

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
(チロシンキナーゼインヒビター)

薬価基準収載
一般名:ダサチニブ水和物

スプリセル錠20mg
スプリセル錠50mg

劇薬 処方箋医薬品^{注)}
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} (注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	スプリセル錠20mg：1錠中ダサチニブ水和物20.7mg (ダサチニブとして20mg)を含有 スプリセル錠50mg：1錠中ダサチニブ水和物51.8mg (ダサチニブとして50mg)を含有
一般名	和名：ダサチニブ水和物 (JAN) 洋名：Dasatinib Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年1月21日 薬価基準収載年月日：2009年3月13日 販売開始年月日：2009年3月16日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
医薬情報 担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ TEL.0120-093-507 (9:00~17:30 / 土日祝日及び当社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ： https://www.bmshealthcare.jp

本IFは2023年10月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ
で確認してください。

®：登録商標

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	3
3. 製品の製剤学的特性	4
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4
(1) 承認条件	4
(2) 流通・使用上の制限事項	4
6. RMPの概要	4
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	5
(1) 和名	5
(2) 洋名	5
(3) 名称の由来	5
2. 一般名	5
(1) 和名 (命名法)	5
(2) 洋名 (命名法)	5
(3) ステム	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名 (命名法) 又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	6
(1) 外観・性状	6
(2) 溶解性	6
(3) 吸湿性	6
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	6
(5) 酸塩基解離定数	6
(6) 分配係数	6
(7) その他の主な示性値	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	8
(1) 剤形の区別	8
(2) 製剤の外観及び性状	8
(3) 識別コード	8
(4) 製剤の物性	8
(5) その他	8
2. 製剤の組成	8
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加物	8
(2) 電解質等の濃度	8
(3) 熱量	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	9
(2) 包装	9
(3) 予備容量	9
(4) 容器の材質	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
(1) 用法及び用量の解説	11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13
(1) 臨床データパッケージ	13
(2) 臨床薬理試験	15
(3) 用量反応探索試験	16
(4) 検証的試験	24
(5) 患者・病態別試験	37
(6) 治療的使用	40
(7) その他	44

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	45
2. 薬理作用	45
(1) 作用部位・作用機序	45
(2) 薬効を裏付ける試験成績	46
(3) 作用発現時間・持続時間	53

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	54
(1) 治療上有効な血中濃度	54
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	54
(3) 中毒域	59
(4) 食事・併用薬の影響	59
2. 薬物速度論的パラメータ	59
(1) 解析方法	59
(2) 吸収速度定数	59
(3) 消失速度定数	59
(4) クリアランス	59
(5) 分布容積	59
(6) その他	59
3. 母集団（ポピュレーション）解析	60
(1) 解析方法	60
(2) パラメータ変動要因	60
4. 吸収	60
5. 分布	60
(1) 血液－脳関門通過性	60
(2) 血液－胎盤関門通過性	60
(3) 乳汁への移行性	61
(4) 髄液への移行性	61
(5) その他の組織への移行性	61
(6) 血漿蛋白結合率	62
6. 代謝	63
(1) 代謝部位及び代謝経路	63
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	63
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	63
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	64
7. 排泄	64
8. トランスポーターに関する情報	64
9. 透析等による除去率	64
10. 特定の背景を有する患者	64
11. その他	64

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	65
2. 禁忌内容とその理由	65
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	65
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	65

5. 重要な基本的注意とその理由	66
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	67
(1) 合併症・既往歴等のある患者	67
(2) 腎機能障害患者	68
(3) 肝機能障害患者	68
(4) 生殖能を有する者	68
(5) 妊婦	69
(6) 授乳婦	69
(7) 小児等	69
(8) 高齢者	69
7. 相互作用	70
(1) 併用禁忌とその理由	70
(2) 併用注意とその理由	70
8. 副作用	72
(1) 重大な副作用と初期症状	72
(2) その他の副作用	77
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	94
10. 過量投与	94
11. 適用上の注意	94
12. その他の注意	94
(1) 臨床使用に基づく情報	94
(2) 非臨床試験に基づく情報	94
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	95
(1) 薬効薬理試験	95
(2) 安全性薬理試験	95
(3) その他の薬理試験	95
2. 毒性試験	96
(1) 単回投与毒性試験	96
(2) 反復投与毒性試験	97
(3) 遺伝毒性試験	98
(4) がん原性試験	98
(5) 生殖発生毒性試験	98
(6) 局所刺激性試験	99
(7) その他の特殊毒性	99
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	101
2. 有効期間	101
3. 包装状態での貯法	101
4. 取扱い上の注意	101
5. 患者向け資材	101
6. 同一成分・同効薬	101
7. 国際誕生年月日	101
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	101
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	102
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	102
11. 再審査期間	102
12. 投薬期間制限に関する情報	102
13. 各種コード	102
14. 保険給付上の注意	102
XI. 文献	
1. 引用文献	103
2. その他の参考文献	106
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	107
2. 海外における臨床支援情報	109
XIII. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	113
(1) 粉碎	113
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	113
2. その他の関連資料	113

略語	略語内容
ADM	Adriamycin：アドリアマイシン
ALL	acute lymphoblastic leukemia：急性リンパ性白血病
Al-P	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD ₅₀	action potential duration at 50% of repolarization：50% 再分極時の活動電位持続時間
APD ₉₀	action potential duration at 90% of repolarization：90% 再分極時の活動電位持続時間
APTT	activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration-time curve：血漿中濃度時間曲線下面積
AUC _(0-∞)	area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity：0 時間から無限時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _(0-T)	area under the plasma concentration vs time curve from time zero to last time of measurable concentration：0 時間から最終測定可能時間までの血清中濃度曲線下面積
AUC _{INF}	area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity：0 時間から無限時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{TAU}	area under the concentration-time curve in 1 dosing interval：1 投与間隔当たりの血漿中濃度曲線下面積
BCR-ABL	a protein tyrosine kinase：チロシンキナーゼ蛋白の一種
BID	twice a day：1 日 2 回
BMI	body mass index：体容積指数
BNP	brain natriuretic peptide：脳性ナトリウム利尿ペプチド
BSA	body surface area：体表面積
cCCyR	confirmed complete cytogenetic response：確定した細胞遺伝学的完全寛解
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
CCyR	complete cytogenetic response：細胞遺伝学的完全寛解
CHR	complete hematologic response：血液学的完全寛解
CHO	Chinese hamster ovary cell：チャイニーズハムスター卵巣
CK	creatinine kinase：クレアチンキナーゼ
CL/F	apparent clearance of orally administered doses：見かけの経口クリアランス
C _{max}	maximal concentration：最高血漿中濃度
CML	Chronic Myelogenous Leukemia：慢性骨髄性白血病
CNS	central nervous system：中枢神経系
CPK	creatinine phosphokinase：クレアチン・ホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein：C 反応性蛋白
CTCAE	common terminology criteria for adverse events：有害事象共通用語基準
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
CyR	cytogenetic response：細胞遺伝学的寛解
ECG	electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
EU	European Union：欧州連合
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor：顆粒球コロニー刺激因子
GLP	good laboratory practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
γ-GTP	γ-Glutamyl TransPeptidase：ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
hERG	human ether-a-go-go related gene：IKr のサブユニット分子をコードする遺伝子
IC ₅₀	drug concentration needed to inhibit cell growth by 50% versus control：細胞増殖を対照群の場合の 50% 阻害するのに必要な薬物濃度

略語	略語内容
ICH	International Conference on Harmonization：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IKr	the rapid component of the cardiac delayed rectifier potassium current：心筋細胞の K 電流
ILS	increasing lifespan：生存期間延長率
Lck	log cell kill：殺細胞数の常用対数值（抗腫瘍効果の指標）
LDH	Lactate Dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MaHR	major hematologic response：血液学的 major 寛解
MCyR	major cytogenetic response：細胞遺伝学的 major 寛解
MDR1	multidrug resistance gene 1：多剤耐性遺伝子 1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology：国際医薬用語集
MiHR	minor hematologic response：血液学的 minor 寛解
MMR	major molecular response：分子遺伝学的 major 寛解
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NCI-CTC	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria：米国国立癌研究所 - 毒性共通基準
ND	not detectable：不検出
NEL	no evidence of leukemia：血液学的部分寛解
NR	non-remission：非寛解
OECD	Organization of Economic Cooperation and Development：経済協力開発機構
OHR	overall hematological response：血液学的寛解
OS	overall survival：全生存期間
PCyR	partial cytogenetic response：細胞遺伝学的部分寛解
PDGF β	platelet-derived growth factor：血小板由来増殖因子
P-gp	P-glycoprotein：P 糖蛋白
Ph+ALL	Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia：フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
PPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
QD	once a day：1 日 1 回
QT	the interval between the beginning of the Q-wave and the end of the T-wave on an electrocardiogram：心電図上の Q 波の開始から T 波の終わりまでの間隔
QTc	corrected Q to T wave interval on electrocardiogram：補正 QT 間隔
QTcF	corrected Q to T wave interval on electrocardiogram Fridericia's formula：Fridericia の式で補正した QT 間隔
RH	Relative Humidity：相対湿度
RQ-PCR	real time quantitative PCR：リアルタイム定量 PCR
SCID	severe combined immunodeficiency (pertaining to mice)：重症複合免疫不全症（マウス）
SRC	a protein tyrosine kinase：チロシンキナーゼ蛋白のひとつ
T _{1/2}	plasma elimination half life：消失半減期
TID	3 times a day：1 日 3 回
TKIs	tyrosine kinase inhibitors：チロシンキナーゼ阻害薬
T _{max}	maximum drug concentration time：最高血中濃度到達時間
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase enzymes：ウリジンジホスフェートグルクロノシルトランスフェラーゼ
VEGF	vascular endothelial growth factor：血管内皮成長因子
V _z /F	apparent volume of distribution at elimination phase：見かけの分布容積

I . 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

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

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

本邦におけるイマチニブ抵抗性又は不耐容のCML及び再発又は難治性のPh+ALL治療に係る開発

本邦では、2005年7月より本剤の安全性、有効性及び薬物動態を評価する国内臨床第I/II相試験 (Study CA180-031) を開始した。第I相期ではイマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期CMLを対象に90mgBIDまでの日本人での忍容性が確認され、第II相期ではイマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期CML、移行期・急性期CML及びPh+ALLを対象に有効性及び安全性が検討された。本試験は2007年3月に終了し、以後、長期投与時の安全性を検討する継続投与試験 (Study CA180-036) に移行した。

一方、慢性期CMLに対するダサチニブの至適用法・用量を探索した海外臨床第III相試験 (Study CA180-034) において、1日用量が140mgよりも100mgで、またBID投与方法よりもQD投与方法で、有効性を損なうことなくより高い安全性が認められたことから、本邦においても2007年5月より慢性期CMLを対象とした本剤1日100mgをQD又は

I . 概要に関する項目

BID投与する臨床第Ⅱ相試験 (Study CA180-138) を開始した。海外と同様、本邦においても本剤は2007年3月に希少疾病用医薬品に指定され、2007年8月に国内及び海外臨床試験の成績に基づいて承認申請が行われ、2009年1月にイマチニブ抵抗性のCML (慢性期、移行期及び急性期) 及び再発又は難治性のPh+ALLを効能・効果として承認された。

国内外における初発の慢性期CML治療に係る開発 (国際共同臨床試験)

初発の慢性期CMLを対象に、ダサチニブ100mgQDとイマチニブ400mgQDとを比較する、本邦を含む国際共同臨床第Ⅲ相試験 (Study CA180-056) により、海外及び本邦において同時開発が進められた。

Study CA180-056は2007年9月より開始され、12ヵ月間投与成績の結果から、米国及びEUでは2010年4月に初発の慢性期CMLの適応症を追加する一部変更承認申請が行われた。なおFDAでは優先審査により審査されて2010年10月に、EUでは2010年12月に承認された。本邦においては2010年7月に初発のCMLの効能・効果について承認申請を行い、2011年6月に「慢性骨髄性白血病」を新効能・効果として承認を取得し、初発のCMLへの適応拡大が認められた。

再審査結果

898例の使用成績調査、製造販売後臨床試験 (54例のフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病に対する継続投与試験、23例のフィラデルフィア染色体陽性又はBCR-ABL陽性慢性期慢性骨髄性白血病に対する臨床第Ⅱ相試験の継続試験、516例 (本剤群258例、イマチニブ群258例) のフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病患者を対象とした本剤とイマチニブの比較試験) を実施し、再審査申請を行った結果、2020年12月に本品目の効能効果について、カテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。) との再審査結果を得た。

I . 概要に関する項目

2. 製品の

治療学的特性

本剤は慢性骨髄性白血病 (CML) 及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) の病因となるBCR-ABLチロシンキナーゼを阻害する疾患特異的な分子標的治療薬である。

- (1) 本剤はBCR-ABLのみならず、SRCファミリーキナーゼ (SRC, LCK, YES, FYN) 、c-KIT、EPH (エフリン) A2受容体及びPDGF (血小板由来増殖因子) β 受容体を阻害する ($IC_{50}=0.2\sim 28nM$, *in vitro*)。 (45頁参照)
- (2) 本剤はABLキナーゼドメインの不活性型 (閉鎖型) 立体構造に結合すると考えられ、また、活性型 (開放型) 立体構造にも結合することが示されている (*in vitro*)。 (45、46頁参照)
- (3) 本剤は19種類のイマチニブ耐性ABLキナーゼドメイン変異のうち、T315I以外の18種類の変異に対し、細胞障害作用を有している (*in vitro*)。 (49頁参照)
- (4) 初発の慢性期CMLに対する国際共同臨床第Ⅲ相試験において、主要評価項目である12ヵ月間以内の確定した細胞遺伝学的完全寛解 (cCCyR [confirmed complete cytogenetic response] : 28日以上の間隔で2回連続してCCyRを確認) 率は本剤投与群で76.8% (199例/259例) であり、イマチニブ投与群の66.2% (172例/260例) に比較し、統計学的に有意に高い結果であった ($p=0.0067$, Hasfordスコアで層別したCochran-Mantel-Haenszel法を用いて検定)。 (27~29頁参照)
- (5) 初発の慢性期CMLに対する国際共同臨床第Ⅲ相試験において、投与期間全体の分子遺伝学的Major寛解 (MMR) 率は本剤投与群で52.1% (135例/259例) であり、イマチニブ投与群の33.8% (88例/260例) に比較し、統計学的に有意に高い結果であった ($p=0.000023$, Hasfordスコアで層別したCochran-Mantel-Haenszel法を用いて検定)。 (27~29頁参照)
- (6) 初発の慢性期CMLに対する国際共同臨床第Ⅲ相試験において、cCCyR及びMMRに到達するまでの期間は、本剤投与群でイマチニブ投与群よりも統計学的に有意に短縮した ($p<0.0001$, Hasfordスコアで層別したlog rank test、全症例を対象に解析)。なお、cCCyR到達期間の中央値は本剤投与群 (199例) で3.1ヵ月、イマチニブ投与群 (177例) で5.6ヵ月であった。さらにMMR到達期間の中央値は本剤投与群 (135例) で6.3ヵ月、イマチニブ投与群 (88例) で9.2ヵ月であった。 (27~29頁参照)
- (7) 本剤の1日1回100mg投与により、イマチニブ抵抗性の慢性期CML患者に対して、有用性が認められた。 (24~26、35、36頁参照)

I . 概要に関する項目

(8) 本剤の1回70mg 1日2回投与により、イマチニブ抵抗性の移行期又は急性期CML並びに再発又は難治性のPh+ALL患者に対して、有用性が認められた。(15～18、20～24、33、34、36頁参照)

(9) 重大な副作用として、骨髄抑制、出血(脳出血・硬膜下出血、消化管出血)、体液貯留(胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等)、感染症、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、心電図QT延長、心不全、心筋梗塞、急性腎障害、肺動脈性肺高血圧症が報告されている。(72～77頁参照)

3. 製品の
製剤学的特性 該当資料なし

4. 適正使用に
関して周知
すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び
流通・使用上の
制限事項

(1)承認条件

2009年1月21日製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査(全例調査)の実施により898症例のデータを集積したことから、2015年3月承認条件が解除となった(V.5.(6)2参照)

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

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要 該当しない

6. 用法及び用量

〈慢性骨髄性白血病〉

(1)慢性期

通常、成人にはダサチニブとして1日1回100mgを経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回140mgまで増量できる。

(2)移行期又は急性期

通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。

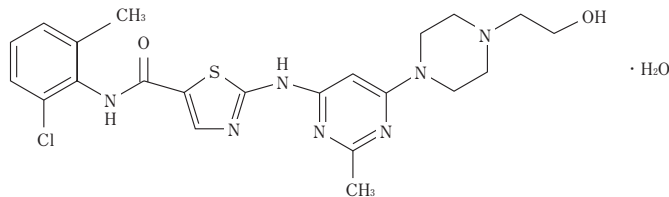
なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。

〈再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名 (1)和名
スプリセル[®]錠20mg
スプリセル[®]錠50mg
- (2)洋名
Sprycel[®] Tablets 20mg
Sprycel[®] Tablets 50mg
- (3)名称の由来
Sprycelの“Spry”は「活発な、健康な」という意味を持ち、“cel”は「細胞」を示す。すなわち、白血病細胞を健康で活発な細胞に変えることを目指して開発された薬剤であることを意味している。
2. 一般名 (1)和名(命名法)
ダサチニブ水和物 (JAN)
- (2)洋名(命名法)
Dasatinib Hydrate (JAN)
- (3)ステム
チロシンキナーゼインヒビター：-tinib
3. 構造式又は示性式
- 
4. 分子式及び分子量
分子式： $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S \cdot H_2O$
分子量：488.01(無水物)
506.02(一水和物)
5. 化学名(命名法)又は本質
化学名：*N*-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-({6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl}amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide monohydrate (IUPAC)
6. 慣用名、別名、記号番号：BMS-354825
略号、記号番号

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 (1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末

(2) 溶解性

溶解性はジメチルスルホキシド又は*N,N*-ジメチルアセトアミドが>200mg/mLと
溶けやすく、エタノール(99.5)には2.2mg/mLと溶けにくく、水には0.06mg/mL
とほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

25℃/95%RH/24時間、40℃/75%RH/6ヵ月の温湿度条件下で、吸湿性を示
さない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

約125℃で結晶水が脱離し無水物となる。無水物は約285℃で融解する。

(5) 酸塩基解離定数

25±4℃で電位差滴定法により求めたダサチニブ水和物の解離定数は3.1
(pKa₁)、6.8 (pKa₂) 及び10.9 (pKa₃) であった。

(6) 分配係数

1-オクタノール/緩衝液における温度25±4℃での分配係数を求めたとき、
pH1.2、pH6.0及びpH9.0での分配係数(D_{o/w})は、それぞれ5.41×10⁻⁵、215及
び1698であった。

(7) その他の主な示性値

なし

2. 有効成分の 各種条件下に おける安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存 試験	25℃/60%RH	気密容器	1、3、6、9、12、18、24ヵ月	いずれの条件でも 変化を認めなかった。	
加速試験	40℃/75%RH	気密容器	1、3、6ヵ月		
苛酷 試験	温度	50℃	気密容器		1、3ヵ月
	温湿度	40℃/75%RH	シャーレ 開放		1、3、6ヵ月
	光* 蛍光灯/ 紫外線	25℃	シャーレ 開放		4日

測定項目：性状、含量、類縁物質、水分、熱分析、粉末X線解析

* 光安定性ガイドラインで示された曝光量に相当する（総照度として120万lx・hr及び総近紫外放射エネルギーとして200 W・hr/m²）。

Ⅲ．有効成分に関する項目

3. 有効成分の
確認試験法、
定量法
- 確認試験法
赤外吸収スペクトル測定法又は液体クロマトグラフィーにおける標準品との保持時間の比較
- 定量法
液体クロマトグラフィー

IV . 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコート錠

(2) 製剤の外観及び性状

製 剤	性 状	直径 長径・短径	厚さ 重さ	外 観
スプリセル錠20mg	白色～微黄白色 円形	直径；5.6mm	3.3mm 83.2mg	  実物大
スプリセル錠50mg	白色～微黄白色 楕円形	長径；10.9mm 短径；5.8mm	3.6mm 207.0mg	  実物大

(3) 識別コード

製 剤	識別コード
スプリセル錠20mg	BMS 527
スプリセル錠50mg	BMS 528

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加物

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量 該当しない
4. 力価 該当資料なし
5. 混入する可能性のある夾雑物 0.2%を超える不純物を含まない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃/ 60%RH	ブリスター包装	1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24ヵ月 オプションとして30ヵ月	開始時から3～6ヵ月(長期保存試験)又は1ヵ月(加速試験)まで水分が1.5%増加し、それに伴い硬度の低下が認められた。しかし、その後は吸湿及び硬度の低下は認められなかった。その他の試験項目には変化は認められなかった。	
加速試験	40℃/ 75%RH	ブリスター包装	1, 2, 3, 6ヵ月		
苛酷試験	温度	50℃	ブリスター包装	1, 2, 3ヵ月	3ヵ月まで安定であった。
	湿度	25℃/ 60%RH	シャーレ開放	1, 2, 3, 6, 9, 12ヵ月	水分が1.5%増加し、それに伴い硬度の低下が認められた以外に変化は認められなかった。
	温湿度	40℃/ 75%RH	シャーレ開放	1, 3, 6ヵ月	1ヵ月まで水分が2%増加し、それに伴い硬度の低下が認められたのみであった。
	光* 蛍光灯/ 紫外線	25℃	シャーレ開放	4日	光に対して安定であった。

測定項目：性状、含量、類縁物質、水分、熱分析、粉末X線解析

*光安定性ガイドラインで示された曝光量に相当する（総照度として120万lx・hr及び総近紫外放射エネルギーとして200 W・hr/m²）。

7. 調製法及び溶解後の安定性 経口固形製剤につき、該当しない
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化) 経口固形製剤につき、該当しない
9. 溶出性 溶出試験法第2法により試験を行うとき、これに適合する。
試験液：Triton X-100を添加したpH4.0酢酸塩緩衝液1000mL、毎分60回転
10. 容器・包装 (1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当資料なし
- (2)包装
〈スプリセル錠20mg〉
30錠 [10錠 (PTP) ×3]
〈スプリセル錠50mg〉
30錠 [10錠 (PTP) ×3]

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンを用いたブリスター包装

11. 別途提供 該当資料なし
される資材類

12. その他 該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
- 慢性骨髄性白血病
 - 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
- 〈効能共通〉
- 5.1 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 〈慢性骨髄性白血病〉
- 5.2 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。
- 5.3 イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者に本剤を使用する際には、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない患者を選択すること。

(解説)

〈効能共通〉

- 5.1 本剤の効能又は効果は「V-5. 臨床成績」の項に記載している初発の慢性期CML、イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL患者を対象とした臨床試験成績を基に設定されていることから、適応患者の選択の際の注意として記載した。

〈慢性骨髄性白血病〉

- 5.2 本剤の使用にあたっては、事前に染色体検査又は遺伝子検査によってCMLの診断を確定していることが必要と考え設定した。
- 5.3 イマチニブ抵抗性のCML患者においては、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない患者を対象とした臨床試験において、本剤の投与による有効性及び安全性が認められていることから設定した。

3. 用法及び用量 (1)用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
- 〈慢性骨髄性白血病〉
- (1)慢性期
- 通常、成人にはダサチニブとして1日1回100mgを経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回140mgまで増量できる。
- (2)移行期又は急性期
- 通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。
- 〈再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉
- 通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。

V. 治療に関する項目

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

〈慢性骨髄性白血病〉

(1)慢性期

国内臨床試験(CA180-031試験)の第I相期は50、70及び90mg1日2回投与、第II相期は70mg1日2回投与で実施されており、慢性期CMLに対する国内申請用法・用量は50mg1日2回投与、増量時90mg1日2回投与と設定されていた。一方、海外では、初回承認時は開始用量70mg1日2回投与、増量時90mg1日2回投与であったが、海外第III相試験(CA180-034試験)の結果に基づく用法・用量の変更申請を経て、承認用法・用量は開始用量100mg1日1回投与、増量時140mg1日1回投与へと変更されたこと、国内臨床試験(CA180-138試験)及び日本人を含めた慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象とした国際共同第III相試験(CA180-056試験)等より、「通常、成人にはダサチニブとして1日1回100mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回140mgまで増量できる。」と設定した。

〈慢性骨髄性白血病〉

(2)移行期又は急性期

〈再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

当該疾患における有効性及び安全性は海外臨床試験で設定された70mg1日2回投与で得られており、日本人症例では、国内CA180-031試験において90mg1日2回投与までの忍容性が得られていること、また、海外では100mg1日2回投与までの増量が承認されているが、日本人では1日2回投与法において1回90mgを超える用量の使用経験が得られていないことから、増量時の最大量として90mg1日2回投与を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。

7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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

7.3.1 血液系の副作用と投与量調節の基準[8.1、11.1.1参照]

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

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

V. 治療に関する項目

7.3.2 非血液系の副作用と投与量調節の基準

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

グレードはNCI-CTCに準じる。

7.4 患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、「6.用法及び用量」に従って、慢性期慢性骨髄性白血病では1回140mgまで、移行期慢性骨髄性白血病、急性期慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病では1回90mgまで増量することができる。

- ・病状が進行した場合
- ・少なくとも1ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合

(解説)

7.1 本剤の用法及び用量は「V-5. 臨床成績」の項に記載している初発の慢性期CML、イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL患者を対象とした臨床試験成績を基に設定されていることから、用法・用量選択の際の注意として設定した。

7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用については、有効性及び安全性は確立されていないため設定した。

7.3 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合の基準

7.3.1 血液系の副作用

臨床試験において、骨髄抑制は減量又は休薬により管理可能であったことから、臨床試験において、設定した休薬、減量の基準等を参考として、血液系の副作用に関して、定期的に行う血液検査値 (好中球数、血小板数) を参考に本剤の投与量を調節する基準を設定した。

7.3.2 非血液系の副作用

臨床試験で使用された基準を参考に、患者の状態により適宜減量して用量調節を行うことができるように設定した。

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

V. 治療に関する項目

表 血液学的、細胞遺伝学的及び分子遺伝学的の評価基準

血液学的寛解 血液学的寛解は全ての項目に該当し当該状態を4週間以上持続した場合に当該寛解と確定する。			
慢性期CML			
血液学的完全寛解 (CHR)		白血球数が施設基準値の上限値以下 血小板数が450,000/mm ³ 未満 末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない 末梢血中の骨髄球と後骨髄球の和が5%未満 末梢血中の好塩基球が20%未満 肝腫大及び脾腫を含め、髄外白血病を認めない	
移行期・急性期CML及びPh+ALL			
Overall血液学的寛解 (OHR)	血液学的Major寛解 (MaHR)	血液学的完全寛解 (CHR)	白血球数が施設基準値の上限値以下 好中球数が1,000/mm ³ 以上 血小板数が100,000/mm ³ 以上 末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない 骨髄中の芽球が5%以下 末梢血中の骨髄球と後骨髄球の和が5%未満 末梢血中の好塩基球が20%未満 肝腫大及び脾腫を含め、髄外白血病を認めない
		血液学的部分寛解 (NEL)	白血球数が施設基準値の上限値以下 末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない 骨髄中の芽球が5%以下 末梢血中の骨髄球と後骨髄球の和が5%未満 末梢血中の好塩基球が20%未満 肝腫大及び脾腫を含め、髄外白血病を認めない 少なくとも以下のいずれかを満たす ・血小板数が20,000/mm ³ 以上、100,000/mm ³ 未満 ・好中球数が500/mm ³ 以上、1,000/mm ³ 未満
	血液学的Minor寛解 (MiHR)	骨髄中及び末梢血中の芽球が15%未満 骨髄中及び末梢血中の芽球と前骨髄球の和が30%未満 末梢血中の好塩基球が20%未満 肝臓及び脾臓以外に髄外白血病を認めない	
OHR = MaHR + MiHR, MaHR = CHR + NEL			
細胞遺伝学的寛解 骨髄中の分裂中期細胞に占めるPh染色体陽性細胞の割合に基づいて以下の通り決定する。			
細胞遺伝学的Major寛解 (MCyR)	細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR)	骨髄分裂中期細胞中 (20以上の細胞分析) のPh染色体陽性細胞の割合が0%	
	細胞遺伝学的部分寛解 (PCyR)	骨髄分裂中期細胞中 (20以上の細胞分析) のPh染色体陽性細胞の割合が>0%かつ≤35%	
細胞遺伝学的Minor寛解 (Minor CyR)		骨髄分裂中期細胞中のPh染色体陽性細胞の割合が>35%かつ≤65%	
Minimal CyR		骨髄分裂中期細胞中のPh染色体陽性細胞の割合が>65%かつ≤95%	
非寛解 (NR)		骨髄分裂中期細胞中のPh染色体陽性細胞の割合が>95%かつ≤100%	
MCyR = CCyR + PCyR			
分子遺伝学的効果			
分子遺伝学的Major寛解 (MMR)		末梢血のリアルタイム定量的PCR (RQ-PCR) 検査によってBCR-ABL転写産物が標準化ベースラインから3 logの減少 (0.1%以下)	

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

<国内臨床試験 (Study CA180-031) >¹⁾

「V-3.用法及び用量」 「V-4.用法及び用量に関連する注意」 参照

第I相期の本剤投与量を1回50mg、70mg及び90mg1日2回とし(承認外用法用量)、イマチニブ抵抗性の慢性期CML18例を対象に28日間の用量制限毒性を検討した。50mg及び70mgで各1例の用量制限毒性を示した症例(Grade 4の血小板減少症)が認められたが、90mg投与では用量制限毒性は認められず、90mg/回1日2回投与までの忍容性が確認された。

表 用量制限毒性(イマチニブ抵抗性の慢性期CML)

1回投与量レベル	投与例数	用量制限毒性評価例数	用量制限毒性発現例数	用量制限毒性
1回50mg(1日2回)	7	6	1	Grade 4の血小板減少症
1回70mg(1日2回)	7	6	1	Grade 4の血小板減少症
1回90mg(1日2回)	4	3	0	なし

※詳細は「V-5.(3)用量反応探索試験」参照

<海外臨床試験 (Study CA180-002) >²⁾

「V-3.用法及び用量」 「V-4.用法及び用量に関連する注意」 参照

海外第I相試験(Study CA180-002)において、イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性CML及びPh+ALL計91例(慢性期CML:45例、移行期CML:12例、骨髓芽球性急性期CML:23例、リンパ芽球性急性期CML及びPh+ALL:11例)を対象として、本剤15~180mg/回を1日1回5日投与2日休薬、あるいは25~120mg/回を1日2回5日投与2日休薬又は連日投与により、最大耐容量(MTD)、最大許容量及び用量制限毒性を検討した。本試験でMTDを確認することはできなかったが、3例で用量制限毒性が認められた(慢性期CML 2例:35mg/回1日2回投与でGrade 4の血小板減少症、90mg/回1日2回投与でGrade 4の血小板減少症、骨髓芽球性急性期CML 1例:120mg/回1日2回投与でGrade 3の胸水及びGrade 4の心嚢液貯留)。この3例はMTDの定義には該当しなかった。また、主な有害事象は耐容可能であり、重度の有害事象は投与中断あるいは減量により管理可能であった。さらに、本剤に関連した有害事象による投与中止はなかった。

イマチニブ抵抗性及び不耐容の定義

初期抵抗性	<ul style="list-style-type: none"> 慢性期CMLと診断された患者で、イマチニブ1日400mg以上の投与を3ヵ月間行ってもCHRが得られない場合。 移行期あるいは急性期CMLと診断された患者で、イマチニブを3ヵ月間以上投与しても血液学的寛解が得られない場合。
獲得抵抗性	<ul style="list-style-type: none"> 慢性期CMLと診断された患者で、CHR達成後白血球数が10,000/mm³以上となった場合。 移行期あるいは急性期CMLと診断された患者で、イマチニブ治療により血液学的寛解達成後悪化した場合。
イマチニブ不耐容	<ul style="list-style-type: none"> 非血液毒性によりイマチニブの投与を中止した場合。

2) 薬力学的試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

3) QT/QTc評価試験

非臨床試験成績から、本剤は潜在的なQTc間隔延長の恐れがあると考えられたため、海外臨床第I相試験、臨床第II相試験のデータを用い、心電図パラメータ、特にQTc間隔への影響を検討し、不整脈あるいは心電図所見に関連した心臓、血管障害について考察した。この結果、本剤は急性のQT間隔延長の作用はないことが示唆された。長期投与においてはQTcF間隔(中央値)が投与前と比較し約3~6msec延長し、その95%信頼区間の上限は8msec未満であった。

(3)用量反応探索試験

<国内臨床試験>¹⁾

・イマチニブ抵抗性のCML並びにPh+ALLに対する臨床第I/II相試験 (Study CA180-031)¹⁾

「V-3.用法及び用量」「V-4.用法及び用量に関連する注意」参照

イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期又は移行期・急性期のCML並びにPh+ALLを対象とした臨床第I/II相試験(Study CA180-031)を実施した。

目的	(第I相期)：慢性期CML患者に対し、本剤を1回50、70及び90mg(1日2回)の用量範囲で4週間連続経口投与した際の安全性を検討する。 (第II相期)：慢性期CML患者を対象として、本剤の有効性について細胞遺伝学的寛解を主要評価項目として検討する。
試験デザイン	臨床第I/II相オープンラベル試験
対象	イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期CML患者 第I相期18例、第II相期12例
主な選択基準	20歳以上75歳以下のCMLあるいはPh+ALL患者 1. 慢性期CML(以下の基準のいずれかに該当する) ①末梢血及び骨髄中の芽球が15%未満 ②末梢血及び骨髄中の芽球と前骨髄球の和が30%未満 ③末梢血中の好塩基球が20%未満 ④血小板数が100,000/mm ³ 以上(前治療の副作用の影響による場合を除く) ⑤髄外浸潤がない(肝・脾を除く) 2. 移行期CML(以下の基準のいずれかに該当する) ①末梢血及び骨髄中の芽球が15%以上30%未満 ②末梢血中の好塩基球が20%以上 ③末梢血及び骨髄中の芽球と前骨髄球の和が30%以上かつ芽球が30%未満 ④治療との関連がなく、血小板数が100,000/mm ³ 未満 3. 急性期CML又はPh+ALL(以下の基準のいずれかに該当する) ①末梢血又は骨髄中の芽球が30%以上 ②肝・脾以外の髄外浸潤 4. イマチニブに血液学的に初期あるいは獲得抵抗性であるか不耐容の患者(以下に定義) ①慢性期CMLと診断された患者で、イマチニブ1日400g以上の投与を3ヵ月間以上行ってもCHRが得られない場合(初期抵抗性) ②移行期あるいは急性期CMLと診断された患者で、イマチニブを3ヵ月間以上投与しても血液学的寛解が得られない場合(初期抵抗性) ③慢性期CMLと診断された患者で、CHR達成後白血球数が10,000/mm ³ 以上となった場合(獲得抵抗性) ④移行期あるいは急性期CMLと診断された患者で、イマチニブ治療により血液学的寛解達成後悪化した場合(獲得抵抗性) ⑤非血液毒性によりイマチニブの投与を中止した場合 など

