適正使用ガイド

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

SPRYCEL™
dasatinib

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）

本適正使用ガイドでは、スプリセルを適正に使用していただくため、投与患者の選択、投与方法、投与前から投与終了後までの治療期間に注意すべき事項や、発現の可能性がある副作用及びその対策について解説しています。本適正使用ガイドを熟読の上、スプリセルの使用ガイドとしてください。

スプリセルの投与に伴う特に注意すべき副作用としては、以下のものがあります。

- 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）
- 間質性肺疾患
- 心電図QT延長
- 肝毒性
- 感染症
- 腫瘍崩壊症候群
- 急性腎障害
- 心不全、心筋梗塞
- 肺動脈性肺高血圧症

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してください。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してください。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

CONTENTS

スプリセル®投与スケジュール …… 1

注意すべき副作用 …… 2

注意すべき副作用とその対策 …… 4

1 骨髄抑制（白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血）…… 4
2 出血（脳出血・硬膜下出血、消化管出血）…… 8
3 体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等）…… 10
4 間質性肺疾患 …… 17
5 心電図 QT 延長 …… 18
6 肝毒性 …… 20
7 感染症（肺炎、敗血症、B型肝炎ウイルスの再活性化）…… 21
8 腫瘍崩壊症候群 …… 23
9 急性腎障害 …… 24
10 心不全、心筋梗塞 …… 25
11 肺動脈性肺高血圧症 …… 27
12 その他の副作用 …… 28

スプリセル®投与に関する解説 …… 30

1 投与患者の選択について …… 30
2 患者への説明 …… 32
3 投与時の注意事項 …… 33
4 投与中の患者状態の把握 …… 35
5 肝・腎機能障害の患者への投与 …… 41

スプリセル®に関するQ&A …… 42

参考文献 …… 48

参考資料 …… 49

1 副作用及び臨床検査値異常の発現状況（国際共同臨床試験及び国内臨床試験）…… 49
2 臨床試験の休薬、減量、中止基準 …… 62
3 European LeukemiaNetガイドライン（ELN）2020年 …… 66
4 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0（CTCAE）…… 69

Drug Information …… 74

スプリセル®投与スケジュール

スプリセル®投与にあたり、 いくつかの注意事項があります。

次のフローチャートに従い各頁をご覧ください。

投与前

投与患者の選択 ……… ● 投与患者の選択について p.30

↓

インフォームドコンセント ……… ● 患者への説明 p.32

↓

投与開始

スプリセル®投与開始 ……… ● 投与時の注意事項 p.33

↓

投与期間中

投与期間中の注意事項 ……… ● 投与中の患者状態の把握 p.35
● 投与量調節･休薬･中止規定 p.36～40
● 注意すべき副作用とその対策 p.4～29

注意すべき副作用

本剤の投与により発現する可能性のある注意すべき副作用を以下にお示しします。
また、本邦における使用経験が限られているため、本適正使用ガイドに記載されていない副作用についても最新の電子化された添付文書を熟読の上、注意して投与してください。
本剤の適正使用情報は、ホームページ**(https://www.sprycel.jp)**でもご確認いただけます。本冊子の内容の他、安全性情報も随時掲載いたします。

1. 骨髄抑制(白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血)(p.4)

・白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(ヘモグロビン減少)等の骨髄抑制があらわれることがあります。
・血球減少は疾患の病期に依存しており慢性期慢性骨髄性白血病(CML)に比べて、移行期・急性期CMLやフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)の患者で血球減少の頻度が高くみられました。
・定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を実施して観察を十分に行い、重篤な好中球減少又は血小板減少がみられた場合には減量又は休薬して適切な処置を行ってください。
・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してください。

2. 出血(脳出血・硬膜下出血、消化管出血)(p.8)

・出血が生じることがあり、主として血小板減少時にみられました。
・定期的に血液検査と患者の観察を十分に行い、脳出血・硬膜下出血、消化管出血等の出血に注意してください。
・重篤な血小板減少が発現した場合には減量、休薬又は投与中止及び血小板輸血を含む適切な支持療法を行うとともに、専門医による慎重な経過観察が必要です。
・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に対しては慎重に投与してください。

3. 体液貯留(胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等)(p.10)

・胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等の体液貯留がみられることがあります。
・本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、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、胸水を疑い、胸部X線の検査を実施してください。また、その他の体液貯留が疑われる場合には必要に応じて超音波検査等を実施してください。
・重篤な胸水は、必要に応じて本剤の休薬又は減量、利尿剤投与、胸腔穿刺、酸素吸入等を行ってください。
・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ってください。

4. 間質性肺疾患(p.17)

・間質性肺疾患があらわれることがあります。
・間質性肺疾患の既往歴のある患者に対しては慎重に投与してください。
・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中止し、専門医による副腎皮質ホルモン剤の投与等の治療を行ってください。

5. 心電図QT延長(p.18)

・心電図QT延長があらわれることがあります。
・QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では、電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)の補正を考慮した上で心電図モニタリングを行う等慎重に投与してください。
・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)の補正を行ってください。

6. 肝毒性(p.20)

・肝トランスアミラーゼ、ビリルビンの上昇があらわれることがあります。
・肝障害のある患者に対しては慎重に投与してください。

7. 感染症(肺炎、敗血症、B型肝炎ウイルスの再活性化)(p.21)

・肺炎、敗血症等の感染症があらわれることがあります。
・B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあります。
・定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与中止とともに適切な処置を行ってください。

8. 腫瘍崩壊症候群(p.23)

・腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
・血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等患者の状態を十分に観察してください。
・進行した病期等リスクが高いと考えられる患者では、適切な予防の処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤投与等)を考慮してください。
・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してください。

9. 急性腎障害(p.24)

・急性腎障害、ネフローゼ症候群等があらわれることがありますので、観察を十分に行い異常が認められた場合には減量、休薬又は投与中止してください。

10. 心不全、心筋梗塞(p.25)

・心不全、心筋梗塞があらわれることがありますので、適宜心機能検査を行う等観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与中止してください。
・心疾患の既往歴又は危険因子を有する患者に対しては慎重に投与してください。

11. 肺動脈性肺高血圧症(p.27)

・肺動脈性肺高血圧症があらわれることがあります。
・肺動脈性肺高血圧症が疑われる呼吸困難、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、適切な処置を行ってください。

12. その他の副作用(p.28)

(1)下痢

・下痢があらわれることがあります。異常が認められた場合は、必要に応じて減量、休薬又は投与中止をして適切な処置を行ってください。

(2)発疹

・発疹があらわれることがあります。異常が認められた場合は、必要に応じて減量、休薬又は投与中止をして適切な処置を行ってください。

注意すべき副作用とその対策

1 骨髄抑制（白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血）[1)]

・白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン減少）等の骨髄抑制があらわれることがあります。
・血球減少は疾患の病期に依存しており慢性期 CML に比べて、移行期・急性期 CML や Ph+ALL の患者で血球減少の頻度が高くみられました。
・定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施して観察を十分に行い、重篤な好中球減少又は血小板減少がみられた場合には減量又は休薬して適切な処置を行ってください。
・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してください。

発現状況

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

国際共同臨床第Ⅲ相試験で認められた白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症及び貧血のGrade別発現頻度を下表に示します。

● **国際共同臨床第Ⅲ相試験**（血液学的臨床検査値異常）[2)]

発現例数/測定例数（発現率%）

血液学的臨床検査値異常	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
白血球減少症	173/256（67.6）	22/256　（8.6）	17/26（65.4）	3/26　（11.5）
好中球減少症	168/256（65.6）	53/256（20.7）	19/26（73.1）	7/26（26.9）
血小板減少症	181/256（70.7）	49/256（19.1）	18/26（69.2）	2/26　（7.7）
貧血	231/256（90.2）	26/256（10.2）	24/26（92.3）	2/26　（7.7）

CTCAE v3.0 Gradeによる評価

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験　慢性期・移行期・急性期CML及びPh+ALLを含む2,182例中、好中球減少、血小板減少及びヘモグロビン減少のGrade 3以上の有害事象を下表に示します。

● **海外臨床試験**（Grade 3以上の血液学的臨床検査値異常）[3)]

血液学的臨床検査値異常	発現例数/測定例数*（発現率%）					
	全症例 n=2,182	慢性期CML n=1,150	移行期CML n=502	骨髄芽球性急性期CML n=280	リンパ芽球性急性期CML n=115	Ph+ALL n=135
好中球減少	1,281/2,160（59.3）	529/1,142（46.3）	341/499（68.3）	220/275（80.0）	93/113（82.3）	98/131（74.8）
血小板減少	1,237/2,166（57.1）	466/1,145（40.7）	355/499（71.1）	224/275（81.5）	99/115（86.1）	93/132（70.5）
ヘモグロビン減少	805/2,166（37.2）	212/1,145（18.5）	274/499（54.9）	207/275（75.3）	57/115（49.6）	55/132（41.7）

CTCAE v3.0 Gradeによる評価
*投与前値のある症例のみを示した。

国内臨床試験　国内臨床試験で認められた白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少のGrade別発現頻度を下表に示します。

● **国内臨床試験**（血液学的臨床検査値異常）[4,5]

発現例数（発現率%）

血液学的臨床検査値異常	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
白血球数減少	50(64.9)	30(39.0)	32(60.4)	14(26.4)	7(63.6)	5(45.5)	11(84.6)	11(84.6)
好中球数減少	57(74.0)	50(64.9)	36(67.9)	30(56.6)	9(81.8)	9(81.8)	12(92.3)	11(84.6)
血小板数減少	58(75.3)	43(55.8)	39(73.6)	25(47.2)	9(81.8)	8(72.7)	10(76.9)	10(76.9)
ヘモグロビン減少	28(36.4)	14(18.2)	20(37.7)	7(13.2)	3(27.3)	3(27.3)	5(38.5)	4(30.8)

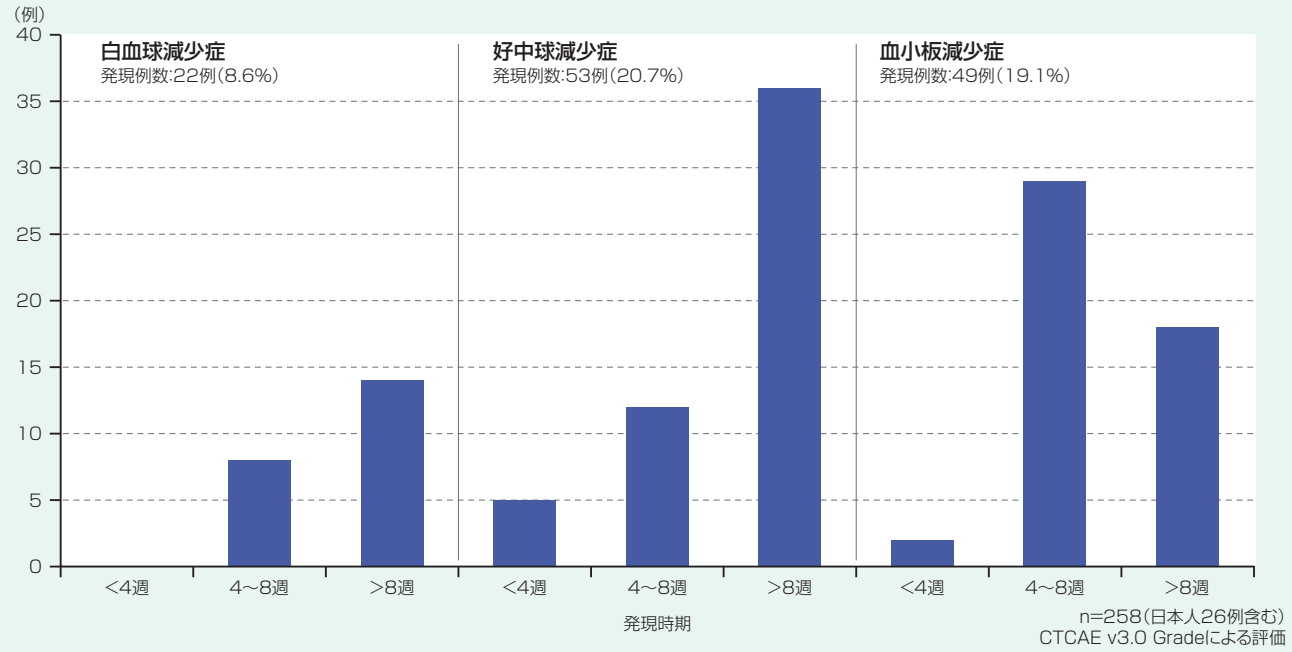
CTCAE v3.0 Gradeによる評価

発現時期

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2]

Grade 3～4の血球減少症の発現時期は、白血球減少症及び好中球減少症は投与開始8週間以後、血小板減少症は投与開始後4～8週間以内に最も多く認められました。最初にGrade 3～4の血球減少症が発現する時期は、投与開始後16週間以内がほとんどでした。Grade 3～4の血球減少症が初めて発現するまでの期間を図1に示します。

● 図1　Grade 3～4の血液学的検査での変動が初めて発現するまでの期間（国際共同臨床第Ⅲ相試験）



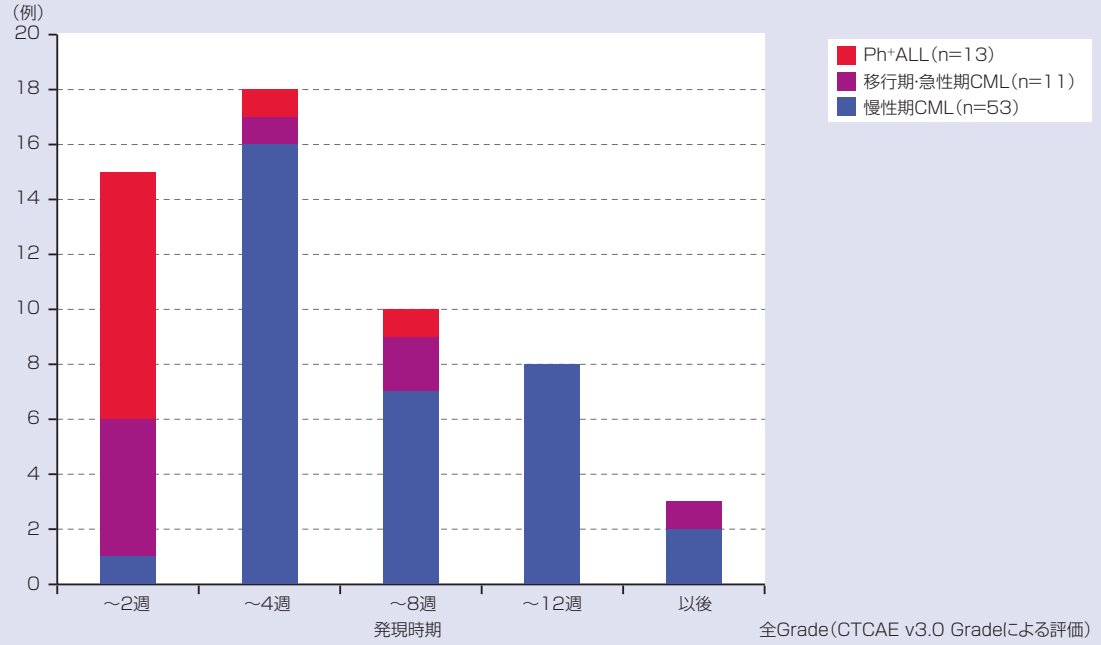
初発及びイマチニブ抵抗性の慢性期CML

海外臨床試験　慢性期CMLに対する海外臨床試験に登録された130例における骨髄抑制を解析した報告では、Grade 2～4の骨髄抑制が発現するまでの期間中央値は好中球減少で42日（範囲2～415日）、血小板減少で31日（範囲4～176日）、貧血で16日（範囲3～182日）でした[6]。

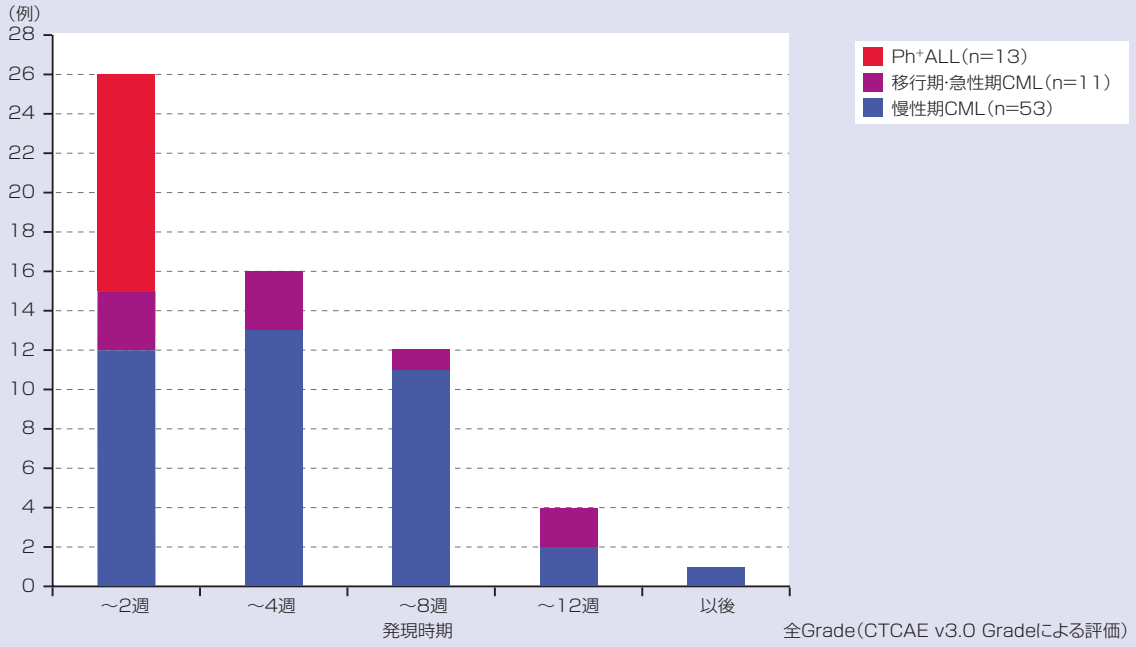
イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

