	607 例	92.81%	90.56 , 94.67		
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：グリベックの有無	無	25 例	25 例	100.00%	86.28 , 100	p=0.2473	-
	有	647 例	600 例	92.74%	90.46 , 94.61		
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：原疾患治療薬の有無	無	342 例	322 例	94.15%	91.11 , 96.39	p=0.2897	-
	有	330 例	303 例	91.82%	88.32 , 94.54		
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：その他の治療の有無	無	669 例	622 例	92.97%	90.77 , 94.79		

患者背景因子	症例数	奏効			検定結果		
		症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U	
	有	3 例	3 例	100.00%	29.24 , 100	p=1.0000	-
開始時 1 日投与量	400 mg 以下	258 例	237 例	91.86%	87.83 , 94.89		
	600 mg	34 例	34 例	100.00%	89.72 , 100		
	800 mg	379 例	353 例	93.14%	90.11 , 95.47	-	p=0.6295
	800 mg 超	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100		

[1]: 0.全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

- 1.肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。たとえば軽い家事、事務作業。
- 2.歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
- 3.限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
- 4.全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

\*ベストレスポンスにて評価

**Table 7-7 患者背景因子別奏効割合（細胞遺伝学的効果 CML-CP）**

患者背景因子	症例数	奏効			検定結果		
		症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U	
	全体	660 例	498 例	75.45%	71.99 , 78.69	-	-
性別	男	371 例	272 例	73.32%	68.51 , 77.75		
	女	289 例	226 例	78.20%	72.99 , 82.82	p=0.1714	-
年齢区分 I	15 歳未満	6 例	6 例	100.00%	54.07 , 100		
	15 歳以上	653 例	491 例	75.19%	71.69 , 78.46	p=0.3446	-
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100		

患者背景因子	症例数	奏効			検定結果	
		症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U
年齢区分 II	18 歳未満	7 例	7 例	100.00%	59.04 , 100	
	18 歳以上	652 例	490 例	75.15%	71.65 , 78.43	p=0.2031 -
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100	
年齢区分 III	65 歳未満	337 例	272 例	80.71%	76.09 , 84.79	
	65 歳以上	322 例	225 例	69.88%	64.54 , 74.84	p=0.0015 -
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100	
年齢区分 IV	75 歳未満	506 例	396 例	78.26%	74.41 , 81.78	
	75 歳以上	153 例	101 例	66.01%	57.93 , 73.47	p=0.0027 -
	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100	
本剤使用理由 (詳細)	イマチニブ抵抗性	309 例	223 例	72.17%	66.81 , 77.09	
	イマチニブ不耐容	294 例	235 例	79.93%	74.89 , 84.36	
	イマチニブ抵抗性+イマチニブ不耐容	31 例	19 例	61.29%	42.19 , 78.15	
	初発の慢性期 CML	23 例	18 例	78.26%	56.30 , 92.54	
	その他	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100	p=0.0535 -
不明または未記載	2 例	2 例	100.00%	15.81 , 100		
イマチニブ抵抗性：抵抗性と判定した理由 (慢性期)	イマチニブ治療にて効果が得られない	224 例	148 例	66.07%	59.47 , 72.24	
	イマチニブ治療にていったん得られた効果が消失	98 例	79 例	80.61%	71.39 , 87.90	
	イマチニブ抵抗性の bcr-abl 変異の検出	17 例	14 例	82.35%	56.57 , 96.20	- -
イマチニブ抵抗性：抵抗性と判定した理由 (移行期)	イマチニブ治療にて効果不十分	0 例	-	-	-	
	イマチニブ抵抗性の bcr-abl 変異の検出	0 例	-	-	-	- -
イマチニブ抵抗性：抵抗性と判定した理由	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100	
本剤開始時の病期 (慢性期)	1st CP	600 例	455 例	75.83%	72.20 , 79.21	



