

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 / チロシンキナーゼインヒビター  
イマチニブメシル酸塩錠

**グリベック<sup>®</sup>錠 100mg**  
**Glivec<sup>®</sup> Tablets 100mg**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 剤形                              | 錠剤（フィルムコート錠）  |
| 製剤の規制区分                         | 劇薬、処方箋医薬品<br>（注意－医師等の処方箋により使用すること）  |
| 規格・含量                           | グリベック錠 100mg：1錠中イマチニブメシル酸塩 119.5mg<br>（イマチニブとして 100mg）を含有   |
| 一般名                             | 和名：イマチニブメシル酸塩（JAN）<br>洋名：Imatinib Mesilate（JAN）   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2005年3月9日<br>薬価基準収載年月日：2005年6月10日<br>販売開始年月日：2005年7月11日   |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社  |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |   |
| 問い合わせ窓口                         | ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト<br>TEL：0120-003-293<br>受付時間：月～金 9：00～17：30（祝祭日及び当社休日を除く）<br>医療関係者向けホームページ <a href="https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/">https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/</a> |

®：登録商標

本IFは2020年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## 2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

# 目 次

|                                      |   |  |    |
|--------------------------------------|---|--|----|
| I. 概要に関する項目                          | 1 | (3)予備容量  | 7  |
| I-1 開発の経緯                            | 1 | (4)容器の材質   | 7  |
| I-2 製品の治療学的特性                        | 2 | IV-11 別途提供される資材類   | 7  |
| I-3 製品の製剤学的特性                        | 2 | IV-12 その他  | 7  |
| I-4 適正使用に関して周知すべき特性                  | 3 | V. 治療に関する項目  | 8  |
| I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項                | 3 | V-1 効能又は効果   | 8  |
| (1)承認条件                              | 3 | V-2 効能又は効果に関連する注意  | 8  |
| (2)流通・使用上の制限事項                       | 3 | V-3 用法及び用量   | 9  |
| I-6 RMPの概要                           | 3 | (1)用法及び用量の解説   | 9  |
| II. 名称に関する項目                         | 4 | (2)用法及び用量の設定経緯・根拠  | 9  |
| II-1 販売名                             | 4 | V-4 用法及び用量に関連する注意  | 11 |
| (1)和名                                | 4 | V-5 臨床成績   | 12 |
| (2)洋名                                | 4 | (1)臨床データパッケージ  | 12 |
| (3)名称の由来                             | 4 | (2)臨床薬理試験  | 12 |
| II-2 一般名                             | 4 | (3)用量反応探索試験  | 14 |
| (1)和名(命名法)                           | 4 | (4)検証的試験   | 21 |
| (2)洋名(命名法)                           | 4 | 1) 有効性検証試験   | 21 |
| (3)ステム                               | 4 | 2) 安全性試験   | 21 |
| II-3 構造式又は示性式                        | 4 | (5)患者・病態別試験  | 21 |
| II-4 分子式及び分子量                        | 4 | (6)治療的使用   | 21 |
| II-5 化学名(命名法)又は本質                    | 4 | 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、<br>特定使用成績調査、使用成績比較調査)、<br>製造販売後データベース調査、<br>製造販売後臨床試験の内容 | 21 |
| II-6 慣用名、別名、略号、記号番号                  | 4 | 2) 承認条件として実施予定の内容又は<br>実施した調査・試験の概要  | 23 |
| III. 有効成分に関する項目                      | 5 | (7)その他   | 30 |
| III-1 物理化学的性質                        | 5 | VI. 薬効薬理に関する項目   | 31 |
| (1)外観・性状                             | 5 | VI-1 薬理的に関連のある化合物又は化合物群  | 31 |
| (2)溶解性                               | 5 | VI-2 薬理作用  | 31 |
| (3)吸湿性                               | 5 | (1)作用部位・作用機序   | 31 |
| (4)融点(分解点)、沸点、凝固点                    | 5 | (2)薬効を裏付ける試験成績   | 32 |
| (5)酸塩基解離定数                           | 5 | (3)作用発現時間・持続時間   | 50 |
| (6)分配係数                              | 5 | VII. 薬物動態に関する項目  | 51 |
| (7)その他の主な示性値                         | 5 | VII-1 血中濃度の推移  | 51 |
| III-2 有効成分の各種条件下における安定性              | 5 | (1)治療上有効な血中濃度  | 51 |
| III-3 有効成分の確認試験法、定量法                 | 5 | (2)臨床試験で確認された血中濃度  | 51 |
| IV. 製剤に関する項目                         | 6 | (3)中毒域   | 55 |
| IV-1 剤形                              | 6 | (4)食事・併用薬の影響   | 55 |
| (1)剤形の区別                             | 6 | VII-2 薬物速度論的パラメータ  | 55 |
| (2)製剤の外観及び性状                         | 6 | (1)解析方法  | 55 |
| (3)識別コード                             | 6 | (2)吸収速度定数  | 55 |
| (4)製剤の物性                             | 6 | (3)消失速度定数  | 55 |
| (5)その他                               | 6 | (4)クリアランス  | 55 |
| IV-2 製剤の組成                           | 6 | (5)分布容積  | 55 |
| (1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤                | 6 | (6)その他   | 55 |
| (2)電解質等の濃度                           | 6 | VII-3 母集団(ポピュレーション)解析  | 56 |
| (3)熱量                                | 6 | (1)解析方法  | 56 |
| IV-3 添付溶解液の組成及び容量                    | 6 | (2)パラメータ変動要因   | 56 |
| IV-4 力価                              | 6 | VII-4 吸収   | 56 |
| IV-5 混入する可能性のある夾雑物                   | 6 | VII-5 分布   | 57 |
| IV-6 製剤の各種条件下における安定性                 | 7 | (1)血液-脳関門通過性   | 57 |
| IV-7 調製法及び溶解後の安定性                    | 7 | (2)血液-胎盤関門通過性  | 57 |
| IV-8 他剤との配合変化(物理化学的变化)               | 7 | (3)乳汁への移行性   | 57 |
| IV-9 溶出性                             | 7 | (4)髄液への移行性   | 57 |
| IV-10 容器・包装                          | 7 |  |    |
| (1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な<br>容器・包装に関する情報 | 7 |  |    |
| (2)包装                                | 7 |  |    |

|                                   |                                  |    |   |     |
|-----------------------------------|----------------------------------|----|---|-----|
|                                   | (5)その他の組織への移行性                   | 58 | <b>X. 管理的事項に関する項目</b>   | 82  |
|                                   | (6)血漿蛋白結合率                       | 58 | X-1 規制区分  | 82  |
| VII-6                             | 代謝                               | 59 | X-2 有効期間  | 82  |
|                                   | (1)代謝部位及び代謝経路                    | 59 | X-3 包装状態での貯法  | 82  |
|                                   | (2)代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、<br>寄与率 | 59 | X-4 取扱い上の注意   | 82  |
|                                   | (3)初回通過効果の有無及びその割合               | 59 | X-5 患者向け資材  | 82  |
|                                   | (4)代謝物の活性の有無及び活性比、<br>存在比率       | 59 | X-6 同一成分・同効薬  | 82  |
| VII-7                             | 排泄                               | 59 | X-7 国際誕生年月日   | 82  |
| VII-8                             | トランスポーターに関する情報                   | 60 | X-8 製造販売承認年月日及び承認番号、<br>薬価基準収載年月日、販売開始年月日                                       | 82  |
| VII-9                             | 透析等による除去率                        | 60 | X-9 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の<br>年月日及びその内容  | 82  |
| VII-10                            | 特定の背景を有する患者                      | 60 | X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及び<br>その内容   | 82  |
| VII-11                            | その他                              | 60 | X-11 再審査期間  | 83  |
| <b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b> |                                  | 61 | X-12 投薬期間制限に関する情報   | 83  |
| VIII-1                            | 警告内容とその理由                        | 61 | X-13 各種コード  | 83  |
| VIII-2                            | 禁忌内容とその理由                        | 61 | X-14 保険給付上の注意   | 83  |
| VIII-3                            | 効能又は効果に関連する注意とその理由               | 61 | <b>XI. 文献</b>   | 84  |
| VIII-4                            | 用法及び用量に関連する注意とその理由               | 61 | XI-1 引用文献   | 84  |
| VIII-5                            | 重要な基本的注意とその理由                    | 62 | XI-2 その他の参考文献   | 86  |
| VIII-6                            | 特定の背景を有する患者に関する注意                | 64 | <b>XII. 参考資料</b>  | 87  |
|                                   | (1)合併症・既往歴等のある患者                 | 64 | XII-1 主な外国での発売状況  | 87  |
|                                   | (2)腎機能障害患者                       | 65 | XII-2 海外における臨床支援情報  | 90  |
|                                   | (3)肝機能障害患者                       | 65 | <b>XIII. 備考</b>   | 94  |
|                                   | (4)生殖能を有する者                      | 66 | XIII-1 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに<br>あたっての参考情報   | 94  |
|                                   | (5)妊婦                            | 66 | (1)粉碎   | 94  |
|                                   | (6)授乳婦                           | 66 | (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性   | 94  |
|                                   | (7)小児等                           | 66 | XIII-2 その他の関連資料   | 94  |
|                                   | (8)高齢者                           | 67 | <b>&lt;別紙&gt;</b>   |     |
| VIII-7                            | 相互作用                             | 67 | 1) 慢性骨髄性白血病 (CML) に対する国内<br>の臨床試験における副作用の種類別発現<br>状況一覧                          | 95  |
|                                   | (1)併用禁忌とその理由                     | 67 | 2) KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍<br>(GIST) に対する国内の臨床試験に<br>おける副作用の種類別発現状況一覧             | 101 |
|                                   | (2)併用注意とその理由                     | 68 | 3) フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ<br>性白血病 (Ph+ ALL) に対する国内の<br>臨床試験における副作用の種類別発現<br>状況一覧    | 105 |
| VIII-8                            | 副作用                              | 70 | 4) Ph+ ALL に対する国内臨床研究成績<br>(併用療法) の寛解導入期に発現した<br>Grade3 以上の非血液毒性の有害事象<br>発現状況一覧 | 108 |
|                                   | (1)重大な副作用と初期症状                   | 70 | 5) CML患者を対象とした特定使用成績調査<br>における副作用の種類別発現状況一覧                                     | 109 |
|                                   | (2)その他の副作用                       | 74 | 6) KIT (CD117) 陽性GIST患者を対象と<br>した特定使用成績調査における副作用の<br>種類別発現状況一覧                  | 112 |
| VIII-9                            | 臨床検査結果に及ぼす影響                     | 75 | 7) Ph+ ALL 患者を対象とした特定使用<br>成績調査における副作用の種類別発現<br>状況一覧                            | 115 |
| VIII-10                           | 過量投与                             | 75 |   |     |
| VIII-11                           | 適用上の注意                           | 76 |   |     |
| VIII-12                           | その他の注意                           | 76 |   |     |
|                                   | (1)臨床使用に基づく情報                    | 76 |   |     |
|                                   | (2)非臨床試験に基づく情報                   | 77 |   |     |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>            |                                  | 78 |   |     |
| IX-1                              | 薬理試験                             | 78 |   |     |
|                                   | (1)薬効薬理試験                        | 78 |   |     |
|                                   | (2)安全性薬理試験                       | 78 |   |     |
|                                   | (3)その他の薬理試験                      | 78 |   |     |
| IX-2                              | 毒性試験                             | 79 |   |     |
|                                   | (1)単回投与毒性試験                      | 79 |   |     |
|                                   | (2)反復投与毒性試験                      | 79 |   |     |
|                                   | (3)遺伝毒性試験                        | 80 |   |     |
|                                   | (4)がん原性試験                        | 80 |   |     |
|                                   | (5)生殖発生毒性試験                      | 81 |   |     |
|                                   | (6)局所刺激性試験                       | 81 |   |     |
|                                   | (7)その他の特殊毒性                      | 81 |   |     |

## 略語表

| 略語                  | 略語内容 (英語)   | 略語内容 (日本語)                                       |
|---------------------|---|--|
| ABL (Abl)           | abelson proto-oncogene  | abelson プロトオンコジーン (Abl は ABL の遺伝子産物)             |
| ALL                 | acute lymphoblastic leukemia  | 急性リンパ性白血病  |
| ALP                 | alkaline phosphatase  | アルカリホスファターゼ                                      |
| ALT                 | alanine aminotransferase  | アラニンアミノトランスフェラーゼ                                 |
| AP                  | accelerated phase   | 移行期  |
| APTT                | activated partial thromboplastin time                                 | 活性化部分トロンボプラスチン時間                                 |
| AST                 | aspartate aminotransferase  | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ                              |
| ATP                 | adenosine triphosphate  | アデノシン三リン酸  |
| AUC                 | area under the serum concentration-time curve                         | 血清中濃度-時間曲線下面積                                    |
| AUC <sub>0-12</sub> | area under the serum concentration-time curve from time 0 to 12 hours | 投与 0 時間から 12 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積                 |
| AUC <sub>0-24</sub> | area under the serum concentration-time curve from time 0 to 24 hours | 投与 0 時間から 24 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積                 |
| AUC <sub>0-96</sub> | area under the serum concentration-time curve from time 0 to 96 hours | 投与 0 時間から 96 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積                 |
| BC                  | blastic crisis  | 急性期  |
| BCR (Bcr)           | breakpoint cluster region   | breakpoint cluster region 遺伝子 (Bcr は BCR の遺伝子産物) |
| Bcr-Abl             | —   | BCR と ABL の融合タンパク                                |
| bFGF                | basic fibroblast growth factor  | 塩基性線維芽細胞増殖因子                                     |
| BSA                 | body surface area   | 体表面積   |
| BSA                 | bovine serum albumin  | ウシ血清アルブミン  |
| BUN                 | blood urea nitrogen   | 血液尿素窒素   |
| CCyR                | complete cytogenetic response   | 細胞遺伝学的完全寛解                                       |
| CEL                 | chronic eosinophilic leukemia   | 慢性好酸球性白血病  |
| CHR                 | complete hematologic response   | 血液学的完全寛解   |
| CK (CPK)            | creatine kinase   | クレアチンキナーゼ  |
| C <sub>max</sub>    | maximum drug concentration  | 最高血中濃度   |
| C <sub>min</sub>    | minimum drug concentration  | 最低血中濃度   |
| CML                 | chronic myelogenous leukemia  | 慢性骨髄性白血病   |
| CMR                 | complete molecular response   | 分子遺伝学的完全寛解                                       |
| CR                  | complete response   | 完全寛解   |
| CYP                 | cytochrome P450   | チトクローム P450                                      |
| EGF                 | epidermal growth factor   | 上皮増殖因子   |
| FBS                 | fetal bovine serum  | ウシ胎児血清   |
| FCS                 | fetal calf serum  | ウシ仔血清  |
| FIP1L1              | FIP 1-like1   | —  |
| GIST                | gastrointestinal stromal tumour                                       | 消化管間質腫瘍  |
| GM-CSF              | granulocyte-macrophage colony stimulating factor                      | 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子                               |
| HES                 | hypereosinophilic syndrome  | 好酸球増多症候群   |
| IC <sub>50</sub>    | half maximal (50%) inhibitory concentration                           | 50% 阻害濃度   |

|                  |  |                   |
|------------------|--|-------------------|
| IFN              | interferon   | インターフェロン          |
| JALSG            | Japan Adult Leukemia Study Group   | 日本成人白血病治療共同研究グループ |
| LDH              | lactate dehydrogenase  | 乳酸脱水素酵素           |
| Major CyR        | Major cytogenetic response   | 細胞遺伝学的効果          |
| MTD              | maximum tolerated dose   | 最大耐容量             |
| NEL              | no evidence of leukemia  | 白血病の証拠なし          |
| PBS              | phosphate buffered saline  | リン酸緩衝生理食塩液        |
| PD               | progressive disease  | 進行                |
| PDGFR            | platelet derived growth factor receptor  | 血小板由来増殖因子受容体      |
| Ph+              | Philadelphia chromosome positive   | フィラデルフィア染色体陽性     |
| PMA              | phorbol 12-myristate-13-acetate  | ホルボールエステル         |
| PR               | partial response   | 部分寛解              |
| PT               | preferred term   | 基本語               |
| RTC              | return to chronic phase  | 慢性期への回復           |
| SCF              | stem cell factor   | 幹細胞因子             |
| SD               | stable disease   | 安定                |
| SOC              | system organ class   | 器官別大分類            |
| T <sub>1/2</sub> | elimination half-life  | 消失半減期             |
| T <sub>max</sub> | time to reach the maximum drug serum concentration following drug administration | 最高血清中薬物濃度到達時間     |

# I . 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

グリベックはノバルティス ファーマ社（スイス）において、慢性骨髄性白血病（CML）の本態がフィラデルフィア（Ph）染色体上に形成された遺伝子産物 Bcr-Abl であることに着目し、Bcr-Abl のチロシンキナーゼ活性を選択的に阻害する分子標的薬として 1992 年に創薬・開発された。

海外では、1998 年より Ph 染色体陽性白血病患者を対象に第 I 相試験、1999 年より急性期、移行期及び慢性期の CML 患者を対象に第 II 相試験を開始した。第 II 相試験の中間解析において本剤の推奨用量、有効性及び安全性が確認されたことから、2001 年 2 月に欧米で承認申請を行い、同年 5 月、米国にて申請より約 2.5 カ月で承認・発売された。

グリベックは、Bcr-Abl のチロシンキナーゼ活性のみならず、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）及び KIT のチロシンキナーゼ活性の阻害作用も有している。そこで、KIT チロシンキナーゼの異常活性が腫瘍の増殖に関与している消化管間質腫瘍（GIST）に対しても効果が期待されることから、開発を進めた。2000 年より切除不能又は転移性 GIST 患者を対象とした第 II 相試験を開始し、中間解析結果に基づき他に有効な薬剤がない GIST に対し有効性を示すと判断され、2001 年 10 月、米国で承認申請を行い、2002 年 2 月に GIST の適応追加承認を取得した。

Ph 染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）も、Bcr-Abl チロシンキナーゼ活性の異常亢進が病因として重要な役割を果たしており、グリベックの効果が期待された。Ph+ ALL 患者を対象とした第 II 相試験及び研究者主導の臨床試験において有効性及び安全性が確認されたことから、2005 年 12 月、欧米で適応追加の承認申請を行い、2006 年 9 月に欧州、10 月に米国にて Ph+ ALL の適応追加承認を取得した。

日本では、2000 年より慢性期 CML 患者を対象とした第 I / II 相試験、移行期及び急性期 CML 患者を対象とした第 I 相試験を開始し、2001 年 4 月、日本及び海外の試験成績の相互補完にて有効性及び安全性が認められたことから承認申請を行い、同年 11 月、CML に対しグリベックカプセル 100mg の輸入承認を取得した。2002 年からは切除不能又は転移性 GIST 患者を対象に第 II 相試験を開始し、2003 年 1 月、適応追加の承認申請を行い、同年 7 月、グリベックカプセル 100 mg として GIST の適応追加承認を取得した。その後、2005 年 12 月、日本及び外国の試験成績に基づいて Ph+ ALL の適応追加に関する承認申請を行い、2007 年 1 月に Ph+ ALL の適応追加承認を取得した。