国内臨床試験　好中球減少発現までの期間及び血小板減少発現までの期間を図2、3に示します[7,8]。

● 図2　好中球減少発現までの期間（国内臨床試験【Study CA180-031とStudy CA180-138試験期の集計】）[7,8]



● 図3　血小板減少発現までの期間（国内臨床試験【Study CA180-031とStudy CA180-138試験期の集計】）[7,8]



持続期間

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

最初に発現したGrade 3～4の血球減少症の持続期間の中央値は、白血球減少症1.5週間、好中球減少症2.7週間、血小板減少症2.8週間でした。

対処法

海外臨床試験（2,182例）において、骨髄抑制の多くは可逆的で、本剤の一時的休薬又は減量により2～4週間で回復しました。また、発熱性好中球減少症は127例（5.8%）で認められ、投与中止に至ったのは11例（0.5%）でした。好中球減少又は血小板減少が発現した場合の用量調節方法はp.37、39「血液系の副作用と投与量調節の基準」の項をご参照ください。

臨床試験においては、ときに血小板輸血と赤血球輸血が用いられました。骨髄抑制が治療抵抗性を示した患者に対しては、一時的に造血細胞増殖因子（G-CSF）が用いられ、国内臨床試験（Study CA180-031とStudy CA180-138試験期の集計）において慢性期・移行期・急性期CML及びPh^+ALLを含む77例中G-CSFが使用された患者は5例でした。

内訳は慢性期CMLでは53例中0例、移行期・急性期CMLでは11例中3例、Ph^+ALLでは13例中2例でした。本剤投与開始後のG-CSF使用開始までの期間（中央値）は9日（範囲：6-55日）でした。

多くの患者では、休薬により本剤による治療の継続が可能でした[1)]。

2 出血（脳出血・硬膜下出血、消化管出血）

・出血が生じることがあり、主として血小板減少時にみられました。
・定期的に血液検査と患者の観察を十分に行い、脳出血・硬膜下出血、消化管出血等の出血に注意してください。
・重篤な血小板減少が発現した場合には減量、休薬又は投与中止及び血小板輸血を含む適切な支持療法を行うとともに、専門医による慎重な経過観察が必要です。
・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に対しては慎重に投与してください。

CML及びPh+ALL患者では、疾患に関連した出血性事象のリスクがあります[9、10]。本剤の非臨床試験では、本剤がヒト、カニクイザル、ラットの多血小板血漿においてコラーゲン誘導性の血小板凝集を抑制し、ヒトの全血凝固時間を延長することが示唆されました[11、12]。

また、本剤投与症例で、アラキドン酸（70%）、エピネフリン（85%）、両者（59%）による刺激を伴う血小板凝集抑制が認められたという報告[13]、ダサチニブの凝固阻害とコラーゲン依存性に関与するFcγRIIAの関連性を示唆した報告[14]があります。

さらに、本剤の臨床試験に登録されたCML138例の中から出血が発現した症例を評価した報告では、138例中32例（23%）で出血が発現し、Grade 3以上は9例（7%）でした。病期別発現率では慢性期CML12%、移行期CML31%、急性期CML35%でした（p=0.02）。発現部位の多くは消化管でした。出血を発現した症例の97%は投与前の凝固検査が正常でした。37%の発現例では血小板数が>100×10^9/Lでしたが、多変量解析の結果、血小板減少と進行期CMLが出血のリスクファクターでした。また、1日2回投与法で発現頻度が高い傾向が認められました（p=0.17）[15]。

発現状況

（1）脳出血・硬膜下出血

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2]

国際共同臨床第Ⅲ相試験（258例）において脳出血・硬膜下出血は認められませんでした。

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）及びイマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験（国際共同臨床第Ⅲ相試験を含む）	海外臨床試験（国際共同臨床第Ⅲ相試験を含む）において脳出血・硬膜下出血は2,440例中、20例（0.8%）に認められ、うち7例（0.3%）がGrade 3以上でした[2、3]。
国内臨床試験（国際共同臨床第Ⅲ相試験日本人26例を含む）	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103例においては脳出血・硬膜下出血は認められませんでした[2、4、5]。

（2）消化管出血

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2]

全体	消化管出血は258例中1例（0.4%）に認められ、Grade 3以上でした。
日本人	日本人（26例）では消化管出血は認められませんでした。

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験

慢性期・移行期・急性期CML及びPh+ALLを含む2,182例中、消化管出血は170例（7.8%）に認められ、うち93例（4.3%）がGrade 3又は4でした[3]。

国内臨床試験

慢性期・移行期・急性期CML及びPh+ALLを含む77例中、消化管出血は10例（13.0%）に認められ、うち3例（3.9%）がGrade 3以上でした[4,5]。国内臨床試験で認められた消化管出血のGrade別発現頻度を下表に示します。

● **国内臨床試験**（消化管出血）[4,5]

発現例数（発現率%）

	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
胃腸出血	5(6.5)	2(2.6)	3(5.7)	0	1(9.1)	1(9.1)	1(7.7)	1(7.7)
血便排泄	4(5.2)	1(1.3)	1(1.9)	0	1(9.1)	1(9.1)	2(15.4)	0
肛門出血	1(1.3)	0	1(1.9)	0	0	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

対処法

血小板減少に伴う出血は、本剤の休薬、用量調節又は投与中止により対処されました。また、適宜血小板輸血が用いられました[1]。本剤による出血が発現した症例の検討では、47%の症例で休薬し、休薬期間中央値は17日（範囲3～51日）でした。また、72%の症例で輸血が行われました[15]。

血小板減少が発現した場合の用量調節についてはp.37、39「血液系の副作用と投与量調節の基準」の項をご参照ください。

3 体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等）

・胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等の体液貯留がみられることがあります。
・本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、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、胸水を疑い、胸部X線の検査を実施してください。また、その他の体液貯留が疑われる場合には必要に応じて超音波検査等を実施してください。
・重篤な胸水は、必要に応じて本剤の休薬又は減量、利尿剤投与、胸腔穿刺、酸素吸入等を行ってください。
・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ってください。

（1）胸水

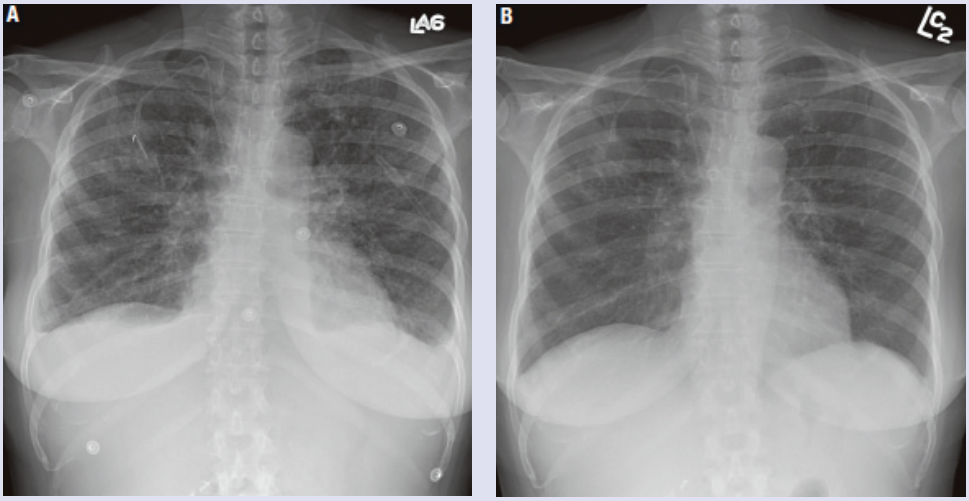
本剤の国内外臨床試験において、胸水貯留が報告されています。胸水の発現機序は解明されていませんが、本剤によるPDGFRβ（血小板由来増殖因子受容体）キナーゼ阻害や免疫を介した機序を示唆する報告があります[16]。

慢性期CMLを対象とした海外臨床第Ⅲ相試験（用法・用量検討試験）では、1日2回投与群に比べ、1日1回100mg投与群で胸水の発現が減少していました[17,18]。心疾患の既往歴、高血圧症合併、1日2回投与が胸水発現のリスク因子であると報告されています[16]。

症状

呼吸困難や乾性咳嗽等、胸水を示唆する症状が発現した患者では胸部X線検査等の画像検査の実施が推奨されます[1]。

● 図1　本剤による胸水[19]



A：慢性期慢性骨髄性白血病患者（70mg/日1日2回投与）
B：本剤を休薬し、プレドニゾン60mg/日経口投与を開始72時間以内に胸水が消失

発現状況

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

国際共同臨床第Ⅲ相試験で認められた胸水のGrade別発現頻度を下表に示します。

● 国際共同臨床第Ⅲ相試験[2)]

発現例数（発現率%）

	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
胸水	26（10.1）	0	6（23.1）	0

CTCAE v3.0による評価

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験　慢性期・移行期・急性期CML及びPh+ALLを含む2,182例中、胸水は535例（24.5%）に認められ、うち129例（5.9%）がGrade 3又は4でした[3)]。

国内臨床試験　国内臨床試験で認められた胸水のGrade別発現頻度を下表に示します[4,5)]。

● 国内臨床試験[4,5)]

発現例数（発現率%）

	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
胸水	32 (41.6)	5 (6.5)	22 (41.5)	3 (5.7)	6 (54.5)	1 (9.1)	4 (30.8)	1 (7.7)

CTCAE v3.0による評価

発現時期

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

胸水が発現した26例中22例（84.6%）が、投与開始から9週間以上経過した後に発現しました。最初の胸水が発現するまでの期間の中央値は、28週間（4～88週間）でした。

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

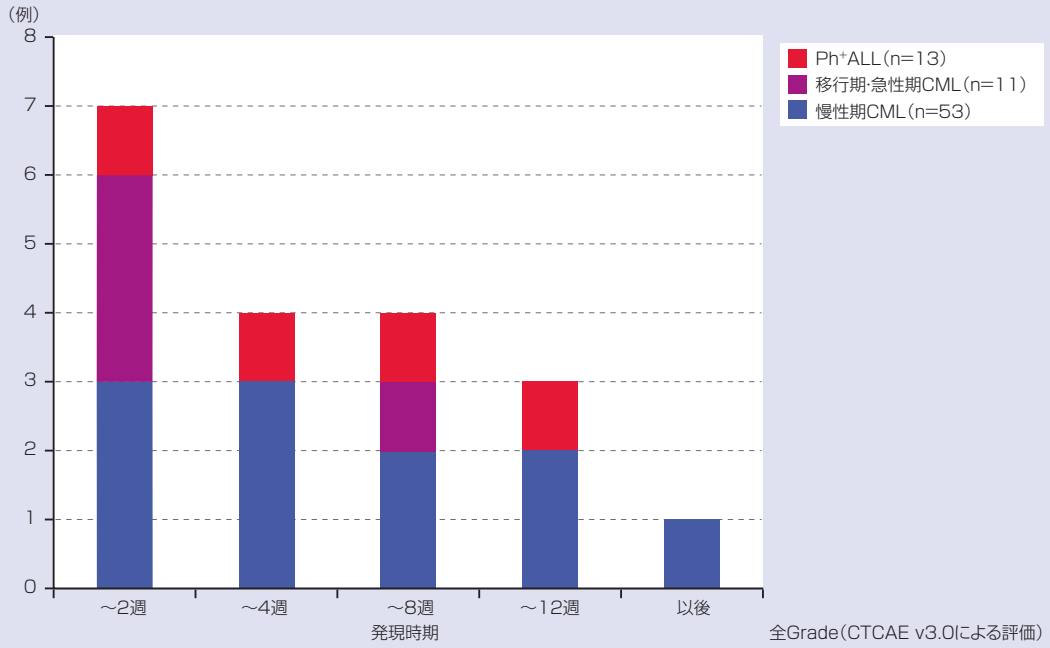
海外臨床試験

本剤の臨床試験に登録されたCML138例の中から胸水が発現した症例を評価した報告では138例中48例（35%）で胸水が発現し、発現時期は、本剤投与開始から発現までの期間中央値が5週間（範囲：1～107週間）と報告されています[16)]。また、本剤の臨床試験に登録された慢性期CML165例に対して1日1回100mg投与が行われ、165例中23例（14%）で胸水が発現し、胸水発現までの期間中央値は315日（範囲：19～805日）と報告されています[18)]。

国内臨床試験

胸水発現までの期間を図1に示します[7,8)]。

● 図1　胸水発現までの期間（国内臨床試験【Study CA180-031とStudy CA180-138試験期の集計】）[7,8)]



持続期間

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

胸水の持続期間の中央値は50日（5～585日）でした。

対処法

軽度の胸水の場合は本剤の投与を継続し、慎重に経過を観察します。

中等度の胸水の場合、休薬と利尿剤の投与が必要となります。また、休薬と短期ステロイド(プレドニゾン20mg/日×3日間)の投与により早期に回復する可能性があります。

重篤な胸水の場合、胸腔穿刺やデンバーシャント等の胸腔腹腔シャント、化学的胸膜癒着術が必要となる場合もあります[19]。

初発の慢性期CML(国際共同臨床第Ⅲ相試験)[2]

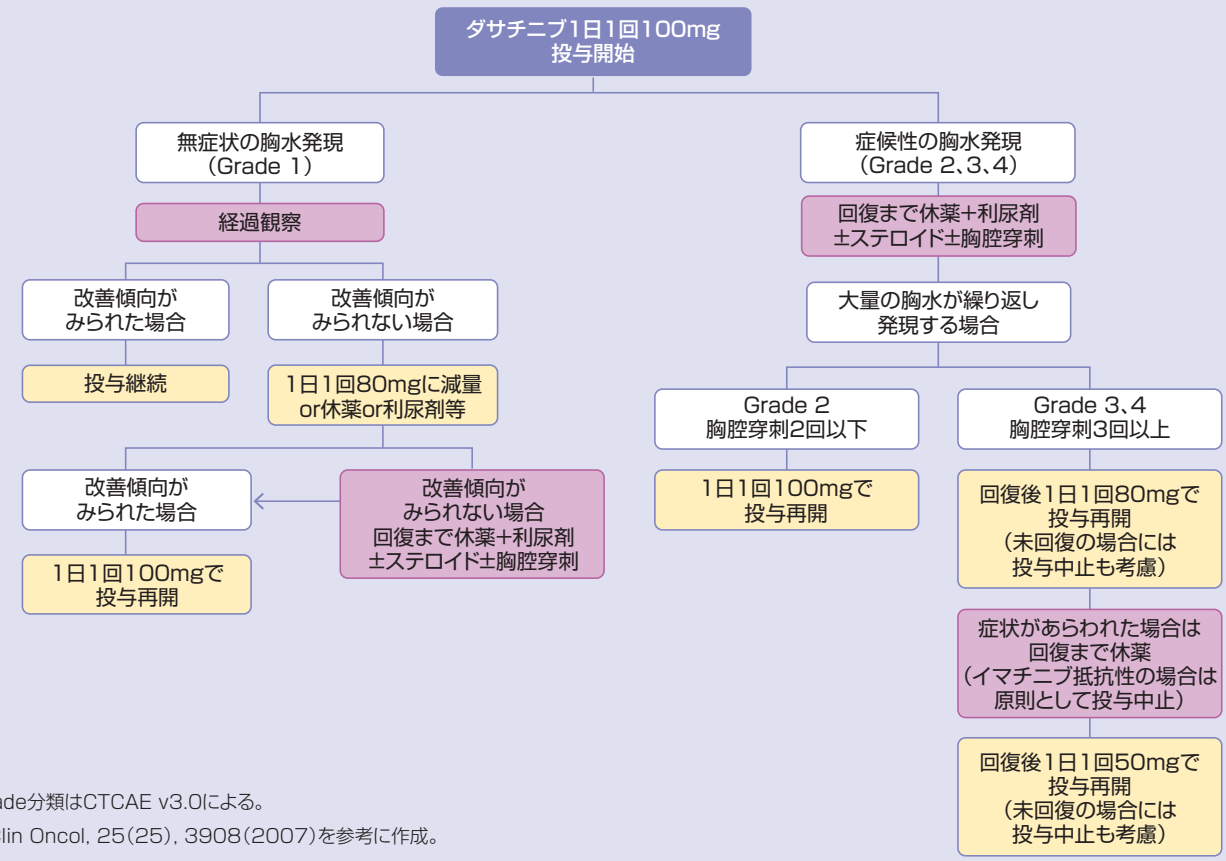
初発の慢性期CML(国際共同臨床第Ⅲ相試験)で胸水を発現した26例の多くは、休薬により管理されました(19例、73.1%)。減量は8例(30.8%)で行われ、利尿薬が12例(46.2%)に、ステロイド薬が7例(26.9%)に使用されました。また、胸腔穿刺は1例(3.8%)に実施されました。なお、休薬期間の中央値は15日、ステロイド薬投与期間の中央値は29日でした。胸水を発現した26例中23例(88.5%)において、効果的に管理がなされ、継続投与が可能でした。

イマチニブ抵抗性のCML[16]

本剤による胸水発現例を解析した文献では、胸水が発現した48例中40例(83%)で休薬され、休薬期間中央値は27日間(4～113日)でした。34例(71%)で減量が行われ、14例(29%)で胸水再発のため1回以上休薬され、3例(6%)で胸水再発のため投与が中止されました。胸腔穿刺を要した症例は9例(19%)、デンバーシャントを施行した症例は2例(4%)でした。48例中45例が本剤を中止することなく減量や休薬などをしながら継続投与が可能でした。