患者背景因子	症例数	奏効			検定結果		
		症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U	
	2 nd CP	50 例	34 例	68.00%	53.30 , 80.48		
	上記以上	3 例	2 例	66.67%	9.43 , 99.16	-	-
	不明または未記載	7 例	7 例	100.00%	59.04 , 100		
本剤開始時の病期（移行期）	1st AP	0 例	-	-	-		
	2 nd AP	0 例	-	-	-		
	上記以上	0 例	-	-	-	-	-
本剤開始前の造血幹細胞移植	無	654 例	494 例	75.54%	72.05 , 78.78		
	有	6 例	4 例	66.67%	22.28 , 95.67	p=0.6388	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）	無	188 例	136 例	72.34%	65.36 , 78.60		
	有	472 例	362 例	76.69%	72.61 , 80.44	p=0.2703	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：肝機能障害	無	615 例	463 例	75.28%	71.68 , 78.65		
	有	45 例	35 例	77.78%	62.91 , 88.80	p=0.8579	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：腎機能障害	無	592 例	448 例	75.68%	72.01 , 79.08		
	有	68 例	50 例	73.53%	61.43 , 83.50	p=0.7660	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：心疾患	無	585 例	444 例	75.90%	72.22 , 79.31		
	有	75 例	54 例	72.00%	60.44 , 81.76	p=0.4770	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：その他	無	215 例	155 例	72.09%	65.59 , 77.98		
	有	445 例	343 例	77.08%	72.89 , 80.91	p=0.1770	-
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）	無	456 例	345 例	75.66%	71.45 , 79.53		
	有	189 例	141 例	74.60%	67.78 , 80.64	p=0.7645	-
	不明 未記載	14 例 1 例	11 例 1 例	78.57% 100.00%	49.20 , 95.34 2.50 , 100		

患者背景因子		症例数	奏効			検定結果	
			症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）：心疾患	無	634 例	480 例	75.71%	72.18 , 79.00	p=0.3537	-
	有	25 例	17 例	68.00%	46.50 , 85.05		
	未記載	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100		
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）：その他	無	488 例	368 例	75.41%	71.34 , 79.17	p=1.0000	-
	有	171 例	129 例	75.44%	68.28 , 81.69		
	未記載	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100		
Performance status[1]	0	467 例	358 例	76.66%	72.55 , 80.42		p=0.1685
	1	159 例	120 例	75.47%	68.03 , 81.94		
	2	22 例	13 例	59.09%	36.35 , 79.29		
	3	12 例	7 例	58.33%	27.67 , 84.83		
	4	0 例	-	-	-		
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容の有無	無	18 例	16 例	88.89%	65.29 , 98.62	p=0.2669	-
	有	642 例	482 例	75.08%	71.54 , 78.38		
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：グリベックの有無	無	25 例	20 例	80.00%	59.30 , 93.17	p=0.8128	-
	有	635 例	478 例	75.28%	71.73 , 78.59		
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：原疾患治療薬の有無	無	337 例	265 例	78.64%	73.87 , 82.89	p=0.0576	-
	有	323 例	233 例	72.14%	66.90 , 76.96		
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：その他の治療の有無	無	657 例	495 例	75.34%	71.86 , 78.59	p=1.0000	-
	有	3 例	3 例	100.00%	29.24 , 100		
開始時 1 日投与量	400 mg 以下	254 例	180 例	70.87%	64.86 , 76.38		p=0.0707
	600 mg	34 例	29 例	85.29%	68.94 , 95.05		
	800 mg	371 例	288 例	77.63%	73.04 , 81.77		

患者背景因子	症例数	奏効			検定結果	
		症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U
	800 mg 超	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100	

[1]: 0.全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

- 1.肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。たとえば軽い家事、事務作業。
- 2.歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
- 3.限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
- 4.全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

\*ベストレスポンスにて評価

**Table 7-8 患者背景因子別奏効割合（血液学的効果 CML-AP）**

患者背景因子	症例数	奏効			検定結果	
		症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U
	全体	54 例	37 例	68.52%	54.45 , 80.48	-
性別	男	32 例	22 例	68.75%	49.99 , 83.88	p=1.0000
	女	22 例	15 例	68.18%	45.13 , 86.14	
年齢区分 I	15 歳未満	0 例	-	-	-	-
	15 歳以上	54 例	37 例	68.52%	54.45 , 80.48	
年齢区分 II	18 歳未満	0 例	-	-	-	-
	18 歳以上	54 例	37 例	68.52%	54.45 , 80.48	
年齢区分 III	65 歳未満	20 例	15 例	75.00%	50.90 , 91.34	p=0.5493
	65 歳以上	34 例	22 例	64.71%	46.49 , 80.25	
年齢区分 IV	75 歳未満	39 例	28 例	71.79%	55.13 , 85.00	