さらに、FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  もグリベックの標的分子のひとつであり、FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病（HES/CEL）の分子病態から当該疾患に対するグリベックの効果が期待された。海外では、2001 年 2 月よりチロシンキナーゼに起因する HES/CEL を含む様々な疾患を対象とした第 II 相試験が開始され、当該試験成績ならびに HES/CEL 患者にグリベックを投与した症例報告等の公表論文に基づき、2006 年 3 月、欧米で HES/CEL の適応追加に関する承認申請を行い、米国では同年 10 月、欧州では 11 月に承認された（なお米国においては、FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  陰性もしくは不明の患者に対しても併せて承認されている）。日本では、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請への妥当性が認められたことから、2011 年 5 月に FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  陽性 HES/CEL の治療薬として適応追加の公知申請を行い、2012 年 2 月に承認を取得した。

先行して開発されたカプセル剤は 1 号カプセルと大きなサイズであった。一般的に、サイズの大きな製剤や比重の軽いカプセル剤は嚥下しにくいことが知られ、服用しやすい製剤の開発が望まれていた。ノバルティス ファーマ社では 2000 年より服用しやすく、コンプライアンスの向上が期待できる錠剤の開発に着手し、2002 年に既承認のカプセル剤と生物学的に同等なフィルムコート錠の開発に成功した。日本では、2005 年に発売となった。

なお、CML、Ph+ ALL 及び KIT（CD117）陽性 GIST の適応については 2019 年 12 月に、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。



## I-2. 製品の治療学的特性

1. グリベックは、CML や Ph+ ALL の病因となる Bcr-Abl チロシンキナーゼ、及び KIT (CD117) 陽性 GIST の病因となる KIT チロシンキナーゼ、HES/CEL の病因のひとつである FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  チロシンキナーゼを選択的に阻害する、疾患特異的な分子標的治療薬である。  
(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)
2. 慢性期 CML において、国内第 II 相試験で 92.3% (36/39)、外国第 II 相試験で 94.5% (503/532) に血液学的完全寛解 (CHR) が得られ、それぞれ 43.6% (17/39) 及び 48.3% (257/532) で細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR) が得られた。  
(「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)
3. 移行期及び急性期 CML においても治療効果が認められ、国内第 I 相試験で CHR 率は 36.8% (7/19)、CCyR 率は 31.6% (6/19) であった。外国第 II 相試験では、移行期 CML において 42.1% (99/235) 及び 20.4% (48/235) の CHR 率及び CCyR 率が得られ、急性期 CML においても 30.8% (80/260) 及び 15.4% (40/260) の血液学的効果及び細胞遺伝学的効果 (Major CyR) が得られた。  
(「V-5. (2) 臨床薬理試験 (3) 用量反応探索試験」の項参照)
4. 切除不能又は転移性病変を有する KIT (CD117) 陽性 GIST において、奏効率は国内第 II 相試験で 46.4% (13/28)、外国第 II 相試験で 67.1% (49/73) であった。また、KIT (CD117) 陽性 GIST 完全切除患者に対する術後補助療法において、外国第 III 相試験でプラセボと比較して無再発生存期間 (主要評価項目) を有意に延長した。  
(「V-5. (3) 用量反応探索試験 (4) 検証的試験」の項参照)
5. Ph+ ALL において、外国第 II 相試験で本剤 600mg/日投与により 26.1% (12/46) の血液学的効果と、34.8% (16/46) の Major CyR が得られた。また、初発 Ph+ ALL において、国内臨床試験で他の抗がん剤との併用療法による CHR 率は 96.2% (77/80) であった。  
(「V-5. (3) 用量反応探索試験 (7) その他」の項参照)
6. FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  陽性の HES/CEL において、外国第 II 相試験で 1 ヶ月以内に全例に CHR が得られた。  
(「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)
7. 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、胃前庭部毛細血管拡張症 (Gastric antral vascular ectasia: GAVE)、消化管穿孔、腫瘍出血、肝機能障害、黄疸、肝不全、重篤な体液貯留 (胸水、腹水、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全、心タンポナーデ)、感染症、重篤な腎障害、間質性肺炎、肺線維症、重篤な皮膚症状、ショック、アナフィラキシー、心膜炎、脳浮腫、頭蓋内圧上昇、麻痺性イレウス、血栓症、塞栓症、横紋筋融解症、腫瘍崩壊症候群、肺高血圧症が報告されている。  
(「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I-4. 適正使用に関して  
周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先   |
|------------------------------|----|--|
| 医薬品リスク管理計画 (RMP)             | 無  | —  |
| 追加のリスク最小化活動として<br>作成されている資料  | 無  | —  |
| 最適使用推進ガイドライン                 | 無  | —  |
| 保険適用上の留意事項通知                 | 有  | グリペック錠100 mgの使用上の注意等の変更に伴う留意事項の一部改正について<br>(保医発第0316003号:平成19年3月16日)<br>(「X-14. 保険給付上の注意」の項参照) |

本剤適応のうち、「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」は平成12年12月20日[指定番号:(12薬)第144号]に、「KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍」は平成14年10月2日[指定番号:(14薬)第159号]に、「FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の下記疾患:好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病」は平成23年12月14日[指定番号:(23薬)第261号]に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品指定を受けている。

「FIP1L1-PDGFR $\alpha$  融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病及び特発性好酸球増多症候群」の適応拡大について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2012年2月に「FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の下記疾患:好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病」に対する適応が承認された。

I-5. 承認条件及び流通・  
使用上の制限事項

(1) 承認条件

2001年11月CML、2003年7月KIT (CD117) 陽性GISTに対する承認取得時に以下の承認条件が付されたが、CMLを対象とした1つの特定使用成績調査と3つの製造販売後臨床試験、GISTを対象とした2つの特定使用成績調査と1つの製造販売後臨床試験の実施により有効性及び安全性に問題が認められなかったことから、2019年12月承認条件が解除となった。(「V-5.(6) 治療的使用」の項参照)

「本適応(慢性骨髄性白血病、KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍)に対する本剤の国内における臨床の有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。」

(2) 流通・使用上の制限  
事項

該当しない

I-6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### II-1. 販売名

(1) 和名 グリベック錠 100mg

(2) 洋名 Glivec® Tablets 100mg

(3) 名称の由来 特になし

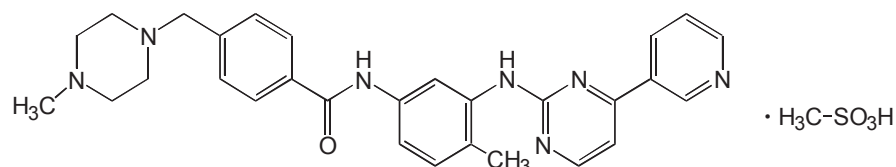
### II-2. 一般名

(1) 和名 (命名法) イマチニブメシル酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法) Imatinib Mesilate (JAN)  
imatinib (r-INN)

(3) ステム tyrosine kinase inhibitors : -tinib

### II-3. 構造式又は示性式



### II-4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{29}H_{31}N_7O \cdot CH_4O_3S$   
分子量 : 589.71

### II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

4-(4-Methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino]phenyl]benzamide monomethanesulfonate (IUPAC)

### II-6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

慣用名 : イマチニブ 開発記号 (開発コード) : STI571

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色又はうすい褐色の粉末

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (95) に溶けにくく、その他の低極性溶媒にはほとんど溶けない。  
また、溶解度に pH 依存性があり、酸性側では溶けやすいが、pH が 5.5 より大きくなると溶けにくくなる。

各種溶媒に対する溶解度 (w/v% 23 ~ 25°C)

| 溶媒名           | 溶解度     | 日本薬局方の表現 |
|---------------|---------|----------|
| 水             | 130     | 極めて溶けやすい |
| メタノール         | 1.9     | やや溶けにくい  |
| エタノール (95)    | 0.4     | 溶けにくい    |
| アセトニトリル       | 0.005   | ほとんど溶けない |
| 1-オクタノール      | < 0.001 | ほとんど溶けない |
| リン酸塩緩衝液 pH5.5 | ≥ 10    | やや溶けやすい  |
| リン酸塩緩衝液 pH6.0 | 0.1     | 溶けにくい    |
| リン酸塩緩衝液 pH8.0 | < 0.001 | ほとんど溶けない |

(3) 吸湿性

25°C・75% RH、7 日間の保存条件下で吸湿性は認めなかった。

(4) 融点 (分解点)、  
沸点、凝固点

融点：210 ~ 220°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pK<sub>a1</sub> = 7.8、pK<sub>a2</sub> = 3.8、pK<sub>a3</sub> = 3.3  
(溶媒：1,4-ジオキサン / 水混液)

(6) 分配係数

D < 0.01 (1-オクタノール / 0.1mol/L 塩酸)  
D > 100 (1-オクタノール / pH6.8 のリン酸塩緩衝液)

(7) その他の主な示性値

水溶液 (1%) の pH は 5.5 である

#### Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

|                | 保存条件                 | 保存期間            | 保存形態              | 結果                 |
|----------------|----------------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| 長期<br>保存試験     | 25°C<br>60% RH       | 36 ヶ月           | ポリエチレン袋           | 36 ヶ月まで<br>規格内であった |
| 加速試験           | 40°C<br>75% RH       | 6 ヶ月            | ポリエチレン袋<br>褐色ガラス瓶 | 6 ヶ月まで<br>規格内であった  |
|                | 30°C<br>60% RH       | 12 ヶ月           | ポリエチレン袋<br>褐色ガラス瓶 | 12 ヶ月まで<br>規格内であった |
| 苛酷試験           | 50°C<br>30% RH<br>以下 | 1 ヶ月            | 無包装               | 1 ヶ月まで<br>規格内であった  |
|                |                      |                 | ポリエチレン袋           |                    |
|                | 50°C<br>75% RH       |                 | 無包装               |                    |
|                |                      |                 | ポリエチレン袋           |                    |
|                | 60°C<br>30% RH<br>以下 |                 | 無包装               |                    |
| 60°C<br>75% RH |                      | 無包装<br>ポリエチレン袋  |                   |                    |
|                | キセノンランプ<br>照射下       | 120 万<br>Lux・hr | シャーレ<br>(石英板でカバー) | 規格内であった            |

測定項目：外観、確認試験、類縁物質、水分、含量等

#### Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法 (ペースト法)  
定量法：液体クロマトグラフィー




## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコート錠）

(2) 製剤の外観及び性状

|        |   |   |   |
|--------|---|---|---|
| 販売名    | グリバック錠 100mg  |   |   |
| 性状     | くすんだ黄赤色～濃い黄赤色の片面割線入りのフィルムコート錠   |   |   |
| 外形     |  |  |  |
| 大きさ(約) | 直径：9.2mm 厚さ：3.1mm 質量：0.1965g  |   |   |

(3) 識別コード

表示部位：錠剤  
表示内容：NVR SA

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

### IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）  
の含量及び添加剤

|      |   |
|------|---|
| 販売名  | グリバック錠 100mg  |
| 有効成分 | 1錠中イマチニブメシル酸塩 119.5mg（イマチニブとして 100mg）                     |
| 添加剤  | 無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ヒプロメロース、三二酸化鉄、マクロゴール、タルク |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

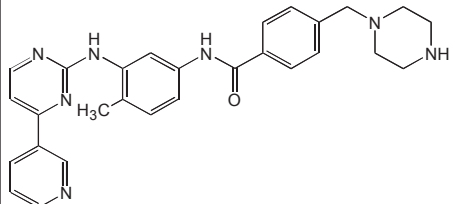
IV-3. 添付溶解液の組成  
及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性の  
ある夾雑物

| 主な類縁物質         | 化学名（一般名）  | 構造式   |
|----------------|---|---|
| イマチニブ<br>脱メチル体 | 4-[(1-Piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide |  |

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

|            | 保存条件           | 保存期間            | 保存形態              | 結果                 |
|------------|----------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| 長期<br>保存試験 | 25°C<br>60% RH | 36 ヶ月           | PTP               | 36 ヶ月まで<br>規格内であった |
| 加速試験       | 40°C<br>75% RH | 6 ヶ月            | PTP               | 6 ヶ月まで<br>規格内であった  |
| 苛酷試験       | 50°C           | 1 ヶ月            | PTP               | 1 ヶ月まで<br>規格内であった  |
|            | キセノンランプ<br>照射下 | 120 万<br>Lux・hr | シャーレ<br>(ガラスでカバー) | 規格内であった            |

測定項目：性状、類縁物質、溶出試験、定量法

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

IV-8. 他剤との配合変化  
(物理化学的変化)

該当資料なし

IV-9. 溶出性

日局溶出試験法第2法 (パドル法)

条件：液 量 1,000mL

回転数 50rpm

試験液 0.1mol/L 塩酸

なお、グリベック錠 100mg とグリベックカプセル 100mg の溶出挙動は、「剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン (平成 13 年 5 月 31 日医薬審発第 783 号)」に従った溶出試験により、その同等性が確認されている。(「VII-1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

20 錠 [10 錠 (PTP) × 2]  
120 錠 [10 錠 (PTP) × 12]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

IV-11. 別途提供される資材類

該当資料なし

IV-12. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
- 慢性骨髄性白血病
  - KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍
  - フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
  - FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  陽性の下記疾患  
好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病

### V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
- 〈慢性骨髄性白血病〉
- 5.1 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。
- 〈KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍〉
- 5.2 免疫組織学的検査により KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍と診断された患者に使用する。なお、KIT (CD117) 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
- 〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉
- 5.3 染色体検査又は遺伝子検査によりフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用する。
- 〈FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉
- 5.4 染色体検査又は遺伝子検査により FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  陽性であることが確認された患者に使用する。

#### (解説)

- 5.1 通常、CML の診断には、フィラデルフィア染色体を有するか、遺伝子検査で BCR-ABL 遺伝子ないしはその再構成の存在をもって診断されるため。
- 5.2 GIST の診断については、免疫組織学的検査による KIT (CD117) 陽性の確認、及び臨床的、病理学的所見に基づき行われる。KIT (CD117) 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
- 5.3 本剤が、Bcr-Abl チロシンキナーゼを阻害することにより薬効を発現していると考えられること、並びに本剤の有効性と安全性は Ph+ ALL においてのみ確認されていることから設定した。
- 5.4 効能又は効果で設定した「FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  陽性」を判定するための検査方法について情報提供するため、設定した。

### V-3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

##### 〈慢性骨髄性白血病〉

慢性期：通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。

移行期又は急性期：通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg(400mgを1日2回)まで増量できる。

##### 〈KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。

##### 〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。

##### 〈FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回100mgを食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回400mgまで増量できる。

#### (解説)

動物実験で本剤の直接的な胃粘膜刺激作用(症状：嘔吐、下痢等)が認められているため、食後に経口投与する。(「V-4. 用法及び用量に関する注意」の項参照)

#### (2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠

##### 〈CML〉

##### ①慢性期CML

慢性期CML患者における本剤400mg/日投与による検討(外国第Ⅱ相試験)では、慢性期CML患者に対して400mg/日により血液学的効果及びMajor CyRが得られるものの、一部の症例では効果が不十分なこともあること、また750mg以上の高用量より本剤との関連性が疑われる有害事象、Grade3以上の有害事象が比較的高頻度に認められていることを考慮し、1日1回600mgまでの増量を可能とすることが望ましいと考えた。

##### ②移行期CML

移行期CML患者における本剤1日1回投与による検討(外国第Ⅱ相試験)は、試験開始当初400mgを初回投与量として検討されたが、先行している第Ⅰ相試験において、400mg以上の用量での耐容性が確認されたこと、300mg又は400mgを投与したPh+急性白血病患者において血液学的効果が短期間しか維持されなかったことより、600mgを初回投与量として追加検討することとした。その結果、移行期CML患者の初回用量としては、400mg群と比較して600mg群でより高いMajor CyRを認めること、また、600mg群においても効果不十分な例については800mgへの増量が必要であったことから、移行期CML患者に対しては1日1回600mgより投与を開始し、効果が不十分な場合には800mgまでの増量を可能とすることが望ましいと考えた。



### ③急性期CML

急性期 CML 患者における本剤 1 日 1 回投与による検討（外国第Ⅱ相試験）は、試験開始当初 400mg を初回投与量として検討されたが、先行している第Ⅰ相試験において 600mg 以上の用量での耐容性が確認されたこと、300mg 又は 400mg を投与した Ph+ 急性白血病患者において血液学的効果が短期間しか維持されなかったことより 600mg を初回投与量として検討することとした。

その結果、急性期 CML 患者の初回用量としては 400mg 群と比べて 600mg 群でより高い血液学的効果が認められていること、また、600mg 群においても効果不十分な例については 800mg への増量が必要であったことから、急性期 CML 患者に対しては 1 日 1 回 600mg より投与を開始し、効果が不十分の場合には 800mg までの増量を可能とすることが望ましいと考えた。

#### 〈KIT (CD117) 陽性GIST〉

切除不能又は転移性の悪性 GIST 患者を対象とした国内及び外国臨床試験において、本剤 400mg/ 日又は 600mg/ 日の奏効率に有意差は認められず、600mg/ 日で有害事象の発現頻度がやや高く、有害事象により休薬・減量を要した症例が多くみられたことから、400mg/ 日より投与を開始し、適宜減量することとなった。

#### 〈Ph+ ALL〉

単剤投与の検討として、再発・治療抵抗性の Ph+ ALL 及びリンパ芽球性急性期 CML 患者を対象とした外国臨床試験において、本剤 400mg/ 日では血液学的効果は認められなかったが、600mg/ 日では 4 週間以上の効果持続を指標とした血液学的効果及び Major CyR が認められた。有害事象により本剤の投与中止に至った症例が認められたものの、その他の症例では休薬・減量等あるいは対症療法により本剤の継続投与が可能であった。

国内において、外国臨床試験の結果及び Ph+ ALL と病態の類似した急性期 CML の承認用法・用量を参考に、初回投与量を 600mg/ 日、効果不十分な場合は 800mg/ 日まで増量可能とした、再発・治療抵抗性又は寛解導入療法不応の Ph+ ALL 患者に対する有効性及び安全性を検討する臨床試験を実施した結果、本剤の血液学的効果及び Major CyR が認められた。有害事象により投与中止に至った症例はなく、休薬・減量あるいは対症療法により治療継続可能であった。

他の抗悪性腫瘍薬との併用に関する検討として、外国において本剤 400～800mg/ 日で複数の臨床研究が実施された結果、初発 Ph+ ALL 患者に対する血液学的効果が認められ、併用時の安全性に関しても本剤あるいは抗悪性腫瘍薬の休薬・減量あるいは対症療法によりコントロール可能であった。

国内において、初発 Ph+ ALL の患者を対象に寛解導入療法と本剤 600mg/ 日を併用した際の有効性及び安全性について検討が行われた結果、血液学的効果が認められ、本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用による有害事象の相乗的な増加は認められず、副作用発現症例においては、本剤の中断または対症療法により治療継続が可能であった。

1 日最大投与量に関しては、800mg/ 日への増量による増量効果がみられた症例は認められず、最大投与量を 800mg/ 日とする根拠は十分でなかった。

以上のことから、1 日 1 回 600mg から投与を開始し、適宜減量することとなった。

#### 〈FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性のHES/CEL〉

これまでの国内外の臨床報告で使用された本剤の開始用量は、100～400mg/ 日であり、100mg/ 日を開始用量とした症例において有効性が認められていること、400mg/ 日で安全性が確認されていること、及び欧米各国において、FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の HES/CEL に対する用法・用量として、100mg/ 日を開始用量として 400mg/ 日まで増量可能との内容で承認されていることから、開始用量を 100mg/ 日とし、400mg/ 日まで増量可能な設定とすることが適当と考えられた<sup>52)</sup>。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意  
(効能共通)

7.1 消化管刺激作用を最低限に抑えるため、本剤は食後に多めの水で服用すること。

(解説)

