

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
(チロシンキナーゼインヒビター)

薬価基準収載
一般名:ダサチニブ水和物

スプリセル[®]錠20mg
スプリセル[®]錠50mg

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)

| | |
|-------------------------------|--|
| 剤形 | フィルムコート錠 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} (注意-医師等の処方箋により使用すること) |
| 規格・含量 | スプリセル錠20mg：1錠中ダサチニブ水和物20.7mg (ダサチニブとして20mg)を含有 スプリセル錠50mg：1錠中ダサチニブ水和物51.8mg (ダサチニブとして50mg)を含有 |
| 一般名 | 和名：ダサチニブ水和物 (JAN) 洋名：Dasatinib Hydrate (JAN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | 製造販売承認年月日：2009年1月21日 薬価基準収載年月日：2009年3月13日 発売年月日：2009年3月16日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元 Bristol・マイヤーズ スクイブ株式会社 |
| 医薬情報 担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | Bristol・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部 TEL.0120-093-507 (9:00~17:30 / 土日祝日及び当社休業日を除く) FAX.03-6705-7954 医療関係者向けホームページ： http://www.bmshealthcare.jp |

本IFは2018年1月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

®：登録商標

IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

| | |
|---------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | |
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 3 |
| II. 名称に関する項目 | |
| 1. 販売名 | 5 |
| (1) 和名 | 5 |
| (2) 洋名 | 5 |
| (3) 名称の由来 | 5 |
| 2. 一般名 | 5 |
| (1) 和名(命名法) | 5 |
| (2) 洋名(命名法) | 5 |
| (3) ステム | 5 |
| 3. 構造式又は示性式 | 5 |
| 4. 分子式及び分子量 | 5 |
| 5. 化学名(命名法) | 5 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 5 |
| 7. CAS登録番号 | 5 |
| III. 有効成分に関する項目 | |
| 1. 物理化学的性質 | 6 |
| (1) 外観・性状 | 6 |
| (2) 溶解性 | 6 |
| (3) 吸湿性 | 6 |
| (4) 融点(分解点) | 6 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 6 |
| (6) 分配係数 | 6 |
| (7) その他の主な示性値 | 6 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 6 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 6 |
| 4. 有効成分の定量法 | 6 |
| IV. 製剤に関する項目 | |
| 1. 剤形 | 7 |
| (1) 剤形の区別、外観及び性状 | 7 |
| (2) 製剤の物性 | 7 |
| (3) 識別コード | 7 |
| (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 | 7 |
| 2. 製剤の組成 | 7 |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量 | 7 |
| (2) 添加物 | 7 |
| (3) その他 | 7 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 7 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 8 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 8 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 8 |
| 7. 溶出性 | 8 |
| 8. 生物学的試験法 | 8 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 8 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 8 |
| 11. 力価 | 8 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 8 |
| 13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 8 |
| 14. その他 | 8 |
| V. 治療に関する項目 | |
| 1. 効能又は効果 | 9 |
| 2. 用法及び用量 | 9 |
| 3. 臨床成績 | 11 |
| (1) 臨床データパッケージ | 11 |
| (2) 臨床効果 | 11 |

| | |
|------------|----|
| (3) 臨床薬理試験 | 14 |
| (4) 探索的試験 | 15 |
| (5) 検証的試験 | 18 |
| (6) 治療的使用 | 33 |

VI. 薬効薬理に関する項目

| | |
|-----------------------|----|
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 34 |
| 2. 薬理作用 | 34 |
| (1) 作用部位・作用機序 | 34 |
| (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 35 |
| (3) 作用発現時間・持続時間 | 42 |

VII. 薬物動態に関する項目

| | |
|--------------------------------------|----|
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 43 |
| (1) 治療上有効な血中濃度 | 43 |
| (2) 最高血中濃度到達時間 | 43 |
| (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 43 |
| (4) 中毒域 | 48 |
| (5) 食事・併用薬の影響(海外データ) | 48 |
| (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 | 48 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 48 |
| (1) 解析方法 | 48 |
| (2) 吸収速度定数 | 48 |
| (3) バイオアベイラビリティ | 48 |
| (4) 消失速度定数 | 48 |
| (5) クリアランス | 48 |
| (6) 分布容積 | 48 |
| (7) 血清蛋白結合率 | 48 |
| 3. 吸収 | 49 |
| 4. 分布 | 49 |
| (1) 血液-脳関門通過性 | 49 |
| (2) 血液-胎盤関門通過性 | 49 |
| (3) 乳汁への移行性 | 49 |
| (4) 髄液への移行性 | 49 |
| (5) その他の組織への移行性 | 49 |
| 5. 代謝 | 51 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 51 |
| (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種 | 52 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 52 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 52 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ(海外データ) | 52 |
| 6. 排泄 | 52 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 52 |
| (2) 排泄率(海外データ) | 52 |
| (3) 排泄速度(海外データ) | 52 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 52 |
| 8. 透析等による除去率 | 52 |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| | |
|---------------------------|----|
| 1. 警告内容とその理由 | 53 |
| 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) | 53 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 53 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 53 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 54 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 55 |
| 7. 相互作用 | 56 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 57 |
| (2) 併用注意とその理由 | 57 |
| 8. 副作用 | 58 |
| (1) 副作用の概要 | 58 |
| (2) 重大な副作用と初期症状 | 59 |
| (3) その他の副作用 | 65 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 | 67 |

| | |
|---|----|
| (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 | 80 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 | 80 |
| 9. 高齢者への投与 | 80 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 81 |
| 11. 小児等への投与 | 81 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 82 |
| 13. 過量投与 | 82 |
| 14. 適用上の注意 | 82 |
| 15. その他の注意 | 82 |
| 16. その他 | 82 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| 1. 薬理試験 | 83 |
| (1) 薬効薬理試験 | 83 |
| (2) 副次的薬理試験 | 83 |
| (3) 安全性薬理試験 | 83 |
| (4) その他の薬理試験 | 83 |
| 2. 毒性試験 | 84 |
| (1) 単回投与毒性試験 | 84 |
| (2) 反復投与毒性試験 | 85 |
| (3) 生殖発生毒性試験 | 86 |
| (4) その他の特殊毒性 | 86 |
| X. 管理的事項に関する項目 | |
| 1. 規制区分 | 88 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 88 |
| 3. 貯法・保存条件 | 88 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 88 |
| (1) 薬局での取り扱い上の留意点について | 88 |
| (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） | 88 |
| (3) 調剤時の留意点について | 88 |
| 5. 包装 | 88 |
| 6. 容器の材質 | 88 |
| 7. 同一成分・同効薬 | 88 |
| 8. 国際誕生年月日 | 88 |
| 9. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 88 |
| 10. 薬価基準収載年月日 | 89 |
| 11. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 89 |
| 12. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 89 |
| 13. 再審査期間 | 89 |
| 14. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 89 |
| 15. 各種コード | 89 |
| 16. 保険給付上の注意 | 89 |
| XI. 文献 | |
| 1. 引用文献 | 90 |
| 2. その他の参考文献 | 92 |
| 文献請求先 | 92 |
| XII. 参考資料 | |
| 1. 主な外国での発売状況 | 93 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 94 |
| XIII. 備考 | |
| その他の関連資料 | 95 |

I . 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

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

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

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

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

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

I . 概要に関する項目

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

国内外における初発の慢性期CML治療に係る開発 (国際共同臨床試験)

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

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

I . 概要に関する項目

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

- (1) 本剤はBCR-ABLのみならず、SRCファミリーキナーゼ (SRC, LCK, YES, FYN) 、c-KIT、EPH (エフリン) A2受容体及びPDGF (血小板由来増殖因子) β 受容体を阻害する ($IC_{50}=0.2\sim 28nM$, *in vitro*)。 (34頁参照)
- (2) 本剤はABLキナーゼドメインの不活性型 (閉鎖型) 立体構造に結合すると考えられ、また、活性型 (開放型) 立体構造にも結合することが示されている (*in vitro*)。 (34、35頁参照)
- (3) 本剤は19種類のイマチニブ耐性ABLキナーゼドメイン変異のうち、T315I以外の18種類の変異に対し、細胞障害作用を有している (*in vitro*)。 (38頁参照)
- (4) 初発の慢性期CMLに対する国際共同臨床第Ⅲ相試験において、主要評価項目である12ヵ月間以内の確定した細胞遺伝学的完全寛解 (cCCyR [confirmed complete cytogenetic response] :28日以上の間隔で2回連続してCCyRを確認) 率は本剤投与群で76.8% (199例/259例) であり、イマチニブ投与群の66.2% (172例/260例) に比較し、統計学的に有意に高い結果であった ($p=0.0067$ 、Hasfordスコアで層別したCochran-Mantel-Haenszel法を用いて検定)。 (11、21、22頁参照)
- (5) 初発の慢性期CMLに対する国際共同臨床第Ⅲ相試験において、投与期間全体の分子遺伝学的Major寛解 (MMR) 率は本剤投与群で52.1% (135例/259例) であり、イマチニブ投与群の33.8% (88例/260例) に比較し、統計学的に有意に高い結果であった ($p=0.000023$ 、Hasfordスコアで層別したCochran-Mantel-Haenszel法を用いて検定)。 (11、21、22頁参照)
- (6) 初発の慢性期CMLに対する国際共同臨床第Ⅲ相試験において、cCCyR及びMMRに到達するまでの期間は、本剤投与群でイマチニブ投与群よりも統計学的に有意に短縮した ($p<0.0001$ 、Hasfordスコアで層別したlog rank test、全症例を対象に解析)。なお、cCCyR到達期間の中央値は本剤投与群 (199例) で3.1ヵ月、イマチニブ投与群 (177例) で5.6ヵ月であった。さらにMMR到達期間の中央値は本剤投与群 (135例) で6.3ヵ月、イマチニブ投与群 (88例) で9.2ヵ月であった。 (21、22頁参照)

I . 概要に関する項目

- (7) 本剤の1日1回100mg投与により、イマチニブ抵抗性の慢性期CML患者に対して、有用性が認められた。(11、12、18～20、26、27頁参照)
- (8) 本剤の1回70mg 1日2回投与により、イマチニブ抵抗性の移行期又は急性期CML並びに再発又は難治性のPh⁺ALL患者に対して、有用性が認められた。(15～18、26、27頁参照)
- (9) 重大な副作用として、骨髄抑制、出血(脳出血・硬膜下出血、消化管出血)、体液貯留(胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等)、感染症、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、心電図QT延長、心不全、心筋梗塞、急性腎障害、肺動脈性肺高血圧症が報告されている。(58～64頁参照)

<用法及び用量>

1. 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。

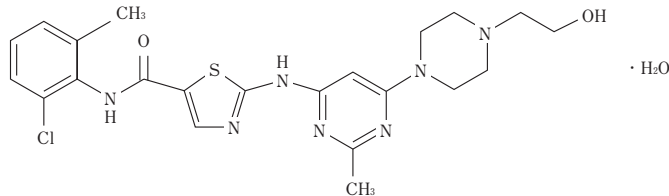
なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。

2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名 (1)和名
スプリセル[®]錠20mg
スプリセル[®]錠50mg
(2)洋名
Sprycel[®] Tablets 20mg
Sprycel[®] Tablets 50mg
(3)名称の由来
Sprycelの“Spry”は「活発な、健康な」という意味を持ち、“cel”は「細胞」を示す。すなわち、白血病細胞を健康で活発な細胞に変えることを目指して開発された薬剤であることを意味している。
2. 一般名 (1)和名(命名法)
ダサチニブ水和物(JAN)
(2)洋名(命名法)
Dasatinib Hydrate(JAN)
(3)ステム
チロシンキナーゼインヒビター：-tinib
3. 構造式又は示性式
- 
4. 分子式及び分子量
分子式： $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S \cdot H_2O$
分子量：488.01(無水物)
506.02(一水和物)
5. 化学名(命名法)
N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-({6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl}amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide monohydrate (IUPAC)
6. 慣用名、別名、記号番号：BMS-354825
略号、記号番号
7. CAS 登録番号 863127-77-9

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 (1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

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

(4) 融点(分解点)

約125℃で結晶水が脱離し無水物となる。無水物は約285℃で融解する。

(5) 酸塩基解離定数

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

(6) 分配係数

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

(7) その他の主な示性値

なし

2. 有効成分の 各種条件下に おける安定性

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

測定項目：性状、含量、類縁物質、水分、熱分析、粉末X線解析

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

3. 有効成分の 確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法又は液体クロマトグラフィーにおける標準品との保持時間の比較



4. 有効成分の 定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

| 製 剤 | 性 状 | 直 径 長径・短径 | 厚 さ 重 さ | 外 観 |
|------------|--------------------------|-----------------------|------------------|--|
| スプリセル錠20mg | 白色～微黄白色の 円形のフィルムコート錠 | 直径；5.6mm | 3.3mm 83.2mg |  実物大 |
| スプリセル錠50mg | 白色～微黄白色の 楕円形のフィルムコート錠 | 長径；10.9mm 短径；5.8mm | 3.6mm 207.0mg |  実物大 |

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

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

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

スプリセル錠20mg、スプリセル錠50mgはそれぞれ1錠中、ダサチニブ
20mg、50mg(ダサチニブ水和物として20.7mg、51.8mg)を含有

(2) 添加物

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) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の 該当しない

分散性に対する

注意

IV . 製剤に関する項目

4. 製剤の各種 条件下における安定性

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

測定項目：性状、含量、類縁物質、水分、熱分析、粉末X線解析

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

5. 調製法及び溶 解後の安定性

経口固形製剤につき、該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

経口固形製剤につき、該当しない

7. 溶出性

溶出試験法第2法により試験を行うとき、これに適合する。

試験液：Triton X-100を添加したpH4.0酢酸塩緩衝液1000mL、毎分60回転

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成 分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法又は液体クロマトグラフィーにおける標準品との保持時間の比較

10. 製剤中の有効 成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性 のある夾雑物

0.2%を超える不純物を含まない

13. 治療上注意が必要 な容器・外観が特殊 な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 効能又は効果

1. 慢性骨髄性白血病
2. 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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 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。
- (2) 【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。
- (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。
- (4) イマチニブに忍容性のない患者に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（「慎重投与」の項参照）。

（解説）

- (1) 本剤の使用にあたっては、事前に染色体検査又は遺伝子検査によってCMLの診断を確定していることが必要と考え設定した。
- (2) 本剤の効能又は効果は「V-3. 臨床成績」の項に記載している初発の慢性期CML、イマチニブ抵抗性のCML及びPh⁺ALL患者を対象とした臨床試験成績を基に設定されていることから、適応患者の選択の際の注意として記載した。
- (3) イマチニブ抵抗性のCML患者においては、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない患者を対象とした臨床試験において、本剤の投与による有効性及び安全性が認められていることから設定した。
- (4) イマチニブ投与により血液毒性等で忍容性のない患者に本剤を使用した場合、同様の副作用が発現するおそれがあることから設定した。

2. 用法及び用量 用法及び用量

1. 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。

2. 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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の用法・用量は、【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。
- (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。
- (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。

V. 治療に関する項目

1) 血液系の副作用と投与量調節の基準

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

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。 | | |

(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、【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。

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

V. 治療に関する項目

(解説)

- (1) 本剤の用法及び用量は「V-3. 臨床成績」の項に記載している初発の慢性期CML、イマチニブ抵抗性のCML及びPh⁺ALL患者を対象とした臨床試験成績を基に設定されていることから、用法・用量選択の際の注意として設定した。
- (2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用については、有効性及び安全性は確立されていないため設定した。
- (3) 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合の基準
 - 1) 血液系の副作用
臨床試験において、骨髄抑制は減量又は休薬により管理可能であったことから、臨床試験において、設定した休薬、減量の基準等を参考として、血液系の副作用に関して、定期的に行う血液検査値(好中球数、血小板数)を参考に本剤の投与量を調節する基準を設定した。
 - 2) 非血液系の副作用
臨床試験で使用された基準を参考に、患者の状態により適宜減量して用量調節を行うことができるように設定した。
- (4) 病状が進行した場合及び本剤の投与量が十分でないと考えられる場合には、安全性と忍容性を考慮した上で、慢性期CMLでは1回140mgまで、移行期CML、急性期CML又はPh⁺ALLでは、1回90mgまで増量可能とした。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

・初発の慢性期慢性骨髄性白血病¹⁾

初発の慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象として、日本を含む国際共同臨床第Ⅲ相試験を実施した。

表 初発の慢性期慢性骨髄性白血病に対する効果(国際共同臨床試験)

| | ダサチニブ | イマチニブ |
|--|----------------|----------------|
| 例数(例) | 259 | 260 |
| 投与量 | 100mg1日1回 | 400mg1日1回 |
| 確定した細胞遺伝学的完全寛解 ^{注2} (12ヵ月間以内) | 76.8%(199/259) | 66.2%(172/260) |
| 細胞遺伝学的完全寛解 ^{注2} (12ヵ月間以内) | 85.3%(221/259) | 73.5%(191/260) |
| 分子遺伝学的Major寛解 ^{注3} | 52.1%(135/259) | 33.8%(88/260) |

例数：日本人 ダサチニブ26例、イマチニブ23例を含む。

投与期間：ダサチニブ14.0ヵ月、イマチニブ14.3ヵ月(中央値)

・イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

イマチニブに対し治療抵抗性又は忍容性のない慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者を対象として、国内外で臨床試験を実施した。