患者背景因子	症例数	奏効			検定結果		
		症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U	
	75 歳以上	15 例	9 例	60.00%	32.29 , 83.66	p=0.5158	-
本剤使用理由（詳細）	イマチニブ抵抗性	37 例	23 例	62.16%	44.76 , 77.54	p=0.0301	-
	イマチニブ不耐容	14 例	13 例	92.86%	66.13 , 99.82		
	イマチニブ抵抗性+イマチニブ不耐容	3 例	1 例	33.33%	0.84 , 90.57		
イマチニブ抵抗性：抵抗性と判定した理由（慢性期）	イマチニブ治療にて効果が得られない	1 例	0 例	0.00%	0 , 97.50	-	-
	イマチニブ治療にていったん得られた効果が消失	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100		
	イマチニブ抵抗性の bcr-abl 変異の検出	0 例	-	-	-		
イマチニブ抵抗性：抵抗性と判定した理由（移行期）	イマチニブ治療にて効果不十分	36 例	21 例	58.33%	40.76 , 74.49	-	-
	イマチニブ抵抗性の bcr-abl 変異の検出	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100		
イマチニブ抵抗性：抵抗性と判定した理由	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100	-	-
本剤開始時の病期（慢性期）	1st CP	0 例	-	-	-	-	-
	2 nd CP	0 例	-	-	-		
	上記以上	0 例	-	-	-		
本剤開始時の病期（移行期）	1st AP	38 例	26 例	68.42%	51.35 , 82.50	-	-
	2 nd AP	14 例	10 例	71.43%	41.90 , 91.61		
	上記以上	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100		
	不明または未記載	1 例	0 例	0.00%	0 , 97.50		
本剤開始前の造血幹細胞移植	無	53 例	36 例	67.92%	53.68 , 80.08	p=1.0000	-
	有	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100		
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）	無	11 例	8 例	72.73%	39.03 , 93.98	p=1.0000	-
	有	43 例	29 例	67.44%	51.46 , 80.92		
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：肝機能障害	無	50 例	33 例	66.00%	51.23 , 78.79	-	-

患者背景因子		症例数	奏効			検定結果	
			症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U
	有	4 例	4 例	100.00%	39.76 , 100	p=0.2959	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：腎機能障害	無	46 例	33 例	71.74%	56.54 , 84.01		
	有	8 例	4 例	50.00%	15.70 , 84.30	p=0.2430	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：心疾患	無	49 例	32 例	65.31%	50.36 , 78.33		
	有	5 例	5 例	100.00%	47.82 , 100	p=0.1676	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：その他	無	13 例	10 例	76.92%	46.19 , 94.96		
	有	41 例	27 例	65.85%	49.41 , 79.92	p=0.5172	-
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）	無	39 例	29 例	74.36%	57.87 , 86.96		
	有	13 例	7 例	53.85%	25.13 , 80.78	p=0.1843	-
	不明	2 例	1 例	50.00%	1.26 , 98.74		
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）：心疾患	無	52 例	36 例	69.23%	54.90 , 81.28		
	有	2 例	1 例	50.00%	1.26 , 98.74	p=0.5346	-
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）：その他	無	41 例	30 例	73.17%	57.06 , 85.78		
	有	13 例	7 例	53.85%	25.13 , 80.78	p=0.3035	-
Performance status[1]	0	17 例	13 例	76.47%	50.10 , 93.19		
	1	24 例	17 例	70.83%	48.91 , 87.38		
	2	4 例	2 例	50.00%	6.76 , 93.24		
	3	7 例	4 例	57.14%	18.41 , 90.10		
	4	2 例	1 例	50.00%	1.26 , 98.74		p=0.2180
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容の有無	無	0 例	-	-	-		
	有	54 例	37 例	68.52%	54.45 , 80.48		-
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：グリベックの有無	無	0 例	-	-	-		