7.1 動物実験で本剤の直接的な胃粘膜刺激作用（症状：嘔吐、下痢等）が認められているため設定した。

7.2 肝機能検査と用量調節

肝機能検査値（ビリルビン、AST、ALT）の上昇が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。[8.2、9.3、11.1.5 参照]

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

(解説)

7.2 本剤投与により重篤な肝機能障害、黄疸、肝不全を発現した症例が報告されている。また、本剤は主として肝臓で代謝されるため、肝機能が低下している場合には本剤の代謝が遅延し、体内濃度が上昇する可能性がある。（「VIII - 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII - 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

7.3 血液検査と用量調節

好中球減少、血小板減少が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。[8.4、11.1.1 参照]

|   | 好中球数/血小板数   | 投与量調節   |
|---|---|---|
| HES又はCEL<br>(初回用量100mg/日)                         | 好中球数<1,000/mm <sup>3</sup><br>又は<br>血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>   | 1. 好中球数1,500/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。<br>2. 休薬前（重度の副作用の発現前）と同用量で治療を再開する。   |
| 慢性期CML、GIST<br>(初回用量400mg/日)、HES又はCEL (用量400mg/日) | 好中球数<1,000/mm <sup>3</sup><br>又は<br>血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>   | 1. 好中球数1,500/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。<br>2. 400mg/日で治療を再開する。<br>3. 再び好中球数が1,000/mm <sup>3</sup> を下回るか、又は血小板数が50,000/mm <sup>3</sup> を下回った場合は、1へ戻り、300mg/日で治療を再開する。                       |
| 移行期CML、急性期CML<br>又はPh+ ALL<br>(初回用量600mg/日)       | 注1) 好中球数<500/mm <sup>3</sup><br>又は<br>血小板数<10,000/mm <sup>3</sup> | 1. 血球減少が白血病に関連しているか否かを確認（骨髄穿刺）する。<br>2. 白血病に関連しない場合は400mg/日に減量する。<br>3. 血球減少が2週間続く場合は更に300mg/日に減量する。<br>4. 白血病に関連しない血球減少が4週間続く場合は好中球数が1,000/mm <sup>3</sup> 以上、及び血小板数が20,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬し、その後300mg/日で治療を再開する。 |

注1) 原則として、少なくとも1ヵ月治療を継続後（患者の全身状態に十分注意すること）

(解説)

7.3 本剤投与により好中球減少、血小板減少が起こることがある。特に CML においては、病期によっては積極的な投与が必要なため設定した。(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII-8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

〈慢性骨髄性白血病〉

7.4 重篤な有害事象がなく、白血病に関連がない重篤な好中球減少や血小板減少が認められず、下記に該当する場合は、「6. 用法及び用量」に従って本剤を増量することができる。

- ・病状が進行した場合 (この場合はいつでも)
- ・本剤を少なくとも3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
- ・これまで認められていた血液学的効果がみられなくなった場合

(解説)

7.4 海外の用量設定試験の結果では、進行した病期の治療には高用量が必要であることが示されており、本剤を3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あるいはこれまで認められていた血液学的効果がみられなくなった場合は、本剤の投与量が十分でないことが考えられるため設定した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

CML、KIT (CD117) 陽性 GIST、Ph+ ALL は 2009 年 3 月以前の承認であるため該当しない。

FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  陽性の HES/CEL については公知申請による承認であるため該当しない。

(2) 臨床薬理試験

1) CML (カプセル剤によるデータ)

①外国第 I 相試験 (慢性期 CML) (外国人のデータ) <sup>11,12)</sup>

IFN- $\alpha$  不応及び不耐容成人慢性期 CML 患者 84 例には 25mg ~ 1,000mg (但し 800mg 及び 1,000mg は 1 日 2 回に分割投与) を、急性期 CML 及び成人 Ph+ ALL 患者 59 例には 300mg ~ 1,000mg を 1 日 1 回投与 (但し 800mg 及び 1,000mg は 1 日 2 回に分割投与)、小児白血病患者 6 例には 175mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回経口投与し、本剤の耐容性、安全性、有効性及び薬物動態について検討を行った。

以下の考察より、第 II 相試験の開始用量は 400mg あるいは 600mg とした。

◆本剤は 300mg 以上の用量における CHR 率は慢性期 CML 患者で 87.3% (48/55)、急性期 CML 患者で 11% (4/38) であったが、本剤の効果を十分に発揮させるためには、400mg 以上の用量が必要であることが示唆された。

◆300mg あるいは 400mg を投与した成人の急性期 CML 患者では、血液学的効果が短期間しか維持されなかったことから、慢性期 CML より病態が進行した移行期 CML 及び急性期 CML 患者には 600mg の投与が必要であると考えられた。

◆750mg 以上の用量から本剤との関連性が疑われる有害事象及び Grade3 以上の有害事象が高頻度に認められた。

◆Grade3 以上の有害事象が予測されるが、効果が不十分な場合又は早期に再発した場合は 800mg (1 日 2 回に分割投与) まで増量して検討することも可能と考えられた。

なお、最大耐容量 (MTD) を確定することはできなかったが、1,000mg より高用量にあると推定された。

## ②国内第 I 相試験（慢性期 CML）<sup>2)</sup>

IFN- $\alpha$  不応及び不耐容の慢性期 CML 患者 12 例（200mg/ 日投与群及び 400 mg/ 日投与群各 3 例、600mg/ 日投与群 6 例）に対する非盲検試験が実施され、CHR 率は 91.7% (11/12) であった。また、Major CyR<sup>\*</sup>は 66.7% (8/12) であり、そのうち CCyR は 58.3% (7/12) であった。投与期間の中央値は、338 日（範囲：189～502 日）であった。なお、200mg/ 日投与以下での有効性は確認されていない。

副作用発現率<sup>注1</sup>は 100% (12/12) であった。主な副作用は、リンパ球数減少 83.3% (10/12)、血中リン減少 75.0% (9/12)、悪心 66.7% (8/12)、好中球数減少 58.3% (7/12)、白血球減少症 50.0% (6/12)、血中ブドウ糖増加 50.0% (6/12)、好中球減少症 41.7% (5/12)、血中アルカリホスファターゼ増加 41.7% (5/12)、血小板数減少 41.7% (5/12)、貧血 33.3% (4/12)、血小板減少症 33.3% (4/12)、眼瞼浮腫 33.3% (4/12)、血中カルシウム減少 33.3% (4/12)、血中カリウム減少 33.3% (4/12)、ヘモグロビン減少 33.3% (4/12) であった。

注 1：承認用量外の 200mg/ 日投与群を含む

## ③国内第 I 相試験（移行期及び急性期 CML）<sup>4)</sup>

移行期 CML 患者 9 例及び急性期 CML 患者 10 例、計 19 例（400mg 投与群 6 例、600mg 投与群 9 例、800mg 投与群 4 例）に対する非盲検試験が実施され、CHR 率は 36.8% (7/19；400mg 投与群 16.7%、600mg 投与群 44.4%、800mg 投与群 50.0%) であった。また、Major CyR<sup>\*</sup>は 31.6% (6/19；400mg 投与群 16.7%、600mg 投与群 33.3%、800mg 投与群 50.0%) で、いずれも CCyR であった。投与期間の中央値は、100 日（範囲：8～286 日）であった。なお、200mg/ 日投与以下での有効性は確認されていない。

副作用発現率は 100% (19/19) であった。主な副作用は、血中リン減少 63.2% (12/19)、好中球減少症 57.9% (11/19)、リンパ球減少症 52.6% (10/19)、血中ブドウ糖増加 52.6% (10/19)、貧血 47.4% (9/19)、白血球減少症 47.4% (9/19)、血小板減少症 47.4% (9/19)、嘔吐 47.4% (9/19)、血中カリウム減少 47.4% (9/19)、悪心 36.8% (7/19)、血中ナトリウム減少 36.8% (7/19)、浮腫 31.6% (6/19)、血中アルブミン減少 31.6% (6/19) であった。

\* Major CyR：骨髄中の Ph 染色体が 0%となる CCyR と骨髄中の Ph 染色体が 1～35%以下に減少する Partial CyR を含む。

注) 慢性骨髄性白血病に対して本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。  
慢性期：通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 1 回 600mg まで増量できる。  
移行期又は急性期：通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 800mg (400mg を 1 日 2 回) まで増量できる。

## 2) KIT (CD117) 陽性 GIST (カプセル剤によるデータ)

### ①外国第 I 相試験（転移性 GIST）（外国人のデータ）<sup>13)</sup>

GIST 患者 36 例を含む軟部組織腫瘍患者 40 例を対象とし、400mg/ 日、300mg × 2/ 日 (600mg)、400mg × 2/ 日 (800mg)、500mg × 2/ 日 (1,000mg) を投与し、安全性と抗腫瘍効果を検討した。

8 週間の追跡の結果、19 例に PR が認められ、6 例に未確認の PR 又は 20% 以上の腫瘍縮小効果が認められた。

500mg × 2/ 日投与の 5 例において投与量規制毒性 (DLT) が認められたが、400mg × 2/ 日 (800mg) 投与群では十分な忍容性が認められた。

注) KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍に対して本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。」である。

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) CML (カプセル剤によるデータ)

##### ①外国第Ⅱ相試験 (慢性期 CML) (外国人のデータ)<sup>1)</sup>

IFN 不応及び不耐容の慢性期 CML 患者 532 例に 400mg/ 日より投与開始し、600mg/ 日まで増量を可能とする非盲検試験が実施され、CHR が 94.5% (503/532) に認められた。また、Major CyR\*は64.5% (343/532) に認められ、そのうち CCyR は 48.3% (257/532) であった。投与期間の中央値は、883.5 日 (範囲：16～959 日) であった。なお、200mg/ 日投与以下での有効性は確認されていない。

臨床検査値異常を除く副作用発現率は 94.4%(502/532)であった。主な副作用は、悪心 51.3%(273/532)、筋痙直 38.7%(206/532)、眼窩周囲浮腫 27.6%(147/532)、嘔吐 22.2% (118/532)、下痢 20.3% (108/532) であった。

##### ②外国第Ⅱ相試験 (移行期 CML) (外国人のデータ)<sup>1)</sup>

移行期 CML 患者 235 例に 400mg/ 日、あるいは 600mg/ 日より投与を開始する非盲検試験が実施され、血液学的効果は 71.5% (168/235) に認められ、そのうち CHR は 42.1% (99/235) であった。また、Major CyR\*は、27.2% (64/235) に認められ、そのうち CCyR は 20.4% (48/235) であった。投与期間の中央値は、553 日 (範囲：6～1,056 日) であった。なお、200mg/ 日投与以下での有効性は確認されていない。

臨床検査値異常を除く主な副作用は、悪心 62.1% (146/235)、嘔吐 47.7% (112/235)、眼窩周囲浮腫 37.4% (88/235)、下痢 33.6% (79/235)、筋痙直 29.4% (69/235)、四肢浮腫 23.0% (54/235) であった。

##### ③外国第Ⅱ相試験 (急性期 CML) (外国人のデータ)<sup>1)</sup>

急性期 CML 患者 260 例に 400mg/ 日、あるいは 600mg/ 日より投与を開始する非盲検試験が実施され、血液学的効果は 30.8% (80/260) に認められた。また、Major CyR\*は、15.4% (40/260) に認められた。投与期間の中央値は、121 日 (範囲：3～1,071 日) であった。なお、200mg/ 日投与以下での有効性は確認されていない。

臨床検査値異常を除く副作用発現率は 92.3%(240/260)であった。主な副作用は、悪心 61.2% (159/260)、嘔吐 41.2% (107/260)、眼窩周囲浮腫 26.5% (69/260)、筋痙直 23.5% (61/260)、四肢浮腫 22.7% (59/260)、下痢 21.9% (57/260) であった。

\* Major CyR：骨髄中の Ph 染色体が 0%となる CCyR と骨髄中の Ph 染色体が 1～35%以下に減少する Partial CyR を含む。

注) 慢性骨髄性白血病に対して本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。  
慢性期：通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 1 回 600mg まで増量できる。  
移行期又は急性期：通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 800mg (400mg を 1 日 2 回) まで増量できる。

外国臨床試験における CML 患者に対する効果

|                                      | 慢性期 CML<br>(n=532)<br>400mg | 移行期 CML<br>(n=235)<br>600mg n=158<br>400mg n=77 | 急性期 CML<br>(n=260)<br>600mg n=223<br>400mg n=37 |
|--------------------------------------|-----------------------------|---|---|
| 血液学的効果 <sup>a)</sup><br>(95%信頼区間)    | 94.5%<br>(92.3 ~ 96.3)      | 71.5%<br>(65.3 ~ 77.2)                          | 30.8%<br>(25.2 ~ 36.8)                          |
| CHR                                  | 94.5%                       | 42.1%   | 8.1%  |
| NEL                                  | —                           | 12.3%   | 4.6%  |
| RTC                                  | —                           | 17.0%   | 18.1%   |
| Major CyR <sup>b)</sup><br>(95%信頼区間) | 64.5%<br>(60.2 ~ 68.5)      | 27.2%<br>(21.7 ~ 33.4)                          | 15.4%<br>(11.2 ~ 20.4)                          |
| 完全寛解                                 | 48.3%                       | 20.4%   | 7.3%  |

a) 血液学的効果判定基準 (全ての効果は 4 週間以上の継続を確認している)

CHR :

慢性期 [白血球 < 10 × 10<sup>9</sup>/L、血小板 < 450 × 10<sup>9</sup>/L、血中の骨髓球+後骨髓球 < 5%、血中の芽球 0 及び前骨髓球 0、好塩基球 < 20%、髄外所見なし]

移行期及び急性期 [好中球 ≥ 1.5 × 10<sup>9</sup>/L、血小板 ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/L、血中の芽球 0、骨髓中の芽球 < 5%、髄外所見なし]

NEL :

CHR と基準は同じであるが異なる点は、好中球 ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/L と血小板 ≥ 20 × 10<sup>9</sup>/L (移行期及び急性期)

RTC :

骨髓中及び末梢血中の芽球 < 15%、骨髓中及び末梢血中の芽球+前骨髓球 < 30%、末梢血中の好塩基球 < 20%、脾臓及び肝臓以外の髄外所見なし (移行期及び急性期)

b) Major CyR : CCyR と Partial CyR 両方を含む。

CCyR (Ph+分裂中期細胞が 0%)、Partial CyR (Ph+分裂中期細胞が 1% から 35%)

④国内第Ⅱ相試験 (慢性期 CML) <sup>3)</sup>

IFN-α 不応と不耐容の慢性期 CML 患者 32 例及び IFN-α 未治療例 7 例の計 39 例に初回投与量として 400mg/日を投与する非盲検試験が実施され、CHR 率は 92.3% (36/39) であった。また、Major CyR は 64.1% (25/39) であり、そのうち CCyR は 43.6% (17/39) であった。投与期間の中央値は、237 日 (範囲 : 11 ~ 292 日) であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない。副作用発現率は 100% (39/39) であった。主な副作用は、血中リン減少 76.9% (30/39)、リンパ球数減少 71.8% (28/39)、ヘモグロビン減少 56.4% (22/39)、血中ブドウ糖増加 53.9% (21/39)、好中球数減少 51.3% (20/39)、血小板数減少 46.2% (18/39)、悪心 43.6% (17/39)、血小板減少症 38.5% (15/39)、血中カリウム減少 38.5% (15/39)、好中球減少症 35.9% (14/39)、血中アルカリホスファターゼ増加 35.9% (14/39)、白血球減少症 33.3% (13/39)、眼瞼浮腫 33.3% (13/39)、白血球数減少 33.3% (13/39) であった。

## 2) KIT (CD117) 陽性 GIST

### ①外国第Ⅱ相試験 (B2222 試験) (外国人のデータ) <sup>5)</sup>

切除不能又は転移性の KIT (CD117) 陽性 GIST 患者に 400mg/日又は 600mg/日を投与したときの奏効率 (CR と PR の計) はそれぞれ 67.1% (49/73)、67.6% (50/74) であり、病勢コントロール率 (CR、PR と SD の計) はそれぞれ 80.8% (59/73)、85.1% (63/74) に認められた。

400mg/日投与群の副作用発現率は 98.6% (72/73) であった。主な副作用は、嘔気 57.5% (42/73)、眼窩周囲浮腫 53.4% (39/73)、下痢 49.3% (36/73)、筋痙攣 45.2% (33/73)、疲労 42.5% (31/73)、下肢浮腫 34.2% (25/73)、発疹 32.9% (24/73)、鼓腸放屁 28.8% (21/73)、頭痛 21.9% (16/73)、腹痛 20.5% (15/73) であった。

600mg/日投与群の副作用発現率は 98.6% (73/74) であった。主な副作用は、嘔気 63.5% (47/74)、下痢 56.8% (42/74)、筋痙攣 54.1% (40/74)、眼窩周囲浮腫 52.7% (39/74)、疲労 48.6% (36/74)、発疹 40.5% (30/74)、頭痛 33.8% (25/74)、鼓腸放屁 32.4% (24/74)、下肢浮腫 27.0% (20/74)、貧血 20.3% (15/74) であった。

### 外国臨床試験における GIST 患者に対する抗腫瘍効果

|                         | 400mg (n=73)  | 600mg (n=74)  | 計 (n=147)     |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------|
| 奏効率 <sup>a)</sup>       | 67.1%         | 67.6%         | 67.3%         |
| (95%信頼区間)               | (55.1 ~ 77.7) | (55.7 ~ 78.0) | (61.0 ~ 76.7) |
| 病勢コントロール率 <sup>b)</sup> | 80.8%         | 85.1%         | 83.0%         |
| (95%信頼区間)               | (69.9 ~ 89.1) | (75.0 ~ 92.3) | (78.4 ~ 90.7) |
| CR                      | 0             | 1 ( 1.4%)     | 1 ( 0.7%)     |
| PR                      | 49(67.1%)     | 49(66.2%)     | 98(66.7%)     |
| SD                      | 10(13.7%)     | 13(17.6%)     | 23(15.6%)     |
| PD                      | 12(16.4%)     | 6( 8.1%)      | 18(12.2%)     |
| Unknown                 | 0             | 2( 2.7%)      | 2( 1.4%)      |
| Could not be evaluated  | 2( 2.7%)      | 3( 4.1%)      | 5( 3.4%)      |

a) Southwest Oncology Group の基準による Complete Response と Partial Response の計

b) Southwest Oncology Group の基準による Complete Response、Partial Response と Stable Disease の計

### ②国内第Ⅱ相試験 (B1201 試験) <sup>7)</sup>

2003 年 3 月時点での集計において、切除不能又は転移性の KIT (CD117) 陽性 GIST 患者に 400mg/日、600mg/日を投与したときの奏効率 (CR と PR の計) はそれぞれ 46.4% (13/28)、60.9% (28/46) であり、病勢コントロール率 (CR、PR と SD の計) はそれぞれ 100% (28/28)、93.5% (43/46) であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない。

400mg/日投与群の副作用発現率は 100% (28/28) であった。主な副作用は、血中リン減少 92.9% (26/28)、リンパ球数減少 75.0% (21/28)、好中球数減少 71.4% (20/28)、白血球数減少 64.3% (18/28)、下痢 57.1% (16/28)、悪心 50.0% (14/28)、ヘモグロビン減少 50.0% (14/28)、眼瞼浮腫 42.9% (12/28)、顔面浮腫 42.9% (12/28)、血中アルブミン減少 42.9% (12/28)、末梢性浮腫 32.1% (9/28)、血中カリウム減少 32.1% (9/28)、AST 増加 28.6% (8/28)、ALT 増加 28.6% (8/28)、けん怠感 25.0% (7/28)、筋痙攣 21.4% (6/28)、血中クレアチニン増加 21.4% (6/28)、血中ナトリウム減少 21.4% (6/28) であった。