V. 治療に関する項目

表 国内臨床試験におけるイマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する効果^{2, 3)}

| | 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 |
|------------------------------|---------------|--------------|------------------------|
| | 慢性期 | 移行期・急性期 | |
| 例数(例) | 11 | 11 | 13 |
| 投与量 | 100mg1日1回 | 70mg1日2回 | 70mg1日2回 |
| 血液学的完全寛解 ^{注1)} | 90.9% (10/11) | 54.5% (6/11) | 15.4% (2/13) |
| 血液学的Major寛解 ^{注1)} | — | 72.7% (8/11) | 46.2% (6/13) |
| 細胞遺伝学的完全寛解 ^{注2)} | 36.4% (4/11) | 18.2% (2/11) | 46.2% (6/13) |
| 細胞遺伝学的Major寛解 ^{注2)} | 54.5% (6/11) | 27.3% (3/11) | 53.8% (7/13) |

投与期間：慢性骨髄性白血病 慢性期20.7ヵ月、移行期・急性期8.7ヵ月、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病2.7ヵ月(中央値)

表 海外臨床試験におけるイマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する効果^{4~7)}

| | 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 |
|------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------------|------------------------|
| | 慢性期 | 移行期 | 骨髄芽球性急性期 | リンパ芽球性急性期 | |
| 例数(例) | 167 | 174 | 109 | 48 | 46 |
| 投与量 | 100mg1日1回 | 70mg1日2回 | 70mg1日2回 | 70mg1日2回 | 70mg1日2回 |
| 血液学的完全寛解 ^{注1)} | 89.8% (150/167) | 50.0% (87/174) | 25.7% (28/109) | 29.2% (14/48) | 34.8% (16/46) |
| 血液学的Major寛解 ^{注1)} | — | 64.4% (112/174) | 33.0% (36/109) | 35.4% (17/48) | 41.3% (19/46) |
| 細胞遺伝学的完全寛解 ^{注2)} | 41.3% (69/167) | 33.3% (58/174) | 26.6% (29/109) | 45.8% (22/48) | 54.3% (25/46) |
| 細胞遺伝学的Major寛解 ^{注2)} | 58.7% (98/167) | 40.2% (70/174) | 33.9% (37/109) | 52.1% (25/48) | 56.5% (26/46) |

投与期間：慢性骨髄性白血病 慢性期8.3ヵ月、移行期13.5ヵ月、骨髄芽球性急性期3.5ヵ月、リンパ芽球性急性期2.9ヵ月、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病3.0ヵ月(中央値)

[評価項目の判定基準]

注1 血液学的効果の判定基準 (いずれも4週間以上持続した場合)

血液学的完全寛解：

慢性期慢性骨髄性白血病

白血球数が施設基準値上限以下、血小板数が450,000/mm³未満、末梢血中の骨髄球と後骨髄球の和が5%未満、末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない、末梢血中の好塩基球が20%未満、髄外白血病所見なし

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

白血球数が基準値上限以下、好中球数が1,000/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上、末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない、骨髄中の芽球が5%以下、末梢血中の骨髄球及び後骨髄球の和が5%未満、末梢血中の好塩基球が20%未満、髄外白血病所見なし

血液学的Major寛解：

血液学的完全寛解と異なるのは、好中球数が500/mm³以上1,000/mm³未満又は血小板数が、20,000/mm³以上100,000/mm³未満

注2 細胞遺伝学的効果の判定基準

確定した細胞遺伝学的完全寛解：

4週間以上持続した細胞遺伝学的完全寛解

細胞遺伝学的完全寛解：

骨髄中のフィラデルフィア染色体陽性分裂中期細胞観察(20以上の細胞分析)において、フィラデルフィア染色体陽性細胞を認めない

細胞遺伝学的Major寛解：

骨髄中フィラデルフィア染色体陽性分裂中期細胞観察(20以上の細胞分析)において、フィラデルフィア染色体陽性細胞の割合が35%以下

注3 分子遺伝学的効果の判定基準

分子遺伝学的Major寛解：

末梢血のリアルタイム定量的PCR(RQ-PCR)検査によってBCR-ABL転写産物が標準化ベースラインから3-logの減少(0.1%以下)

V. 治療に関する項目

イマチニブ抵抗性及び不耐容の定義

慢性期CML

| | |
|---|---|
| 1日600mgを超えるイマチニブ投与中に増悪した以下に定義する初期又は獲得抵抗性 | |
| 初期抵抗性 | イマチニブの用量を問わずMCyR、CHRが一度も得られておらず、以下のいずれかに該当する症例。 <ul style="list-style-type: none"> 少なくとも2週間以上の間隔を置いて2測定点間で白血球数が連続的に増加し、最終測定時点で白血球数がnadir値から2倍以上増加して20,000/mm³以上となるか、イマチニブ投与開始後の最低値から50,000/mm³以上となった。 イマチニブ投与開始後3ヵ月以上経過してもCHRが得られない。 イマチニブ投与開始後6ヵ月以上経過してもCyRが得られない。 イマチニブ投与開始後12ヵ月以上経過してもMCyRが得られない。 |
| 獲得抵抗性 | イマチニブ投与中に、MCyR又はCHRが得られた後、以下のいずれかに該当する症例。 <ul style="list-style-type: none"> MCyRの喪失:MCyR達成後、MCyRの基準を満たさなくなり、イマチニブ投与中に4週間以上の間隔を置いて実施した2回の細胞遺伝学的検査で、Ph⁺分裂中期細胞が30%以上増加した。 CHRの喪失:CHR達成後、イマチニブ投与中の連続する2週間以上の全ての観察点においてCHRの基準を満たさなくなった。 白血球数の増加:イマチニブを最大耐量まで投与してもCHRが得られなかった症例で、白血球数が2週間以上の間隔の2測定点間でnadir値から2倍以上増加して20,000/mm³以上となるか、又は50,000/mm³以上となった。 |
| 600mg/日以下のイマチニブに対して抵抗性で、高度のイマチニブ抵抗性BCR-ABL遺伝子変異(L248V、G250E、Q252H/R、Y253H/F、E255K/V、T315I/D、F317L、H369P/R)を有するCML | |
| 用量を問わずイマチニブに不耐容:イマチニブの1日800mg投与に不耐容の場合には、1日600mg以下の投与量により増悪あるいはCyRが得られないことを条件とする。 イマチニブ不耐容の定義は以下の通り。 <ul style="list-style-type: none"> イマチニブに関連したGrade 3以上の非血液毒性 イマチニブに関連した7日間以上持続するGrade 4以上の血液毒性 | |

移行期CML

| | |
|----------|--|
| イマチニブ抵抗性 | 以下のいずれかに該当する場合。 <ul style="list-style-type: none"> 慢性期CMLと診断された後、1日400mg以上のイマチニブ治療中に移行期に増悪した場合(初期又は獲得抵抗性)。 移行期CMLと診断された後、1日600mg以上のイマチニブを4週間以上(急速な増悪がみられる場合は2週間以上)投与しても血液学的寛解が得られない(初期抵抗性)。なお、1日600mg以上のイマチニブに不耐容の場合は、1日400mg~600mgでも可とする。 移行期又は急性期CMLと診断された後、1日600mg以上のイマチニブの投与により、血液学的寛解達成後悪化して、移行期となった場合(獲得抵抗性)。なお、1日600mg以上のイマチニブに不耐容の場合は、1日400mg~600mgでも可とする。 |
| イマチニブ不耐容 | <ul style="list-style-type: none"> 1日400mg以下のイマチニブ投与に関連した有害事象により、投与中止となった場合。 イマチニブの1日投与量400mg未満でしか耐容できない場合。1日400mg投与に耐容性があり、1日400mgを超える投与量で不耐容の場合には、イマチニブ不耐容としない。 |

急性期CML

| | |
|----------|--|
| イマチニブ抵抗性 | <ul style="list-style-type: none"> 慢性期CMLと診断され、1日400mg以上のイマチニブ治療中に急性期に増悪した場合。イマチニブが奏効しない初期抵抗性及び一旦奏効したものの、その後急性期に増悪した獲得抵抗性が含まれる。 移行期CMLと診断され、1日600mg以上(イマチニブ1日600mg以上に不耐容の場合は、1日400mg~600mg)のイマチニブ治療中に急性期に増悪した場合。イマチニブが奏効しない初期抵抗性及び一旦奏効したものの、その後急性期に増悪した獲得抵抗性が含まれる。 急性期CMLと診断され、1日600mg以上(イマチニブ1日600mg以上に不耐容の場合は、1日400mg~600mg)のイマチニブを4週間以上(急速な増悪がみられる場合は2週間以上)投与しても、急性期CMLの診断基準に合致する場合。イマチニブが奏効しない初期抵抗性及び一旦奏効したものの、その後再び急性期CMLとなった獲得抵抗性が含まれる。 |
| イマチニブ不耐容 | <ul style="list-style-type: none"> 1日400mg以下のイマチニブ投与に関連した有害事象により、投与中止となった場合。 イマチニブの1日投与量400mg未満でしか耐容できない場合。1日400mg投与に耐容性があり、1日400mgを超える投与量で不耐容の場合には、イマチニブ不耐容としない。 |

Ph+ALL

| | |
|--------|--|
| 前治療抵抗性 | 治療開始から2週間以上経過してもCHRに至らない場合、あるいはCHRを達成後、悪化した場合。 |
| 前治療不耐容 | 以下のいずれかに該当する場合。 <ul style="list-style-type: none"> 既存の治療に起因すると考えられるGrade 3以上の非血液毒性が認められた場合。 既存の治療に起因すると考えられる7日以上継続するGrade 4の血液毒性が認められた場合。 その他の理由により既存の治療が適用できない場合。 |

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

< 国内臨床試験 (Study CA180-031) >⁸⁾

p.9の用法及び用量、<用法・用量に関連する使用上の注意>参照

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

表 用量制限毒性(イマチニブ抵抗性の慢性期CML)

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

< 海外臨床試験 (Study CA180-002) >⁹⁾

p.9の用法及び用量、<用法・用量に関連する使用上の注意>参照

海外第I相試験(Study CA180-002)において、イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性CML及びPh⁺ALL計91例(慢性期CML:45例、移行期CML:12例、骨髓芽球性急性期CML:23例、リンパ芽球性急性期CML及びPh⁺ALL:11例)を対象として、本剤15~180mg/回を1日1回5日投与2日休薬、あるいは25~120mg/回を1日2回5日投与2日休薬又は連日投与により、最大耐容量(MTD)、最大許容量及び用量制限毒性を検討した⁷⁾。本試験でMTDを確認することはできなかったが、3例で用量制限毒性が認められた(慢性期CML 2例:35mg/回1日2回投与でGrade 4の血小板減少症、90mg/回1日2回投与でGrade 4の血小板減少症、骨髓芽球性急性期CML 1例:120mg/回1日2回投与でGrade 3の胸水及びGrade 4の心嚢液貯留)。この3例はMTDの定義には該当しなかった。また、主な有害事象は耐容可能であり、重度の有害事象は投与中断あるいは減量により管理可能であった。さらに、本剤に関連した有害事象による投与中止はなかった。

イマチニブ抵抗性及び不耐容の定義

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

2) 薬力学的試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

3) QT/QTc評価試験

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

(4)探索的試験

<国内臨床試験>^{2,3,8)}

・イマチニブ抵抗性のCML並びにPh⁺ALLに対する臨床第I/II相試験 (Study CA180-031)⁸⁾

p.9の用法及び用量、<用法・用量に関連する使用上の注意>参照

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

第I相期として、慢性期CML 18例を対象に本剤1回50~90mg 1日2回6ヵ月間(24週間)投与したところ、各投与レベルで、血液学的完全寛解(CHR)率が71.4~100%、細胞遺伝学的Major寛解(MCyR)率が42.9~57.1%であり、いずれの投与レベルにおいても有効性に大きな差はないものと考えられた。

なお、CHR到達期間中央値は9日(範囲3-44日)であった。

第II相期は慢性期CML 12例、移行期・急性期CML 11例及びPh⁺ALL 13例を対象に、慢性期CMLは6ヵ月間、移行期・急性期CML及びPh⁺ALLは3ヵ月間、本剤1回70mg 1日2回を開始用量として投与した。全体の平均1日投与量の中央値は99.05mg/日であった。慢性期CMLにおけるCHR率は91.7%(11/12例)、MCyR率は58.3%(7/12例)及びCCyR率は41.7%(5/12例)に認められた。CHR到達期間中央値は13日(範囲6-25日)であった。移行期及び急性期CMLにおける血液学的Major寛解(MaHR)率は63.6%(7/11例)、MCyR率は27.3%(3/11例)及びCCyR率は9.1%(1/11例)に認められた。MaHR到達期間中央値は34日(範囲8-68日)であった。Ph⁺ALLにおけるMaHR率は38.5%(5/13例)、MCyR率は53.8%(7/13例)及びCCyR率は46.2%(6/13例)で認められた。MaHR到達期間中央値は57日(範囲9-68日)であった。

表 国内臨床試験(Study CA180-031)第I相期(イマチニブ抵抗性の慢性期CML)における投与量レベル毎の有効性
(投与期間24週間)

| | | 症例数(%) | | |
|----------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | 50mg 1日2回 (n=7) | 70mg 1日2回 (n=7) | 90mg 1日2回 (n=4) |
| 血液学的効果 | 血液学的完全寛解(CHR) | 5(71.4) | 7(100) | 4(100) |
| 細胞遺伝学的効果 | 細胞遺伝学的Major寛解(MCyR) | 4(57.1) | 3(42.9) | 2(50.0) |
| | 細胞遺伝学的完全寛解(CCyR) | 3(42.9) | 3(42.9) | 2(50.0) |

評価基準はp.32参照

V. 治療に関する項目

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

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

^a 中央値

評価基準はp.32参照

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

<海外臨床試験>^{5~7,10)}

p.9の用法及び用量、<用法・用量に関連する使用上の注意>参照

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

イマチニブ抵抗性及び不耐容の定義はp.13参照

・イマチニブ抵抗性の慢性期CML (Study CA180-013:START-C)¹⁰⁾

イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期CML 387例を対象として、本剤1回70mg 1日2回投与を行ったところ、血液学的完全寛解 (CHR) 率は91.0% (352/387例)、細胞遺伝学的Major寛解 (MCyR) 率は62.0% (240/387例) 及び細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR) 率は53.5% (207/387例) で認められた。本剤の平均1日投与量の中央値は97.0mg/日であり、投与期間の中央値は24.15ヵ月 (範囲:0.03-30.62ヵ月) であった。また、CHR到達期間中央値は0.5ヵ月 (95%信頼区間:0.5-0.6ヵ月)、MCyR到達期間中央値は2.8ヵ月 (95%信頼区間:2.8-2.9ヵ月)、CCyR到達期間中央値は3.2ヵ月 (95%信頼区間:2.9-5.5ヵ月) であった。中間解析時点 (24ヵ月の観察期間) で、CHRが得られた352例のうち300例、並びにMCyRが得られた240例のうち219例には増悪又は死亡を認めておらず、本剤の効果の持続性は良好であった。

イマチニブ抵抗性及び不耐容の定義はp.13参照

V. 治療に関する項目

・イマチニブ抵抗性の移行期CML (Study CA180-005:START-A)⁵⁾

イマチニブ抵抗性又は不耐容の移行期CML 174例を対象として、本剤1回70mg 1日2回投与を行ったところ、血液学的Major寛解 (MaHR) 率は64.4% (112/174例)、CHR率は50.0% (87/174例)、MCyR率は40.2% (70/174例) 及びCCyR率は33.3% (58/174例) で認められた。本剤の平均1日投与量の中央値は107mg/日であり、投与期間の中央値は13.47ヵ月 (範囲:0.13-29.44ヵ月) であった。また、MaHR到達期間中央値は65.0日 (95%信頼区間:57.0-83.0日)、MCyR到達期間中央値は62.0日 (95%信頼区間:57.0-85.0日) であった。中間解析時点 (24ヵ月の観察期間) では、MaHRが得られた112例のうち73例、並びにMCyRが得られた70例のうち50例には増悪又は死亡を認めておらず、本剤の効果の持続性は良好であった。

イマチニブ抵抗性及び不耐容の定義はp.13参照

・イマチニブ抵抗性の急性期CML (骨髄芽球性) (Study CA180-006:START-B)⁶⁾

イマチニブ抵抗性又は不耐容の骨髄芽球性急性期CML 109例を対象として、本剤1回70mg 1日2回投与を行ったところ、MaHR率は33.0% (36/109例)、CHR率は25.7% (28/109例)、MCyR率は33.9% (37/109例) 及びCCyR率は26.6% (29/109例) に認められた。本剤の平均1日投与量の中央値は136mg/日であり、投与期間の中央値は3.5ヵ月 (範囲:0.03-29.4ヵ月) であった。また、MaHR到達期間中央値は63.5日 (95%信頼区間:40.0-85.0日)、MCyR到達期間中央値は57.0日 (95%信頼区間:40.0-57.0日) であった。中間解析時点 (24ヵ月の観察期間) ではMaHRが得られた36例のうち20例、並びにMCyRが得られた37例のうち21例には増悪又は死亡を認めておらず、本剤の効果の持続性は良好であった。