V. 治療に関する項目

主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 観察期間において、移植が可能かつ移植を希望している患者 2. 治験開始1ヶ月前から終了3ヶ月後までの期間、適切な避妊法を実施する意思がないか、あるいは実施することが不可能な妊娠の可能性のある女性 3. 妊婦及び授乳婦 4. 治験薬投与開始前に行った妊娠検査の結果が陽性である女性 5. パートナーが妊娠可能な女性であって、治験期間中及び治験終了後少なくとも3ヶ月間、適切な避妊法を用いる意思がないか、あるいは用いることができない男性 6. 本剤の投与に障害となる重度の合併症や感染症がある患者 7. コントロール不良又は重度の心疾患 8. CMLに関連しない出血性疾患の既往 9. CML以外の治療困難な悪性腫瘍 10. これまでに移行期又は急性期CMLと診断されたことがある患者 																						
試験方法	<p>第I相期は本剤1回50mg、70mg又は90mg(1日2回^{*1})の用量で4週間連続投与した後、引き続き同じ用量を5ヶ月間(20週間)延長投与し、合計6ヶ月間(24週間)の投与を行った。第I相期において1回70mg(1日2回^{*1})以上の投与量レベルで忍容性が認められたため、第II相期は開始用量を1回70mg(1日2回^{*1})とし、6ヶ月間(24週間)連続経口投与を行った。有害事象あるいは疾患の増悪等への対応として、所定の増減量規定に従い、同一患者での用量調節を可とした。</p>																						
評価項目	有効性(主要)：細胞遺伝学的寛解、(副次)：CHR率、CHR到達期間 など																						
結果	<p>第I相期として、慢性期CML18例を対象に本剤1回50～90mg1日2回6ヶ月間(24週間)投与したところ、各投与レベルで、CHR率が71.4～100%、MCyR率が42.9～57.1%であった。 なお、CHR到達期間中央値は9日(範囲3-44日)であった。 第II相期は慢性期CML12例、移行期・急性期CML11例及びPh+ALL13例を対象に、慢性期CMLは6ヶ月間、移行期・急性期CML及びPh+ALLは3ヶ月間、本剤1回70mg1日2回を開始用量として投与した。全体の平均1日投与量の中央値は99.05mg/日であった。慢性期CMLにおけるCHR率は91.7%(11/12例)、MCyR率は58.3%(7/12例)及びCCyR率は41.7%(5/12例)に認められた。CHR到達期間中央値は13日(範囲6-25日)であった。移行期及び急性期CMLにおけるMaHR率は63.6%(7/11例)、MCyR率は27.3%(3/11例)及びCCyR率は9.1%(1/11例)に認められた。MaHR到達期間中央値は34日(範囲8-68日)であった。Ph+ALLにおけるMaHR率は38.5%(5/13例)、MCyR率は53.8%(7/13例)及びCCyR率は46.2%(6/13例)で認められた。MaHR到達期間中央値は57日(範囲9-68日)であった。</p>																						
<p>表 国内臨床試験(Study CA180-031)第I相期(イマチニブ抵抗性の慢性期CML)における投与量レベル毎の有効性(投与期間24週間)</p>																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="3">症例数(%)</th> </tr> <tr> <th>50mg 1日2回 (n=7)</th> <th>70mg 1日2回 (n=7)</th> <th>90mg 1日2回 (n=4)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液学的効果 【副次評価項目】</td> <td>血液学的完全寛解 (CHR)</td> <td>5(71.4)</td> <td>7(100)</td> <td>4(100)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">細胞遺伝学的効果 【主要評価項目】</td> <td>細胞遺伝学的 Major寛解(MCyR)</td> <td>4(57.1)</td> <td>3(42.9)</td> <td>2(50.0)</td> </tr> <tr> <td>細胞遺伝学的完全 寛解(CCyR)</td> <td>3(42.9)</td> <td>3(42.9)</td> <td>2(50.0)</td> </tr> </tbody> </table>				症例数(%)			50mg 1日2回 (n=7)	70mg 1日2回 (n=7)	90mg 1日2回 (n=4)	血液学的効果 【副次評価項目】	血液学的完全寛解 (CHR)	5(71.4)	7(100)	4(100)	細胞遺伝学的効果 【主要評価項目】	細胞遺伝学的 Major寛解(MCyR)	4(57.1)	3(42.9)	2(50.0)	細胞遺伝学的完全 寛解(CCyR)	3(42.9)	3(42.9)	2(50.0)
				症例数(%)																			
		50mg 1日2回 (n=7)	70mg 1日2回 (n=7)	90mg 1日2回 (n=4)																			
血液学的効果 【副次評価項目】	血液学的完全寛解 (CHR)	5(71.4)	7(100)	4(100)																			
細胞遺伝学的効果 【主要評価項目】	細胞遺伝学的 Major寛解(MCyR)	4(57.1)	3(42.9)	2(50.0)																			
	細胞遺伝学的完全 寛解(CCyR)	3(42.9)	3(42.9)	2(50.0)																			
<p>評価基準は14頁参照</p>																							

V. 治療に関する項目

表 イマチニブ抵抗性のCML並びにPh+ALLに対する国内臨床試験(Study CA180-031)における有効性

		症例数(%)			
		第I相期 ^a 慢性期CML (n=18)	第II相期 慢性期CML (n=12)	移行期・ 急性期CML (n=11)	Ph+ALL (n=13)
投与期間 ^a (週)		24.0	23.5	11.0	11.0
血液学的効果	Overall血液学的寛解(OHR)	—	—	8(72.7)	9(69.2)
	血液学的Major寛解(MaHR)	—	—	7(63.6)	5(38.5)
	血液学的完全寛解(CHR) 【副次評価項目】	16(88.9)	11(91.7)	2(18.2)	1(7.7)
細胞遺伝学的効果 【主要評価項目】	細胞遺伝学的Major寛解(MCyR)	9(50.0)	7(58.3)	3(27.3)	7(53.8)
	細胞遺伝学的完全寛解(CCyR)	8(44.4)	5(41.7)	1(9.1)	6(46.2)

a 中央値

評価基準は14頁参照

b 第I相期は50mg、70mg及び90mg 1日2回投与のデータを合計して示した。

*1：承認外用法・用量。

<海外臨床試験>^{3~6)}

「V-3.用法及び用量」「V-4.用法及び用量に関連する注意」参照

イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期CML、移行期CML、急性期CML(骨髄芽球性又はリンパ芽球性)及びPh+ALLを対象として、本剤の有効性及び安全性を検討した臨床第II相試験4試験(Study CA180-013、CA180-005、CA180-006、CA180-015)が実施された。これら4試験では、観察期間が24ヵ月となった時点で中間解析したデータをもとに有効性評価を行った。その結果、本剤投与により慢性期、移行期、急性期CML及びPh+ALLのいずれにおいても、さらにイマチニブ抵抗性例及び不耐容例のいずれに対しても血液学的及び細胞遺伝学的寛解が得られた。

イマチニブ抵抗性及び不耐容の定義は15頁参照

・イマチニブ抵抗性の慢性期CML(Study CA180-013:START-C)³⁾

目的	イマチニブに抵抗性の慢性期CMLを対象として、MCyR率を推定する。
試験デザイン	臨床第II相試験オープンラベル試験
対象	イマチニブに抵抗性あるいは不耐容の18歳以上のフィラデルフィア染色体陽性慢性期CML患者387例(抵抗性例288例、不耐容例99例)
主な選択基準	1. 慢性期CML(以下の基準のいずれかに該当する) <ul style="list-style-type: none"> ①末梢血及び骨髄中の芽球が15%未満 ②末梢血及び骨髄中の芽球と前骨髄球の和が30%未満 ③末梢血中の好塩基球が20%未満 ④血小板数が$100,000/\text{mm}^3$以上(前治療の副作用の影響による場合を除く) ⑤髄外浸潤がない(肝・脾を除く)

V. 治療に関する項目

	<p>2. イマチニブ抵抗性又は不耐容の患者(以下の基準のいずれかに該当する)</p> <p>①1日600mgを超えるイマチニブ投与中に増悪した初期又は獲得抵抗性(以下に定義)</p> <p>i)獲得抵抗性:イマチニブ投与中、増悪前のいずれかの時点でMCyR又はCHRが得られた以下の症例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MCyRの喪失:MCyR達成後、MCyRの基準を満たさなくなり、イマチニブ投与中に4週間以上の間隔において実施した2回の細胞遺伝学的検査で、Ph+分裂中期細胞が30%以上増加した ・CHRの喪失:CHR達成後、イマチニブ投与中の連続する2週間以上のすべての観察点においてCHRの基準を満たさなくなった ・白血球数の増加:イマチニブを最大耐量まで投与してもCHRが得られなかった症例で、白血球数がnadir値から2倍以上増加して20,000/mm³以上となるか、2週間以上の間隔の2測定点間で50,000/mm³以上の増加が見られた <p>ii)初期抵抗性:イマチニブの用量を問わずMCyR、CHRが一度も得られておらず、以下に該当する症例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・少なくとも2週間以上の間隔をおいた2測定点間で白血球数が連続的に増加し、最終測定時点で白血球数がnadir値から2倍以上増加して20,000/mm³以上となるか、イマチニブ投与開始後の最低値から50,000/mm³以上の増加が見られた場合 ・イマチニブ投与開始後3ヵ月以上経過してもCHRが得られない ・イマチニブ投与開始後6ヵ月以上経過してもCCyRが得られない ・イマチニブ投与開始後12ヵ月以上経過してもMCyRが得られない <p>②600mg/日以下のイマチニブに対して抵抗性で、強い抵抗性に関連したBCR-ABL遺伝子変異(L248V、G250E、Q252H/R、Y253H/F、E255K/V、T315I/D、F317L、H369P/R)を有するCML</p> <p>③用量を問わずイマチニブに不耐容:イマチニブの1日800mg投与に不耐容(以下に定義)の場合には、1日600mg以下の投与量により増悪あるいは細胞遺伝学的寛解がないことを条件とする</p> <ul style="list-style-type: none"> ・イマチニブに関連したGrade 3以上の非血液毒性 ・イマチニブに関連した7日間以上持続するGrade 4以上の血液毒性 <p style="text-align: right;">など</p>
<p>主な除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 観察期間において、移植が可能かつ移植を希望している患者 2. 治験開始1ヵ月前から終了3ヵ月後までの期間、適切な避妊法を実施する意思がないか、あるいは実施することが不可能な妊娠の可能性がある女性 3. 妊婦及び授乳婦 4. 治験薬投与開始前に行った妊娠検査の結果が陽性である女性 5. パートナーが妊娠可能な女性であって、治験期間中及び治験終了後少なくとも3ヵ月間、適切な避妊法を用いる意思がないか、あるいは用いることができない男性 6. 本剤の投与に障害となる重度の合併症や感染症がある患者 7. コントロール不良又は重度の心疾患 8. CMLに関連しない出血性疾患の既往 9. CML以外の治療困難な悪性腫瘍 10. これまでに移行期又は急性期CMLと診断されたことがある患者
<p>試験方法</p>	<p>開始用量は本剤1回70mg、1日2回投与*とした。疾患の増悪がみられた場合は1回90mg、1日2回投与への増量を可とし、有害事象がみられた場合は2段階(1回50mg及び40mg、いずれも1日2回投与)の減量を可とした。投与は用量調節でコントロールできない疾患の増悪または有害事象がみられるまで、あるいは中止基準に該当するまで行った。</p>
<p>評価項目</p>	<p>有効性(主要):MCyR率、(副次):細胞遺伝学的効果、分子生物学的効果及び血液学的効果並びに細胞遺伝学的寛解、血液学的寛解到達までの期間及び持続期間など 全症例における無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)の評価も事前に計画されていた。</p>
<p>結果</p>	<p>イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期CML387例を対象として、本剤1回70mg1日2回投与を行ったところ、主要評価項目であるMCyR率は62.0%(240/387例)及びCCyR率は53.5%(207/387例)で認められた。副次評価項目であるCHR率は91.0%(352/387例)で認められた。本剤の平均1日投与量の中央値は97.0mg/日であり、投与期間の中央値は24.15ヵ月(範囲:0.03-30.62ヵ月)であった。また、CHR到達期間中央値は0.5ヵ月(95%信頼区間:0.5-0.6ヵ月)、MCyR到達期間中央値は2.8ヵ月(95%信頼区間:2.8-2.9ヵ月)、CCyR到達期間中央値は3.2ヵ月(95%信頼区間:2.9-5.5ヵ月)であった。中間解析時点(24ヵ月の観察期間)で、CHRが得られた352例のうち300例、並びにMCyRが得られた240例のうち219例には増悪又は死亡を認められなかった。</p>

*:承認外用法・用量。

V. 治療に関する項目

・イマチニブ抵抗性の移行期CML (Study CA180-005:START-A)⁴⁾

目的	イマチニブに抵抗性又は不耐容の移行期CML患者を対象として、MaHR率及びOHR率を推定する。
試験デザイン	臨床第II相試験オープンラベル試験
対象	イマチニブに抵抗性又は不耐容の移行期CML患者174例
主な選択基準	<p>1. Ph+又はBCR-ABL+の移行期CML (以下の基準のいずれかに該当する)</p> <p>①末梢血及び骨髄中の芽球が15%以上30%未満</p> <p>②末梢血中の好塩基球が20%以上</p> <p>③末梢血及び骨髄中の芽球と前骨髄球の和が30%以上かつ芽球が30%未満</p> <p>④治療との関連がなく、血小板数が$100,000/\text{mm}^3$未満</p> <p>2. イマチニブ抵抗性又は不耐容 (以下に定義)</p> <p>①血液学的なイマチニブ抵抗性</p> <p>i) 慢性期CMLと診断され、1日400mg以上のイマチニブ治療中に移行期に増悪した場合 (初期又は獲得抵抗性)。</p> <p>ii) 移行期CMLと診断され、1日600mg以上のイマチニブを4週間以上 (急速な増悪がみられる場合は2週間以上) 投与しても血液学的効果が得られない (初期抵抗性)。なお、1日600mg以上のイマチニブに不耐容の場合は、1日400mg～600mgでも可とする。</p> <p>iii) 移行期又は急性期CMLと診断され、1日600mg以上のイマチニブの投与により、一旦血液学的寛解達成後、移行期となった場合。なお、1日600mg以上のイマチニブに不耐容の場合は、1日400mg～600mgでも可とする。</p> <p>②イマチニブ不耐容</p> <p>i) 1日400mg以下のイマチニブ投与に関連した有害事象により、投与中止となった場合。</p> <p>ii) イマチニブの1日投与量400mg未満でしか耐容できない場合。1日400mg投与に耐容性があり、1日400mgを超える投与量で不耐容の場合には、イマチニブ不耐容としない。</p> <p style="text-align: right;">など</p>
主な除外基準	<p>1. 観察期間において、移植が可能かつ移植を希望している患者</p> <p>2. 治験開始1ヶ月前から終了3ヶ月後までの期間、適切な避妊法を実施する意思がないか、あるいは実施することが不可能な妊娠の可能性のある女性</p> <p>3. 妊婦及び授乳婦</p> <p>4. 治験薬投与開始前に行った妊娠検査の結果が陽性である女性</p> <p>5. パートナーが妊娠可能な女性であって、治験期間中及び治験終了後少なくとも3ヶ月間、適切な避妊法を用いる意思がないか、あるいは用いることができない男性</p> <p>6. 本剤の投与に障害となる重度の合併症や感染症がある患者</p> <p>7. コントロール不良又は重度の心疾患</p> <p>8. CMLに関連しない出血性疾患の既往</p> <p>9. CML以外の治療困難な悪性腫瘍</p> <p>10. これまでに移行期又は急性期CMLと診断されたことがある患者</p>
試験方法	1回70mg1日2回投与し、無効の場合には1回100mgまで増量 ^{*1} を可能とした。また、有害事象により2段階 (1回50mg及び40mg) の減量を可能とした。
評価項目	<p>有効性 (主要) : イマチニブ抵抗性例におけるMaHR率、OHR率、(副次) : イマチニブ抵抗性例における細胞遺伝学的寛解、MaHR・OHR到達期間、MiHR率、イマチニブ不耐容例における細胞遺伝学的寛解、血液学的寛解、MaHR・OHR到達期間 など</p> <p>イマチニブ抵抗性例におけるCHR率・NEL率、全症例におけるMaHR・MCyR到達期間、イマチニブ抵抗性例・不耐容例・全症例における無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) の評価も事前に計画されていた。</p>
結果	<p>イマチニブ抵抗性又は不耐容の移行期CML174例を対象として、本剤1回70mg1日2回投与を行ったところ、主要評価項目であるイマチニブ抵抗性例におけるMaHR率は64.0% (103/161例)、OHR率は78.9% (127/161例)であった。副次評価項目であるイマチニブ抵抗性例におけるMCyR率は40.4% (65/161例)、CCyR率は32.9% (53/161例)であった。</p> <p>副次評価項目であるイマチニブ不耐容例におけるMaHR率は69.2% (9/13例)、OHR率は92.3% (12/13例)、MCyR率及びCCyR率は38.5% (5/13例)であった。</p> <p style="text-align: right;">(表参照)</p> <p>本剤の平均1日投与量の中央値は107mg/日であり、投与期間の中央値は13.47ヶ月 (範囲 : 0.13-29.44ヶ月)であった。また、MaHR到達期間中央値は65.0日 (95%信頼区間 : 57.0-83.0日)、MCyR到達期間中央値は62.0日 (95%信頼区間 : 57.0-85.0日)であった。中間解析時点 (24ヶ月の観察期間) では、MaHRが得られた112例のうち73例、並びにMCyRが得られた70例のうち50例には増悪又は死亡を認められなかった。</p>

*1 : 承認外用法・用量。

V. 治療に関する項目

・イマチニブ抵抗性の急性期CML(骨髄芽球性)(Study CA180-006:START-B)⁵⁾

目的	イマチニブに抵抗性の骨髄芽球性急性期CML患者を対象として、MaHR率及びOHR率を推定する。
試験デザイン	臨床第II相試験オープンラベル試験
対象	イマチニブに抵抗性又は不耐容の骨髄芽球性急性期CML患者109例
主な選択基準	<p>1. Ph+又はBCR-ABL+の骨髄芽球性急性期CML(以下の基準のいずれかに該当する急性期CML)</p> <p>①末梢血又は骨髄中の芽球が30%以上</p> <p>②肝・脾以外の髄外浸潤</p> <p>2. イマチニブ抵抗性又は不耐容(以下に定義)</p> <p>①血液学的にイマチニブ抵抗性</p> <ul style="list-style-type: none"> 慢性期CMLと診断され、1日400mg以上のイマチニブ治療中に骨髄芽球性急性期に増悪した場合。イマチニブが奏効しない初期抵抗性及び一旦奏効したものの、その後骨髄芽球性急性期に増悪した獲得抵抗性が含まれる。 移行期CMLと診断され、1日600mg以上(イマチニブ1日600mg以上が不耐容の場合は、1日400mg～600mg)のイマチニブ治療中に骨髄芽球性急性期に増悪した場合。イマチニブが奏効しない初期抵抗性及び一旦奏効したものの、その後骨髄芽球性急性期に増悪した獲得抵抗性が含まれる。 骨髄芽球性急性期CMLと診断され、1日600mg以上(イマチニブ1日600mg以上が不耐容の場合は、1日400mg～600mg)のイマチニブを4週間以上(急速な増悪がみられる場合は2週間以上)投与しても、骨髄性急性期CMLの診断基準に合致する場合。イマチニブが奏効しない初期抵抗性及び一旦奏効したものの、その後再び骨髄芽球性急性期CMLとなった獲得抵抗性が含まれる。 <p>②イマチニブ不耐容</p> <ul style="list-style-type: none"> 1日400mg以下のイマチニブ投与に関連した有害事象により、投与中止となった場合。 イマチニブの1日投与量400mg未満でしか耐容できない場合。1日400mg投与に耐容性があり、1日400mgを超える投与量で不耐容の場合には、イマチニブ不耐容としない。 <p style="text-align: right;">など</p>
主な除外基準	<p>1. 観察期間において、移植が可能かつ移植を希望している患者</p> <p>2. 治験開始1ヶ月前から終了3ヶ月後までの期間、適切な避妊法を実施する意思がないか、あるいは実施することが不可能な妊娠の可能性のある女性</p> <p>3. 妊婦及び授乳婦</p> <p>4. 治験薬投与開始前に行った妊娠検査の結果が陽性である女性</p> <p>5. パートナーが妊娠可能な女性であって、治験期間中及び治験終了後少なくとも3ヶ月間、適切な避妊法を用いる意思がないか、あるいは用いることができない男性</p> <p>6. 本剤の投与に障害となる重度の合併症や感染症がある患者</p> <p>7. コントロール不良又は重度の心疾患</p> <p>8. CMLに関連しない出血性疾患の既往</p> <p>9. CML以外の治療困難な悪性腫瘍</p> <p>10. これまでに移行期又は急性期CMLと診断されたことがある患者</p>
試験方法	1回70mg1日2回投与し、無効の場合には1回100mgまで増量 ^{*1} を可能とした。また、有害事象により2段階(1回50mg及び40mg)の減量を可能とした。
評価項目	<p>有効性(主要)：イマチニブ抵抗性例におけるMaHR率、OHR率、(副次)：イマチニブ抵抗性例における細胞遺伝学的寛解、MaHR・OHR到達期間、MiHR率、イマチニブ不耐容例における細胞遺伝学的寛解、血液学的寛解、MaHR・OHR到達期間 など</p> <p>イマチニブ抵抗性例におけるCHR率・NEL率、全症例におけるMaHR・MCyR到達期間、イマチニブ抵抗性例・不耐容例・全症例における無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)の評価も事前に計画されていた。</p>
結果	<p>イマチニブ抵抗性又は不耐容の骨髄芽球性急性期CML109例を対象として、本剤1回70mg1日2回投与を行ったところ、主要評価項目であるイマチニブ抵抗性例におけるMaHR率は34.3%(34/99例)、OHR率は50.5%(50/99例)であった。副次評価項目であるイマチニブ抵抗性例におけるMCyR率は35.4%(35/99例)、CCyR率は27.3%(27/99例)であった。</p> <p>副次評価項目であるイマチニブ不耐容例におけるMaHR率は20.0%(2/10例)、OHR率は40.0%(4/10例)、MCyR率及びCCyR率は20.0%(2/10例)であった。</p> <p style="text-align: right;">(表参照)</p> <p>本剤の平均1日投与量の中央値は136mg/日であり、投与期間の中央値は3.5ヶ月(範囲：0.03-29.4ヶ月)であった。また、MaHR到達期間中央値は63.5日(95%信頼区間：40.0-85.0日)、MCyR到達期間中央値は57.0日(95%信頼区間：40.0-57.0日)であった。中間解析時点(24ヶ月の観察期間)ではMaHRが得られた36例のうち20例、並びにMCyRが得られた37例のうち21例には増悪又は死亡を認められなかった。</p>

*1：承認外用法・用量。

V. 治療に関する項目

・イマチニブ抵抗性の急性期CML(リンパ芽球性)(Study CA180-015:START-L)⁶⁾

目的	イマチニブに抵抗性のリンパ芽球性急性期CML患者を対象として、MaHR率及びOHR率を推定する。
試験デザイン	臨床第II相試験オープンラベル試験
対象	イマチニブに抵抗性又は不耐容のリンパ芽球性急性期CML患者48例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> Ph+又はBCR-ABL+のリンパ芽球性急性期CML(以下の基準のいずれかに該当する急性期CML) <ol style="list-style-type: none"> 末梢血又は骨髄中の芽球が30%以上 肝・脾以外の髄外浸潤 イマチニブ抵抗性又は不耐容(以下に定義) <ol style="list-style-type: none"> イマチニブ初期又は獲得抵抗性のリンパ芽球性急性期CML 急性期CMLと診断され、1日600mg以上のイマチニブの投与により、一旦血液学的寛解達成後、移行期となった場合。なお、1日600mg以上のイマチニブに不耐容の場合は、1日400mg～600mgでも可とする。 イマチニブ不耐容 <ul style="list-style-type: none"> 1日400mg以下のイマチニブ投与に関連した有害事象により、投与中止となった場合。 イマチニブの1日投与量400mg未満でしか耐容できない場合。1日400mg投与に耐容性があり、1日400mgを超える投与量で不耐容の場合には、イマチニブ不耐容としない。 <p style="text-align: right;">など</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 観察期間において、移植が可能かつ移植を希望している患者 治験開始1ヵ月前から終了3ヵ月後までの期間、適切な避妊法を実施する意思がないか、あるいは実施することが不可能な妊娠の可能性がある女性 妊婦及び授乳婦 治験薬投与開始前に行った妊娠検査の結果が陽性である女性 パートナーが妊娠可能な女性であって、治験期間中及び治験終了後少なくとも3ヵ月間、適切な避妊法を用いる意思がないか、あるいは用いることができない男性 本剤の投与に障害となる重度の合併症や感染症がある患者 コントロール不良又は重度の心疾患 CMLに関連しない出血性疾患の既往 CML以外の治療困難な悪性腫瘍 これまでに移行期又は急性期CMLと診断されたことがある患者
試験方法	1回70mg1日2回投与し、無効の場合には1回100mgまで増量*1を可能とした。また、有害事象により2段階(1回50mg及び40mg)の減量を可能とした。
評価項目	<p>有効性(主要)：イマチニブ抵抗性例におけるMaHR率、OHR率、(副次)：イマチニブ抵抗性例における細胞遺伝学的寛解、MaHR・OHR到達期間、MiHR率、イマチニブ不耐容例における細胞遺伝学的寛解、血液学的寛解、MaHR・OHR到達期間 など</p> <p>イマチニブ抵抗性例におけるCHR率・NEL率、全症例におけるMaHR・MCyR到達期間、イマチニブ抵抗性例・不耐容例・全症例における無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)の評価も事前に計画されていた。</p>
結果	<p>イマチニブ抵抗性又は不耐容のリンパ芽球性急性期CML48例を対象として、本剤1回70mg1日2回投与を行ったところ主要評価項目であるイマチニブ抵抗性例におけるMaHR率は35.7%(15/42例)、OHR率は40.5%(17/42例)であった。副次評価項目であるイマチニブ抵抗性例におけるMCyR率は50.0%(21/42例)、CCyR率は42.9%(18/42例)であった。</p> <p>副次評価項目であるイマチニブ不耐容例におけるMaHR、OHRは2/6例、MCyR及びCCyRは4/6例で認められた。</p> <p style="text-align: right;">(表参照)</p> <p>本剤の平均1日投与量の中央値は140mg/日であり、投与期間の中央値は2.90ヵ月(範囲：0.10-27.53ヵ月)であった。また、MaHR到達期間中央値は36.0日(95%信頼区間：29.0-58.0日)、MCyR到達期間中央値は30.0日(95%信頼区間：29.0-41.0日)であった。中間解析時点(24ヵ月の観察期間)ではMaHRが得られた17例のうち5例、並びにMCyRが得られた25例のうち7例には増悪又は死亡は認められなかった。</p>

*1：承認外用法・用量。

V. 治療に関する項目

・前治療に抵抗性のPh+ALL (Study CA180-015:START-L)⁶⁾

目的	イマチニブに抵抗性のPh+ALL患者を対象として、MaHR率及びOHR率を推定する。
試験デザイン	臨床第II相試験オープンラベル試験
対象	前治療に抵抗性又は不耐容のPh+ALL患者46例
主な選択基準	<p>1. Ph+ALL 過去に標準的寛解導入療法又は地固め療法を受けたことがあり、かつ、1日600mg以上(イマチニブ1日600mg以上の不耐容の場合は、1日400mg～600mg)のイマチニブ治療により増悪または効果が得られないPh+ALL患者</p> <p>2. イマチニブ不耐容 ①1日400mg以下のイマチニブ投与に関連した有害事象により、投与中止となった場合 ②イマチニブの1日投与量400mg未満でしか耐容できない場合。1日400mg投与に耐容性があり、1日400mgを超える投与量で不耐容の場合には、イマチニブ不耐容としない。</p> <p style="text-align: right;">など</p>
主な除外基準	<p>1. 観察期間において、移植が可能かつ移植を希望している患者</p> <p>2. 治験開始1ヵ月前から終了3ヵ月後までの期間、適切な避妊法を実施する意思がないか、あるいは実施することが不可能な妊娠の可能性のある女性</p> <p>3. 妊婦及び授乳婦</p> <p>4. 治験薬投与開始前に行った妊娠検査の結果が陽性である女性</p> <p>5. パートナーが妊娠可能な女性であって、治験期間中及び治験終了後少なくとも3ヵ月間、適切な避妊法を用いる意思がないか、あるいは用いることができない男性</p> <p>6. 本剤の投与に障害となる重度の合併症や感染症がある患者</p> <p>7. コントロール不良又は重度の心疾患</p> <p>8. CMLに関連しない出血性疾患の既往</p> <p>9. CML以外の治療困難な悪性腫瘍</p> <p>10. これまでに移行期又は急性期CMLと診断されたことがある患者</p>
試験方法	1回70mg1日2回投与し、無効の場合には1回100mgまで増量 ^{*1} を可能とした。また、有害事象により2段階(1回50mg及び40mg)の減量を可能とした。
評価項目	<p>有効性(主要)：イマチニブ抵抗性例におけるMaHR率、OHR率、(副次)：イマチニブ抵抗性例における細胞遺伝学的寛解、MaHR・OHR到達期間、MiHR率、イマチニブ不耐容例における細胞遺伝学的寛解、血液学的寛解、MaHR・OHR到達期間 など</p> <p>イマチニブ抵抗性例におけるCHR率・NEL率、全症例におけるMaHR・MCyR到達期間、イマチニブ抵抗性例・不耐容例・全症例における無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)の評価も事前に計画されていた。</p>
結果	<p>前治療に抵抗性又は不耐容のPh+ALL46例を対象として、本剤1回70mg1日2回投与を行ったところ、主要評価項目であるイマチニブ抵抗性例におけるMaHR率は38.6%(17/44例)、OHR率は45.5%(20/44例)であった。副次評価項目であるイマチニブ抵抗性例におけるMCyR率は54.5%(24/44例)、CCyR率は52.3%(23/44例)であった。</p> <p>副次評価項目であるイマチニブ不耐容例におけるMaHR、OHRは2/2例、MCyR及びCCyRは2/2例で認められた。</p> <p style="text-align: right;">(表参照)</p> <p>本剤の平均1日投与量の中央値は140mg/日であり、投与期間の中央値は3.0ヵ月(範囲：0.03-27.6ヵ月)であった。また、MaHR到達期間中央値は45.0日(95%信頼区間：29.0-60.0日)、MCyR到達期間中央値は29.0日(95%信頼区間：29.0-32.0日)であった。中間解析時点(24ヵ月の観察期間)ではMaHRが得られた19例のうち7例、並びにMCyRが得られた26例のうち8例には増悪又は死亡は認められなかった。</p>

*1：承認外用法・用量。

V. 治療に関する項目

表 イマチニブ抵抗性のCML並びにPh+ALLに対する海外臨床第Ⅱ相試験における有効性
(Study CA180-013、CA180-005、CA180-006及びCA180-015)

試験番号	Study CA180-013	Study CA180-005		Study CA180-006		Study CA180-015				
病期・病態	慢性期 CML (n=387)	移行期CML (n=174)		骨髄芽球性急性期 CML(n=109)		リンパ芽球性急性期 CML(n=48)		Ph+ALL (n=46)		
		イマチニブ抵抗性例 (n=161)	イマチニブ不耐容例 (n=13)	イマチニブ抵抗性例 (n=99)	イマチニブ不耐容例 (n=10)	イマチニブ抵抗性例 (n=42)	イマチニブ不耐容例 (n=6)	イマチニブ抵抗性例 (n=44)	イマチニブ不耐容例 (n=2)	
開始投与量	70mg1日2回									
有効性評価症例の投与期間 ^a (月)	24.15	13.47		3.5		2.9		3.0		
血液学的効果 (%)	OHR率	—	78.9	92.3	50.5	40.0	40.5	2/6例	45.5	2/2例
	MaHR率	—	64.0	69.2	34.3	20.0	35.7	2/6例	38.6	2/2例
	CHR率	91.0	49.7	53.8	26.3	20.0	28.6	2/6例	34.1	1/2例
細胞遺伝学的効果 (%)	MCyR率	62.0	40.4	38.5	35.4	20.0	50.0	4/6例	54.5	2/2例
	CCyR率	53.5	32.9	38.5	27.3	20.0	42.9	4/6例	52.3	2/2例

太枠：主要評価項目 点線枠：副次評価項目

評価基準は14頁参照

a 中央値

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

< 海外臨床第Ⅲ相試験 >⁷⁾

- ・イマチニブ抵抗性の慢性期CMLに対する海外臨床第Ⅲ相無作為化試験 (Study CA180-034)⁷⁾ (海外データ)

[V-3.用法及び用量] [V-4.用法及び用量に関連する注意] 参照

ダサチニブの至適用法・用量を検討するため、臨床第Ⅲ相無作為化試験 (Study CA180-034) においてイマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期CMLに対するダサチニブの有効性を100mg1日1回投与、140mg1日1回投与、50mg1日2回投与*及び70mg1日2回投与*の4つの用法・用量で比較検討した(*:承認外用法用量)。

目的	イマチニブ抵抗性の慢性期CML患者における1日1回投与群の1日2回投与*1群に対するMCyR率の非劣性を検証する。
試験デザイン	臨床第Ⅲ相試験、無作為化、オープンラベル試験。検証的試験。
対象	イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期CML患者670例 (100mg1日1回投与群167例、140mg1日1回投与群167例、50mg1日2回投与*1群168例、70mg1日2回投与*1群168例)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 慢性期CML (以下の基準のいずれかに該当) <ol style="list-style-type: none"> 末梢血及び骨髄中の芽球が15%未満 末梢血及び骨髄中の芽球と前骨髄球の和が30%未満 末梢血中の好塩基球が20%未満 血小板数が$100,000/\text{mm}^3$以上 (前治療の副作用の影響による場合を除く) 髄外浸潤がない (肝・脾を除く) イマチニブ抵抗性 (以下の基準のいずれかに該当) <ol style="list-style-type: none"> 初期抵抗性 <ul style="list-style-type: none"> ・イマチニブ1日400mg～800mgの投与を4週間以上行っても白血球の減少がみられない。 ・イマチニブ1日400mg以上の投与を3ヵ月間以上行ってもCHRが得られない。 ・イマチニブ1日400mg以上の投与を6ヵ月間以上行ってもMCyRが得られない。 ・イマチニブ1日400mg以上の投与を12ヵ月間以上行ってもCCyRが得られない。

V. 治療に関する項目

	<p>②獲得抵抗性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・イマチニブ治療によりMCyRが得られた後、Ph+の分裂中期細胞が30%以上増加してMCyRの基準を満たさなくなった。 ・10%以上のPh+の分裂中期細胞の増加を伴う分子生物学的効果の消失。 ・イマチニブ治療によりMCyRが得られたが、BCR-ABL遺伝子に新たな変異が見つかった。 ・イマチニブ治療によりCHRが得られた後、2週間以上の間隔をおいた一連の血液検査のすべてで白血球数が$10,000/\text{mm}^3$を超えて増加し、CHRの基準を満たさなくなった。 <p>③イマチニブ不耐容(以下に定義)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・イマチニブ400mg/日以下の投与中に因果関係が否定できないGrade 3以上の毒性が発現し、イマチニブの投与を中止した。 ・イマチニブ400mg/日では忍容性が認められたものの、CCyRが得られず、600mg/日以上増量が忍容できない場合はイマチニブ抵抗性とする。 <p>3. 肝機能が十分保持されていること</p> <ol style="list-style-type: none"> ①総ビリルビン値が施設正常値上限の2倍以内であること。 ②ALT及びASTが施設正常値上限の2.5倍以内であること。 <p>4. 十分な腎機能を有し、血清クレアチニン値が正常値上限の1.5倍以下であること</p> <p>5. 血清カリウム及びマグネシウムが正常範囲内、血清カルシウムが正常値下限以上であること</p> <p>6. 12ヵ月以上の生存可能であり、ECOGのPSが0~2であること</p> <p style="text-align: right;">など</p>
<p>主な除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 観察期間において、移植が可能かつ移植を希望している患者 2. 治験開始1ヵ月前から終了3ヵ月後までの期間、適切な避妊法を実施する意思がないか、あるいは実施することが不可能な妊娠の可能性のある女性。 3. 妊婦及び授乳婦。 4. 治験薬投与と開始前に行った妊娠検査の結果が陽性である女性。 5. パートナーが妊娠可能な女性であって、治験期間中及び治験終了後少なくとも3ヵ月間、適切な避妊法を用いる意思がないか、あるいは用いることができない男性。 6. 本剤の投与に障害となる重度の合併症や感染症がある患者。 7. コントロール不良又は重度の心疾患。 8. CMLに関連しない出血性疾患の既往。 9. CML以外の治療困難な悪性腫瘍。 10. これまでに移行期又は急性期CMLと診断されたことがある患者。
<p>試験方法</p>	<p>1回50mg又は70mgの1日2回投与、あるいは1回100mg又は140mgの1日1回投与を開始用量とし、疾患の増悪がみられた場合、あるいは副作用が発現した場合、100mg1日1回投与では1回80~140mg、140mg1日1回投与では1回80~180mg*²まで、50mg1日2回投与では1回40~70mg*¹まで、70mg1日2回投与では1回40~90mg*¹までの範囲で増減量を可とした。但し投与回数の変更は行わなかった。投与は、用量調節にも関わらず、疾患の増悪あるいは許容できない副作用の発現がみられるまで、又は投与中止基準に該当するまで継続した。</p>
<p>評価項目</p>	<p>有効性(主要)：イマチニブ抵抗性例における投与法別の6ヵ月間のMCyR率、(副次)：イマチニブ抵抗性例における1日投与量別、投与群別のMCyR率、イマチニブ抵抗性例における投与法・1日投与量・投与群別のCHR率、MCyR・CHR到達期間、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)、イマチニブ不耐容例におけるMCyR率、CHR率 など</p> <p>イマチニブ抵抗性例・不耐容例それぞれにおけるCCyR率の評価、全症例におけるMCyR・CHR到達期間、全症例における投与群別の無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)の評価も事前に計画されていた。</p>
<p>解析計画</p>	<p>各寛解率並びに事象発現率はClopper-Pearsonの方法に従い95%信頼区間とともに算出した。各期間はKaplan-Meier法を用いて推定し、中央値の95%信頼区間はBrookmeyer-Crowley法により算出した。イマチニブ抵抗性例における1日1回投与と1日2回投与のMCyR率の差の信頼区間の下限値が-15%以上の場合、1日1回投与は1日2回投与と比較して非劣性であるとした。</p>