600mg/日投与群の副作用発現率は 100% (46/46) であった。主な副作用は、血中リン減少 91.3% (42/46)、リンパ球数減少 78.3% (36/46)、悪心 73.9% (34/46)、好中球数減少 60.9% (28/46)、ヘモグロビン減少 54.3% (25/46)、下痢 52.2% (24/46)、顔面浮腫 52.2% (24/46)、白血球数減少 50.0% (23/46)、嘔吐 43.5% (20/46)、AST 増加 43.5% (20/46)、ALT 増加 41.3% (19/46)、末梢性浮腫 37.0% (17/46)、眼瞼浮腫 34.8% (16/46)、血中アルブミン減少 34.8% (16/46)、血小板数減少 34.8% (16/46)、血中カリウム減少 32.6% (15/46)、食欲不振 28.3% (13/46)、倦怠感 26.1% (12/46)、好中球減少症 23.9% (11/46)、発疹 23.9% (11/46)、浮腫 21.7% (10/46)、血中ビリルビン増加 21.7% (10/46)、血中カリウム増加 21.7% (10/46) であった。

国内臨床試験における GIST 患者に対する抗腫瘍効果

|           | 400mg (n=28) | 600mg (n=46) | 計 (n=74)   |
|-----------|--------------|--------------|------------|
| 奏効率       | 13 (46.4%)   | 28 (60.9%)   | 41 (55.4%) |
| 病勢コントロール率 | 28 (100%)    | 43 (93.5%)   | 71 (95.9%) |
| CR        | 0            | 0            | 0          |
| PR        | 13(46.4%)    | 28(60.9%)    | 41(55.4%)  |
| SD        | 15(53.6%)    | 15(32.6%)    | 30(40.5%)  |
| PD        | 0            | 1( 2.2%)     | 1( 1.4%)   |
| Unknown   | 0            | 2( 4.3%)     | 2( 2.7%)   |

400mg/日投与群、600mg/日投与群の有効性については用量依存性が確認されなかった。また、副作用の種類及びその発現頻度に両群で大きな違いはみられないが、600mg/日投与群においてやや高い頻度であった。これらのことより初回投与量は 400mg/日とした。

注) KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍に対して本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはイマチニブとして 1日1回 400mg を食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。」である。

3) Ph+ ALL

①外国第Ⅱ相試験 (外国人のデータ) <sup>8)</sup>

再発/治療抵抗性の Ph+ ALL 患者 56 例\*に本剤 400mg/日、あるいは本剤 600mg/日より単独投与を開始する臨床試験が実施された。

400mg/日投与群では血液学的効果は認められなかった。Major CyR は、10.0% (1/10) に認められた。600mg/日投与群での血液学的効果は 26.1% (12/46) に認められた。また、Major CyR は、34.8% (16/46) に認められた。投与期間の中央値は、62 日 (範囲: 14 ~ 1,356 日) であった。

400mg/日投与群の臨床検査値異常を除く副作用発現率は 90.0% (9/10) であった。主な副作用は、嘔吐 70.0% (7/10)、悪心 60.0% (6/10)、貧血 20.0% (2/10)、血小板減少症 20.0% (2/10)、上腹部痛 20.0% (2/10)、末梢性浮腫 20.0% (2/10)、眼窩周囲浮腫 20.0% (2/10) であった。

600mg/日投与群での臨床検査値異常を除く副作用発現率は 100% (46/46) であった。主な副作用は、悪心 80.4% (37/46)、嘔吐 60.9% (28/46)、末梢性浮腫 37.0% (17/46)、眼窩周囲浮腫 28.3% (13/46)、筋痙攣 21.7% (10/46) であった。

\*病態学的に同じリンパ芽球性急性期 CML 患者 8 例を含む。



外国臨床試験における Ph+ ALL 患者に対する効果

|                                      | 400mg (n=10)          | 600mg (n=46)           |
|--------------------------------------|-----------------------|------------------------|
| 血液学的効果 <sup>a)</sup><br>(95%信頼区間)    | 0%                    | 26.1%<br>(14.3 ~ 41.1) |
| CHR                                  | 0%                    | 8.7%                   |
| NEL                                  | 0%                    | 2.2%                   |
| RTC                                  | 0%                    | 15.2%                  |
| Major CyR <sup>b)</sup><br>(95%信頼区間) | 10.0%<br>(0.3 ~ 44.5) | 34.8%<br>(21.4 ~ 50.2) |

a) 血液学的効果判定基準 (全ての効果は4週間以上の継続を確認している)

CHR :

好中球  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板  $\geq 100 \times 10^9/L$ 、骨髄中の芽球  $< 5\%$ 、末梢血中の芽球 0、髄外所見なし

NEL :

CHR と基準は同じであるが異なる点は、好中球  $\geq 1 \times 10^9/L$  と血小板  $\geq 20 \times 10^9/L$  (移行期及び急性期)

RTC :

骨髄中及び末梢血中の芽球  $< 15\%$ 、骨髄中及び末梢血中の芽球+前骨髄球  $< 30\%$ 、末梢血中の好塩基球  $< 20\%$ 、脾臓及び肝臓以外の髄外所見なし

b) Major CyR : 効果の持続期間を問わない細胞遺伝学的効果で、CCyR と Partial CyR 両方を含む。CCyR (Ph+分裂中期細胞が 0%)、Partial CyR (Ph+分裂中期細胞が 1% から 35%)

注) フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対して本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。」である。

②国内第Ⅱ相試験<sup>9)</sup>

Ph+ ALL 患者 (再発 / 治療抵抗性又は初回寛解導入療法不適応例) 8 例に本剤 600mg/ 日を単独で投与したときの血液学的効果 (最低 1 回は末梢血中の芽球消失かつ骨髄中芽球 5% 未満) は 8 例全例に認められ、4 週間以上の効果持続を認めた症例は 62.5% (5/8) であった。2 例は治療後に造血幹細胞移植を施行した。また、Major CyR は 87.5% (7/8) で、うち 5 例は CCyR であった。

副作用発現率は 100% (8/8) であった。主な副作用は、白血球数減少 100% (8/8)、リンパ球数減少 100% (8/8)、悪心 87.5% (7/8)、ヘモグロビン減少 87.5% (7/8)、好中球数減少 75.0% (6/8)、血中カリウム低下 75.0% (6/8)、血中リン低下 75.0% (6/8)、嘔吐 62.5% (5/8)、発疹 62.5% (5/8)、ALP 上昇 62.5% (5/8)、AST 上昇 62.5% (5/8)、補正カルシウム低下 62.5% (5/8)、けん怠感 50.0% (4/8)、浮腫 50.0% (4/8)、顔面浮腫 50.0% (4/8)、好中球減少症 50.0% (4/8)、血小板減少症 50.0% (4/8)、血中アルカリホスファターゼ増加 50.0% (4/8)、アルブミン低下 50.0% (4/8)、ALT 上昇 50.0% (4/8)、上腹部痛 37.5% (3/8)、発熱 37.5% (3/8)、貧血 37.5% (3/8)、白血球減少症 37.5% (3/8)、血中ビリルビン増加 37.5% (3/8)、食欲不振 37.5% (3/8)、血小板数減少 37.5% (3/8)、血中クレアチニン上昇 37.5% (3/8) であった。

## 国内臨床試験における Ph+ ALL 患者に対する効果

|                                      | コア フェーズ <sup>a)</sup>        |                              | コア+エクステンション フェーズ <sup>a)</sup> |                              |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
|                                      | All response                 | Sustained response           | All response                   | Sustained response           |
| 血液学的効果 <sup>b)</sup><br>(95%信頼区間)    | 100% (8/8)<br>(63.1 ~ 100.0) | 62.5% (5/8)<br>(24.5 ~ 91.5) | 100% (8/8)<br>(63.1 ~ 100.0)   | 62.5% (5/8)<br>(24.5 ~ 91.5) |
| CHR                                  | 37.5% (3/8)                  | 0% (0/8)                     | 37.5% (3/8)                    | 37.5% (3/8)                  |
| 骨髄内完全寛解 (Marrow-CR)                  | 62.5% (5/8)                  | 62.5% (5/8)                  | 62.5% (5/8)                    | 25.0% (2/8)                  |
| Major CyR <sup>c)</sup><br>(95%信頼区間) | —                            | —                            | 87.5%<br>(47.3 ~ 99.7)         | —                            |

- a) コア フェーズ：本剤単剤での寛解導入を目的とした投与期  
 エクステンション フェーズ：コア フェーズに続く地固め・維持療法を目的とし、他の抗悪性腫瘍剤との併用（本剤との同時投与は避ける）を許容した継続投与期（8例中6例がエクステンションフェーズに移行し、うち4例が他の抗悪性腫瘍剤を使用）
- b) 血液学的効果判定基準（All response: 持続期間を問わない、Sustained response：4週間以上の持続を確認している）  
 CHR：  
 好中球 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、血中の芽球0、骨髄中の芽球 $< 5\%$   
 Marrow-CR (Complete marrow response)：  
 血中の芽球0、骨髄中の芽球 $< 5\%$
- c) Major CyR：効果の持続期間を問わない細胞遺伝学的効果で、CCyRとPartial CyR両方を含む。  
 CCyR (Ph+分裂中期細胞が0%)、Partial CyR (Ph+分裂中期細胞が1%から35%)

### 4) FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の HES/CEL

#### ①外国第Ⅱ相試験 (B2225 試験)<sup>14)</sup>

標準治療が無効で、本剤に感受性を示すチロシンキナーゼに起因する種々の致死的な疾患を有する患者を対象として、米国、英国等の海外9カ国で実施された。合計186例（固形癌141例、血液疾患45例）が本試験に組み入れられ、そのうちHES/CEL患者は14例であった（FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  遺伝子の評価は行われていない）。

初回用量として400mgを1日1回投与し、投与4～8週間後に明らかな改善が認められない場合は、300又は400mgの1日2回までの増量が許容された。主要評価項目は寛解率\*及び無増悪期間とした。

14例のうち1例にCRが認められ、寛解持続期間は631日、無増悪期間は658日であった。また、3例にPRが認められ、寛解持続期間は131～348日、無増悪期間は210～429日であった。HES/CEL患者での曝露期間の中央値は8.8ヵ月（範囲：0.5～23.3ヵ月）であり、死亡に至った有害事象は認められなかった。また、投与中止に至った有害事象は14例中1例に、脳虚血、拘束性心筋症、下痢、浮動性めまい及び悪心が、1例にそう痒症が認められ、いずれも、本剤との因果関係は否定されている。Grade3以上の有害事象は、陰嚢浮腫、腹水、好中球減少症、下気道感染、急性腎不全、浮腫、末梢性虚血、虚血及び精子数減少が各1例ずつ認められた。

\*血液疾患の寛解は、末梢血所見、骨髄所見及び画像所見に基づき、SWOG基準（CR:病変、関連症状の完全な消失、PR：ベースラインからの50%以上の回復）を参考に、治験担当医が判定した。

注) FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病に対して本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはイマチニブとして1日1回100mgを食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回400mgまで増量できる。」である。

## ②外国第Ⅱ相試験<sup>15)</sup>

本試験には、CEL患者23例とHES患者13例が登録され、そのうちFIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性例は16例(全例CEL患者)であった。

本剤の用法及び用量は、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性例では、100mg/日とされ、6カ月の投与によっても効果が得られない場合には、最大400mg/日まで増量された。また、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陰性例では、本剤400mg/日が投与された。なお、本剤の用量調整については、CMLに対する本剤治療時の標準的な用量調整法に準じて行われた。

FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の16例全例でCHRが得られ、CHRが得られるまでの期間は中央値で0.8カ月(範囲:0.2~3.3カ月)であった。また、14例でCMRが得られ、CMRが得られるまでの期間は中央値で4.3カ月(範囲:1.0~15.3カ月)であった。CMRは、中央値で19.5カ月(範囲:10.3~38.9カ月)維持されており、血液学的又は分子遺伝学的再発はみられなかった。なお、本剤の投与量は、6カ月以内にCMRが得られなかった4例で、400mg/日まで漸増した。

HES/CELを合わせ、本剤100mg/日が投与された13例中9例、400mg/日が投与された23例中13例で有害事象が認められた。このうち、WHO Grade3以上の有害事象は、本剤100mg/日が投与された1例で好中球減少症、400mg/日が投与された1例で血小板減少症が認められた。

## ③外国多施設共同非盲検試験<sup>16)</sup>

本試験には、63例のHES/CEL患者が登録され、そのうちFIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性例は27例であった。本剤の用法・用量は、100mg/日で開始され、投与開始より1週間ごとに1日投与量が100mgずつ400mgまで漸増され、投与開始後4週目からは、400mg/日にて投与継続された。本剤の用量調整は、投与開始から1年間は、CMLに対する本剤治療時の標準的な用量調整法に準じて行われ、投与開始から2年目以降は、主治医判断にて用量調整が行われた。

FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の27例全例で、1カ月以内にCHRが得られた。また、CMRも27例全例で得られ、CMRが得られるまでの期間は、中央値で3カ月(範囲:1~10カ月)であった。このうち本剤投与を継続した24例では、CMRは、中央値で19カ月(範囲:6~56カ月)維持された。一方、CMR到達後に本剤を中断した3例では、いずれも数カ月以内にFIP1L1-PDGFR $\alpha$ の陽性化を認めたが、本剤の再開によって再度CMRに至り、観察期間中央値25カ月の時点で全例がCMRを維持していた。FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の27例で、Grade3以上の有害事象は、好中球減少症が3.2%、筋肉痛・筋痙攣、及び皮疹が各3.1%並びに錯覚感が1.6%で認められたが、本剤の投与中止例はなく、減量又は休薬で管理可能であった。また、FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陰性の36例では、投与中止に至った有害事象として、Grade3の皮疹が2例及びGrade3の腹痛が1例に認められた。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

KIT (CD117) 陽性 GIST

外国第Ⅲ相試験（完全切除 GIST、術後補助療法）（外国人のデータ）<sup>6)</sup>

最大腫瘍径が 3cm 以上の腫瘍の完全切除を受けた KIT (CD117) 陽性 GIST 患者を対象に、本剤の術後補助療法（400mg/日を1年間投与）の検討を目的とした、プラセボ対照、二重盲検比較試験が実施された。2007年4月時点での集計（観察期間の中央値：14ヵ月）において、主要評価項目である無再発生存期間は本剤投与群で有意に延長し、75%の患者が無再発で生存している期間は、本剤投与群（359例）が38ヵ月であったのに対し、プラセボ投与群（354例）は20ヵ月、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて算出したハザード比は 0.398（ $p < 0.0001$ ）であった。副次評価項目である全生存期間は観察されたイベント数が13件であったため、群間差は認められなかった。本剤投与群の5例の死亡はすべて GIST によるものではなく、本剤にも関連なしと報告されたのに対し、プラセボ投与群では8例の死亡のうち5例が試験責任医師により GIST によるものと判定された。

もう一つの副次評価項目である安全性に関して、副作用発現率は 95.8%（323/337）であった。主な副作用は、疲労 49.9%（168/337）、下痢 49.6%（167/337）、嘔気 47.8%（161/337）、眼窩周囲浮腫 46.3%（156/337）、ヘモグロビン減少 37.4%（126/337）、末梢性浮腫 23.4%（79/337）、剥脱性発疹 22.8%（77/337）であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査

1) Ph+ ALL（2019年12月11日再審査報告書）

（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

長期使用に関する特定使用成績調査

|            |   |
|------------|---|
| 目的         | Ph+ ALL 患者における本剤の長期使用例の安全性及び有効性の確認、並びに製造販売後の使用実態下における新たな問題点の把握  |
| 調査方法       | 中央登録方式、全例調査   |
| 対象患者       | 契約締結後、登録期間中に本剤の投与を開始した Ph+ ALL 患者全症例  |
| 実施期間       | 平成 19 年 1 月～平成 23 年 2 月   |
| 目標症例数      | 150 例   |
| 観察期間       | 投与開始後 3 年間  |
| 実施施設数      | 81 施設   |
| 収集症例数      | 162 例   |
| 安全性解析対象症例数 | 161 例   |
| 有効性解析対象症例数 | 136 例（抗白血病効果解析対象）<br>130 例（細胞遺伝学的効果解析対象）  |
| 安全性結果      | 副作用発現割合は 67.1%（108/161、381 件）であった（国内臨床試験における副作用発現割合は 100%（8/8））。器官別大分類（SOC）別の主な副作用（発現割合 10% 以上）は、臨床検査 31.7%（51 例）、胃腸障害 29.2%（47 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 26.1%（42 例）、血液およびリンパ系障害 22.4%（36 例）、皮膚および皮下組織障害 13.0%（21 例）で、基本語（PT）別の主な副作用（10 件以上発現）は、悪心（29 件）、白血球数減少（22 件）、血小板数減少（19 件）、貧血及び末梢性浮腫（各 14 件）、発疹及び浮腫（各 13 件）であり、承認時までの副作用発現割合を大きく超えるものはなかった。 |

|       |   |
|-------|---|
| 有効性結果 | <p>抗白血病効果：抗白血病の有効性の評価は、表 1 に示す抗白血病効果判定基準に基づき、「CHR：血液学的完全寛解」、「Marrow-CR：骨髄内完全寛解」、「PR：血液学的部分寛解」及び「NR：無効」の 4 段階で調査担当医師が評価し、CHR、Marrow-CR 及び PR を有効例として有効率を算出した。その結果、本調査における抗白血病効果の有効率は 96.3% (131/136) であった。</p> <p>細胞遺伝学的効果：細胞遺伝学的効果の有効性の評価は、表 2 に示す細胞遺伝学的効果判定基準に基づき、「Complete CGR：細胞遺伝学的完全寛解」、「Major CGR：細胞遺伝学的部分寛解」、「Minor CGR」、「Minimal CGR」及び「no response」の 5 段階で調査担当医師が評価し、「Complete CGR」と「Major CGR」を有効例として有効率を算出した。その結果、本調査における細胞遺伝学的効果の有効率は 96.9% (126/130) であった。</p> |
|-------|---|

表 1 抗白血病効果判定基準

| 判定                    | 判定基準  |
|-----------------------|---|
| CHR：<br>血液学的完全寛解      | 下記の全項目を満たすもの<br>a) 骨髄球中の芽球 < 5%<br>b) 末梢血の芽球 0%<br>c) 末梢血の好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$<br>d) 末梢血の血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ |
| Marrow-CR：<br>骨髄内完全寛解 | 下記の全項目を満たすもの<br>a) 骨髄中の芽球 5%<br>b) 末梢血の芽球 0%  |
| PR：<br>血液学的部分寛解       | 下記を満たすもの<br>a) 骨髄中の芽球 5～10%   |
| NR：無効                 | 下記のいずれかの場合<br>a) 上記以外<br>b) 投与開始時で骨髄中の芽球が 10%以下で、効果評価時点で 5~10%の範囲にある場合  |
| 判定不能                  | 検査未実施等  |