患者背景因子		症例数	奏効			検定結果	
			症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U
	有	54 例	37 例	68.52%	54.45 , 80.48	-	-
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：原疾患治療薬の有無	無	22 例	19 例	86.36%	65.09 , 97.09		
	有	32 例	18 例	56.25%	37.66 , 73.64	p=0.0352	-
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：その他の治療の有無	無	53 例	37 例	69.81%	55.66 , 81.66		
	有	1 例	0 例	0.00%	0 , 97.50	p=0.3148	-
開始時 1 日投与量	400 mg 以下	21 例	14 例	66.67%	43.03 , 85.41		
	600 mg	0 例	-	-	-		
	800 mg	33 例	23 例	69.70%	51.29 , 84.41	-	p=0.8255
	800 mg 超	0 例	-	-	-		

[1]: 0.全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

- 1.肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。たとえば軽い家事、事務作業。
- 2.歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
- 3.限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
- 4.全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

\* ベストレスポンスにて評価

Table 7-9 患者背景因子別奏効割合（細胞遺伝学的効果 CML-AP）

患者背景因子	症例数	奏効			検定結果		
		症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U	
	全体	51 例	26 例	50.98%	36.60 , 65.25	-	-
性別	男	30 例	16 例	53.33%	34.33 , 71.66	p=0.7793	-
	女	21 例	10 例	47.62%	25.71 , 70.22		
年齢区分 I	15 歳未満	0 例	-	-	-	-	-
	15 歳以上	51 例	26 例	50.98%	36.60 , 65.25		
年齢区分 II	18 歳未満	0 例	-	-	-	-	-
	18 歳以上	51 例	26 例	50.98%	36.60 , 65.25		
年齢区分 III	65 歳未満	19 例	9 例	47.37%	24.45 , 71.14	p=0.7761	-
	65 歳以上	32 例	17 例	53.13%	34.74 , 70.91		
年齢区分 IV	75 歳未満	36 例	19 例	52.78%	35.49 , 69.59	p=0.7645	-
	75 歳以上	15 例	7 例	46.67%	21.27 , 73.41		
本剤使用理由（詳細）	イマチニブ抵抗性	35 例	15 例	42.86%	26.32 , 60.65	p=0.1613	-
	イマチニブ不耐容	14 例	10 例	71.43%	41.90 , 91.61		
	イマチニブ抵抗性+イマチニブ不耐容	2 例	1 例	50.00%	1.26 , 98.74		
イマチニブ抵抗性：抵抗性と判定した理由（慢性期）	イマチニブ治療にて効果が得られない	1 例	0 例	0.00%	0 , 97.50	-	-
	イマチニブ治療にていったん得られた効果が消失	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100		
	イマチニブ抵抗性の bcr-abl 変異の検出	0 例	-	-	-		
イマチニブ抵抗性：抵抗性と判定した理由（移行期）	イマチニブ治療にて効果不十分	33 例	13 例	39.39%	22.91 , 57.86	-	-
	イマチニブ抵抗性の bcr-abl 変異の検出	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100		
イマチニブ抵抗性：抵抗性と判定した理由	不明または未記載	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100	-	-
本剤開始時の病期（慢性期）	1st CP	0 例	-	-	-	-	-

患者背景因子	症例数	奏効			検定結果		
		症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U	
	2 nd CP	0 例	-	-	-		
	上記以上	0 例	-	-	-	-	-
本剤開始時の病期（移行期）	1st AP	36 例	18 例	50.00%	32.92 , 67.08		
	2 nd AP	13 例	7 例	53.85%	25.13 , 80.78		
	上記以上	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100	-	-
	不明または未記載	1 例	0 例	0.00%	0 , 97.50		
本剤開始前の造血幹細胞移植	無	50 例	25 例	50.00%	35.53 , 64.47		
	有	1 例	1 例	100.00%	2.50 , 100	p=1.0000	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）	無	11 例	4 例	36.36%	10.93 , 69.21		
	有	40 例	22 例	55.00%	38.49 , 70.74	p=0.3238	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：肝機能障害	無	47 例	23 例	48.94%	34.08 , 63.94		
	有	4 例	3 例	75.00%	19.41 , 99.37	p=0.6098	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：腎機能障害	無	43 例	20 例	46.51%	31.18 , 62.35		
	有	8 例	6 例	75.00%	34.91 , 96.81	p=0.2485	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：心疾患	無	46 例	23 例	50.00%	34.90 , 65.10		
	有	5 例	3 例	60.00%	14.66 , 94.73	p=1.0000	-
合併症の有無（本剤投与開始時点で罹患）：その他	無	13 例	5 例	38.46%	13.86 , 68.42		
	有	38 例	21 例	55.26%	38.30 , 71.38	p=0.3487	-
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）	無	36 例	18 例	50.00%	32.92 , 67.08		
	有	13 例	6 例	46.15%	19.22 , 74.87	p=1.0000	-
	不明	2 例	2 例	100.00%	15.81 , 100		
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）：心疾患	無	49 例	25 例	51.02%	36.34 , 65.58		