V. 治療に関する項目

結果

【主要評価項目】

イマチニブ抵抗性例における1日1回投与群と1日2回投与*1群において、主要評価項目であるMCyR率は51.8% (128/247例)、49.0% (123/251例)であった。MCyR率の差 (95%信頼区間) は2.8% (−6.0±11.6%) であり、95%信頼区間の下限値は−15%を上回り、1日1回投与群の1日2回投与*1群に対する非劣性が検証された。

【副次評価項目】

イマチニブ不耐容例における1日1回投与群と1日2回投与*1群において、MCyR率は72.4% (63/87例)、70.6% (60/85例)、CHR率は93.1% (81/87例)、89.4% (76/85例)であった。

表 イマチニブ抵抗性の慢性期CMLに対する海外臨床第Ⅲ相無作為化試験 (Study CA180-034) における有効性

	100mg1日1回 (n=167)	140mg1日1回 (n=167)	50mg1日2回*1 (n=168)	70mg1日2回*1 (n=168)	
ダサチニブ投与期間 ^a (月)	8.28 (1.02-12.91)	8.18 (0.16-13.80)	8.28 (0.16-14.52)	7.85 (0.07-14.00)	
血液学的寛解 n / 部分集団の症例数 (%) : 到達期間 ^a (月) (95%信頼区間)					
血液学的完全寛解 (CHR)	全症例	150/167 (89.8)	143/167 (85.6)	154/168 (91.7)	146/168 (86.9)
		0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-0.7)	0.5 (0.5-0.8)	0.5 (0.5-0.8)
	イマチニブ抵抗性例 【副次評価項目】	107/124 (86.3)	105/123 (85.4)	113/124 (91.1)	111/127 (87.4)
	イマチニブ不耐容例 【副次評価項目】	43/43 (100)	38/44 (86.4)	41/44 (93.2)	35/41 (85.4)
細胞遺伝学的寛解 n / 部分集団の症例数 (%) : 到達期間 ^a (月) (95%信頼区間)					
細胞遺伝学的Major寛解 (MCyR)	全症例	98/167 (58.7)	93/167 (55.7)	90/168 (53.6)	93/168 (55.4)
		2.8 (2.8-3.0)	2.8 (2.8-2.9)	2.8 (2.8-2.9)	2.8 (2.8-2.9)
	イマチニブ抵抗性例 【副次評価項目】	66/124 (53.2)	62/123 (50.4)	58/124 (46.8)	65/126 (51.2)
	イマチニブ不耐容例 【副次評価項目】	32/43 (74.4)	31/44 (70.5)	32/44 (72.7)	28/41 (68.3)
細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR)	全症例	69/167 (41.3)	74/167 (44.3)	70/168 (41.7)	75/168 (44.6)
	イマチニブ抵抗性例	42/124 (33.9)	44/123 (35.8)	43/124 (34.7)	50/126 (39.4)
	イマチニブ不耐容例	27/43 (62.8)	30/44 (68.2)	27/44 (61.4)	25/41 (61.0)

a 中央値

評価基準は14頁参照

【安全性】

副作用は、1日1回投与群の84%、1日2回投与*1群の88%で認められた。1日投与量別では、100mg投与群の84%、140mg投与群の88%で認められた。投与群別では、100mg1日1回投与群の80.7%、他の3つの投与群では86~90%で認められた。主な非血液毒性の副作用 (2群で20%以上) は下痢 (22~24%) 及び頭痛 (19~20%) であった。胸水の発現率は100mg1日1回投与群7.2%、140mg1日1回投与群14.7%、50mg1日2回*1群11.4%、70mg1日2回投与*1群15.6%であった。Grade 3以上の副作用の発現頻度は100mg1日1回投与群で30.1%で、他の3つの投与群では36~48%であった。

本試験において副作用による死亡は、50mg1日2回投与*1群では中枢神経系の出血及び突然死の各1例、70mg1日2回投与*1群では左室拡張不全、大腸壊死、敗血症性ショック・感染性大腸炎、発熱性好中球減少症による敗血症の各1例に認められた。

重篤な有害事象は100mg1日1回投与群では40例、140mg1日1回投与群では52例、50mg1日2回投与*1群では54例、70mg1日2回投与*1群では57例に認められ、主なもの (いずれかの群で3%以上) は胸水 (100mg1日1回投与群:2例、140mg1日1回投与群:7例、50mg1日2回投与*1群:9例、70mg1日2回投与*1群:12例、以下同順)、呼吸困難 (3例、6例、4例、7例)、肺炎 (1例、5例、6例、6例)、嘔吐 (2例、5例、2例、1例)、発熱性好中球減少症 (2例、2例、3例、6例)、血小板減少症 (1例、3例、6例、8例)、発熱 (1例、9例、2例、5例) であった。

投与中止に至った有害事象は100mg1日1回投与群では7例、140mg1日1回投与群では14例、50mg1日2回投与*1群では7例、70mg1日2回投与*1群では21例に認められ、主なもの (いずれかの群で2%以上) は、頭痛 (100mg1日1回投与群:1例、70mg1日2回投与*1群:4例) であった。

血液毒性については、Grade 3以上の血小板数減少が1日1回投与群の31%、1日2回投与*1群の34%で認められ、1日投与量別では、100mg投与群の27%、140mg投与群の38%で認められた。また、100mg1日1回投与群では22%、140mg1日1回投与群では40%、50mg1日2回投与*1群では32%、70mg1日2回投与*1群では37%であった。

*1 : 承認外用法・用量。

*2 : 承認外用法・用量。慢性期CMLでは、1回140mgを超える用量の日本人での使用経験は得られていないことから、用法及び用量では増量時の最大量は140mgとなっている。

V. 治療に関する項目

<国際共同臨床試験>⁸⁾

・初発の慢性期CMLに対する国際共同臨床第Ⅲ相試験 (Study CA180-056: DASISION)⁸⁾

「V-3.用法及び用量」 「V-4.用法及び用量に関連する注意」 参照

初発の慢性期CMLを対象として、本剤1回100mg1日1回投与とイマチニブ1回400mg1日1回投与の有効性を比較する本邦を含む国際共同臨床第Ⅲ相試験 (Study CA180-056)を実施した。

目的	初発の慢性期CML患者を対象として、本剤の12ヵ月間以内の最良の確定したcCCyR率をイマチニブと比較する。
試験デザイン	国際共同臨床第Ⅲ相試験、無作為化、オープンラベル試験。検証的試験。
対象	初発の慢性期CML患者519例 (本剤投与群259例、イマチニブ投与群260例)
主な選択基準	<p>3ヵ月以内の骨髄の細胞遺伝学的検査により、フィラデルフィア染色体又はt(9;22)転座陽性が認められて新たに慢性期CMLと診断された、18歳以上の患者。</p> <ol style="list-style-type: none"> 慢性期CML (以下の基準のいずれかに該当) <ol style="list-style-type: none"> 末梢血及び骨髄中の芽球が15%未満 末梢血及び骨髄中の芽球と前骨髄球の和が30%未満 末梢血中の好塩基球が20%未満 血小板数が100,000/mm³以上 髄外浸潤がない (肝・脾を除く) 肝機能が十分保持されていること <ol style="list-style-type: none"> 総ビリルビン値が施設正常値上限の2倍以内であること。 ALT及びASTが施設正常値上限の2.5倍以内であること。 十分な腎機能を有し、血清クレアチニン値が正常値上限の3倍以下であること ECOGのPSが0～2であること <p style="text-align: right;">など</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 治験開始4週間前から終了4週間以上、適切な避妊法を実施する意思がないか、あるいは実施することが不可能な妊娠の可能性のある女性 妊婦及び授乳婦 パートナーが妊娠可能な女性であって、適切な避妊法を用いる意思がないか、あるいは用いることができない男性 本剤の投与に障害となる重度の合併症や感染症がある患者 ベースライン時に胸水がある患者 コントロール不良又は重度の心疾患 CMLに関連しない出血性疾患の既往 <p style="text-align: right;">など</p>
試験方法	Hasfordスコアで層別化後、本剤投与群 (100mg、1日1回) 又はイマチニブ投与群 (400mg、1日1回) のいずれかに無作為に割り付けられ、12ヵ月間投与した。治験薬の最終投与後少なくとも30日間、又はすべての毒性が回復するまでのいずれか長いほうの期間、追跡調査を行った。
評価項目	<p>有効性 (主要) : 12ヵ月間以内のcCCyR*率、(副次) : MMR率、cCCyR到達期間、MMR到達期間、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) など</p> <p>CCyR率の評価も事前に計画されていた。</p> <p style="text-align: right;">※28日以上の間隔で2回連続してCCyRを確認</p>
解析計画	<p>各寛解率並びに事象発現率はClopper-Pearsonの方法に従い95%信頼区間とともに算出した。寛解率の差については、Cochran-Mantel-Haenszel法を用いて、Hasfordスコアによる層別化両側検定を行った。</p> <p>各期間は投与群ごとにKaplan-Meier product-limit法を用いて推定し、中央値の95%信頼区間はBrookmeyer-Crowley法により算出した。事象までの時間の比較は層別化log-rank検定 (両側) を用いて行った。有意水準は主要評価項目では0.05、副次評価項目では0.0001とした。</p> <p>また、日本人集団、Hasfordスコア別のサブグループ解析を行った。</p>

V. 治療に関する項目

結果	<p>投与期間の中央値は、本剤投与群で14.01ヵ月(範囲:0.03-24.08ヵ月)、イマチニブ投与群で14.28ヵ月(範囲:0.26-25.79ヵ月)、平均1日投与量の中央値は、本剤は99mg/日、イマチニブは400mg/日であった。日本人を対象とした場合、投与期間の中央値は、本剤投与群で15.11ヵ月(範囲:0.03-23.69ヵ月)、イマチニブ投与群で14.69ヵ月(範囲:5.78-23.52ヵ月)、平均1日投与量の中央値は、本剤は94mg/日、イマチニブは394mg/日であった。</p> <p>【主要評価項目】 主要評価項目である12ヵ月間以内のcCCyR率は、本剤投与群で76.8% (199/259例) であり、イマチニブ投与群の66.2% (172/260例) に比較し、統計学的に有意に高いことが検証された ($p=0.0067$、Hasfordスコアで層別したCochran-Mantel-Haenszel法)。</p> <p>【副次評価項目】 12ヵ月間以内のCCyR率はそれぞれ85.3% (221/259例)、73.5% (191/260例) であり、日本人を対象とした場合、12ヵ月間以内のcCCyR率及びCCyR率はそれぞれ本剤投与群96.2% (25/26例)、96.2% (25/26例)、イマチニブ投与群69.6% (16/23例)、78.3% (18/26例) であった。 また、投与期間全体のMMR率は本剤投与群で52.1% (135/259例) であり、イマチニブ投与群の33.8% (88/260例) に比較し、統計学的に有意に高かった ($p=0.000023$、Hasfordスコアで層別したCochran-Mantel-Haenszel法)。日本人を対象とした場合、MMR率は本剤投与群73.1% (19/26例)、イマチニブ投与群47.8% (11/23例) であった。</p> <p>cCCyR及びMMRに到達するまでの期間は、本剤投与群でイマチニブ投与群よりも統計学的に有意に短縮した ($p<0.0001$、Hasfordスコアで層別したlog rank test、全症例を対象に解析)。なお、cCCyR到達期間中央値は、本剤投与群で3.1ヵ月、イマチニブ投与群で5.6ヵ月であり、日本人を対象とした場合、それぞれ3.1ヵ月、3.0ヵ月であった。さらにMMR到達期間の中央値は、本剤投与群で6.3ヵ月、イマチニブ投与群で9.2ヵ月であり、日本人を対象とした場合、それぞれ5.9ヵ月、9.0ヵ月であった。</p> <p>【安全性】 日本人49例を含む全症例の副作用は本剤投与群では79.8% (206/258例)、イマチニブ投与群では85.2% (220/258例) に認められた。10%以上の副作用は、本剤投与群では下痢17.4% (45/258例)、頭痛11.6% (30/258例)、胸水10.1% (26/258例) であった。イマチニブ投与群では悪心19.8% (51/258例)、下痢、筋痙縮各17.4% (45/258例)、眼瞼浮腫、発疹各13.2% (34/258例)、筋肉痛11.6% (30/258例)、頭痛10.5% (27/258例)、嘔吐10.1% (26/258例) であった。体液貯留は本剤投与群では19.4% (50/258例)、イマチニブ投与群では42.2% (109/258例) に認められた。主な体液貯留は本剤投与群では胸水10.1% (26/258例) 及び表在性浮腫8.9% (23/258例) であった。イマチニブ投与群では表在性浮腫35.7% (92/258例) 及び全身性浮腫6.2% (16/258例) であった。Grade 3以上の臨床検査値異常は本剤投与群/イマチニブ投与群で血小板減少症19.1% (49/256例)/10.5% (27/257例)、好中球減少症20.7% (53/256例)/20.2% (52/257例)、白血球減少症8.6% (22/256例)/9.7% (25/257例)、貧血10.2% (26/256例)/6.6% (17/257例) に認められた。 一方、日本人症例の副作用は本剤投与群では92.3% (24/26例)、イマチニブ投与群では100% (23/23例) に認められた。10%以上の副作用は、本剤投与群では発疹26.9% (7/26例)、胸水23.1% (6/26例)、顔面浮腫19.2% (5/26例)、悪心、疲労各15.4% (4/26例)、下痢、口内炎、末梢性浮腫各11.5% (3/26例) であった。イマチニブ投与群では悪心、発疹各43.5% (10/23例)、下痢34.8% (8/23例)、疲労、浮腫各26.1% (6/23例)、眼瞼浮腫21.7% (5/23例)、顔面浮腫、末梢性浮腫、筋肉痛、四肢痛、背部痛各17.4% (4/23例)、嘔吐、発熱、限局性浮腫、鼻咽頭炎、関節痛各13.0% (3/23例) であった。Grade 3以上の臨床検査値異常は本剤投与群/イマチニブ投与群で血小板減少症7.7% (2/26例)/8.7% (2/23例)、好中球減少症26.9% (7/26例)/39.1% (9/23例)、白血球減少症11.5% (3/26例)/21.7% (5/23例)、貧血7.7% (2/26例)/4.3% (1/23例) に認められた。</p>
----	--

V. 治療に関する項目

表 初発の慢性期CMLに対する国際共同臨床試験 (Study CA180-056) における有効性

		全症例 (日本人49例含む)		日本人	
		本剤投与群 (n=259:日本人 26例含む)	イマチニブ投与群 (n=260:日本人 23例含む)	本剤投与群 (n=26)	イマチニブ 投与群 (n=23)
平均1日投与量 (mg/日) 中央値 (最小-最大)		対象例数258例 99 (21.0-136.0)	対象例数258例 400 (125.0-657.0)	対象例数26例 94 (60.0-100.0)	対象例数23例 394 (260.0-429.0)
投与期間 (月) 中央値 (最小-最大)		対象例数258例 14.01 (0.03-24.08)	対象例数258例 14.28 (0.26-25.79)	対象例数26例 15.11 (0.03-23.69)	対象例数23例 14.69 (5.78-23.52)
細胞遺伝学的 効果 (症例数 [%])	12ヵ月間以内の cCCyR* 【主要評価項目】	199 (76.8) 172 (66.2)		25 (96.2) 16 (69.6)	
		p=0.0067* ¹			
	12ヵ月間以内の CCyR	221 (85.3)	191 (73.5)	25 (96.2)	18 (78.3)
分子遺伝学的 効果 (症例数 [%])	投与期間全体の MMR 【副次評価項目】	135 (52.1)	88 (33.8)	19 (73.1)	11 (47.8)
		p=0.000023* ¹			
cCCyR 到達期間 【副次評価項目】	ハザード比	1.55 (1.03-2.32) * ²		2.42 (1.25-4.70) * ⁴	
	p値	p<0.0001* ³			
MMR 到達期間 【副次評価項目】	ハザード比	2.01 (1.18-3.44) * ²		2.64 (1.22-5.72) * ⁴	
	p値	p<0.0001* ³			

*28日以上の間隔で2回連続してCCyRを確認

評価基準は14頁参照

*1 Hasfordスコアで層別したCochran-Mantel-Haenszel法 *2 99.99%信頼区間 *3 Hasfordスコアで層別したlog rank test

*4 95%信頼区間

V. 治療に関する項目

<海外臨床試験>⁹⁾

・イマチニブ抵抗性の慢性期CMLに対する海外臨床第Ⅱ相無作為化試験 (Study CA180-017)⁹⁾

「V-3.用法及び用量」「V-4.用法及び用量に関連する注意」参照

イマチニブ400又は600mg/日に抵抗性である慢性期CML150例を対象として、本剤1回70mg 1日2回投与とイマチニブ1回400mg 1日2回投与の有効性を比較する臨床第Ⅱ相無作為化試験(Study CA180-017)を実施した。

目的	400～600mg/日のイマチニブに抵抗性の慢性期CML患者に本剤1回70mg、1日2回 ^{*1} 、又はイマチニブ1回400mg、1日2回 ^{*2} を12週間投与したときのMCyRを評価する。
試験デザイン	臨床第Ⅱ相試験、無作為化、オープンラベル試験
対象	400～600mg/日のイマチニブに抵抗性の18歳以上の慢性期CML患者150例(本剤投与群101例、高用量イマチニブ投与群49例)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 細胞遺伝学的にPh+が確認された慢性期CML(以下の基準のいずれかに該当) <ol style="list-style-type: none"> 末梢血及び骨髄中の芽球が15%未満 末梢血及び骨髄中の芽球と前骨髄球の和が30%未満 末梢血中の好塩基球が20%未満 血小板数が100,000/mm³以上(前治療の副作用の影響による場合を除く) 髄外浸潤がない(肝・脾を除く) 前治療イマチニブに対し、以下の基準を満たす <ol style="list-style-type: none"> 600mg/日を超えて投与されたことがない 1日400～600mg/日のイマチニブに抵抗性の患者 <ul style="list-style-type: none"> 慢性期CMLと診断された患者で、イマチニブ1日400g以上の投与を3ヵ月間以上行ってもCHRが得られない場合(初期抵抗性) 移行期あるいは急性期CMLと診断された患者で、イマチニブを3ヵ月間以上投与しても血液学的寛解が得られない場合(初期抵抗性) 慢性期CMLと診断された患者で、CHR達成後白血球数が10,000/mm³以上となった場合(獲得抵抗性) 移行期あるいは急性期CMLと診断された患者で、イマチニブ治療により血液学的寛解達成後悪化した場合(獲得抵抗性) <p style="text-align: right;">など</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> スクリーニング期間に移植が可能で、かつ移植を受ける意思がある患者 治験開始1ヵ月前から終了3ヵ月後までの期間、適切な避妊法を実施する意思がないか、あるいは実施することが不可能な妊娠の可能性のある女性 妊婦及び授乳婦 投与開始前の妊娠検査の結果が陽性 パートナーが妊娠の可能性のある女性で、治験期間中及び治験終了後3ヵ月間、適切な避妊法を用いる意思がないか、あるいは用いることができない男性 600mg/日を超えるイマチニブを投与されたことがある イマチニブに対して強い抵抗性を示すBCR-ABL遺伝子変異(L248V、G250E、Q252H/R、Y253H/F、E255K/V、T315I/D、F317L、H369P/R)を有することが予めわかっている患者 過去に移行期又は急性期CMLと診断されたことがある 以下に定義するイマチニブ不耐容の患者 <ul style="list-style-type: none"> イマチニブに関連したGrade 3以上の非血液毒性 イマチニブに関連し、8日以上持続するGrade 4の非血液毒性 イマチニブに関連した毒性により投与中止、又は4週間を超えて投与を中断したことがある
試験方法	対象は本剤投与群(1回70mg、1日2回投与)、又はイマチニブ投与群(1回400mg、1日2回投与)のいずれかに2:1の比率で無作為に割り付けられた。疾患の進行がみられる場合〔移行期又は急性期への悪化、CHR又はMCyRが得られなくなった場合、白血球数の増加が認められた場合〕、12週間投与後MCyRが得られない場合、又は忍容できない有害事象が発現した場合は、もう一方の治療法へのクロスオーバーを可とした。本剤は1日80mg～180mgの範囲で用量調節できるものとし、過去に600mgのイマチニブ投与歴がない患者ではイマチニブ600mgへの減量を可とした。
評価項目	有効性(主要)：本剤投与群 ^{*1} 及び高用量イマチニブ投与群 ^{*2} における12週間投与したときのMCyR率、(副次)：CCyR率、CHR率、MCyR及びCHR到達期間、無増悪生存期間(PFS)など
解析計画	MCyR率及びCHR率は95%信頼区間とともに算出する。MCyR率の2群間の差はレトロスペクティブにAgresti-Min正確確率検定により解析する。MCyRの持続期間、寛解到達期間に関しては、Kaplan-Meier法を用いて中央値及び95%信頼区間を推定する。

V. 治療に関する項目

結果	<p>対象症例150例を2:1の割合で本剤投与群101例、高用量イマチニブ投与群49例に無作為に割り付けた。診断からの期間の中央値は59ヵ月であり、ほとんどの症例がイマチニブによる1年以上の治療歴があった。クロスオーバー前の投与期間の中央値は、本剤投与群で22.5ヵ月(範囲:0.2-29.4ヵ月)、高用量イマチニブ投与群で3.1ヵ月(範囲:0.2-26.3ヵ月)、平均1日投与量の中央値は、本剤は105mg/日、イマチニブは796mg/日であった。</p> <p>【主要評価項目】 主要評価項目である投与12週(クロスオーバー前)のMCyR率は、本剤投与群35.6%及び高用量イマチニブ投与群28.6%であり、差は7.1%(95%信頼区間-9.8-22.2、$p=0.4025$)で有意差は認められなかった。</p> <p>【副次評価項目】 副次的評価項目であるCCyR率は各群21.8%及び8.2%であり、本剤投与群において有意に高かった($p=0.0409$)。CCyR到達期間中央値(95%信頼区間)は本剤投与群4.1ヵ月(2.8-5.8ヵ月)、高用量イマチニブ投与群5.3ヵ月(2.8-6.9ヵ月)であった。また、クロスオーバー前の最良MCyR率は各群53.5%及び32.7%であり、差は21%(95%信頼区間3.6~36.8、$p=0.0169$)で本剤投与群が高用量イマチニブ投与群より有意に高かった。また、MCyR到達期間中央値(95%信頼区間)は本剤投与群2.8ヵ月(2.8-2.9ヵ月)、高用量イマチニブ投与群2.8ヵ月(2.8-2.8ヵ月)であった。最良CHR率は本剤投与群93.1%に対し、高用量イマチニブ投与群では81.6%であった。また、CHR到達期間中央値(95%信頼区間)は本剤投与群0.5ヵ月(0.5-0.6ヵ月)、高用量イマチニブ投与群は0.5ヵ月(0.5-0.7ヵ月)であった。</p> <p>初回割り付け治療に対する抵抗性又は不耐容によりクロスオーバーした症例は59例あり、その内訳は本剤投与群から高用量イマチニブ投与群へ20/101例(19.8%)及び高用量イマチニブ投与群から本剤投与群へ39/49例(79.6%)であった。</p> <p>クロスオーバー後の集計における投与期間の中央値は、本剤投与群89週及び高用量イマチニブ投与群28週であった。クロスオーバー後のMCyR率は本剤投与群48.7%に対し高用量イマチニブ投与群15.0%、CCyR率は38.5%及び0%と、本剤投与群においてすぐれた結果であることが推察された。CHR率は本剤投与群94.9%に対し、高用量イマチニブ投与群は65.0%であった。</p> <p>【安全性】 クロスオーバー前では、本剤投与群及び高用量イマチニブ投与群における発現頻度は93%(94/101例)及び90%(44/49例)であった。Grade 3又は4の副作用は、本剤投与群の61%(62/101例)、高用量イマチニブ投与群の39%(19/49例)で報告された。</p> <p>本剤又は高用量イマチニブの主な副作用として、胃腸障害(悪心、嘔吐、下痢等)、全身障害及び投与局所様態(疲労、発熱、無力症、末梢性浮腫、顔面浮腫等)、皮膚及び皮下組織障害(皮疹等)が報告された。</p> <p>胸水及びGrade 3、4の呼吸困難は本剤投与群25%(25/101例)及び5%(5/101例)、高用量イマチニブ投与群はそれぞれ0%であった。</p> <p>血液毒性についてはGrade 3又は4の血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、貧血の発現頻度はそれぞれ本剤投与群58%、63%、24%、20%、高用量イマチニブ投与群14%、39%、16%、8%であった。</p> <p>一方、クロスオーバー後においても、ほとんどの症例で副作用が報告され、高用量イマチニブ投与→本剤投与群及び本剤投与→高用量イマチニブ投与群における発現頻度は95%(37/39例)及び85%(17/20例)であった。</p> <p>胸水は本剤に治療を変更した症例のうち21%(8/39例)、高用量イマチニブに治療を変更した症例のうち5%(1/20例)で報告された。血液毒性を除き、大部分の副作用はGrade 1又は2であった。</p> <p>Grade 3又は4の血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、貧血の発現頻度はいずれも高用量イマチニブ投与→本剤投与群で高かった。</p>
----	--

V. 治療に関する項目

表 イマチニブ抵抗性の慢性期CMLに対する海外臨床第II相無作為化比較試験(Study CA180-017)における有効性

部分集団		本剤投与群 (n=101)	高用量イマチニブ投与群 (n=49)
クロスオーバー前(12週)			
治験薬投与期間 ^a (月)		22.5	3.1
投与継続中の被験者 ^b 症例数(%)		51 (50.5)	9 (18.4)
血液学的効果 症例数(%)	CHR (最良効果) 【副次評価項目】	94 (93.1)	40 (81.6)
	MCyR (12週間目) 【主要評価項目】	36 (35.6)	14 (28.6)
細胞遺伝学的効果 症例数(%)	CCyR (12週間目) 【副次評価項目】	22 (21.8)	4 (8.2)
	MCyR (最良効果)	54 (53.5)	16 (32.7)
	CCyR (最良効果) 【副次評価項目】	44 (43.6)	9 (18.4)
	クロスオーバーした症例数(%)	20 (19.8)	39 (79.6)
クロスオーバー後			
治験薬投与期間 ^a (週)		89	28
血液学的効果 症例数(%)	CHR	37/39 (94.9)	13/20 (65.0)
細胞遺伝学的効果 ^c 症例数(%)	MCyR	19/39 (48.7)	3/20 (15.0)
	CCyR	15/39 (38.5)	0

a 中央値

b 中間解析時点

c 3例(本剤投与群1例、イマチニブ投与群2例)が欠測のため評価不能であった

評価基準は14頁参照

*1: 承認外用法・用量

*2: イマチニブメシル酸塩の国内で承認されている用法・用量については以下をご参照下さい。詳細はイマチニブメシル酸塩添付文書をご参照下さい。

<参考>

慢性期慢性骨髄性白血病に対して、本邦で承認されたイマチニブメシル酸塩の用法・用量(抜粋)
通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験：長期投与試験

<国内臨床試験>^{1、10、11)}

イマチニブ抵抗性のCML並びにPh+ALLに対する国内臨床試験では、主要な評価は慢性期CMLに対しては6ヵ月間（第I相期においては、用量制限毒性評価期間28日間と延長投与期5ヵ月間）、移行期及び急性期CML並びにPh+ALLについては3ヵ月間の投与期間とし¹⁾、その後、継続投与試験（Study CA180-036）¹⁰⁾又は延長期（Study CA180-138）¹¹⁾において長期投与を実施した。

・イマチニブ抵抗性のCML並びにPh+ALLに対する継続投与試験 （Study CA180-036）¹⁰⁾

〔V-3.用法及び用量〕 〔V-4.用法及び用量に関連する注意〕 参照

目的	イマチニブ抵抗性のCML並びにPh+ALLに対する臨床第I/II相試験（Study CA180-031）において規定の投与期間を終了し、継続投与が必要かつ可能と判断されたCMLあるいはPh+ALL患者を対象とした継続投与試験（Study CA180-036）を実施し、安全性を検討する。
試験デザイン	オープンラベル継続投与試験
対象	イマチニブ抵抗性のCML並びにPh+ALLに対する臨床第I/II相試験（Study CA180-031）において規定の投与期間を終了し、継続投与が必要かつ可能と判断されたCMLあるいはPh+ALL患者44例（慢性期CML29例、移行期・急性期CML9例、Ph+ALL6例）
主な選択基準	1. 本試験開始時（先行する本剤の臨床第I/II相試験（Study CA180-031）の終了時）において、病態の悪化（PD）が認められないか、継続投与によりPDからの改善が見込まれる患者 2. 本試験開始時（先行する本剤の臨床第I/II相試験（Study CA180-031）の終了時）において、先行する試験の中止基準に該当していない場合
主な除外基準	1. 先行する本剤の臨床第I/II相試験において、本剤投与との因果関係が否定できない非血液毒性（脱毛および疲労を除く）が認められ、治療を行ってもGrade 1以下あるいはベースラインまで回復していない患者 2. 先行する本剤の臨床第I/II相試験（Study CA180-031）において本薬投与を中止した患者
試験方法	1回50mg、70mg及び90mg（1日2回*）連続経口投与を行う。治験期間は本邦において本剤が承認されるまでとし、その後は製造販売後臨床試験として本剤が製造販売されるまで試験を継続する。各症例での投与量レベルは、先行する本剤の臨床第I/II相試験（Study CA180-031）の終了時投与量レベルを継続するものとする。有害事象あるいは疾患の増悪等への対応として、所定の増減量規定に従い、同一被験者での用量調節を可とする。 ①各症例での増量 増量後の投与量レベルが、先行する本剤の臨床第I/II相試験（Study CA180-031）においての第I相期投与（4週間）を終了し、その投与量レベルでの忍容性が確認されていること（当該投与量レベルでのDLT発現が0例または1/6例以下）を前提とし、先行する臨床第I/II相試験と同様の基準により、投与量レベル1段階ずつ行う。 ②減量・中断規定 先行する臨床第I/II相試験（Study CA180-031）と同様の基準で、減量・中断を行う。
評価項目	有効性及び安全性に関しては、先行する臨床第I/II相試験（Study CA180-031）と同様の基準で評価する。 有効性（主要）：細胞遺伝学的寛解、（副次）：CHR率、CHR到達期間 など

V. 治療に関する項目

結果

対象は慢性期CML30例、移行期・急性期CML11例及びPh+ALL13例、本剤投与期間中央値は慢性期CML142.0週(範囲：2-191週)、移行期・急性期CML38.0週(範囲：2-131週)、及びPh+ALL11.7週(範囲：2-119週)であった。

【主要評価項目】

慢性期CMLにおけるMCyR率は76.7% (23/30例) 及びCCyR率は63.3% (19/30例) に認められた。移行期及び急性期CMLにおけるMCyR率は27.3% (3/11例) 及びCCyR率は18.2% (2/11例) に認められた。Ph+ALLにおけるMCyR率は53.8% (7/13例) 及びCCyR率は46.2% (6/13例) で認められた。

【副次評価項目】

慢性期CMLにおけるCHR率は93.3% (28/30例)、移行期及び急性期CMLにおけるMaHR率は72.7% (8/11例)、Ph+ALLにおけるMaHR率は46.2% (6/13例) で認められた。

表 イマチニブ抵抗性のCML並びにPh+ALLに対する継続投与試験(Study CA180-036)における有効性

		症例数(%)		
		慢性期CML (n=30)	移行期・急性期 CML (n=11)	Ph+ALL (n=13)
投与期間 ^a (週)		142.0	38.0	11.7
血液学的効果	Overall血液学的寛解(OHR)	—	8(72.7)	9(69.2)
	血液学的Major寛解(MaHR)	—	8(72.7)	6(46.2)
	血液学的完全寛解(CHR) 【副次評価項目】	28(93.3)	6(54.5)	2(15.4)
細胞遺伝学的効果 【主要評価項目】	細胞遺伝学的Major寛解(MCyR)	23(76.7)	3(27.3)	7(53.8)
	細胞遺伝学的完全寛解(CCyR)	19(63.3)	2(18.2)	6(46.2)

a中央値

評価基準は14頁参照

【安全性】

副作用は慢性期CML、移行期・急性期CML、Ph+ALL全54例中全例で認められ、うち32例(59%)がGrade 3以上であった。

主な自他覚的副作用(発現率20%以上)は、下痢25例(46%)、頭痛23例(43%)、発熱22例(41%)、貧血21例(39%)、倦怠感20例(37%)、発疹19例(35%)、浮腫18例(33%)、胸水17例(31%)、悪心及び咳嗽16例(30%)、便秘及び体重増加15例(28%)、口内炎12例(22%)及び食欲不振11例(20%)であった。Grade 3以上の主な自他覚的副作用(発現率20%以上)は貧血14例(26%)であった。

臨床検査値異常変動(副作用)は全54例中全例で認められ、うち47例(87%)がGrade 3以上であった。

主な臨床検査値異常変動(副作用)は、好中球数減少44例(81%)、血小板数減少43例(80%)、白血球数減少39例(72%)、リンパ球数減少34例(63%)、AST増加33例(61%)、LDH増加32例(59%)、ALT増加31例(57%)、ヘマトクリット減少及びヘモグロビン減少25例(46%)、CK増加及び赤血球数減少24例(44%)、血中リン減少22例(41%)、γ-GTP増加19例(35%)、ALP増加及び血中アルブミン減少17例(31%)、CD4リンパ球減少及び尿中血陽性14例(26%)及び血中尿酸増加及び尿蛋白11例(20%)であった。Grade 3以上の主な臨床検査値異常変動(副作用)(発現率20%以上)は好中球数減少35例(65%)、血小板数減少32例(59%)、白血球数減少24例(44%)、リンパ球数減少18例(33%)及びヘマトクリット減少及びヘモグロビン減少11例(20%)であり、いずれも血液毒性であった。

死亡に至った副作用はPh+ALLの肺炎1例であった。

重篤な有害事象は自他覚症状及び臨床検査値異常変動を含め、全54例中27例(50%)にみられ、その内訳は慢性期CMLでは30例中9例(30%)、移行期・急性期CMLでは11例中7例(64%)及びPh+ALLでは13例中11例(85%)であった。主な重篤な有害事象(発現率10%以上)は、慢性期CMLで血小板数減少30例中3例(10%)、移行期・急性期CMLで肺炎11例中3例(27%)、発熱性好中球減少症11例中2例(18%)、Ph+ALLで再発急性リンパ性白血病13例中4例(31%)、発熱13例中2例(15%)であった。

投与中止に至った副作用は、慢性期CMLで2例(肺炎及び硬膜下血腫・脳腫瘍)、移行期・急性期CMLで2例(洞性徐脈・上室性期外収縮・心室性期外収縮・心不全・心電図QT補正間隔延長及び間質性肺疾患)及びPh+ALLで1例(肺炎)であった。