表 2 細胞遺伝学的効果判定基準

| 判定           | 判定基準   |
|--------------|--|
| Complete CGR | Ph 染色体の消失が少なくとも 1 回確認されたもの                     |
| Major CGR    | Ph 染色体の出現が抑制されて 1～35%になった場合が、少なくとも 1 回確認されたもの  |
| Minor CGR    | Ph 染色体の出現が抑制されて 36～65%になった場合が、少なくとも 1 回確認されたもの |
| Minimal CGR  | Ph 染色体の出現が抑制されて 66～95%になった場合が、少なくとも 1 回確認されたもの |
| no response  | Ph 染色体比率が常に 96～100%であったもの                      |
| 判定不能         | 検査未実施等   |

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

1) CML (2019年12月11日再審査報告書)

①製造販売後臨床試験Ⅰ

|            |  |
|------------|--|
| 目的         | 本剤継続投与時の安全性及び有効性の確認  |
| 試験デザイン     | 慢性期 CML 患者を対象とした第Ⅰ / Ⅱ相試験の継続投与中に本剤の承認を迎えた場合において、承認日以降平成13年12月までの期間、製造販売後臨床試験として試験を継続した。  |
| 対象患者       | 第Ⅰ / Ⅱ相試験に組み入れられた症例のうち承認取得日以降も本剤の投与を継続した慢性期 CML 患者   |
| 実施期間       | 平成13年11月(承認取得日)～同年12月  |
| 用法・用量      | 200mg/日、400mg/日、600mg/日(1日1回の経口投与)   |
| 観察期間       | 平成13年11月(承認取得日)～同年12月  |
| 予定症例数      | 47例(試験に組み入れられた51例のうち製造販売後臨床試験の対象例)   |
| 評価項目       | 本剤を投与した際の安全性<br>血液学的効果、細胞遺伝学的効果  |
| 投与症例数      | 47例(第Ⅰ相試験からの移行例:12例、第Ⅱ相試験からの移行例:35例)   |
| 安全性解析対象症例数 | 47例(同上)  |
| 有効性解析対象症例数 | 47例(同上)  |
| 安全性結果      | 第Ⅰ相試験からの移行症例12例において、本試験期間中に認められた臨床検査値異常以外の有害事象は鼻咽頭炎(1例、Grade 1)のみであった。第Ⅱ相試験からの移行症例35例において、本試験中に認められた臨床検査値異常以外の有害事象のうち、重篤な有害事象は病態の進行(1件)であったが、本剤との因果関係は否定された。なお、本試験中に認められた Grade 3 以上の臨床検査値異常は、いずれも先行の臨床試験で認められている事象であった。   |
| 有効性結果      | 第Ⅰ相試験からの移行例(12例):血液学的完全寛解は、12例中投与直前の検査で完全寛解の基準を満たしていた1例を除く11例において投与開始4週以内に認められ、11例中9例が製造販売後臨床試験Ⅰ終了時点まで効果の持続(評価:完全寛解)が確認された。<br>第Ⅱ相試験からの移行例(35例):血液学的完全寛解が得られた35例中33例は製造販売後臨床試験Ⅰ終了時まで血液学的完全寛解の持続が確認された。また、細胞遺伝学的効果で「Complete CR」に達した17例はすべて製造販売後臨床試験Ⅰ終了時点でその効果(Complete CR)を継続していた。 |

②製造販売後臨床試験Ⅱ

|        |   |
|--------|---|
| 目的     | 本剤継続投与時の安全性及び有効性の確認   |
| 試験デザイン | 移行期・急性期 CML 患者を対象とした第Ⅰ相試験の継続投与中に本剤の承認を迎えた場合において、承認日以降平成13年12月までの期間、製造販売後臨床試験として試験を継続した。 |
| 対象患者   | 試験に組み入れられた症例のうち承認取得日以降も本剤の投与を継続した移行期・急性期 CML 患者   |
| 実施期間   | 平成13年11月(承認取得日)～同年12月   |
| 用法・用量  | 400mg/日、600mg/日、800mg/日(1日1回、800mg/日は1日2回の経口投与)   |
| 観察期間   | 平成13年11月(承認取得日)～同年12月   |
| 予定症例数  | 5例(試験に組み入れられた19例のうち製造販売後臨床試験の対象例)   |
| 評価項目   | 本剤を投与した際の安全性<br>血液学的効果、細胞遺伝学的効果   |
| 投与症例数  | 5例  |

|            |   |
|------------|---|
| 安全性解析対象症例数 | 5 例   |
| 有効性解析対象症例数 | 5 例   |
| 安全性結果      | 先行試験（第 I 相試験）からの移行症例 5 例において、本試験期間中に 600mg 投与群で 2 例 4 件、800mg 投与群で 2 例 2 件の有害事象が認められ、このうち 800mg 投与群で認められた浮腫 NOS（1 件、Grade 1）のみ本剤との因果関係が疑われたが、他の事象はいずれも関連なしと評価された。 |
| 有効性結果      | 当該 5 例は、先行臨床試験において細胞遺伝学的効果が「Complete CR」であったが、いずれの症例も製造販売後臨床試験 II 終了時点においてその効果（Complete CR）を継続していた。   |

### ③長期使用に関する特定使用成績調査

|            |  |
|------------|--|
| 目的         | CML 患者における本剤の長期使用例の安全性及び有効性の確認、並びに製造販売後の使用実態下における新たな問題点の把握   |
| 調査方法       | 中央登録方式、全例調査  |
| 対象患者       | 契約締結後、登録期間中に本剤の投与を開始した CML 患者全症例   |
| 実施期間       | 平成 14 年 2 月～平成 21 年 3 月  |
| 目標症例数      | 300 例  |
| 観察期間       | 投与開始後 5 年間   |
| 実施施設数      | 72 施設  |
| 収集症例数      | 326 例  |
| 安全性解析対象症例数 | 324 例  |
| 有効性解析対象症例数 | 304 例（血液学的効果解析対象）<br>291 例（細胞遺伝学的効果解析対象）   |
| 安全性結果      | 副作用発現割合は 90.7%（294/324、2,143 件）であった（国内臨床試験における副作用発現割合は 100%（70/70））。SOC 別の主な副作用（発現割合 10% 以上）は、臨床検査 76.9%（249 例）、皮膚および皮下組織障害 36.1%（117 例）、胃腸障害 24.1%（78 例）、筋骨格系および結合組織障害 20.7%（67 例）、血液およびリンパ系障害 12.7%（41 例）で、PT 別の主な副作用（100 件以上発現）は、血小板数減少（132 件）、ヘモグロビン減少（130 件）、ヘマトクリット減少（128 件）、赤血球数減少（126 件）、白血球数減少（114 件）であり、承認時までの副作用発現割合を大きく超えるものはなかった。   |
| 有効性結果      | 血液学的効果：血液学的効果の有効性の評価は、表 1 に示す血液学的効果判定基準に基づき、「完全寛解」、「部分寛解」、「慢性期 CML 状態に戻る」及び「非寛解」の 4 段階で調査担当医師が評価し、「完全寛解」と「部分寛解」を有効例として有効率を算出した。その結果、本調査における血液学的効果の有効率は、投与開始時「慢性期」の症例においては 97.1%（270/278）、投与開始時「移行期・急性期」の症例においては 65.4%（17/26）であり、全体としては 94.4%（287/304）であった。<br>細胞遺伝学的効果：細胞遺伝学的効果の有効性の評価は、表 2 に示す細胞遺伝学的効果判定基準に基づき、「Complete CR」、「Major partial CR」、「Minor partial CR」、「Minimal partial CR」及び「no response」の 5 段階で調査担当医師が評価し、「Complete CR」と「Major partial CR」を有効例として有効率を算出した。その結果、本調査における細胞遺伝学的効果の有効率は 87.6%（255/291）であった。 |

表 1 血液学的効果判定基準

| 判定基準          | 投与開始時「慢性期」の場合  | 投与開始時「移行期・急性期」の場合  |
|---------------|--|--|
| I 完全寛解        | 下記の全項目を満たすもの<br>①白血球数 10,000/mm <sup>3</sup> 以下、かつ白血球数分画の正常化<br>②血小板数 500,000/mm <sup>3</sup> 以下<br>③ CML に関連した臨床症状の消失<br>④脾腫（触診）の消失   | 下記の全項目を満たすもの<br>①骨髓球中の芽球 5%未満<br>②末梢血の芽球 0%<br>③末梢血の好中球数 1,500/mm <sup>3</sup> 以上<br>④血小板数 100,000/mm <sup>3</sup> 以上<br>⑤髄外白血病の痕跡なし |
| II 部分寛解       | [A] 白血球数 10,000/mm <sup>3</sup> 以下となるが、下記の 1 項目以上を有するもの<br>①骨髓芽球が 1%以上<br>② CML に関連した臨床症状の残存<br>③脾腫（触診）の残存（ただし、50%以上の縮小あり）<br><br>[B] 白血球数 10,000/mm <sup>3</sup> 以上、20,000/mm <sup>3</sup> 未満にとどまったもの | 下記の全項目を満たすもの<br>①骨髓球中の芽球 5%未満<br>②末梢血の芽球 0%<br>③末梢血の好中球数 10,000/mm <sup>3</sup> 以上<br>④血小板数 20,000/mm <sup>3</sup> 以上<br>⑤髄外白血病の痕跡なし |
| 慢性期 CML 状態に戻る | (該当しない)  | 下記の全項目を満たすもの<br>①末梢血又は骨髓における芽球 15%未満<br>②末梢血又は骨髓における芽球+前骨髓球 30%未満<br>③末梢血の好塩基数 20%未満   |
| III 非寛解       | 上記の I、II いずれにも該当しないもの  | 上記のいずれにも該当しないもの  |

表 2 細胞遺伝学的効果判定基準

| 判定                 | 判定基準                              |
|--------------------|-----------------------------------|
| Complete CR        | Ph 染色体陽性率 0%が少なくとも 1 回確認されたもの     |
| Major partial CR   | Ph 染色体陽性率 1～35%が少なくとも 1 回確認されたもの  |
| Minor partial CR   | Ph 染色体陽性率 36～65%が少なくとも 1 回確認されたもの |
| Minimal partial CR | Ph 染色体陽性率 66～95%が少なくとも 1 回確認されたもの |
| no response        | Ph 染色体陽性率が常に 96～100%であったもの        |

④ IFN-αによる治療歴のない CML 患者に対する製造販売後臨床試験<sup>17)</sup>

|        |   |
|--------|---|
| 目的     | IFN-αによる治療歴のない Ph+ と診断された慢性期 CML 患者を対象に、本剤の有効性・安全性並びに長期予後を検討する  |
| 試験デザイン | 非盲検・多施設共同試験   |
| 対象患者   | IFN-αによる治療歴のない Ph+ と診断された慢性期 CML 患者 [年齢 15 歳以上 75 歳未満、ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status 0～3] |
| 実施期間   | 平成 14 年 11 月～平成 19 年 6 月  |
| 用法・用量  | 初回投与量は原則として 1 日 1 回 400mg とし、1 日 1 回 600mg までの本剤を食後に経口投与する  |
| 観察期間   | 3 年間  |
| 予定症例数  | 100 例   |



|            |   |
|------------|---|
| 評価項目       | 安全性：有害事象（程度、因果関係等）<br>有効性：<br>主要評価項目：生存期間、慢性期維持期間<br>副次的評価項目：血液学的効果、細胞遺伝学的効果、BCR-ABL 遺伝子検査（分子遺伝学的効果）等   |
| 投与症例数      | 107 例   |
| 安全性解析対象症例数 | 107 例   |
| 有効性解析対象症例数 | 107 例（Full Analysis Set : FAS）、106 例（Per Protocol Set : PPS）  |
| 安全性結果      | 副作用発現割合は 98.1%（105/107、1,053 件）であった。主な副作用（発現割合 20% 以上）は、好中球数減少 49.5%（53 例）、白血球数減少 46.7%（50 例）、リンパ球数減少 43.9%（47 例）、発疹 41.1%（44 例）、血小板数減少 39.3%（42 例）、悪心 32.7%（35 例）、下痢 28.0%（30 例）、眼瞼浮腫 26.2%（28 例）、貧血及び顔面浮腫各 25.2%（各 27 例）、浮腫 22.4%（24 例）、筋痙縮 21.5%（23 例）であり、承認時までの副作用発現割合を大きく超えるものはなかった。<br>本剤の投与中止に至った有害事象は 6 例（骨髄性白血病の芽球発症 2 例、急性肝炎、血小板減少、腸閉塞及び間質性肺疾患各 1 例）に認められ、このうち 3 例（骨髄性白血病の芽球発症 2 例及び腸閉塞 1 例）は本剤との因果関係は否定された。本試験期間中に死亡が 1 例（肺炎）報告されたが、本剤との因果関係は否定された。  |
| 有効性結果      | 全生存期間（Kaplan-Meier 法による推定値）：1 年後生存率は 97.2%（95% 信頼区間：94.0～100%）、2 年後生存率は 95.2%（95% 信頼区間：91.1～99.3%）、3 年後生存率は 93.2%（95% 信頼区間：88.3～98.1%）であった。<br>慢性期維持期間（Kaplan-Meier 法による推定値）：1 年後慢性期維持率は 95.3%（95% 信頼区間：91.3～99.3%）、2 年後慢性期維持率は 93.4%（95% 信頼区間：88.6～98.1%）、3 年後慢性期維持率は 91.4%（95% 信頼区間：86.1～96.8%）であった。<br>血液学的効果：血液学的完全寛解率は 99.1%（106/107、95% 信頼区間：94.9～100%）であった。期間ごとの血液学的完全寛解率は、13 週時 96.3%（103/107）、52 週時 96.8%（92/95）で、その後 156 週時まで約 98% で推移した。なお、完全寛解導入までの期間中央値は 92.5 日（範囲：75～207 日）、完全寛解終了例（観察打ち切り時に完全寛解であった被験者）を含めた効果持続期間中央値は、999.0 日（範囲：0～1,075 日）であった。<br>細胞遺伝学的効果：細胞遺伝学的効果（「Major partial CR」以上に達した被験者の割合）は 89.7%（96/107、95% 信頼区間：82.3～94.8%）であった。期間ごとの細胞遺伝学的効果は、13 週時 74.5%（79/106）、26 週時 86.3%（88/102）、52 週時 96.7%（87/90）であった。なお、「Complete CR」導入までの期間中央値は 179.5 日（範囲：70～589 日）、寛解終了例（観察打ち切り時に「Complete CR」に達していた被験者）を含めた効果持続時間中央値は、917.0 日（範囲：0～1,050 日）であった。<br>分子遺伝学的効果：細胞遺伝学的効果が「Complete CR」に達した被験者のうち分子遺伝学的完全寛解（BCR-ABL 遺伝子検査が検出限界以下）に達した被験者は、39 例であった。分子遺伝学的完全寛解導入までの期間中央値は 707.0 日（範囲：176～1,130 日）、完全寛解終了例（観察打ち切り時に完全寛解していた被験者）を含めた効果持続期間中央値は 196.0 日（範囲：0～936 日）であった。 |

2) KIT (CD117) 陽性 GIST (2019 年 12 月 19 日再審査報告書)

①長期使用に関する特定使用成績調査

|            |   |
|------------|---|
| 目的         | 本剤を使用実態下で長期使用した時の安全性及び有効性を確認する  |
| 調査方法       | 中央登録方式、全例調査   |
| 対象患者       | 登録期間中に KIT (CD117) 陽性 GIST に対して本剤の投与を開始した患者   |
| 実施期間       | 平成 15 年 7 月～平成 23 年 7 月   |
| 目標症例数      | 300 例   |
| 観察期間       | 5 年間  |
| 実施施設数      | 285 施設  |
| 収集症例数      | 463 例   |
| 安全性解析対象症例数 | 455 例   |
| 有効性解析対象症例数 | 302 例   |
| 安全性結果      | <p>副作用発現割合は 83.3% (379/455、1,408 件) であった (承認時までの試験の副作用発現割合は 100%、74/74)。SOC 別の主な副作用 (発現割合 20% 以上) は、一般・全身障害および投与部位の状態 46.6% (212 例)、胃腸障害 32.5% (148 例)、臨床検査 32.3% (147 例)、皮膚および皮下組織障害 26.4% (120 例)、PT 別の主な副作用 (50 件以上発現) は、顔面浮腫 (89 件)、白血球数減少 (87 件)、浮腫 (71 件)、悪心 (66 件)、眼瞼浮腫 (64 件)、発疹 (62 件)、末梢性浮腫 (61 件) であり、承認時までの副作用発現割合を大きく超えるものはなかった。副作用 1,408 件のうち、重篤な副作用は 291 件 [胸水 (18 件)、白血球数減少 (12 件)、貧血 (11 件)、悪性新生物及び全身性浮腫 (各 10 件) 等] であった。これらの転帰は、回復または軽快が 216 件 (74.2%)、未回復 32 件、死亡 31 件、及び不明 11 件であった。</p> |
| 有効性結果      | <p>RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) に基づく調査責任または分担医師評価による奏効率 (CR と PR の計) は 60.3% (182/302)、病勢コントロール率 (CR、PR および SD の計) は 88.7% (268/302) であった。</p> <p>本調査における奏効率は承認時までの試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時に実施された国内及び外国臨床試験の奏効率はそれぞれ 46.4% 及び 67.1%、病勢コントロール率はそれぞれ 100% 及び 80.8% であり、本調査の結果と大きな違いはなかった。</p>   |