イマチニブ抵抗性及び不耐容の定義はp.13参照

・イマチニブ抵抗性の急性期CML (リンパ芽球性) (Study CA180-015:START-L)⁷⁾

イマチニブ抵抗性又は不耐容のリンパ芽球性急性期CML 48例を対象として、本剤1回70mg 1日2回投与を行ったところ、MaHR率は35.4% (17/48例)、CHR率は29.2% (14/48例)、MCyR率は52.1% (25/48例) 及びCCyR率は45.8% (22/48例) に認められた。本剤の平均1日投与量の中央値は140mg/日であり、投与期間の中央値は2.90ヵ月 (範囲:0.10-27.53ヵ月) であった。また、MaHR到達期間中央値は36.0日 (95%信頼区間:29.0-58.0日)、MCyR到達期間中央値は30.0日 (95%信頼区間:29.0-41.0日) であった。中間解析時点 (24ヵ月の観察期間) ではMaHRが得られた17例のうち5例、並びにMCyRが得られた25例のうち7例には増悪又は死亡を認めず本剤の効果の持続性は良好であった。

イマチニブ抵抗性及び不耐容の定義はp.13参照

V. 治療に関する項目

・前治療に抵抗性のPh⁺ALL (Study CA180-015:START-L)⁷⁾

前治療に抵抗性又は不耐容のPh⁺ALL 46例を対象として、本剤1回70mg 1日2回投与を行ったところ、MaHR率は41.3% (19/46例)、CHR率は34.8% (16/46例)、MCyR率は56.5% (26/46例)、CCyR率は54.3% (25/46例)に認められた。本剤の平均1日投与量の中央値は140mg/日であり、投与期間の中央値は3.0ヵ月(範囲:0.03-27.6ヵ月)であった。また、MaHR到達期間中央値は45.0日(95%信頼区間:29.0-60.0日)、MCyR到達期間中央値は29.0日(95%信頼区間:29.0-32.0日)であった。中間解析時点(24ヵ月の観察期間)ではMaHRが得られた19例のうち7例、並びにMCyRが得られた26例のうち8例には増悪又は死亡は認められず、本剤の効果の持続性は良好であった。

イマチニブ抵抗性及び不耐容の定義はp.13参照

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

| 試験番号 | Study CA180-013 | Study CA180-005 | Study CA180-006 | Study CA180-015 | | |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|------|
| 病期・病態 | 慢性期CML (n=387) | 移行期CML (n=174) | 骨髄芽球性 急性期CML (n=109) | リンパ芽球性 急性期CML (n=48) | Ph ⁺ ALL (n=46) | |
| 開始投与量 | 70mg1日2回 | | | | | |
| 有効性評価症例の 投与期間 ^a (月) | 24.15 | 13.47 | 3.5 | 2.9 | 3.0 | |
| 血液学的効果(%) | OHR率 | — | 79.9 | 49.5 | 39.6 | 47.8 |
| | MaHR率 | — | 64.4 | 33.0 | 35.4 | 41.3 |
| | CHR率 | 91.0 | 50.0 | 25.7 | 29.2 | 34.8 |
| 細胞遺伝学的効果 (%) | MCyR率 | 62.0 | 40.2 | 33.9 | 52.1 | 56.5 |
| | CCyR率 | 53.5 | 33.3 | 26.6 | 45.8 | 54.3 |

太枠:主要評価項目

評価基準はp.32参照

^a 中央値

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

・イマチニブ抵抗性の慢性期CMLに対する海外臨床第III相無作為化試験 (Study CA180-034)⁴⁾ (海外データ)

p.9の用法及び用量、<用法・用量に関連する使用上の注意>参照

ダサチニブの至適用法・用量を検討するため、臨床第III相無作為化試験(Study CA180-034)においてイマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期CMLに対するダサチニブの有効性を100mg1日1回投与、140mg1日1回投与、50mg1日2回投与*及び70mg1日2回投与*の4つの用法・用量で比較検討した(*:承認外用法用量)⁸⁾。対象症例670例を無作為に100mg1日1回投与群167例、140mg1日1回投与群167例、50mg1日2回投与*群168例及び70mg1日2回投与*群168例に割り付けた。主要評価項目はイマチニブ抵抗性症例における本剤の6ヵ月以上投与時投与法毎

V. 治療に関する項目

(1日1回又は1日2回)における細胞遺伝学的Major寛解(MCyR)率の比較とした。全症例における1日1回投与群と1日2回投与群において、血液学的完全寛解(CHR)率は87.7%(293/334例)、89.3%(300/336例)、MCyR率は57.2%(191/334例)及び54.5%(183/336例)、細胞遺伝学的完全寛解(CCyR)率は42.8%(143/334例)、43.2%(145/336例)とほぼ同等であった。

一方、100mg投与群と140mg投与群においてCHR率は90.7%(304/335例)、86.3%(289/335例)、MCyR率は56.1%(188/335例)、55.5%(186/335例)でほぼ同等、CCyR率は41.5%(139/335例)、44.5%(149/335例)であった。

イマチニブ抵抗性例におけるCHR率は85~91%、MCyR率は46~53%、CCyR率は33~39%であり、血液学的及び細胞遺伝学的効果について4群間に差は認められなかった。

イマチニブ不耐容例におけるCHR率は85~100%、MCyR率は68~74%、CCyR率は61~68%であり、血液学的及び細胞遺伝学的効果について4群間に差は認められなかった。

また、安全性について、副作用は、1日1回投与群の84%、1日2回投与*群の88%で報告された。1日投与量別では、100mg投与群の84%、140mg投与群の88%の症例で報告された。4つの投与群で比較すると、副作用の発現頻度は100mg1日1回投与群80.7%で、他の3つの投与群(86~90%)に比べ、低かった。主な非血液毒性の副作用(少なくとも2群で20%以上の発現率)は下痢(22~24%)及び頭痛(19~30%)であった。胸水の発現率は100mg1日1回投与群7.2%、140mg1日1回投与群14.7%、50mg1日2回投与*群11.4%、70mg1日2回投与*群15.6%であった。Grade 3以上の副作用の発現頻度も100mg1日1回投与群30.1%で、他の3つの投与群(36~48%)に比べ、低かった。

血液毒性では100mg1日1回投与群が他の投与群に比べ、発現頻度が低かった。Grade 3以上の血小板数減少は、1日1回投与群の31%、1日2回投与*群の34%で報告され、1日投与量別では、100mg投与群の27%、140mg投与群の38%で報告された。また、100mg1日1回投与群は22%で、他の3つの投与群(32~40%)に比べ、有意に低かった($p=0.004$, Fisher's exact testによる4群間での比較)。

V. 治療に関する項目

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

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

^a 中央値

評価基準はp.32参照

イマチニブ抵抗性及び不耐容の定義 慢性期CML

| | |
|----------|---|
| 初期抵抗性 | <ul style="list-style-type: none"> イマチニブ1日400mg~800mgの投与を4週間以上行っても白血球の減少がみられない。 イマチニブ1日400mg以上の投与を3ヵ月間以上行ってもCHRが得られない。 イマチニブ1日400mg以上の投与を6ヵ月間以上行ってもMCyRが得られない。 イマチニブ1日400mg以上の投与を12ヵ月間以上行ってもCCyRが得られない。 |
| 獲得抵抗性 | <ul style="list-style-type: none"> イマチニブ治療によりMCyRが得られた後、悪化してMCyRの基準を満たさなくなり、Ph⁺分裂中期細胞が30%以上増加した。 10%以上のPh⁺分裂中期細胞の増加を伴う分子遺伝学的効果の消失。 イマチニブ治療によりMCyRが得られたが、BCR-ABL遺伝子に新たな変異がみつかった。 イマチニブ治療によりCHRが得られた後、悪化してCHRの基準を満たさなくなり、2週間以上の間隔をおいた一連の血液検査の全てで白血球数が10,000/mm³を超えて増加した。 |
| イマチニブ不耐容 | <ul style="list-style-type: none"> イマチニブ400mg/日以下の投与中に因果関係が否定できないGrade 3以上の毒性が発現し、イマチニブの投与を中止した。 イマチニブ400mg/日では忍容性が認められたものの、CCyRが得られず、600mg/日以上が増量が忍容できない場合。 |

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

<国際共同臨床試験>¹⁾

・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)¹⁾

p.9の用法及び用量、<用法・用量に関連する使用上の注意>参照

初発の慢性期CMLを対象として、本剤1回100mg1日1回投与とイマチニブ1回400mg1日1回投与の有効性を比較する本邦を含む国際共同臨床第Ⅲ相試験 (Study CA180-056)を実施した。主要評価項目は12ヵ月間以内の確定した細胞遺伝学的完全寛解 (cCCyR:28日以上の間隔で2回連続してCCyRを確認)率とした。対象症例519例を本剤投与群259例、イマチニブ投与群260例に無作為に割り付けた。そのうち日本人は本剤投与群26例、イマチニブ投与群23例であった。

投与期間の中央値は、本剤投与群で14.01ヵ月 (範囲:0.03-24.08ヵ月)、イマチニブ投与群で14.28ヵ月 (範囲:0.26-25.79ヵ月)、平均1日投与量の中央値は、本剤は99mg/日、イマチニブは400mg/日であった。日本人を対象とした場合、投与期間の中央値は、本剤投与群で15.11ヵ月 (範囲:0.03-23.69ヵ月)、イマチニブ投与群で14.69ヵ月 (範囲:5.78-23.52ヵ月)、平均1日投与量の中央値は、本剤は94mg/日、イマチニブは394mg/日であった。

主要評価項目である12ヵ月間以内のcCCyR率は、本剤投与群で76.8% (199/259例)であり、イマチニブ投与群の66.2% (172/260例)に比較し、統計学的に有意に高かった (p=0.0067、Hasfordスコアで層別したCochran-Mantel-Haenszel法)。12ヵ月間以内のCCyR率はそれぞれ85.3% (221/259例)、73.5% (191/260例)であり、日本人を対象とした場合、12ヵ月間以内のcCCyR率及びCCyR率はそれぞれ本剤投与群96.2% (25/26例)、96.2% (25/26例)、イマチニブ投与群69.6% (16/23例)、78.3% (18/26例)であった。

また、投与期間全体の分子遺伝学的Major寛解 (MMR)率は本剤投与群で52.1% (135/259例)であり、イマチニブ投与群の33.8% (88/260例)に比較し、統計学的に有意に高かった (p=0.000023、Hasfordスコアで層別したCochran-Mantel-Haenszel法)。日本人を対象とした場合、MMR率は本剤投与群73.1% (19/26例)、イマチニブ投与群47.8% (11/23例)であった。

cCCyR及びMMRに到達するまでの期間は、本剤投与群でイマチニブ投与群よりも統計学的に有意に短縮した (p<0.0001、Hasfordスコアで層別したlog rank test、全症例を対象に解析)。なお、cCCyR到達期間中央値は、本剤投与群で3.1ヵ月、イマチニブ投与群で5.6ヵ月であり、日本人を対象とした場合、それぞれ3.1ヵ月、3.0ヵ月であった。さらにMMR到達期間の中央値は、本剤投与群で6.3ヵ月、イマチニブ投与群で9.2ヵ月であり、日本人を対象とした場合、それぞれ5.9ヵ月、9.0ヵ月であった。

また、安全性について、日本人49例を含む全症例の副作用は本剤投与群では79.8% (206/258例)、イマチニブ投与群では85.2% (220/258例)に認められた。10%以上の副作用は、本剤投与群では下痢17.4% (45/258例)、頭痛11.6% (30/258例)、胸水10.1% (26/258例)であった。イマチニブ投与群では悪心19.8% (51/258例)、下痢、筋痙縮各17.4% (45/258例)、眼瞼浮腫、発疹各13.2%

V. 治療に関する項目

(34/258例)、筋肉痛11.6% (30/258例)、頭痛10.5% (27/258例)、嘔吐10.1% (26/258例)であった。体液貯留は本剤投与群では19.4% (50/258例)、イマチニブ投与群では42.2% (109/258例)に認められた。主な体液貯留は本剤投与群では胸水10.1% (26/258例)及び表在性浮腫8.9% (23/258例)であった。イマチニブ投与群では表在性浮腫35.7% (92/258例)及び全身性浮腫6.2% (16/258例)であった。Grade 3以上の臨床検査値異常は本剤投与群/イマチニブ投与群で血小板減少症19.1% (49/256例)/10.5% (27/257例)、好中球減少症20.7% (53/256例)/20.2% (52/257例)、白血球減少症8.6% (22/256例)/9.7% (25/257例)、貧血10.2% (26/256例)/6.6% (17/257例)に認められた。

一方、日本人症例の副作用は本剤投与群では92.3% (24/26例)、イマチニブ投与群では100% (23/23例)に認められた。10%以上の副作用は、本剤投与群では発疹26.9% (7/26例)、胸水23.1% (6/26例)、顔面浮腫19.2% (5/26例)、悪心、疲労各15.4% (4/26例)、下痢、口内炎、末梢性浮腫各11.5% (3/26例)であった。イマチニブ投与群では悪心、発疹各43.5% (10/23例)、下痢34.8% (8/23例)、疲労、浮腫各26.1% (6/23例)、眼瞼浮腫21.7% (5/23例)、顔面浮腫、末梢性浮腫、筋肉痛、四肢痛、背部痛各17.4% (4/23例)、嘔吐、発熱、限局性浮腫、鼻咽頭炎、関節痛各13.0% (3/23例)であった。Grade 3以上の臨床検査値異常は本剤投与群/イマチニブ投与群で血小板減少症7.7% (2/26例)/8.7% (2/23例)、好中球減少症26.9% (7/26例)/39.1% (9/23例)、白血球減少症11.5% (3/26例)/21.7% (5/23例)、貧血7.7% (2/26例)/4.3% (1/23例)に認められた。

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

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

※28日以上の間隔で2回連続してCCyRを確認

評価基準はp.32参照

*1 Hasfordスコアで層別したCochran-Mantel-Haenszel法 *2 99.99%信頼区間 *3 Hasfordスコアで層別したlog rank test *4 95%信頼区間

V. 治療に関する項目

<海外臨床試験>¹¹⁾

・イマチニブ抵抗性の慢性期CMLに対する海外臨床第Ⅱ相無作為化試験 (Study CA180-017)¹¹⁾

p.9の用法及び用量、<用法・用量に関連する使用上の注意>参照

イマチニブ400又は600mg/日に抵抗性である慢性期CML150例を対象として、本剤1回70mg 1日2回投与とイマチニブ1回400mg 1日2回投与の有効性を比較する臨床第Ⅱ相無作為化試験 (Study CA180-017) を実施した。主要評価項目は12週投与時の細胞遺伝学的Major寛解 (MCyR) 率とした。一方の治療法に対して、効果不十分又は不耐容の場合は他方の治療法にクロスオーバー可能とした。

対象症例150例を2:1の割合で本剤投与群101例、高用量イマチニブ投与群49例に無作為に割り付けた。診断からの期間の中央値は59ヵ月であり、ほとんどの症例がイマチニブによる1年以上の治療歴があった。クロスオーバー前の投与期間の中央値は、本剤投与群で22.5ヵ月(範囲:0.2-29.4ヵ月)、高用量イマチニブ投与群で3.1ヵ月(範囲:0.2-26.3ヵ月)、平均1日投与量の中央値は、本剤は105mg/日、イマチニブは796mg/日であった。

主要評価項目である投与12週(クロスオーバー前)のMCyR率は、本剤投与群35.6%及び高用量イマチニブ投与群28.6%であり、差は7.1%(95%信頼区間-9.8-22.2, p=0.4025)で有意差は認められなかった。しかし副次的評価項目である細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR) 率は各群21.8%及び8.2%であり、本剤投与群において有意に高かった(p=0.0409)。CCyR到達期間中央値(95%信頼区間)は本剤投与群4.1ヵ月(2.8-5.8ヵ月)、高用量イマチニブ投与群5.3ヵ月(2.8-6.9ヵ月)であった。また、クロスオーバー前の最良MCyR率は各群53.5%及び32.7%であり、差は21%(95%信頼区間3.6~36.8, p=0.0169)で本剤投与群が高用量イマチニブ投与群よりすぐれた結果であった。また、MCyR到達期間中央値(95%信頼区間)は本剤投与群2.8ヵ月(2.8-2.9ヵ月)、高用量イマチニブ投与群2.8ヵ月(2.8-2.8ヵ月)であった。最良血液学的完全寛解 (CHR) 率は本剤投与群93.1%に対し、高用量イマチニブ投与群では81.6%であった。また、CHR到達期間中央値(95%信頼区間)は本剤投与群0.5ヵ月(0.5-0.6ヵ月)、高用量イマチニブ投与群は0.5ヵ月(0.5-0.7ヵ月)であった。

初回割り付け治療に対する抵抗性又は不耐容によりクロスオーバーした症例は59例あり、その内訳は本剤投与群から高用量イマチニブ投与群へ20/101例(19.8%)及び高用量イマチニブ投与群から本剤投与群へ39/49例(79.6%)であった。

クロスオーバー後の集計における投与期間の中央値は、本剤投与群89週及び高用量イマチニブ投与群28週であった。クロスオーバー後のMCyR率は本剤投与群48.7%に対し高用量イマチニブ投与群15.0%、CCyR率は38.5%及び0%と、本剤投与群においてすぐれた結果であることが推察された。CHR率は本剤投与群94.9%に対し、高用量イマチニブ投与群は65.0%であった。