以下に胸水発現時の対応のフローチャートの一例を示します。

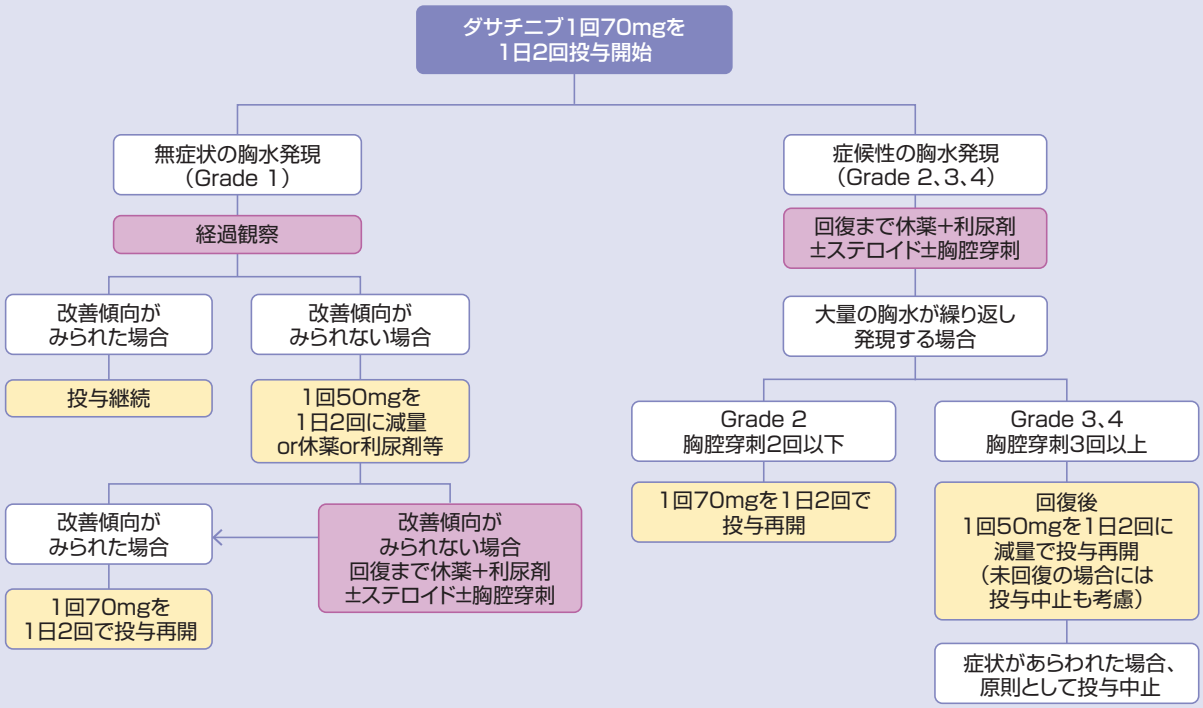
● 図2　慢性期CMLにおける胸水発現時の対応フローチャート(例)[16]



Grade分類はCTCAE v3.0による。
J Clin Oncol, 25(25), 3908(2007)を参考に作成。

投与量調節の詳細については、p.36をご参照ください。

● 図3　移行期・急性期CML及びPh+ALLにおける胸水発現時の対応フローチャート（例）[16]



Grade分類はCTCAE v3.0による。
J Clin Oncol, 25(25), 3908(2007)を参考に作成。

投与量調節の詳細については、p.36をご参照ください。

(2) 肺水腫

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2]

国際共同臨床第Ⅲ相試験で認められた肺水腫のGrade別発現頻度を下表に示します。

● 国際共同臨床第Ⅲ相試験[2]

発現例数（発現率%）

	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
肺水腫	1（0.4）	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験　慢性期・移行期・急性期CML及びPh+ALLを含む2,182例中、肺水腫は38例（1.7%）に認められ、うち14例（0.6%）がGrade 3又は4でした[3]。

国内臨床試験　国内臨床試験で認められた肺水腫のGrade別発現頻度を下表に示します[4,5]。

● 国内臨床試験[4,5]

発現例数（発現率%）

	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
肺水腫	1（1.3）	1（1.3）	0	0	1（9.1）	1（9.1）	0	0

CTCAE v3.0による評価

(3) 心嚢液貯留

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

国際共同臨床第Ⅲ相試験で認められた心嚢液貯留のGrade別発現頻度を下表に示します。

● 国際共同臨床第Ⅲ相試験[2)]

発現例数（発現率%）

	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
心嚢液貯留	3（1.2）	1（0.4）	0	0

CTCAE v3.0による評価

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験　慢性期・移行期・急性期CML及びPh+ALLを含む2,182例中、心嚢液貯留は85例（3.9%）に認められ、うち23例（1.0%）がGrade 3又は4でした[3)]。また、心嚢液貯留85例のうち8例（9.4%）にうっ血性心不全が認められました。

国内臨床試験　国内臨床試験で認められた心嚢液貯留のGrade別発現頻度を下表に示します[4,5)]。

● 国内臨床試験[4,5)]

発現例数（発現率%）

	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
心嚢液貯留	7（9.1）	0	5（9.4）	0	2（18.2）	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

(4) 腹水

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

国際共同臨床第Ⅲ相試験（258例）において腹水は認められませんでした。

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験　慢性期・移行期・急性期CML及びPh+ALLを含む2,182例中、腹水は11例（0.5%）に認められ、うち3例（0.1%）がGrade 3又は4でした[3)]。

国内臨床試験　国内臨床試験で認められた腹水のGrade別発現頻度を下表に示します[4,5)]。

● 国内臨床試験[4,5)]

発現例数（発現率%）

	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
腹水	1（1.3）	0	0	0	1（9.1）	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

(5) 全身性浮腫

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

国際共同臨床第Ⅲ相試験で認められた全身性浮腫のGrade別発現頻度を下表に示します。

● 国際共同臨床第Ⅲ相試験[2)]

発現例数（発現率%）

	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
全身性浮腫*	5（1.9）	0	0	0

CTCAE v3.0による評価
＊浮腫、全身性浮腫等を含む。

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）及びイマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験（国際共同臨床第Ⅲ相試験を含む）

海外臨床試験（国際共同臨床第Ⅲ相試験を含む）において全身性浮腫は2,440例中86例（3.5%）に認められ、うち9例（0.4%）がGrade 3以上でした[2、3)]。

国内臨床試験（国際共同臨床第Ⅲ相試験日本人26例を含む）

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103例において全身性浮腫は認められませんでした[2、4、5)]。

対処法

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ってください。

4 間質性肺疾患

・間質性肺疾患があらわれることがあります。
・間質性肺疾患の既往歴のある患者に対しては慎重に投与してください。
・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中止し、専門医による副腎皮質ホルモン剤の投与等の治療を行ってください。

症状

発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常が認められた場合には間質性肺疾患を考慮してください。

発現状況

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

国際共同臨床第Ⅲ相試験（258例）において間質性肺疾患は認められませんでした。

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験　慢性期・移行期・急性期CML及びPh+ALLを含む2,182例中、間質性肺疾患は6例（0.3%）に認められ、うち4例（0.2%）がGrade 3でした。間質性肺疾患による死亡例はありませんでした[3)]。

国内臨床試験　国内臨床試験で認められた間質性肺疾患のGrade別発現頻度を下表に示します[4,5)]。

● 国内臨床試験[4,5)]

発現例数（発現率%）

	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
間質性肺疾患	3(3.9)	1(1.3)	2(3.8)	0	1(9.1)	1(9.1)	0	0

CTCAE v3.0による評価

対処法

間質性肺疾患が疑われた時は投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。
対処例[21)]：①メチルプレドニゾロン 1g/日　3日間（点滴静注）
②以後プレドニゾロン　1mg/kg 体重/日
症状が安定したら2割ずつ2～4週ごとに漸減。

5 心電図 QT 延長

・心電図 QT 延長があらわれることがあります。
・QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では、電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）の補正を考慮した上で心電図モニタリングを行う等慎重に投与してください。
・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）の補正を行ってください。

発現状況

非臨床試験

hERGアッセイ及びプルキンエ線維を用いた*in vitro*試験で、心室再分極時間（QT間隔）延長の可能性が示唆されました[22]。テレメーターを装着した無麻酔サルを用いた*in vivo* 単回投与ではQT間隔や心電図波形の変化はみられませんでした[23]。

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2]

国際共同臨床第Ⅲ相試験で認められた心電図QT延長のGrade別発現頻度を下表に示します。

● 国際共同臨床第Ⅲ相試験[2]

発現例数（発現率%）

	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
心電図QT延長	1（0.4）	1（0.4）	1（3.8）	1（3.8）

CTCAE v3.0による評価

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験

第Ⅰ相/第Ⅱ相試験の911例中9例（1%未満）にQT間隔延長の有害事象が報告されていますが、Fridericia式による補正QT（QTcF）が500msec超となったものは3例（1%未満）であり、いずれの試験においてもトルサードドポアン（心臓のポンプ機能を大きく低下させ、突然死を招くことがある予後不良の心室性不整脈）は認められませんでした。QT間隔延長のため、慢性期CMLの2例で本剤の投与が中止となりました[24]。本剤の投与が中止となった2例は、本剤との因果関係が否定された1例と、本剤投与66日目にGrade 4のQT間隔延長が2日間持続したため投与を中止した1例でした。
心電図パラメータ、特にQT間隔延長への影響を検討した結果からは、本剤は急性のQT間隔延長の作用はないことが示唆されました[25]。長期投与においてはQTcF間隔（中央値）が投与前に比較し約3～6msec延長し、その95%信頼区間の上限は8msec未満でした。

国内臨床試験

国内臨床試験で認められた心電図QT延長のGrade別発現頻度を下表に示します[4,5]。

● 国内臨床試験[4,5]

発現例数（発現率%）

	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
心電図QT延長	8（10.4）	0	6（11.3）	0	1（9.1）	0	1（7.7）	0

CTCAE v3.0による評価

対処法

本剤は、以下のようなQT間隔が延長している、又は延長する可能性がある患者に対して、慎重に投与してください。

- 低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者（本剤投与前に治療すること）
- 累積投与量が高用量に達するアントラサイクリン療法を受けている患者
- QT間隔延長をもたらす抗不整脈薬やその他の薬剤（参考参照）を投与している患者

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）の補正を行ってください。

＜参考＞QT延長を引き起こす可能性のある薬剤[26)]

薬剤の系統	薬剤名	
抗不整脈剤	Ⅰa群 Ⅲ群 プロパフェノン塩酸塩（プロノン；Ⅰc群） ベプリジル塩酸塩水和物（ベプリコール；Ca拮抗剤；Ⅳ群）	
三・四環系抗うつ剤：キニジン様作用あり		
抗精神病薬	フェノチアジン系 ブチロフェノン系 ベンズアミド系：torsades de pointes誘発 （スルトプリド塩酸塩；バルネチール、チアプリド塩酸塩；グラマリールなど）	
ピペリジン系	アステミゾール、テルフェナジン、シサプリド、ピペリジン系フェノチアジン	
	ブチロフェノン系	ピモジド（オーラップ） ドロペリドール（ドロレプタン；麻酔剤、 タラモナール；麻薬剤にも配合）　など
	プロピベリン塩酸塩（バップフォー）、ドネペジル塩酸塩（アリセプト）	
プロブコール	シンレスタール、ロレルコ（高脂血症治療剤）	
キヌプリスチン・ダルホプリスチン	シナシッド；ストレプトグラミン系	
低K血症誘発剤	K排泄型利尿剤など	
低Mg血症誘発剤		
ピペラジン系	キノロン系	スパルフロキサシン（スパラ） レボフロキサシン（クラビット） ガチフロキサシン水和物（ガチフロ）　など
	トラゾドン塩酸塩（デジレル；抗うつ剤；5-HT再取り込み阻害）	
	塩酸ロメリジン（テラナス、ミグシス；片頭痛治療剤；Ca拮抗剤）	
バルデナフィル塩酸塩水和物	レビトラ；PDE5阻害剤	
その他	モキシフロキサシン塩酸塩（アベロックス；キノロン系）	
	メシル酸ガレノキサシン水和物（ジェニナック；キノロン系）	
	フルコナゾール（ジフルカン：アゾール系）	
	トレミフェンクエン酸塩（フェアストン；抗エストロゲン剤）	
	ゲフィチニブ（イレッサ；チロシンキナーゼ阻害抗悪性腫瘍剤）	
	ラパチニブトシル酸塩水和物（タイケルブ；チロシンキナーゼ阻害剤）	
	スニチニブリンゴ酸塩（スーテント；キナーゼ阻害剤）	
	キニーネ （キニジン異性体）類	キニジン硫酸塩水和物 メフロキン塩酸塩（メファキン；抗マラリア剤）など
	マクロライド系	
	ケトライド系	
	アントラサイクリン系	
	造影剤	
	H_2拮抗剤	
	ペンタミジンイセチオン酸塩（ベナンバックス注；カリニ肺炎治療剤）	
	タモキシフェンクエン酸塩（ノルバデックス；抗エストロゲン剤）	
	オメプラゾール（オメプラゾン）	
	ホスフルコナゾール（プロジフ）	
	三酸化ヒ素（トリセノックス；白血病治療剤）	
	アデノシン（アデノスキャン）	
	酒石酸トルテロジン（デトルシトール；OAB治療剤）	
	チザニジン塩酸塩（テルネリン）	

6 肝毒性

・肝トランスアミラーゼ、ビリルビンの上昇があらわれることがあります。
・肝障害のある患者に対しては慎重に投与してください。

発現状況

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

国際共同臨床第Ⅲ相試験で認められたALT（GPT）増加、AST（GOT）増加及び総ビリルビン増加のGrade別発現頻度を下表に示します。

● **国際共同臨床第Ⅲ相試験**（肝機能検査値異常）[2)]

発現例数/測定例数（発現率%）

肝機能検査値異常	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
ALT（GPT）増加	112/256（43.8）	1/256（0.4）	11/26（42.3）	0
AST（GOT）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

CTCAE v3.0 Gradeによる評価

イマチニブ抵抗性のCML及びPh⁺ALL

海外臨床試験　慢性期・移行期・急性期CML及びPh⁺ALLを含む2,182例中、肝毒性のGrade 3以上の有害事象を下表に示します。

● **海外臨床試験**（Grade 3又は4の肝機能検査値異常）[3)]

肝機能検査値異常	発現例数/測定例数*（発現率%）					
	全症例 n=2,182	慢性期CML n=1,150	移行期CML n=502	骨髄芽球性急性期CML n=280	リンパ芽球性急性期CML n=115	Ph⁺ALL n=135
ALT（GPT）上昇	62/2,156（2.9）	8/1,142（0.7）	20/497（4.0）	17/272（6.3）	8/115（7.0）	9/130（6.9）
AST（GOT）上昇	34/2,150（1.6）	7/1,139（0.6）	6/497（1.2）	10/271（3.7）	6/114（5.3）	5/129（3.9）
ビリルビン上昇	37/2,152（1.7）	10/1,141（0.9）	5/497（1.0）	11/271（4.1）	8/113（7.1）	3/130（2.3）

CTCAE v3.0 Gradeによる評価
*投与前値のある症例のみを示した。

国内臨床試験　国内臨床試験で認められた肝機能検査値異常変動のGrade別発現頻度を下表に示します。

● **国内臨床試験**（肝機能検査値異常）[4,5)]

発現例数（発現率%）

肝機能検査値異常	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
ALT（GPT）増加	40（51.9）	5（6.5）	27（50.9）	3（5.7）	6（54.5）	1（9.1）	7（53.8）	1（7.7）
AST（GOT）増加	37（48.1）	5（6.5）	22（41.5）	2（3.8）	6（54.5）	0	9（69.2）	3（23.1）
血中ビリルビン増加	6（7.8）	1（1.3）	3（5.7）	0	0	0	3（23.1）	1（7.7）

CTCAE v3.0 Gradeによる評価

対処法

Grade 3以上のAST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、総ビリルビン上昇がみられた場合は本剤の休薬及び減量により管理してください。

7 感染症（肺炎、敗血症、B型肝炎ウイルスの再活性化）

・肺炎、敗血症等の感染症があらわれることがあります。
・B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあります。
・定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与中止とともに適切な処置を行ってください。

発現状況

(1) 肺炎

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

国際共同臨床第Ⅲ相試験で認められた肺炎のGrade別発現頻度を下表に示します。

● 国際共同臨床第Ⅲ相試験[2)]

発現例数（発現率%）

	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
肺炎	1（0.4）	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験 慢性期・移行期・急性期CML及びPh+ALLを含む2,182例中、肺炎は106例（4.9%）に認められ、うち64例（2.9%）がGrade 3又は4でした[3)]。

国内臨床試験 国内臨床試験で認められた肺炎のGrade別発現頻度を下表に示します[4,5)]。

● 国内臨床試験[4,5)]

発現例数（発現率%）

	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
肺炎	5（6.5）	4（5.2）	3（5.7）	2（3.8）	1（9.1）	1（9.1）	1（7.7）	1（7.7）*

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

(2) 敗血症

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

国際共同臨床第Ⅲ相試験（258例）において敗血症は認められませんでした。

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験 慢性期・移行期・急性期CML及びPh+ALLを含む2,182例中、敗血症は22例（1%）に認められ、うち16例（0.7%）がGrade 3又は4でした[3)]。

国内臨床試験 国内臨床試験で認められた敗血症のGrade別発現頻度を下表に示します[4,5)]。

● 国内臨床試験[4,5)]

発現例数（発現率%）

	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
敗血症	1（1.3）	1（1.3）	0	0	0	0	1（7.7）	1（7.7）

CTCAE v3.0による評価

（3）B型肝炎ウイルスの再活性化

本剤の臨床試験から、慢性B型肝炎の既往歴を有する患者もしくはB型肝炎治療薬が投与されている患者における「ウイルス肝炎」、「B型肝炎」の発現が5例に認められました。その他のB型肝炎関連事象発現症例においては、投与開始時点でのB型肝炎ウイルス感染を疑わせる情報が得られていません。なお、2015年6月27日時点で臨床試験において本剤が投与された症例は5,167例でした。

対処法

定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

8 腫瘍崩壊症候群 [27]

・腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
・血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等患者の状態を十分に観察してください。
・進行した病期等リスクが高いと考えられる患者では、適切な予防の処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤投与等）を考慮してください。
・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してください。

発現状況

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2]

国際共同臨床第Ⅲ相試験（258例）において腫瘍崩壊症候群は認められませんでした。

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験　慢性期・移行期・急性期CML及びPh+ALLを含む2,182例中、腫瘍崩壊症候群は9例（0.4%）に認められ、いずれもGrade 3でした。腫瘍崩壊症候群が認められた9例のうち1例が投与中止となりました[3]。

国内臨床試験　国内臨床試験で認められた腫瘍崩壊症候群のGrade別発現頻度を下表に示します[4,5]。

● 国内臨床試験[4,5]

発現例数（発現率%）

	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
腫瘍崩壊症候群	3(3.9)	3(3.9)	1(1.9)	1(1.9)	0	0	2(15.4)	2(15.4)