*1：承認外用法・用量。

V. 治療に関する項目

・イマチニブ抵抗性の慢性期CMLに対する臨床第Ⅱ相試験(Study CA180-138)¹⁾

「V-3.用法及び用量」 「V-4.用法及び用量に関連する注意」 参照

目的	イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期CML患者を対象として、ダサチニブの有効性について細胞遺伝学的寛解を主要評価項目として検討する。
試験デザイン	臨床第Ⅱ相試験、無作為化オープンラベル試験
対象	イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期CML患者23例(100mg1日1回投与群11例、50mg1日2回投与 [*] 群12例)。
主な選択基準	イマチニブに対し治療抵抗性又は不耐容の慢性患者 1. 慢性期CML(以下の基準のいずれかに該当) ①末梢血及び骨髓中の芽球が15%未満 ②末梢血及び骨髓中の芽球と前骨髓球の和が30%未満 ③末梢血中の好塩基球が20%未満 ④血小板数が100,000/mm ³ 以上(前治療の副作用の影響による場合を除く) ⑤髄外浸潤がない(肝・脾を除く) 2. イマチニブに血液学的に初期あるいは獲得抵抗性であるか不耐容の患者(以下に定義) ①慢性期CMLと診断された患者で、イマチニブ1日400g以上の投与を3ヵ月間以上行っても血液学的完全寛解(以下、CHRと略す)が得られない場合(初期抵抗性) ②慢性期CMLと診断された患者で、CHR達成後白血球数が10,000/mm ³ 以上となった場合(獲得抵抗性) ③非血液毒性によりイマチニブの投与を中止した場合
主な除外基準	1. 観察期間において、移植が可能かつ移植を希望している患者 2. 治験開始1ヵ月前から終了3ヵ月後までの期間、適切な避妊法を実施する意思がないか、あるいは実施することが不可能な妊娠の可能性のある女性 3. 妊婦及び授乳婦 4. 治験薬投与開始前に行った妊娠検査の結果が陽性である女性 5. パートナーが妊娠可能な女性であって、治験期間中及び治験終了後少なくとも3ヵ月間、適切な避妊法を用いる意思がないか、あるいは用いることができない男性 6. 本剤の投与に障害となる重度の合併症や感染症がある患者 7. コントロール不良又は重度の心疾患 8. CMLに関連しない出血性疾患の既往 9. CML以外の治療困難な悪性腫瘍
試験方法	1回50mgの1日2回 [*] 、又は1回100mgの1日1回投与とし、6ヵ月間の投与を行う。有害事象あるいは疾患の増悪等への対応として、所定の増減量規定に従い、同一患者での用量調節を可とした。症例は各群に無作為に割り付けた。6ヵ月以後、継続投与が必要かつ可能と判断された場合、投与継続可能であり、投与開始から6ヵ月間の投与期間を試験期、試験期以降の継続投与期間を延長期とした。
評価項目	有効性(主要)：試験期の細胞遺伝学的寛解、(副次)：CHR率、CHR到達期間、MCyR到達期間、無増悪生存期間(PFS)、試験期+延長期の細胞遺伝学的寛解 など
結果	【主要評価項目】 試験期において、慢性期CMLに対する本剤投与によるMCyR率は1回100mg1日1回投与群及び1回50mg1日2回投与 [*] 群でそれぞれ45.5%(5/11例)、91.7%(11/12例)、CCyR率は27.3%(3/11例)及び58.3%(7/12例)であった。 【副次評価項目】 試験期において、慢性期CMLに対する本剤投与によるCHR率は1回100mg1日1回投与群及び1回50mg1日2回投与 [*] 群でそれぞれ90.9%(10/11例)及び83.3%(10/12例)であった。 また、試験期+延長期において、慢性期CMLに対する本剤投与によるCHR率は1回100mg1日1回投与群及び1回50mg1日2回投与 [*] 群でそれぞれ90.9%(10/11例)及び83.3%(10/12例)であった。MCyR率は1回100mg1日1回投与群及び1回50mg1日2回投与 [*] 群でそれぞれ54.5%(6/11例)、91.7%(11/12例)、CCyR率は36.4%(4/11例)及び66.7%(8/12例)であった。

V. 治療に関する項目

表 イマチニブ抵抗性の慢性期CMLに対する国内臨床試験 (Study CA180-138)における有効性

	症例数 (%)			
	1回100mg 1日1回投与群 (n=11)		1回50mg 1日2回投与*1群 (n=12)	
	試験期	試験期+ 延長期	試験期	試験期+ 延長期
血液学的寛解				
血液学的完全寛解 (CHR) 【副次評価項目】	10 (90.9)	10 (90.9)	10 (83.3)	10 (83.3)
細胞遺伝学的寛解【主要評価項目】				
細胞遺伝学的Major寛解 (MCyR)	5 (45.5)	6 (54.5)	11 (91.7)	11 (91.7)
細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR)	3 (27.3)	4 (36.4)	7 (58.3)	8 (66.7)

評価基準は14頁参照

【安全性】

副作用は、100mg1日1回投与群では11例中10例(91%)に、50mg1日2回投与*1群では10例中9例(90%)に認められ、うちGrade 3以上はそれぞれ2例(18%)及び2例(20%)に認められた。

主な自他覚的副作用(発現率20%以上)は、100mg1日1回投与群では貧血5例(45%)、発疹3例(27%)であった。50mg1日2回投与*1群では発疹6例(60%)、貧血4例(40%)、下痢、鼻咽頭炎、肝機能検査異常、筋痛、頭痛及び胸水2例(20%)であった。

主な臨床検査値異常変動(副作用)は、100mg1日1回投与群では11例中9例(82%)に認められ、うちGrade 3以上は7例(64%)に認められた。50mg1日2回投与*1群では10例全例に認められ、うちGrade 3以上は6例(60%)に認められた。

主な臨床検査値異常変動(副作用)(発現率50%以上)は100mg1日1回投与群では血小板数減少7例(64%)、好中球数減少6例(55%)であった。50mg1日2回投与*1群では血小板数減少7例(70%)、好中球数減少、白血球数減少及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加5例(50%)であった。Grade 3以上の臨床検査値異常変動(副作用)で100mg1日1回投与群、50mg1日2回投与*1群を通して主なものは、血小板減少(それぞれ6例(55%)及び3例(30%))及び好中球数減少(それぞれ4例(36%)及び3例(30%))であり、いずれも血液毒性であった。

重篤な自他覚的有害事象は100mg1日1回投与群では11例中2例(18%)、腸炎、肺炎各1例が認められ、50mg1日2回投与*1群では10例中2例(20%)肺炎、上気道感染、骨髄異形成症候群、胸水各1例が認められ、重篤な臨床検査値異常変動はいずれの群でも認められなかった。

死亡に至った副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

*1: 承認外用法・用量。

< 海外臨床試験 >^{2~7, 9, 12)}

イマチニブ抵抗性のCML並びにPh+ALLに対する海外臨床試験では、69% (1,509例)が6ヵ月超の投与を受け、11% (250例)は、3~6ヵ月の投与を受けた。19% (423例)は3ヵ月以下の投与期間であった。ただし、海外臨床第Ⅲ相試験は全て試験ごとに設定したデータ締切日に基づく中間成績である。長期投与における安全性の検討は実施中である。

表 投与期間

投与期間	海外臨床試験 n=2,182	国内臨床試験			
		第Ⅱ相試験 (Study CA180-138) 慢性期CML n=23	第Ⅱ相試験 (Study CA180-036)		
			慢性期CML n=30	移行期・急性期CML n=11	Ph+ALL n=13
中央値	7	20.50ヵ月	142.0週	38.0週	11.7週
最小-最大	0-31	5.2-22.8ヵ月	2-191週	2-13週	2-119週
3ヵ月以下 n(%)	423 (19)	0	1 (3)	2 (18)	7 (54)
3~6ヵ月 n(%)	250 (11)	23 (100)	29 (97)	9 (82)	6 (46)
6ヵ月超 n(%)	1,509 (69)	21 (91)	29 (97)	7 (64)	3 (23)

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

① イマチニブ抵抗性例及び不耐容例に対する有効性^{1,3~7,9~11)}

〔V-3.用法及び用量〕 〔V-4.用法及び用量に関連する注意〕 参照

国内臨床第I/II相試験 (Study CA180-031)、国内臨床第II相試験 (Study CA180-036及びCA180-138)、海外臨床第II相 (Study CA180-013、CA180-017、CA180-005、CA180-006及びCA180-015)、海外臨床第III相無作為化試験 (Study CA180-034)における、イマチニブ抵抗性例及び不耐容例に対する本剤の血液学的効果(慢性期CMLはCHR、その他の病期・病態はMaHR)及びMCyRを検討したところ、本剤はイマチニブ抵抗性例及び不耐容例のいずれに対しても、血液学的及び細胞遺伝学的効果が得られた。慢性期CMLのイマチニブ抵抗性例及び不耐容例に対するCHR率はいずれも83~100%、MCyR率はいずれも29~100%であった。移行期・急性期CML及びPh+ALLのイマチニブ抵抗性例に対してはMaHR率はいずれも20~100%が得られた。移行期・急性期CML及びPh+ALLについてはイマチニブ不耐容例の症例数が限られているため抵抗性例と十分な比較はできなかった。

表 イマチニブ抵抗性例及び不耐容例における有効性

試験番号	本剤の 投与方法	効果	症例数(%)			
			抵抗性	不耐容	計	
慢性期 CML	慢性期CML Study CA180-138(試験期) (国内第II相試験)	1回100mg 1日1回投与	CHR	6/7 (86)	4/4 (100)	10/11 (91)
		MCyR	2/7 (29)	3/4 (75)	5/11 (45)	
	慢性期CML Study CA180-138 (試験期+延長期)(国内第II相試験)	1回100mg 1日1回投与	CHR	6/7 (86)	4/4 (100)	10/11 (91)
			MCyR	3/7 (43)	3/4 (75)	6/11 (55)
	慢性期CML Study CA180-034 (海外臨床第III相無作為化試験)	1回100mg 1日1回投与	CHR	110/124(89)	43/43 (100)	153/167(92)
			MCyR	73/124(59)	33/43 (77)	106/167(63)
	慢性期CML Study CA180-031 (国内第I相試験)	50、70、90mg 1日2回投与	CHR	10/12 (83)	6/6 (100)	16/18 (89)
			MCyR	4/12 (33)	5/6 (83)	9/18 (50)
	慢性期CML Study CA180-031 (国内第II相試験)	1回70mg 1日2回投与	CHR	5/6 (83)	6/6 (100)	11/12 (92)
			MCyR	2/6 (33)	5/6 (83)	7/12 (58)
	慢性期CML Study CA180-036 (継続投与試験)	1回70mg 1日2回投与	CHR	16/18 (89)	12/12 (100)	28/30 (93)
			MCyR	11/18 (61)	12/12 (100)	23/30 (77)
	慢性期CML Study CA180-013 (START-C試験)	1回70mg 1日2回投与	CHR	259/288(90)	93/99 (94)	352/387(91)
			MCyR	159/288(55)	81/99 (82)	240/387(62)
	慢性期CML Study CA180-017 (START-R試験)	1回70mg 1日2回投与	CHR	94/101(93)	—	94/101(93)
			MCyR	54/101(53)	—	54/101(53)

V. 治療に関する項目

試験番号	本剤の 投与方法	効果	症例数(%)			
			抵抗性	不耐容	計	
移行期・急性期CML	移行期・急性期CML Study CA180-031 (国内第Ⅱ相試験)	1回70mg 1日2回投与	MaHR	5/8 (63)	2/3 (67)	7/11 (64)
		MCyR	3/8 (38)	0/3 (0)	3/11 (27)	
	移行期・急性期CML Study CA180-036 (継続投与試験)	1回70mg 1日2回投与	MaHR	6/8 (75)	2/3 (67)	8/11 (73)
		MCyR	3/8 (38)	0/3 (0)	3/11 (27)	
	移行期CML Study CA180-005 (START-A試験)	1回70mg 1日2回投与	MaHR	103/161 (64)	9/13 (69)	112/174 (64)
		MCyR	65/161 (40)	5/13 (39)	70/174 (40)	
骨髄芽球性 急性期CML Study CA180-006	1回70mg 1日2回投与	MaHR	34/99 (34)	2/10 (20)	36/109 (33)	
	MCyR	35/99 (35)	2/10 (20)	37/109 (34)		
リンパ芽球性 急性期CML Study CA180-015	1回70mg 1日2回投与	MaHR	15/42 (36)	2/6 (33)	17/48 (35)	
	MCyR	21/42 (50)	4/6 (67)	25/48 (52)		
Ph+ALL	Ph+ALL Study CA180-031 (国内第Ⅱ相試験)	1回70mg 1日2回投与	MaHR	3/9 (33)	2/4 (50)	5/13 (38)
		MCyR	3/9 (33)	4/4 (100)	7/13 (54)	
	Ph+ALL Study CA180-036 (継続投与試験)	1回70mg 1日2回投与	MaHR	3/9 (33)	3/4 (75)	6/13 (46)
		MCyR	3/9 (33)	4/4 (100)	7/13 (54)	
	Ph+ALL Study CA180-015 (START-L試験)	1回70mg 1日2回投与	MaHR	17/44 (39)	2/2 (100)	19/46 (41)
		MCyR	24/44 (55)	2/2 (100)	26/46 (57)	

評価基準は14頁参照

②BCR-ABL点突然変異を有する症例に対する有効性(イマチニブ抵抗性及び不耐容例)^{1,3~7,9~11)}

〔V-3.用法及び用量〕〔V-4.用法及び用量に関連する注意〕参照

イマチニブ抵抗性のBCR-ABL点突然変異を有する症例においても、本剤により血液学的及び細胞遺伝学的効果が得られた。本剤投与前にBCR-ABL点突然変異を有する症例に対する血液学的及び細胞遺伝学的効果について検討したところ、慢性期CML (Study CA180-138、CA180-034、CA180-031、CA180-036、CA180-013及びCA180-017)におけるCHR率はいずれも36~100%、MCyR率はいずれも0~63%であった^{1,3,7,9~11)}。

さらに、移行期・急性期CML及びPh+ALL (Study CA180-031、CA180-036、CA180-005、CA180-006及びCA180-015)においてもMaHR率が25~73%の有効性を示した。したがって、本剤はBCR-ABL点突然変異の有無にかかわらず、有効であることが示された^{1,4~6,10)}。

V. 治療に関する項目

表 BCR-ABL点突然変異を有する症例における有効性(イマチニブ抵抗性及び不耐容例)

試験番号		投与方法	効果	症例数(%)
慢性期 CML	慢性期CML Study CA180-138(試験期) (国内第II相試験)	1回100mg 1日1回投与	CHR	1/1 (100)
			MCyR	0/1 (0)
	慢性期CML Study CA180-138 (試験期+延長期)(国内第II相試験)	1回100mg 1日1回投与	CHR	1/1 (100)
			MCyR	0/1 (0)
	慢性期CML Study CA180-034 (海外臨床第III相無作為化試験)	1回100mg 1日1回投与	CHR	39/107 (36)
			MCyR	23/66 (35)
	慢性期CML Study CA180-031 (国内第I/II相試験)	1回50、70、90mg 1日2回投与	CHR	3/5 (60)
			MCyR	2/5 (40)
			CCyR	2/5 (40)
	慢性期CML Study CA180-036 (継続投与試験)	1回70mg 1日2回投与	CHR	3/5 (60)
			MCyR	2/5 (40)
			CCyR	2/5 (40)
	慢性期CML Study CA180-013 (START-C試験)	1回70mg 1日2回投与	CHR	136/147 (93)
			MCyR	92/147 (63)
CCyR			—	
慢性期CML Study CA180-017 (START-R試験)	1回70mg 1日2回投与	CHR	36/41 (88)	
		MCyR	19/41 (46)	
		CCyR	14/41 (34)	
移行期・急性期 CML	移行期・急性期CML Study CA180-031 (国内第II相試験)	1回70mg 1日2回投与	MaHR	1/2 (50)
			MCyR	1/2 (50)
	移行期・急性期CML Study CA180-036 (継続投与試験)	1回70mg 1日2回投与	MaHR	1/2 (50)
			MCyR	1/2 (50)
	移行期CML Study CA180-005 (START-A試験)	1回70mg 1日2回投与	MaHR	66/90 (73)
			MCyR	36/90 (40)
骨髄芽球性急性期CML Study CA180-006 (START-B試験)	1回70mg 1日2回投与	MaHR	13/42 (31)	
		MCyR	12/42 (29)	
リンパ芽球性急性期CML Study CA180-015 (START-L試験)	1回70mg 1日2回投与	MaHR	9/29 (31)	
		MCyR	14/29 (48)	
Ph+ ALL	Ph+ALL Study CA180-031 (国内第II相試験)	1回70mg 1日2回投与	MaHR	1/4 (25)
			MCyR	1/4 (25)
	Ph+ALL Study CA180-036 (継続投与試験)	1回70mg 1日2回投与	MaHR	1/4 (25)
			MCyR	1/4 (25)
	Ph+ALL Study CA180-015 (START-L試験)	1回70mg 1日2回投与	MaHR	14/31 (45)
MCyR			17/31 (55)	

評価基準は14頁参照

V. 治療に関する項目

(6)治療的使用

1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)¹³⁾

a) 製造販売後臨床試験：フィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病に対する継続投与試験^{*1}(終了)

(CA180-036、データカットオフ：平成21年9月15日)

目的	フィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病に対する臨床試験I/II相試験(CA180-31)における本剤投与を終了し、治験責任医師により継続投与が必要かつ可能と判断された被験者に対し、本剤を継続投与し、安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同オープン試験
対象患者	臨床試験I/II相試験(CA180-31)に参加し、本剤の継続投与が必要と判断された患者
実施期間	2005年7月～2009年6月 ^{*1}
用法・用量	本剤(20mg及び50mg)、1回50mg、70mg、90mg(1日2回)連続経口投与
観察期間	製造販売するまで ^{*1}
予定症例数	54例
評価項目	安全性：有害事象 有効性：細胞遺伝学的寛解、血液学的寛解
投与症例数	54例
安全性解析対象症例数	54例
有効性解析対象症例数	54例
主な試験結果	<p>安全性 試験期間にみられた副作用発現割合は100%(CML-CP 30例、CML-AP及びCML-BC 11例、Ph+ALL13例)であった。本剤はイマチニブに治療抵抗性又は不耐容の慢性期、移行期及び急性期CMLと、前治療に治療抵抗性又は不耐容のPh+ALL患者に対して、いずれの原疾患・病期において長期投与可能な忍容性を示した。臨床試験I/II(CA180-31)の期間を含めた主な副作用(基本語で発現割合が50%以上)は下痢28例(51.9%)、好中球減少44例(81.5%)、血小板数減少43例(79.6%)、白血球数減少39例(72.2%)、リンパ球数減少37例(68.5%)、血中乳酸脱水素酵素増加34例(62.9%)、AST増加33例(61.1%)、ALT増加32例(59.3%)などであった。以上の結果は、承認時までの状況と大きく異なるものではなかった。</p> <p>有効性：治験から切り替えて実施された製造販売後臨床試験(CA180-036)は、製造販売後臨床試験部分のみを切り離した検討は行っておらず、全体を総括した。</p> <p>各疾患での有効割合(寛解率)はCHR：CML-CP 63%(19/30例)、CML-AP/-BC 55%(6/11例)、Ph+ALL 15%(2/13例)、CCyR：CML-CP 77%(23/30例)であり、承認時の結果と変わらないものであった。</p>
備考	<p>※1：治験から製造販売後臨床試験への継続投与試験</p> <p>本試験は治験として開始したが、製造販売承認取得と同時に製造販売後臨床試験に移行し、実施医療機関での本剤の使用が可能となる時期まで継続した(製造販売後臨床試験実施期間：2009年1月～2009年6月)。</p>

V. 治療に関する項目

b) 製造販売後臨床試験：フィラデルフィア染色体陽性又はBCR-ABL陽性慢性期慢性骨髄性白血病に対する臨床第Ⅱ相試験^{※2}の継続試験(終了)

(CA180-138、データカットオフ：平成21年9月5日)

目的	イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期CML患者に対して、本剤を1日1回又は1日2回6か月間連続経口投与した際の有効性について検討する。
試験デザイン	臨床第Ⅱ相多施設共同オープン試験 ・1日1回投与群：1日1回(開始時1日用量100mg) ・1日2回投与群：1日2回(開始時1日用量100mg)
対象患者	イマチニブに対し、治療抵抗性があるか、不耐容のフィラデルフィア染色体陽性又はBCR-ABL陽性慢性期CML患者
実施期間	2007年5月～2009年5月 ^{※2}
用法・用量	本剤(20mg及び50mg)を、1日1回投与群は、1回100mg(1日1回)、1日2回投与群は1回50mg(1日2回)の投与量にて投与を開始する。いずれの投与群も試験期として6か月間(24週間)連続経口投与する。
観察期間	製造販売するまで ^{※2}
予定症例数	24例(1日1回投与群：12例、1日2回投与群12例)
評価項目	安全性：有害事象 有効性：細胞遺伝学的寛解等
投与症例数	23例
安全性解析対象症例数	23例
有効性解析対象症例数	23例
主な試験結果	<p>安全性 試験期間にみられた自他覚的副作用発現割合は96.0%(22/23例)であり、100mgを1日1回投与群(100mgQD群)では91.0%(10/11例)、50mgを1日2回投与群(50mg BID群)では100%(12/12例)であった。1日1回投与及び1日2回投与のいずれの投与方法においても安全性には差はなかった。主な副作用(基本語で発現割合が50%以上)は、100mgQD群、50mgBID群それぞれで貧血6例(54.5%)、6例(50.0%)、胸水4例(36.4%)、7例(58.3%)、発疹4例(36.4%)、8例(66.7%)、好中球数減少7例(63.6%)、6例(50.0%)、血小板数減少8例(72.7%)、7例(58.3%)、白血球数減少5例(45.5%)、6例(50.0%)、ALT増加2例(18.2%)、6例(50.0%)などであった。以上の結果は、承認時までの状況と大きく異なるものではなかった。</p> <p>有効性：治験から切り替えて実施された製造販売後臨床試験(CA180-138)は、製造販売後臨床試験部分のみを切り離れた検討は行っておらず、全体を総括した。 各群のCCyRは100mgQD群27%(3/11例)、50mgBID群58%(7/12例)であり、承認時の結果と変わらないものであった。</p>
備考	<p>※2：治験から製造販売後臨床試験への継続投与試験 本試験は治験として開始したが、製造販売承認取得と同時に製造販売後臨床試験に移行し、実施医療機関での本剤の使用が可能となる時期まで継続した(製造販売後臨床試験実施期間：2009年1月～2009年5月)。</p>

V. 治療に関する項目

c) 製造販売後臨床試験：フィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病患者を 対象とした本剤とイマチニブの比較試験(終了)

(CA180-056、データカットオフ：平成26年3月21日)

目的	新たに診断されたフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病患者を対象とした本剤と標準用量のイマチニブ(400mg)の有効性を比較すること
試験デザイン	非盲検臨床第Ⅲ相多施設共同オープン試験
対象患者	12ヵ月以内に新たに診断されたフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病患者
実施期間	2007年9月～2014年2月 ^{※3}
用法・用量	・本剤投与群：1日1回100mg ・イマチニブ投与群：1日1回400mg
観察期間	5年間(製造販売するまで ^{※3})
予定症例数	518例
評価項目	安全性：有害事象 有効性：血液学的寛解及び細胞遺伝学的寛解等、無増悪生存期間、全生存期間
投与症例数	516例(本剤群：258例、イマチニブ群：258例) ^{※4}
安全性解析対象症例数	516例(本剤群：258例、イマチニブ群：258例) ^{※4}
有効性解析対象症例数	516例(本剤群：258例、イマチニブ群：258例) ^{※4}
主な試験結果	<p>安全性 試験期間にみられた副作用発現割合は本剤群79.5% (205/228例)、イマチニブ群82.9% (214/258例)であった。副作用はイマチニブと同様の重篤性であり、減量や中断、または支持療法により管理可能であった。本剤群で10%以上発現した副作用は、胸水28.3% (73/258例)、下痢22.1% (57/258例)、筋骨格痛、皮疹、頭痛各13.6% (35/258例)、疲労、腹痛各10.5% (27/258例) 悪心10.1% (26/258例)であった。以上の結果は、CA180-056試験の安全性について、承認時までの状況と大きく異なるものではなかった。</p> <p>また、本剤群の日本人集団(26例)と外国人集団(232例)での副作用発現割合は、全Gradeでは日本人集団で発現率が10%以上高い副作用が認められたものの、Grade3～4の副作用では日本人集団で発現率が10%以上高い副作用は認められなかった。また症例数の違いも関連しているものと考えられることより、日本人と外国人における安全性プロファイルに大きな差はないものと考えた。</p> <p>有効性：治験から切り替えて実施された製造販売後臨床試験(CA180-056)は、製造販売後臨床試験部分のみを切り離した検討は行っておらず、全体を総括した。</p> <p>CCyR(12ヵ月)：本剤群76.8%、イマチニブ群66.2%、PFS(60ヵ月)：本剤群88.9%、イマチニブ群89.2%、OS(60ヵ月)：本剤群90.9%、イマチニブ群89.6%であり、承認時の結果と変わらないものであった。</p>
備考	<p>※3：治験から製造販売後臨床試験への継続投与試験 本試験は治験として開始したが、製造販売承認取得と同時に製造販売後臨床試験に移行し、実施医療機関での本剤の使用が可能となる時期まで継続した(製造販売後臨床試験実施期間：2011年6月～2014年2月)。</p> <p>※4：日本人は49例(本剤群：26例、イマチニブ群23例)</p>

注) 承認条件として実施した試験の概要は、「V.5.(6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項を参照のこと。

V. 治療に関する項目

2) 承認条件として実施した調査・試験の概要¹³⁾

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

実施した試験：使用成績調査(終了)

試験の目的	主な目的は、未知の副作用の把握、本剤の使用実態下における副作用の発生状況の把握、安全性又は有効性等に影響を与えられとされる要因の把握である。
調査方式	中央登録による全例調査方式
重点調査項目	骨髄抑制／血球減少、出血、体液貯留、心臓血管系事象及び心電図異常(QT延長)、肝胆道系障害、間質性肺疾患
対象患者	慢性骨髄性白血病、再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病において、本剤が投与された患者
実施期間	2009年3月～2015年3月
目標症例数	800例
観察期間	投与継続が不可能な場合はその時点までとし、本剤の投与を継続した場合は最長3年間とする。
実施施設数	363施設
収集症例数	898例
安全性解析対象症例数	897例
有効性解析対象症例数	890例
主な試験結果	<p>原疾患・病期によって背景が異なることから、原疾患・病期ごとに集計を行った。</p> <p>安全性 安全性解析対象症例897例において副作用は771例(86.0%)に発現した。慢性骨髄性白血病の慢性期「CML-CP」では326/383例(85.1%)、移行期「CML-AP」では67/75例(89.3%)及び急性期「CML-BC」では112/131例(85.5%)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病「Ph+ALL」では260/301例(86.4%)、前治療のないPh+ALL及びイマチニブ治療歴のないCML-CPの「その他」では6/7例(85.7%)であった。 全症例での主な副作用(基本語で発現数が100例以上)は血小板数減少419例(46.7%)、貧血344例(38.4%)、胸水300例(33.4%)、白血球数減少292例(32.6%)、好中球数減少247例(27.5%)、下痢110例(12.3%)などであった。 このうち、重篤な副作用は332例924件が認められ、重篤な副作用の発現割合は332/897例(37.0%)であった。主な重篤な副作用(基本語で発現件数が20件以上)は、血小板数減少141件、白血球数減少107件、貧血100件、好中球数減少90件、胸水74件、胃腸出血45件、下痢27件、肺炎及び間質性肺疾患各22件であった。 承認時までの臨床試験(CA180031、CA180036及びCA180138)の結果[副作用発現割合96.1%(74/77例)]と比較して、発現した副作用の種類には大きな違いはなかった。承認時までに認められなかった副作用として帯状疱疹があるが、既に添付文書の使用上の注意に記載し、注意喚起していることから、新たな注意喚起等を要する情報はないと考えた。</p> <p>有効性 各疾患での有効割合(寛解率)はCHR：CML-CP 81.2%(311/383例)、CML-AP 53.3%(40/75例)、CML-BC 39.7%(52/131例)、Ph+ALL 58.5%(176/301例)、CCyR：CML-CP 41.8%(160/383例)、CML-AP 26.7%(20/75例)、CML-BC 26.0%(34/131例)、Ph+ALL 46.8%(141/301例)、CMR：CML-CP 21.1%(81/383例)、CML-AP 14.7%(11/75例)、CML-BC 6.9%(9/131例)、Ph+ALL 27.2%(82/301例)であった。 承認時までの臨床試験(CA180031、CA180036、CA180138)では、CMRの判定は実施していないが、承認時の結果と比較して、ほぼ同等以上の寛解率を示し、これらの結果は承認時の結果を下回るものではなかった。 また、原疾患・病期ごとのPFS及びOSについて、Kaplan-Meier法による生存曲線を作成し、生存率を推定したところ、CML-CP 3年PFS 82.8%、3年OS 94.8%、CML-AP 3年PFS 46.6%、3年OS 62.0%、CML-BC 3年PFS 14.1%、3年OS 21.4%、Ph+ALL 3年PFS 26.7%、3年OS 35.7%であった。 生存期間については、国内臨床試験では集計解析を行っていないことから、参考として海外臨床試験(CA180034、CA180005、CA180006、CA180015)の結果と比較したところ、概ね海外臨床試験の結果を下回らない生存率が得られた。</p>

V . 治療に関する項目

(7)その他
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に
関連ある化
合物又は化
合物群

イマチニブメシル酸塩

2. 薬理作用 (1)作用部位・作用機序^{14, 15)}

1) ダサチニブは特定の蛋白チロシンキナーゼのキナーゼドメインにあるATP結合部位においてATPと競合する。本剤はBCR-ABLのみならずSRCファミリーキナーゼ(SRC、LCK、YES、FYN)、c-KIT、EPH(エフリン) A2受容体及びPDGF(血小板由来増殖因子)β受容体を阻害する(IC₅₀=0.2~28 nM)。

一方、他の関連性のない蛋白チロシンキナーゼ(FAK、IGF1受容体、インスリン受容体、HER1/HER2受容体、VEGF受容体-2、FGF受容体-1、MEK、MET、EMT/ZAP-70、SYK)及びセリン／スレオニンキナーゼ(P38、PKA、PKCキナーゼ、GSK-3、CaMKII等)に対しては阻害を示さず、SRCに対する阻害活性はこれらキナーゼの100~20,000倍高かった¹⁴⁾。

<試験方法>

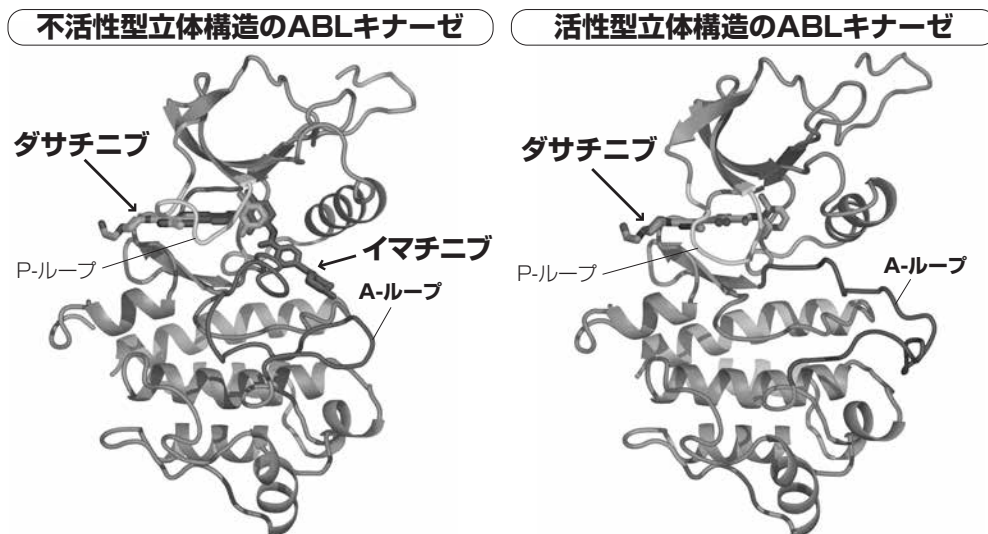
精製した各種キナーゼにダサチニブ又はイマチニブを作用させ、基質リン酸化の阻害を測定した。

表 ダサチニブ及びイマチニブのチロシンキナーゼ阻害活性

蛋白チロシンキナーゼ		IC ₅₀ 値(nM)	
		ダサチニブ	イマチニブ
SRCファミリー キナーゼ	SRC	0.6	85,300
	LCK	1.1	920
	YES	0.4	31,000
	FYN	0.2	38,200
BCR-ABL		3	790
c-KIT		22	169
EPHA2受容体		17	未実施
PDGFβ受容体		28	1,590

2) X線結晶構造解析の結果、ダサチニブはABLキナーゼのATP結合部位に結合することが示され、また、イマチニブ-ABL複合体との比較より、ダサチニブ及びイマチニブ分子の中心コアは重複した領域を占有するものの、両阻害剤は各々反対方向に配位していることが示された。ダサチニブはABLの活性化ループが活性型(開放型)立体構造となった状態に結合し、また分子モデリングの結果、ダサチニブは不活性型(閉鎖型)立体構造にも同様に結合可能であると考えられた¹⁵⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目



社内資料¹⁰⁾の図を改変

図 ABLキナーゼに対するダサチニブ及びイマチニブの結合部位
ABL立体構造におけるPループとAループ及びダサチニブとイマチニブの結合部位の位置関係を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 細胞障害作用

① BCR-ABL依存性白血病細胞株における細胞障害作用 (*in vitro*)¹⁴⁾

イマチニブ未治療のBCR-ABL依存性白血病細胞株であるCML株K562 (赤芽球様骨髄細胞系)、CML株KU-812 (骨髄細胞系)、CML株MEG-01 (巨核球系)、ALL株SUP-B15 (B前駆細胞) に対するダサチニブの細胞障害作用を細胞アッセイ法により検討した。その結果、ダサチニブの各BCR-ABL依存性白血病細胞に対するIC₅₀値は0.087~1.0nMであり、殺細胞作用又は増殖阻害作用が認められた。

<試験方法>

細胞アッセイ法により、イマチニブ未治療のBCR-ABL依存性白血病細胞株であるCML株K562 (赤芽球様骨髄細胞系)、CML株KU-812 (骨髄細胞系)、CML株MEG-01 (巨核球系)、ALL株SUP-B15 (B前駆細胞) にダサチニブ又はイマチニブを作用させ、その細胞障害作用を検討した。

表 BCR-ABL依存性白血病細胞における細胞障害作用 (*in vitro*)

細胞株	IC ₅₀ 値(nM)	
	ダサチニブ	イマチニブ
K562 CML細胞 (赤芽球様骨髄細胞系)	0.77	231
KU-812 CML細胞 (骨髄細胞系)	0.087	57
MEG-01 CML細胞 (巨核球系)	0.28	120
SUP-B15 ALL細胞 (B前駆細胞)	1.0	350

VI. 薬効薬理に関する項目

②イマチニブ耐性ヒト白血病細胞株に対する細胞障害作用 (*in vitro*)^{14,17~20)}

ダサチニブはBCR-ABLの過剰発現、BCR-ABLキナーゼドメインの変異、SRCファミリーキナーゼ (FYN、LYN) を含む代替情報伝達経路の活性化及び多剤耐性遺伝子の過剰発現がその要因である非臨床及び臨床由来の広範なイマチニブ耐性慢性骨髄性白血病細胞株に対しても増殖阻害活性を示した。

K562/STI-571/R

K562細胞を臨床的に到達可能な濃度でイマチニブに連続曝露し耐性株として樹立したK562/STI-571/Rを用いた試験において、イマチニブのIC₅₀値は1,288nMであり、母細胞を用いた試験におけるIC₅₀値は217nMであり、その活性は約1/6に低下した。一方、ダサチニブのこれら2種類の細胞株に対するIC₅₀値はそれぞれ1.03nM及び0.7nMであった¹⁴⁾。

K562-R

K562/STI-571/Rとは別のイマチニブ耐性細胞K562-Rを用いた試験において、イマチニブの母細胞K562に対する増殖阻害作用のIC₅₀値は0.2 μMであるのに対し、K562-Rに対するIC₅₀値は>10 μMであり、高度の耐性が認められた。一方、ダサチニブのK562及びK562-R細胞に対する増殖阻害作用のIC₅₀値はそれぞれ40及び10pMであり、K562-Rはダサチニブの増殖阻害/細胞障害作用に高い感受性を保持していた。

K562細胞を臨床的に到達可能な濃度でイマチニブに連続曝露し耐性株として樹立したK562/STI-571/R及びK562-Rにおいては、その耐性はABLキナーゼドメインの変異によるものではなく、それぞれSRCファミリーキナーゼであるFYNあるいはLYNの過剰発現や活性化によるものであった^{14,17)}。

MEG-01/IM及びSUP-B15/IM

ダサチニブは別の2種類のイマチニブ耐性細胞株MEG-01/IM及びSUP-B15/IMに対しても十分な活性を有していた。なお、これら細胞株の耐性はBCR-ABLの変異(各々Q252H及びF359V)と関連があり、いずれもイマチニブ耐性患者で報告されたものである¹⁸⁾。

K562/ADM

一部のCML細胞で認められたイマチニブ耐性は、170KdのP-gp薬物排出ポンプをコードする遺伝子MDR1の発現増加と関連していた^{19,20)}。ダサチニブは、このP-gpの過剰発現株であるK562/ADM(アドリアマイシン耐性にに基づき選択・樹立した細胞株で、耐性の大部分がP-gpの発現増加による)に対して、母細胞のK562と比較した活性の減弱はわずか1/6であった¹⁸⁾。この結果より、ダサチニブはK562/ADM細胞が有するMDR耐性を完全ではないが実質的には克服可能であることが示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目

<試験方法>

ヒト白血病細胞を臨床的に到達可能な濃度でイマチニブに連続曝露し耐性株を樹立し、ダサチニブ又はイマチニブを作用させ、その細胞障害作用を検討した。

表 イマチニブ耐性ヒト白血病細胞に対する細胞障害作用 (*in vitro*)

細胞株	IC ₅₀ 値 (nM)	
	ダサチニブ	イマチニブ
K562(感受性株)	0.7	217
K562/STI-571/R(耐性株)	1.03	1,288
K562(感受性株)	0.04	約100~200
K562-R(耐性株)	0.01	>10,000
MEG-01(感受性株)	0.9	290
MEG-01/IM(耐性株)	1.1	1,110
SUP-B15(感受性株)	1.8	830
SUP-B15/IM(耐性株)	2.1	2,500