V. 治療に関する項目

また、安全性について、クロスオーバー前では、いずれの投与群においても、ほとんどの症例で副作用が報告され、本剤投与群及び高用量イマチニブ投与群における発現頻度は93% (94/101例) 及び90% (44/49例) であった。Grade 3又は4の副作用は、本剤投与群の61% (62/101例)、高用量イマチニブ投与群の39% (19/49例) で報告された。

本剤又は高用量イマチニブの副作用として、胃腸障害(悪心、嘔吐、下痢等)、全身障害及び投与局所様態(疲労、発熱、無力症、末梢性浮腫、顔面浮腫等)、皮膚及び皮下組織障害(皮疹等)が多く報告された。

胸水及びGrade 3、4の呼吸困難は本剤投与群25% (25/101例) 及び5% (5/101例)、高用量イマチニブ投与群はそれぞれ0%であった。

ほとんどの症例で血液毒性が認められた。Grade 3又は4の血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、貧血の発現頻度はそれぞれ本剤投与群58%、63%、24%、20%、高用量イマチニブ投与群14%、39%、16%、8%であった。

一方、クロスオーバー後においても、ほとんどの症例で副作用が報告され、高用量イマチニブ投与→本剤投与群及び本剤投与→高用量イマチニブ投与群における発現頻度は95% (37/39例) 及び85% (17/20例) であった。全体としてはクロスオーバー前の副作用の発現頻度と一致している。

胸水は本剤に治療を変更した症例のうち21% (8/39例)、高用量イマチニブに治療を変更した症例のうち5% (1/20例) で報告された。血液毒性を除き、大部分の副作用はGrade 1又は2であった。

Grade 3又は4の血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、貧血の発現頻度はいずれも高用量イマチニブ投与→本剤投与群で高かった。

V. 治療に関する項目

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

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

^a 中央値

^b 中間解析時点

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

評価基準はp.32参照

イマチニブ抵抗性及び不耐容の定義 慢性期CML

| | |
|----------|---|
| イマチニブ抵抗性 | イマチニブ1日400mg～600mgによっても、以下のいずれかの基準を満たした場合 <ul style="list-style-type: none"> ・MCyRの喪失:MCyR達成後、MCyRの基準を満たさなくなり、イマチニブ投与中に4週間以上の間隔をおいて実施した2回の細胞遺伝学的検査で、Ph⁺分裂中期細胞が30%以上増加した。 ・CHRの喪失:CHR達成後、イマチニブ投与中の連続する2週間以上の全ての観察点においてCHRの基準を満たさなくなった。 ・白血球数の増加:イマチニブ投与開始後、2週間以上の間隔の2測定点間で白血球数がnadir値から2倍以上増加して20,000/mm³以上となるか、又は50,000/mm³以上となった。 ・イマチニブ1日400mg～600mgを3ヵ月以上投与してもCHRが得られない。 ・イマチニブ1日400mg～600mgを6ヵ月以上投与してもCyRが得られない。 ・イマチニブ1日400mg～600mgを12ヵ月以上投与してもMCyRが得られない。 |
| イマチニブ不耐容 | 以下のいずれかにより、イマチニブの必要量が投与できない場合 <ul style="list-style-type: none"> ・イマチニブに関連したGrade 3以上の非血液毒性 ・イマチニブに関連した7日以上持続するGrade 4の血液毒性 |

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験：長期投与試験

＜国内臨床試験＞^{2, 3, 8)}

イマチニブ抵抗性のCML並びにPh⁺ALLに対する国内臨床試験では、主要な評価は慢性期CMLに対しては6ヵ月間（第I相期においては、用量制限毒性評価期間28日間と延長投与期5ヵ月間）、移行期及び急性期CML並びにPh⁺ALLについては3ヵ月間の投与期間とし⁸⁾、その後、継続投与試験（Study CA180-036）³⁾又は延長期（Study CA180-138）²⁾において長期投与を実施した。

・イマチニブ抵抗性のCML並びにPh⁺ALLに対する継続投与試験（Study CA180-036）³⁾

p.9の用法及び用量、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞参照

Study CA180-031において規定の投与期間を終了し、継続投与が必要かつ可能と判断されたCMLあるいはPh⁺ALL患者44例（慢性期CML29例、移行期・急性期CML9例、Ph⁺ALL6例）を対象とした継続投与試験（Study CA180-036）を実施した。なお、本試験の解析対象集団はStudy CA180-031と同一とした。

試験期間は本邦においてダサチニブが製造販売されるまで試験を継続する。各症例での投与量レベルは、先行する本薬の臨床第I/II相試験（Study CA180-031）の終了時投与量レベルを継続するものとし、本剤1回50mg、70mg及び90mg（1日2回）連続経口投与を行った。

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

慢性期CMLにおける血液学的完全寛解（CHR）率は93.3%（28/30例）、細胞遺伝学的Major寛解（MCyR）率は76.7%（23/30例）及び細胞遺伝学的完全寛解（CCyR）率は63.3%（19/30例）に認められた。移行期及び急性期CMLにおける血液学的Major寛解（MaHR）率は72.7%（8/11例）、MCyR率は27.3%（3/11例）及びCCyR率は18.2%（2/11例）に認められた。Ph⁺ALLにおけるMaHR率は46.2%（6/13例）、MCyR率は53.8%（7/13例）及びCCyR率は46.2%（6/13例）で認められた。

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

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

a中央値

評価基準はp.32参照

V. 治療に関する項目

・イマチニブ抵抗性の慢性期CMLに対する臨床第Ⅱ相試験(Study CA180-138)²⁾

p.9の用法及び用量、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞参照

イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期CML患者23例を対象とした臨床第Ⅱ相試験(Study CA180-138)を実施した。

本剤1回50mgの1日2回、又は1回100mgの1日1回投与とし、6ヵ月間の投与を行った。6ヵ月以後、継続投与が必要かつ可能と判断された場合、投与継続可能であり、投与開始から6ヵ月間の投与期間を試験期、試験期以降の継続投与期間を延長期とした。

試験期において、慢性期CMLに対する本剤投与による血液学的完全寛解(CHR)率は1回100mg1日1回投与群及び1回50mg1日2回投与群でそれぞれ90.9%(10/11例)及び83.3%(10/12例)であった。細胞遺伝学的Major寛解(MCyR)率は1回100mg1日1回投与群及び1回50mg1日2回投与群でそれぞれ45.5%(5/11例)、91.7%(11/12例)、細胞遺伝学的完全寛解(CCyR)率は27.3%(3/11例)及び58.3%(7/12例)であった。

また、試験期+延長期において、慢性期CMLに対する本剤投与によるCHR率は1回100mg1日1回投与群及び1回50mg1日2回投与群でそれぞれ90.9%(10/11例)及び83.3%(10/12例)であった。MCyR率は1回100mg1日1回投与群及び1回50mg1日2回投与群でそれぞれ54.5%(6/11例)、91.7%(11/12例)、CCyR率は36.4%(4/11例)及び66.7%(8/12例)であった。

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

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

評価基準はp.32参照

V. 治療に関する項目

イマチニブ抵抗性及び不耐容の定義 慢性期CML

| | |
|----------|---|
| 初期抵抗性 | <ul style="list-style-type: none"> イマチニブ1日400mg～800mgの投与を4週間以上行っても白血球の減少がみられない。 イマチニブ1日400mg以上の投与を3ヵ月間以上行ってもCHRが得られない。 イマチニブ1日400mg以上の投与を6ヵ月間以上行ってもMCyRが得られない。 イマチニブ1日400mg以上の投与を12ヵ月間以上行ってもCCyRが得られない。 |
| 獲得抵抗性 | <ul style="list-style-type: none"> イマチニブ治療によりMCyRが得られた後、悪化してMCyRの基準を満たさなくなり、Ph⁺分裂中期細胞が30%以上増加した。 10%以上のPh⁺分裂中期細胞の増加を伴う分子遺伝学的効果の消失。 イマチニブ治療によりMCyRが得られたが、BCR-ABL遺伝子に新たな変異が見つかった。 イマチニブ治療によりCHRが得られた後、悪化してCHRの基準を満たさなくなり、2週間以上の間隔をおいた一連の血液検査の全てで白血球数が10,000/mm³を超えて増加した。 |
| イマチニブ不耐容 | <ul style="list-style-type: none"> イマチニブ400mg/日以下の投与中に因果関係が否定できないGrade 3以上の毒性が発現し、イマチニブの投与を中止した。 イマチニブ400mg/日では忍容性が認められたものの、CCyRが得られず、600mg/日以上増量が忍容できない場合。 |

< 海外臨床試験 > ^{4~7, 9~12)}

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

表 投与期間

| 投与期間 | 海外臨床試験 n=2,182 | 国内臨床試験 | | | |
|------------|-------------------|--|-------------------------|--------------------|-----------------------------|
| | | 第Ⅱ相試験 (Study CA180-138) 慢性期CML n=23 | 第Ⅱ相試験 (Study CA180-036) | | |
| | | | 慢性期CML n=30 | 移行期・急性期CML n=11 | Ph ⁺ ALL n=13 |
| 中央値 | 7 | 20.5ヵ月 | 142.0週 | 38.0週 | 11.7週 |
| 最小-最大 | 0-31 | 5.2-22.8ヵ月 | 2-191週 | 2-13週 | 2-119週 |
| 3ヵ月以下 n(%) | 423 (19) | 0 | 1 (3) | 2 (18) | 7 (54) |
| 3～6ヵ月 n(%) | 250 (11) | 23 (100) | 29 (97) | 9 (82) | 6 (46) |
| 6ヵ月超 n(%) | 1,509 (69) | 21 (91) | 29 (97) | 7 (64) | 3 (23) |

4) 患者・病態別試験

① イマチニブ抵抗性例及び不耐容例に対する有効性 ^{2-8, 10, 11)}

p.9の用法及び用量、<用法・用量に関連する使用上の注意>参照

国内臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験 (Study CA180-031)、国内臨床第Ⅱ相試験 (Study CA180-036及びCA180-138)、海外臨床第Ⅱ相 (Study CA180-013、CA180-017、CA180-005、CA180-006及びCA180-015)、海外臨床第Ⅲ相無作為化試験 (Study CA180-034) における、イマチニブ抵抗性例及び不耐容例に対する本剤の血液学的効果 (慢性期CMLは血液学的完全寛解 (CHR)、その他の病期・病態は血液学的Major寛解 (MaHR)) 及び細胞遺伝学的Major寛解 (MCyR) を検討した

V. 治療に関する項目

ところ、本剤はイマチニブ抵抗性例及び不耐容例のいずれに対しても、血液学的及び細胞遺伝学的効果が得られた。慢性期CMLのイマチニブ抵抗性例及び不耐容例に対するCHR率はいずれも83～100%、MCyR率はいずれも29～100%であった。移行期・急性期CML及びPh⁺ALLのイマチニブ抵抗性例に対してはMaHR率はいずれも20～100%が得られた。移行期・急性期CML及びPh⁺ALLについてはイマチニブ不耐容例の症例数が限られているため抵抗性例と十分な比較はできなかった。

表 イマチニブ抵抗性例及び不耐容例における有効性

| 試験番号 | 本剤の 投与方法 | 効果 | 症例数(%) | | | |
|--|--|----------------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | 抵抗性 | 不耐容 | 計 | |
| 慢性期CML Study CA180-138(試験期) (国内第II相試験) | 1回100mg 1日1回投与 | CHR | 6/7 (86) | 4/4 (100) | 10/11 (91) | |
| | | MCyR | 2/7 (29) | 3/4 (75) | 5/11 (45) | |
| | 慢性期CML Study CA180-138 (試験期+延長期)(国内第II相試験) | 1回100mg 1日1回投与 | CHR | 6/7 (86) | 4/4 (100) | 10/11 (91) |
| | | | MCyR | 3/7 (43) | 3/4 (75) | 6/11 (55) |
| | 慢性期CML Study CA180-034 (海外臨床第III相無作為化試験) | 1回100mg 1日1回投与 | CHR | 110/124(89) | 43/43 (100) | 153/167(92) |
| | | | MCyR | 73/124(59) | 33/43 (77) | 106/167(63) |
| | 慢性期CML Study CA180-031 (国内第I相試験) | 50、70、90mg 1日2回投与 | CHR | 10/12 (83) | 6/6 (100) | 16/18 (89) |
| | | | MCyR | 4/12 (33) | 5/6 (83) | 9/18 (50) |
| | 慢性期CML Study CA180-031 (国内第II相試験) | 1回70mg 1日2回投与 | CHR | 5/6 (83) | 6/6 (100) | 11/12 (92) |
| | | | MCyR | 2/6 (33) | 5/6 (83) | 7/12 (58) |
| | 慢性期CML Study CA180-036 (継続投与試験) | 1回70mg 1日2回投与 | CHR | 16/18 (89) | 12/12 (100) | 28/30 (93) |
| | | | MCyR | 11/18 (61) | 12/12 (100) | 23/30 (77) |
| | 慢性期CML Study CA180-013 (START-C試験) | 1回70mg 1日2回投与 | CHR | 259/288(90) | 93/99 (94) | 352/387(91) |
| | | | MCyR | 159/288(55) | 81/99 (82) | 240/387(62) |
| 慢性期CML Study CA180-017 (START-R試験) | 1回70mg 1日2回投与 | CHR | 94/101(93) | — | 94/101(93) | |
| | | MCyR | 54/101(53) | — | 54/101(53) | |
| 移行期・急性期CML | 移行期・急性期CML Study CA180-031 (国内第II相試験) | MaHR | 5/8 (63) | 2/3 (67) | 7/11 (64) | |
| | | MCyR | 3/8 (38) | 0/3 (0) | 3/11 (27) | |
| | 移行期・急性期CML Study CA180-036 (継続投与試験) | 1回70mg 1日2回投与 | MaHR | 6/8 (75) | 2/3 (67) | 8/11 (73) |
| | | | MCyR | 3/8 (38) | 0/3 (0) | 3/11 (27) |
| | 移行期CML Study CA180-005 (START-A試験) | 1回70mg 1日2回投与 | MaHR | 103/161(64) | 9/13 (69) | 112/174(64) |
| | | | MCyR | 65/161(40) | 5/13 (39) | 70/174(40) |
| | 骨髄芽球性 急性期CML Study CA180-006 | 1回70mg 1日2回投与 | MaHR | 34/99 (34) | 2/10 (20) | 36/109(33) |
| | | | MCyR | 35/99 (35) | 2/10 (20) | 37/109(34) |
| | リンパ芽球性 急性期CML Study CA180-015 | 1回70mg 1日2回投与 | MaHR | 15/42 (36) | 2/6 (33) | 17/48 (35) |
| | | | MCyR | 21/42 (50) | 4/6 (67) | 25/48 (52) |

V. 治療に関する項目

| 試験番号 | 本剤の 投与方法 | 効果 | 症例数(%) | | | |
|------------|--|------------------|--------|------------|-----------|------------|
| | | | 抵抗性 | 不耐容 | 計 | |
| Ph+ ALL | Ph+ALL Study CA180-031 (国内第Ⅱ相試験) | 1回70mg 1日2回投与 | MaHR | 3/9 (33) | 2/4 (50) | 5/13 (38) |
| | | | MCyR | 3/9 (33) | 4/4 (100) | 7/13 (54) |
| | Ph+ALL Study CA180-036 (継続投与試験) | 1回70mg 1日2回投与 | MaHR | 3/9 (33) | 3/4 (75) | 6/13 (46) |
| | | | MCyR | 3/9 (33) | 4/4 (100) | 7/13 (54) |
| | Ph+ALL Study CA180-015 (START-L試験) | 1回70mg 1日2回投与 | MaHR | 17/44 (39) | 2/2 (100) | 19/46 (41) |
| | | | MCyR | 24/44 (55) | 2/2 (100) | 26/46 (57) |

評価基準はp.32参照

②BCR-ABL点突然変異を有する症例に対する有効性(イマチニブ抵抗性及び不耐容例)^{2~8,10,11)}

p.9の用法及び用量、<用法・用量に関連する使用上の注意>参照

イマチニブ抵抗性のBCR-ABL点突然変異を有する症例においても、本剤により血液学的及び細胞遺伝学的効果が得られた。本剤投与前にBCR-ABL点突然変異を有する症例に対する血液学的及び細胞遺伝学的効果について検討したところ、慢性期CML (Study CA180-138、CA180-034、CA180-031、CA180-036、CA180-013及びCA180-017)における血液学的完全寛解(CHR)率はいずれも36~100%、細胞遺伝学的Major寛解(MCyR)率はいずれも0~63%であった^{2~4,8,10,11)}。

さらに、移行期・急性期CML及びPh+ALL (Study CA180-031、CA180-036、CA180-005、CA180-006及びCA180-015)においても血液学的Major寛解(MaHR)率が25~73%の有効性を示した。したがって、本剤はBCR-ABL点突然変異の有無にかかわらず、有効であることが示された^{5~8)}。