CTCAE v3.0による評価

対処法

血清中電解質濃度及び腎機能検査及び患者の状態を十分に観察します。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、高尿酸血症治療剤投与、透析等）を行ってください。予防及び治療は、腫瘍崩壊が持続することが予想される５～７日間は継続させます。腫瘍量の減少にともない、リスクが低下します。

9 急性腎障害

・急性腎障害、ネフローゼ症候群等があらわれることがありますので、観察を十分に行い異常が認められた場合には減量、休薬又は投与中止してください。

発現状況

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

国際共同臨床第Ⅲ相試験（258例）において急性腎障害は認められませんでした。

なお、血清クレアチニン増加は測定可能であった256例中22例（8.6%）に認められ、うち1例（0.4%）がGrade 3以上でした。

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験

慢性期・移行期・急性期CML及びPh+ALLを含む2,182例中、急性腎障害は17例（0.8%）に認められ、うち13例（0.6%）がGrade 3又は4でした[3)]。

国内臨床試験

国内臨床試験で認められた急性腎障害のGrade別発現頻度を下表に示します[4,5)]。

なお、血中クレアチニン増加は77例中10例（13.0%）に認められ、うち1例（1.3%）がGrade 3以上でした。

● 国内臨床試験[4,5)]

発現例数（発現率%）

	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
急性腎障害*	1（1.3）	1（1.3）	1（1.9）	1（1.9）	0	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

＊当該患者では腫瘍崩壊症候群を発症した後に急性腎障害が発現し、本剤の休薬等は行われず、後に軽快した。

対処法

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してください。重篤な患者では血液透析を必要とします。

10 心不全、心筋梗塞

・心不全、心筋梗塞があらわれることがありますので、適宜心機能検査を行う等観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与中止してください。
・心疾患の既往歴又は危険因子を有する患者に対しては慎重に投与してください。

発現状況

(1) 心不全

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

国際共同臨床第Ⅲ相試験で認められたうっ血性心不全のGrade別発現頻度を下表に示します。

● 国際共同臨床第Ⅲ相試験[2)]

発現例数（発現率%）

	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
うっ血性心不全	1（0.4）	1（0.4）	0	0

CTCAE v3.0による評価

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験 慢性期・移行期・急性期CML及びPh+ALLを含む2,182例中、うっ血性心不全/心不全は59例（2.7%）に認められ、うち31例（1.4%）がGrade 3又は4でした[3)]。

国内臨床試験 国内臨床試験で認められた心不全のGrade別発現頻度を下表に示します[4,5)]。

● 国内臨床試験[4,5)]

発現例数（発現率%）

	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
心不全	2（2.6）	0	1（1.9）	0	1（9.1）	0	0	0

CTCAE v3.0による評価

(2)心筋梗塞

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

国際共同臨床第Ⅲ相試験で認められた心筋梗塞のGrade別発現頻度を下表に示します。

● 国際共同臨床第Ⅲ相試験[2)]

発現例数（発現率%）

	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
心筋梗塞	1（0.4）	1（0.4）*	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

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）及びイマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験（国際共同臨床第Ⅲ相試験を含む）

海外臨床試験（国際共同臨床第Ⅲ相試験を含む）において心筋梗塞は2,440例中5例（0.2%）に認められ、いずれもGrade 3以上でした[2、3)]。

国内臨床試験（国際共同臨床第Ⅲ相試験日本人26例を含む）

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103例においては心筋梗塞は認められませんでした[2、4、5)]。

対処法

適宜心機能検査を行う等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

11 肺動脈性肺高血圧症

・肺動脈性肺高血圧症があらわれることがあります。
・肺動脈性肺高血圧症が疑われる呼吸困難、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、適切な処置を行ってください。

症状・診断

肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension：PAH）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、失神等がみられます。診断には心エコー検査等が行われますが、確定診断は右心カテーテル検査により行われます。

発現機序

本剤による肺動脈性肺高血圧症の発現機序は不明です。胸水、体液貯留との関連は明らかではありません。

発現状況

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ました。症状の発現及び肺動脈性肺高血圧症の診断の時期は、本剤投与開始から8ヵ月後～5年後でした。

対処法

肺動脈性肺高血圧症の症状は非特異的であり、本剤治療開始後に呼吸困難、胸痛等があらわれた場合には、胸水、肺水腫、貧血、肺浸潤などの肺動脈性肺高血圧症以外の原因についても評価を行ってください。他の原因が特定されない場合は、肺動脈性肺高血圧症の診断を考慮してください。肺動脈性肺高血圧症の診断が確定された場合には本剤の投与は中止してください。投与中止により、12例中5例で血行動態及び臨床症状の改善がみられたと報告されています。

12 その他の副作用

(1) 下痢

・下痢があらわれることがあります。異常が認められた場合は、必要に応じて減量、休薬又は投与中止をして適切な処置を行ってください。

発現状況

初発の慢性期CML(国際共同臨床第Ⅲ相試験)[2)]

国際共同臨床第Ⅲ相試験で認められた下痢のGrade別発現頻度を下表に示します。

● 国際共同臨床第Ⅲ相試験[2)]

発現例数(発現率%)

	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
下痢	45(17.4)	1(0.4)	3(11.5)	0

CTCAE v3.0による評価

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

海外臨床試験 慢性期・移行期・急性期CML及びPh+ALLを含む2,182例中、下痢は698例(32%)に認められ、うち77例(4%)がGrade 3又は4でした[3)]。

国内臨床試験 国内臨床試験で認められた下痢のGrade別発現頻度を下表に示します[4,5)]。

● 国内臨床試験[4,5)]

発現例数(発現率%)

	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
下痢	36(46.8)	3(3.9)	26(49.1)	2(3.8)	4(36.4)	1(9.1)	6(46.2)	0

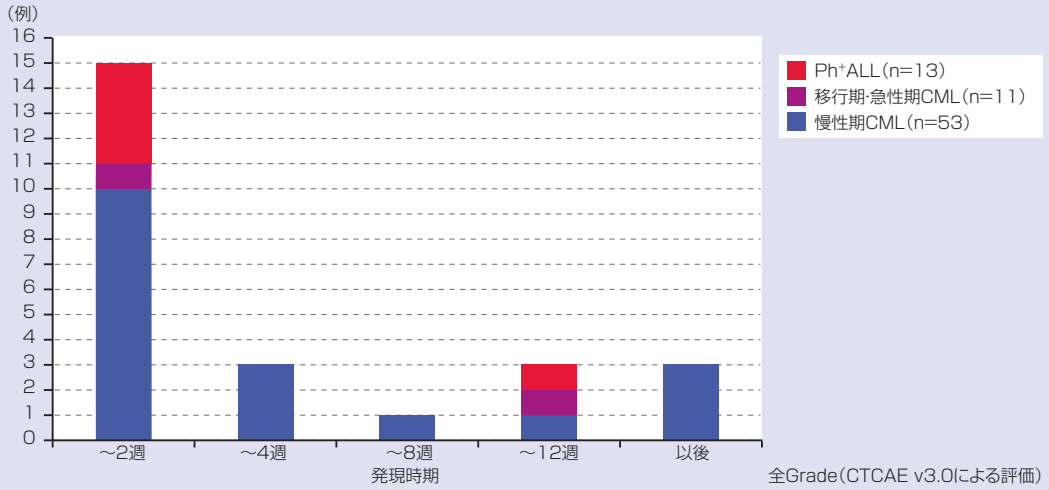
CTCAE v3.0による評価

発現時期

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

国内臨床試験 下痢(下痢及び異常便)発現までの時期を図1に示します[7,8)]。

● 図1 下痢発現までの期間(国内臨床試験【Study CA180-031とStudy CA180-138試験期の集計】)[7,8)]



全Grade(CTCAE v3.0による評価)

対処法

腸運動抑制剤(ロペラミド塩酸塩等)、収斂剤(タンニン酸アルブミン等)等を投与し、患者の状態を観察しながら投与量を調節してください。脱水や電解質異常が生じた場合は補液により補正してください[27)]。

(2) 発疹

・発疹があらわれることがあります。異常が認められた場合は、必要に応じて減量、休薬又は投与中止をして適切な処置を行ってください。

発現状況

初発の慢性期CML（国際共同臨床第Ⅲ相試験）[2)]

国際共同臨床第Ⅲ相試験で認められた発疹のGrade別発現頻度を下表に示します。

● 国際共同臨床第Ⅲ相試験[2)]

発現例数（発現率%）

	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
発疹	23(8.9)	0	7(26.9)	0

CTCAE v3.0による評価

イマチニブ抵抗性のCML及びPh⁺ALL

海外臨床試験

慢性期・移行期・急性期CML及びPh⁺ALLを含む2,182例中、発疹（皮膚症状：薬疹、紅斑、多形紅斑、紅色症、剥脱性発疹、真菌性皮疹、全身紅斑、性器発疹、紅色汗疹、稗粒腫、発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、皮膚剥脱、皮膚刺激及び小水疱性蕁麻疹）は485例（22%）に認められ、うち19例（1%）がGrade 3又は4でした[3)]。

国内臨床試験

国内臨床試験で認められた発疹のGrade別発現頻度を下表に示します[4,5)]。

● 国内臨床試験[4,5)]

発現例数（発現率%）

	全症例 n=77		慢性期CML n=53		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
発疹	31(40.3)	1(1.3)	22(41.5)	1(1.9)	2(18.2)	0	7(53.8)	0

CTCAE v3.0による評価

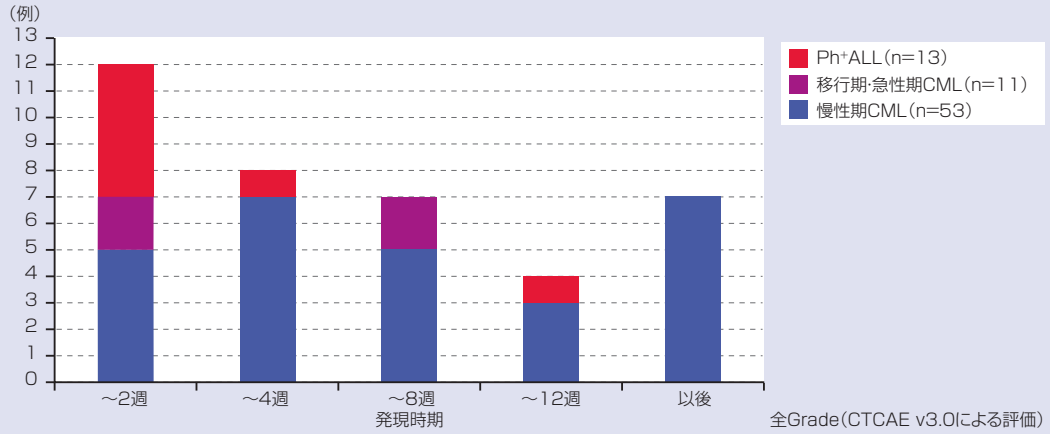
発現時期

イマチニブ抵抗性のCML及びPh⁺ALL

国内臨床試験

発疹（皮膚症状：発疹、ざ瘡、そう痒症、紅斑、丘疹、皮膚剥脱、全身性そう痒症、湿疹、皮膚乾燥、皮膚肥厚、顔面腫脹及び蕁麻疹）発現までの時期を図2に示します[7,8)]。

● 図2　発疹発現までの期間（国内臨床試験【Study CA180-031とStudy CA180-138試験期の集計】）[7,8)]



対処法

抗ヒスタミン剤投与、ステロイド外用剤塗布又は全身性のステロイド投与を行うとともに本剤の減量、休薬又は投与中止により管理することがNCCNガイドライン等で推奨されています[20,28)]。

スプリセル®投与に関する解説

1 投与患者の選択について

●投与前の注意事項

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。

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]

電子化された添付文書「1. 警告」「2. 禁忌」より

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]

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。

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]

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。

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。

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。

電子化された添付文書「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」より

●適正な患者選択

以下に該当する患者を選択してください。

(1)効能又は効果

4. 効能又は効果

〇慢性骨髄性白血病

〇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

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。

電子化された添付文書「4. 効能又は効果」「5. 効能又は効果に関連する注意」より

(2)既存治療に効果不十分又は忍容性のない患者の定義について

本剤は初発のCMLに使用する以外にも、イマチニブを含む既存治療では効果不十分（抵抗性）又は忍容性のない（副作用によりこれらの投与ができない：不耐容）場合に使用します。本剤の臨床試験において用いられた、既存治療に「効果不十分（抵抗性）」及び「忍容性のない（不耐容）」の定義は以下のとおりです。本剤投与時に参考にしてください。

また、慢性期CMLにおけるイマチニブの効果判定基準については、European LeukemiaNetガイドライン2020年もご参照ください（参考資料p.66～68）。

1. 慢性期CMLにおけるイマチニブ抵抗性の定義

ダサチニブの臨床試験で用いられたイマチニブ抵抗性の定義は以下のとおりです。

- **診断後3ヵ月で血液学的完全寛解（CHR）が得られない。**
- **診断後6ヵ月で細胞遺伝学的部分寛解（PCyR）が得られない（Ph^+>35%）。**
- **診断後12ヵ月で細胞遺伝学的完全寛解（CCyR）が得られない。**
- **診断後18ヵ月でMajor Molecular Response（MMR）が得られない。**
- **CHRの消失、CCyRの消失、MMRの消失、*BCR-ABL*変異の発現、又はPh^+細胞の付加的染色体異常の発現。**

2. 移行期・急性期CMLにおけるイマチニブ抵抗性の定義

ダサチニブの臨床試験で用いられた抵抗性の定義は以下のとおりです。

・600mg/日以上のイマチニブを投与しても血液学的寛解が得られない、又は再発した場合。

3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病における既存治療に対する抵抗性の定義

ダサチニブの臨床試験で用いられた既存治療抵抗性の定義は以下のとおりです。

・既存の治療により血液学的寛解が得られない、又は再発した場合。

4. イマチニブに忍容性のない患者（不耐容）の定義

ダサチニブの臨床試験で用いられたイマチニブに忍容性のない患者（不耐容）の定義は以下のとおりです。

・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。

2 患者への説明

スプリセルを服用される患者本人又はその家族の方に対して、本剤服用開始前に本剤の効果、予想される副作用、副作用対策等について、治療上の有効性と危険性を十分に説明してください。

患者がスプリセルを服用している間に貧血や出血等の骨髄抑制や、むくみ、乾性咳嗽、呼吸困難等の体液貯留を疑う自覚所見があった場合、また、その他の異変に気づいた場合には、すぐに主治医に連絡するよう注意喚起を行ってください。

患者への説明に当たっては、患者の理解を助けるための患者冊子をご利用ください。

3 投与時の注意事項

●投与時の注意事項

(1) 用法・用量：本剤は疾患の病期により用法・用量が異なります。なお、詳細は巻末のDI、p.74～76をご参照ください。

慢性期CML	移行期･急性期CML及びPh+ALL
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。	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。
50mg錠2錠を1日1回内服 例）1日1回： 実物大	50mg錠1錠と20mg錠1錠を1日2回内服 例）朝： 夕： 実物大

(2) 服用時間：食前・食後に関係なく、本剤を決められた時間に服用するよう指導してください。

慢性期CMLの場合：1日1回

移行期・急性期CML及びPh+ALLの場合：1日2回

(3) 服用時：本剤は、かまずにそのまま服用するように注意してください。

(4) 薬剤交付時：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してください。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報告されています。

●相互作用

*In vitro*試験において本剤はCYP酵素活性を誘導しませんが、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ります。

また、臨床試験で観察された血漿中濃度では CYP1A2、2B6、2C19、2D6 又は 2E1 を阻害しません。

以下の薬剤との併用には注意が必要です。

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(イトラコナゾール、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。
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。

電子化された添付文書「10.2 併用注意」より

4 投与中の患者状態の把握

●投与中の患者状態の把握

本剤投与により、安全性と有効性について患者状態を十分に把握するために、CML、Ph+ALLいずれの場合においても、血液検査（血球数算定、白血球分画等）は本剤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ってください。

European LeukemiaNet（ELN）による治療効果のモニタリング、効果判定基準[29]については巻末の参考資料（p.66～68）をご参照ください。

●投与中に行う検査

治療開始前、治療中に下記の検査を実施してください。

検査の種類･項目	対象･頻度･期間	注意する副作用等
血球算定	投与開始前、投与後の2ヵ月間は毎週、その後は1ヵ月毎	骨髄抑制（白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血）、出血
生化学的検査	投与開始前、投与後は定期的に実施	肝障害、腎障害、電解質異常
胸部X線	投与開始前、投与開始後の呼吸器症状（乾性咳嗽、呼吸困難等）があらわれた場合	胸水、間質性肺疾患、肺炎
心電図	QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では適宜心電図モニタリングを行う	QT間隔延長
心エコー	呼吸困難、胸痛があらわれた場合	肺動脈性肺高血圧症、胸水、心不全、心筋梗塞

有効性評価のための検査は European LeukemiaNet の CML に対するガイドライン[29]を参考に実施してください（p.66～68）。

●投与量調節・休薬・中止規定

7. 用法及び用量に関連する注意

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/mm³ 又は 血小板数<50,000/mm³	①好中球数1,000/mm³以上及び血小板数50,000/mm³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/mm³を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて1,000/mm³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回70mg を1日2回)	注1) 好中球数<500/mm³ 又は 血小板数<10,000/mm³	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/mm³以上及び血小板数20,000/mm³以上に回復するまで休薬する。 ③1回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回50mgを1日2回、3回目の発現時は1回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回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		