患者背景因子		症例数	奏効			検定結果	
			症例数	割合	信頼区間 下限, 上限	Fisher's Exact	Mann- Whitney U
	有	2 例	1 例	50.00%	1.26 , 98.74	p=1.0000	-
既往歴の有無（本剤投与開始時点で治癒）：その他	無	38 例	20 例	52.63%	35.82 , 69.02	p=0.7554	-
	有	13 例	6 例	46.15%	19.22 , 74.87		
Performance status[1]	0	17 例	9 例	52.94%	27.81 , 77.02	-	p=0.8724
	1	22 例	11 例	50.00%	28.22 , 71.78		
	2	4 例	2 例	50.00%	6.76 , 93.24		
	3	6 例	3 例	50.00%	11.81 , 88.19		
	4	2 例	1 例	50.00%	1.26 , 98.74		
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容の有無	無	0 例	-	-	-	-	-
	有	51 例	26 例	50.98%	36.60 , 65.25		
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：グリベックの有無	無	0 例	-	-	-	-	-
	有	51 例	26 例	50.98%	36.60 , 65.25		
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：原疾患治療薬の有無	無	22 例	13 例	59.09%	36.35 , 79.29	p=0.4001	-
	有	29 例	13 例	44.83%	26.45 , 64.31		
本剤使用開始直前の CML に対する治療内容：その他の治療の有無	無	50 例	26 例	52.00%	37.42 , 66.34	p=0.4902	-
	有	1 例	0 例	0.00%	0 , 97.50		
開始時 1 日投与量	400 mg 以下	21 例	10 例	47.62%	25.71 , 70.22	-	p=0.6989
	600 mg	0 例	-	-	-		
	800 mg	30 例	16 例	53.33%	34.33 , 71.66		
	800 mg 超	0 例	-	-	-		

[1]: 0.全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

- 1.肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。たとえば軽い家事、事務作業。
- 2.歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。

- 3.限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。  
4.全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