V. 治療に関する項目

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

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

評価基準はp.32参照

V. 治療に関する項目

表 血液学的、細胞遺伝学的及び分子遺伝学的評価基準

| | | | |
|---|--------------------|---|--|
| 血液学的寛解 血液学的寛解は全ての項目に該当し当該状態を4週間以上持続した場合に当該寛解と確定する。 | | | |
| 慢性期CML | | | |
| 血液学的完全寛解 (CHR) | | 白血球数が施設基準値の上限値以下 血小板数が $\geq 450,000/\text{mm}^3$ 未満 末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない 末梢血中の骨髄球と後骨髄球の和が5%未満 末梢血中の好塩基球が20%未満 肝腫大及び脾腫を含め、髄外白血病を認めない | |
| 移行期・急性期CML及びPh ⁺ ALL | | | |
| Overall血液学的寛解 (OHR) | 血液学的Major寛解 (MaHR) | 血液学的完全寛解 (CHR) | 白血球数が施設基準値の上限値以下 好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上 末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない 骨髄中の芽球が5%以下 末梢血中の骨髄球と後骨髄球の和が5%未満 末梢血中の好塩基球が20%未満 肝腫大及び脾腫を含め、髄外白血病を認めない |
| | | 血液学的部分寛解 (NEL) | 白血球数が施設基準値の上限値以下 末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない 骨髄中の芽球が5%以下 末梢血中の骨髄球と後骨髄球の和が5%未満 末梢血中の好塩基球が20%未満 肝腫大及び脾腫を含め、髄外白血病を認めない 少なくとも以下のいずれかを満たす ・血小板数が $20,000/\text{mm}^3$ 以上、 $100,000/\text{mm}^3$ 未満 ・好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上、 $1,000/\text{mm}^3$ 未満 |
| | 血液学的Minor寛解 (MiHR) | 骨髄中及び末梢血中の芽球が15%未満 骨髄中及び末梢血中の芽球と前骨髄球の和が30%未満 末梢血中の好塩基球が20%未満 肝臓及び脾臓以外に髄外白血病を認めない | |

OHR = MaHR + MiHR, MaHR = CHR + NEL

| | | |
|---|-------------------|--|
| 細胞遺伝学的寛解 骨髄中の分裂中期細胞に占めるPh染色体陽性細胞の割合に基づいて以下の通り決定する。 | | |
| 細胞遺伝学的Major寛解 (MCyR) | 細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR) | 骨髄分裂中期細胞中 (20以上の細胞分析) のPh染色体陽性細胞の割合が0% |
| | 細胞遺伝学的部分寛解 (PCyR) | 骨髄分裂中期細胞中 (20以上の細胞分析) のPh染色体陽性細胞の割合が $>0\%$ かつ $\leq 35\%$ |
| 細胞遺伝学的Minor寛解 (Minor CyR) | | 骨髄分裂中期細胞中のPh染色体陽性細胞の割合が $>35\%$ かつ $\leq 65\%$ |
| Minimal CyR | | 骨髄分裂中期細胞中のPh染色体陽性細胞の割合が $>65\%$ かつ $\leq 95\%$ |
| 非寛解 (NR) | | 骨髄分裂中期細胞中のPh染色体陽性細胞の割合が $>95\%$ かつ $\leq 100\%$ |

MCyR = CCyR + PCyR

| | |
|---------------------|--|
| 分子遺伝学的効果 | |
| 分子遺伝学的Major寛解 (MMR) | 末梢血のリアルタイム定量的PCR (RQ-PCR) 検査によってBCR-ABL転写産物が標準化ベースラインから3 logの減少 (0.1%以下) |

V . 治療に関する項目

(6)治療的使用

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に
関連ある化
合物又は化
合物群

イマチニブメシル酸塩

2. 薬理作用 (1)作用部位・作用機序^{13, 14)}

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

一方、他の関連性のない蛋白チロシンキナーゼ(FAK、IGF1受容体、インスリン受容体、HER1/HER2受容体、VEGF受容体-2、FGF受容体-1、MEK、MET、EMT/ZAP-70、SYK)及びセリン/スレオニンキナーゼ(P38、PKA、PKCキナーゼ、GSK-3、CaMKII等)に対しては阻害を示さず、SRCに対する阻害活性はこれらキナーゼの100~20,000倍高かった¹³⁾。

<試験方法>

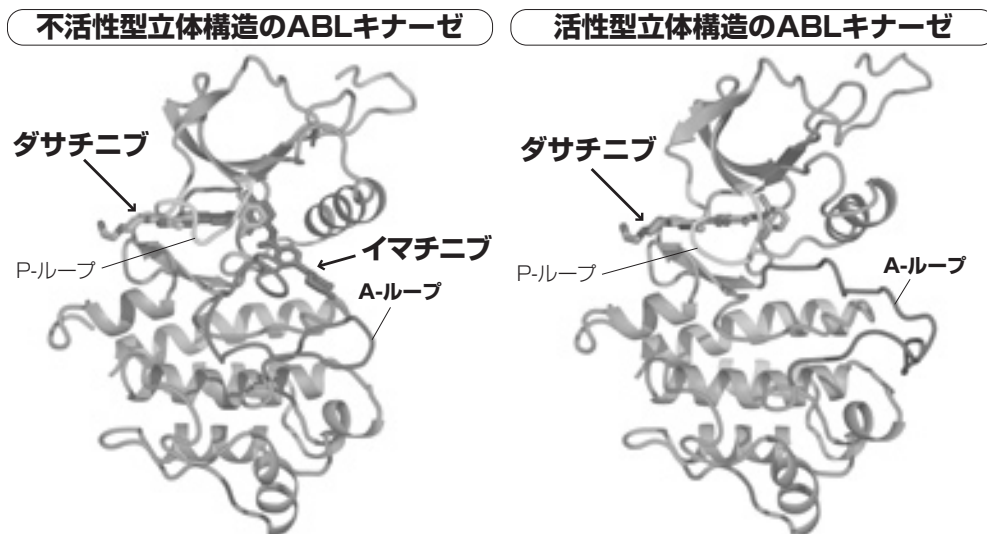
精製した各種キナーゼにダサチニブ又はイマチニブを作用させ、基質リン酸化の阻害を測定した。

表 ダサチニブ及びイマチニブのチロシンキナーゼ阻害活性

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

2) X線結晶構造解析の結果、ダサチニブはABLキナーゼのATP結合部位に結合することが示され、また、イマチニブ-ABL複合体との比較より、ダサチニブ及びイマチニブ分子の中心コアは重複した領域を占有するものの、両阻害剤は各々反対方向に配位していることが示された。ダサチニブはABLの活性化ループが活性型(開放型)立体構造となった状態に結合し、また分子モデリングの結果、ダサチニブは不活性型(閉鎖型)立体構造にも同様に結合可能であると考えられた¹⁴⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目



社内資料¹⁵⁾の図を改変

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 細胞障害作用

① BCR-ABL依存性白血病細胞における細胞障害作用 (*in vitro*)¹³⁾

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

<試験方法>

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

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

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

VI. 薬効薬理に関する項目

②実験室で樹立したイマチニブ耐性ヒト白血病細胞に対する細胞障害作用 (*in vitro*)^{13,16~19)}

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

K562/STI-571/R

K562細胞を臨床的に到達可能な濃度でイマチニブに連続曝露し耐性株として樹立したK562/STI-571/Rを用いた試験において、イマチニブのIC₅₀値は1,288nMであり、母細胞を用いた試験におけるIC₅₀値は217nMであり、その活性は約1/6に低下した。一方、ダサチニブのこれら2種類の細胞株に対するIC₅₀値はそれぞれ1.03nM及び0.7nMであった¹³⁾。

K562-R

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

K562細胞を臨床的に到達可能な濃度でイマチニブに連続曝露し耐性株として樹立したK562/STI-571/R及びK562-Rにおいては、その耐性はABLキナーゼドメインの変異によるものではなく、それぞれSRCファミリーキナーゼであるFYNあるいはLYNの過剰発現や活性化によるものであった^{13,17)}。

MEG-01/IM及びSUP-B15/IM

ダサチニブは別の2種類のイマチニブ耐性細胞株MEG-01/IM及びSUP-B15/IMに対しても十分な活性を有していた。なお、これら細胞株の耐性はBCR-ABLの変異(各々Q252H及びF359V)と関連があり、いずれもイマチニブ耐性患者で報告されたものである¹⁶⁾。

K562/ADM

一部のCML細胞で認められたイマチニブ耐性は、170KdのP-gp薬物排出ポンプをコードする遺伝子MDR1の発現増加と関連していた^{18,19)}。ダサチニブは、このP-gpの過剰発現株であるK562/ADM(アドリアマイシン耐性に基づき選択・樹立した細胞株で、耐性の大部分がP-gpの発現増加による)に対して、母細胞のK562と比較した活性の減弱はわずか1/6であった¹⁶⁾。この結果より、ダサチニブはK562/ADM細胞が有するMDR耐性を完全ではないが実質的には克服可能であることが示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目

<試験方法>

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

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

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

<試験方法>

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

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

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

③臨床由来のイマチニブ耐性白血病細胞に対する細胞障害作用 (*in vitro*)^{13,17)}

SRCファミリーキナーゼの過剰発現が臨床でのイマチニブ耐性において重要な役割を果たすという証拠は、イマチニブ治療に不応となった患者から樹立した3種類のCML細胞株 (WDT-1、WDT-2及びWDT-3) がダサチニブの細胞障害作用に高い感受性を有していることによっても確認された。これら細胞株は、由来株の耐性表現型を示し、*in vitro*の系においてはイマチニブに対して異なる耐性度を示した。一方、これら3種類のCML細胞株に対するダサチニブのIC₅₀値は極めて低かった¹³⁾。

<試験方法>

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

表 イマチニブ耐性細胞株に対する細胞障害作用 (*in vitro*)

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

VI. 薬効薬理に関する項目

イマチニブに対し高い耐性度を有するWDT-1株は、BCR-ABLのRNAレベルでの発現は認められるもののBCR-ABL蛋白の発現が完全に欠如しており、これがイマチニブに対して非感受性を示す理由である。これらの結果は、ダサチニブがイマチニブ感受性細胞及びイマチニブ耐性細胞のいずれの細胞の増殖あるいは生存も抑制し、またダサチニブの作用が単にBCR-ABLの阻害だけに依存するものではないことを示している。さらに、600~800mg/日投与によりイマチニブ治療に抵抗性となった急性期CML症例からバイオプシーで採取したCML細胞では、SRC関連キナーゼであるLYNあるいはHCKを高レベル又は活性型として発現していた。LYNの過剰発現の程度はイマチニブ耐性K562-R細胞での発現レベルに匹敵するものであった^{13,17)}。

④イマチニブ耐性ABLキナーゼ変異型に対する細胞増殖障害作用 (*in vitro*)^{20,21)}

ダサチニブは15種類のイマチニブ耐性ABLキナーゼドメイン変異のうち、T315I以外の14種類の変異を有する細胞に対し、低nM濃度でその増殖を阻害した²⁰⁾。

<試験方法>

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

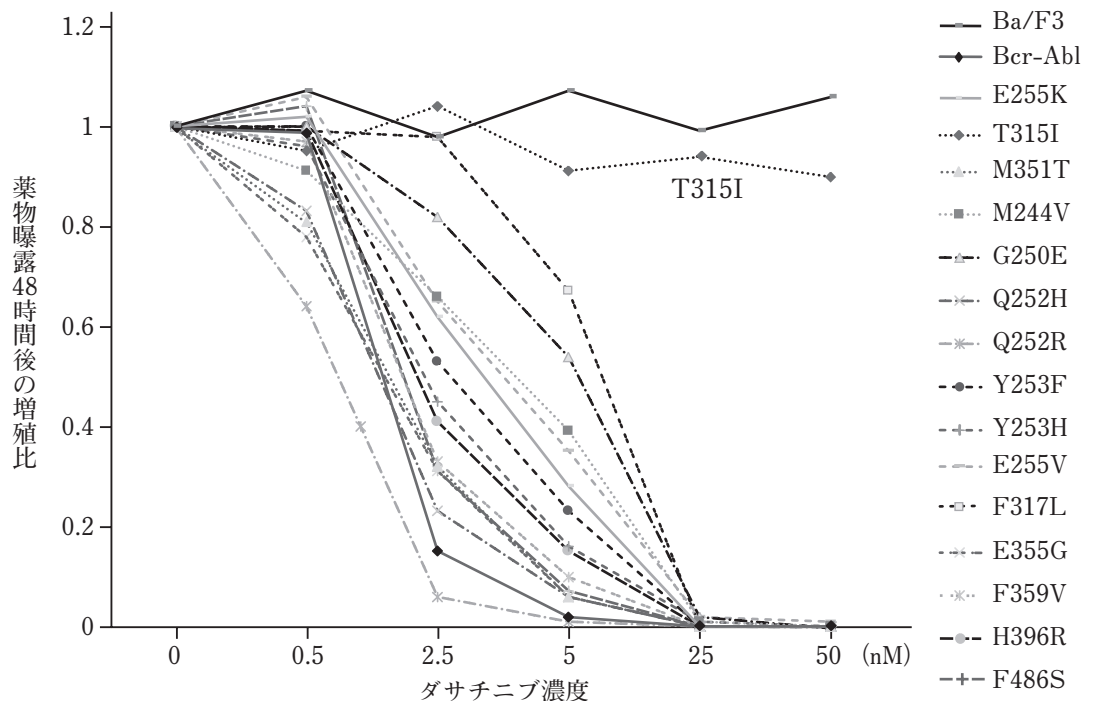


図 イマチニブ耐性ABLキナーゼ変異型に対する細胞増殖障害作用 (*in vitro*)

上記ABLキナーゼドメインの変異に加え、さらにF311L、V379I、L387M及びH396Pの変異を有する細胞に対しても、ダサチニブはその細胞増殖を低濃度で阻害した²¹⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 抗腫瘍作用

① CML細胞(K562)に対する抗腫瘍作用(SCIDマウス)¹³⁾

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

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

<試験方法>

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

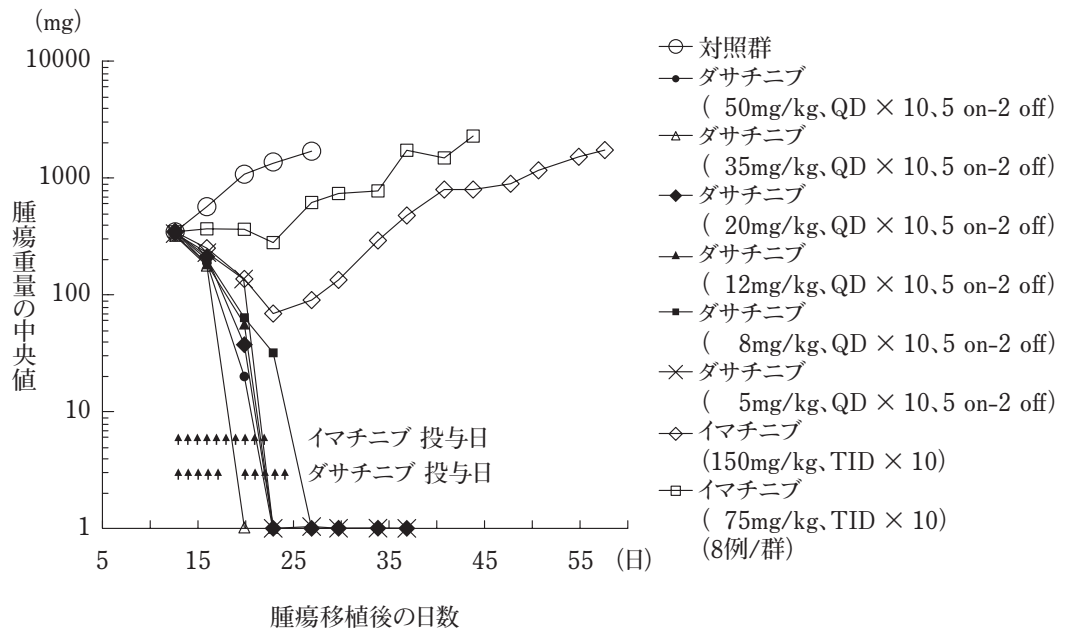


図 CML腫瘍細胞(K562)に対する抗腫瘍作用(SCIDマウス)

VI. 薬効薬理に関する項目

②イマチニブ耐性CML細胞(K562/STI-571/R細胞)に対する抗腫瘍作用 (SCIDマウス)¹³⁾

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

<試験方法>

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

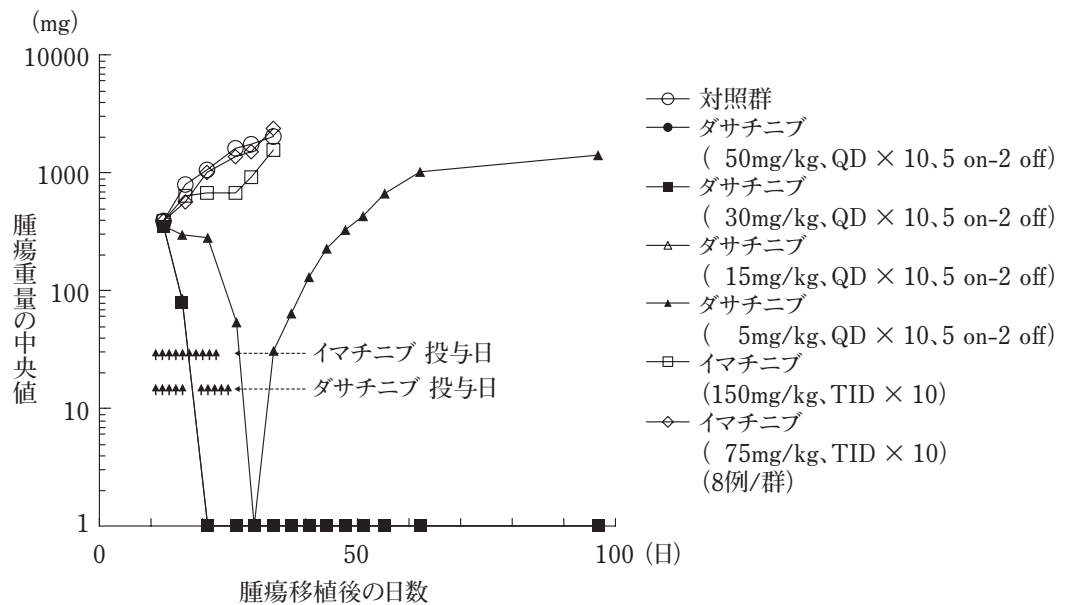


図 イマチニブ耐性CML腫瘍細胞K562/STI-571/Rに対する抗腫瘍作用(SCIDマウス)