<試験方法>

P-gpの過剰発現が耐性要因の大部分を占めるアドリアマイシン耐性細胞株K562/ADMをダサチニブ又はアドリアマイシン存在下で培養し、その細胞障害作用を検討した。

表 P糖蛋白薬物排出機構を介した多剤耐性細胞に対する細胞障害作用 (*in vitro*)

薬剤	IC ₅₀ 値 (nM)		耐性度
	K562/ADM	K562	
ダサチニブ	3.0	0.50	6.0
アドリアマイシン	1,252	21	60

③臨床由来のイマチニブ耐性白血病細胞株に対する細胞障害作用 (*in vitro*)^{14,17)}

SRCファミリーキナーゼの過剰発現が臨床でのイマチニブ耐性において重要な役割を果たすという証拠は、イマチニブ治療に不応となった患者から樹立した3種類のCML細胞株(WDT-1、WDT-2及びWDT-3)がダサチニブの細胞障害作用に高い感受性を有していることによっても確認された。これら細胞株は、由来株の耐性表現型を示し、*in vitro*の系においてはイマチニブに対して異なる耐性度を示した。一方、これら3種類のCML細胞株に対するダサチニブのIC₅₀値は極めて低かった¹⁴⁾。

<試験方法>

イマチニブ治療に不応となった患者から樹立した3種類のCML細胞株にダサチニブ又はイマチニブを作用させ、その細胞障害作用を測定した。

表 イマチニブ耐性細胞株に対する細胞障害作用 (*in vitro*)

細胞株	IC ₅₀ 値 (nM)	
	ダサチニブ	イマチニブ
WDT-1	5	>10,000
WDT-2	0.02	150
WDT-3	0.04	500

VI. 薬効薬理に関する項目

イマチニブに対し高い耐性を有するWDT-1株は、BCR-ABLのRNAレベルでの発現は認められるもののBCR-ABL蛋白の発現が完全に欠如しており、これがイマチニブに対して非感受性を示す理由である。これらの結果は、ダサチニブがイマチニブ感受性細胞及びイマチニブ耐性細胞のいずれの細胞の増殖あるいは生存も抑制し、またダサチニブの作用が単にBCR-ABLの阻害だけに依存するものではないことを示している。さらに、600~800mg/日投与によりイマチニブ治療に抵抗性となった急性期CML症例からバイオプシーで採取したCML細胞では、SRC関連キナーゼであるLYNあるいはHCKを高レベル又は活性型として発現していた。LYNの過剰発現の程度はイマチニブ耐性K562-R細胞での発現レベルに匹敵するものであった^{14,17)}。

④イマチニブ耐性ABLキナーゼ変異型に対する細胞増殖障害作用(*in vitro*)^{21,22)}

ダサチニブは15種類のイマチニブ耐性ABLキナーゼドメイン変異のうち、T315I以外の14種類の変異を有する細胞に対し、低nM濃度でその増殖を阻害した²¹⁾。

<試験方法>

BCR-ABLの種々変異アイソフォームを発現するようトランスフェクトしたBa/F3細胞にダサチニブを作用させ、その細胞障害作用を検討した。

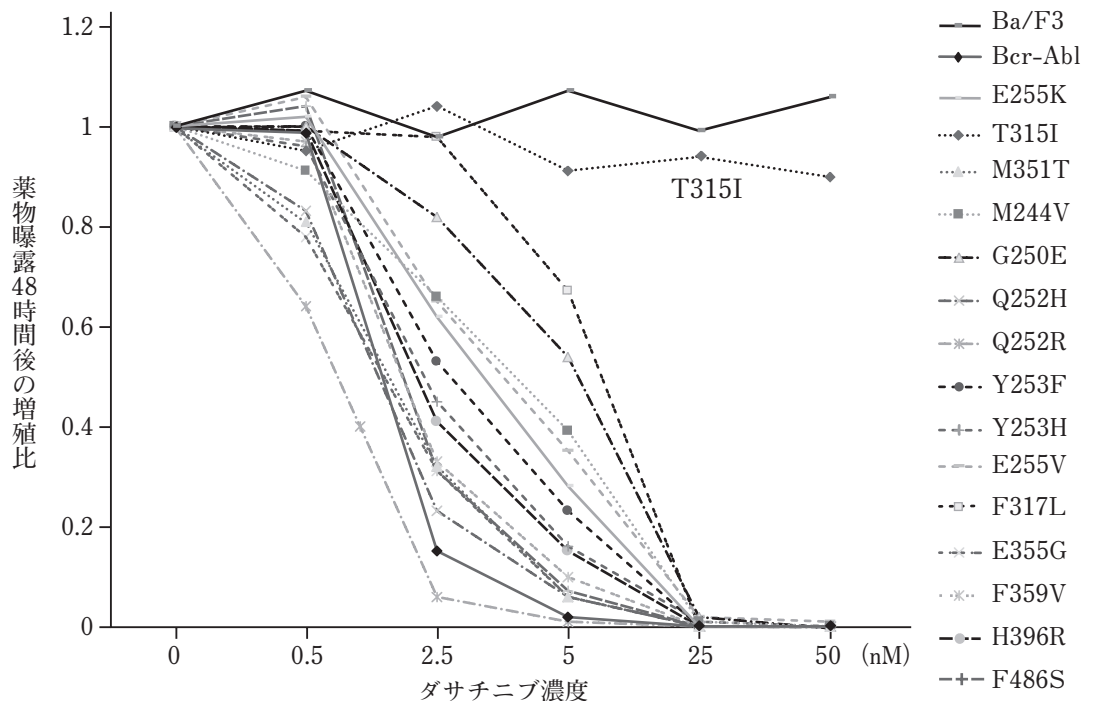


図 イマチニブ耐性ABLキナーゼ変異型に対する細胞増殖障害作用(*in vitro*)

上記ABLキナーゼドメインの変異に加え、さらにF311L、V379I、L387M及びH396Pの変異を有する細胞に対しても、ダサチニブはその細胞増殖を低濃度で阻害した²²⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 抗腫瘍作用

① CML細胞(K562)に対する抗腫瘍作用(SCIDマウス)¹⁴⁾

SCIDマウスの皮下にK562細胞を移植した進行期モデルにダサチニブを1日1回(QD)、5日間連続投与・2日間休薬のスケジュール(5 on-2 off)で合計10回経口投与したところ、8~50mg/kg/回の広範な用量範囲で全ての動物が治癒した。

5mg/kg/回投与群においても71%のマウスで治癒が認められた。本試験において、ダサチニブは全ての投与量で良好な忍容性を示し、最高用量の50mg/kg/回でも最大耐量(MTD)には達しなかった。これに対しイマチニブは有意な腫瘍増殖の遅延(75及び150mg/kg/回投与群の腫瘍増殖遅延は各々1.2及び2.4Lck)を引き起こしたが、最高用量でも治癒例はほとんど認められなかった。なお、本試験におけるイマチニブの投与法は1日3回(TID)10日間連続投与であった。

<試験方法>

SCIDマウスの皮下にK562細胞を移植した腫瘍が約200~500mgに達した進行期で投与を開始した。ダサチニブは1日1回10日間(QD×10)、5日間投与・2日間休薬スケジュール(5 on-2 off)で、イマチニブは1日3回10日間連続投与(TID×10)のスケジュールで経口投与し、その抗腫瘍作用を検討した。

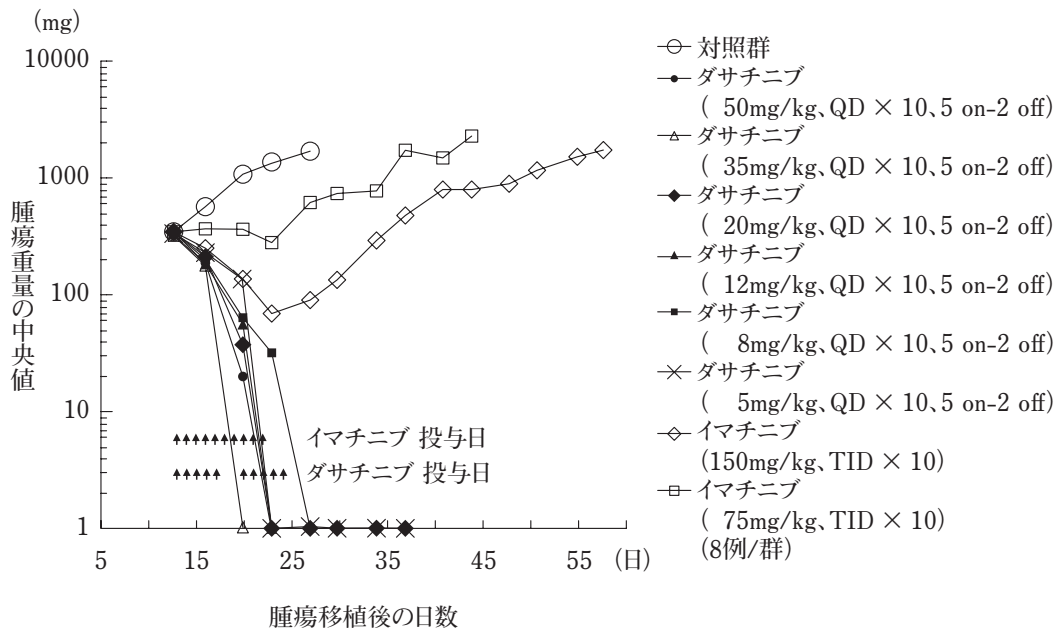


図 CML腫瘍細胞(K562)に対する抗腫瘍作用(SCIDマウス)

VI. 薬効薬理に関する項目

②イマチニブ耐性CML細胞(K562/STI-571/R細胞)に対する抗腫瘍作用(SCIDマウス)¹⁴⁾

*In vitro*試験において、K562のイマチニブ耐性亜株であるK562/STI-571/RはSRC阻害剤のダサチニブに交差耐性を示さないことが示されたので、1) *in vitro*におけるイマチニブ耐性が*in vivo*でも再現されるか否か、2) *in vivo*においてもK562/STI-571/Rがダサチニブに対して感受性を示すか否かを検討した。その結果、K562/STI-571/Rのダサチニブに対する感受性はその母細胞K562の感受性と同等であった。ダサチニブは15、30及び50mg/kg/回のいずれの投与量においても、全ての動物で治癒を示した。試験に用いた最低用量の5mg/kg/回では、25%の担癌マウス(2/8例)が治癒した。これに対しK562/STI-571/Rはイマチニブに完全な耐性を示し、イマチニブのMTDである150mg/kg/回を1日3回10日間(TID×10)経口投与してもわずか0.4 Lckの増殖遅延作用しか示さなかった。

<試験方法>

CML腫瘍細胞K562/STI-571/Rの担癌マウスの腫瘍が約200~500mgに達した時点で投与を開始した。ダサチニブは1日1回10日間(QD×10)、5日間投与・2日間休薬スケジュール(5 on-2 off)で経口投与した。イマチニブは1日3回10日間連続投与(TID×10)のスケジュールで経口投与した。

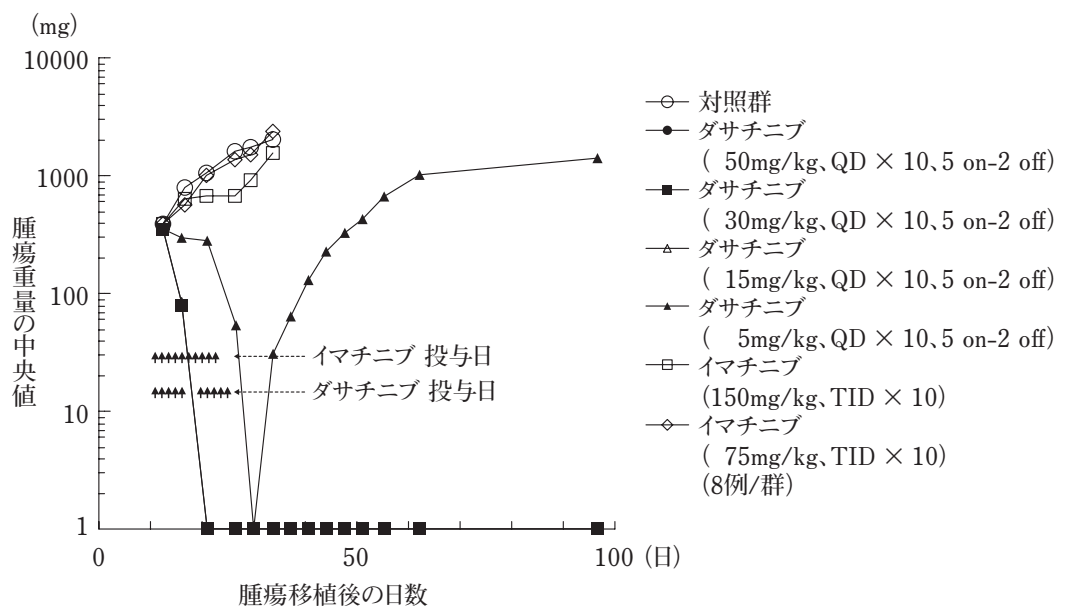


図 イマチニブ耐性CML腫瘍細胞K562/STI-571/Rに対する抗腫瘍作用(SCIDマウス)

VI. 薬効薬理に関する項目

- ③多剤耐性のCML細胞(K562/ADM細胞)に対する抗腫瘍作用(SCIDマウス)¹⁸⁾
SCIDマウスの皮下にK562/ADM白血病細胞を移植したモデルを用いて、ダサチニブを1日1回14日間連続経口投与した。その結果、ダサチニブの30mg/kg/日投与群で治癒、また15mg/kg/日投与群でも有意な抗腫瘍活性(腫瘍増殖遅延=16.7日、 $p=0.0009$ 、一般化Wilcoxon検定)が認められた。なお、5mg/kg/日投与群では抗腫瘍活性は認められなかった。

<試験方法>

Day 0にK562/ADM腫瘍細胞をマウスの皮下に移植した。Day 18に腫瘍重量が100~200mgに達した動物に投与を開始した。ダサチニブの5、15及び30mg/kg/日をQD×14のスケジュールで経口投与した。

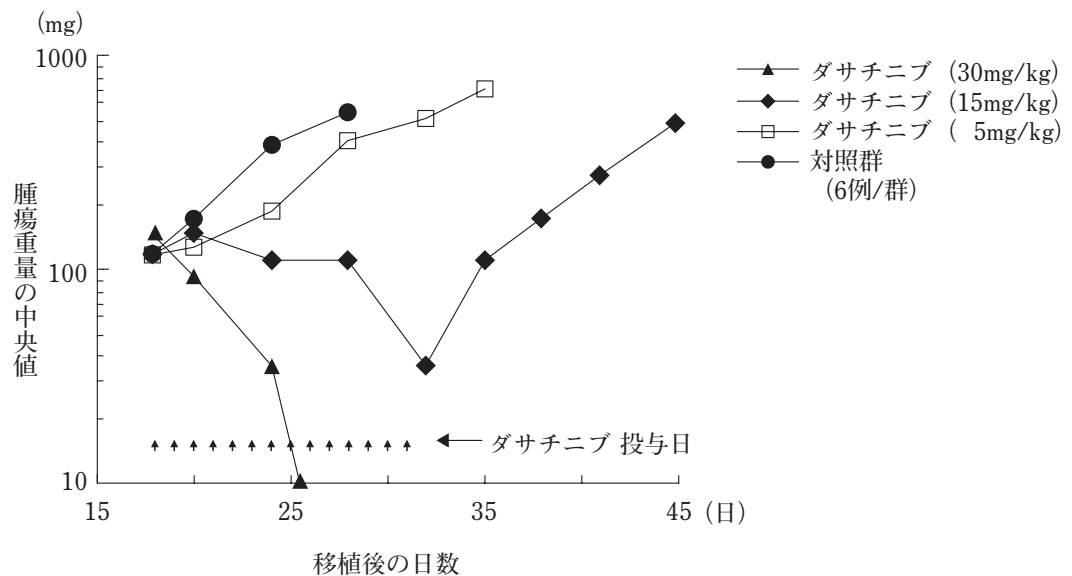


図 CML腫瘍細胞K562/ADMに対する抗腫瘍作用(SCIDマウス)

VI. 薬効薬理に関する項目

④CML細胞(K562)頭蓋内移植モデルにおける抗腫瘍作用(SCIDマウス)¹⁸⁾

Ph+ALL又はリンパ芽球性急性期Ph+CMLのリスクとして知られる髄外性の合併症、特に中枢神経(CNS)における合併症にダサチニブが有効か、ダサチニブがCNS浸潤を伴うPh+CML及びALLに対して治療上有益な効果をもたらすかを検討するため、K562細胞の頭蓋内(IC)移植モデルを用い、ダサチニブとイマチニブの比較試験を実施した。K562細胞のIC移植マウスに、ダサチニブ又はイマチニブを1日2回のスケジュールで10日間(BID×10)経口投与した。イマチニブは最大耐量(MTD)である150mg/kg/回を、一方、ダサチニブはMTDの1/10量で、かつK562皮下移植モデルにおける最小治癒用量である5mg/kg/回を投与した。その結果、ダサチニブは白血病マウスの生存期間を対照群と比較して有意に延長し、175%の生存期間延長率(ILS)を示したが(p<0.01、一般化Wilcoxon検定)、イマチニブ投与では延長作用は認められなかった(ILS=125%)。

<試験方法>

Day 0に 2×10^6 個のK562細胞をマウスの頭蓋内に移植し、Day 6より投与を開始した。ダサチニブは5mg/kg/回を1日2回(BID)×10のスケジュールで、イマチニブは150mg/kg/回をBID×10のスケジュールで経口投与し、移植マウスの生存期間に及ぼす影響を無処置の対照群と比較検討した。

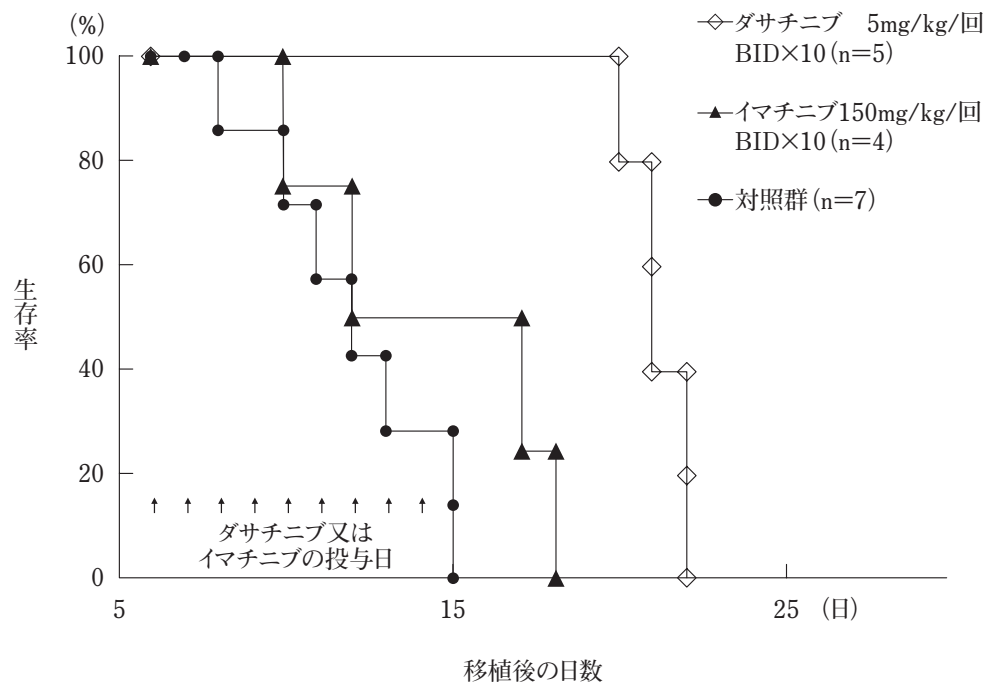


図 K562細胞頭蓋内移植マウスの生存期間(Kaplan-Meier法)

(3)作用発現時間・持続時間

「VII.薬物動態に関する項目 1.血中濃度の推移・測定法」を参照すること。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 母集団薬物動態解析^{23,24)}

「V-3.用法及び用量」 「V-4.用法及び用量に関連する注意」 参照

第I相用量漸増試験 (Study CA180-002)、第II相試験 (Study CA180-005、CA180-006、CA180-013、CA180-015及びCA180-017) 及び第III相試験 (Study CA180-034及びCA180-056) の合計8試験における患者1,216例から得られたダサチニブ濃度データを用いてCML患者又はPh+ALL患者における母集団薬物動態 (PPK) 解析を実施した。

PPK解析の結果、全症例における平均全身クリアランス値は283L/hであった。

初発の慢性期CML患者を対象とした国際共同試験であるStudy CA180-056において薬物動態解析が可能であった235例のうち、日本人患者26例について薬物動態のサブ解析を行った。その結果を以下に示す。

表 初発の慢性期CMLの日本人患者に100mgを1日1回経口投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ推定値

例数	平均値 (変動係数%)		
	Cmin (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
26	2.21 (46%)	91.0 (64%)	456 (49%)

母集団薬物動態解析により推定された個別値から算出

イマチニブ治療歴のある患者を対象とした7試験 (Study CA180-002、CA180-005、CA180-006、CA180-013、CA180-015、CA180-017及びCA180-034) のデータを用いたPPK解析では、見かけのクリアランス (CL/F) と相対生物学的利用率はいずれも投与量に相関していなかったことから、定常状態時における15～180mgの用量範囲では線形性を示すと考えられた。また、2コンパートメントモデルにおけるCL/F、中央コンパートメントの見かけの分布容積 (V₂/F) 及び相対生物学的利用率に対して有意な、あるいは臨床上意義のある影響を示す被験者背景データや臨床検査項目 (体重、BMI、BSA、年齢、性別、人種 (白人とそれ以外)、喫煙習慣、病態、白血球数、ヘモグロビン等) はなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 日本人慢性期CML患者を対象とした反復経口投与試験

<国内臨床試験(Study CA180-031)>²⁵⁾

「V-3.用法及び用量」 「V-4.用法及び用量に関連する注意」 参照

慢性期CML患者に本剤50mg、70mg又は90mgを1日2回反復経口投与した時、ダサチニブは速やかに吸収され、投与後1時間付近でCmaxに達した。Cmax到達後、血漿中濃度は比較的速やかに低下し、 $t_{1/2}$ はおおむね4~5時間であった。Cmax及び投与間隔当たりのAUC_{0-12h}は投与量に依存して増加した。

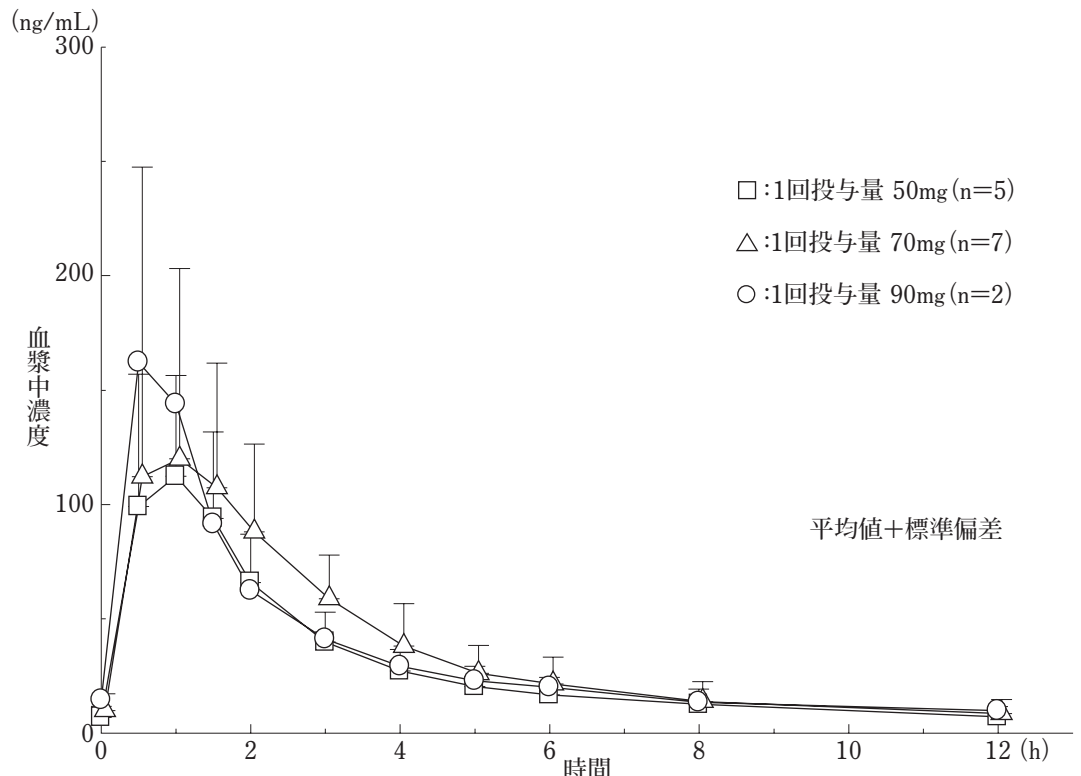


図 ダサチニブ50mg、70mg又は90mgを1日2回反復経口投与した時の定常状態(28日目)における平均血漿中濃度推移(日本人慢性期CML患者)

表 ダサチニブ1日2回反復経口投与した時の薬物動態パラメータ(日本人慢性期CML患者)

1回投与量 (mg)	投与日	n	Cmax (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数 %)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL) 幾何平均値 (変動係数 %)	$t_{1/2}$ (h) 算術平均値 (標準偏差)	Tmax (h) 中央値 (最小, 最大)
50	1	7	94.10 (37)	283.17 (28)	4.90 (1.86)	0.97 (0.50, 1.05)
	28	5	117.83 (50)	342.87 (41)	4.53 (1.30)	0.93 (0.50, 1.07)
70	1	7	113.89 (53)	304.78 (53)	3.85 (0.36)	0.95 (0.50, 1.97)
	28	7	129.14 (72)	398.80 (55)	3.99 (1.17)	0.98 (0.50, 1.97)
90	1	4	150.55 (57)	384.75 (30)	3.51 (0.65)	0.75 (0.48, 1.00)
	28	2	65.90	285.95	11.70	0.52 (0.50, 0.53)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3) 外国人健康成人を対象とした単回経口投与試験

＜海外臨床試験 (Study CA180-009、CA180-016、CA180-019、CA180-020、CA180-032及びCA180-037)＞ (外国人データ)^{26~32)}

〔V-3.用法及び用量〕 〔V-4.用法及び用量に関連する注意〕 参照

健康成人を対象とした6試験において、健康成人を対象に本剤を50～100mg 単独投与したとき、本剤は速やかに吸収され、T_{max}の中央値は投与後1時間であった。C_{max}に到達後、本剤の血漿中濃度は速やかに減少し、t_{1/2}算術平均値は約4～5時間であった。

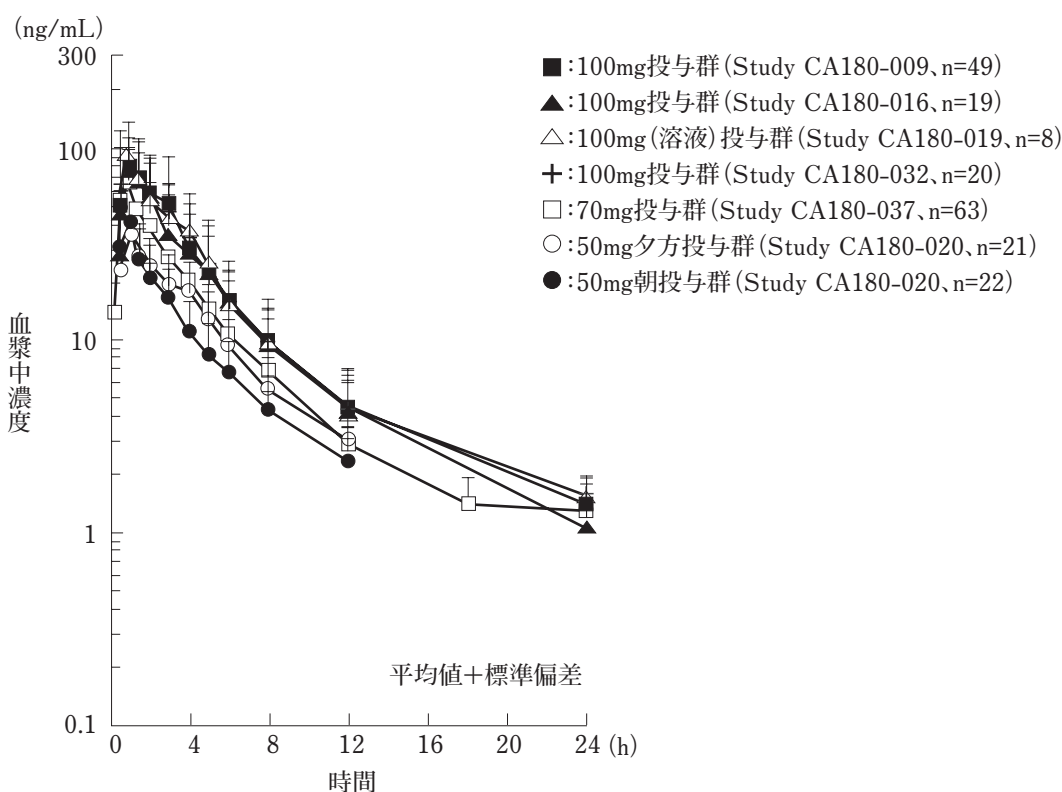


図 健康成人における平均血漿中濃度推移

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

表 健康成人における薬物動態パラメータ

投与群 (剤形)	Cmax (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	AUC _(0-∞) (ng·h/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	AUC _(0-T) (ng·h/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	Tmax (h) 中央値 (最小-最大)	t _{1/2} (h) 算術平均値 (標準偏差)
100mg投与群(n=49) (Study CA180-009) (50mg錠)	92.09 (50)	304.24 (47)	290.57 (49)	1.00 (0.50-3.00)	4.84 (2.16)
100mg投与群(n=19) (Study CA180-016) (50mg錠)	63.21 (63)	280.15 ^a (49)	234.36 (56)	1.00 (0.50-4.00)	4.45 (1.98)
100mg投与群(n=8) (Study CA180-019) (溶液)	104.47 (29)	313.97 (42)	298.8 (44)	0.50 (0.25-1.50)	3.59 (1.01)
100mg投与群(n=20) (Study CA180-032) (50mg錠)	85.56 (36)	294.05 (33)	280.27 (35)	1.00 (0.50-3.00)	4.74 (1.58)
70mg投与群(n=63) (Study CA180-037) (70mg錠)	66.83 (40)	214.42 (36)	204.48 (37)	1.00 (0.50-3.00)	3.77 (1.38)
50mg夕方投与 ^b 群(n=21) (50mg錠)	36.57 (40)	152.13 (34)	137.50 (34)	1.00 (0.50-4.00)	3.65 (0.60)
50mg朝投与 ^b 群(n=22) (50mg錠) (Study CA180-020)	41.52 (54)	115.00 ^c (44)	101.67 ^c (45)	1.00 (0.50-3.00)	4.01 (0.99)
100mg統合データ ^d (n=88) (50mg錠)	83.49 (50)	296.76 ^e (45)	275.13 (48)	1.00 (0.50-4.00)	4.73 (1.99)

^a n=18

^b ダサチニブ1回50mgを12時間間隔で2回経口投与する。なお、投与は夕方に開始する。

^c AUC_(0-∞)及びAUC_(0-T)は、先行する夕方投与の残存分を除外して補正した。Tはここでは12時間である。

^d Study CA180-009、CA180-016及びCA180-032を統合したデータ。

^e n=87

4) 外国人CML又はPh+ALL患者を対象とした反復経口投与試験 (外国人データ)^{33~35)}

〔V-3.用法及び用量〕 〔V-4.用法及び用量に関連する注意〕 参照

外国人慢性期、移行期・急性期CML又はPh+ALL患者にダサチニブを1回70mgで反復経口投与したとき、日本人CML患者と同様に、ダサチニブは速やかに吸収され、Cmax到達後、血漿中濃度は速やかに低下した(Study CA180-002、CA180-005及びCA180-006)。

表 ダサチニブを1回70mgで1日2回反復経口投与したときの定常状態時の薬物動態パラメータ(外国人成績)

試験	Cmax(ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	AUC ^a (ng·h/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	t _{1/2} (h) 算術平均値 (標準偏差)	Tmax(h) 中央値 (最小, 最大)
Study CA180-002 (n=19) ^b	53.58 (65)	200.18 (58)	4.55 (2.19)	1.50 (0.17, 3.00)
Study CA180-005 (n=27) ^c	67.39 (77)	205.97 (70)	5.18 ^d (2.12)	1.00 (0.50, 4.75)
Study CA180-006 (n=19) ^e	101.26 (40)	268.85 (57)	4.26 (2.15)	0.67 (0.25, 3.00)

^a CA180-002ではAUC_{0-12h}、CA180-005及びCA180-006ではAUC_{0-10h}

^b 慢性期、移行期・急性期CML又はPh+ALL患者

^c 移行期CML患者

^d n=26

^e 急性期CML患者

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5) 日本人固形癌患者を対象とした反復経口投与試験 (Study CA180-058)³⁶⁾

「V-3.用法及び用量」 「V-4.用法及び用量に関連する注意」 参照

日本人固形癌患者に本剤100mg、150mg*又は200mg*を1日1回反復経口投与後、ダサチニブは速やかに吸収され、血漿中濃度は投与後0.5～3.3時間で最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達した (*:承認外用法用量)。

日本人固形癌患者にダサチニブ100mg、150mg又は200mgを1日1回反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

1回投与量 (mg)	投与日	n	C _{max} (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数 %)	AUC (ng·h/mL) 幾何平均値 (変動係数 %)	t _{1/2} (h) 算術平均値 (標準偏差)	T _{max} (h) 中央値 (最小, 最大)
100	1	9	139.83 (54)	537.98 (33)	4.77 (0.61)	1.0 (0.5, 4.0)
	14	5	137.03 (55)	499.69 (36)	5.75 (1.67)	1.0 (0.5, 3.0)
150	1	3	127.10 (83)	544.36 (54)	4.68 (0.84)	1.0 (1.0, 1.0)
	14	4	166.43 (109)	694.90 (77)	5.04 (1.19)	1.0 (1.0, 1.0)
200	1	4	124.48 (69)	595.62 (56)	7.62 (4.11)	1.3 (0.5, 3.0)
	14	2	102.61 (127)	716.27 (114)	7.95 (5.62)	2.3 (1.5, 3.0)

AUC:投与1日目はAUC_{INF}及び投与14日目はAUC_{TAU}を示す

6) 年齢による影響 (Study CA180-002) (外国人データ)³³⁾

白血病患者における本剤の薬物動態データを65歳未満 (46～52例) 及び65歳以上 (25～29例) にカテゴリー化し、t_{1/2}、CL/F及び定常状態時の見かけの分布容積 (V_Z/F) を用いて評価したところ、薬物動態データの変動は大きいものの、薬物動態パラメータに年齢に関連した著しい差はみられなかった。

7) 性別による影響 (外国人データ)^{33, 37)}

白血病患者において男性 (39～47例) 及び女性 (32～34例) の薬物動態を t_{1/2}、CL/F及びV_Z/Fを用いて評価したところ、薬物動態パラメータに性別に関連した著しい差はみられなかった。

また、母集団薬物動態 (PPK) 解析においても、白血病患者 (男性484例及び女性497例) における本剤のCL/Fに性別の影響は認められなかった。

8) 人種による影響 (外国人データ)^{33, 37)}

白血病患者において白人 (53～61例) 及びそれ以外 (18～20例) の薬物動態を t_{1/2}、CL/F及びV_Z/Fを用いて評価したところ、薬物動態パラメータに人種に関連した著しい差はみられなかった。

また、母集団薬物動態 (PPK) 解析においても、白血病患者 (白人816例及びそれ以外165例) におけるダサチニブのCL/Fに人種の影響は認められなかった。

9) 腎機能障害患者²⁸⁾

腎機能が低下した被験者における臨床試験については実施していない。しかしながら、マスバランス試験において、健康成人における本剤の尿中排泄率は

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

投与量の約0.1%であり、ダサチニブの消失に及ぼす腎障害の影響はほとんどないと考えられた。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響(Study CA180-009)(外国人データ)²⁶⁾

健康成人54例を対象に薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、3期3処置のクロスオーバー試験を実施した。各処置は、絶食後、高脂肪食(985kcal)摂取後及び低脂肪食(319kcal)摂取後30分にダサチニブ100mgを単回投与するものとした。高脂肪食摂取後(47例)及び低脂肪食摂取後(49例)のAUCは絶食後に比較してそれぞれ14%及び21%増加し、ダサチニブの曝露量に対する食事の影響はわずかにあるものの、臨床上問題ではないと考えられた。