\* ベストレスポンスにて評価

**Table 7-10 重点調査項目及び定義**

重点調査項目	定義
心疾患	心臓障害 (SOC), ECG 検査 (HLT), 心臓治療手技 (HLGT)
心電図 QT 延長	トルサード ド ポアント/QT 延長 (SMQ)
体液貯留	腹水 (PT), ボディ・マス・インデックス増加 (PT), 毛細血管漏出症候群 (PT), 心タンポナーデ (PT), 結膜浮腫 (PT), 眼部腫脹 (PT), 眼瞼浮腫 (PT), 顔面浮腫 (PT), 水分過負荷 (PT), 体液貯留 (PT), 全身性浮腫 (PT), 歯肉腫脹 (PT), 重力性浮腫 (PT), 血液量増加症 (PT), 喉頭浮腫 (PT), 喉頭気管浮腫 (PT), 口唇浮腫 (PT), 口唇腫脹 (PT), 鼻浮腫 (PT), 非心原性肺水腫 (PT), 浮腫 (PT), 性器浮腫 (PT), 口腔浮腫 (PT), 末梢性浮腫 (PT), 眼窩浮腫 (PT), 口腔咽頭腫脹 (PT), 心嚢液貯留 (PT), 眼窩周囲浮腫 (PT), 胸水 (PT), 肺うっ血 (PT), 肺水腫 (PT), 陰嚢浮腫 (PT), 陰嚢腫脹 (PT), 腫脹 (PT), 顔面腫脹 (PT), 舌腫脹 (PT), 舌浮腫 (PT), 体重増加 (PT), 胸水症 (PT), 限局性浮腫 (PT), 歯肉浮腫 (PT), 新生児末梢性浮腫 (PT), 新生児肺水腫 (PT), 眼球浮腫 (PT), 口周囲浮腫 (PT), 皮膚腫脹 (PT), 口蓋浮腫 (PT), 皮膚浮腫 (PT), 水血症 (PT), 新生児浮腫 (PT), 滲出液 (PT), 食道浮腫 (PT), ウエスト周囲径増加 (PT), 内臓浮腫 (PT), 筋浮腫 (PT), 腫瘍周囲浮腫 (PT)
間質性肺疾患	間質性肺疾患 (PT), 胞隔炎 (PT), 肺臓炎 (PT), 肺線維症 (PT)
発疹	薬疹 (PT), 固定疹 (PT), 丘疹 (PT), 痒疹 (PT), 発疹 (PT), 紅斑性皮疹 (PT), 毛孔性皮疹 (PT), 全身性皮疹 (PT), 斑状皮疹 (PT), 斑状丘疹状皮疹 (PT), 麻疹様発疹 (PT), 新生児発疹 (PT), 丘疹性皮疹 (PT), 丘疹落屑性皮疹 (PT), そう痒性皮疹 (PT), 膿疱性皮疹 (PT), 猩紅熱様発疹 (PT), 小水疱性皮疹 (PT), 斑水疱性皮疹 (PT), 新生児中毒性紅斑 (PT), 皮膚粘膜発疹 (PT), 風疹状皮疹 (PT)
出血	中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態 (SMQ) narrow, 出血性中枢神経系血管障害 (SMQ) narrow, 消化管の出血 (SMQ) narrow, 後腹膜出血 (PT) 上記の定義から「PT 脳底動脈穿孔, 頸動脈穿孔, 大脳動脈穿孔, 椎骨動脈穿孔, 脳血管発作, 脳血管障害」を除く。
感染症	感染症および寄生虫症 (SOC)
肝機能障害の悪化	5-ヌクレオチダーゼ上昇 (PT), 急性肝不全 (PT), アラニンアミノトランスフェラーゼ異常 (PT), アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (PT), アンモニア異常 (PT), アンモニア増加 (PT), 腹水 (PT), アスパラギン酸アミノトランス