VI. 薬効薬理に関する項目

④CML細胞(K562)頭蓋内移植モデルにおける抗腫瘍作用(SCIDマウス)¹⁶⁾

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

<試験方法>

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

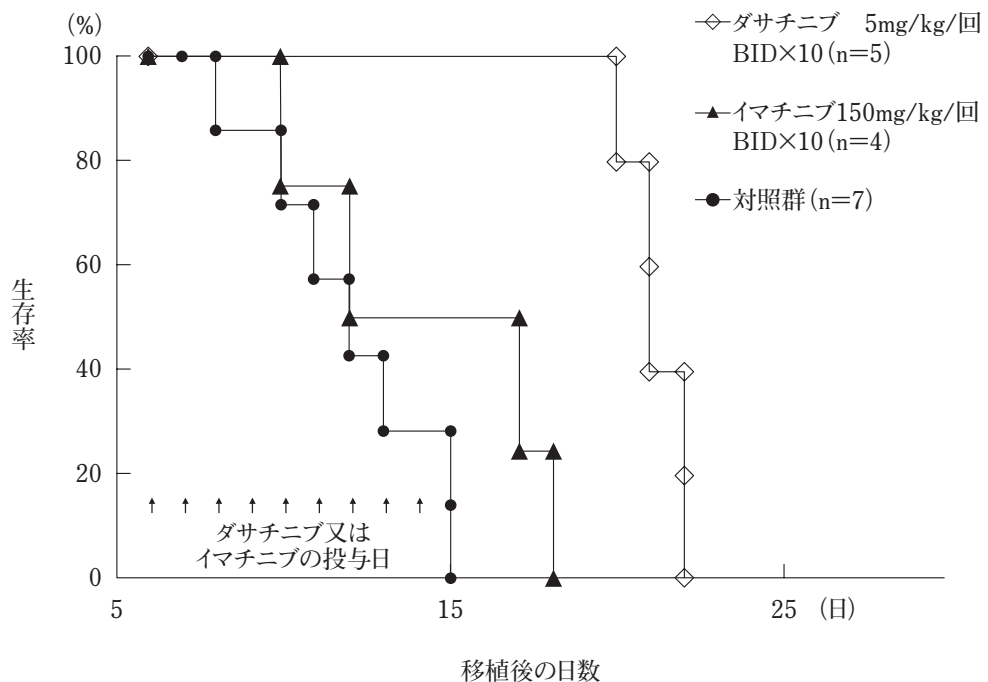


図 K562細胞頭蓋内移植マウスの生存期間(Kaplan-Meier法)

(3)作用発現時間・持続時間

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法
- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
 - (2) 最高血中濃度到達時間
次項以降を参照。
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度
 - 1) 母集団薬物動態解析^{22,23)}

p.9の用法及び用量、<用法・用量に関連する使用上の注意>参照

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

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

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

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

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

母集団薬物動態解析により推定された個別値から算出

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 日本人慢性期CML患者を対象とした反復経口投与試験

<国内臨床試験 (Study CA180-031) >²⁴⁾

p.9の用法及び用量、<用法・用量に関連する使用上の注意>参照

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

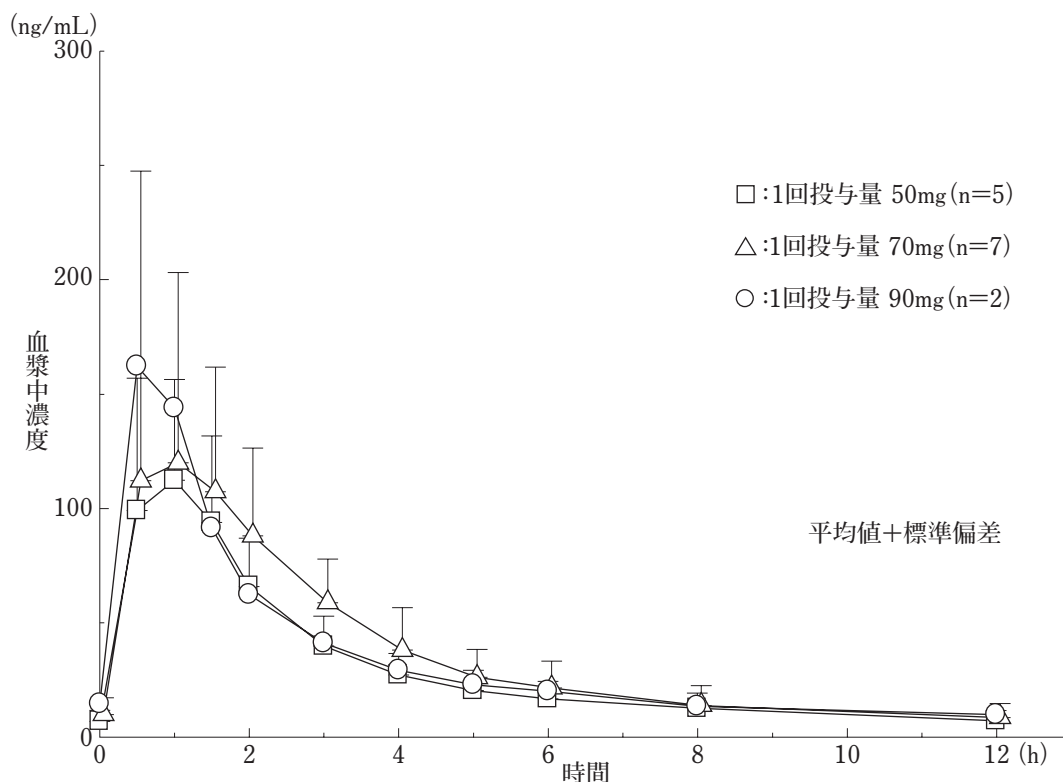


図 ダサチニブ50mg、70mg又は90mgを1日2回反復経口投与した時の定常状態(28日目)における平均血漿中濃度推移(日本人慢性期CML患者)

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

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3) 外国人健康成人を対象とした単回経口投与試験

<海外臨床試験 (Study CA180-009、CA180-016、CA180-019、CA180-020、CA180-032及びCA180-037) >^{25~31)}

p.9の用法及び用量、<用法・用量に関連する使用上の注意>参照

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

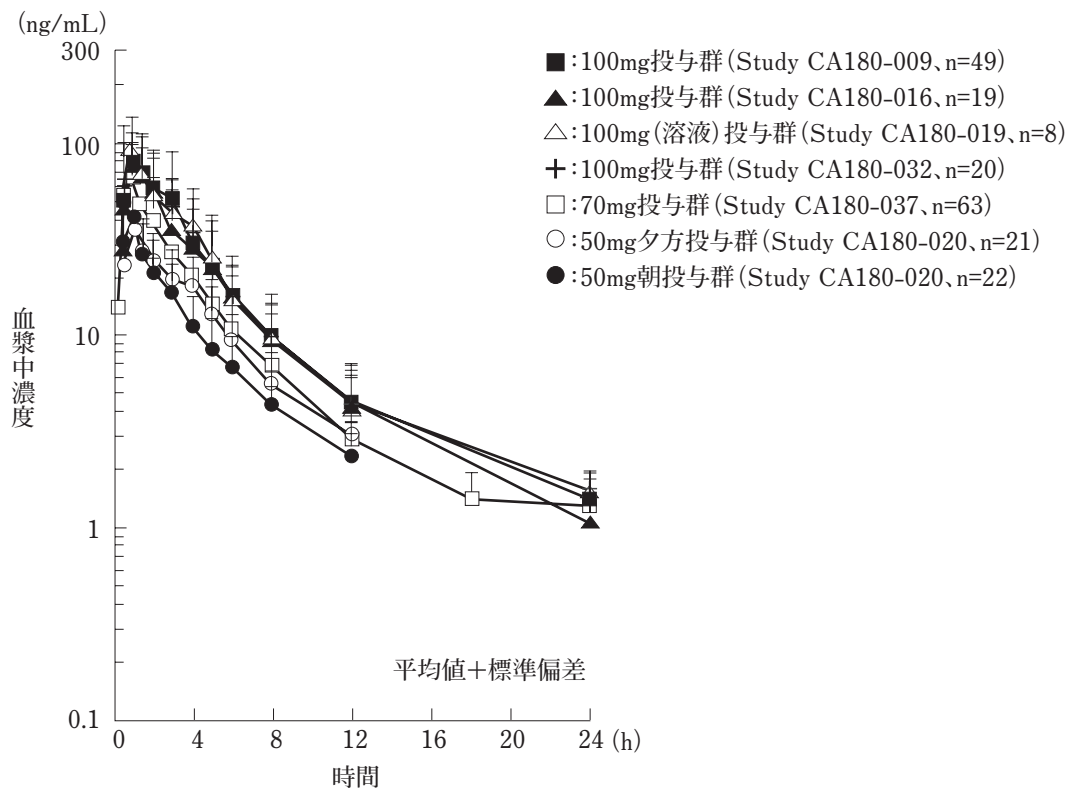


図 健康成人における平均血漿中濃度推移

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

表 健康成人における薬物動態パラメータ

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

^a n=18

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

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

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

^e n=87

4) 外国人CML又はPh⁺ALL患者を対象とした反復経口投与試験^{32~34)}

p.9の用法及び用量、<用法・用量に関連する使用上の注意>参照

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

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

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

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

^b 慢性期、移行期・急性期CML又はPh⁺ALL患者

^c 移行期CML患者

^d n=26

^e 急性期CML患者

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5) 日本人固形癌患者を対象とした反復経口投与試験 (Study CA180-058)³⁵⁾

p.9の用法及び用量、<用法・用量に関連する使用上の注意>参照

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

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

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

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

6) 年齢による影響 (Study CA180-002) (海外データ)³²⁾

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

7) 性別による影響 (海外データ)^{32,36)}

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

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

8) 人種による影響 (海外データ)^{32,36)}

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

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

9) 腎機能障害患者²⁷⁾

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響(Study CA180-009)(海外データ)²⁵⁾

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

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

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因³⁶⁾

母集団解析により薬物体内動態の変動要因は認められなかった。

2. 薬物速度論的 パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

ヒトにおける生物学的利用率は検討していない。

(参考：マウス、ラット、イヌ及びサル)³⁷⁾

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

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス<海外臨床試験>²³⁾

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

(6) 分布容積<海外臨床試験>²³⁾

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

(7) 血清蛋白結合率(*in vitro*)³⁸⁾

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(参考：ラット)³⁹⁾

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考：ラット)⁴⁰⁾

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考：ラット)⁴⁰⁾

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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(参考：ラット)⁴⁰⁾

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

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考：ラット)^{39,40)}

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

血中濃度の定量が可能であったサンプリングポイントである投与後1及び4時間で、血液：血漿比は1.0であり、放射能の均等な分布が示唆された。投与後1及び4時間での血漿中濃度に対する組織中濃度の比は、大部分の組織で

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1以上であったが、脳、精巣及び骨については1よりも小さかった。投与後24及び168時間まで組織及び消化管に残存した放射能は、それぞれ投与した放射能の8.19及び0.01%であった³⁹⁾。

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

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

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

ND:組織中の¹⁴C]ダサチニブ由来の放射能濃度が検出下限未満であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁴¹⁾

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

被験物質：¹⁴C]ダサチニブ
多代謝経路から生成する代謝物

主要な代謝経路と代謝物

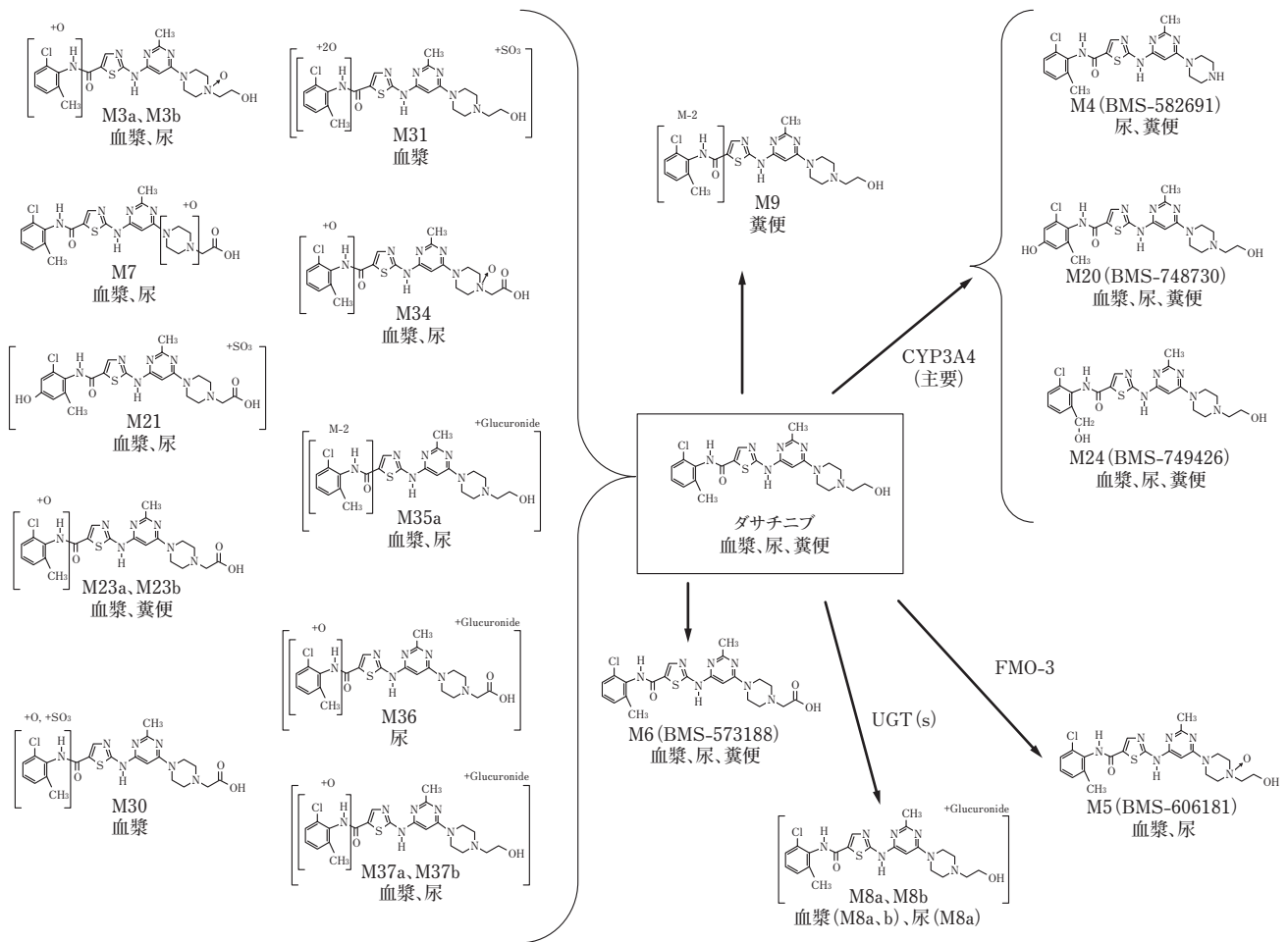


図 ヒトにおけるダサチニブの推定代謝経路

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種^{37,42~45)}

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

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率^{2,32~34)}

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

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ(Study CA180-032)(海外データ)²⁹⁾

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

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路²⁷⁾

主要な消失経路は糞便中への排泄である。

(2)排泄率(海外データ)²⁷⁾

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

(3)排泄速度(海外データ)^{24,31~34)}

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

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

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

(解説)

抗悪性腫瘍剤に共通の警告として設定した。

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

(解説)

- (1) 一般的な注意事項として設定した。

本剤には以下の成分が含まれている。

主成分：ダサチニブ水和物

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

- (2) 「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を参照すること。

3. 効能又は効果に「V. 治療に関する項目」を参照すること。

関連する

使用上の注意と

その理由

4. 用法及び用量に「V. 治療に関する項目」を参照すること。

関連する

使用上の注意と

その理由

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) イマチニブに忍容性のない慢性骨髄性白血病患者 [同様の副作用が起こるおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (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。]
- (3) 肝障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]
- (4) 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(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (5) 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(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (7) 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。]

(解説)