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

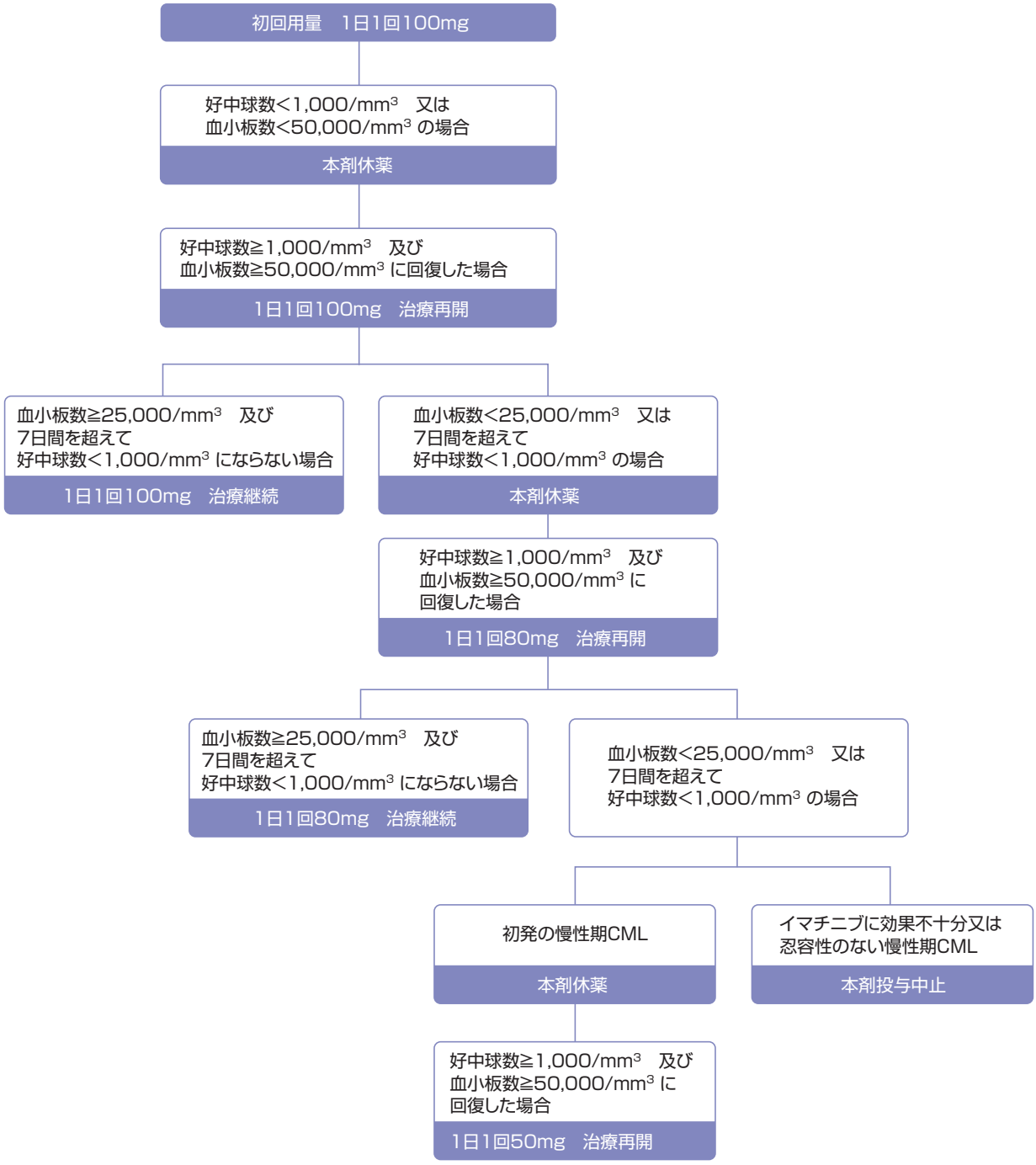
電子化された添付文書「7. 用法及び用量に関連する注意」より抜粋

副作用の重症度評価(Grade)はNCI-CTCのGrade分類に準じる(p.69参照)。

参考資料 2 臨床試験の休薬、減量、中止基準(p.62〜65)もご参照ください。

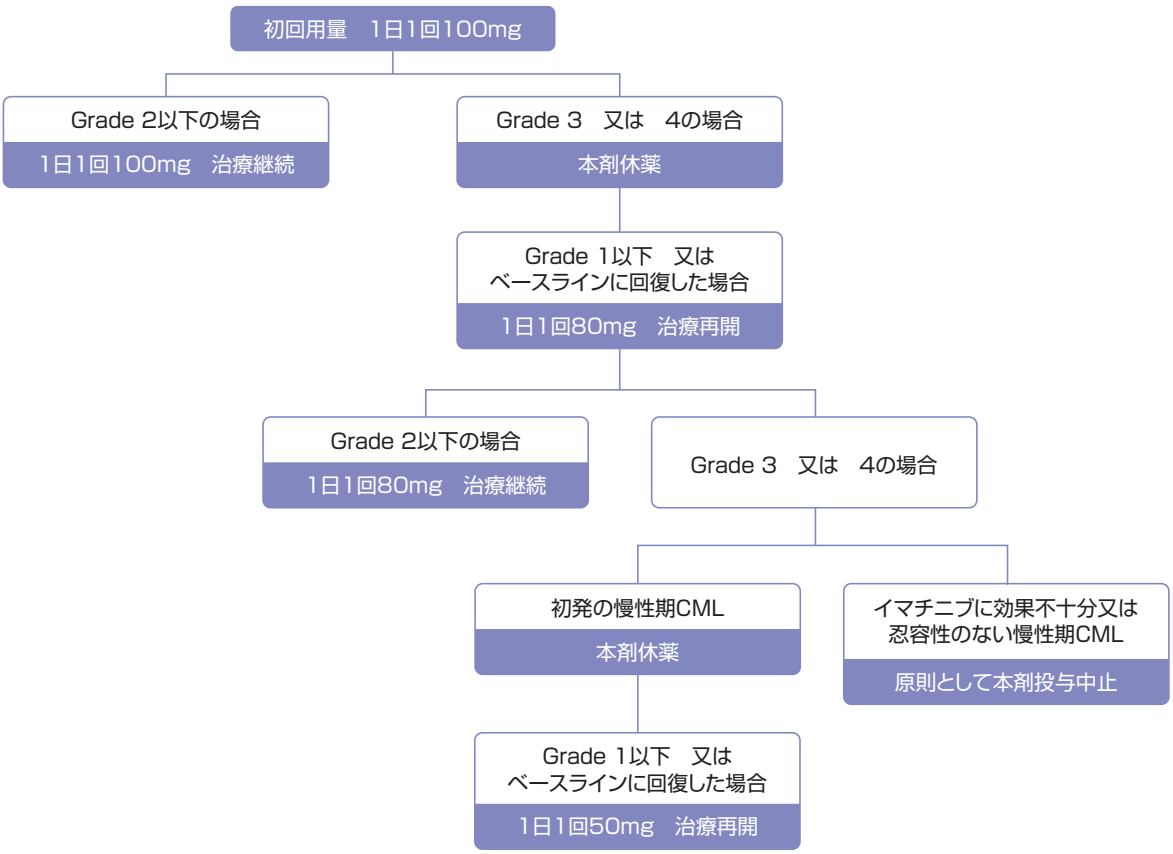
(1)慢性期CML

血液系の副作用と投与量調節の基準



投与量調節の詳細については、p.36 をご参照ください。

非血液系の副作用と投与量調節の基準

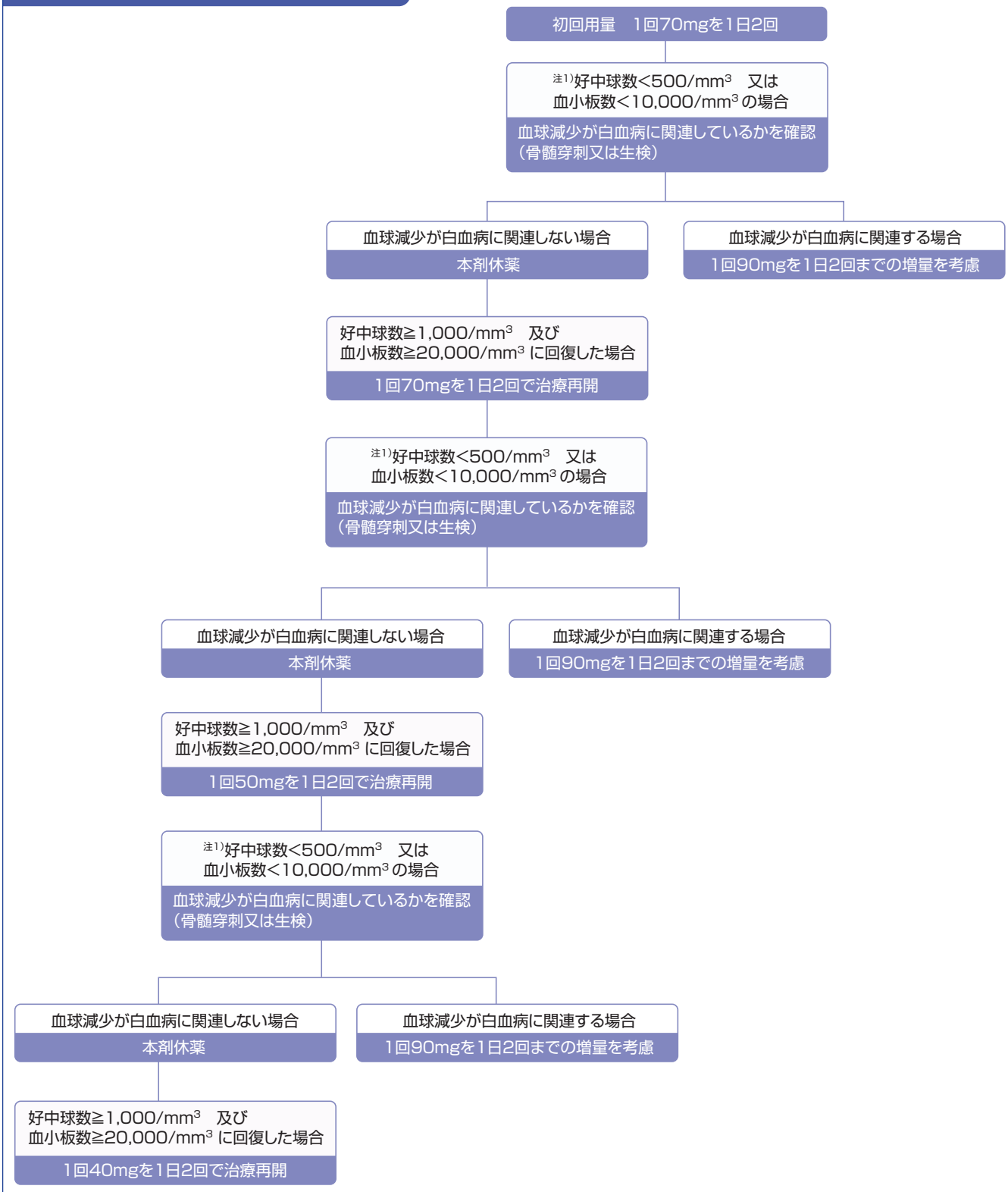


GradeはNCI-CTCに準じる。

投与量調節の詳細については、p.36 をご参照ください。そのうち、胸水については p.13 もご参照ください。

(2)移行期・急性期CML又はPh+ALL

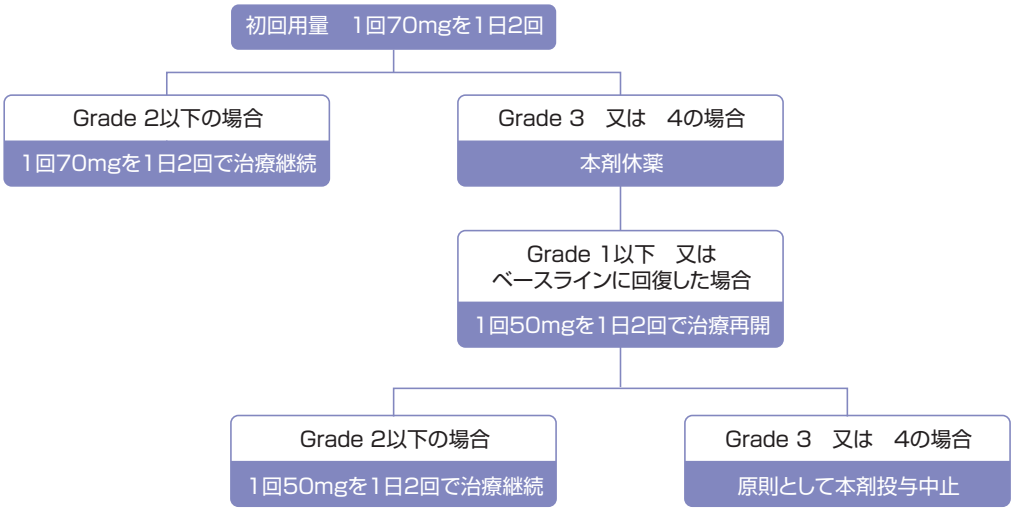
血液系の副作用と投与量調節の基準



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

投与量調節の詳細については、p.36 をご参照ください。

非血液系の副作用と投与量調節の基準



GradeはNCI-CTCに準じる。

投与量調節の詳細については、p.36 をご参照ください。そのうち、胸水については p.14 もご参照ください。

5 肝・腎機能障害の患者への投与

●肝機能低下患者への投与

肝機能低下患者を対象とした本剤の臨床試験は国内外ともに行われていません。臨床試験では、ALT（GPT）又は AST（GOT）が正常値上限の 2.5 倍を超えている、又は総ビリルビンが正常値上限の 2 倍を超えている患者は除外されました [1)]。

本剤は大部分が肝で代謝され、代謝物の生成には複数の酵素が関与しています。本剤の代謝を担う主な酵素の 1 つは、チトクローム P450 3A4（CYP3A4）です [30)]。本剤は主として肝臓で代謝されるため、肝機能に障害があると本剤の曝露が増加すると考えられます。したがって、中等度から重度の肝障害患者に本剤を投与する場合は注意が必要です [1)]。

●腎機能低下患者への投与

腎機能低下患者を対象とした本剤の臨床試験は国内外ともに行われていませんが、臨床試験では、血清クレアチニン値が正常値上限の 1.5 倍を超えている患者は除外されました。

本剤の排泄経路は主として糞便中であり、ほとんどが代謝物となって排泄されます [31)]。本剤とその代謝物の腎臓からの排泄はごくわずかです。本剤未変化体とその代謝物の腎クリアランスは 4%未満であり、腎機能不全患者で全身クリアランスの低下は予想されません [1)]。

スプリセル®に関するQ&A

Q 本剤の患者選択基準の「効果不十分」とは？

A. 既存治療（イマチニブ投与）抵抗性の場合のことです。これらの基準についてはp.31、p.66～68をご参照ください。

Q 増量方法について教えてください。

A. 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、【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・急性期慢性骨髄性白血病、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は1回90mgを1日2回まで増量することができます。

①病状が進行した場合

②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

Q 100mg1日1回投与（QD）から140mgQD投与に増量された場合の有効性及び安全性は？

A. 初発の慢性期CMLに対する国際共同臨床第Ⅲ相試験では、本剤100mg1日1回投与を行っている症例において、3ヵ月間以内に血液学的完全寛解（CHR）、6ヵ月間以内に細胞遺伝学的部分寛解（PCyR）、12ヵ月間以内に細胞遺伝学的完全寛解（CCyR）、18ヵ月以内に分子遺伝学的major寛解（MMR）が得られない場合に増量が認められました。本剤投与群では日本人での増量例はありませんでしたが、14例が100mgQDから140mgQDに増量されました。

140mgQDに増量された14例中2例でCCyRが得られました。

本剤の100mgQDから140mgQDへの増量における忍容性は良好でした。増量後に副作用が報告された10例中7例ではGrade 1～2の事象（悪心、腹痛、肛門周囲痛、関節痛、頭痛、胸水、発疹、寝汗、血小板減少症、貧血）が認められましたが、用量の調整をすることなく回復しました。残りの3例ではGrade 3の血液毒性（血小板減少症1例、好中球減少症1例、白血球減少症・好中球減少症の1例）が認められ、1例において用量の調整が行われましたが、他の2例は毒性の発現はあったものの140mgQDによる治療が継続されました。

増量を要した全症例（14例）において増量後の副作用により治療を中止した症例はありませんでした。

Q 外国人と比較した日本人での安全性は？

A. 初発の慢性期CMLに対する国際共同臨床第Ⅲ相試験では、本剤の投与を受けた258例のうち、26例（10%）が日本人でした。

表1に本剤投与群の日本人集団と外国人集団での発現率が10%以上異なる非血液有害事象を示します。全体的に、両集団で発現率が10%以上異なった有害事象は少なく、咳嗽及び無力症以外の有害事象は外国人集団に比べて日本人集団で発現率が高い結果でした。日本人集団と外国人集団の間での差が顕著な有害事象は鼻咽頭炎（42.3% vs 3%）及び発疹（38.5% vs 9.1%）でしたが、Grade 3～4の非血液有害事象において両集団間で10%以上異なる事象はありませんでした。

表2及び表3に全Grade及びGrade 3～4の臨床検査値異常を示します。

日本人集団と外国人集団での発現率が10%以上異なる全Gradeの臨床検査値異常は、低リン酸血症（57.7% vs 31.0%）及びAST増加（46.2% vs 31.3%）で認められ（表2）、また、Grade 3～4の臨床検査値異常は血小板減少症（7.7% vs 20.4%）、低リン酸血症（15.4% vs 3.1%）で認められました（表3）。

全体的にみて、日本人集団と外国人集団で10%以上異なる有害事象及び臨床検査値異常は少ない結果でしたが、日本人集団は当該試験全体の10%（26/258例）と限られていることから、両集団間の有害事象及び臨床検査値異常発現率の差の意義は、現時点では不明と考えられます。

● **表1　国内外で発現頻度が10%以上異なる非血液有害事象**（全Grade、Study CA180-056）　発現例数（発現率%）

	日本人集団（ダサチニブ群）（n=26）	外国人集団（ダサチニブ群）（n=232）
胃腸障害		
上腹部痛	4（15.4）	11（ 4.7）
便秘	4（15.4）	9（ 3.9）
口内炎	5（19.2）	4（ 1.7）
全身障害及び投与局所様態		
倦怠感	3（11.5）	0
顔面浮腫	5（19.2）	6（ 2.6）
疲労	6（23.1）	22（ 9.5）
インフルエンザ様疾患	6（23.1）	11（ 4.7）
無力症	0	24（10.3）
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	11（42.3）	7（ 3.0）
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	10（38.5）	21（ 9.1）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	1（ 3.8）	43（18.5）
胸水	6（23.1）	20（ 8.6）
心臓障害		
動悸	3（11.5）	3（ 1.3）
精神障害		
不眠症	5（19.2）	11（ 4.7）