併用薬による影響については、「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

2. 薬物速度論的 パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス<海外臨床試験>(外国人データ)²⁴⁾

CML患者又はPh+ALL患者における母集団薬物動態(PPK)解析では、平均CL/Fの推定値が283L/hであった。

(5) 分布容積<海外臨床試験>(外国人データ)²⁴⁾

CML患者又はPh+ALL患者における母集団薬物動態(PPK)解析では、平均V_z/Fの推定値が1564Lであった。

(6) その他

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 母集団 (ポピュレーション) (1)解析方法

レーション) スパース・サンプリングを行い、本剤のPKパラメータの母集団平均値及び各患者のPKパラメータの経験ベイズ推定値を推定した。PPK解析には、非線形混合効果モデル解析プログラムであるNONMEM[®]を用い、データをモデルに当てはめ、共変量の影響について評価した。解析に用いたデータベースには15~180mgの用量範囲で本剤の投与を受けた399例の患者から得られた4044点の血漿中濃度が含まれた。一次の吸収過程を組み込んだ、線形の2-コンパートメントモデルに本剤の血漿中濃度データは適切にフィットしており、本モデルにより本剤の血漿中濃度推移が適切に表現された。

(2)パラメータ変動要因³⁷⁾

母集団解析により薬物体内動態の変動要因は認められなかった。

4. 吸収

ヒトにおける生物学的利用率は検討していない。

(参考：マウス、ラット、イヌ及びサル)³⁸⁾

マウス、ラット、イヌ及びサルにおける、単回経口投与後の絶対経口生物学的利用率の平均値は14%~34%であった。

5. 分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

(参考：ラット)³⁹⁾

[¹⁴C]ダサチニブ (10mg/kg、120 μ Ci/kg) を雄Long-Evansラットに単回経口投与した結果、投与後1及び4時間での血漿中濃度に対する組織中濃度の比は、脳については1よりも小さかった。

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考：ラット)⁴⁰⁾

雌SDラットに [¹⁴C]ダサチニブ (10mg/kg) を単回経口投与した結果、母動物における血液中放射能のC_{max}は102ng eq./g (投与後8時間) であり、胎児の血液中放射能のC_{max}も39.5ng eq./g (投与後12時間) であった。また、胎児の組織中放射能は、肝臓、腎臓及び脳で最も高く、血液で最も低かった。胎児の脳 (全てのサンプリング時間) 及び血液 (投与後24~72時間) を除いて、胎児の組織中放射能濃度は母動物の同じ組織中濃度よりも低かった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考：ラット)⁴⁰⁾

雌SDラットに^[14C]ダサチニブ(10mg/kg)を単回経口投与した結果、^[14C]ダサチニブ由来の乳汁中放射能のCmaxは2070ng eq./g(投与後8時間で到達)、乳汁中／血漿中放射能濃度の平均値比は2.36～37.2であり、乳汁中への移行が認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(参考：ラット)⁴⁰⁾

SDラットに^[14C]ダサチニブ(10mg/kg)を単回経口投与し組織内分布を検討した結果、脳脊髄液に低濃度で移行した。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考：ラット)^{39,40)}

雄Long-Evansラットに^[14C]ダサチニブ(10mg/kg、120 μ Ci/kg)を経口投与した結果、^[14C]ダサチニブは各組織及び器官に広範に分布した。眼(投与後12時間に最高濃度に到達)を除き、組織中放射能は投与後1又は4時間に最高濃度に到達した³⁹⁾。

血中濃度の定量が可能であったサンプリングポイントである投与後1及び4時間で、血液：血漿比は1.0であり、放射能の均等な分布が示唆された。投与後1及び4時間での血漿中濃度に対する組織中濃度の比は、大部分の組織で1以上であったが、脳、精巣及び骨については1よりも小さかった。投与後24及び168時間まで組織及び消化管に残存した放射能は、それぞれ投与した放射能の8.19及び0.01%であった³⁹⁾。

また、雄雌のSDラットに^[14C]ダサチニブ(10mg/kg)を単回経口投与した検討では、組織中濃度に明らかな性差はみられなかった⁴⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

表 [14C]ダサチニブ(10mg base/kg、120μCi/kg)単回投与後の放射能組織内分布(雄Long-Evansラット)

組織 / 臓器	濃度の平均値±標準偏差(μg eq. /g) 各n=3						
	1時間	4時間	12時間	24時間	48時間	96時間	168時間
副腎	0.637±0.172	5.65±1.38	0.808±0.133	0.425±0.0628	0.154±0.0502	0.131±0.0656	0.0215±0.0373
血液	0.0800±0.0295	0.457±0.0762	ND	ND	ND	ND	ND
骨(大腿骨)	ND	0.375±0.0653	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄(大腿骨)	0.223±0.0670	2.48±0.214	0.196±0.055	ND	ND	ND	ND
脳	0.00340± 0.00589	0.0323± 0.00471	0.0161± 0.00636	0.00691± 0.00603	ND	ND	ND
盲腸	0.144±0.0344	11.8±4.75	5.00±1.79	0.788±0.580	0.101±0.0906	0.0216±0.0375	ND
眼球	0.383±0.604	0.535±0.393	1.31±0.712	0.837±0.260	0.566±0.353	0.690±0.253	0.482±0.185
心臓	0.136± 0.0625	1.24±0.246	0.111± 0.0455	0.0295± 0.00339	0.00993± 0.00905	0.00383± 0.00664	ND
大腸	0.120± 0.0458	3.46±1.90	1.69±1.24	0.460±0.267	0.0501± 0.0381	0.00680± 0.0118	ND
小腸	45.7±3.55	19.6±11.7	0.537±0.342	0.319±0.219	0.0133±0.0128	0.0197±0.0341	ND
腎臓	0.789±0.175	5.12±1.32	0.472±0.144	0.172± 0.0352	0.0615± 0.0168	0.0343± 0.0129	0.00570± 0.00987
肝臓	1.25±0.515	8.46±2.13	0.541±0.180	0.188±0.0524	0.0858±0.0322	0.0454±0.0188	0.0110±0.0110
肺	0.411± 0.0962	5.11±0.0557	0.394±0.253	0.0933± 0.0160	0.0196± 0.00699	0.00497± 0.00860	ND
血漿	0.0790±0.0242	0.438±0.0591	0.0145±0.0251	ND	ND	ND	ND
骨格筋(胸筋)	ND	0.790±0.0821	ND	ND	ND	ND	ND
骨格筋(太腿筋)	ND	0.687±0.0678	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚(無色素)	ND	0.606±0.178	0.111±0.0292	ND	ND	ND	ND
皮膚(有色素)	ND	0.531±0.0256	0.249±0.0946	0.0829±0.0856	0.0551±0.0480	ND	ND
脾臓	0.398±0.0875	4.02±0.880	0.439±0.192	0.0891±0.0217	0.0324±0.0163	0.0151±0.0139	ND
胃	23.3±8.78	15.3±5.82	0.244±0.142	0.143±0.115	ND	ND	ND
精巣	0.00803± 0.00696	0.130± 0.0229	0.0473± 0.0146	0.0179± 0.00276	ND	0.0134± 0.0232	ND
甲状腺	0.296±0.0301	2.69±1.16	0.234±0.0220	ND	ND	ND	ND
膀胱	0.166± 0.0943	2.73±2.94	0.0920± 0.0176	0.0268± 0.00167	ND	ND	ND

ND:組織中の[14C]ダサチニブ由来の放射能濃度が検出下限未満であった。

(6)血漿蛋白結合率(*in vitro*)⁴¹⁾

本剤のヒト血清蛋白結合率は、約96%であった。また、本剤と同程度の薬理活性を示す代謝物BMS-582691(N-脱アルキル化体)の蛋白結合率は、約93%であった。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路⁴²⁾

本剤は主に肝臓で代謝される。ヒト血漿、尿及び糞便中から21種類以上の代謝物が同定され、非常に広範に代謝されることが示された。血漿中の主な代謝物は、本剤のヒドロキシ体であるM20、M20の硫酸抱合体であるM21、及びM6のモノヒドロキシ体の硫酸抱合体であるM30であった。放射能の大部分は糞便中に排泄され、主な糞便中代謝物はM20であった。主な尿中代謝物は、ピペラジン環のN-オキシド体であるM5であった。

被験物質：¹⁴C]ダサチニブ
多代謝経路から生成する代謝物

主要な代謝経路と代謝物

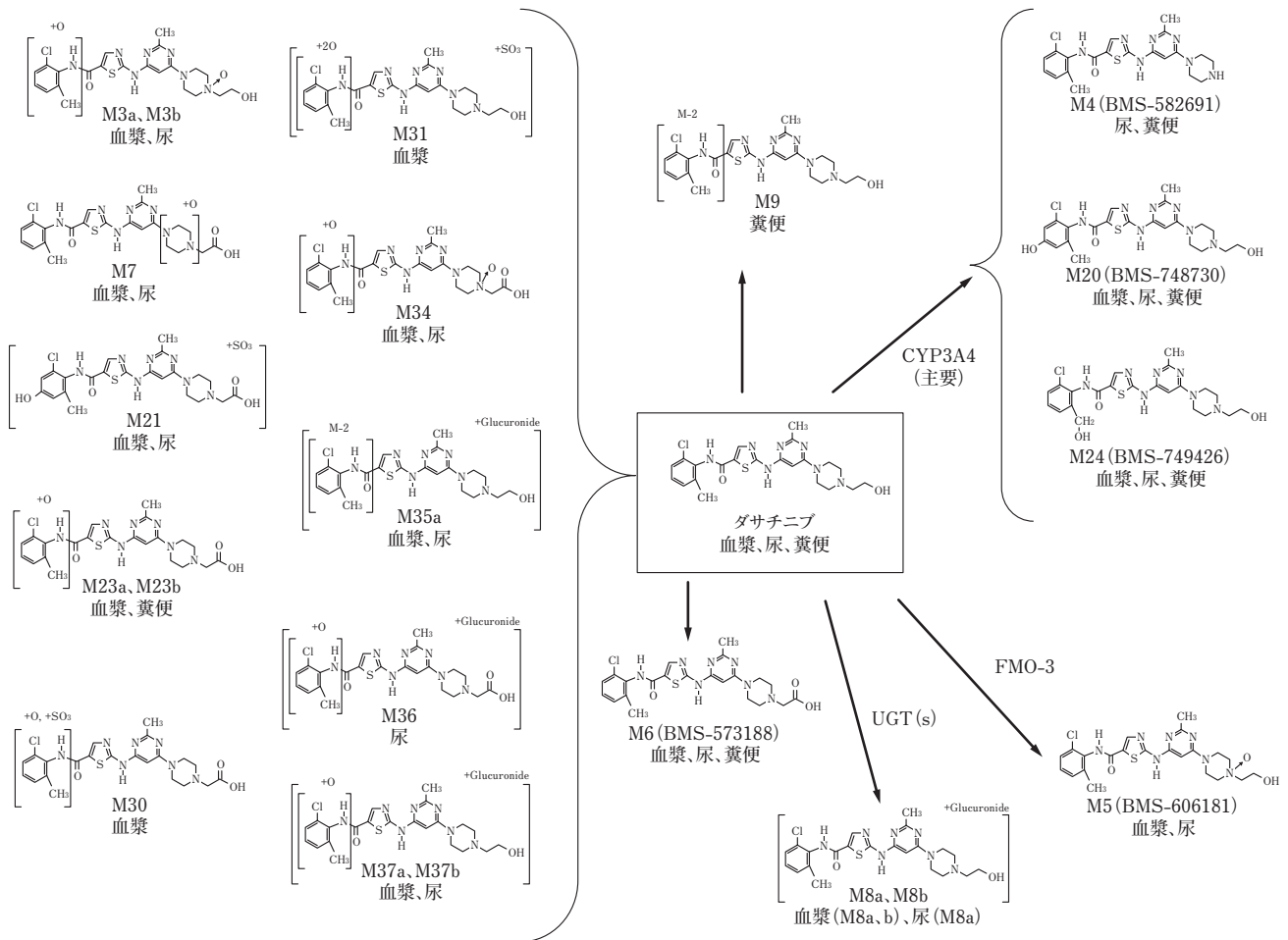


図 ヒトにおけるダサチニブの推定代謝経路

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率^{38,43~46)}

ダサチニブは主にCYP3A4により代謝され、活性代謝物は主にCYP3A4を介して生成される。その他にも、本剤はフラビン含有モノオキシゲナーゼ酵素3(FMO-3)及びUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)により代謝される。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率^{11,33~35)}

白血病患者において本剤と同程度の薬理活性を示す代謝物BMS-582691 (*N*-脱アルキル化体)のAUCは本剤の2~6%である。また、本剤の約1/10の活性を示す代謝物BMS-606181 (*N*-オキシド体)のAUCは約6~9%である。したがって、これらの活性代謝物は本剤の薬理作用に寄与しないと考えられる。

7. 排泄

主要な消失経路は糞便中への排泄である²⁸⁾。

<放射能濃度> (外国人データ)²⁸⁾

8例の健康成人男子に¹⁴C]ダサチニブを単回経口投与したときの投与後10日以内までの尿中及び糞便中放射能排泄率は、尿中が約4%及び糞便中が約85%であった。尿中及び糞便中に排泄された未変化体は投与放射能のそれぞれ0.1%及び19%であった。

<排泄速度> (日本人及び外国人データ)^{25,32~35)}

健康成人(88例: Study CA180-009、CA180-016及びCA180-032)に本剤100mgを単回経口投与したとき、並びに白血病患者(Study CA180-002、CA180-005、CA180-006及びCA180-031)に本剤50mg及び70mgを単回投与したときの $t_{1/2}$ 算術平均値は約3~5時間であり、白血病患者(Study CA180-002、CA180-005、CA180-006及びCA180-031)に50mg及び70mg 1日2回反復投与したときの $t_{1/2}$ 算術平均値は約4~7時間であった。

<活性代謝物の速度論的パラメータ (Study CA180-032)> (外国人データ)³⁰⁾

健康成人20例における本剤100mg投与時のBMS-606181(本剤の*N*-オキシド体; M5)の C_{max} は2.74ng/mL、AUCは16.73ng·h/mL、 T_{max} は1.75時間、 $t_{1/2}$ は3.59時間であった。また、BMS-582691(本剤の*N*-脱アルキル化体; M4)の C_{max} は4.04ng/mL、AUCは19.94ng·h/mL、 T_{max} は1.50時間、 $t_{1/2}$ は3.60時間であった。

8. トランスポーターに関する情報 該当資料なし

9. 透析等による除去率 該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者 該当資料なし

11. その他 該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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

(解説)

抗悪性腫瘍剤に共通の警告として設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

(解説)

2.1 一般的な注意事項として設定した。

本剤には以下の成分が含まれている。

主成分：ダサチニブ水和物

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

2.2 「Ⅷ. 6. (5) 妊婦、(6) 授乳婦」の項を参照すること。

3. 効能又は効果に「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。 関連する注意とその理由

4. 用法及び用量に「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。 関連する注意とその理由

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 重要な基本的 注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与中は、定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行うこと。
血液検査は投与開始前と投与後の2ヵ月間は毎週、その後は1ヵ月毎に、また、患者の状態に応じて適宜行うこと。
これらの血球減少は疾患の病期にも依存し、慢性期慢性骨髄性白血病に比べて移行期・急性期慢性骨髄性白血病やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の患者での頻度が高い。本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。[7.3.1、11.1.1参照]
- 8.2 血小板減少時に出血が生じることがあるので、定期的に血液検査と患者の観察を十分に行うこと。[9.1.4、11.1.2参照]
- 8.3 感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]
- 8.4 QT間隔延長が報告されているため、適切な心電図モニタリングを行うこと。[9.1.3、11.1.7参照]
- 8.5 Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.6、11.1.4参照]
- 8.6 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
- 8.7 心不全、心筋梗塞があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.8参照]

(解説)

- 8.1～8.4、8.6、8.7 本剤投与に関連して注意を要する副作用の「骨髄抑制、出血、感染症、QT間隔延長、腫瘍崩壊症候群、心不全、心筋梗塞」について、項目別に注意喚起した。
- 8.5 Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤(TKIs)の投与によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されており、本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化の機序は特定されていないものの、B型肝炎ウイルスの再活性化は本剤を含めたBcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の共通のリスクと考えられることから、本剤のCCDS*が改訂された。この改訂に基づき、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意(1)合併症・既往歴等のある患者」および「重大な副作用」の項にB型肝炎ウイルスの再活性化に関して追記し、注意喚起を行うこととした。

本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

*CCDS(Company Core Data Sheet、企業中核データシート):各国の添付文書を作成する際に基準となる文書であり、安全性情報、適応症、効能・効果、用法・用量、薬学的情報などの製品情報が記載されている。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 イマチニブに忍容性のない慢性骨髄性白血病患者

前治療の副作用の内容を確認してから投与すること。本剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。イマチニブの投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患の既往歴のある患者

間質性肺疾患を増悪させるおそれがある。

9.1.3 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。[8.4、11.1.7参照]

9.1.4 血小板機能を抑制する薬剤あるいは抗凝固剤を投与中の患者

出血傾向を増強するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.1.5 心疾患の既往歴又は危険因子を有する患者

心臓の副作用(急性心不全、うっ血性心不全、心筋症、拡張機能障害、駆出率低下、左室機能不全及び致死的な心筋梗塞等)が発現するおそれがある。

9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.5、11.1.4参照]

(解説)

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

9.1.2 間質性肺疾患の既往歴のある患者に対して本剤を投与する場合には、間質性肺疾患を増悪させる可能性を否定できないので、十分な注意が必要なことから設定した。

9.1.3 臨床試験においてQT間隔延長が認められており、QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者への本剤の投与は注意が必要であると判断し設定した(「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。

9.1.4 本剤による出血は高度の血小板減少と関連していた。血小板機能を抑制する薬剤、抗凝固剤を投与中の患者での使用経験がないことから、設定した(「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9.1.5 初発の慢性期CML患者を対象とした国際共同臨床第Ⅲ相試験において、心疾患の既往又は合併等を有する患者における心臓障害の発現率が、そうでない患者に比べ高かった。そのため、心疾患の危険因子又は既往歴のある患者に本剤を投与する場合には、十分な注意が必要なことから設定した。

9.1.6 「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.5」の解説を参照のこと。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者に投与する場合には十分注意すること。本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.3 肝機能障害患者における本剤の薬物動態については、検討結果が得られていないが、本剤は主に肝で代謝されることから、肝機能障害患者では本剤の曝露量が増加するおそれがあり注意が必要なことから設定した。

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

(解説)

9.4 外国において、妊娠中に本剤を服用した患者で、児の奇形及び胎児水腫等の胎児毒性が報告されている(2015年9月追記)。非臨床試験において、本剤のヒトでの臨床用量で得られる曝露により、妊娠ラット及びウサギで重篤な胎児障害がみられた。また、ラットでは胚致死作用がみられた。したがって、妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導することとした(「Ⅷ.6.(5)妊婦」の項参照)。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。外国において、妊娠中に本剤を服用した患者で、児の奇形及び胎児水腫等の胎児毒性が報告されている。また、動物実験において、ヒトでの臨床用量で得られる血漿中濃度以下で、ラットで胚致死作用及び胎児毒性、ウサギで胎児毒性が報告されている。[2.2、9.4参照]

(解説)

9.5 外国において、妊娠中に本剤を服用した患者で、児の奇形及び胎児水腫等の胎児毒性が報告されている(2015年9月追記)。非臨床試験において、本剤のヒトでの臨床用量で得られる曝露により、妊娠ラット及びウサギで重篤な胎児障害がみられた。また、ラットでは胚致死作用がみられた。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与禁忌とした(「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」「Ⅷ.6.(4)生殖能を有する者」の項参照)。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。

(解説)

9.6 動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。本剤の母乳への移行に関する情報はないため、本剤投与中は授乳を避けるよう注意喚起した。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 国内の臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する検討は行っていない。現時点で小児に対する有効性・安全性は検証されていない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。なお、臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で胸水、呼吸困難、疲労、食欲障害、咳嗽、下部消化管出血、心嚢液貯留、体重減少、浮動性めまい、腹部膨満、及びうっ血性心不全の発現頻度が高かった。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

9.8 国内の臨床試験では、少数例であったため、年齢、性別による解析を行っていない。海外の臨床試験(2,182例)において、21歳未満、21～45歳、46～65歳、66～75歳及び75歳超に分類して、安全性を検討したところ、75歳超(83例)において、有害事象全般、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は他の年齢層に比べ多かった。また、臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で胸水、呼吸困難、疲労、食欲障害、咳嗽、下部消化管出血、心嚢液貯留、体重減少、浮動性めまい、腹部膨満、及びうつ血性心不全の発現頻度が高かったことから、高齢者に本剤を投与する際には注意深くモニターする必要がある。

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

(解説)

*In vitro*試験において本剤はCYP酵素活性を誘導しないが、CYP3A4を時間依存的に阻害し、CYP3A4で主に代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性がある。CYPが阻害又は誘導され、本剤あるいは相手薬剤の血中濃度に影響を及ぼすことが報告されているが、本剤とこれら薬剤との相互作用により、致命的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現したとの報告はないことから、「併用注意」とした。薬物相互作用に関する検討は、健康成人又は固形癌患者を対象として、代謝の点から検討された。本剤は主としてCYP3A4により代謝され、*in vitro*のチトクロームP-450 [CYP]阻害試験では、CYP3A4阻害作用を示した。そのため、主としてCYP3A4により代謝される薬剤又はCYP3A4活性に影響を及ぼす薬剤との併用により、相互作用が起こる可能性が想定された。なお、本剤は*in vitro*において、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6及びCYP2E1を阻害しなかった。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少(0.9%)、白血球減少(21.5%)、好中球減少(34.3%)、血小板減少(34.0%)、貧血(16.4%)があらわれることがある。重篤な好中球減少又は血小板減少があらわれた場合には減量又は休薬すること。[7.3.1、8.1参照]

(解説)

11.1.1 国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)をあわせた骨髄抑制の副作用発現例数は、汎血球減少3/335例(0.9%)、白血球減少72/335例(21.5%)、好中球減少115/335例(34.3%)、血小板減少114/335例(34.0%)、貧血55/335例(16.4%)であった。

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

国際共同臨床第Ⅲ相試験において10%以上の患者に認められたGrade 3以上の骨髄抑制の副作用発現例数は、好中球減少35/258例(13.6%)、血小板減少35/258例(13.6%)であり、国内臨床試験では、好中球減少53/77例(68.8%)、血小板減少45/77例(58.4%)、白血球減少32/77例(41.6%)であった。

本剤投与中に重篤な好中球減少又は血小板減少があらわれた場合には減量又は休薬すること。

11.1.2 出血(脳出血・硬膜下出血(頻度不明)、消化管出血(3.3%))

重篤な出血が生じた場合には減量又は休薬とともに適切な支持療法を行うこと。
[8.2、9.1.4参照]

(解説)

11.1.2 脳出血・硬膜下出血は国際共同臨床第Ⅲ相試験及び国内臨床試験で本剤を投与した日本人安全性評価対象(103例)においては認められなかった。

なお、脳出血・硬膜下出血は、海外臨床試験(国際共同臨床第Ⅲ相試験を含む)において、20/2440例(0.8%)に認められ、Grade 3以上は7/2440例(0.3%)であった。

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)をあわせた消化管出血の副作用発現例数は、11/335例(3.3%)に認められ、Grade 3以上は4/335例(1.2%)であった。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

消化管出血は国際共同臨床第Ⅲ相試験において1/258例(0.4%)、国内臨床試験において10/77例(13.0%)に認められ、Grade 3以上はそれぞれ1/258例(0.4%)、3/77例(3.9%)であった。

重篤な出血が生じた場合には減量又は休薬とともに適切な支持療法を行うこと。

11.1.3 体液貯留(胸水(17.3%)、肺水腫(0.6%)、心嚢液貯留(3.0%)、腹水(0.3%)、全身性浮腫(頻度不明)等)

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

(解説)

11.1.3 国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)をあわせた体液貯留、国際共同臨床第Ⅲ相試験及び国内臨床試験の体液貯留の副作用発現例数は、下記のとおり。

・胸水

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)をあわせた胸水は、58/335例(17.3%)に認められ、Grade 3以上は5/335例(1.5%)であった。

各臨床試験における胸水は、国際共同臨床第Ⅲ相試験では26/258例(10.1%)、国内臨床試験では32/77例(41.6%)に認められ、Grade 3以上は国内臨床試験の5/77例(6.5%)のみであった。

・肺水腫

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)をあわせた肺水腫は、2/335例(0.6%)に認められ、Grade 3以上は1/335例(0.3%)であった。

各臨床試験における肺水腫は、国際共同臨床第Ⅲ相試験では1/258例(0.4%)、国内臨床試験では1/77例(1.3%)に認められ、Grade 3以上は国内臨床試験の1/77例(1.3%)のみであった。

・心嚢液貯留

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)をあわせた心嚢液貯留は、10/335例(3.0%)に認められ、Grade 3以上は1/335例(0.3%)であった。

各臨床試験における心嚢液貯留は、国際共同臨床第Ⅲ相試験では3/258例(1.2%)、国内臨床試験では7/77例(9.1%)に認められ、Grade 3以上は国際共同臨床第Ⅲ相試験の1/258例(0.4%)のみであった。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

・腹水

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)をあわせた腹水は、1/335例(0.3%)のみ認められ、Grade 3以上は認められなかった。

各臨床試験における腹水は、国際共同臨床第Ⅲ相試験では認められず、国内臨床試験の1/77例(1.3%)のみであった。

・全身性浮腫

全身性浮腫は国際共同臨床第Ⅲ相試験及び国内臨床試験で本剤を投与した日本人安全性評価対象(103例)においては認められなかった。なお、全身性浮腫は、海外臨床試験(国際共同臨床第Ⅲ相試験を含む)において、86/2440例(3.5%)に認められ、Grade 3以上は9/2440例(0.4%)であった。

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

11.1.4 感染症

肺炎(1.8%)、敗血症(0.3%)等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、8.5、9.1.6参照]

(解説)

11.1.4 国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)をあわせた感染症、国際共同臨床第Ⅲ相試験及び国内臨床試験の感染症の副作用発現例数は、下記のとおり。

・肺炎

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)をあわせた肺炎は、6/335例(1.8%)に認められ、Grade 3以上は4/335例(1.2%)であった。

各臨床試験における肺炎は、国際共同臨床第Ⅲ相試験では1/258例(0.4%)、国内臨床試験では5/77例(6.5%)に認められ、Grade 3以上は国内臨床試験の4/77例(5.2%)に認められた。

・敗血症

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)をあわせた敗血症は、1/335例(0.3%)に認められ、Grade 3以上であった。

各臨床試験における敗血症は、国際共同臨床第Ⅲ相試験では認められず、国内臨床試験ではGrade 3以上は1/77例(1.3%)に認められた。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

・B型肝炎ウイルスの再活性化

「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.5」の解説を参照のこと。

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

11.1.5 間質性肺疾患(0.9%)

発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(解説)

11.1.5 国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)をあわせた間質性肺疾患は、3/335例(0.9%)に認められ、Grade 3以上は1/335例(0.3%)であった。

各臨床試験における間質性肺疾患は、国際共同臨床第Ⅲ相試験では認められず、国内臨床試験では3/77例(3.9%)に認められ、Grade 3以上は1/77例(1.3%)であった。

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

11.1.6 腫瘍崩壊症候群(0.9%)

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.6参照]

(解説)

11.1.6 国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)をあわせた腫瘍崩壊症候群は、3/335例(0.9%)に認められ、いずれもGrade 3以上であった。

各臨床試験における腫瘍崩壊症候群は、国際共同臨床第Ⅲ相試験では認められず、国内臨床試験ではGrade 3以上の腫瘍崩壊症候群が3/77例(3.9%)に認められた。

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11.1.7 心電図QT延長 (2.7%)

QT間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)の補正を行うこと。[8.4、9.1.3参照]

(解説)

11.1.7 国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)をあわせた心電図QT延長は9/335例(2.7%)に認められ、Grade 3以上は1/335例(0.3%)であった。

各臨床試験における心電図QT延長は、国際共同臨床第Ⅲ相試験では1/258例(0.4%)、国内臨床試験では8/77例(10.4%)に認められ、Grade 3以上の心電図QT延長は、国際共同臨床第Ⅲ相試験の1/258例(0.4%)のみであった。

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

11.1.8 心不全(0.6%)、心筋梗塞(頻度不明)

[8.7参照]

(解説)

11.1.8 ・心不全

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)をあわせた心不全は、2/335例(0.6%)のみ認められ、Grade 3以上の心不全は認められなかった。

各臨床試験における心不全は、国際共同臨床第Ⅲ相試験では認められず、国内臨床試験では2/77例(2.6%)のみ認められ、Grade 3以上の心不全は認められなかった。

・心筋梗塞

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

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

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11.1.9 急性腎障害

急性腎障害(0.3%)、ネフローゼ症候群(頻度不明)等があらわれることがある。

(解説)

11.1.9 国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)をあわせた急性腎不全は、1/335例(0.3%)に認められ、Grade 3以上であった。各臨床試験における急性腎不全は、国際共同臨床第Ⅲ相試験では認められず、国内臨床試験ではGrade 3以上は1/77例(1.3%)に認められた。また、本剤のCCDS*に「ネフローゼ症候群」が記載されている。

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

*CCDS(Company Core Data Sheet：企業中核データシート)

11.1.10 肺動脈性肺高血圧症(頻度不明)

本剤を長期にわたり投与した際に発現した例も報告されている。観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因(胸水、肺水腫等)との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

(解説)

11.1.10 2006年6月～2010年12月までの期間において全世界から集積された肺高血圧症51例のうち12例が、本剤治療中に右心カテーテル検査により肺動脈性肺高血圧症と診断された。肺動脈性肺高血圧症の症状は非特異的であり、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、咳嗽、失神等がみられる。本剤投与中は、観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因(胸水、肺水腫等)との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
感染症		感染、鼻咽頭炎、気管支炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、毛包炎、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、眼感染、インフルエンザ、膣カンジダ症、尿路感染、気管支肺炎、蜂巣炎、带状疱疹、爪白癬、外耳炎、足部白癬、上気道感染、菌肉感染、感染性腸炎、副鼻腔炎	感染性小腸結腸炎

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	10%以上	10%未満	頻度不明
消化器	下痢(24.2%)、悪心	腹痛、腹部膨満、口唇炎、歯肉炎、胃不快感、異常便、変色便、胃炎、痔核、口唇水疱、心窩部不快感、口内乾燥、歯肉腫脹、口唇乾燥、口の感覚鈍麻、便秘、嘔吐、口内炎、びらん性胃炎、歯痛、裂肛、齦歯、腸炎、腸憩室、消化不良、胃潰瘍、歯肉痛、裂孔ヘルニア、単径ヘルニア、歯周炎、肛門周囲痛、逆流性食道炎、唾液腺痛、胃異形成、痔出血、口の錯感覚、腹壁障害、口腔粘膜びらん、腹部不快感、食道炎、歯根嚢胞	粘膜炎、大腸炎、嚥下障害、上部消化管潰瘍、膵炎、タンパク漏出性胃腸症
肝臓	AST上昇、ALT上昇、LDH上昇	胆嚢炎、ビリルビン上昇、A1-P上昇、 γ -GTP上昇、脂肪肝	胆汁うっ滞、肝炎
皮膚	発疹	紅斑、ざ瘡、脱毛症、湿疹、そう痒症、紫斑、皮膚乾燥、多汗症、爪の障害、丘疹、皮膚剥脱、皮膚肥厚、全身性そう痒症、蕁麻疹、皮膚色素脱失、皮膚嚢腫、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、結節性紅斑、毛髪変色、脂漏性皮膚炎、皮膚潰瘍、皮下結節、手掌・足底発赤知覚不全症候群	水疱形成、色素沈着障害、光線過敏性反応、急性熱性好中球性皮膚症、脂肪織炎、手足症候群
筋・骨格系	筋痛、CK上昇	関節痛、四肢痛、背部痛、筋力低下、筋骨格硬直、側腹部痛、関節腫脹、骨関節炎、滑液嚢腫、腱痛、CK減少、筋痙縮、頸部痛、筋骨格痛、変形性脊椎炎、滑膜炎、顎関節症候群、腱鞘炎、椎間板突出、骨痛	筋肉の炎症、横紋筋融解、腱炎、投与中止に伴う筋骨格系疼痛
腎臓		血尿、蛋白尿、夜間頻尿、クレアチニン上昇、血中尿素増加、頻尿、血中クレアチニン減少	
生殖器		乳房痛、女性化乳房、月経困難症、不正子宮出血、性器潰瘍形成、不規則月経、膣分泌物	
全身	発熱、表在性浮腫(浮腫、眼瞼浮腫、咽頭浮腫、顔面腫脹、末梢性浮腫、顔面浮腫、腫脹、口腔浮腫)(26.3%)、倦怠感	胸痛、悪寒、疲労、熱感、疼痛、胸部不快感、口渇、異常感、末梢冷感、限局性浮腫、インフルエンザ様疾患	無力症、温度変化不耐症
その他	体重増加	腫瘍熱、体重減少、尿沈渣異常、潜血、血中アミラーゼ増加、尿中ウロビリリン陽性、尿中ブドウ糖陽性、血中トリグリセリド増加、血中葉酸減少、ビタミンB12減少	挫傷

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

国際共同臨床第Ⅲ相試験(258例)及び国内臨床試験(77例)における合計335例で認められた副作用について、頻度別(10%以上・10%未満)に表中に記載した。

また、海外で認められた副作用又は自発報告からの副作用については「頻度不明」として表中に記載した。

◆副作用頻度一覧表等

初発の慢性期CMLに対する国際共同臨床第Ⅲ相試験における副作用(Study CA180-056)

発現例数(発現率%)

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

CTCAE v3.0による評価

※:臨床検査値異常は85頁の臨床検査値異常の項をご参照下さい。

*本剤との因果関係が否定できない死亡例

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver12.1による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 (n=258:日本人26例含む)		日本人 (n=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
眼血管障害	1 (0.4)	0	0	0
視神経症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	87 (33.7)	4 (1.6)	11 (42.3)	0
下痢	45 (17.4)	1 (0.4)	3 (11.5)	0
悪心	20 (7.8)	0	4 (15.4)	0
嘔吐	12 (4.7)	0	1 (3.8)	0
腹痛	11 (4.3)	0	1 (3.8)	0
上腹部痛	10 (3.9)	0	1 (3.8)	0
便秘	8 (3.1)	0	2 (7.7)	0
消化不良	8 (3.1)	0	0	0
口内炎	4 (1.6)	0	3 (11.5)	0
腹部膨満	3 (1.2)	0	0	0
アフタ性口内炎	3 (1.2)	0	0	0
大腸炎	3 (1.2)	0	0	0
嚥下障害	3 (1.2)	0	0	0
鼓腸	3 (1.2)	0	0	0
腹部不快感	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0
胃炎	2 (0.8)	0	0	0
歯肉出血	2 (0.8)	0	0	0
痔核	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
嚥下痛	2 (0.8)	0	0	0
肛門周囲痛	2 (0.8)	0	0	0
胃腸出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
歯肉炎	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
胃酸過多	1 (0.4)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	0	0	0
食道痛	1 (0.4)	0	0	0
食道炎	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
直腸炎	1 (0.4)	0	0	0
歯根嚢胞	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
直腸出血	1 (0.4)	0	0	0
流涎過多	1 (0.4)	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.4)	0	0	0
歯痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心窩部不快感	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
胃障害	1 (0.4)	0	0	0
蛋白漏出性胃腸症	1 (0.4)	0	0	0
便通不規則	1 (0.4)	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	72 (27.9)	3 (1.2)	10 (38.5)	0
疲労	21 (8.1)	1 (0.4)	4 (15.4)	0
発熱	15 (5.8)	1 (0.4)	2 (7.7)	0
無力症	13 (5.0)	0	0	0
顔面浮腫	11 (4.3)	0	5 (19.2)	0
末梢性浮腫	11 (4.3)	0	3 (11.5)	0
胸痛	6 (2.3)	0	1 (3.8)	0
浮腫	3 (1.2)	0	0	0
悪寒	2 (0.8)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0
疼痛	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
硬結	2 (0.8)	0	0	0
胸部不快感	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
全身性浮腫	1 (0.4)	0	0	0
治癒不良	1 (0.4)	0	0	0
易刺激性	1 (0.4)	0	0	0
倦怠感	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0