## ②疫学に関する特定使用成績調査

| 目的         | GIST に対する現在及び今後の診断、治療及び転帰に関する動向を長期的に評価するため標準的な方法によって疾患の疫学データを収集する  |             |            |             |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
|------------|--|-------------|------------|-------------|--|-------|--|---------|--|---------|---------|------------|---------|------|---|---|------|------------|-------|------|------------|------|-------------|-------|---|---|------|-------------|-------|------|-------------|------|-------------|-------|------|-------------|------|-------------|-------|------|-------------|------|-------------|-------|------|-------------|------|-------------|
| 調査方法       | 多施設共同プロスペクティブ疫学調査  |             |            |             |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 対象患者       | GIST 患者  |             |            |             |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 実施期間       | 平成 19 年 4 月～平成 25 年 8 月  |             |            |             |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 目標症例数      | 50 例   |             |            |             |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 観察期間       | 5 年間   |             |            |             |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 実施施設数      | 16 施設  |             |            |             |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 収集症例数      | 55 例   |             |            |             |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 安全性解析対象症例数 | 40 例（このうち本剤投与例は 37 例）  |             |            |             |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 有効性解析対象症例数 | 37 例   |             |            |             |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 安全性結果      | 副作用発現割合は 20.0% (8/40) であった。SOC 別の副作用で複数例認められたものは、一般・全身障害および投与部位の状態（4 例）、血液およびリンパ系障害、皮膚および皮下組織障害（各 2 例）で、PT 別で複数例認められたものは、顔面浮腫、末梢性浮腫、好中球減少症、発疹（各 2 例）であった。本調査において重篤な副作用は認められなかった。なお、安全性解析対象症例 40 例中 11 例で死亡が報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。  |             |            |             |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 有効性結果      | <p>全生存期間（Kaplan-Meier 法）：5 年間の観察期間において、生存期間中央値に到達しなかった。各観察時点における生存率（95% 信頼区間）は表のとおりである。</p> <p>無増悪生存期間（Kaplan-Meier 法）：5 年間の観察期間において、19 例にイベント（死亡あるいは病態進行）が認められ、病態進行までの期間中央値は 32.2 ヶ月であった。各観察時点における無増悪生存率（95% 信頼区間）は表のとおりである。</p> <p>その他の有効性：本剤投与例（37 例）における、担当医師による抗腫瘍効果の判定が「満足（奏効又は安定）」であった症例は 27 例（67.5%）であった。</p> <p><b>表 全生存率及び無増悪生存率</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">全生存期間</th> <th colspan="2">無増悪生存期間</th> </tr> <tr> <th>生存率 (%)</th> <th>95%信頼区間</th> <th>無増悪生存率 (%)</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 ヶ月</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>91.7</td> <td>82.6 ~ 100</td> </tr> <tr> <td>12 ヶ月</td> <td>94.4</td> <td>86.8 ~ 100</td> <td>85.9</td> <td>74.5 ~ 97.4</td> </tr> <tr> <td>18 ヶ月</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>74.2</td> <td>59.6 ~ 88.7</td> </tr> <tr> <td>24 ヶ月</td> <td>85.5</td> <td>73.8 ~ 97.3</td> <td>59.2</td> <td>42.7 ~ 75.7</td> </tr> <tr> <td>30 ヶ月</td> <td>85.5</td> <td>73.8 ~ 97.3</td> <td>53.0</td> <td>36.1 ~ 69.9</td> </tr> <tr> <td>36 ヶ月</td> <td>78.9</td> <td>65.0 ~ 92.9</td> <td>49.8</td> <td>32.9 ~ 66.8</td> </tr> <tr> <td>48 ヶ月</td> <td>67.7</td> <td>50.9 ~ 84.5</td> <td>39.6</td> <td>21.1 ~ 58.2</td> </tr> </tbody> </table> |             |            |             |  | 全生存期間 |  | 無増悪生存期間 |  | 生存率 (%) | 95%信頼区間 | 無増悪生存率 (%) | 95%信頼区間 | 6 ヶ月 | - | - | 91.7 | 82.6 ~ 100 | 12 ヶ月 | 94.4 | 86.8 ~ 100 | 85.9 | 74.5 ~ 97.4 | 18 ヶ月 | - | - | 74.2 | 59.6 ~ 88.7 | 24 ヶ月 | 85.5 | 73.8 ~ 97.3 | 59.2 | 42.7 ~ 75.7 | 30 ヶ月 | 85.5 | 73.8 ~ 97.3 | 53.0 | 36.1 ~ 69.9 | 36 ヶ月 | 78.9 | 65.0 ~ 92.9 | 49.8 | 32.9 ~ 66.8 | 48 ヶ月 | 67.7 | 50.9 ~ 84.5 | 39.6 | 21.1 ~ 58.2 |
|            | 全生存期間  |             | 無増悪生存期間    |             |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
|            | 生存率 (%)  | 95%信頼区間     | 無増悪生存率 (%) | 95%信頼区間     |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 6 ヶ月       | -  | -           | 91.7       | 82.6 ~ 100  |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 12 ヶ月      | 94.4   | 86.8 ~ 100  | 85.9       | 74.5 ~ 97.4 |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 18 ヶ月      | -  | -           | 74.2       | 59.6 ~ 88.7 |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 24 ヶ月      | 85.5   | 73.8 ~ 97.3 | 59.2       | 42.7 ~ 75.7 |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 30 ヶ月      | 85.5   | 73.8 ~ 97.3 | 53.0       | 36.1 ~ 69.9 |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 36 ヶ月      | 78.9   | 65.0 ~ 92.9 | 49.8       | 32.9 ~ 66.8 |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |
| 48 ヶ月      | 67.7   | 50.9 ~ 84.5 | 39.6       | 21.1 ~ 58.2 |  |       |  |         |  |         |         |            |         |      |   |   |      |            |       |      |            |      |             |       |   |   |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |       |      |             |      |             |

③製造販売後臨床試験（GIST 患者を対象とした術後本剤補助療法についての市販後臨床試験）<sup>18)</sup>

|            |   |
|------------|---|
| 目的         | 初発 GIST に対する治癒切除を受け、かつハイリスクに該当する患者*を対象に術後本剤補助療法の有効性及び安全性を評価する   |
| 試験デザイン     | 多施設共同、一般臨床試験  |
| 対象患者       | 初発 GIST に対する治癒切除を受けた 20 歳以上の患者  |
| 実施期間       | 平成 16 年 9 月～平成 21 年 4 月   |
| 用法・用量      | 400mg を 1 日 1 回食後に、1 年間（48 週間）投与とし、年齢・症状により適宜 300mg/日に減量する  |
| 観察期間       | 治療期間（1 年間）及び治療終了後観察期間（2 年間）の計 3 年間  |
| 予定症例数      | 60 例  |
| 評価項目       | 主要評価項目<br>・無再発生存期間<br>副次評価項目<br>・全生存期間、累積生存率<br>・安全性等   |
| 投与症例数      | 64 例  |
| 安全性解析対象症例数 | 64 例  |
| 有効性解析対象症例数 | 64 例  |
| 安全性結果      | 主な副作用（発現割合 20% 以上）は、眼瞼浮腫 48.4%（31 例）、好中球減少症 40.6%（26 例）、悪心 39.1%（25 例）、白血球減少症 39.1%（25 例）、発疹 37.5%（24 例）、末梢性浮腫 37.5%（24 例）、顔面浮腫 35.9%（23 例）、下痢 32.8%（21 例）、倦怠感 31.3%（20 例）、筋痙攣 25.0%（16 例）、ヘモグロビン減少 21.9%（14 例）、食欲不振 21.9%（13 例）であった。本試験期間中に本剤投与との因果関係が否定できない死亡例が 1 例（うつ病、自殺既遂）報告された。   |
| 有効性結果      | 無再発生存期間（手術日を起算日として再発と診断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早いほうまでの期間）：無再発生存期間は中央値に到達しなかった。無再発生存率（Kaplan-Meier 法による推定値）は、1 年時 94.7%（95% 信頼区間：88.9～100%）、2 年時 79.0%（95% 信頼区間：67.9～90.1%）、3 年時 57.3%（95% 信頼区間：43.7～70.8%）であった。<br>全生存期間（手術日を起算日としてあらゆる原因による死亡日までの期間）：死亡（試験中止例の生存確認調査の結果含む）は 8 例で、生存率（Kaplan-Meier 法による推定値）は 1 年時 96.8%、2 年時 93.7%、3 年時 87.1% であった。 |

\*リスク分類基準に基づき判断

リスク分類基準

|           | size                        | mitotic count                               |
|-----------|-----------------------------|---|
| high risk | >5 cm<br>>10 cm<br>any size | >5/50 HPF<br>any mitotic rate<br>>10/50 HPF |

HPF：high-power field（400 倍視野）

(7) その他

国内における併用療法による臨床研究成績<sup>10)</sup>

JALSG が実施した。Ph+ ALL 患者（初発）を対象に実施された本剤を組入れた併用療法\*<sup>1</sup>における CHR\*<sup>2</sup>は 96.2% (77/80) で、1 年時予測無イベント生存率は 60.0 ± 6.1%、1 年時予測生存率は 76.1 ± 5.5%であった。49 例は治療後に造血幹細胞移植を施行した。

\* 1 併用レジメン（\*60 歳以上の症例に対する減量事項）

寛解導入療法：シクロホスファミド 1,200mg/m<sup>2</sup>（\*800mg/m<sup>2</sup>）を day1 に 3 時間かけて点滴静注する。ダウノルビシン 60mg/m<sup>2</sup>（\*30mg/m<sup>2</sup>）を day1、2、3 に 1 時間かけて点滴静注する。ビンクリスチン（VCR）1.3mg/m<sup>2</sup>（最大 2mg）を day1、8、15、22 に静注する。プレドニゾン（PSL）60mg/m<sup>2</sup>を day1 から day21（\*day7）まで経口投与する。本剤 600mg を day8 から day63 まで経口投与する。day29 にメトトレキサート（MTX）15mg、シタラビン（Ara-C）40mg、デキサメタゾン（DEX）4mg を髄注する。

地固め療法：C1：MTX 1g/m<sup>2</sup> の 24 時間持続静注を day1 に実施する。Ara-C 2g/m<sup>2</sup>（\*1g/m<sup>2</sup>）を 12 時間ごとに 4 回、day2、3 に静注する。メチルプレドニゾン 50mg を 1 日 2 回、day1、2、3 に静注する。day1 に MTX 15mg、Ara-C 40mg、DEX 4mg を髄注する。C2：本剤 600mg を day1 から day28 まで経口投与する。day1 に MTX 15mg、Ara-C 40mg、DEX 4mg を髄注する。（C1/C2 を 1 サイクルとして 4 サイクル繰り返す。）

維持療法：1) 本剤 600mg を day1 から day28 まで経口投与する。2) VCR 1.3mg/m<sup>2</sup>（最大 2mg）を day1 に静注する。3) PSL 60mg/m<sup>2</sup> を day1 から day5 まで経口投与する。1)、2)、3) を 1 セットとして寛解到達後 2 年間継続する。

\* 2 CHR：効果の持続期間を問わない。好中球 ≥ 1.5 × 10<sup>9</sup>/L、血小板 ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/L、血中の芽球 0、骨髓中の芽球 < 5%、髄外所見なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### VI-1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

チロシンキナーゼインヒビター

一般名：ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### VI-2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

通常、骨髄造血幹細胞の増殖は遺伝子情報のシグナル伝達により正常にコントロールされている。しかし、CML や、ALL の一部では、第 9 番染色体と第 22 番染色体が相互転座し、ABL 遺伝子と BCR 遺伝子が融合した BCR-ABL 遺伝子を持つ異常染色体（Philadelphia 染色体）が形成されている。

この Philadelphia 染色体は、チロシンキナーゼ活性が亢進された 210kD あるいは 185kD (190kD) の BCR-ABL 融合蛋白 (p210、p185 (p190)) を生成する。その結果細胞増殖のシグナル伝達に異常が起こり、過剰な細胞増殖が引き起こされ病態が形成される。グリベックは Bcr-Abl チロシンキナーゼ活性を阻害し、CML、Ph+ ALL に対する効果を発揮する。

GIST は消化管間葉系腫瘍の一種であり、形態学的に平滑筋や神経への明瞭な分化を示さない腫瘍である。

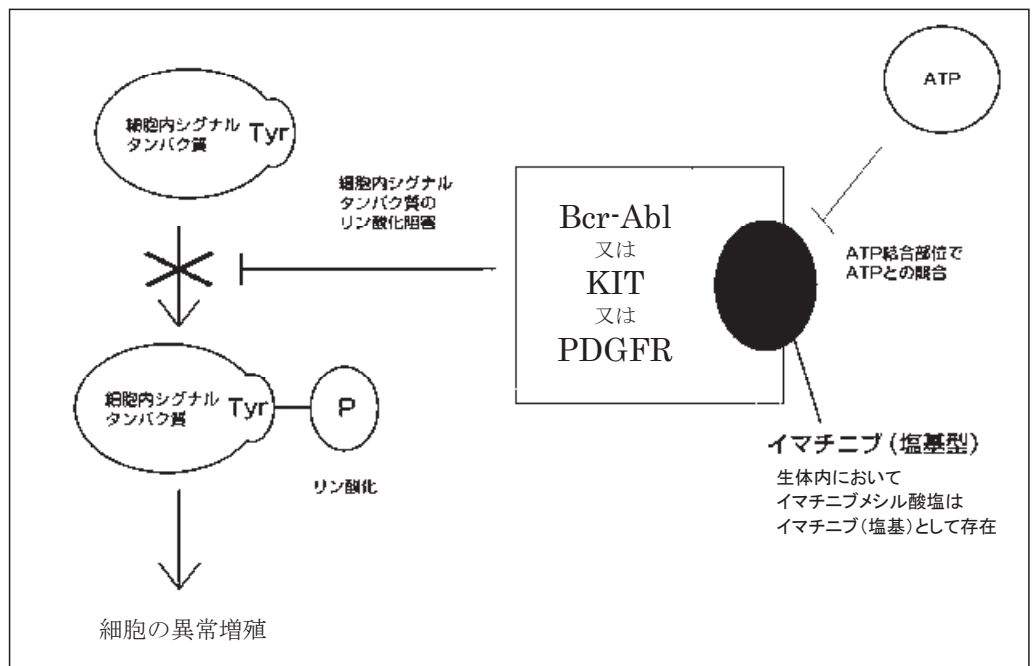
さらに、免疫組織学的検討から平滑筋系腫瘍又は神経系腫瘍では認められない KIT (CD117) が GIST にのみ発現していると報告されている。

また GIST の発症原因のひとつとして c-kit 遺伝子が機能獲得性突然変異を起こし、KIT チロシンキナーゼ活性が亢進していることが考えられている。

グリベックは Bcr-Abl チロシンキナーゼ活性を阻害するほぼ同等の濃度で KIT チロシンキナーゼ活性も阻害し、GIST に対する抗腫瘍効果を発揮する。

FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の HES/CEL においては、グリベックが FIP1L1-PDGFR $\alpha$  の活性を阻害することにより効果を発揮する。

#### イマチニブメシル酸塩の作用



イマチニブは c-Abl チロシンキナーゼを用いた検討から、ATP 結合部位に ATP と競合的に結合することで、チロシンキナーゼ活性を阻害することが示唆されている。またイマチニブは、Bcr-Abl、v-Abl、c-Abl、PDGF 受容体及び KIT チロシンキナーゼに対して阻害活性を有している。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 作用機序

①プロテインキナーゼ活性阻害作用 (*in vitro*)<sup>19,20)</sup>

v-Abl、c-Abl及びBcr-Ablキナーゼ活性を阻害したが、他のプロテインキナーゼに対しては、弱い阻害、もしくはほとんど阻害を示さなかった。

| 酵素                    | IC <sub>50</sub> [μM] | 塩/塩基 | 酵素   | IC <sub>50</sub> [μM] | 塩/塩基 |
|-----------------------|-----------------------|------|--|-----------------------|------|
| c-Abl                 | 0.2                   | S    | Kdr  | 10.7                  | S    |
| c-Abl <sup>a)</sup>   | 0.025                 | B    | Flt-1                                      | 19.55                 | S    |
| v-Abl                 | 0.038                 | B    | Tek  | > 50                  | S    |
| Bcr-Abl <sup>a)</sup> | 0.025                 | B    | c-Met                                      | > 100                 | S    |
| c-Src                 | > 100                 | B    | PKA  | > 500                 | S/B  |
| c-Lyn                 | > 100                 | S    | PPK  | > 100                 | S/B  |
| c-Fgr                 | > 100                 | S    | PKC $\alpha, \beta$ 1, $\beta$ 2, $\gamma$ | > 100                 | S/B  |
| Lck                   | 9                     | B    | PKC $\epsilon, \delta, \eta, \zeta$        | > 500                 | S/B  |
| Syk (TPK-IIB)         | > 100                 | S    | Protein Kinase CK-1                        | > 100                 | S    |
| EGF-R-ICD             | > 100                 | S/B  | Protein Kinase CK-2                        | > 100                 | S    |
| FGF-R1                | 31.2                  | S    | Cdc2/cyclin                                | > 100                 | S    |

[試験方法]

精製プロテインキナーゼに、イマチニブメシル酸塩及びイマチニブを作用させ、基質リン酸化活性の阻害を測定した。

IC<sub>50</sub>: プロテインキナーゼ活性を 50%阻害する濃度、S:イマチニブメシル酸塩、B:イマチニブ、TPK:チロシン・プロテインキナーゼ、EGF-R-ICD:EGF受容体細胞内領域、FGF-R1:線維芽細胞増殖因子受容体 1、PKA:cAMP依存性プロテインキナーゼ、PPK:ホスホリラーゼキナーゼ、PKC:プロテインキナーゼ C、CK:カゼインキナーゼ  
a) 免疫沈降法

②チロシンキナーゼの自己リン酸化阻害作用 (*in vitro*)<sup>19-21)</sup>

v-Abl、p210Bcr-Abl、p185Bcr-Abl及びTel-Ablチロシンキナーゼの自己リン酸化を阻害した。さらに、PDGF及びSCF刺激による、PDGF受容体及びc-Kitチロシンキナーゼの自己リン酸化に対する阻害作用を有していた。一方、その他のチロシンキナーゼ活性に対してはほとんど阻害作用を示さなかった。

| チロシンキナーゼ    | IC <sub>50</sub> [μM] | 塩/塩基 | チロシンキナーゼ    | IC <sub>50</sub> [μM] | 塩/塩基 |
|-------------|-----------------------|------|-------------|-----------------------|------|
| v-Abl       | 0.1-0.3               | B    | c-Kit       | < 1 <sup>b)</sup>     | S    |
| p210Bcr-Abl | 0.25                  | S    | Flt-3       | > 10                  | S    |
| p185Bcr-Abl | 0.25                  | B    | c-Fms,v-Fms | > 10                  | S    |
| Tel-Abl     | 0.35                  | B    | EGF受容体      | > 100 <sup>a)</sup>   | S/B  |
| PDGF受容体     | 0.12 <sup>a)</sup>    | B    | c-ErbB2     | > 10                  | B    |
|             | 0.15 <sup>a)</sup>    | S    | インスリン受容体β鎖  | > 100                 | B    |
|             | 0.3                   | B    | IGF-I受容体β鎖  | > 100                 | B    |
|             | 約0.1                  | S    | v-Src       | > 10                  | S    |
| TEL-PDGF受容体 | 0.15                  | B    | JAK-2       | > 10                  | S    |

[試験方法]

標的チロシンキナーゼ遺伝子を導入もしくはそれら遺伝子が発現している細胞を用いて、イマチニブメシル酸塩及びイマチニブによる各チロシンキナーゼの自己リン酸化阻害作用を検討した。

IC<sub>50</sub>:チロシンキナーゼ自己リン酸化を 50%阻害する濃度、S:イマチニブメシル酸塩、B:イマチニブ

a) ELISA法

b) IC<sub>50</sub>値は求めておらず、1μMで自己リン酸化がほぼ完全に阻害されたことを確認

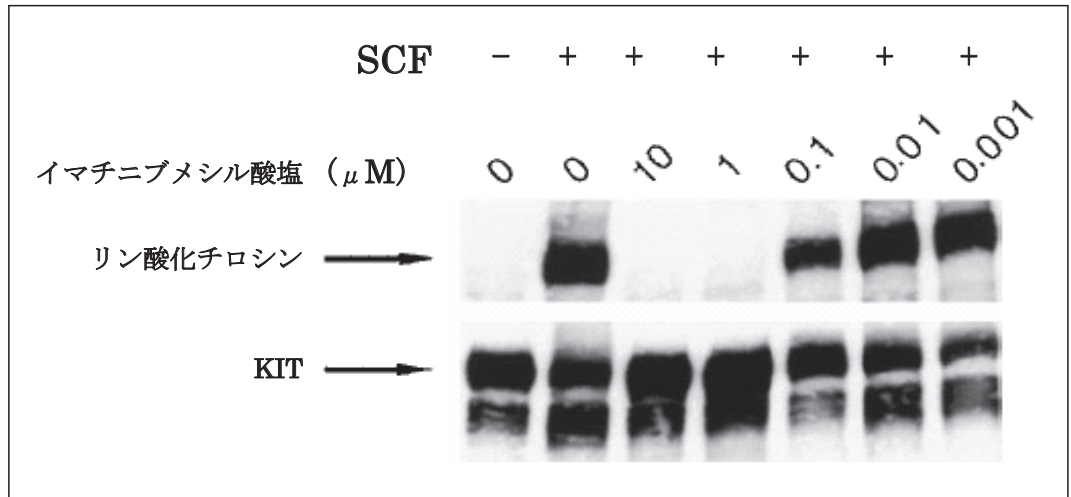
③ KIT チロシンキナーゼ活性阻害作用 (*in vitro*)

i) SCF 依存性 KIT チロシンキナーゼ活性阻害作用<sup>22)</sup>

イマチニブメシル酸塩非存在下の MO7e 細胞では SCF 刺激により KIT の自己リン酸化が認められたが、KIT の発現量には影響を及ぼさなかった。

イマチニブメシル酸塩は 0.1、1、10  $\mu$ M の濃度で、SCF 刺激による KIT 自己リン酸化を濃度依存的に抑制し、1 及び 10  $\mu$ M の濃度では完全に抑制した。0.1  $\mu$ M の濃度では PBS 対照と比較して約 50%まで抑制した。