● **表2　国内外で発現頻度が10%以上異なる臨床検査値異常**（Grade 1～4、Study CA180-056）　発現例数/測定例数（%）

	日本人集団（ダサチニブ群）（n=26）	外国人集団（ダサチニブ群）（n=232）
低リン酸血症	15/26（57.7）	70/226（31.0）
AST増加	12/26（46.2）	72/230（31.3）

● **表3　国内外で発現頻度が10%以上異なる臨床検査値異常**（Grade 3～4、Study CA180-056）　発現例数/測定例数（%）

	日本人集団（ダサチニブ群）（n=26）	外国人集団（ダサチニブ群）（n=232）
血小板減少症	2/26（ 7.7）	47/230（20.4）
低リン酸血症	4/26（15.4）	7/226（ 3.1）

Q QT間隔延長を惹起する薬剤とは？

A. 抗不整脈薬、抗菌薬、抗マラリア薬、抗原虫薬、抗ウイルス薬、抗うつ薬、抗精神病薬等があります。各薬剤の詳細はp.19をご参照ください。

Q どんな検査が、いつ必要なのでしょうか？

A. 血液検査、骨髄検査、細胞遺伝学的検査、分子遺伝学的検査、変異解析等を行います。詳細はp.35をご参照ください。

Q 注意すべき副作用を患者に説明するポイントは？

A. 本剤を服用している間に貧血や出血等の骨髄抑制を疑う所見や、むくみ、乾性咳嗽、呼吸困難等の体液貯留を疑う所見がみられた場合及びその他の異変に気付いた場合は、すぐに主治医に連絡するよう患者に注意喚起を行ってください。その際には患者用冊子「スプリセル®錠を服用される患者さまへ」をご利用ください。

Q 相互作用について注意する薬剤はありますか？

A. *In vitro*試験において本剤はCYP酵素活性を誘導しませんが、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ります（p.34をご参照ください）。

Q 他の抗悪性腫瘍剤との併用は可能ですか？

A. 他の抗悪性腫瘍剤との併用については、海外において検討を開始したところであり、その成績が得られていないことから、有効性及び安全性は検証されていません。

Q 過量投与について

A. 臨床試験の本剤の過量投与の経験は限られています。海外の臨床試験において、1日280mgを1週間服用した過量投与例が報告されており、重度の骨髄抑制がみられています。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分観察し、必要な対症療法を実施してください。

Q 肝障害患者に投与する際の投与量の調整は？

A. 本剤は主として肝臓で代謝されるため、肝機能に障害があると本剤の曝露が増加すると考えられます。したがって、中等度から重度の肝障害患者に本剤を投与する場合は注意が必要です。臨床試験では、ALT（GPT）又はAST（GOT）が正常値上限の2.5倍を超えている、又は総ビリルビンが正常値上限の2倍を超えている患者は除外され、具体的に推奨される調整法はありません（p.20をご参照ください）。

Q 腎障害患者に投与する際の投与量の調整は？

A. 本剤とその代謝物の腎臓からの排泄はごくわずかです。本剤未変化体とその代謝物の腎クリアランスは4%未満ですので、腎機能不全患者で全身クリアランスの低下は予想されません。臨床試験では、血清クレアチニン値が正常値上限の1.5倍を超えている患者は除外され、具体的に推奨される調整法はありません(p.24をご参照ください)。

Q 血液毒性によってイマチニブに忍容性がなくなった患者に投与できますか？

A. 血液毒性によってイマチニブに忍容性がなくなった患者に本剤を投与する際には、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ますので、慎重に投与してください。

海外で実施した慢性期CMLを対象とした臨床第Ⅱ相試験(Study CA180-013)及び臨床第Ⅲ相試験(Study CA180-034)において血液毒性によるイマチニブ不耐容患者は計46例でした。これらのうち40例で本剤投与後にGrade 3以上の同様の血液学的な有害事象が認められました(表4)。
また、国内臨床試験において、血液毒性によるイマチニブ不耐容患者は6例でした。これらのうち4例で本剤投与後にGrade 3以上の同様の血液学的な有害事象が認められました。

● 表4　慢性期CMLにおけるイマチニブと本剤の交叉不耐容*ー血液毒性ー

発現例数

有害事象名	Study CA180-034			Study CA180-013		
	イマチニブ不耐容	本剤投与時の有害事象(≧Grade 3)	イマチニブ不耐容理由での投与中止	イマチニブ不耐容	本剤投与時の有害事象(≧Grade 3)	イマチニブ不耐容理由での投与中止
貧血	1	0	0	0	0	0
好中球減少	7	7	1	6	6	1
好中球減少及び血小板減少	7	6	2	0	0	0
白血球減少及び血小板減少	1	1	0	0	0	0
血小板減少	18	16	3	3	2	0
詳細不明	0	0	0	3	2	0
計	34	30	6	12	10	1

*交叉不耐容:イマチニブ不耐容の原因となった有害事象と同様のGrade 3以上の有害事象が、本剤投与により発現した場合を交叉不耐容とする。

Q 非血液毒性によってイマチニブに忍容性がなくなった患者に投与できますか？

A. 非血液毒性によってイマチニブに忍容性がなくなった患者に本剤を投与する際には、頻度は少ないですが、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ますので、慎重に投与してください。

イマチニブ不耐容の慢性期CML患者を対象とした臨床試験において、本剤100mg1日1回投与におけるイマチニブと同様のGrade 3/4の非血液毒性発現率は4%でした[32]。

海外臨床試験において、非血液毒性によるイマチニブ不耐容の慢性期CMLは210例でした（不耐容理由不明の患者を除く）。主なイマチニブ不耐容理由は、発疹、肝毒性及び筋痛でした。これら210例中、イマチニブ不耐容と同じGrade 3以上の有害事象が本剤投与中に発現したものは9例（4%）でした。イマチニブ不耐容と同じ有害事象により本剤投与中止に至った患者は2例でした（表5）。

国内臨床試験において非血液毒性によるイマチニブ不耐容の慢性期、移行期・急性期CML及びPh^+ALLは23例であり、主なイマチニブ不耐容理由は発疹、悪心・嘔吐、筋肉痛、感覚器障害、肝毒性でした。これら23例中、イマチニブ不耐容と同じGrade 3以上の有害事象が本剤投与中に発現したものは肝毒性の1例のみでした[33]。

● 表5　慢性期CMLにおけるイマチニブと本剤の交叉不耐容*ー非血液毒性ー

発現例数（発現率%）

イマチニブ不耐容理由ー非血液毒性	Study CA180-034 (n=137)			Study CA180-013(n=73)		
	イマチニブ不耐容例	本剤によるGrade 3以上の有害事象発現例	有害事象による本剤投与中止例	イマチニブ不耐容例	本剤によるGrade 3以上の有害事象発現例	有害事象による本剤投与中止例
発疹	58(34)	2(1)	1(1)	29(40)	1(1)	0
肝毒性	31(18)	0	0	17(23)	0	0
関節痛／筋痛	12(7)	1(1)	1(1)	9(12)	0	0
体液貯留	7(4)	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	3(4)	0	0
肺毒性	0	0	0	3(4)	0	0
肺臓炎	3(2)	0	0	0	0	0
骨痛	2(1)	0	0	3(4)	0	0
胃腸毒性	13(8)	1(1)	0	2(3)	1(1)	0
ニューロパシー	2(1)	0	0	1(1)	0	0
疲労／片頭痛	2(1)	1(1)	0	1(1)	0	0
胞隔炎	1(1)	0	0	0	0	0
細気管支炎	1(1)	0	0	0	0	0
好酸球性肺炎	1(1)	0	0	0	0	0
肺浸潤	1(1)	0	0	0	0	0
乾性角結膜炎	0	0	0	1(1)	0	0
心臓障害	0	0	0	1(1)	1(1)	0
関節痛	0	0	0	1(1)	0	0
アレルギー反応	0	0	0	1(1)	0	0
腎炎	0	0	0	1(1)	0	0
うつ病	1(1)	0	0	0	0	0
頭痛	1(1)	1(1)	0	0	0	0
体重増加	1(1)	0	0	0	0	0

*交叉不耐容:イマチニブ不耐容の原因となった有害事象と同様のGrade 3以上の有害事象が、本剤投与により発現した場合を交叉不耐容とする。

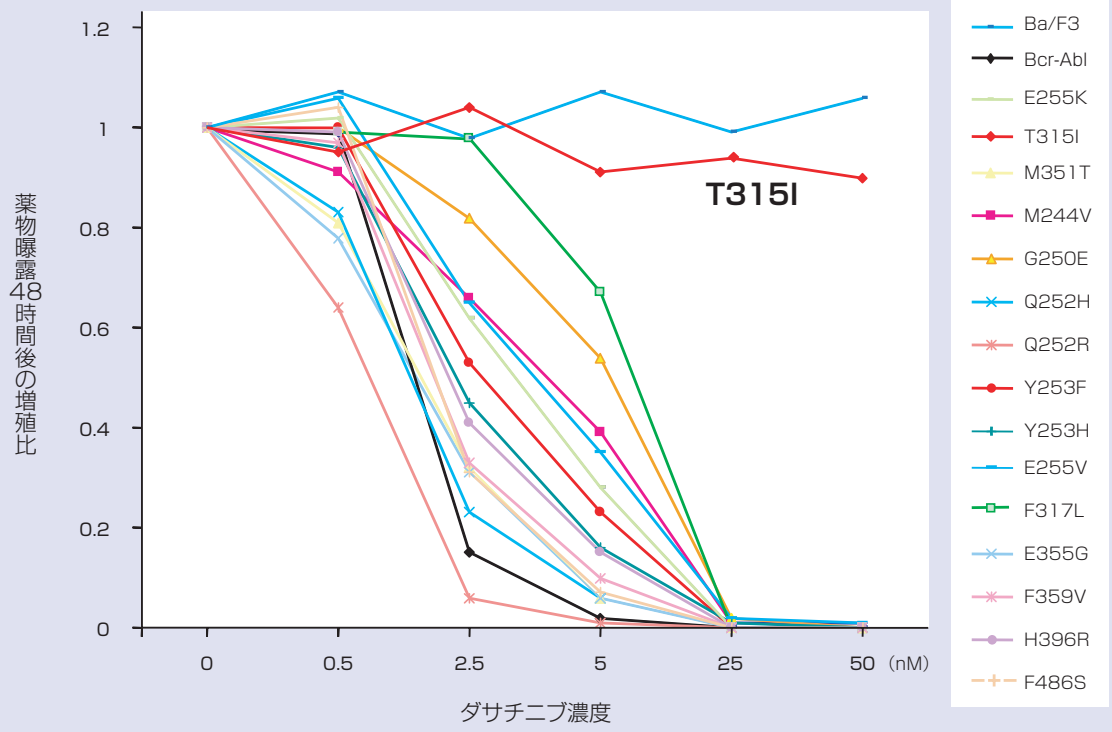
Q BCR-ABL変異体に対する本剤の*in vitro*での作用は？

A. 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ます(*in vitro*)[34,35]。

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。

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ました[34](図1)。

● 図1 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、更に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ました[35]。

Q T315I変異体に対する本剤の臨床的有用性は？

A. 本剤で寛解が得られないT315I点突然変異を有する患者に対しては他の治療(幹細胞移植、インターフェロン、化学療法)の実施を考慮すべきと考えられます[20]。

海外臨床試験において本剤投与前にT315I点突然変異を有する患者は78例でした。これらのうち71例は血液学的完全寛解に達しておらず、血液学的完全寛解に達した7例のうち3例はT315I変異を有する細胞が50%以下の患者でした。
国内臨床試験において本剤投与前にT315I変異を有する患者は2例ありましたが、いずれも血液学的Major寛解は認められませんでした。

参考文献

1)社内資料（Sprycel®(dasatinib), Summary of Product Characteristics November 2006）
2)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]
3)社内資料 [930026560]
4)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－1回100mg(1日1回)又は1回50mg(1日2回)投与法[SP201104]
5)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－継続投与試験－ [SP201105]
6)Quintás-Cardama A, et al.：Cancer, 115(17), 3935(2009)(GA9-0573)
7)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 [SP200907]
8)社内資料：Philadelphia染色体陽性またはBCR-ABL陽性の慢性期慢性骨髄性白血病における国内臨床第Ⅱ相試験－1回100mg(1日1回)または1回50mg(1日2回)投与法－ [SP200908]
9)新臨床腫瘍学, 南江堂 p.610～613, 2006(GA6-1941)
10)新臨床腫瘍学, 南江堂 p.603～609, 2006(GA6-1940)
11)社内資料 [930004015]
12)社内資料 [930008306]
13)Quintás-Cardama A, et al.：Blood, 114(2), 261(2009)(GA9-0510)
14)Gratacap MP, et al.：Blood,114(9), 1884(2009)(GA9-0605)
15)Quintás-Cardama A, et al.：Cancer, 115(11), 2482(2009)(GA9-0256)
16)Quintás-Cardama A, et al.: J Clin Oncol, 25(25), 3908(2007)(GA7-0906)
17)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 [SP200909]
18)Porkka K, et al.：Cancer, 116(2), 377(2010)(GB0-0041)
19)Quintás-Cardama A, et al.: Clin Lymphoma Myeloma, 8(Suppl 3), 82(2008)(GA8-0935)
20)Chronic Myelogenous Leukemia Clinical Practice Guidelines in Oncology-v. 1. 2015 National Comprehensive Cancer Network,Inc.
21)重症副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(平成18年11月 厚生労働省)
22)社内資料 [920018211]
23)社内資料 [930005453]
24)社内資料 [930015085]
25)社内資料 [930013194]
26)薬の相互作用としくみ第9版, 医歯薬出版株式会社 p.284～285, 2010(GB0-1154)
27)がん治療副作用対策マニュアル改訂第2版, 南江堂, 2009
28)Khoury HJ, et al.：Cancer, 115(7), 1381(2009)(GA9-0372)
29)Hochhaus A, et al.: Leukemia, 34(4), 966(2020)
30)社内資料 [930011323]
31)社内資料 治験総括報告書(治験実施番号：Study CA180-019)
32)小林幸夫.: 臨床血液 49(9), 859(2008)(GA8-0849)
33)Khoury HJ, et al.: J Clin Oncol, 26(15S), 375s(2008)(GA8-1177)
34)Shah NP, et al.: Science, 305(5682), 399(2004)(GA4-1701)
35)O'Hare T, et al.: Cancer Res, 65(11), 4500(2005)(GA5-1367)

文献請求先
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1
TEL：0120-093-507

参考資料

1 副作用及び臨床検査値異常の発現状況(国際共同臨床試験及び国内臨床試験)

初発の慢性期CML

国際共同臨床第Ⅲ相試験において本剤(初回用量100mg1日1回)の投与を受けた初発の慢性期CML患者258例(日本人安全性評価対象26例を含む)の成績を以下に示す。10%以上の患者にみられた副作用は、下痢45例(17.4%)、頭痛30例(11.6%)、胸水26例(10.1%)であった。また、10%以上の患者にみられたGrade 3又は4の臨床検査値異常は、好中球減少症53/256例(20.7%)、血小板減少症49/256例(19.1%)、貧血26/256例(10.2%)であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計)

初発の慢性期CML

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
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
眼血管障害	1 (0.4)	0	0	0
視神経症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

CTCAE v3.0による評価
※臨床検査値異常はp.53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

初発の慢性期CML

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
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
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

CTCAE v3.0による評価

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
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
子宮頚管炎	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
陰嚢膿瘍	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
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

CTCAE v3.0による評価
※臨床検査値異常はp.53の臨床検査値異常の項をご参照下さい。

初発の慢性期CML

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
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)	**2 (0.8)**	**0**	**1 (3.8)**	**0**
骨髄線維症	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
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

CTCAE v3.0による評価

初発の慢性期CML

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

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)

初発の慢性期CML

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。

イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ALL

国内の臨床試験において本剤（初回用量50mg*、70mg又は90mg*1日2回、100mg1日1回）の投与を受けた白血病の患者77例の成績を以下に示す（*:承認外用法用量）。20%以上の患者にみられた副作用は、血小板数減少58例（75.3%）、好中球数減少57例（74.0%）、白血球数減少50例（64.9%）、リンパ球数減少45例（58.4%）、ALT（GPT）増加40例（51.9%）、LDH増加39例（50.6%）、AST（GOT）増加37例（48.1%）、下痢36例（46.8%）、貧血34例（44.2%）、胸水32例（41.6%）、発疹31例（40.3%）、頭痛、発熱各30例（39.0%）、血中リン減少29例（37.7%）、CK（CPK）増加、ヘモグロビン減少、赤血球数減少各28例（36.4%）、ヘマトクリット減少26例（33.8%）、倦怠感、咳嗽各25例（32.5%）、尿中蛋白陽性24例（31.2%）、血中アルブミン減少23例（29.9%）、鼻咽頭炎、γ-GTP増加22例（28.6%）、浮腫、便秘、悪心、ALP増加各20例（26.0%）、体重増加18例（23.4%）、筋痛17例（22.1%）、CD4リンパ球減少、血中尿酸増加、総蛋白減少、尿中血陽性各16例（20.8%）であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

イマチニブ抵抗性CML・Ph+ALL

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） 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	
	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

CTCAE v3.0による評価

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) 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	
	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
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
後嚢部混濁	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
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
鼡径ヘルニア	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)

CTCAE v3.0による評価

イマチニブ抵抗性CML・Ph+ALL

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） 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	
	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
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
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
腟カンジダ症	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
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

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

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) 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	
	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
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
頚部痛	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
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
頚椎症性神経炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
頚腕症候群	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

CTCAE v3.0による評価

イマチニブ抵抗性CML・Ph+ALL

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
脳腫瘤	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
腟分泌物	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
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

CTCAE v3.0による評価

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) 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	
	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
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

イマチニブ抵抗性CML・Ph+ALL

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） 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	
	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）	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
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
血中アミラーゼ増加	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)
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

CTCAE v3.0による評価

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） 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	
	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
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