重点調査項目	定義
	<p>フェラーゼ異常 (PT), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (PT), 固定姿勢保持困難 (PT), 自己免疫性肝炎 (PT), 胆汁性肝硬変 (PT), 胆管線維症 (PT), 抱合ビリルビン増加 (PT), ビリルビン尿 (PT), 肝生検異常 (PT), 血中ビリルビン増加 (PT), 血中非抱合ビリルビン増加 (PT), 血中コリンエステラーゼ異常 (PT), 血中コリンエステラーゼ減少 (PT), 血中フィブリノゲン異常 (PT), 血中フィブリノゲン減少 (PT), 血中トロンビン異常 (PT), 血中トロンビン減少 (PT), 血中トロンボプラスチン異常 (PT), 血中トロンボプラスチン減少 (PT), プロモスルフォタレイン検査異常 (PT), 胆汁うっ滞 (PT), 慢性肝炎 (PT), 凝固因子減少 (PT), 凝固第 IX 因子量減少 (PT), 凝固第 V 因子量減少 (PT), 凝固第 VII 因子量減少 (PT), 凝固第 X 因子量減少 (PT), 肝性昏睡 (PT), <math>\gamma</math>-グルタミルトランスフェラーゼ異常 (PT), <math>\gamma</math>-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (PT), 肉芽腫性肝疾患 (PT), ヘパラスチン異常 (PT), ヘパラスチン減少 (PT), 肝萎縮 (PT), 肝硬変 (PT), 肝臓うっ血 (PT), 肝性脳症 (PT), 肝不全 (PT), 肝線維症 (PT), 肝機能異常 (PT), 肝壊死 (PT), 肝臓痛 (PT), 脂肪肝 (PT), 肝炎 (PT), 急性肝炎 (PT), 胆汁うっ滞性肝炎 (PT), 慢性活動性肝炎 (PT), 慢性持続性肝炎 (PT), 劇症肝炎 (PT), 中毒性肝炎 (PT), 肝細胞損傷 (PT), 肝腫大 (PT), 肝腎不全 (PT), 肝腎症候群 (PT), 肝脾腫大 (PT), 肝毒性 (PT), 高アンモニア血症 (PT), 高ビリルビン血症 (PT), 低アルブミン血症 (PT), 凝固低下状態 (PT), 低プロトロンビン血症 (PT), 黄疸指数上昇 (PT), 国際標準比異常 (PT), 国際標準比増加 (PT), 虚血性肝炎 (PT), 黄疸 (PT), 胆汁うっ滞性黄疸 (PT), 肝細胞性黄疸 (PT), カイザー・フライシャー輪 (PT), ロイシンアミノペプチダーゼ上昇 (PT), 肝障害 (PT), 肝機能検査異常 (PT), 肝圧痛 (PT), 肝移植 (PT), ルポイド肝硬変症 (PT), 非アルコール性脂肪肝 (PT), 食道静脈瘤出血 (PT), 門脈圧亢進症 (PT), 門脈シャント (PT), プロテイン C 減少 (PT), プロトロンビン量異常 (PT), プロトロンビン量減少 (PT), プロトロンビン時間異常 (PT), プロトロンビン時間延長 (PT), プロトロンビン時間比増加 (PT), ライ症候群 (PT), くも状母斑 (PT), 脾腎シャント (PT), 肝超音波検査異常 (PT), 黄色皮膚 (PT), レチノール結合蛋白減少 (PT), 胆血症 (PT), グルタミン酸脱水素酵素増加 (PT), アンチトロンビン III 減少 (PT), 肝疾患による浮腫 (PT), 尿中ビリルビン増加 (PT), 門脈圧亢進性胃障害 (PT), 十二指腸静脈瘤 (PT), 胃静脈瘤 (PT), 放射線肝炎 (PT), 結節性再生性過形成 (PT), プロテイン S 減少 (PT), 低フィブリノゲン血症 (PT), トロンビン時間異常 (PT), グアナーゼ増加 (PT), 胆汁量減少 (PT), 胆汁量異常 (PT), トロンビン時間延長 (PT), プロテイン S 異常 (PT), 胆汁過多 (PT), 肝肺症候群 (PT), 肝腎移植 (PT), 肝小腸移植 (PT), 肝硬結 (PT), 肝性口臭 (PT), 腹腔静脈シャント (PT), 非アルコール性脂肪性肝炎 (PT), 肝細胞泡沫細胞症候群 (PT), 肝周囲不快感 (PT), トランスアミナーゼ上昇 (PT), 食道静脈瘤 (PT), 肝胆道 X 線異常 (PT), 亜急性肝不全 (PT), 肝腫瘍 (PT), 胃静脈瘤出血 (PT), 慢性肝不全 (PT), 黄疸眼 (PT), 血中ビリルビン異常 (PT), 低トロンビン血症 (PT), 低トロンボプラスチン血症 (PT), 血中アルカリホスファターゼ増加 (PT), 血中アルカリホスファターゼ異常 (PT), ガラクトース排泄能検査異常 (PT), ガラクトース排泄能検査値減少 (PT), 血性腹水 (PT), 肝酵素低下 (PT), 肝酵素上昇 (PT), ビリルビン排泄障害 (PT), 凝固第 IX 因子量異常 (PT), 凝固第 V 因子量異常 (PT), 凝固第 VII 因子量異常 (PT), 凝固第 X 因子量異常 (PT), プロトロンビン時間比異常 (PT), 肝スキャン異常 (PT), 肝切除 (PT), 肝病変 (PT), 肝胆道系疾患 (PT), 肝臓手術 (PT), 肝酵素異常 (PT), トランスアミナーゼ異常 (PT), 特発性肝硬変 (PT), 胆汁うっ滞性そう痒症 (PT), 総胆汁酸増加 (PT), 肝好酸球浸潤 (PT), 肝移植片対宿主病 (PT), m-AST 増加 (PT), 門脈圧上昇 (PT), 肝石灰化 (PT), 胆道気腫 (PT), 肝胆道スキャン異常 (PT), 肝分離 (PT), 急性肝移植片対宿主病 (PT), 肝</p>