SCF 依存性 KIT チロシンキナーゼ活性に対するイマチニブメシル酸塩の作用



n = 8 (図はそのうちの 1 回の結果を示す)

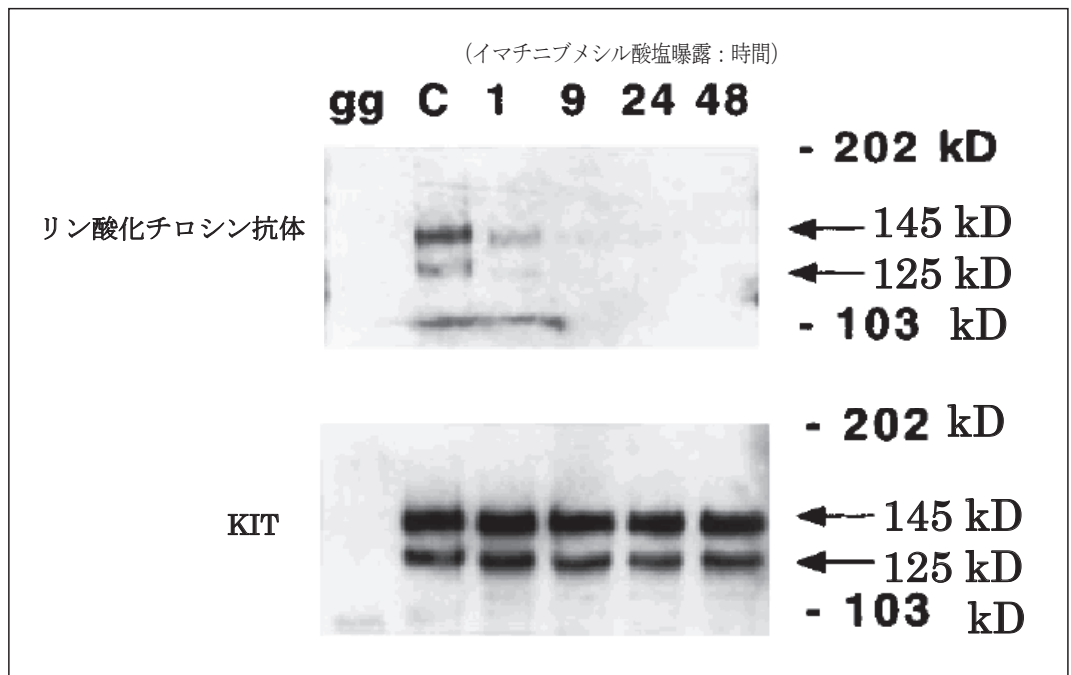
[試験方法]

ヒト骨髄性白血病 MO7e 細胞を血清を除いた RPMI1640 培地で 18 時間培養後、イマチニブメシル酸塩 (0.001 ~ 10  $\mu$ M) を 90 分曝露し、SCF (200ng/mL) 添加後 15 分インキュベートした。細胞融解後抗リン酸化抗体及び抗 KIT 抗体により、自己リン酸化阻害作用を評価した。



ii) GIST 細胞株における KIT チロシンキナーゼ活性阻害作用 (*in vitro*)<sup>23)</sup>  
 イマチニブメシル酸塩非存在下の GIST882 細胞では 145kD 及び 125kD の周辺にリン酸化チロシンのバンドがみられ、恒常的な KIT キナーゼの自己リン酸化が亢進されていると考えられた。  
 イマチニブメシル酸塩は 1 $\mu$ M の濃度で、添加後 1 ~ 48 時間に KIT の自己リン酸化を抑制した。  
 イマチニブメシル酸塩は KIT の発現量に影響を及ぼさなかった。

GIST 細胞株における KIT チロシンキナーゼ活性に対するイマチニブメシル酸塩の作用



gg : 非免疫ウサギグロブリン (免疫沈降の陰性対照)、C : PBS 対照

[試験方法]  
 10%FCS 含有 DMEM 培地で、転移性 GIST 患者由来 GIST882 細胞とイマチニブメシル酸塩 (1 $\mu$ M) を 1、9、24 及び 48 時間培養した。細胞融解液を用いて KIT 免疫沈降を行い、抗リン酸化チロシン抗体、抗 KIT 抗体により KIT の自己リン酸化を評価した。

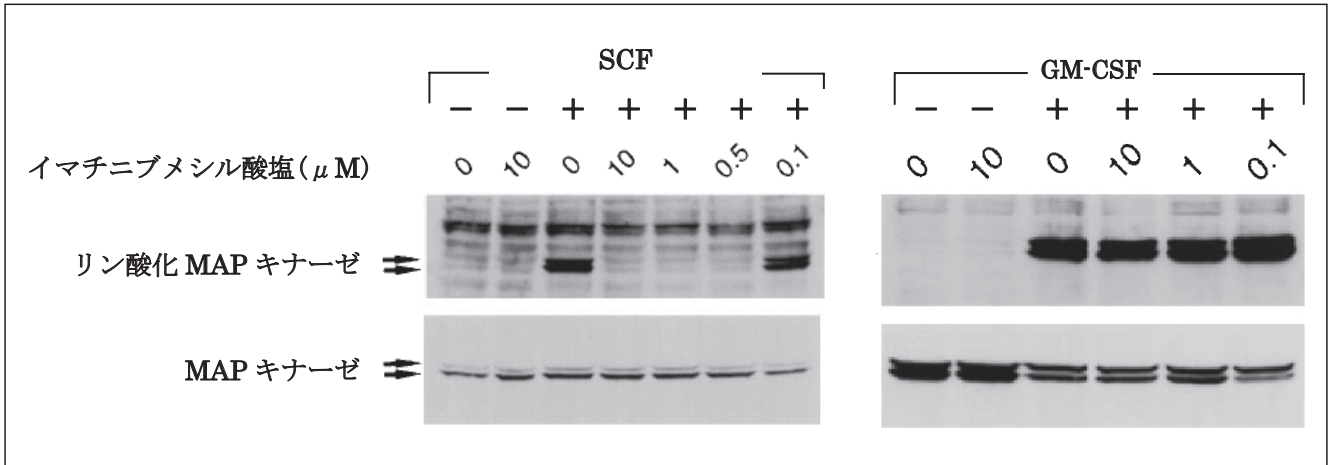
iii) KIT を介する細胞内シグナル伝達経路抑制作用 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

イマチニブメシル酸塩非存在下の MO7e 細胞では、SCF 刺激又は GM-CSF 刺激により MAP キナーゼのリン酸化がみられた。

イマチニブメシル酸塩 (0.5 ~ 10  $\mu$ M) は SCF 依存性の MAP キナーゼのリン酸化を完全に抑制し、0.1  $\mu$ M においても対照 (PBS) と比較して抑制傾向を示した。しかし、GM-CSF 刺激による MAP キナーゼのリン酸化は 10  $\mu$ M でも抑制しなかった。

イマチニブメシル酸塩は MAP キナーゼの発現には影響を及ぼさなかった。

MAP キナーゼ活性に対するイマチニブメシル酸塩の作用



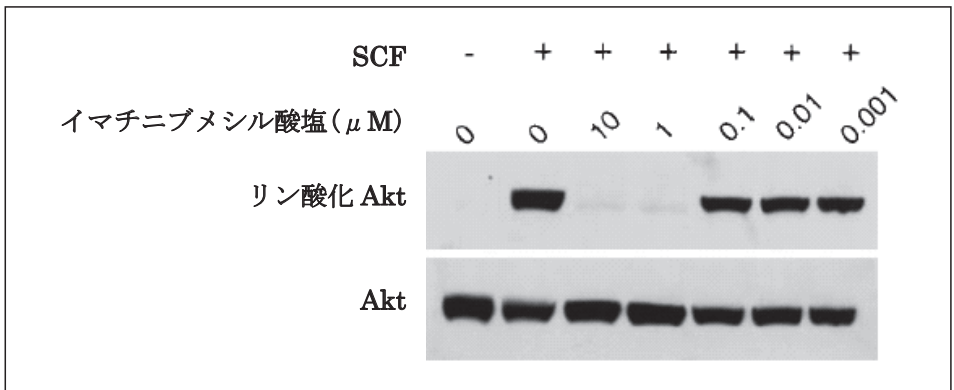
n = 8 (図はそのうちの 1 例を示す)

イマチニブメシル酸塩非存在下の MO7e 細胞では、SCF 刺激により Akt のリン酸化がみられた。

イマチニブメシル酸塩 (1 及び 10  $\mu$ M) は SCF 依存性の Akt のリン酸化をほぼ完全に抑制し、0.1  $\mu$ M においても抑制の傾向を示した。

イマチニブメシル酸塩は Akt の発現には影響を及ぼさなかった。

Akt 活性に対するイマチニブメシル酸塩の作用



n = 8 (図はそのうちの 1 例を示す)

[試験方法]

ヒト骨髄性白血病由来 MO7e を血清を除いた PRMI1640 培地において 18 時間培養後、イマチニブメシル酸塩 (0.1 ~ 10  $\mu$ M) を曝露した。さらに SCF (200ng/mL) 又は MAP キナーゼを介したシグナル伝達経路を活性化する GM-CSF (200U/mL) を加えて 15 分曝露した。細胞融解後抗リン酸化 p44 及び p42MAP キナーゼ (Erk1 及び Erk2) 抗体、抗 p44 及び p42MAP キナーゼ抗体により MAP キナーゼのリン酸化を評価した。

また、イマチニブメシル酸塩 (0.001 ~ 10  $\mu$ M) 又は PBS 及び SCF (200ng/mL) を同様に曝露した細胞を融解し、抗リン酸化 Akt 抗体、抗 Akt 抗体により Akt のリン酸化を評価した。

#### ④その他の作用機序

##### i) PDGF 依存性細胞増殖に対する選択的抑制作用 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

イマチニブメシル酸塩は PDGF 受容体チロシンキナーゼ依存性の細胞増殖を選択的に抑制した。

| 細胞株          | IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M] |
|--------------|-----------------------------|
| BALB/c v-sis | 0.33                        |
| BALB/MK      | 12.7                        |
| FDC-P1       | 9.4                         |
| T24          | 29.2                        |

IC<sub>50</sub> : 細胞増殖を 50%阻害するイマチニブ濃度

##### [試験方法]

PDGF 受容体を発現しているマウス線維芽細胞 (BALB/c 3T3 細胞) に v-sis (PDGF-B 鎖) 遺伝子を導入した細胞 (BALB/c v-sis 細胞)、EGF 依存性増殖を示すマウス上皮角質細胞 (BALB/MK 細胞)、IL-3 依存性増殖を示すマウス骨髄単球系白血病細胞 WEHI-3B 由来 FDC-P1 細胞及び H-ras 遺伝子を導入したヒト膀胱癌細胞 (T24 細胞) を使用した。各種細胞を播種した 24 時間後からイマチニブ存在下及び非存在下で 3 ~ 5 日間培養し、メチレンブルー染色法を用いて生存細胞率を検討し、増殖抑制作用の IC<sub>50</sub> 値を算出した。

##### ii) 細胞内シグナル伝達経路抑制作用 (*in vitro*)<sup>24)</sup>

PDGF 受容体チロシンキナーゼや c-Kit チロシンキナーゼの下流シグナルであるイノシトール三リン酸産生及び MAP キナーゼ活性に及ぼすイマチニブメシル酸塩の作用を検討したところ、PDGF 又は SCF による MAP キナーゼ活性を抑制し、また PDGF によるイノシトール三リン酸の産生を抑制した。

|                                | IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M] |
|--------------------------------|-----------------------------|
| MAPキナーゼの活性化                    |                             |
| SCF刺激 (MO7e細胞)                 | 0.1 ~ 1                     |
| PDGF刺激 (A10細胞)                 | 0.1 ~ 1                     |
| [ <sup>3</sup> H]イノシトール三リン酸の産生 |                             |
| PDGF刺激 (A10細胞)                 | 0.25                        |

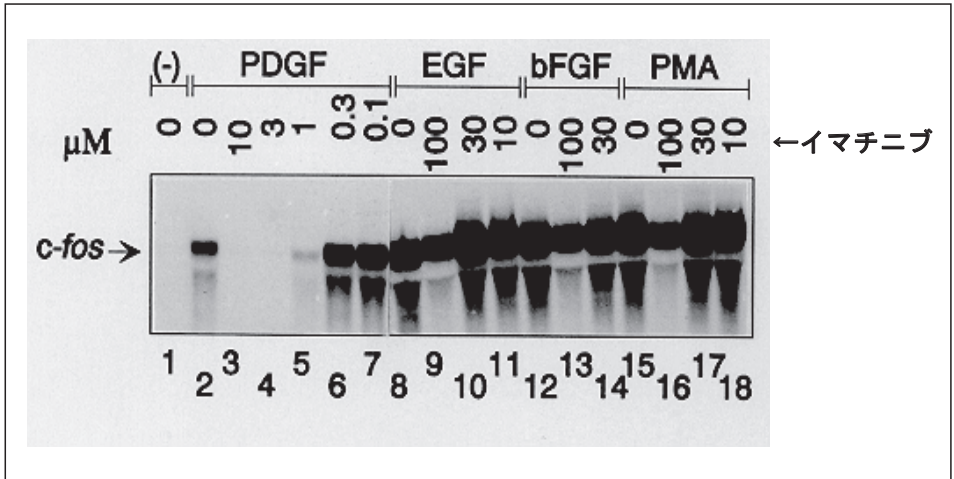
IC<sub>50</sub> : MAP キナーゼ活性又は [<sup>3</sup>H] イノシトール三リン酸の産生を 50%抑制するイマチニブメシル酸塩濃度

##### [試験方法]

無血清条件下でヒト巨核球白血病由来細胞 (MO7e 細胞)、又はラット大動脈平滑筋細胞 (A10 細胞) を、イマチニブメシル酸塩の存在下及び非存在下で 37°C、2 時間培養した。MO7e 細胞を SCF で、また A10 細胞を PDGF で 5 分間刺激した後、MAP キナーゼを検出した。さらに PDGF による [<sup>3</sup>H] イノシトール三リン酸の産生に対する作用を検討するため、[<sup>3</sup>H] イノシトールと血清を含む培地で、A10 細胞を 48 時間混合した後、無血清培地で 24 時間培養した。イマチニブメシル酸塩を 30 分間作用させた後、PDGF 存在下で 5 分間培養し放射活性を測定した。

iii) c-fos 遺伝子 mRNA 発現抑制作用 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

細胞増殖シグナル刺激により早期誘導される c-fos 遺伝子 mRNA の発現に対するイマチニブメシル酸塩の作用を検討した。イマチニブは PDGF 刺激により誘導される c-fos 遺伝子 mRNA の発現を 1  $\mu$ M の濃度でほとんど抑制したが、EGF、bFGF あるいは PMA 刺激に誘導される c-fos 遺伝子 mRNA の発現を 100  $\mu$ M の濃度でも抑制しなかった。



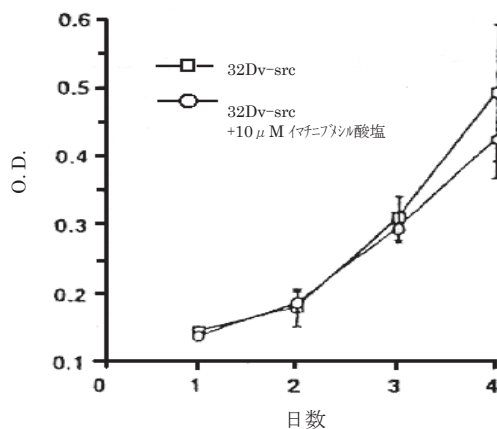
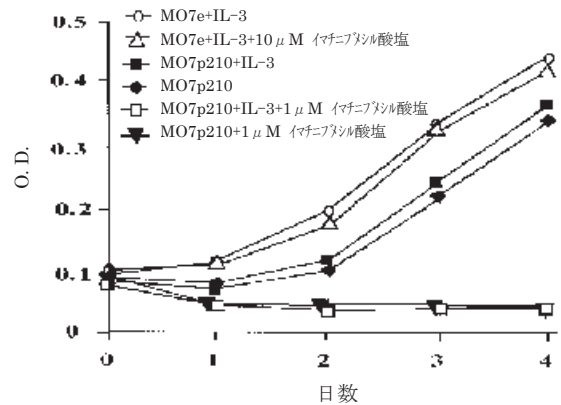
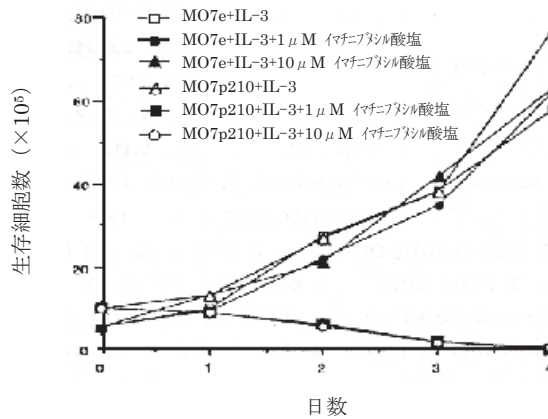
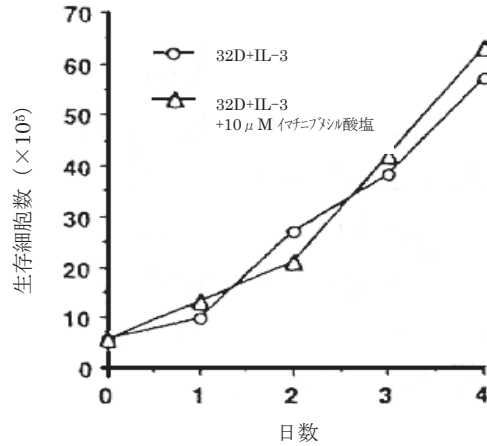
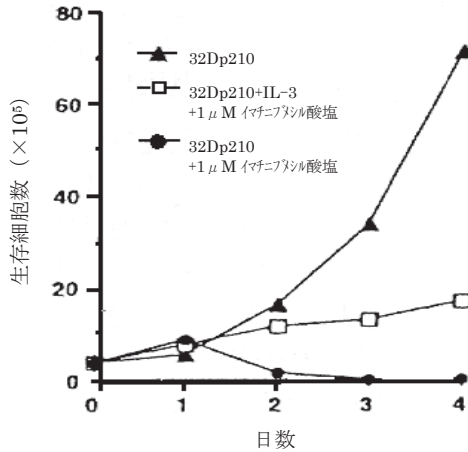
[試験方法]

マウス線維芽細胞 (BALB/c 3T3 細胞) をイマチニブの存在下及び非存在下で 90 分間培養し、増殖因子 (PDGF、EGF 又は bFGF)、あるいは PMA で曝露した。細胞より total RNA を抽出し、ノーザンブロット法により c-fos 遺伝子 mRNA の発現を検出した。