- (1) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、血液毒性等、イマチニブの投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがあり、観察及び注意が必要なことから慎重投与とした。
- (2) 間質性肺疾患の既往歴のある患者に対して本剤を投与する場合には、間質性肺疾患を増悪させる可能性を否定できないので、十分な注意が必要なことから慎重投与とした。
- (3) 肝機能障害患者における本剤の薬物動態については、検討結果が得られていないが、本剤は主に肝で代謝されることから、肝機能障害患者では本剤の曝露量が増加するおそれがあり注意が必要なことから慎重投与とした。
- (4) 臨床試験においてQT間隔延長が認められており、QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者への本剤の投与は注意が必要であると判断し慎重投与とした。
- (5) 本剤による出血は高度の血小板減少と関連していた。血小板機能を抑制する薬剤、抗凝固剤を投与中の患者での使用経験がないことから、このような薬剤を投与中の患者は慎重投与とした。
- (6) 「高齢者への投与」の項の解説を参照のこと。
- (7) 初発の慢性期CML患者を対象とした国際共同臨床第Ⅲ相試験において、心疾患の既往又は合併等を有する患者における心臓障害の発現率が、そうでない患者に比べ高かった。そのため、心疾患の危険因子又は既往歴のある患者に本剤を投与する場合には、十分な注意が必要なことから慎重投与とした。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的 注意とその理由 及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、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ので、前治療の副作用の内容を確認してから投与すること。
- (2) 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。
本剤投与により、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、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。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(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)。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。
- (3) 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い、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。
- (4) 体液貯留(胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等)があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部X線の検査を実施し、重篤な胸水は必要に応じ胸腔穿刺、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。
- (5) QT間隔延長が報告されているため、QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では適切な心電図モニタリングを行い、QT間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)の補正を行うこと(「慎重投与」の項参照)。
- (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)において、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。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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

- (1)「慎重投与(1)」の解説を参照のこと。
- (2)～(5)本剤投与に関連して注意を要する副作用の「骨髄抑制、出血、体液貯留、QT延長」について、項目別に注意喚起した。
- (6)Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤(TKIs)の投与によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されており、本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化の機序は特定されてはいないものの、B型肝炎ウイルスの再活性化は本剤を含めたBcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の共通のリスクと考えられることから、本剤のCCDS*が改訂された。この改訂に基づき、「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項にB型肝炎ウイルスの再活性化に関して追記し、注意喚起を行うこととした。

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

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

7. 相互作用

3. 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

| 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(リナビル、アタザナビル硫酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、サキナビルメシル酸塩等) 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Cmax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Cmax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Cmax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Cmax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Cmax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 | 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。 |
| 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 | | |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

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

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用

副作用の概要

初発の慢性期慢性骨髄性白血病

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慢性骨髄性白血病患者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グレード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)

イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

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増加各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)

VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

国際共同臨床第Ⅲ相試験 (Study CA180-056)において本剤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)に認められた10%以上の副作用及びGrade 3又は4の臨床検査値異常とその発現頻度を記載した。また、国内臨床試験 (Study CA180-036及びCA180-138)において本剤の投与を受けたイマチニブ抵抗性のCML及びPh⁺ALL患者77例に認められた20%以上の副作用とその発現頻度を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

本剤投与に関連して注意を要する重要な副作用について、重大な副作用として注意喚起し、初期症状及び措置方法を下記に記載した。

(1) 重大な副作用

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ので定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。

(解説)

1) 骨髄抑制

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

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

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

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 出血(脳出血・硬膜下出血、消化管出血):脳出血・硬膜下出血(0.8%^{注1)}、消化管出血(3.3%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1):海外臨床試験における副作用発現頻度

(解説)

2) 出血

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

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

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

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

血小板減少に伴い出血が生じることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休業し、適切な処置を行うこと。

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(17.3%)、肺水腫(0.6%)、心嚢液貯留(3.0%)、腹水(0.3%)、全身性浮腫(3.5%^{注1)}等があらわれることがある。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。

注1):海外臨床試験における副作用発現頻度

(解説)

3) 体液貯留

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

・胸水

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

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

・肺水腫

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

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

・心嚢液貯留

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

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

・腹水

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

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

・全身性浮腫

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

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。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、適切な処置を行うこと。

(解説)

4) 感染症

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

・肺炎

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

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

・敗血症

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

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

・B型肝炎ウイルスの再活性化

「重要な基本的注意(6)」の解説を参照のこと。

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

5) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患(0.9%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(解説)

5) 間質性肺疾患

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

各臨床試験における間質性肺疾患は、国際共同臨床第Ⅲ相試験では認められず、国

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

内臨床試験では3/77例(3.9%)に認められ、Grade 3以上は1/77例(1.3%)であった。本剤投与中は、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

6) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群(0.9%)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。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。

(解説)

6) 腫瘍崩壊症候群

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

各臨床試験における腫瘍崩壊症候群は、国際共同臨床第Ⅲ相試験では認められず、国内臨床試験ではGrade 3以上の腫瘍崩壊症候群が3/77例(3.9%)に認められた。本剤投与中は、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

7) 心電図QT延長：心電図QT延長(2.7%)があらわれることがあるので、適切な心電図モニタリングを行い、QT間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)の補正を行うこと。

(解説)

7) 心電図QT延長

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

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

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8) **心不全、心筋梗塞**：心不全(0.6%)、心筋梗塞(0.2%^{注1)})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い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1)：海外臨床試験における副作用発現頻度

(解説)

8) 心不全、心筋梗塞

・心不全

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

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

・心筋梗塞

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

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

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

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、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

9) 急性腎障害

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

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

また、本剤のCCDS*に「ネフローゼ症候群」が記載されている。

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

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

(解説)

10) 肺動脈性肺高血圧症

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

(3) その他の副作用

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| 種類\頻度 | 10%以上 | 10%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
|-------|--|--|---|
| 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2)} 、マグネシウム、ナトリウム、クロール) | 甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、BNP増加、CRP増加、脱水、総蛋白増加、食欲不振、血中尿酸増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、糖尿病 | 高コレステロール血症 |
| 精神 | | 不眠症、抑うつ気分、無感情 | 不安、感情不安定、錯乱状態、リビドー減退 |
| 神経系 | 頭痛 | 味覚異常、浮動性めまい、意識消失、傾眠、肋間神経痛、感覚鈍麻、振戦、手根管症候群、体位性めまい、頸椎症性神経炎、頸腕症候群、片頭痛、脳腫瘍、大脳石灰化 | 失神、健忘、痙攣、脳血管発作、一過性脳虚血発作、末梢性ニューロパチー、視神経炎 |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| 種類\頻度 | 10%以上 | 10%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
|-------|--|--|---|
| 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、後囊部混濁、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、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、口内の感覚鈍麻、便秘、嘔吐、口内炎、びらん性胃炎、歯痛、裂肛、齶歯、腸炎、腸憩室、消化不良、胃潰瘍、歯肉痛、裂孔ヘルニア、単径ヘルニア、歯周炎、肛門周囲痛、逆流性食道炎、唾液腺痛、胃異形成、痔出血、口の錯感覚、腹壁障害、口腔粘膜びらん、腹部不快感、食道炎、歯根嚢胞 | 粘膜炎、大腸炎、嚥下障害、上部消化管潰瘍、膵炎、タンパク漏出性胃腸症 |
| 肝臓 | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇 | 胆嚢炎、ビリルビン上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇、脂肪肝 | 胆汁うっ滞、肝炎 |
| 皮膚 | 発疹 | 紅斑、ざ瘡、脱毛症、湿疹、そう痒症、紫斑、皮膚乾燥、多汗症、爪の障害、丘疹、皮膚剥脱、皮膚肥厚、全身性そう痒症、蕁麻疹、皮膚色素脱失、皮膚嚢腫、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、結節性紅斑、毛髪変色、脂漏性皮膚炎、皮膚潰瘍、皮下結節、手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 水疱形成、色素沈着障害、光線過敏性反応、急性熱性好中球性皮膚症、脂肪織炎、手足症候群 |
| 筋・骨格系 | 筋痛、CK(CPK)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(CPK)減少、筋痙攣、頸部痛、筋骨格痛、変形性脊椎炎、滑膜炎、顎関節症候群、腱鞘炎、椎間板突出、骨痛 | 筋肉の炎症、横紋筋融解、腱炎、投与中止に伴う筋骨格系疼痛 |
| 腎臓 | | 血尿、蛋白尿、夜間頻尿、クレアチニン上昇、血中尿素増加、頻尿、血中クレアチニン減少 | |
| 生殖器 | | 乳房痛、女性化乳房、月経困難症、不正子宮出血、性器潰瘍形成、不規則月経、膣分泌物 | |
| 全身 | 発熱、表在性浮腫(浮腫、眼瞼浮腫、咽頭浮腫、顔面腫脹、末梢性浮腫、顔面浮腫、腫脹、口腔浮腫)、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、尿中ウロビリノ陽性、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1): 海外で認められている副作用又は自発報告からの副作用のため頻度不明

注2): グレード3又は4の低カルシウム血症があらわれた場合には、経口のカルシウム剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

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

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

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧^{1~3,8)}

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 |

CTCAE v3.0による評価

※:臨床検査値異常はp.71の臨床検査値異常の項をご参照下さい。

*本剤との因果関係が否定できない死亡例

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

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

CTCAE v3.0による評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

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

CTCAE v3.0による評価

※:臨床検査値異常はp.71の臨床検査値異常の項をご参照下さい。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

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

CTCAE v3.0による評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

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

CTCAE v3.0による評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

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

検査値をCTCAE v3.0でGrade分類した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

発現例数(発現率%)

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

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

CTCAE v3.0による評価

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

| MedDRA Ver10.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT) | 全症例 n=77 | | 第II相試験(Study CA180-138) | | 第II相試験(Study CA180-036) | | | | | |
|---|-------------|-----------|----------------------------|-----------|-------------------------|-----------|--------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
| | | | 慢性期CML n=23 | | 慢性期CML n=30 | | 移行期・急性期CML n=11 | | Ph ⁺ ALL n=13 | |
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 胸部不快感 | 3 (3.9) | 0 | 0 | 0 | 2 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| 疲労 | 2 (2.6) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 2 (6.7) | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 熱感 | 2 (2.6) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 異常感 | 1 (1.3) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢冷感 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| 腫脹 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口渴 | 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 |
| 腔カンジダ症 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉感染 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染性腸炎 | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 | 0 |
| 傷害、中毒及び処置合併症 | 3 (3.9) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 3 (10.0) | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 転倒 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 硬膜下血腫 | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (3.3) | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 創傷 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 45 (58.4) | 3 (3.9) | 6 (26.1) | 1 (4.3) | 20 (66.7) | 1 (3.3) | 10 (90.9) | 1 (9.1) | 9 (69.2) | 0 |
| 体重増加 | 18 (23.4) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 8 (26.7) | 0 | 5 (45.5) | 0 | 4 (30.8) | 0 |
| 体重減少 | 14 (18.2) | 1 (1.3) | 2 (8.7) | 0 | 7 (23.3) | 1 (3.3) | 3 (27.3) | 0 | 2 (15.4) | 0 |
| 肝機能検査異常 | 10 (13.0) | 1 (1.3) | 3 (13.0) | 0 | 4 (13.3) | 0 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 2 (15.4) | 0 |
| 心電図QT補正間隔延長 | 8 (10.4) | 0 | 2 (8.7) | 0 | 4 (13.3) | 0 | 1 (9.1) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| 尿沈渣異常 | 8 (10.4) | 0 | 0 | 0 | 4 (13.3) | 0 | 2 (18.2) | 0 | 2 (15.4) | 0 |
| 血圧上昇 | 3 (3.9) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 2 (18.2) | 0 | 0 | 0 |

CTCAE v3.0による評価

*本剤との因果関係が否定できない死亡例

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

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

CTCAE v3.0による評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

| MedDRA Ver10.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT) | 全症例 n=77 | | 第Ⅱ相試験(Study CA180-138) | | 第Ⅱ相試験(Study CA180-036) | | | | | | |
|---|-------------|-----------|---------------------------|-----------|------------------------|-----------|--------------------|-----------|----------------|-----------|---|
| | | | 慢性期CML n=23 | | 慢性期CML n=30 | | 移行期・急性期CML n=11 | | Ph+ALL n=13 | | |
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | |
| 感覚鈍麻 | 2 (2.6) | 0 | 0 | 0 | 2 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 手根管症候群 | 1 (1.3) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頸椎症性神経炎 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頸腕症候群 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 意識消失 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 片頭痛 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 振戦 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肋間神経痛 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳腫瘍 | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (3.3) | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大脳石灰化 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 0 | 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 | 0 |
| 不眠症 | 5 (6.5) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 3(10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 0 |
| 無感情 | 1 (1.3) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 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 | 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 | 0 |
| 血尿 | 3 (3.9) | 0 | 0 | 0 | 2 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 0 |
| 頻尿 | 2 (2.6) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 夜間頻尿 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 蛋白尿 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 0 |
| 急性腎不全 | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (3.3) | 1 (3.3) | 0 | 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 | 0 |
| 女性化乳房 | 4 (5.2) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 3(10.0) | 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 | 0 |
| 乳房痛 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 0 |
| 月経困難症 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 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 | 0 |
| 不規則月経 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 陰分泌物 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 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) | 0 |
| 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) | 0 |
| 咳嗽 | 25(32.5) | 0 | 7(30.4) | 0 | 11(36.7) | 0 | 4(36.4) | 0 | 3(23.1) | 0 | 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 | 0 |
| 鼻出血 | 7 (9.1) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 2 (6.7) | 0 | 2(18.2) | 0 | 2(15.4) | 0 | 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 | 0 |
| 鼻漏 | 5 (6.5) | 0 | 0 | 0 | 3(10.0) | 0 | 1 (9.1) | 0 | 1 (7.7) | 0 | 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 | 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) | 0 |
| 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 | 0 |
| 湿性咳嗽 | 2 (2.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 1 (9.1) | 0 | 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 | 0 |
| 発声障害 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 0 |
| 労作性呼吸困難 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭浮腫 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸膜炎 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 0 |
| 肺出血 | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 0 |
| 肺水腫 | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭紅斑 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痰貯留 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 0 | 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 | 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 | 0 |
| 皮下出血 | 7 (9.1) | 0 | 0 | 0 | 5(16.7) | 0 | 1 (9.1) | 0 | 1 (7.7) | 0 | 0 |
| 紫斑 | 7 (9.1) | 0 | 0 | 0 | 3(10.0) | 0 | 4(36.4) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡 | 6 (7.8) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 4(13.3) | 0 | 1 (9.1) | 0 | 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 | 0 |

CTCAE v3.0による評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

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

CTCAE v3.0による評価

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

| MedDRA Ver10.0による 高位グループ用語(HLGT) 基本語(PT) | 全症例 n=77 | | 第II相試験(Study CA180-138) | | 第II相試験(Study CA180-036) | | | | | |
|--|-------------|-----------|----------------------------|-----------|-------------------------|-----------|--------------------|-----------|----------------|-----------|
| | | | 慢性期CML n=23 | | 慢性期CML n=30 | | 移行期・急性期CML n=11 | | Ph+ALL n=13 | |
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 発現例数 | 77(100.0) | 66(85.7) | 23(100.0) | 17(73.9) | 30(100.0) | 25(83.3) | 11(100.0) | 11(100.0) | 13(100.0) | 13(100.0) |
| 内分泌検査(性ホルモン検査を含む) | 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) |
| 尿中ウロビリルン陽性 | 8(10.4) | 0 | 0 | 0 | 4(13.3) | 0 | 2(18.2) | 0 | 2(15.4) | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 6(7.8) | 1(1.3) | 0 | 0 | 3(10.0) | 0 | 0 | 0 | 3(23.1) | 1(7.7) |
| 脂質検査 | 1(1.3) | 0 | 0 | 0 | 1(3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中トリグリセリド増加 | 1(1.3) | 0 | 0 | 0 | 1(3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝、栄養学的及び血液ガス検査 | 19(24.7) | 4(5.2) | 2(8.7) | 0 | 6(20.0) | 2(6.7) | 6(54.5) | 1(9.1) | 5(38.5) | 1(7.7) |
| 血中尿酸増加 | 16(20.8) | 3(3.9) | 1(4.3) | 0 | 6(20.0) | 2(6.7) | 4(36.4) | 0 | 5(38.5) | 1(7.7) |

CTCAE v3.0による評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

発現例数(発現率%)

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

CTCAE v3.0による評価

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

国内の臨床試験では、少数例であったため、年齢、性別による解析を行っていない。

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては適切な避妊を行うよう指導すること。[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) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。]

(解説)

- (1) 外国において、妊娠中に本剤を服用した患者で、児の奇形及び胎児水腫等の胎児毒性が報告されている(2015年9月追記)。非臨床試験において、本剤のヒトでの臨床用量で得られる曝露により、妊娠ラット及びウサギで重篤な胎児障害がみられた。また、ラットでは胚致死作用がみられた。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与禁忌とした。
- (2) 動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。本剤の母乳への移行に関する情報はないため、本剤投与中は授乳を避けるよう注意喚起した。

11. 小児等への投与

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

(解説)

国内の臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する検討は行っていない。また、海外では、小児の臨床試験は現在実施中であり、現時点で小児に対する有効性・安全性は検証されていない。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

12. 臨床検査結果 該当しない
に及ぼす影響

13. 過量投与

8. 過量投与

臨床試験の本剤の過量投与の経験は限られている。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た。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すること。

(解説)

曝露量としては、海外で報告された1日280mgの1週間投与を参考に記載した。

14. 適用上の注意

9. 適用上の注意

- (1) 服用時：本剤は、かまずにそのまま服用するように注意すること。
- (2) 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報告されている。]

(解説)