CTCAE v3.0による評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver12.1による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 (n=258:日本人26例含む)		日本人 (n=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
限局性浮腫	1 (0.4)	0	0	0
温度変化不耐症	1 (0.4)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
高ビリルビン血症	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
免疫系障害	1 (0.4)	0	0	0
過敏症	1 (0.4)	0	0	0
感染症及び寄生虫症	21 (8.1)	2 (0.8)	5 (19.2)	0
上気道感染	4 (1.6)	0	0	0
気管支炎	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0
毛包炎	2 (0.8)	0	0	0
胃腸炎	2 (0.8)	0	0	0
消化管感染	2 (0.8)	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (3.8)	0
癰	1 (0.4)	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.4)	0	0	0
子宮頸管炎	1 (0.4)	0	0	0
膀胱炎	1 (0.4)	0	0	0
丹毒	1 (0.4)	0	0	0
マラリア	1 (0.4)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
咽頭炎	1 (0.4)	0	0	0
肺炎	1 (0.4)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
足部白癬	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
尿路感染	1 (0.4)	0	0	0
好中球減少性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
陰囊膿瘍	1 (0.4)	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.4)	0	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	1 (0.4)	0	0	0
挫傷	1 (0.4)	0	0	0
臨床検査*	49 (19.0)	16 (6.2)	6 (23.1)	3 (11.5)
ヘモグロビン減少	25 (9.7)	8 (3.1)	0	0
好中球数減少	7 (2.7)	3 (1.2)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.3)	0	0	0
体重増加	6 (2.3)	1 (0.4)	1 (3.8)	0
血小板数減少	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0
ヘモグロビン	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
白血球数減少	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (7.7)	1 (3.8)
血小板数	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (3.8)	1 (3.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ	1 (0.4)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.4)	0	0	0
心電図QT延長	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (3.8)	1 (3.8)
体重減少	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
白血球数	1 (0.4)	0	0	0
血中リン減少	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
血中リン増加	1 (0.4)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0	0	0
代謝及び栄養障害	20 (7.8)	1 (0.4)	3 (11.5)	0
食欲減退	11 (4.3)	0	2 (7.7)	0
低マグネシウム血症	3 (1.2)	0	0	0
低リン酸血症	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0

CTCAE v3.0による評価

※:臨床検査値異常は85頁の臨床検査値異常の項をご参照下さい。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver12.1による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 (n=258:日本人26例含む)		日本人 (n=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
体液貯留	1 (0.4)	0	0	0
痛風	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
高マグネシウム血症	1 (0.4)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.4)	0	0	0
ケトアシドーシス	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	58(22.5)	0	6(23.1)	0
筋肉痛	15 (5.8)	0	2 (7.7)	0
筋骨格痛	11 (4.3)	0	0	0
関節痛	10 (3.9)	0	0	0
筋痙縮	10 (3.9)	0	1 (3.8)	0
四肢痛	9 (3.5)	0	1 (3.8)	0
背部痛	6 (2.3)	0	0	0
骨痛	4 (1.6)	0	2 (7.7)	0
関節腫脹	2 (0.8)	0	0	0
滑液包炎	1 (0.4)	0	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリ- プを含む)	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0
骨髓線維症	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
新生物	1 (0.4)	0	0	0
神経系障害	46(17.8)	4 (1.6)	4(15.4)	0
頭痛	30(11.6)	0	2 (7.7)	0
浮動性めまい	11 (4.3)	1 (0.4)	1 (3.8)	0
傾眠	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
味覚異常	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0
嗜眠	2 (0.8)	0	0	0
錯感覚	2 (0.8)	0	0	0
味覚消失	1 (0.4)	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.4)	0	0	0
閉じ込め症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
視神経炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)	0	0	0
振戦	1 (0.4)	0	0	0
精神障害	5 (1.9)	0	1 (3.8)	0
不眠症	5 (1.9)	0	1 (3.8)	0
腎及び尿路障害	4 (1.6)	0	1 (3.8)	0
排尿困難	1 (0.4)	0	0	0
血尿	1 (0.4)	0	0	0
頻尿	1 (0.4)	0	0	0
蛋白尿	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
生殖系及び乳房障害	1 (0.4)	0	0	0
子宮肥大	1 (0.4)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	50(19.4)	3 (1.2)	8(30.8)	0
胸水	26(10.1)	0	6(23.1)	0
呼吸困難	15 (5.8)	2 (0.8)	1 (3.8)	0
咳嗽	12 (4.7)	0	0	0
肺高血圧症	3 (1.2)	0	0	0
喀血	2 (0.8)	0	0	0
低酸素症	2 (0.8)	0	2 (7.7)	0
無気肺	1 (0.4)	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (0.4)	0	0	0
鼻出血	1 (0.4)	0	0	0
肺浸潤	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肺水腫	1 (0.4)	0	0	0
鼻漏	1 (0.4)	0	0	0
鼻痛	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
口腔咽頭痛	1 (0.4)	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver12.1による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 (n=258:日本人26例含む)		日本人 (n=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
皮膚及び皮下組織障害	60 (23.3)	0	10 (38.5)	0
発疹	23 (8.9)	0	7 (26.9)	0
ざ瘡	8 (3.1)	0	2 (7.7)	0
そう痒症	7 (2.7)	0	0	0
皮膚色素減少	3 (1.2)	0	0	0
脱毛症	2 (0.8)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.8)	0	0	0
皮膚乾燥	2 (0.8)	0	0	0
紅斑	2 (0.8)	0	0	0
多汗症	2 (0.8)	0	0	0
点状出血	2 (0.8)	0	0	0
斑状皮疹	2 (0.8)	0	0	0
丘疹	2 (0.8)	0	0	0
皮膚病変	2 (0.8)	0	0	0
顔面腫脹	2 (0.8)	0	0	0
皮膚硬結	2 (0.8)	0	0	0
皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0
湿疹	1 (0.4)	0	0	0
結節性紅斑	1 (0.4)	0	0	0
寝汗	1 (0.4)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.4)	0	1 (3.8)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.4)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.4)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.4)	0	0	0
皮膚反応	1 (0.4)	0	0	0
尋常性白斑	1 (0.4)	0	0	0
血管障害	8 (3.1)	0	2 (7.7)	0
血腫	2 (0.8)	0	0	0
高血圧	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0
ほてり	2 (0.8)	0	1 (3.8)	0
潮紅	1 (0.4)	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.4)	0	0	0
未分類	1 (0.4)	0	0	0
詳細不明	1 (0.4)	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

初発の慢性期CMLに対する国際共同臨床第Ⅲ相試験における臨床検査値異常(Study CA180-056) 発現例数/測定例数(発現率%)

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

検査値をCTCAE v3.0でGrade分類した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

イマチニブ抵抗性のCML並びにPh+ALLに対する国内臨床試験における副作用 (Study CA180-138) (Study CA180-036)

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 n=77		第Ⅱ相試験(Study CA180-138)		第Ⅱ相試験(Study CA180-036)					
			慢性期CML n=23		慢性期CML n=30		移行期・急性期CML n=11		Ph+ALL n=13	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
発現例数	76(98.7)	46(59.7)	22(95.7)	11(47.8)	30(100.0)	15(50.0)	11(100.0)	10(90.9)	13(100.0)	10(76.9)
血液及びリンパ系障害	43(55.8)	26(33.8)	13(56.5)	5(21.7)	14(46.7)	7(23.3)	7(63.6)	7(63.6)	9(69.2)	7(53.8)
貧血	34(44.2)	19(24.7)	12(52.2)	5(21.7)	10(33.3)	4(13.3)	5(45.5)	5(45.5)	7(53.8)	5(38.5)
発熱性好中球減少症	6(7.8)	6(7.8)	0	0	1(3.3)	1(3.3)	2(18.2)	2(18.2)	3(23.1)	3(23.1)
好中球減少症	4(5.2)	3(3.9)	0	0	3(10.0)	2(6.7)	0	0	1(7.7)	1(7.7)
播種性血管内凝固	3(3.9)	2(2.6)	0	0	1(3.3)	0	0	0	2(15.4)	2(15.4)
血小板減少症	3(3.9)	2(2.6)	0	0	2(6.7)	2(6.7)	0	0	1(7.7)	0
白血球減少症	2(2.6)	2(2.6)	0	0	1(3.3)	1(3.3)	0	0	1(7.7)	1(7.7)
リンパ節症	2(2.6)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0
出血性素因	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
心臓障害	21(27.3)	1(1.3)	4(17.4)	0	7(23.3)	1(3.3)	8(72.7)	0	2(15.4)	0
心嚢液貯留	7(9.1)	0	3(13.0)	0	2(6.7)	0	2(18.2)	0	0	0
心拡大	4(5.2)	0	0	0	1(3.3)	0	3(27.3)	0	0	0
動悸	4(5.2)	0	0	0	2(6.7)	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
洞性徐脈	3(3.9)	0	0	0	1(3.3)	0	2(18.2)	0	0	0
不整脈	2(2.6)	0	0	0	1(3.3)	0	1(9.1)	0	0	0
第一度房室ブロック	2(2.6)	0	0	0	1(3.3)	0	1(9.1)	0	0	0
心不全	2(2.6)	0	1(4.3)	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
上室性期外収縮	2(2.6)	0	0	0	1(3.3)	0	1(9.1)	0	0	0
頻脈	2(2.6)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(7.7)	0
大動脈弁閉鎖不全症	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
心房頻脈	1(1.3)	1(1.3)	0	0	1(3.3)	1(3.3)	0	0	0	0
脚ブロック	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
心肥大	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
左室肥大	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
耳及び迷路障害	5(6.5)	0	1(4.3)	0	0	0	2(18.2)	0	2(15.4)	0
耳管閉塞	3(3.9)	0	1(4.3)	0	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
耳鳴	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
聴力低下	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
耳不快感	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
内分泌障害	2(2.6)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	2(2.6)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	0	0
眼障害	27(35.1)	1(1.3)	6(26.1)	1(4.3)	12(40.0)	0	4(36.4)	0	5(38.5)	0
眼瞼浮腫	14(18.2)	0	4(17.4)	0	6(20.0)	0	2(18.2)	0	2(15.4)	0
結膜出血	7(9.1)	0	0	0	4(13.3)	0	2(18.2)	0	1(7.7)	0
霧視	4(5.2)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	2(15.4)	0
結膜炎	3(3.9)	0	1(4.3)	0	0	0	2(18.2)	0	0	0
結膜充血	3(3.9)	0	0	0	1(3.3)	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
白内障	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0
眼脂	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
角膜炎	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
羞明	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
後囊部混濁	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
網膜症	1(1.3)	1(1.3)	1(4.3)	1(4.3)	0	0	0	0	0	0
眼球乾燥	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
胃腸障害	60(77.9)	6(7.8)	14(60.9)	1(4.3)	25(83.3)	3(10.0)	8(72.7)	1(9.1)	13(100.0)	1(7.7)
下痢	36(46.8)	3(3.9)	8(34.8)	1(4.3)	18(60.0)	1(3.3)	4(36.4)	1(9.1)	6(46.2)	0
便秘	20(26.0)	0	4(17.4)	0	6(20.0)	0	4(36.4)	0	6(46.2)	0
悪心	20(26.0)	0	3(13.0)	0	7(23.3)	0	4(36.4)	0	6(46.2)	0
口内炎	15(19.5)	0	2(8.7)	0	7(23.3)	0	3(27.3)	0	3(23.1)	0

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 n=77		第II相試験(Study CA180-138)		第II相試験(Study CA180-036)					
			慢性期CML n=23		慢性期CML n=30		移行期・急性期CML n=11		Ph+ALL n=13	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
嘔吐	14(18.2)	0	2(8.7)	0	7(23.3)	0	3(27.3)	0	2(15.4)	0
腹痛	8(10.4)	0	1(4.3)	0	5(16.7)	0	0	0	2(15.4)	0
腹部膨満	7(9.1)	0	1(4.3)	0	3(10.0)	0	3(27.3)	0	0	0
上腹部痛	6(7.8)	0	0	0	6(20.0)	0	0	0	0	0
胃炎	5(6.5)	0	3(13.0)	0	2(6.7)	0	0	0	0	0
胃腸出血	5(6.5)	2(2.6)	1(4.3)	0	2(6.7)	0	1(9.1)	1(9.1)	1(7.7)	1(7.7)
歯肉炎	5(6.5)	0	0	0	3(10.0)	0	2(18.2)	0	0	0
下腹部痛	4(5.2)	0	0	0	4(13.3)	0	0	0	0	0
口唇炎	4(5.2)	0	0	0	2(6.7)	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
歯肉出血	4(5.2)	0	1(4.3)	0	3(10.0)	0	0	0	0	0
血便排泄	4(5.2)	1(1.3)	0	0	1(3.3)	0	1(9.1)	1(9.1)	2(15.4)	0
痔核	4(5.2)	0	0	0	2(6.7)	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
胃不快感	4(5.2)	0	0	0	3(10.0)	0	1(9.1)	0	0	0
びらん性胃炎	3(3.9)	0	1(4.3)	0	2(6.7)	0	0	0	0	0
歯痛	3(3.9)	0	0	0	3(10.0)	0	0	0	0	0
異常便	2(2.6)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	0	0
裂肛	2(2.6)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	0	0
齲歯	2(2.6)	0	1(4.3)	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
腸炎	2(2.6)	1(1.3)	0	0	2(6.7)	1(3.3)	0	0	0	0
歯肉腫脹	2(2.6)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	0	0
腹水	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
腸憩室	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
口内乾燥	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
消化不良	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
変色便	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
単径ヘルニア	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
口唇乾燥	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
口腔浮腫	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0
歯周病	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
歯周炎	1(1.3)	1(1.3)	0	0	1(3.3)	1(3.3)	0	0	0	0
肛門周囲痛	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
逆流性食道炎	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
唾液腺痛	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
口唇水疱	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
肛門出血	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
胃異形成	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
痔出血	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
腹壁障害	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
口腔粘膜びらん	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	58(75.3)	7(9.1)	15(65.2)	1(4.3)	22(73.3)	2(6.7)	10(90.9)	1(9.1)	11(84.6)	3(23.1)
発熱	30(39.0)	3(3.9)	5(21.7)	1(4.3)	12(40.0)	1(3.3)	6(54.5)	1(9.1)	7(53.8)	0
倦怠感	25(32.5)	1(1.3)	3(13.0)	0	9(30.0)	0	7(63.6)	0	6(46.2)	1(7.7)
浮腫	20(26.0)	0	2(8.7)	0	10(33.3)	0	1(9.1)	0	7(53.8)	0
末梢性浮腫	12(15.6)	1(1.3)	4(17.4)	0	4(13.3)	0	3(27.3)	0	1(7.7)	1(7.7)
顔面浮腫	9(11.7)	0	2(8.7)	0	3(10.0)	0	4(36.4)	0	0	0
胸痛	6(7.8)	0	2(8.7)	0	2(6.7)	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
疼痛	5(6.5)	1(1.3)	0	0	4(13.3)	0	0	0	1(7.7)	1(7.7)
悪寒	4(5.2)	0	0	0	0	0	0	0	4(30.8)	0

CTCAE v3.0による評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 n=77		第Ⅱ相試験(Study CA180-138)		第Ⅱ相試験(Study CA180-036)					
			慢性期CML n=23		慢性期CML n=30		移行期・急性期CML n=11		Ph+ALL n=13	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
胸部不快感	3 (3.9)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
疲労	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	0	0
熱感	2 (2.6)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
異常感	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
腫脹	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
口渇	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位出血	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
肝胆道系障害	2 (2.6)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (9.1)	0	0	0
胆嚢炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
脂肪肝	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
免疫系障害	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	1 (7.7)
移植片対宿主病	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
過敏症	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
感染症及び寄生虫症	44 (57.1)	12 (15.6)	10 (43.5)	2 (8.7)	22 (73.3)	4 (13.3)	6 (54.5)	3 (27.3)	6 (46.2)	3 (23.1)
鼻咽頭炎	22 (28.6)	0	6 (26.1)	0	13 (43.3)	0	3 (27.3)	0	0	0
毛包炎	7 (9.1)	0	0	0	4 (13.3)	0	2 (18.2)	0	1 (7.7)	0
咽頭炎	6 (7.8)	0	1 (4.3)	0	2 (6.7)	0	1 (9.1)	0	2 (15.4)	0
肺炎	5 (6.5)	4 (5.2)	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (7.7)	1 (7.7)*
感染	4 (5.2)	4 (5.2)	0	0	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (18.2)	2 (18.2)	0	0
気管支炎	3 (3.9)	1 (1.3)	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
胃腸炎	2 (2.6)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (7.7)	0
インフルエンザ	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	0	0
尿路感染	2 (2.6)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (2.6)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	0
気管支肺炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
蜂巣炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
膀胱炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
眼感染	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
帯状疱疹	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
爪白癬	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
敗血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
足部白癬	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
膣カンジダ症	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
歯肉感染	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
感染性腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	3 (10.0)	1 (3.3)	0	0	0	0
転倒	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
創傷	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
臨床検査	45 (58.4)	3 (3.9)	6 (26.1)	1 (4.3)	20 (66.7)	1 (3.3)	10 (90.9)	1 (9.1)	9 (69.2)	0
体重増加	18 (23.4)	0	1 (4.3)	0	8 (26.7)	0	5 (45.5)	0	4 (30.8)	0
体重減少	14 (18.2)	1 (1.3)	2 (8.7)	0	7 (23.3)	1 (3.3)	3 (27.3)	0	2 (15.4)	0
肝機能検査異常	10 (13.0)	1 (1.3)	3 (13.0)	0	4 (13.3)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (15.4)	0
心電図QT補正間隔延長	8 (10.4)	0	2 (8.7)	0	4 (13.3)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	0
尿沈渣異常	8 (10.4)	0	0	0	4 (13.3)	0	2 (18.2)	0	2 (15.4)	0
血圧上昇	3 (3.9)	0	0	0	1 (3.3)	0	2 (18.2)	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

*本剤との因果関係が否定できない死亡例

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 n=77		第II相試験(Study CA180-138)		第II相試験(Study CA180-036)					
			慢性期CML n=23		慢性期CML n=30		移行期・急性期CML n=11		Ph+ALL n=13	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
心電図ST部分下降	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
フィブリン分解産物増加	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
眼圧上昇	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
潜血	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
肝酵素異常	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
凝固検査異常	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
代謝及び栄養障害	25 (32.5)	10 (13.0)	5 (21.7)	3 (13.0)	7 (23.3)	2 (6.7)	5 (45.5)	1 (9.1)	8 (61.5)	4 (30.8)
食欲不振	13 (16.9)	0	2 (8.7)	0	5 (16.7)	0	2 (18.2)	0	4 (30.8)	0
低リン酸血症	8 (10.4)	6 (7.8)	3 (13.0)	3 (13.0)	1 (3.3)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (23.1)	2 (15.4)
食欲減退	6 (7.8)	0	0	0	3 (10.0)	0	2 (18.2)	0	1 (7.7)	0
低カリウム血症	3 (3.9)	1 (1.3)	1 (4.3)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	1 (7.7)
脱水	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
糖尿病	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
体液貯留	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
高リン酸塩血症	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
低蛋白血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	37 (48.1)	1 (1.3)	9 (39.1)	0	16 (53.3)	1 (3.3)	5 (45.5)	0	7 (53.8)	0
筋痛	17 (22.1)	0	6 (26.1)	0	8 (26.7)	0	1 (9.1)	0	2 (15.4)	0
背部痛	9 (11.7)	0	1 (4.3)	0	5 (16.7)	0	0	0	3 (23.1)	0
四肢痛	9 (11.7)	1 (1.3)	0	0	6 (20.0)	1 (3.3)	2 (18.2)	0	1 (7.7)	0
関節痛	8 (10.4)	0	0	0	5 (16.7)	0	1 (9.1)	0	2 (15.4)	0
筋骨格痛	4 (5.2)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	2 (18.2)	0	0	0
筋痙縮	3 (3.9)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (7.7)	0
頸部痛	3 (3.9)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	1 (9.1)	0	0	0
側腹部痛	2 (2.6)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
関節腫脹	2 (2.6)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0
筋力低下	2 (2.6)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
筋骨格硬直	2 (2.6)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (7.7)	0
骨関節炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
変形性脊椎炎	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
滑膜炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
顎関節症候群	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
腱鞘炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
椎間板突出	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
腱痛	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新 生物(嚢胞及びポリープを含む)	7 (9.1)	5 (6.5)	0	0	3 (10.0)	2 (6.7)	2 (18.2)	1 (9.1)	2 (15.4)	2 (15.4)
腫瘍崩壊症候群	3 (3.9)	3 (3.9)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	2 (15.4)	2 (15.4)
皮膚乳頭腫	2 (2.6)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0
良性腺腫	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
結腸癌	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
腫瘍熱	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
神経系障害	37 (48.1)	1 (1.3)	7 (30.4)	0	16 (53.3)	1 (3.3)	5 (45.5)	0	9 (69.2)	0
頭痛	30 (39.0)	0	5 (21.7)	0	13 (43.3)	0	3 (27.3)	0	9 (69.2)	0
浮動性めまい	5 (6.5)	0	0	0	3 (10.0)	0	2 (18.2)	0	0	0
味覚異常	5 (6.5)	0	1 (4.3)	0	3 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)	0
傾眠	3 (3.9)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	1 (9.1)	0	0	0
体位性めまい	2 (2.6)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 n=77		第II相試験(Study CA180-138)		第II相試験(Study CA180-036)					
			慢性期CML n=23		慢性期CML n=30		移行期・急性期CML n=11		Ph+ALL n=13	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
感覚鈍麻	2 (2.6)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0
手根管症候群	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
頸椎症性神経炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
頸腕症候群	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
意識消失	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
片頭痛	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
振戦	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
肋間神経痛	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
脳腫瘍	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
大脳石灰化	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
精神障害	5 (6.5)	0	1 (4.3)	0	3(10.0)	0	0	0	1 (7.7)	0
不眠症	5 (6.5)	0	1 (4.3)	0	3(10.0)	0	0	0	1 (7.7)	0
無感情	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
腎及び尿路障害	7 (9.1)	1 (1.3)	1 (4.3)	0	3(10.0)	1 (3.3)	1 (9.1)	0	2(15.4)	0
血尿	3 (3.9)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
頻尿	2 (2.6)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
夜間頻尿	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
急性腎不全	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
生殖系及び乳房障害	10(13.0)	0	1 (4.3)	0	7(23.3)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	0
女性化乳房	4 (5.2)	0	1 (4.3)	0	3(10.0)	0	0	0	0	0
不正子宮出血	2 (2.6)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0
乳房痛	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
月経困難症	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
性器潰瘍形成	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
不規則月経	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
腔分泌物	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	54(70.1)	10(13.0)	13(56.5)	2 (8.7)	23(76.7)	1 (3.3)	10(90.9)	5(45.5)	8(61.5)	2(15.4)
胸水	32(41.6)	5 (6.5)	11(47.8)	2 (8.7)	11(36.7)	1 (3.3)	6(54.5)	1 (9.1)	4(30.8)	1 (7.7)
咳嗽	25(32.5)	0	7(30.4)	0	11(36.7)	0	4(36.4)	0	3(23.1)	0
呼吸困難	11(14.3)	1 (1.3)	2 (8.7)	1 (4.3)	6(20.0)	0	3(27.3)	0	0	0
鼻出血	7 (9.1)	0	1 (4.3)	0	2 (6.7)	0	2(18.2)	0	2(15.4)	0
咽喉頭疼痛	5 (6.5)	0	1 (4.3)	0	2 (6.7)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	0
鼻漏	5 (6.5)	0	0	0	3(10.0)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	0
上気道の炎症	5 (6.5)	0	1 (4.3)	0	3(10.0)	0	0	0	1 (7.7)	0
低酸素症	4 (5.2)	4 (5.2)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	2(18.2)	2(18.2)	1 (7.7)	1 (7.7)
間質性肺疾患	3 (3.9)	1 (1.3)	2 (8.7)	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
湿性咳嗽	2 (2.6)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (9.1)	0	0	0
咽喉頭不快感	2 (2.6)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
発声障害	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
労作性呼吸困難	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
咽頭浮腫	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
胸膜炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
肺出血	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
肺水腫	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
咽頭紅斑	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
痰貯留	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	55(71.4)	2 (2.6)	15(65.2)	0	22(73.3)	1 (3.3)	9(81.8)	1 (9.1)	9(69.2)	0
発疹	31(40.3)	1 (1.3)	12(52.2)	0	10(33.3)	1 (3.3)	2(18.2)	0	7(53.8)	0
皮下出血	7 (9.1)	0	0	0	5(16.7)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	0
紫斑	7 (9.1)	0	0	0	3(10.0)	0	4(36.4)	0	0	0
ざ瘡	6 (7.8)	0	1 (4.3)	0	4(13.3)	0	1 (9.1)	0	0	0
そう痒症	6 (7.8)	0	0	0	4(13.3)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	0

CTCAE v3.0による評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全症例 n=77		第Ⅱ相試験(Study CA180-138)		第Ⅱ相試験(Study CA180-036)					
			慢性期CML n=23		慢性期CML n=30		移行期・急性期CML n=11		Ph+ALL n=13	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
点状出血	5 (6.5)	1 (1.3)	0	0	3(10.0)	0	2(18.2)	1 (9.1)	0	0
湿疹	4 (5.2)	0	0	0	3(10.0)	0	1 (9.1)	0	0	0
紅斑	4 (5.2)	0	0	0	3(10.0)	0	0	0	1 (7.7)	0
皮膚剥脱	4 (5.2)	0	1 (4.3)	0	2 (6.7)	0	1 (9.1)	0	0	0
脱毛症	3 (3.9)	0	1 (4.3)	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	3 (3.9)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
丘疹	3 (3.9)	0	0	0	3(10.0)	0	0	0	0	0
皮膚色素脱失	2 (2.6)	0	2 (8.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
皮膚炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
結節性紅斑	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
毛髪変色	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
多汗症	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
爪の障害	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
そう痒性皮膚疹	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
皮膚肥厚	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
皮下結節	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
爪破損	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
血管障害	11(14.3)	3 (3.9)	3(13.0)	1 (4.3)	3(10.0)	2 (6.7)	2(18.2)	0	3(23.1)	0
高血圧	7 (9.1)	2 (2.6)	3(13.0)	1 (4.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (9.1)	0	1 (7.7)	0
低血圧	4 (5.2)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (9.1)	0	2(15.4)	0
血腫	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	0	0
ほてり	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

イマチニブ抵抗性のCML並びにPh+ALLに対する国内臨床試験における臨床検査値異常 (Study CA180-138) (Study CA180-036)
発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 高位グループ用語(HLGT) 基本語(PT)	全症例 n=77		第II相試験(Study CA180-138)		第II相試験(Study CA180-036)					
			慢性期CML n=23		慢性期CML n=30		移行期・急性期CML n=11		Ph+ALL n=13	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
発現例数	77(100.0)	66(85.7)	23(100.0)	17(73.9)	30(100.0)	25(83.3)	11(100.0)	11(100.0)	13(100.0)	13(100.0)
内分泌検査(性ホルモン検査を含む)										
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
酵素検査NEC	51(66.2)	7(9.1)	10(43.5)	1(4.3)	26(86.7)	2(6.7)	7(63.6)	0	8(61.5)	4(30.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	39(50.6)	4(5.2)	5(21.7)	0	22(73.3)	1(3.3)	6(54.5)	0	6(46.2)	3(23.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	28(36.4)	3(3.9)	4(17.4)	1(4.3)	15(50.0)	2(6.7)	4(36.4)	0	5(38.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	20(26.0)	1(1.3)	3(13.0)	0	8(26.7)	0	3(27.3)	0	6(46.2)	1(7.7)
クレアチンホスホキナーゼ減少	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
消化管検査	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
血中アマラーゼ増加	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
血液学的検査(血液型検査を含む)	71(92.2)	61(79.2)	19(82.6)	14(60.9)	29(96.7)	24(80.0)	10(90.9)	10(90.9)	13(100.0)	13(100.0)
血小板数減少	58(75.3)	43(55.8)	15(65.2)	10(43.5)	24(80.0)	15(50.0)	9(81.8)	8(72.7)	10(76.9)	10(76.9)
好中球数減少	57(74.0)	50(64.9)	13(56.5)	11(47.8)	23(76.7)	19(63.3)	9(81.8)	9(81.8)	12(92.3)	11(84.6)
白血球数減少	50(64.9)	30(39.0)	11(47.8)	5(21.7)	21(70.0)	9(30.0)	7(63.6)	5(45.5)	11(84.6)	11(84.6)
リンパ球数減少	45(58.4)	26(33.8)	8(34.8)	4(17.4)	18(60.0)	10(33.3)	8(72.7)	4(36.4)	11(84.6)	8(61.5)
ヘモグロビン減少	28(36.4)	14(18.2)	3(13.0)	1(4.3)	17(56.7)	6(20.0)	3(27.3)	3(27.3)	5(38.5)	4(30.8)
赤血球数減少	28(36.4)	12(15.6)	4(17.4)	0	16(53.3)	6(20.0)	3(27.3)	3(27.3)	5(38.5)	3(23.1)
ヘマトクリット減少	26(33.8)	14(18.2)	1(4.3)	1(4.3)	17(56.7)	6(20.0)	3(27.3)	3(27.3)	5(38.5)	4(30.8)
CD4リンパ球減少	16(20.8)	4(5.2)	0	0	11(36.7)	1(3.3)	3(27.3)	1(9.1)	2(15.4)	2(15.4)
網状赤血球数減少	8(10.4)	1(1.3)	0	0	6(20.0)	0	1(9.1)	1(9.1)	1(7.7)	0
白血球数増加	6(7.8)	0	0	0	4(13.3)	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
リンパ球数増加	5(6.5)	0	1(4.3)	0	2(6.7)	0	2(18.2)	0	0	0
網状赤血球数増加	4(5.2)	0	0	0	4(13.3)	0	0	0	0	0
CD4リンパ球増加	4(5.2)	0	0	0	3(10.0)	0	1(9.1)	0	0	0
好酸球数増加	3(3.9)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	1(7.7)	0
プロトロンビン時間延長	3(3.9)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	1(7.7)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2(2.6)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(7.7)	0
単球数減少	2(2.6)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0	0	0
好中球数増加	2(2.6)	0	1(4.3)	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	1(1.3)	0	1(4.3)	0	0	0	0	0	0	0
フィブリン分解産物増加	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(9.1)	0	0	0
INR増加	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
プロトロンビン量減少	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
プロトロンビン時間短縮	1(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(7.7)	0
血小板数増加	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
網状赤血球百分率増加	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
肝胆道系検査	49(63.6)	10(13.0)	9(39.1)	1(4.3)	21(70.0)	5(16.7)	9(81.8)	1(9.1)	10(76.9)	3(23.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	40(51.9)	5(6.5)	8(34.8)	0	19(63.3)	3(10.0)	6(54.5)	1(9.1)	7(53.8)	1(7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	37(48.1)	5(6.5)	4(17.4)	0	18(60.0)	2(6.7)	6(54.5)	0	9(69.2)	3(23.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	22(28.6)	3(3.9)	2(8.7)	1(4.3)	11(36.7)	1(3.3)	4(36.4)	0	5(38.5)	1(7.7)
尿中ウロビリリン陽性	8(10.4)	0	0	0	4(13.3)	0	2(18.2)	0	2(15.4)	0
血中ビリルビン増加	6(7.8)	1(1.3)	0	0	3(10.0)	0	0	0	3(23.1)	1(7.7)
脂質検査	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1(1.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
代謝、栄養学的及び血液ガス検査	19(24.7)	4(5.2)	2(8.7)	0	6(20.0)	2(6.7)	6(54.5)	1(9.1)	5(38.5)	1(7.7)
血中尿酸増加	16(20.8)	3(3.9)	1(4.3)	0	6(20.0)	2(6.7)	4(36.4)	0	5(38.5)	1(7.7)

CTCAE v3.0による評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

MedDRA Ver10.0による 高位グループ用語(HLGT) 基本語(PT)	全症例 n=77		第Ⅱ相試験(Study CA180-138)		第Ⅱ相試験(Study CA180-036)					
			慢性期CML n=23		慢性期CML n=30		移行期・急性期CML n=11		Ph+ALL n=13	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇	2 (2.6)	0	0	0	0	0	2 (18.2)	0	0	0
血中葉酸減少	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
ビタミンB12減少	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白及び化学的検査NEC	26 (33.8)	2 (2.6)	5 (21.7)	1 (4.3)	6 (20.0)	0	8 (72.7)	0	7 (53.8)	1 (7.7)
血中アルブミン減少	23 (29.9)	1 (1.3)	4 (17.4)	0	6 (20.0)	0	6 (54.5)	0	7 (53.8)	1 (7.7)
総蛋白減少	16 (20.8)	0	0	0	6 (20.0)	0	5 (45.5)	0	5 (38.5)	0
C-反応性蛋白増加	5 (6.5)	1 (1.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (3.3)	0	2 (18.2)	0	1 (7.7)	0
総蛋白増加	1 (1.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
腎尿路系検査及び尿検査	40 (51.9)	3 (3.9)	4 (17.4)	0	21 (70.0)	2 (6.7)	5 (45.5)	0	10 (76.9)	1 (7.7)
尿中蛋白陽性	24 (31.2)	1 (1.3)	2 (8.7)	0	15 (50.0)	1 (3.3)	2 (18.2)	0	5 (38.5)	0
尿中血陽性	16 (20.8)	1 (1.3)	0	0	7 (23.3)	0	2 (18.2)	0	7 (53.8)	1 (7.7)
血中クレアチニン増加	10 (13.0)	1 (1.3)	2 (8.7)	0	4 (13.3)	1 (3.3)	2 (18.2)	0	2 (15.4)	0
尿蛋白	8 (10.4)	0	0	0	2 (6.7)	0	3 (27.3)	0	3 (23.1)	0
血中尿素増加	5 (6.5)	0	0	0	2 (6.7)	0	1 (9.1)	0	2 (15.4)	0
尿中ブドウ糖陽性	5 (6.5)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	3 (23.1)	0
血中クレアチニン減少	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
水分、電解質及び無機質検査	43 (55.8)	16 (20.8)	8 (34.8)	2 (8.7)	18 (60.0)	4 (13.3)	9 (81.8)	6 (54.5)	8 (61.5)	4 (30.8)
血中リン減少	29 (37.7)	10 (13.0)	5 (21.7)	2 (8.7)	12 (40.0)	3 (10.0)	7 (63.6)	3 (27.3)	5 (38.5)	2 (15.4)
血中マグネシウム増加	7 (9.1)	5 (6.5)	0	0	3 (10.0)	1 (3.3)	3 (27.3)	3 (27.3)	1 (7.7)	1 (7.7)
血中カリウム減少	7 (9.1)	2 (2.6)	2 (8.7)	0	2 (6.7)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (15.4)	1 (7.7)
血中カリウム増加	6 (7.8)	1 (1.3)	1 (4.3)	0	3 (10.0)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	1 (7.7)
血中ナトリウム減少	6 (7.8)	2 (2.6)	3 (13.0)	0	1 (3.3)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (7.7)	1 (7.7)
血中カルシウム減少	3 (3.9)	0	1 (4.3)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (7.7)	0
血中クロール減少	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	0	1 (9.1)	0	1 (7.7)	1 (7.7)
血中マグネシウム減少	2 (2.6)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0
血中リン増加	2 (2.6)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0
血中クロール増加	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に 設定されていない
及ぼす影響

10. 過量投与 設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は、かまずにそのまま服用するように注意すること。

14.1.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。
PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

14.1.1 活性物質が舌、口腔粘膜に触れないように注意喚起した。

14.1.2 PTPの誤飲対策のため記載した(平成8年3月27日 日薬連発第240号)。

12. その他の注意 (1)臨床使用に基づく情報
設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

15.2.2 ラットを用いた2年間がん原性試験において、臨床曝露量と同等あるいはそれ以下の用量で、子宮の乳頭腫及び扁平上皮癌、前立腺の腺腫及び腺癌の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。

(解説)

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

15.2.2 Harlan SDラットを用いた2年間経口投与がん原性試験(投与量0.3、1及び3mg/kg)において、各組織に発生した腫瘍の発生頻度に関し、同一組織で種類が異なる腫瘍を組み合わせた統計学的解析を実施した結果、子宮の乳頭腫及び扁平上皮癌、前立腺の腺腫及び腺癌の発生頻度に有意な増加が認められた(ステップダウン解析、 $p=0.0031$ 、 $p=0.0088$)ことから注意喚起を行うこととした。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験^{47~50)}

安全性薬理試験について一連の*in vitro*試験^{47,48)}及びダサチニブの心血管系に及ぼす影響を覚醒下のサルを用いたテレメトリー試験⁴⁹⁾により検討した。また、ダサチニブの心血管系、中枢/末梢神経系、呼吸器系に及ぼす影響をサルの毒性試験 (GLP適合) の中で検討した⁵⁰⁾。

その結果、ダサチニブはQT延長に関する*in vitro*の評価試験系であるhERG及びPurkinje線維試験において、臨床での曝露量に比して高濃度ではあるもののIKrを濃度依存的に阻害し、また活動電位持続時間を延長させたが、その他の試験では特に問題となる影響は認められなかった。