2 臨床試験の休薬、減量、中止基準

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)における休薬、減量、中止基準

休薬・減量・中止基準		投与量調節
血液毒性	Grade 3以上の好中球数及び/又は血小板数	①Grade 1以下に回復するまで休薬する。 ②1日1回100mgで投与再開する。 ③再発した場合は、Grade 1以下に回復するまで休薬する。 ④1日1回80mgで投与再開する。 ⑤再発した場合は、Grade 1以下に回復するまで休薬する。 ⑥1日1回80mgで投与再開する。 ⑦再発した場合1日1回50mgへの減量が必要。
非血液毒性	Grade 2	①Grade 1以下に回復するまで休薬する。 ②1日1回100mgで投与再開する。 ③再発した場合は、Grade 1以下に回復するまで休薬する。 ④1日1回80mgで投与再開する。 ⑤再発した場合1日1回50mgへの減量が必要。 ⑥再発した場合、投与中止を考慮する。
	Grade 3以上	①Grade 1以下に回復するまで休薬する。 ②1日1回80mgで投与再開する。 ③再発した場合はGrade 1以下になるまで休薬する。 ④1日1回50mgで投与再開する。
発熱性好中球減少症、かつ体温38.5度以上		①好中球数1,000/mm^{3}以上かつ体温38度未満となるまで休薬し、適切な治療を施行する。 ②1日1回80mgで投与再開する。 ③再発した場合、1日1回50mgへの減量が必要。 ④1日1回50mgで再発した場合、1日1回50mgで再投与するか又は不耐容のため投与を中止するかを担当医が判断する。
ビリルビン増加、AST/ALT増加	Grade 3以上	①Grade 1以下になるまで休薬する。 ②1日1回80mgで投与再開する。

イマチニブ抵抗性の慢性期CMLに対する国内第Ⅱ相試験(Study CA180-138)における休薬、減量、中止基準

<table>
<tr><th colspan="2">休薬・減量・中止基準</th><th>投与量調節</th></tr>
<tr><td rowspan="3">血液毒性</td><td>好中球減少症</td><td>Grade 3又は4の好中球減少症が認められた場合、好中球数が1,000/mm^{3}以上に回復するまで投与を中断する。投与を再開する際には、回復が事象発現後7日以内であった場合は中断時の投与量レベルとし、また8日以後であった場合には投与量レベルを1段階下げて行う。投与再開後、再度Grade 3又は4の好中球減少症が発現し、それが7日以上持続した場合、好中球数が1,000/mm^{3}以上に回復するまで再度投与を中断し、投与を再開する際には投与量レベルを1段階下げる。減量レベルへの減量にもかかわらずGrade 3又は4の好中球減少症が再発した場合、治験責任(分担)医師は、治験の継続が被験者の最善の利益となると判断する場合を除き、治験を中止する。
好中球減少症のCTC-AE(v 3.0)Grade:
<table>
<tr><th>有害事象</th><th>Grade 1</th><th>Grade 2</th><th>Grade 3</th><th>Grade 4</th><th>Grade 5</th></tr>
<tr><td>好中球数</td><td><(施設)基準値下限-1,500/mm^3
<(施設)基準値下限-1.5×10^9/L</td><td><1,500-1,000/mm^3
<1.5-1.0×10^9/L</td><td><1,000-500/mm^3
<1.0-0.5×10^9/L</td><td><500/mm^3
<0.5×10^9/L</td><td>死亡</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少症</td><td>Grade 3又は4の発熱性好中球減少症(好中球数1,000/mm^{3}未満かつ発熱38.5℃以上)が認められた場合、好中球数が1,000/mm^{3}以上かつ体温38℃未満に回復するまで投与を中断する。投与を再開する際には投与量レベルを1段階下げる。減量レベルへの減量にもかかわらずGrade 3又は4の発熱性好中球減少症が再発した場合、治験責任(分担)医師は、治験の継続が被験者の最善の利益となると判断する場合を除き、治験を中止する。
発熱性好中球減少症のCTC-AE(v 3.0)Grade:
<table>
<tr><th>有害事象</th><th>Grade 1</th><th>Grade 2</th><th>Grade 3</th><th>Grade 4</th><th>Grade 5</th></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少
(臨床的又は微生物学的に感染が確認されない感染巣不明の発熱)
(好中球数<1.0×10^9/L、発熱≧38.5℃)</td><td>－</td><td>－</td><td>あり</td><td>生命を脅かす
(例:敗血症性ショック、血圧低下、アシドーシス、壊死)</td><td>死亡</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>血小板減少症</td><td>必要に応じて血小板輸血を行う。
本薬投与開始後2ヵ月(8週間)以内に、Grade 4の血小板減少症が認められた場合、血小板数が50,000/mm^{3}以上に回復するまで投与を中断する。投与を再開する際には中断時の投与量とする。投与再開後、再度Grade 4の血小板減少症が発現した場合、血小板数が50,000/mm^{3}以上に回復するまで再度投与を中断し、投与を再開する際には投与量レベルを1段階下げる。減量レベルへの減量にもかかわらずGrade 4の血小板減少症が再発した場合、治験責任(分担)医師は、治験の継続が被験者の最善の利益となると判断する場合を除き、治験を中止する。
本薬投与開始後2ヵ月(8週間)以降に、Grade 3又は4の血小板減少症が発現した場合、血小板数が50,000/mm^{3}以上に回復するまで投与を中断する。投与を再開する際には投与量レベルを1段階下げる。減量レベルへの減量にもかかわらず、Grade 3又は4の血小板減少症が再発した場合、治験責任(分担)医師は、治験の継続が被験者の最善の利益となると判断する場合を除き、治験を中止する。
血小板減少症のCTC-AE(v 3.0)Grade:
<table>
<tr><th>有害事象</th><th>Grade 1</th><th>Grade 2</th><th>Grade 3</th><th>Grade 4</th><th>Grade 5</th></tr>
<tr><td>血小板</td><td><(施設)基準値下限-75,000/mm^3
<(施設)基準値下限-75.0×10^9/L</td><td><75,000-50,000/mm^3
<75.0-50.0×10^9/L</td><td><50,000-25,000/mm^3
<50.0-25.0×10^9/L</td><td><25,000/mm^3
<25.0×10^9/L</td><td>死亡</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

休薬・減量・中止基準		投与量調節
非血液毒性	Grade 2	Grade 2の非血液毒性(脱毛及び疲労を除く)が認められた場合、当該毒性がGrade 1以下となるか、あるいはベースラインに回復するまで治験薬投与を中断することができる。投与を再開する際には中断時の投与量レベルとする。投与再開後、再度同じ非血液毒性(Grade 2)が発現した場合、Grade 1以下となるまで再度投与を中断し、投与を再開する際には投与量レベルを1段階下げる。減量レベルへの減量にもかかわらず同じ非血液毒性(Grade 2)が再発した場合、治験責任(分担)医師は、治験の継続が被験者の最善の利益となると判断する場合を除き、治験を中止する。
	Grade 3	Grade 3の非血液毒性が認められた場合、Grade 1以下となるか、あるいはベースラインに回復するまで治験薬投与を中断することができる。投与を再開する際には投与量レベルを1段階下げる。減量レベルへの減量にもかかわらず同じ非血液毒性(Grade 3)が再発した場合、治験責任(分担)医師は、治験の継続が被験者の最善の利益となると判断する場合を除き、治験を中止する。
	Grade 4	Grade 4の非血液毒性が認められた場合、治験責任(分担)医師は、治験の継続が被験者の最善の利益となると判断する場合を除き、治験を中止する。投与を継続する場合には、当該事象がGrade 1以下となるか、あるいはベースラインに回復するまで、減量レベルとする。
	出血	部位及びGradeを問わず、出血が認められた場合には、治験責任(分担)医師の判断により中断又は減量を行うことができる。
	心電図QTc間隔延長	QTcFが530msecを超える場合、治験責任(分担)医師は、治験の継続が被験者の最善の利益となると判断する場合を除き、治験を中止する。投与を継続する場合には、QTcFがGrade 1以下となるか、あるいはベースラインに回復するまで、減量レベルとする。

【用量の調節】

増量規定及び減量規定に従い、以下のいずれかの投与量レベルにて投与を行う。いかなる場合においても投与方法(1日1回投与と1日2回投与)の変更は行わない。増減量は投与量レベルを1段階ずつ行う。

投与量レベル	投与群	
	1日1回投与群	1日2回投与※群
増量レベル	1回140mg(1日1回)	1回70mg(1日2回)
開始レベル	**1回100mg(1日1回)**	**1回50mg(1日2回)**
減量レベル	1回 80mg(1日1回)	1回40mg(1日2回)

※承認外用法・用量

6. 用法及び用量(抜粋)
〈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。

電子化された添付文書「6. 用法及び用量」より抜粋

イマチニブ抵抗性の慢性期CMLに対する海外第Ⅲ相無作為化試験(Study CA180-034)における休薬、減量、中止基準

休薬・減量・中止基準			投与量調節
血液毒性	好中球減少症	Grade 3(好中球数<1,000/mm³かつ≧500/mm³)もしくはGrade 4(好中球数<500/mm³)(1回目の発現)	好中球数が≧1,000/mm³になるまで休薬し、7日間以内に回復した場合は中断時の投与量レベルで投与再開し、7日を超えて回復した場合は投与量レベルを1段階下げて投与再開する。
		≧Grade 3(2回目の発現)	7日間を超えて持続する場合、グループ3、4は投与量レベルをもう1段階下げ、グループ1、2は治験責任医師の判断により休薬か治療中止とする。
	発熱性好中球減少症	Grade 3もしくは4(体温≧38.5°C[101.3°F]、敗血症の症状や症候群の有無は問わず)(1回目の発現)	好中球数≧1,000/mm³、体温<38°C(100.4°F)に回復するまで休薬し、投与量レベルを一段階下げて投与再開する。
		(2回目の発現)	グループ3、4の場合、投与量レベルを1段階下げ、グループ1、2は治験責任医師の判断により休薬か治療中止とする。
	血小板減少症[b]	Grade 4(血小板数<25,000/mm³)[a](1回目の発現)	血小板数が>50,000/mm³になるまで休薬し、中断時の投与量レベルで投与再開する。
		(2回目の発現)	投与量レベルを1段階下げる。
		(3回目の発現)	グループ3、4の場合、投与量レベルを1段階下げ、グループ1、2は被験者の利益を第一として治験責任医師の判断により休薬か治療中止とする 。
非血液毒性	Grade 2(2回目の発現) (3回目の発現)		投与量レベルを1段階下げる。 投与量レベルをもう一段階下げる[c]。
	Grade 3[d](1回目の発現) (2回目の発現)		投与量レベルを1段階下げる。 投与量レベルをもう一段階下げる[c]。
	Grade 3の重大な有害事象(1回目の発現)(中枢神経系障害、心毒性、肺毒性[e]、腎毒性)		投与量レベルを2段階下げる[c]。
	Grade 4の有害事象(1回目の発現)		投与量レベルを2段階下げる[c]か治療中止。
	≧Grade 2　AST/ALT増加、ビリルビン増加		治験責任医師の判断。
	心電図QTcF>530 msec		治療中止。
	出血[f]		治験責任医師の判断。

a 治療開始後2ヵ月以内に Grade ≧3の血小板減少症が発現した場合、治療3ヵ月目は血小板数>50,000/mm³になるまで休薬し、回復したら投与量レベルを下げて投与再開する。
b 必要な場合は血小板輸血を行う。
c グループ3か4に割りつけられた被験者の場合、さらなるエピソードの中止は治験責任医師の判断。
d 適切かつ最大限の治療介入かつ予防処置にもかかわらず発現。
e 胸水は肺毒性に含まれていない。
f 重篤な血小板減少症でも減量はしていない。

【用量の調節】

投与量レベル	1日1回投与群		1日2回投与群	
	グループ1	グループ3※	グループ2※	グループ4※
増量レベル(+1)	1回140mg	1回180mg	1回70mg	1回90mg
開始用量	**1回100mg**	**1回140mg**	**1回50mg**	**1回70mg**
減量レベル(−1)	1回　80mg	1回100mg	1回40mg	1回50mg
減量レベル(−2)	適用なし	1回　80mg	適用なし	1回40mg

※承認外用法・用量

3 European LeukemiaNetガイドライン(ELN) 2020年

(1)CMLの診断、精査

●CMLと診断した際、慢性期(CP)と移行期(AP)、急性転化期(BP)の判別で重要となる芽球割合、好塩基球割合についての形態学的検査や、細胞遺伝学的検査のため、骨髄穿刺が必要となります。
●予後に重要な骨髄線維化を評価するため、骨髄生検を行うことがあります。骨髄生検によって、骨髄穿刺では明らかにできない芽球の巣状を確認できる可能性があります。
●細胞遺伝学的検査では、骨髄細胞を用いたG-バンド法による染色体検査が実施されます。
●末梢血細胞を用いた定性RT-PCR検査は、*BCR-ABL 1*遺伝子のタイプを同定するために必須です。タイプを同定することで、チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)治療の反応性を適切に追跡・評価できます。
●患者の約2～4%では、ABL1 exon 2(e13a3、e14a3)を欠く非定型*BCR-ABL 1*や、通常のプライマー/プローブによる定性・定量RT-PCR検査で偽陰性となる可能性のある非定型BCRブレークポイント(例:e1a2、e6a2、e8a2、e19a2)に起因する非定型*BCR-ABL 1*を有しています。
●診断時に検査しなかった場合、TKI治療後に分子遺伝学的完全奏効を得たと誤認する可能性があります。
●定量RT-PCR検査は、診断時に必須ではありません。
●分子アッセイでBCR-ABL1を認めても、細胞遺伝学的検査でPh染色体を同定できない場合、FISH法での染色体検査が必要となります。
●CML診断時の精査は、身体検査(特に脾臓・肝臓の大きさを確認)、B型肝炎、コレステロール、リパーゼ、ヘモグロビンA1c値を含む標準的な生化学的検査、心電図についても確認します(**表1**)。
●その他の検査や診断手順は、個々の患者の特徴、病歴、併存疾患によって異なります。
●CP、AP、BPの定義は、血液学的および臨床的パラメーターに基づいており、既報から変更はありません。
●なお、TKI 2剤に対する耐性化、BCR-ABL1キナーゼドメイン変異の検出、Ph陽性細胞に付加的染色体異常が出現した場合には、病勢進行が懸念されます。

表1　CMLの診断時(ベースライン)における精査

身体検査：特に脾臓・肝臓の大きさを確認
全血球細胞算定
細胞学的検査、細胞遺伝学的検査のための骨髄穿刺：ドライタップの場合には骨髄生検を実施
染色体分染法
FISH法：Ph陰性例のみ
定性RT-PCR検査：BCR-ABL1の検出、タイプを同定
心電図
B型肝炎検査

Hochhaus A, et al. : Leukemia, 34(4), 966(2020)

(2)分子遺伝学的奏効の定義

●分子遺伝学的奏効は、*BCR-ABL 1*遺伝子レベルの*ABL 1*あるいは国際的に認められた他の対照となる遺伝子(例:診断時、進行・再発時に*BCR-ABL 1*高値を検査するためのβ-グルクロニダーゼ、GUSB)レベルに対する比を、国際指標(IS)で補正し対数目盛を*BCR-ABL 1*^{IS}%と表して、評価する必要があります。ここでの1%、0.1%、0.01%、0.0032%、0.001%は、2、3、4、4.5、5logの減少に対応しますが、これらの数値はIRIS試験で用いられた標準化されたベースラインを下回っています。

●*BCR-ABL 1*^{IS}≦1%は、細胞遺伝学的完全奏効(CCyR)を意味します。

●*BCR-ABL 1*^{IS}≦0.1%は、分子遺伝学的大奏効(MMR)またはMR^{3}と定義されます。

●*BCR-ABL 1*^{IS}≦0.01%、または*ABL 1*遺伝子レベル>10,000のcDNAを検出できない場合、MR^{4}と定義されます。

●*BCR-ABL 1*^{IS}≦0.0032%、またはBCR-ABL1検査に使用した同量のcDNAから*ABL 1*遺伝子レベル>32,000のcDNAを検出できない場合、MR$^{4.5}$と定義されます。

●*BCR-ABL 1* mRNAを検出できない場合、標準化された方法で検査の感度を定義する必要があります。

●「分子遺伝学的完全奏効」という用語の使用は避け、「分子遺伝学的検出限界以下の白血病(molecularly undetectable leukemia)」を用いるとともに、対照遺伝子数を記述する必要があります。

●これらの実用的な定義は、対照遺伝子の絶対数(**表2**)を同じ方法によって測定する検査室の能力と、*BCR-ABL 1*検出に必要なPCR検査の感度に到達する能力に大きく依存します。

表2　分子遺伝学的奏効のスコアリング

	MMR	MR^{4}	MR$^{4.5}$	MR^{5}
対照遺伝子の合計(最小値)	10,000 ABL1[a] 24,000 GUSB[a]	10,000 ABL1 24,000 GUSB	32,000 ABL1 77,000 GUSB	100,000 ABL1 240,000 GUSB
BCR-ABL 1^{IS}	≦0.1%	≦0.01%	≦0.0032%	≦0.001%

a 正確な定量化のための最小限の感度

(3)治療効果のモニタリング、効果判定基準

●血球細胞・白血球の算定は、血液学的完全奏効(CHR)が達成されるまでは2週間ごと、血液毒性が発現した場合はより高頻度に実施する必要があります。

●血球細胞の定量RT-PCR検査(*BCR-ABL 1*^{IS}%と表す)は、MMR達成後も、少なくとも3ヵ月ごとに実施する必要があります。これは、治療中止の適性があるかを評価するため、分子遺伝学的奏効を頻回にモニタリングする必要があるためです。

●骨髄細胞分裂中期の染色体分染法による細胞遺伝学的検査は有用かもしれませんが、この検査のみでは奏効のモニタリングに十分な感度はありません。

●なお、定量RT-PCR検査では測定できない非定型転座、稀なケース、または非定型*BCR-ABL 1*を有する患者、Ph染色体の付加的染色体異常を除く治療失敗/抵抗性の患者、AP・BP進行例では、細胞遺伝学検査を行う必要があります。

●非定型の転写物を有する患者では、FISH法によるモニタリングが必要になる場合があります。

●3、6、12ヵ月時点における*BCR-ABL 1*^{IS}モニタリングの判定基準は、現在の治療を継続するか(至適奏功)、変更するか(不成功/抵抗性)、患者の特徴、併存症、忍容性によって治療を継続または変更を慎重に検討するか(要注意)によって異なります(**表3**)。