- (1) 活性物質が舌、口腔粘膜に触れないように注意喚起した。
- (2) PTPの誤飲対策のため記載した(平成8年3月27日 日薬連発第240号)。

15. その他の注意

10. その他の注意

- (1) サルの9ヵ月間投与試験では腎臓の変化として、自然発症病変である腎臓の鉍質沈着の出現頻度及び程度の上昇がみられた。
- (2) ラットを用いた2年間がん原性試験において、臨床曝露量と同等あるいはそれ以下の用量で、子宮の乳頭腫及び扁平上皮癌、前立腺の腺腫及び腺癌の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。

(解説)

- (1) 腎臓の鉍質沈着はサルで認められる自然発症病変であるが、動物実験結果を記載することにより注意を喚起した。
- (2) Harlan SDラットを用いた2年間経口投与がん原性試験(投与量0.3、1及び3mg/kg)において、各組織に発生した腫瘍の発生頻度に関し、同一組織で種類が異なる腫瘍を組み合わせた統計学的解析を実施した結果、子宮の乳頭腫及び扁平上皮癌、前立腺の腺腫及び腺癌の発生頻度に有意な増加が認められた(ステップダウン解析、 $p=0.0031$ 、 $p=0.0088$)ことから注意喚起を行うこととした。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI.薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験^{46~49)}

安全性薬理試験について一連の*in vitro*試験^{46,47)}及びダサチニブの心血管系に及ぼす影響を覚醒下のサルを用いたテレメトリー試験⁴⁸⁾により検討した。また、ダサチニブの心血管系、中枢/末梢神経系、呼吸器系に及ぼす影響をサルの毒性試験 (GLP適合) の中で検討した⁴⁹⁾。

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

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

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

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{49,50)}

ラットの単回経口投与試験では投与量30mg/kgで忍容性は良好であり、重篤な毒性はみられなかったが、投与量100及び300mg/kgでは重篤な毒性が発現し死亡例も認められた⁵⁰⁾。

サル⁴⁹⁾の単回経口投与試験では投与量25mg/kg(平均AUC: 5373ng・h/mL)までの忍容性は認められた。最大非致死量は25mg/kgであり、投与量45mg/kg(平均AUC: 7771ng・h/mL以上)では重篤な毒性が発現し、主として消化器毒性(血液・体液・電解質の喪失)のために1又は2日目に死亡例がみられた。概略の致死量は25mg/kgと45mg/kgの間と推定された⁴⁹⁾。

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

Ⅸ． 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験^{51~54)}

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

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

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

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

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

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

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験^{55, 56)}

生殖発生毒性試験ではラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験を実施した。

1) ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験

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

| 動物種/系統 | 投与方法 | 投与時期 | 投与量 (mg/kg) | 妊娠動物数 / 群 | 無毒性量 (mg/kg/日) | 主な所見 |
|------------|------|-------------|---------------------------|----------------------------|--|--|
| SDラット | 強制経口 | 妊娠 6～15日 | 0 2.5 5 10 20 | 22 21 22 22 22 | F ₀ 雌: 一般毒性: 5mg/kg 生殖毒性: 2.5mg/kg未満 F ₁ 胎児: 発生毒性: 2.5mg/kg未満 | ・全投与量(平均AUC:105～1490ng・h/mL)で投与期間中及び投与終了後に母動物の体重増加抑制、同腹児数の減少を伴う胚致死作用が認められた。 ・投与量2.5及び5mg/kgでは胎児の骨格異常がみられた。 ・投与量10及び20mg/kgでは胚致死作用のために生存胎児は得られなかった。 ・投与量10mg/kg以上で母動物に毒性が発現し、投与量20mg/kgでは7例が死亡又は切迫屠殺された。 |
| NZW ウサギ | 強制経口 | 妊娠 7～19日 | 0 0.5 2 6 | 20 22 20 21 | F ₀ 雌: 一般毒性・生殖 毒性:6mg/kg F ₁ 胎児: 発生毒性: 0.5mg/kg未満 | ・全投与量(平均AUC:44～834ng・h/mL)で胎児の骨格異常が観察された。 ・母動物に毒性は発現せず、胚致死作用はみられなかった。 |

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

(4) その他の特殊毒性

1) がん原性⁵⁷⁾

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) 変異原性(遺伝毒性試験)^{58~62)}

細菌を用いる復帰突然変異試験(ネズミチフス菌、大腸菌)では、「日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)」で推奨されている最高濃度(5000 μ g/plate又は細胞毒性が発現する濃度)までの検討で本剤は変異原性を示さなかった^{58~60)}。

チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いる*in vitro*染色体異常試験において、国際的なガイドラインで推奨されている最高濃度まで検討した結果、代謝活性化系の有無にかかわらず本剤は分裂中のCHO細胞で染色体異常を誘発したが、染色体異常を誘発しなかった最低濃度2.5 μ g/mLは、臨床用量におけるヒトのC_{max}の約50倍に相当した⁶¹⁾。

ラットの経口投与小核試験で最大耐量(40mg/kg)まで経口投与しても、本剤は遺伝毒性を示さなかった。なお、本剤のラットの投与量40mg/kgにおける曝露量(AUC)は、反復投与毒性試験での最高投与量30mg/kgにおける曝露量から2905ng \cdot h/mL以上と推定された⁶²⁾。

3) 免疫毒性⁶³⁾

マウスの混合リンパ球反応でリンパ球増殖抑制及び心臓移植モデルで移植片拒絶反応の抑制が認められたことから、ダサチニブは免疫抑制作用を有することが示された。しかし、これらの試験で、ダサチニブの免疫抑制作用には閾値が存在することが示されたことから、投与量の減量あるいは間歇投与により免疫抑制作用はみられないことが示された。ラットでは、投与量15mg/kg(平均AUC:899~1567ng \cdot h/mL)を2週間投与すると、脾臓のT細胞及びB細胞が30~50%減少したが、T細胞依存性抗原に対するT細胞依存性抗体反応には影響はみられなかった。投与量1mg/kg(平均AUC:70ng \cdot h/mL以下)ではこれらの免疫学的パラメータに影響は認められなかった。

4) 光毒性^{64,65)}

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

5) 出血の機序に関する試験^{66,67)}

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

X . 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 製剤：スプリセル錠20mg・50mg 劇薬 処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ダサチニブ水和物 劇薬
2. 有効期間又は使用期限 使用期限：3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)
3. 貯法・保存条件 室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点 (1)薬局での取扱い上の留意点について
該当しない
(2)薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)
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すること。
患者が本剤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うこと。
患者への説明にあたっては、患者の理解を助けるために患者用冊子等も利用すること。
患者向けの情報は<http://www.bms.co.jp/>にも掲載している。
また、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること。
患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
(3)調剤時の留意点について
該当しない
5. 包装 スプリセル錠20mg：30錠(PTP)
スプリセル錠50mg：30錠(PTP)
6. 容器の材質 ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンを用いたブリスター包装
7. 同一成分・同効薬 イマチニブメシル酸塩(同効薬)
8. 国際誕生年月日 2006年6月28日(米国)
9. 製造販売承認年月日及び承認番号 製造販売承認年月日：2009年1月21日
承認番号 スプリセル錠20mg：22100AMX00395000
スプリセル錠50mg：22100AMX00396000

X . 管理的事項に関する項目

10. 薬価基準収載 2009年3月13日
年月日
11. 効能又は効果 2011年6月16日
追加、用法及び 効能・効果:「イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病」を「慢性骨髄性白血病」に変更。
用量変更追加 用法・用量:慢性骨髄性白血病における用法・用量の一部「なお、患者の状態により適宜
等の年月日 減量する」を「なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回140mgまで増
及びその内容 量できる」に変更。
12. 再審査結果、 該当しない
再評価結果
公表年月日
及びその内容
13. 再審査期間 10年間(2009年1月21日～2019年1月20日)
14. 投薬期間制限 本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。
医薬品に関する
情報
15. 各種コード
- | 販売名 | HOT(9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準収載
医薬品コード | レセプト電算コード |
|------------|-----------|-----------------------|-----------|
| スプリセル錠20mg | 118939101 | 4291020F1027 | 620009095 |
| スプリセル錠50mg | 118940701 | 4291020F2023 | 620009096 |
16. 保険給付上の 特になし
注意

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 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]
- 2) 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)または1回50mg(1日2回)投与法－ [SP201104]
- 3) 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]
- 4) 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]
- 5) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容の移行期慢性骨髄性白血病患者における海外臨床第Ⅱ相試験 [SP200910]
- 6) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容の骨髄芽球性急性期慢性骨髄性白血病患者における海外臨床第Ⅱ相試験 [SP200911]
- 7) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容のリンパ芽球性急性期慢性骨髄性白血病又はPhiladelphia染色体陽性急性リンパ性白血病患者における海外臨床第Ⅱ相試験 [SP200912]
- 8) 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]
- 9) 社内資料 治験総括報告書(治験実施番号：Study CA180-002)
- 10) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者における海外臨床第Ⅱ相試験 [SP200915]
- 11) 社内資料：イマチニブに抵抗性の慢性期慢性骨髄性白血病患者におけるダサチニブ又は高用量イマチニブの海外臨床第Ⅱ相無作為化試験 [SP200916]
- 12) 社内資料 治験総括報告書(治験実施番号：Study CA180-035)
- 13) 社内資料 [930003300]
- 14) 社内資料：作用機序に関する試験 [930011745]
- 15) 社内資料：Dasatinib (BMS-354825) Oncologic Drug Advisory Committee (ODAC) Briefing Document 2006
- 16) 社内資料：CMLモデルにおける抗腫瘍活性 (*In vivo*) [SP200914]
- 17) 社内資料 [930003220]
- 18) Mahon FX, et al. Blood 2000, 96 : 1070-1079 (GA0-1873)
- 19) Mukai M, et al. Cancer Science 2003, 94 : 557-563 (GA3-2188)
- 20) Shah NP, et al. Science 2004, 305 : 399-401 (GA4-1701)
- 21) O'Hare T, et al. Cancer Res 2005, 65 : 4500-4505 (GA5-1367)
- 22) 社内資料：母集団薬物動態解析 [SP201101]
- 23) 社内資料：母集団薬物動態解析及び曝露応答解析 [930042410]
- 24) 社内資料：日本人における反復経口投与試験 [SP200901]
- 25) 社内資料 治験総括報告書(治験実施番号：Study CA180-009)
- 26) 社内資料 治験総括報告書(治験実施番号：Study CA180-016)
- 27) 社内資料 治験総括報告書(治験実施番号：Study CA180-019)
- 28) 社内資料 治験総括報告書(治験実施番号：Study CA180-020)

XI . 文献

- 29) 社内資料 治験総括報告書 (治験実施番号 : Study CA180-032)
- 30) 社内資料 治験総括報告書 (治験実施番号 : Study CA180-037)
- 31) 社内資料 : 臨床薬理の概要 [930012716]
- 32) 社内資料 : 薬物動態 (海外臨床第I相試験) [930019090]
- 33) 社内資料 : 薬物動態 (海外臨床第II相試験) [930017545]
- 34) 社内資料 : 薬物動態 (海外臨床第II相試験) [930016092]
- 35) 社内資料 : 固形癌の日本人患者における反復経口投与試験 [SP201102]
- 36) 社内資料 [930027195]
- 37) 社内資料 : 生物学的利用率 (マウス、ラット、イヌ及びサル) [930003190]
- 38) 社内資料 [930011593]
- 39) 社内資料 : 分布 (ラット) [930008720]
- 40) 社内資料 : 分布 (ラット) [930014293]
- 41) 社内資料 [930011321]
- 42) 社内資料 [930011323]
- 43) 社内資料 [930011324]
- 44) 社内資料 [930011325]
- 45) 社内資料 [930011322]
- 46) 社内資料 : 一般薬理試験 [930003305]
- 47) 社内資料 : 一般薬理試験 [920018211]
- 48) 社内資料 : サルにおける単回経口投与安全性薬理試験 [930005453]
- 49) 社内資料 : サルにおける単回経口投与毒性試験 [930003271]
- 50) 社内資料 : ラットにおける単回経口投与毒性試験 [930003147]
- 51) 社内資料 : ラットにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験 [930003258]
- 52) 社内資料 : ラットにおける6ヵ月間反復経口投与毒性試験 [930011518]
- 53) 社内資料 : サルにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験 [930003259]
- 54) 社内資料 : サルにおける9ヵ月間反復経口投与毒性試験 [930011520]
- 55) 社内資料 : ラットにおける生殖発生毒性試験 [930011508]
- 56) 社内資料 : ウサギにおける生殖発生毒性試験 [930010604]
- 57) 社内資料 : ラットがん原性試験 [930048153]
- 58) 社内資料 : 細菌を用いる復帰突然変異試験 [920012131]
- 59) 社内資料 : 細菌を用いる復帰突然変異試験 [920019681]
- 60) 社内資料 : 細菌を用いる復帰突然変異試験 [930003157]
- 61) 社内資料 : *In vitro*染色体異常試験 [930004234]
- 62) 社内資料 : ラット小核試験 [930003176]
- 63) 社内資料 : 免疫毒性試験 [930003471]
- 64) 社内資料 : *In vitro*光毒性試験 [930012310]
- 65) 社内資料 : *In vivo*光毒性試験 [930026736]
- 66) 社内資料 : 血小板機能に関する試験 (*in vitro*) [930004015]
- 67) 社内資料 : 血小板機能に関する試験 (ラット) [930008306]
- 68) SPRYCEL[®] PRESCRIBING INFORMATION, Revised : 11/2017 (米国添付文書)
- 69) SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, Last updated 7/2017 (欧州製品情報概要)

XI . 文献

2. その他の
参考文献

なし

文献請求先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部
〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1
TEL : 0120-093-507 (9 : 00～17 : 30/土日祝日及び当社休業日を除く)

XII . 参考資料

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

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

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

表 米国及びEUにおける効能・効果及び用法・用量の要約(2017年12月現在)

| 地域 | 効能・効果 | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|---|---|----|-----|------------------------|--------------|------|------|--------------|------|------|--------------|------|------|--------|-------|-------|
| 米国 ⁶⁸⁾ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 初発の成人慢性期CML ・ イマチニブを含む既存治療に抵抗性又は不耐容の成人慢性期CML、移行期CML、骨髄芽球性あるいはリンパ芽球性急性期CML ・ 既存治療に抵抗性又は不耐容の成人Ph⁺ALL ・ 小児慢性期CML | <p>慢性期CML： 1日1回100mgを経口投与する。 なお、1日1回140mgまで増量可能とする。</p> <p>移行期・急性期CML、Ph⁺ALL： 1日1回140mgを経口投与する。 なお、1日1回180mgまで増量可能とする。</p> <p>小児慢性期CML： 体重に応じて下記の投与量を1日1回経口投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>投与量</th> <th>増量 (1日あたり 最大投与量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10kg以上20kg未満</td> <td>40mg</td> <td>50mg</td> </tr> <tr> <td>20kg以上30kg未満</td> <td>60mg</td> <td>70mg</td> </tr> <tr> <td>30kg以上45kg未満</td> <td>70mg</td> <td>90mg</td> </tr> <tr> <td>45kg以上</td> <td>100mg</td> <td>120mg</td> </tr> </tbody> </table> | 体重 | 投与量 | 増量 (1日あたり 最大投与量) | 10kg以上20kg未満 | 40mg | 50mg | 20kg以上30kg未満 | 60mg | 70mg | 30kg以上45kg未満 | 70mg | 90mg | 45kg以上 | 100mg | 120mg |
| 体重 | 投与量 | 増量 (1日あたり 最大投与量) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10kg以上20kg未満 | 40mg | 50mg | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20kg以上30kg未満 | 60mg | 70mg | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30kg以上45kg未満 | 70mg | 90mg | | | | | | | | | | | | | | | |
| 45kg以上 | 100mg | 120mg | | | | | | | | | | | | | | | |
| EU ⁶⁹⁾ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 初発の成人慢性期CML ・ イマチニブを含む既存治療に抵抗性又は不耐容の成人の慢性期、移行期及び急性期CML ・ 既存治療に抵抗性又は不耐容の成人リンパ芽球性急性期CML及び成人Ph⁺ALL | <p>慢性期CML： 1日1回100mgを経口投与する。 なお、1日1回140mgまで増量可能とする。</p> <p>移行期・急性期CML、Ph⁺ALL： 1日1回140mgを経口投与する。 なお、1日1回180mgまで増量可能とする。</p> | | | | | | | | | | | | | | | |

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

XII . 参考資料

(2)外国における主な承認状況

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

2. 海外における 臨床支援情報

(1)妊婦への投与に関する海外情報

オーストラリア分類:D(2011年4月)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては適切な避妊を行うよう指導すること。[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。従って、本剤を妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがある。]

(2)授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[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。]

(2)小児等への投与に関する海外情報

米国において小児慢性期CMLへの投与が承認されている⁶⁸⁾。

用法・用量

体重に応じて下記の投与量を1日1回経口投与する。

| 体重 | 投与量 | 増量(1日あたり最大投与量) |
|--------------|-------|----------------|
| 10kg以上20kg未満 | 40mg | 50mg |
| 20kg以上30kg未満 | 60mg | 70mg |
| 30kg以上45kg未満 | 70mg | 90mg |
| 45kg以上 | 100mg | 120mg |

XIII . 備考

その他の関連資料 なし



製造販売元

プリストル・マイヤーズ スクイブ

[資料請求先]

プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
メディカル情報部
〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1
TEL.0120-093-507