重点調査項目	定義
	<p>性脳症予防 (PT), 混合型肝損傷 (PT), 総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比 (PT), 肝損傷 (PT), 門脈肺高血圧症 (PT), 門脈血流減少 (PT), 門脈逆流 (PT), 肝性胸水 (PT), 抱合ビリルビン異常 (PT), ループス肝炎 (PT), 脾静脈瘤 (PT), 胆汁うっ滞性肝損傷 (PT), 高トランスアミナーゼ血症 (PT), チャイルド・ピュー・ターコットスコア増加 (PT), 肝血管抵抗増加 (PT), 後天性プロテイン S 欠乏症 (PT), 細菌感染腹水 (PT), 脾静脈瘤出血 (PT), 肝サルコイドーシス (PT), 門脈周囲浮腫 (PT), 門脈圧亢進性腸症 (PT), 肛門直腸静脈瘤 (PT), 肛門直腸静脈瘤出血 (PT), 肝動脈血流減少 (PT), 腹腔液蛋白増加 (PT), 腹腔液蛋白減少 (PT), 腹腔液蛋白異常 (PT), 肝過小グラフト症候群 (PT), 尿中ウロビリノーゲン増加 (PT), 尿中ウロビリノーゲン減少 (PT), 急性黄色肝萎縮 (PT), レイノルズ症候群 (PT), アレルギー性肝炎 (PT), 糖尿病性肝障害 (PT), 腸静脈瘤 (PT), 胆汁分泌不全 (PT), 慢性肝移植片対宿主病 (PT), 薬物性肝障害 (PT), 腹壁静脈瘤 (PT), 胆嚢静脈瘤 (PT), 肝内門脈肝静脈瘻 (PT), 門脈拡張 (PT), 脾周囲静脈瘤 (PT), 門脈海綿状変化 (PT), 肝線維化マーカー異常 (PT), 胆汁性腹水 (PT), 非経口栄養関連肝障害 (PT), 肝内鉄濃度異常 (PT), 肝内鉄濃度増加 (PT), 肝線維化マーカー上昇 (PT), 後天性アンチトロンビン III 欠乏症 (PT), 門脈線維症 (PT), 線溶亢進 (PT), ストーマ静脈瘤 (PT), 門脈域の炎症 (PT), 肝触知 (PT), 潜在性肝性脳症 (PT), 肝コンピュータ断層撮影 (PT), 胃静脈瘤注入 (PT), 胃静脈瘤結紮 (PT), 特発性肝内門脈体循環静脈シャント (PT), 肝肥大 (PT), 脂肪性肝炎 (PT), 肝透析 (PT), チャイルド・ピュー・ターコットスコア異常 (PT), 脂肪肝-線維症 (PT), 非硬変性門脈圧亢進症 (PT), 脾腎シャント術 (PT), 末期肝疾患モデルスコア異常 (PT), 末期肝疾患モデルスコア増加 (PT), 慢性肝不全の急性増悪 (PT), 尿中ビリルビン陽性 (PT), 門脈シャント術 (PT), 抗第 X 因子活性異常 (PT), 抗第 X 因子活性上昇 (PT), 抗第 X 因子活性低下 (PT), 肝機能検査値低下 (PT), 肝機能検査値上昇 (PT), 腸静脈瘤出血 (PT), 肝コンピュータ断層撮影異常 (PT), 白色乳頭様所見 (PT), 免疫性肝炎 (PT), 門脈圧亢進性結腸疾患 (PT), 肝リンパ球浸潤 (PT), 肝核磁気共鳴画像異常 (PT), 原発性胆汁性胆管炎 (PT), 同種免疫性肝炎 (PT), 鉄沈着再生肝結節 (PT), グリココール酸増加 (PT), 後天性肝脳変性症 (PT)</p>
腎機能障害の悪化	急性腎不全 (SMQ), 慢性腎臓病 (SMQ)