●反応性の推移が明確でない場合や、有害事象や不耐性により減量・休薬する場合には、定量RT-PCR検査の追加実施が必要になることがあります。

●2nd line治療にも同じ定義が推奨されます。

●MMR(*BCR-ABL 1*^{IS}≦0.1%)を達成すると病勢進行は稀であるため、CML特異的生存率は100%に近いと予測されます。

表3　CML治療における効果判定基準

	至適奏功 Optimal	要注意 Warning	不成功 Failure
治療前 (ベースライン)	適用しない	高リスクのPh染色体の 付加的染色体異常、 ELTSスコア評価が高リスク	適用しない
3ヵ月	*BCR-ABL 1*^{IS}≦10%	*BCR-ABL 1*^{IS}>10%	1～3ヵ月以内に *BCR-ABL 1*^{IS}>10%を確認
6ヵ月	*BCR-ABL 1*^{IS}≦1%	*BCR-ABL 1*^{IS}>1-10%	*BCR-ABL 1*^{IS}>10%
12ヵ月	*BCR-ABL 1*^{IS}≦0.1%	*BCR-ABL 1*^{IS}>0.1-1%	*BCR-ABL 1*^{IS}>1%
どの時点でも	*BCR-ABL 1*^{IS}≦0.1%	*BCR-ABL 1*^{IS}>0.1-1%、 *BCR-ABL 1*^{IS}≦0.1% (MMR)消失[a]	*BCR-ABL 1*^{IS}>1%、 治療抵抗性変異、 高リスクのPh染色体の 付加的染色体異常

Treatment free remission(TFR)を目指す場合、Optimalは12ヵ月より後の*BCR-ABL 1*^{IS}≦0.01%(MR^{4})とする。
36～48ヵ月時点においてMMRを達成していない場合、治療変更を検討する。
ELTSスコア:EUTOS長期生存スコア
[a]:TFR後のFailure

4 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE)

日本語訳JCOG/JSCO版 −2007年3月8日抜粋

「有害事象共通用語規準v3.0(Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE) - August 9, 2006)日本語訳JCOG/JSCO版」
日本癌治療学会誌(International Journal of Clinical Oncology Vol.9 SupplⅢ:1-82,2004) JCOGホームページURL　http://www.jcog.jp/

有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
血液/骨髄						
ヘモグロビン Hemoglobin	ヘモグロビン Hemoglobin	<LLN−10.0g/dL <LLN−6.2mmol/L <LLN−100g/L	<10.0−8.0g/dL <6.2−4.9mmol/L <100−80g/L	<8.0−6.5g/dL <4.9−4.0mmol/L <80−65g/L	<6.5g/dL <4.0mmol/L <65g/L	死亡
白血球 Leukocytes(total WBC)	白血球 Leukocytes	<LLN−3,000/mm^3 <LLN−3.0×10^9/L	<3,000−2,000/mm^3 <3.0−2.0×10^9/L	<2,000−1,000/mm^3 <2.0−1.0×10^9/L	<1,000/mm^3 <1.0×10^9/L	死亡
好中球/顆粒球(ANC/AGC) Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC)	好中球 Neutrophils	<LLN−1,500/mm^3 <LLN−1.5×10^9/L	<1,500−1,000/mm^3 <1.5−1.0×10^9/L	<1,000−500/mm^3 <1.0−0.5×10^9/L	<500/mm^3 <0.5×10^9/L	死亡
血小板 Platelets	血小板 Platelets	<LLN−75,000/mm^3 <LLN−75.0×10^9/L	<75,000−50,000/mm^3 <75.0−50.0×10^9/L	<50,000−25,000/mm^3 <50.0−25.0×10^9/L	<25,000/mm^3 <25.0×10^9/L	死亡
不整脈						
QTc延長 Prolonged QTc interval	QTc延長 Prolonged QTc	QTcが>0.45−0.47秒	QTcが>0.47−0.50秒; ベースラインよりも≧0.06秒延長	QTc>0.50秒	QTc>0.50秒; 生命を脅かす徴候又は症状 (例: 不整脈、うっ血性心不全、ショック、失神); トルサデポアン型(Torsade de pointes)	死亡
心臓全般						
心嚢液/心膜液(非悪性) Pericardial effusion (non-malignant)	心嚢液(非悪性) Pericardial effusion	症状がない心嚢液貯留	−	生理機能に影響する 心嚢液貯留	生命を脅かす(例: タンポナーデ);緊急処置を要する	死亡
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	肺高血圧症 Pulmonary hypertension	治療を行わなくとも症状が現れない	症状はないが、治療を要する	肺高血圧症状があり、治療に反応する	コントロール不良の肺高血圧症状	死亡
全身症状						
疲労(無力, 嗜眠, 倦怠感) Fatigue(asthenia, lethargy, malaise)	疲労 Fatigue	ベースラインに比して軽度の疲労の増強	中等度の疲労、又は日常生活の一部に困難を生じる	高度の疲労、日常生活に支障あり	活動不能/動作不能	—
発熱 (ANC<1.0×10^9/Lと定義される好中球減少がない場合) Fever(in the absence of neutropenia, where neutropenia is defined as ANC<1.0 ×10^9/L)	発熱(Grade 3以上の好中球減少なし) Fever	38.0−39.0℃ (100.4−102.2°F)	>39.0−40.0℃ (102.3−104.0°F)	>40.0℃(>104.0°F)が≦24時間持続	>40.0℃(>104.0°F)が>24時間持続	死亡

注: ここで示した体温は口腔内又は鼓膜測定のものである

有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
消化管						
腹水(非悪性) Ascites(non-malignant)	腹水(非悪性) Ascites	症状がない	症状があり、内科的治療を要する	症状があり、侵襲的処置を要する	生命を脅かす	死亡
注: 腹水(非悪性)とは、悪性腹水でないことが立証されているか、又は病因が不明であるが悪性である可能性がないものを意味する。**乳び性腹水**もこれに含まれる。						
下痢 Diarrhea	下痢 Diarrhea	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度に増加	ベースラインと比べて4−6回/日の排便回数増加; <24時間の静脈内輸液を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加;日常生活に支障がない	ベースラインと比べて≧7回/日の排便回数増加;　便失禁; ≧24時間の静脈内輸液を要する; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加; 日常生活に支障あり	生命を脅かす (例: 循環動態の虚脱)	死亡
注: 下痢には、小腸又は結腸に原因がある下痢と人工肛門に伴う下痢の両者が含まれる。						
悪心 Nausea	悪心 Nausea	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水又は栄養失調を伴わない経口摂取量の減少; <24時間の静脈内輸液を要する	カロリーや水分の経口摂取が不十分; ≧24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす	死亡
嘔吐 Vomiting	嘔吐 Vomiting	24時間に1エピソードの嘔吐	24時間に2−5エピソードの嘔吐; <24時間の静脈内輸液を要する	24時間に≧6エピソードの嘔吐; ≧24時間の静脈内輸液又はTPNを要する	生命を脅かす	死亡
出血						
消化管出血-選択: Hemorrhage, GI-*Select:* −腹部-細分類不能 Abdomen NOS −肛門Anus −胆管Biliary tree −盲腸/虫垂 Cecum/appendix −結腸Colon −十二指腸Duodenum −食道Esophagus −回腸Ileum −空腸Jejunum −肝Liver −下部消化管-細分類不能 Lower GI NOS −口腔Oral cavity −膵Pancreas −腹腔Peritoneal cavity −直腸Rectum −人工肛門Stoma −胃Stomach −上部消化管-細分類不能 Upper GI NOS −静脈瘤(食道) Varices(esophageal) −静脈瘤(直腸) Varices(rectal)	消化管出血-選択: Hemorrhage, GI-*Select:*	軽度、(鉄補充以外の)治療を要さない	症状があり、内科的治療又は小規模な焼灼術を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する; 放射線照射(出血部位に対する止血目的)	生命を脅かす; 大がかりな(major)緊急処置を要する	死亡
注: 輸血とは濃厚赤血球(pRBC)を意味する。						

有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
リンパ管						
浮腫: 頭頸部 Edema: head and neck	浮腫: 頭頸部 Edema: head and neck	頭頸部近傍に限局し、機能障害なし	機能障害を伴う顔面の一部分又は頸部の一部分に限局する浮腫	機能障害を伴う顔面又は頸部全体の浮腫(例:ベースラインと比較して首を回したり開口が困難)	潰瘍又は脳浮腫を伴う重篤な浮腫; 気管切開又は経管栄養を要する	死亡
浮腫: 四肢 Edema: limb	浮腫: 四肢 Edema: limb	四肢間の差が最も大きく見える部分で、体積又は周長の差が5−10%; 腫脹又は四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる; 圧痕浮腫(pitting edema)	四肢間の差が最も大きく見える部分で、体積又は周長の差が>10−30%; 腫脹又は四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが診察で容易にわかる; 皮膚のしわの消失; 解剖学的な輪郭の異常が容易にわかる	体積の差が>30%; リンパ漏; 解剖学的な輪郭の異常が著明である; 日常生活に支障あり	悪性化した場合(すなわちリンパ管肉腫); 切断を要する; 活動不能/動作不能	死亡
浮腫: 体幹/生殖器 Edema: trunk/genital	浮腫: 体幹/生殖器 Edema: trunk/genital	腫脹又は解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる; 圧痕浮腫(pitting edema)	解剖学的構造が不明瞭になっていることが診察で容易にわかる; 皮膚のしわの消失; 解剖学的な輪郭の異常が容易にわかる	リンパ漏; 解剖学的な輪郭の異常が著明である; 日常生活に支障あり	悪性化した場合(すなわちリンパ管肉腫); 活動不能/動作不能	死亡
浮腫: 内臓 Edema: viscera	浮腫: 内臓 Edema: viscera	症状がない; 臨床所見又は画像所見のみ	症状がある; 内科的治療を要する	症状があり、経口的に十分な栄養を摂取できない;IVRによる処置/外科的処置を要する	生命を脅かす	死亡
代謝/臨床検査値						
ALT, SGPT (血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ) ALT, SGPT(serum glutamic pyruvic transaminase)	ALT	>ULN−2.5×ULN	>2.5−5.0×ULN	>5.0−20.0×ULN	>20.0×ULN	—
AST,SGOT (血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ) AST, SGOT(serum glutamic oxaloacetic transaminase)	AST	>ULN−2.5×ULN	>2.5−5.0×ULN	>5.0−20.0×ULN	>20.0×ULN	—
ビリルビン (高ビリルビン血症) Bilirubin(hyperbilirubinemia)	ビリルビン Bilirubin	>ULN−1.5×ULN	>1.5−3.0×ULN	>3.0−10.0×ULN	>10.0×ULN	—
注: 黄疸はAEではなく、肝機能障害/肝不全又はビリルビン値上昇による症状とする。ビリルビン値上昇を伴う黄疸は**ビリルビンBilirubin**に**grading**する。						
クレアチニン Creatinine	クレアチニン Creatinine	>ULN−1.5×ULN	>1.5×ULN−3.0×ULN	>3.0×ULN−6.0×ULN	>6.0×ULN	死亡
注: 小児患者については年齢による適正レベルに補正すること。						
血清マグネシウム値上昇 (高マグネシウム血症) Magnesium, serum-high (hypermagnesemia)	高マグネシウム血症 Hypermagnesemia	>ULN−3.0 mg/dL >ULN−1.23 mmol/L	—	>3.0−8.0 mg/dL >1.23−3.30 mmol/L	>8.0mg/dL >3.30mmol/L	死亡

有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
血清マグネシウム値低下 (低マグネシウム血症) Magnesium, serum-low (hypomagnesemia)	低マグネシウム血症 Hypomagnesemia	<LLN−1.2mg/dL <LLN−0.5mmol/L	<1.2−0.9mg/dL <0.5−0.4mmol/L	<0.9−0.7mg/dL <0.4−0.3mmol/L	<0.7mg/dL <0.3mmol/L	死亡
血清リン酸値低下 (低リン酸血症) Phosphate, serum-low (hypophosphatemia)	低リン酸血症 Hypophosphatemia	<LLN−2.5mg/dL <LLN−0.8mmol/L	<2.5−2.0mg/dL <0.8−0.6mmol/L	<2.0−1.0mg/dL <0.6−0.3mmol/L	<1.0mg/dL <0.3mmol/L	死亡
血清カリウム値上昇 (高カリウム血症) Potassium, serum-high (hyperkalemia)	高カリウム血症 Hyperkalemia	>ULN−5.5mmol/L	>5.5−6.0mmol/L	>6.0−7.0mmol/L	>7.0mmol/L	死亡
血清カリウム値低下 (低カリウム血症) Potassium, serum-low (hypokalemia)	低カリウム血症 Hypokalemia	<LLN−3.0mmol/L	—	<3.0−2.5mmol/L	<2.5mmol/L	死亡
血清尿酸値上昇 (高尿酸血症) Uric acid, serum-high (hyperuricemia)	高尿酸血症 Hyperuricemia	>ULN−10mg/dL ≦0.59mmol/Lであり、生理機能に影響なし	—	>ULN−10mg/dL ≦0.59mmol/Lであり、生理機能に影響あり	>10mg/dL >0.59mmol/L	死亡
疼痛						
疼痛-選択: (カテゴリー末尾の項目より選択) Pain-*Select:*	疼痛-選択 Pain-*Select*	機能障害のない軽度の疼痛	中等度の疼痛; 疼痛又は鎮痛薬使用による機能障害はあるが、日常生活には支障がない	高度の疼痛; 疼痛又は鎮痛薬使用により日常生活に重大な支障あり	活動不能/動作不能	—
肺/上気道						
胸水(非悪性) Pleural effusion (non-malignant)	胸水(非悪性) Pleural effusion	症状なし	症状があるが、利尿剤又は≦2回の胸腔穿刺を要する	症状があり、酸素補給/>2回の胸腔穿刺/胸腔ドレナージ/胸膜癒着術を要する	生命を脅かす(例:循環動態が不安定又は人工呼吸を要する)	死亡
肺臓炎/肺浸潤 Pneumonitis/ pulmonary infiltrates	肺臓炎 Pneumonitis	症状がなく、画像所見のみ	症状あり、日常生活に支障がない	症状があり、日常生活に支障あり; 酸素吸入を要する	生命を脅かす; 人工呼吸を要する	死亡
皮膚科/皮膚						
皮疹: ざ瘡/ざ瘡様 Rash: acne/acneiform	ざ瘡 Acne	治療を要さない	治療を要する	疼痛/潰瘍/落屑を伴う; 外観を損なう	—	死亡
皮疹: 多形紅斑 (例: Stevens-Johnson症候群, 中毒性皮膚壊死) Rash: erythema multiforme (e.g., Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)	多形紅斑 Erythema multiforme	—	全身性でない散在性皮疹	重症(例: 全身性の皮疹または疼痛を伴う口内炎); 静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす; 活動不能/動作不能	死亡
皮疹: 手足の皮膚反応 Rash: hand-foot skin reaction	手足の皮膚反応 Hand-foot	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎(例: 紅斑)	機能障害のない皮膚の変化(例: 角層剥離、水疱、出血、腫脹)または疼痛	潰瘍性皮膚炎または疼痛による機能障害を伴う皮膚の変化	—	—

CTC 原本にて用いられている以下の略語はそのまま用いた。
LLN:(施設)基準値下限　ULN:(施設)基準値上限　ANC:好中球数　AGC:顆粒球数

監修：がん･感染症センター 都立駒込病院
名誉院長　坂巻　壽 先生

2023年10月改訂（第2版）

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

SPRYCEL™
dasatinib

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）

日本標準商品分類番号
874291

	スプリセル錠20mg	スプリセル錠50mg
承認番号	22100AMX00395000	22100AMX00396000
薬価収載	2009年3月	2009年3月
販売開始	2009年3月	2009年3月
国際誕生	2006年6月	2006年6月
効能追加	2011年6月	

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。

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］

3. 組成・性状

3.1 組成

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	

3.2 製剤の性状

販売名	スプリセル錠20mg	スプリセル錠50mg
性状	白色～微黄白色の円形のフィルムコート錠	白色～微黄白色の楕円形のフィルムコート錠
識別コード	BMS 527	BMS 528
外観		
直径、長径・短径	直径:5.6mm	長径:10.9mm　短径:5.8mm
厚さ	3.3mm	3.6mm
重さ	83.2mg	207.0mg

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

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。

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。

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/mm³ 又は 血小板数<50,000/mm³	①好中球数1,000/mm³以上及び血小板数50,000/mm³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/mm³を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて1,000/mm³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回70mgを1日2回）	注1)好中球数<500/mm³ 又は 血小板数<10,000/mm³	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/mm³以上及び血小板数20,000/mm³以上に回復するまで休薬する。 ③1回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回50mgを1日2回、3回目の発現時は1回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回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		

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

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]

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]

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。

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]

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。

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。

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。

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。

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(イトラコナゾール、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。
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。

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。

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]

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]

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。

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]

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。

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]

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]

11.1.8 心不全(0.6%)、**心筋梗塞**(頻度不明)

[8.7参照]

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。

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。

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、帯状疱疹、爪白癬、外耳炎、足部白癬、上気道感染、歯肉感染、感染性腸炎、副鼻腔炎	感染性小腸結腸炎
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

	10%以上	10%未満	頻度不明
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、頚椎症性神経炎、頚腕症候群、片頭痛、脳腫瘤、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、歯肉出血、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
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、齲歯、腸炎、腸憩室、消化不良、胃潰瘍、歯肉痛、裂孔ヘルニア、鼡径ヘルニア、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、AI-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

	10%以上	10%未満	頻度不明
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、頚部痛、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、腟分泌物	
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。

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。

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鉱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。

22. 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]

取扱い上の注意

貯　　法:室温保存
有効期間:36箇月

®:登録商標

上記のD.I.は2023年10月改訂の電子化された添付文書に基づいて作成したものです。
詳細は電子化された添付文書をご参照ください。また、電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

〒100-0004　東京都千代田区大手町1-2-1
文献請求先及び問い合わせ先　メディカル情報グループ　TEL:0120-093-507
販売情報提供活動に関するお問い合わせ窓口　TEL:0120-487-200

製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1
文献請求先及び問い合わせ先 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507
販売情報提供活動に関するお問い合わせ窓口 TEL:0120-487-200

2023年10月作成
729-JP-2300013