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	濃度(μM)又は用量(mg/kg)	性別/例数	特記すべき所見
受容体、イオンチャンネル及び酵素	—	<i>in vitro</i>	10μM	—	ダサチニブは10μM(4.9μg/mL)の濃度で受容体及びイオンチャンネルへのリガンド結合に対し著明な阻害作用を示さず(阻害率≤46%)、また、アセチルコリンエステラーゼ活性に対する阻害作用も示さなかった(阻害率<10%)*。
ヒトhERGチャンネルをトランスフェクトしたヒト胎児腎細胞	—	<i>in vitro</i>	0, 3, 10, 30 μM	—	ダサチニブは3, 10及び30μM(各々1.5, 4.9及び14.6μg/mL)の濃度でIKrをそれぞれ6.1±1.2%、36.5±6.3%及び76.8±4.5%阻害した(n=3)。本結果から算出したIC ₅₀ 値は14.3μM(7.0μg/mL)であった。
ウサギ摘出Purkinje線維	—	<i>in vitro</i>	0, 3, 10, 30 μM	—	ダサチニブは30μM(14.6μg/mL)の濃度でAPD ₅₀ を26±5%、APD ₉₀ を11±0%延長させた。
心血管系/テレメトリー法	サル/カニクイザル	経口/単回投与	0, 10mg/kg	雌雄/各3	ダサチニブ10mg/kgの単回経口投与後、約2時間にわたり収縮期血圧及び拡張期血圧が溶媒投与群と比較しそれぞれ5~15%及び8~21%軽微に上昇した。ECG波形又はQT間隔に薬剤関連の変化はみられなかった。
心血管系 ----- 中枢/末梢神経系 ----- 呼吸器系	サル/カニクイザル	経口/単回投与	0, 15, 25, 45 mg/kg	雌雄/各2	ダサチニブに関連する変化は認められなかった。

hERG: ヒトether-a-go-go関連遺伝子、IKr: 心筋カルウム電流、APD₅₀:50%再分極時の活動電位持続時間、APD₉₀:90%再分極時の活動電位持続時間、QT間隔: Q波の開始からT波の終了までの時間、*: 受容体、イオンチャンネルへのリガンド結合及び酵素活性を50%以上阻害又は増大させた場合を有意な作用と判断した。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{50,51)}

ラットの単回経口投与試験では投与量30mg/kgで忍容性は良好であり、重篤な毒性はみられなかったが、投与量100及び300mg/kgでは重篤な毒性が発現し死亡例も認められた⁵¹⁾。

サルの単回経口投与試験では投与量25mg/kg(平均AUC: 5373ng・h/mL)までの忍容性は認められた。最大非致死量は25mg/kgであり、投与量45mg/kg(平均AUC: 7771ng・h/mL以上)では重篤な毒性が発現し、主として消化器毒性(血液・体液・電解質の喪失)のために1又は2日目に死亡例がみられた。概略の致死量は25mg/kgと45mg/kgの間と推定された⁵⁰⁾。

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	動物数/群	最大 非致死量	概略の致死量 (死亡/切迫屠殺)	主な所見
ラット	強制経口	0 30 100 300	雄10 雌10	30mg/kg	100mg/kg (100mg/kg: 雄4例及び 雌7例が死亡 又は切迫屠殺 300mg/kg: 全例死亡)	・全投与量で粘液便、被毛の汚れ/粗毛、脱水症状、色素涙、色素鼻汁摂餌量減少がみられ、消化器毒性(潰瘍、出血、腸絨毛の変化)、骨髄毒性(骨髄細胞数減少)及びリンパ系器官の毒性(胸腺、脾臓及びリンパ節のリンパ球枯渇)が認められた。 ・投与量100mg/kg以上で心臓の出血あるいは凝固壊死、腎臓の尿細管拡張及び尿細管上皮の空胞化が観察された。
サル	強制経口	0 15 25 45	雄2 雌2	25mg/kg	25~45mg/kg (45mg/kg: 全例切迫屠殺)	・全投与量で皮膚の出血が認められた。 ・投与量25mg/kg以上で便の変化(軟便、液状便、血便)、粘膜蒼白、リンパ系器官の毒性(脾臓及びリンパ節のリンパ球枯渇)がみられた。 ・投与量45mg/kgで腎臓の皮質尿細管拡張が観察された。

Ⅸ． 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験^{52~55)}

ラット及びサルの主要な反復経口投与毒性試験として、1ヵ月間投与試験を5日間投与後2日間休薬の間歇投与スケジュールで、ラットの6ヵ月間投与試験を連日投与スケジュールで実施した。サルの9ヵ月間反復投与毒性試験は連日投与スケジュールで開始したが、用量制限毒性である消化器毒性が発現したことから、投与スケジュールを間歇投与に変更した。これらの試験の無毒性量は下記のとおりであった。

動物種	投与方法/ 期間	投与量 (mg/kg)	動物数/群	無毒性量	主な所見
ラット	強制経口/1ヵ月間	0 0.9 15 25	雄15 雌15	0.9mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 投与量15mg/kg (平均AUC:937ng・h/mL)まで概して忍容性が認められた。 投与量15mg/kg以上で消化器毒性(便の変化、胃腸の出血、腸絨毛の変化)、骨髄毒性(骨髄細胞数減少)及びリンパ系器官の毒性(胸腺及び脾臓のリンパ球枯渇)がみられた。 投与量25mg/kg (平均AUC:1315~1737ng・h/mL)では雄10例及び雌3例が死亡又は切迫屠殺され、消化器及びリンパ系器官の毒性が死因と考えられた。
ラット	強制経口/6ヵ月間	0 1.5 4 15/10/8 ^a	雄25 雌25	1.5mg/kg 未満	<ul style="list-style-type: none"> 全投与量で消化器毒性及び雌性生殖器の変化が観察され、これらの病理組織学的変化の出現頻度及び程度は用量依存的であり、休薬により一部回復した。心臓重量の増加がみられた。 投与量4mg/kg (平均AUC:416ng・h/mL)まで忍容性が認められた。 投与量4mg/kg以上で甲状腺のコロイド増加が観察された。 投与量15/10/8mg/kg (平均AUC:551~1335ng・h/mL)では消化器毒性により雄9例及び雌2例が死亡又は切迫屠殺された。
サル	強制経口/1ヵ月間	0 1 5 15	雄4 雌4	5mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 投与量5mg/kg (平均AUC:206ng・h/mL)以上で便の変化がみられた。 投与量15mg/kg (平均AUC:1053~1162ng・h/mL)で嘔吐、腸管にガス/内容物の充満、脾臓及び胸腺のリンパ球枯渇が観察された。 投薬に関連した全ての変化は可逆的であった。
サル	強制経口/9ヵ月間	0 1 3/2 ^b 10/6/4.5 ^c	雄6 雌6 (高投与量群 ^{8d)})	1mg/kg 未満	<ul style="list-style-type: none"> 投与量1mg/kg (平均AUC:54~56ng・h/mL)で試験の終盤3ヵ月に耐容不能な消化器毒性が発現したため投与を一時中断した。 投与量1mg/kg以上で自然発症病変である腎臓の鉍質沈着の出現頻度及び程度が上昇した。 投与量3/2mg/kg (平均AUC:93ng・h/mL)以上で骨髄の赤血球系細胞数減少及び胸腺/脾臓のリンパ球枯渇が認められた。 投与量3/2mg/kgでは雄2例及び雌4例、投与量10/6/4.5mg/kg (平均AUC:206~949ng・h/mL)では雄2例及び雌3例が切迫屠殺され、消化器毒性が原因と考えられた。 腎臓の鉍質沈着の出現頻度及び程度の上昇を除く全ての変化はほぼ回復した。

^a 高投与量群の投与量は、第1~7週目に15mg/kg、第8~16週目に10mg/kg、第17週目以降に8mg/kgとした。

^b 中投与量群は、投与量を190日目に3mg/kgから2mg/kgに減量した。

^c 高投与量群は、投与量を15日目に10mg/kgから6mg/kg、83日目に4.5mg/kgに減量した。

^d 高投与量群の動物数は、14日目に安楽死させた2例及び追加した2例を含む。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験^{56~60)}

細菌を用いる復帰突然変異試験(ネズミチフス菌、大腸菌)では、「日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)」で推奨されている最高濃度(5000 μ g/plate又は細胞毒性が発現する濃度)までの検討で本剤は変異原性を示さなかった^{56~58)}。

チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いる*in vitro*染色体異常試験において、国際的なガイドラインで推奨されている最高濃度まで検討した結果、代謝活性化系の有無にかかわらず本剤は分裂中のCHO細胞で染色体異常を誘発したが、染色体異常を誘発しなかった最低濃度2.5 μ g/mLは、臨床用量におけるヒトのC_{max}の約50倍に相当した⁵⁹⁾。

ラットの経口投与小核試験で最大耐量(40mg/kg)まで経口投与しても、本剤は遺伝毒性を示さなかった。なお、本剤のラットの投与量40mg/kgにおける曝露量(AUC)は、反復投与毒性試験での最高投与量30mg/kgにおける曝露量から2905ng \cdot h/mL以上と推定された⁶⁰⁾。

(4) がん原性試験⁶¹⁾

Harlan SDラットを用いた2年間経口投与がん原性試験(投与量0.3、1及び3mg/kg)の結果、雄動物の低用量群(0.3mg/kg)において、前立腺の腺腫と腺癌を合わせた発生頻度に、対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた(ステップダウン解析、 $p=0.0088$)。雄動物の中用量及び高用量群(1及び3mg/kg)では、有意差は認められなかった(ステップダウン解析、 $p=0.1966$ 、 $p=0.0962$)。この組合せによる低用量群の統計学的有意差は、前立腺の腺癌が高用量群の1例のみに発生したことから、前立腺の腺腫の発生頻度増加によるものであった。また、雌動物の高用量群(3mg/kg)において、子宮の乳頭腫及び扁平上皮癌を合わせた発生頻度に、対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた(ステップダウン解析、 $p=0.0031$)。

(5) 生殖発生毒性試験^{62,63)}

生殖発生毒性試験ではラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験を実施した。

1) ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験

本剤をラット及びウサギの器官形成期に投与すると、母動物に毒性を発現しない投与量で胎児異常を誘発したことから、本剤は両動物種における選択的な発生毒性物質と考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種/ 系統	投与方法	投与時期	投与量 (mg/kg)	妊娠動物数 /群	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	強制経口	妊娠 6～15日	0 2.5 5 10 20	22 21 22 22 22	F ₀ 雌: 一般毒性: 5mg/kg 生殖毒性: 2.5mg/kg未満 F ₁ 胎児: 発生毒性: 2.5mg/kg未満	<ul style="list-style-type: none"> 全投与量(平均AUC:105～1490ng・h/mL)で投与期間中及び投与終了後に母動物の体重増加抑制、同腹児数の減少を伴う胚致死作用が認められた。 投与量2.5及び5mg/kgでは胎児の骨格異常がみられた。 投与量10及び20mg/kgでは胚致死作用のために生存胎児は得られなかった。 投与量10mg/kg以上で母動物に毒性が発現し、投与量20mg/kgでは7例が死亡又は切迫屠殺された。
ウサギ	強制経口	妊娠 7～19日	0 0.5 2 6	20 22 20 21	F ₀ 雌: 一般毒性・生殖 毒性:6mg/kg F ₁ 胎児: 発生毒性: 0.5mg/kg未満	<ul style="list-style-type: none"> 全投与量(平均AUC:44～834ng・h/mL)で胎児の骨格異常が観察された。 母動物に毒性は発現せず、胚致死作用はみられなかった。

ダサチニブの対象患者集団がCML及び再発又は難治性のPh+ALL患者であり、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験で胚致死作用あるいは骨格異常誘発作用がみられたことから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験

ダサチニブの臨床投与経路は経口投与であることから、局所刺激性試験は実施しなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性^{64,65)}

本剤によるBALB/c 3T3マウス線維芽細胞のニュートラルレッド取り込み抑制を指標とした光毒性試験(欧州連合(EU)及び経済協力開発機構(OECD)のガイドラインに従って実施した*in vitro*試験)及びヘアレスマウスを用いる*in vivo*光毒性試験を行ったところ、本剤は*in vitro*試験で光毒性を示したが、*in vivo*試験では光毒性を示唆する変化は認められなかった。

2) 免疫毒性⁶⁶⁾

マウスの混合リンパ球反応でリンパ球増殖抑制及び心臓移植モデルで移植片拒絶反応の抑制が認められたことから、ダサチニブは免疫抑制作用を有することが示された。しかし、これらの試験で、ダサチニブの免疫抑制作用には閾値が存在することが示されたことから、投与量の減量あるいは間歇投与により免疫抑制作用はみられないことが示された。ラットでは、投与量15mg/kg(平均AUC:899～1567ng・h/mL)を2週間投与すると、脾臓のT細

IX . 非臨床試験に関する項目

胞及びB細胞が30～50%減少したが、T細胞依存性抗原に対するT細胞依存性抗体反応には影響はみられなかった。投与量1mg/kg (平均AUC:70ng・h/mL以下) ではこれらの免疫学的パラメータに影響は認められなかった。

3) 出血の機序に関する試験^{67,68)}

サル単回投与試験で認められた皮下出血の機序を明らかにするため、*in vitro*血小板機能試験、ラットにおける*in vivo*出血時間及び*ex vivo*血小板機能に関する試験を実施した。その結果、*in vitro*試験ではダサチニブはヒトにおける臨床推奨用量でのC_{max}の数倍で血小板凝集抑制作用を示し(IC₅₀:0.13～0.24μg/mL)、ラットの試験ではヒトにおける臨床推奨用量でのC_{max}とほぼ同等の濃度(61ng/mL)から血小板凝集を抑制することが示され、さらに高濃度では出血時間を延長させることが示された。

X . 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 製剤：スプリセル錠20mg・50mg 劇薬 処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ダサチニブ水和物 劇薬
2. 有効期間 有効期間：36箇月
3. 包装状態での貯法 室温保存
4. 取扱い上の注意点 設定されていない
5. 患者向け資料 患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資料：
スプリセル[®]錠治療ハンドブック（ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
ホームページ<https://www.sprycel.jp/sprycel/pt>参照）
スプリセル[®]錠治療ノート
スプリセル[®]を服用される慢性期慢性白血病の患者さんへ
スプリセル[®]錠を服用される患者さまへ（ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式
会社ホームページ<https://www.sprycel.jp/sprycel/pt>参照）
6. 同一成分・同効薬 イマチニブメシル酸塩（同効薬）
7. 国際誕生年月日 2006年6月28日（米国）
8. 製造販売 製造販売承認年月日：2009年1月21日
承認年月日 承認番号 スプリセル錠20mg：22100AMX00395000
及び承認番号、 スプリセル錠50mg：22100AMX00396000
薬価基準収載年 薬価基準収載年月日：2009年3月13日
月日、販売開始 販売開始年月日：2009年3月
年月日

X . 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果 2011年6月16日
追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 効能・効果:「イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病」を「慢性骨髄性白血病」に変更。
用法・用量:慢性骨髄性白血病における用法・用量の一部「なお、患者の状態により適宜減量する」を「なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回140mgまで増量できる」に変更。
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 再審査結果通知年月日 2020年10月1日
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しない。
11. 再審査期間 10年間(2009年1月21日～2019年1月20日)
12. 投薬期間制限に関する情報 本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。
13. 各種コード
- | 販売名 | 厚生労働省
薬価基準収載
医薬品コード | HOT(9桁)
番号 | 個別医薬品コード
(YJコード) | レセプト電算
処理システム
用コード |
|------------|---------------------------|---------------|---------------------|--------------------------|
| スプリセル錠20mg | 4291020F1027 | 118939101 | 4291020F1027 | 620009095 |
| スプリセル錠50mg | 4291020F2023 | 118940701 | 4291020F2023 | 620009096 |
14. 保険給付上の注意 該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：Philadelphia染色体陽性慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病患者における国内臨床第I/II相試験(平成21年1月21日承認、CTD2.7.6.2.11)
[SP200907]
- 2) 社内資料 治験総括報告書(治験実施番号:Study CA180-002)(平成21年1月21日承認、CTD2.7.6.2.6)
- 3) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者における海外臨床第II相試験(平成21年1月21日承認、CTD2.7.6.2.7) [SP200915]
- 4) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容の移行期慢性骨髄性白血病患者における海外臨床第II相試験(平成21年1月21日承認、CTD2.7.6.2) [SP200910]
- 5) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容の骨髄芽球性急性期慢性骨髄性白血病患者における海外臨床第II相試験(平成21年1月21日承認、CTD2.7.6.2)
[SP200911]
- 6) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容のリンパ芽球性急性期慢性骨髄性白血病又はPhiladelphia染色体陽性急性リンパ性白血病患者における海外臨床第II相試験(平成21年1月21日承認、CTD2.7.6.2) [SP200912]
- 7) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者におけるダサチニブ 100mg 1日1回投与法設定のための海外臨床第III相無作為化試験(平成21年1月21日承認、CTD2.7.6.2) [SP200909]
- 8) 社内資料：初発の慢性期慢性骨髄性白血病患者における国際共同臨床第III相試験 [SP201103]
- 9) 社内資料：イマチニブに抵抗性の慢性期慢性骨髄性白血病患者におけるダサチニブ又は高用量イマチニブの海外臨床第II相無作為化試験(平成21年1月21日承認、CTD2.7.6.2.5) [SP200916]
- 10) 社内資料：Philadelphia染色体陽性慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病患者における国内臨床第II相試験 ー継続投与試験ー [SP201105]
- 11) 社内資料：Philadelphia染色体陽性又はBCR-ABL陽性の慢性期慢性骨髄性白血病患者における国内臨床第II相試験 ー1回100mg(1日1回)又は1回50mg(1日2回)投与法ー [SP201104]
- 12) 社内資料 治験総括報告書(治験実施番号:Study CA180-035)(平成21年1月21日承認、CTD2.7.6.2.18)
- 13) 社内資料：再審査報告書(令和2年10月1日)
- 14) 社内資料：*In vitro*での生化学的及び構造学的実験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 15) 社内資料：作用機序に関する試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 16) 社内資料：Dasatinib(BMS-354825)Oncologic Drug Advisory Committee(ODAC)Briefing Document 2006
- 17) 社内資料(平成21年1月21日承認、CTD2.6.2.2.2.1)
- 18) 社内資料：CMLモデルにおける抗腫瘍活性(*In vivo*)(平成21年1月21日承認、CTD2.6.2.2.3) [SP200914]
- 19) Mahon FX, et al. Blood 2000, 96: 1070-1079(PMID: 10910924)

XI . 文献

- 20) Mukai M, et al. *Cancer Sci* 2003, 94: 557-563 (PMID: 12824882)
- 21) Shah NP, et al. *Science* 2004, 305: 399-401 (PMID: 15256671)
- 22) O'Hare T, et al. *Cancer Res* 2005, 65: 4500-4505 (PMID: 15930265)
- 23) 社内資料：母集団薬物動態解析 [SP201101]
- 24) 社内資料：母集団薬物動態解析及び曝露応答解析(平成21年1月21日承認、CTD2.7.2.2.4)
- 25) 社内資料：日本人における反復経口投与試験(平成21年1月21日承認、CTD2.7.2.2) [SP200901]
- 26) 社内資料 治験総括報告書(治験実施番号:Study CA180-009)(平成21年1月21日承認、CTD2.7.6.2.13)
- 27) 社内資料 治験総括報告書(治験実施番号:Study CA180-016)(平成21年1月21日承認、CTD2.7.6.2.3)
- 28) 社内資料 治験総括報告書(治験実施番号:Study CA180-019)(平成21年1月21日承認、CTD2.7.6.2.2)
- 29) 社内資料 治験総括報告書(治験実施番号:Study CA180-020)(平成21年1月21日承認、CTD2.7.6.2.16)
- 30) 社内資料 治験総括報告書(治験実施番号:Study CA180-032)(平成21年1月21日承認、CTD2.7.6.2.15)
- 31) 社内資料 治験総括報告書(治験実施番号:Study CA180-037)(平成21年1月21日承認、CTD2.7.6.2.1)
- 32) 社内資料：臨床薬理の概要(平成21年1月21日承認、CTD2.7.2.3.1.1.1)
- 33) 社内資料：薬物動態(海外臨床第I相試験)(平成21年1月21日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1)
- 34) 社内資料：薬物動態(海外臨床第II相試験)(平成21年1月21日承認、CTD2.7.2.2.1.1.2)
- 35) 社内資料：薬物動態(海外臨床第II相試験)(平成21年1月21日承認、CTD2.7.2.2.1.1.3)
- 36) Takahashi S, et al. *Cancer Sci* 2011, 102(11): 2058-2064 (PMID: 21781226)
- 37) 社内資料(平成21年1月21日承認、CTD2.7.2.3.4)
- 38) 社内資料：生物学的利用率(マウス、ラット、イヌ及びサル)(平成21年1月21日承認、CTD2.6.4.3)
- 39) 社内資料：分布(ラット)(平成21年1月21日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 40) 社内資料：分布(ラット)(平成21年1月21日承認、CTD2.6.4.4.4)
- 41) 社内資料：分布(平成21年1月21日承認、CTD2.7.2.3)
- 42) 社内資料(平成21年1月21日承認、CTD2.7.2.2.2.2)
- 43) 社内資料(平成21年1月21日承認、CTD2.6.4.5.2)
- 44) 社内資料(平成21年1月21日承認、CTD2.6.4.5.2)
- 45) 社内資料(平成21年1月21日承認、CTD2.6.4.5.2)
- 46) 社内資料(平成21年1月21日承認、CTD2.6.4.5.2)

XI . 文献

- 47) 社内資料：一般薬理試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.2.4.1.1)
- 48) 社内資料：一般薬理試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.2.4.1.2)
- 49) 社内資料：サルにおける単回経口投与安全性薬理試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.2.4.1.3)
- 50) 社内資料：サルにおける単回経口投与毒性試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.2.4.1.4)
- 51) 社内資料：ラットにおける単回経口投与毒性試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.2.1)
- 52) 社内資料：ラットにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.3.1.3)
- 53) 社内資料：ラットにおける6ヵ月間反復経口投与毒性試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.3.1.4)
- 54) 社内資料：サルにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.3.3.2)
- 55) 社内資料：サルにおける9ヵ月間反復経口投与毒性試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.3.3.3)
- 56) 社内資料：細菌を用いる復帰突然変異試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.4.1.1)
- 57) 社内資料：細菌を用いる復帰突然変異試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.4.1.2)
- 58) 社内資料：細菌を用いる復帰突然変異試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.4.1.3)
- 59) 社内資料：*In vitro*染色体異常試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.4.1.4)
- 60) 社内資料：ラット小核試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.4.2.1)
- 61) 社内資料：ラットがん原性試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.5)
- 62) 社内資料：ラットにおける生殖発生毒性試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.6)
- 63) 社内資料：ウサギにおける生殖発生毒性試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.6)
- 64) 社内資料：*In vitro*光毒性試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.8.6.1)
- 65) 社内資料：*In vivo*光毒性試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.8.6.2)
- 66) 社内資料：免疫毒性試験(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.8.1)
- 67) 社内資料：血小板機能に関する試験(*in vitro*)(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.8.2.1)
- 68) 社内資料：血小板機能に関する試験(ラット)(平成21年1月21日承認、CTD2.6.6.8.2.2)
- 69) SPRYCEL[®] PRESCRIBING INFORMATION, Revised:2/2023(米国添付文書)
- 70) SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, Last updated 6/2022(欧州製品情報概要)

XI . 文献

2. その他の
参考文献 なし

XII . 参考資料

1. 主な外国での (1)米国及びEUにおいて承認された効能・効果及び用法・用量(要約) 発売状況

米国及びEUにおいて承認された効能・効果及び用法・用量(要約)を下表に示す。販売名はいずれもSPRYCEL Tabletsである。

米国及びEUにおいては、当初1日2回投与法で2006年に承認された。その後、1日1回投与法と1日2回投与法を比較する臨床第Ⅲ相試験成績に基づいて変更申請が行われ、それぞれ1日1回投与法への変更が承認された(用法・用量変更の承認時期、慢性期CML：米国2007年11月、EU 2007年8月、移行期及び急性期CML並びにPh+ALL：米国2009年5月、EU 2009年2月)。さらに、初発の慢性期CMLに対する国際共同臨床第Ⅲ相試験成績に基づいて追加申請が行われ、初発の慢性期CMLの効能・効果追加が承認された(効能・効果追加の承認時期：米国2010年10月、EU2010年12月)。2017年11月、米国において小児慢性期CML、2018年12月には米国において小児Ph+ALLへの用法・用量が承認された。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

- 慢性骨髄性白血病
- 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

6. 用法及び用量

〈慢性骨髄性白血病〉

(1)慢性期

通常、成人にはダサチニブとして1日1回100mgを経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回140mgまで増量できる。

(2)移行期又は急性期

通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。

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

〈再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。

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

XII . 参考資料

表 米国及びEUにおける効能・効果及び用法・用量の要約

地域	効能・効果	用法・用量															
米国 ⁶⁹⁾ (2023年 2月改訂)	<ul style="list-style-type: none"> ・初発の成人慢性期CML ・イマチニブを含む既存治療に抵抗性又は不耐容の成人慢性期CML、移行期CML、骨髄芽球性あるいはリンパ芽球性急性期CML ・既存治療に抵抗性又は不耐容の成人Ph+ALL ・小児慢性期CML (1歳以上) ・初発の化学療法併用小児Ph+ALL (1歳以上) 	<p>慢性期CML： 1日1回100mgを経口投与する。 なお、1日1回140mgまで増量可能とする。</p> <p>移行期・急性期CML、Ph+ALL： 1日1回140mgを経口投与する。 なお、1日1回180mgまで増量可能とする。</p> <p>小児慢性期CML及びPh+ALL： 体重に応じて下記の投与量を1日1回経口投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>投与量</th> <th>増量 (1日あたり 最大投与量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10kg以上20kg未満</td> <td>40mg</td> <td>50mg</td> </tr> <tr> <td>20kg以上30kg未満</td> <td>60mg</td> <td>70mg</td> </tr> <tr> <td>30kg以上45kg未満</td> <td>70mg</td> <td>90mg</td> </tr> <tr> <td>45kg以上</td> <td>100mg</td> <td>120mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>小児Ph+ALLの小児患者では、診断後導入化学療法開始15日前までに治療を開始し、2年間継続すること。</p>	体重	投与量	増量 (1日あたり 最大投与量)	10kg以上20kg未満	40mg	50mg	20kg以上30kg未満	60mg	70mg	30kg以上45kg未満	70mg	90mg	45kg以上	100mg	120mg
体重	投与量	増量 (1日あたり 最大投与量)															
10kg以上20kg未満	40mg	50mg															
20kg以上30kg未満	60mg	70mg															
30kg以上45kg未満	70mg	90mg															
45kg以上	100mg	120mg															
EU ⁷⁰⁾ (2022年 6月改訂)	<ul style="list-style-type: none"> ・初発の成人慢性期CML ・イマチニブを含む既存治療に抵抗性又は不耐容の成人の慢性期、移行期及び急性期CML ・既存治療に抵抗性又は不耐容の成人リンパ芽球性急性期CML及び成人Ph+ALL ・初発、もしくはイマチニブを含む既存治療に抵抗性又は不耐容の小児慢性期CML ・初発の化学療法併用小児Ph+ALL 	<p>慢性期CML： 1日1回100mgを経口投与する。 なお、1日1回140mgまで増量可能とする。</p> <p>移行期・急性期CML、Ph+ALL： 1日1回140mgを経口投与する。 なお、1日1回180mgまで増量可能とする。</p> <p>小児慢性期CML及びPh+ALL： 体重に応じて下記の投与量を1日1回経口投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>投与量</th> <th>増量 (1日あたり 最大投与量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10kg以上20kg未満</td> <td>40mg</td> <td>50mg</td> </tr> <tr> <td>20kg以上30kg未満</td> <td>60mg</td> <td>70mg</td> </tr> <tr> <td>30kg以上45kg未満</td> <td>70mg</td> <td>90mg</td> </tr> <tr> <td>45kg以上</td> <td>100mg</td> <td>120mg</td> </tr> </tbody> </table>	体重	投与量	増量 (1日あたり 最大投与量)	10kg以上20kg未満	40mg	50mg	20kg以上30kg未満	60mg	70mg	30kg以上45kg未満	70mg	90mg	45kg以上	100mg	120mg
体重	投与量	増量 (1日あたり 最大投与量)															
10kg以上20kg未満	40mg	50mg															
20kg以上30kg未満	60mg	70mg															
30kg以上45kg未満	70mg	90mg															
45kg以上	100mg	120mg															

CML:慢性骨髄性白血病、Ph+ALL:フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

XII . 参考資料

(2)外国における主な承認状況（2022年6月時点）

現在、米国、カナダ、ドイツ、英国、フランス、イタリア、インド、オーストラリア、韓国、メキシコ、シンガポール等世界60カ国以上で承認されている。

2. 海外における 臨床支援情報

妊婦に関する海外情報(FDA、オーストラリア分類)

日本の電子化された添付文書の「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA(米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における注意事項等情報

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.4 生殖能を有する患者

妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。外国において、妊娠中に本剤を服用した患者で、児の奇形及び胎児水腫等の胎児毒性が報告されている。また、動物実験において、ヒトでの臨床用量で得られる血漿中濃度以下で、ラットで胚致死作用及び胎児毒性、ウサギで胎児毒性が報告されている。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。

FDA(米国添付文書の記載)⁶⁹⁾

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on limited human data, SPRYCEL can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Adverse pharmacologic effects including hydrops fetalis, fetal leukopenia, and fetal thrombocytopenia have been reported with maternal exposure to SPRYCEL. Animal reproduction studies in rats have demonstrated extensive mortality during organogenesis, the fetal period, and in neonates. Skeletal malformations were observed in a limited number of surviving rat and rabbit conceptuses. These findings occurred at dasatinib plasma concentrations below those in humans receiving therapeutic doses of dasatinib [see Data]. Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Transplacental transfer of dasatinib has been reported. Dasatinib has been measured in fetal plasma and amniotic fluid at concentrations comparable to those in maternal plasma. Hydrops fetalis, fetal leukopenia, and fetal thrombocytopenia have been reported with maternal exposure to dasatinib. These adverse pharmacologic effects on the fetus are similar to adverse reactions observed in adult patients and may result in fetal harm or neonatal death [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.3)*].

Data

Human Data

Based on human experience, dasatinib is suspected to cause congenital malformations, including neural tube defects, and harmful pharmacological effects on the fetus when administered during pregnancy.

Animal Data

In nonclinical studies at plasma concentrations below those observed in humans receiving therapeutic doses of dasatinib, embryo-fetal toxicities were observed in rats and rabbits. Fetal death was observed in rats. In both rats and rabbits, the lowest doses of dasatinib tested (rat : 2.5mg/kg/day [15mg/m²/day] and rabbit: 0.5 mg/kg/day [6mg/m²/day]) resulted in embryo-fetal toxicities. These doses produced maternal AUCs of 105 ng•h/mL and 44 ng•h/mL (0.1-fold the human AUC) in rats and rabbits, respectively. Embryo-fetal toxicities included skeletal malformations at multiple sites (scapula, humerus, femur, radius, ribs, and clavicle), reduced ossification (sternum; thoracic, lumbar, and sacral vertebrae; forepaw phalanges; pelvis; and hyoid body), edema, and microhepatia. In a pre- and postnatal development study in rats, administration of dasatinib from gestation day (GD) 16 through lactation day (LD) 20, GD 21 through LD 20, or LD 4 through LD 20 resulted in extensive pup mortality at maternal exposures that were below the exposures in patients treated with dasatinib at the recommended labeling dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

No data are available regarding the presence of dasatinib in human milk, the effects of the drug on the breastfed child, or the effects of the drug on milk production. However, dasatinib is present in the milk of lactating rats. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing children from SPRYCEL, breastfeeding is not recommended during treatment with SPRYCEL and for 2 weeks after the last dose.

XII . 参考資料

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

SPRYCEL can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Contraception

Advise females of reproductive potential and males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with SPRYCEL and for 30 days after the last dose.

Infertility

Based on animal data, dasatinib may result in damage to female and male reproductive tissues [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

(2023年9月時点)

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2023年9月時点)

小児等に関する記載 (2023年9月時点)

本邦の電子化された添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書 (PI : Prescribing Information) 及び欧州製品概要 (SmPC : Summary of Product Characteristics) とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XII . 参考資料

出典	記載内容										
米国の添付文書 (PI : Prescribing Information) ⁶⁹⁾ (2023年2月改訂)	<p><u>Ph+ CML in Chronic Phase</u> The safety and effectiveness of SPRYCEL monotherapy have been demonstrated in pediatric patients with newly diagnosed chronic phase CML [see <i>Clinical Studies (14.3)</i>]. There are no data in children under 1 year of age. Adverse reactions associated with bone growth and development were reported in 5 (5.2%) of patients [see <i>Warnings and Precautions (5.10)</i>].</p> <p><u>Ph+ ALL</u> The safety and effectiveness of SPRYCEL in combination with chemotherapy have been demonstrated in pediatric patients one year and over with newly diagnosed Ph+ALL. Use of SPRYCEL in pediatric patients is supported by evidence from one pediatric study. There are no data in children under 1 year of age. One case of grade 1 osteopenia was reported. The safety profile of SPRYCEL in pediatric subjects was comparable to that reported in studies in adult subjects [see <i>Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.3, 14.4)</i>]. Monitor bone growth and development in pediatric patients [see <i>Warnings and Precautions (5.10)</i>].</p> <p><u>Pediatric Patients with Difficulty Swallowing Tablets</u> Five patients with Ph+ ALL 2 to 10 years of age received at least one dose of SPRYCEL tablet dispersed in juice on Study CA180372. The exposure for dispersed tablets was 36% lower as compared to intact tablets in pediatric patients [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. Due to the limited available clinical data, it is unclear whether dispersing SPRYCEL tablets significantly alters the safety and/or efficacy of SPRYCEL.</p>										
欧州製品概要 (SmPC : Summary of Product Characteristics) ⁷⁰⁾ (2022年6月改訂)	<p><u>Paediatric population (Ph+ CML-CP and Ph+ ALL)</u> Dosing for children and adolescents is on the basis of body weight (see Table 1). Dasatinib is administered orally once daily in the form of either SPRYCEL film-coated tablets or SPRYCEL powder for oral suspension (see Summary of Product Characteristics for SPRYCEL powder for oral suspension). The dose should be recalculated every 3 months based on changes in body weight, or more often if necessary. The tablet is not recommended for patients weighing less than 10 kg; the powder for oral suspension should be used for these patients. Dose increase or reduction is recommended based on individual patient response and tolerability. There is no experience with SPRYCEL treatment in children under 1 year of age. SPRYCEL film-coated tablets and SPRYCEL powder for oral suspension are not bioequivalent. Patients who are able to swallow tablets and who desire to switch from SPRYCEL powder for oral suspension to SPRYCEL tablets or patients who are not able to swallow tablets and who desire to switch from tablets to oral suspension, may do so, provided that the correct dosing recommendations for the dosage form are followed. The recommended starting daily dosage of SPRYCEL tablets in paediatric patients is shown in Table 1. Table 1: Dosage of SPRYCEL tablets for paediatric patients with Ph+ CML-CP or Ph+ ALL</p> <table border="1" data-bbox="646 1765 1449 1921"> <thead> <tr> <th>Body weight (kg)^a</th> <th>Daily dose (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 to less than 20 kg</td> <td>40 mg</td> </tr> <tr> <td>20 to less than 30 kg</td> <td>60 mg</td> </tr> <tr> <td>30 to less than 45 kg</td> <td>70 mg</td> </tr> <tr> <td>at least 45 kg</td> <td>100 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a The tablet is not recommended for patients weighing less than 10 kg; the powder for oral suspension should be used for these patients.</p>	Body weight (kg) ^a	Daily dose (mg)	10 to less than 20 kg	40 mg	20 to less than 30 kg	60 mg	30 to less than 45 kg	70 mg	at least 45 kg	100 mg
Body weight (kg) ^a	Daily dose (mg)										
10 to less than 20 kg	40 mg										
20 to less than 30 kg	60 mg										
30 to less than 45 kg	70 mg										
at least 45 kg	100 mg										

XIII . 備考

1. 調剤・服薬支援 (1)粉砕

に際して臨床 該当資料なし

判断を行うに

あたっての参考 (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

情報 該当資料なし

2. その他の

関連資料

「スプリセル[®]錠治療ハンドブック」

「スプリセル[®]錠を服用される患者さまへ」

(ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社ホームページ<https://www.sprycel.jp/sprycel/pt>参照)

「スプリセル[®]錠治療ノート」

「スプリセル[®]を服用される慢性期慢性白血病の患者さんへ」

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社