## 2) 細胞増殖抑制作用

### ① p210BCR-ABL 遺伝子導入細胞に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)<sup>19,20)</sup>

イマチニブメシル酸塩は 32Dp210 細胞及び MO7p210 細胞の増殖を抑制し、その作用は IL-3 存在下においても認められた。しかしながら、イマチニブメシル酸塩は 32D 細胞、MO7e 細胞又は 32Dv-src 細胞に対し増殖抑制作用を示さなかった。



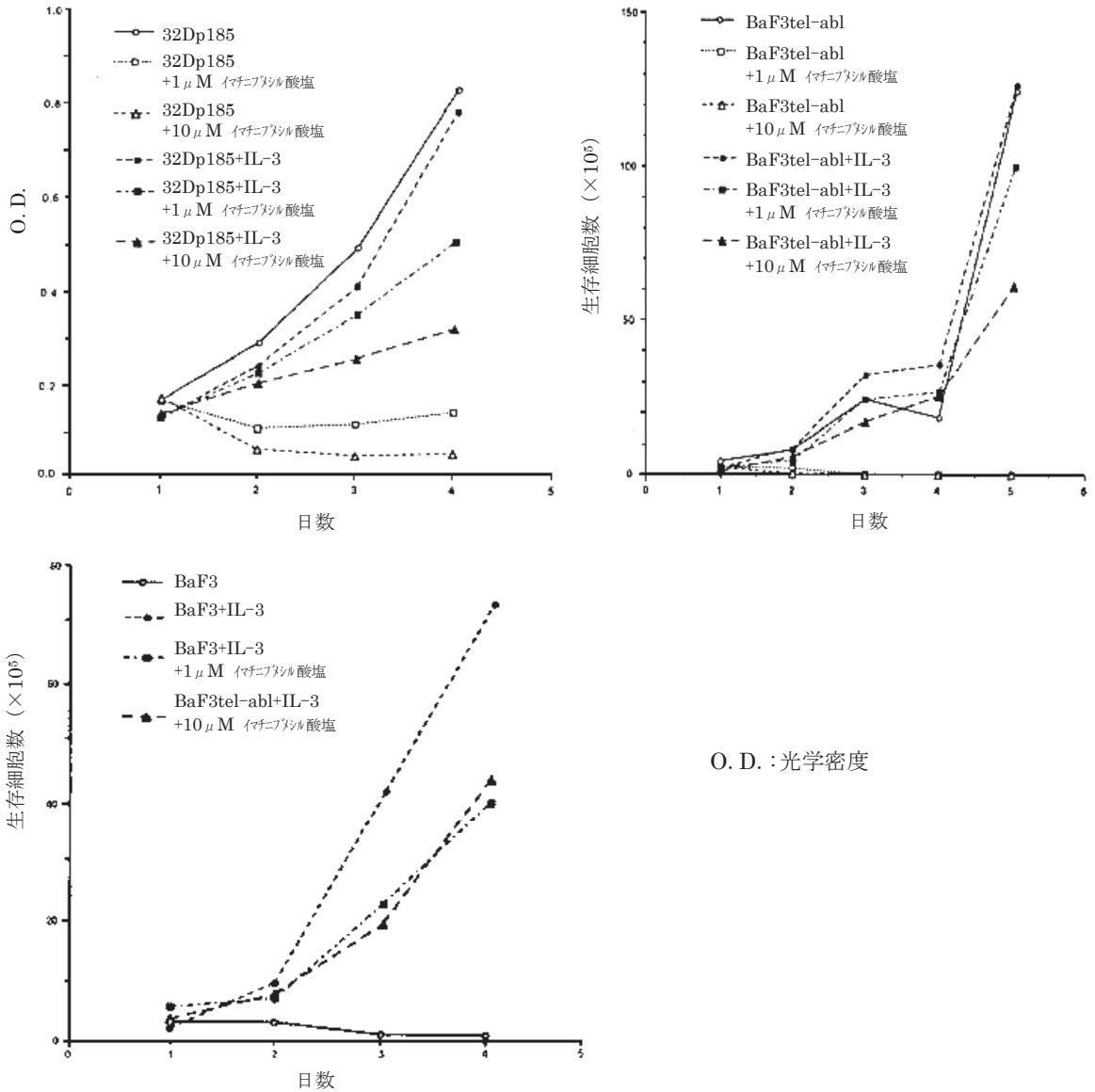
O. D. : 光学密度

各値 : 平均値 ± 標準偏差, n=4

#### [試験方法]

IL-3 依存性増殖を示すマウス骨髄細胞 (32D 細胞) 及びヒト巨核球白血病由来細胞 (MO7e 細胞) に、p210BCR-ABL 遺伝子、v-src 遺伝子を導入し、これらの細胞にイマチニブメシル酸塩を作用させ、その増殖抑制作用を検討した。

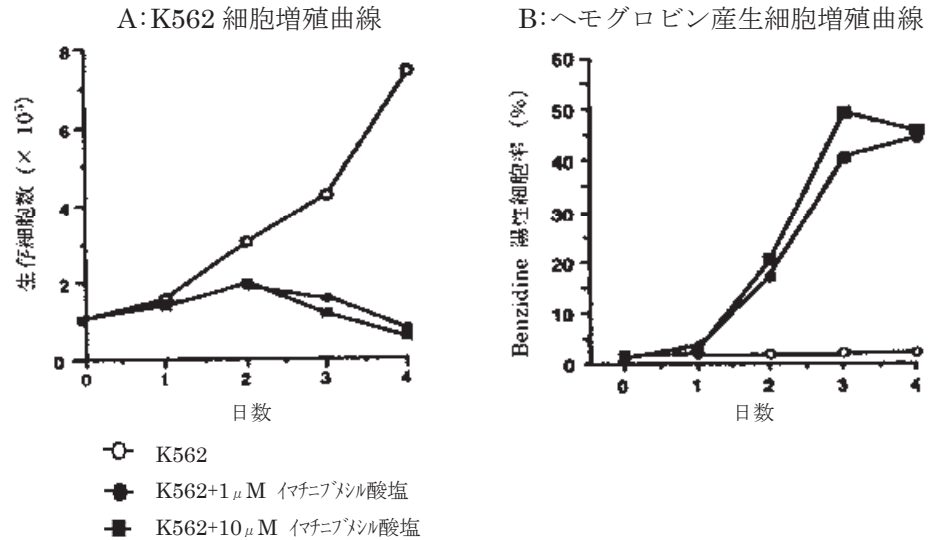
② p185BCR-ABL 遺伝子、TEL-ABL 遺伝子導入細胞に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)<sup>21)</sup>  
 イマチニブメシル酸塩は 32Dp185 細胞及び BaF3tel-abl 細胞の増殖を抑制した。しかしながら、IL-3 存在下では 32Dp185 細胞の増殖抑制の程度は弱く、BaF3tel-abl 細胞の増殖はほとんど抑制されなかった。また、BaF3 細胞の IL-3 依存増殖に対しては、10 $\mu$ M の濃度でも増殖抑制作用をほとんど示さなかった。  
 (注：ALL の病態においては、ABL 遺伝子が BCR 遺伝子の代わりに tel 遺伝子と融合している症例の報告もある)



[試験方法]

IL-3 依存性増殖を示すマウス骨髄細胞 (32D 細胞) に p185BCR-ABL 遺伝子を導入した細胞 (32Dp185 細胞)、IL-3 依存性の増殖を示すマウス造血前駆細胞 (BaF3 細胞)、BaF3 細胞に TEL-ABL 遺伝子を導入した細胞 (BaF3tel-abl 細胞、IL-3 非依存性増殖) にイマチニブメシル酸塩を作用させ、その増殖抑制作用を検討した。

③ BCR-ABL 遺伝子発現 CML 由来 K562 細胞における増殖抑制作用 (*in vitro*)<sup>20)</sup>  
 イマチニブメシル酸塩は、K562 細胞の増殖を抑制した。また、培養 2 日目から benzidine 陽性細胞の割合が増加したことから、イマチニブメシル酸塩は K562 細胞に対して分化誘導作用を有する可能性が示唆された。



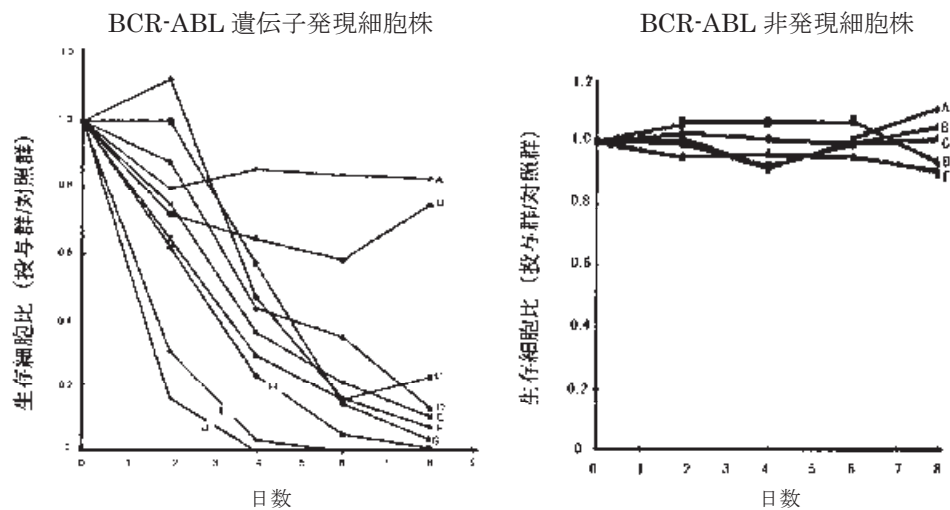
[試験方法]

CML 由来細胞 (K562 細胞) をイマチニブメシル酸塩 (1 μM 又は 10 μM) の存在下及び非存在下で培養し、生存細胞数を経時的に測定した。また、benzidine 染色陽性を示すヘモグロビン産生細胞 (赤芽性細胞) 数を指標として細胞分化に及ぼす作用を検討した。

④白血病由来 BCR-ABL 遺伝子発現細胞に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)<sup>25, 26)</sup>

イマチニブメシル酸塩 ( $1\mu\text{M}$ ) は、KCL22 及び SD1 細胞を除くほとんどの BCR-ABL 遺伝子発現細胞の増殖を 48 ~ 96 時間以内に抑制した。しかしながら、BCR-ABL 非発現細胞の増殖に対しては影響を及ぼさなかった。

イマチニブメシル酸塩 ( $1\mu\text{M}$ ) 存在下での生存細胞比



p210BCR-ABL 遺伝子発現 CML 細胞株 : K562 (G)、KYO1 (E)、KU812 (C)、LAMA84 (D)、EM3 (I)、KCL22 (A)、BV173 細胞 (H)

p230BCR-ABL 遺伝子発現 CML 細胞株 : AR230 細胞 (J)

p190BCR-ABL 遺伝子発現 ALL 細胞株 : TOM1 (F)、SD1 細胞 (B)

BCR-ABL 非発現細胞株 : AML 由来 KG1 細胞 (C)、前骨髄性白血病由来 HL60 細胞 (A)、組織球リンパ腫由来 U937 細胞 (B)、急性 T 細胞リンパ腫由来 Jurkat 細胞 (E)、多発性骨髄腫由来 RPMI8226 細胞 (D)

[試験方法]

イマチニブメシル酸塩 ( $1\mu\text{M}$ ) の存在下及び非存在下で培養し、トリパンブルー染色法により生存細胞数を検討した。

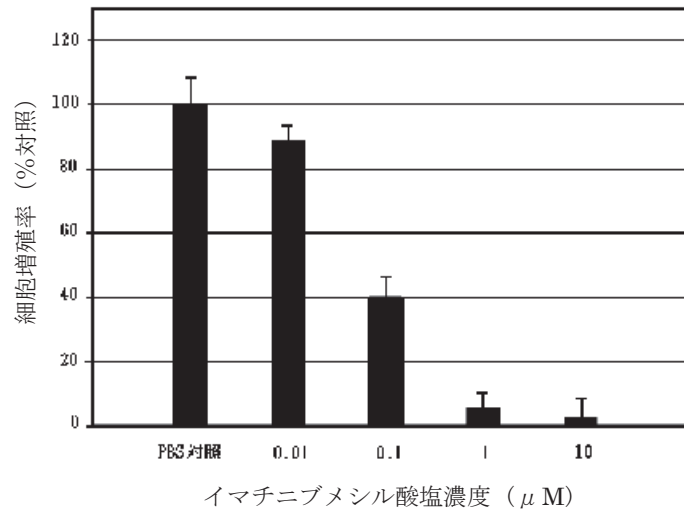


⑤ SCF 依存性細胞増殖に対する選択的抑制作用 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

イマチニブメシル酸塩は対照 (PBS) と比較して SCF 刺激による MO7e 細胞の増殖を 0.01  $\mu$ M で 11.5%、0.1  $\mu$ M で 59.9%、1  $\mu$ M で 94.7%、10  $\mu$ M で 97.6% 抑制し、0.1 ~ 10  $\mu$ M では有意に増殖を抑制した。

一方、GM-CSF 刺激による MO7e 細胞の増殖に対し、イマチニブメシル酸塩は 10  $\mu$ M の濃度まで抑制作用を示さなかった。

MO7e 細胞の SCF 依存性細胞増殖に対するイマチニブメシル酸塩の作用



各値：平均値±標準偏差、n = 6 (図はそのうちの1回の結果を示す)

また、MO7e は IL-3 によっても細胞増殖がみられるが、イマチニブメシル酸塩は 10  $\mu$ M の濃度においても、IL-3 刺激による MO7e 細胞の増殖を抑制しなかった。「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 2) ①」の項参照

[試験方法]

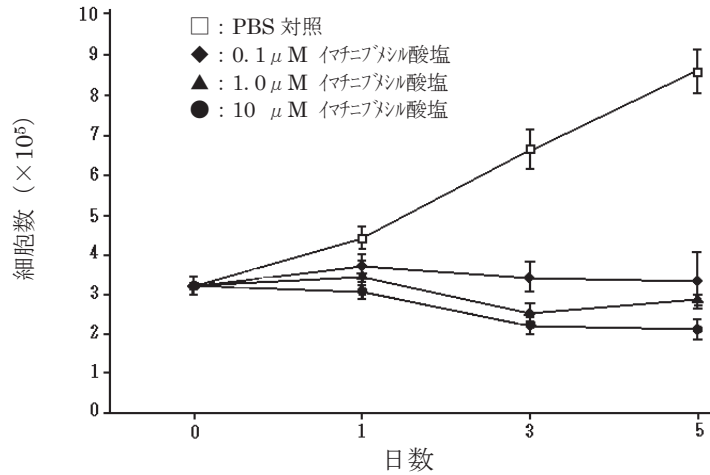
KIT 発現細胞であるヒト骨髄性白血病由来 MO7e 細胞を 10%FCS 含有 RPMI1640 培地に播種し、SCF (200ng/mL) +イマチニブメシル酸塩 (0.01 ~ 10  $\mu$ M) 又は GM-CSF (200U/mL) +イマチニブメシル酸塩 (0.1 ~ 10  $\mu$ M) を添加し 48 時間培養後、生存細胞数を計数した。

⑥ GIST 細胞株の細胞増殖に対する抑制作用 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

イマチニブメシル酸塩は 0.1、1、10 $\mu$ M の濃度で、培養後 1 日目から GIST882 細胞の増殖を抑制した。

なお、GIST882 細胞では PDGF 受容体の発現は検出されず、リン酸化されていない不活性型 Abl がわずかに検出されたのみであった。

GIST882 細胞の細胞増殖に対するイマチニブメシル酸塩の作用



各値：平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 4

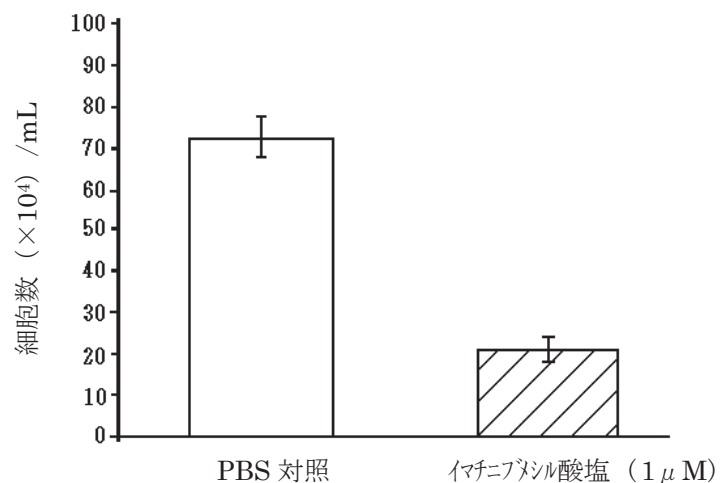
[試験方法]

転移性 GIST 患者由来 GIST882 細胞を 10%FCS 含有 DMEM 培地に播種し、イマチニブメシル酸塩 (0.1 ~ 10 $\mu$ M) 又は PBS (対照) を添加し 5 日間培養後、増殖曲線を作成した。

⑦ GIST 初代培養細胞の細胞増殖に対する抑制作用 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

GIST780 細胞をイマチニブメシル酸塩 1 $\mu$ M に 48 時間曝露した場合に、対照と比較し、細胞数が約 70% 減少した。

GIST780 細胞の細胞増殖に対するイマチニブメシル酸塩の作用



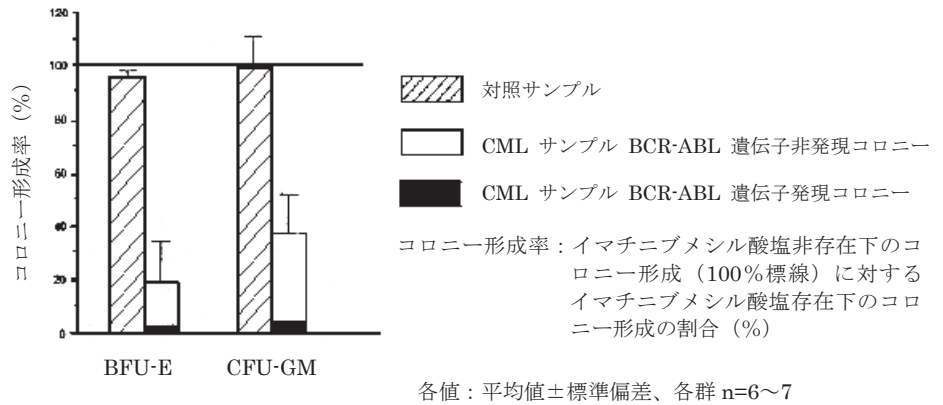
各値：平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 3

[試験方法]

GIST 患者由来 GIST780 細胞を 10%FCS 含有 DMEM 培地に播種し、イマチニブメシル酸塩 (1 $\mu$ M) 又は対照として PBS を添加し、48 時間培養した。それぞれの培地から 3 コロニーを取り出し、血球計算板を用いて細胞数を計数した。

⑧造血細胞のコロニー形成抑制作用 (*in vitro*)<sup>20,27)</sup>

対照サンプルのコロニー形成を抑制することなく CML 患者由来サンプルのコロニー形成をイマチニブメシル酸塩非存在下と比較して 20～40%にまで抑制した。また、イマチニブメシル酸塩非存在下での CML 患者サンプルから形成されたコロニーにおける BCR-ABL 遺伝子 mRNA の発現率は、92～96%であったのに対し、イマチニブメシル酸塩存在下での発現率は 20%以下であった。これらの結果からイマチニブメシル酸塩は BCR-ABL 遺伝子発現コロニーの形成を選択的に抑制することが示唆された。

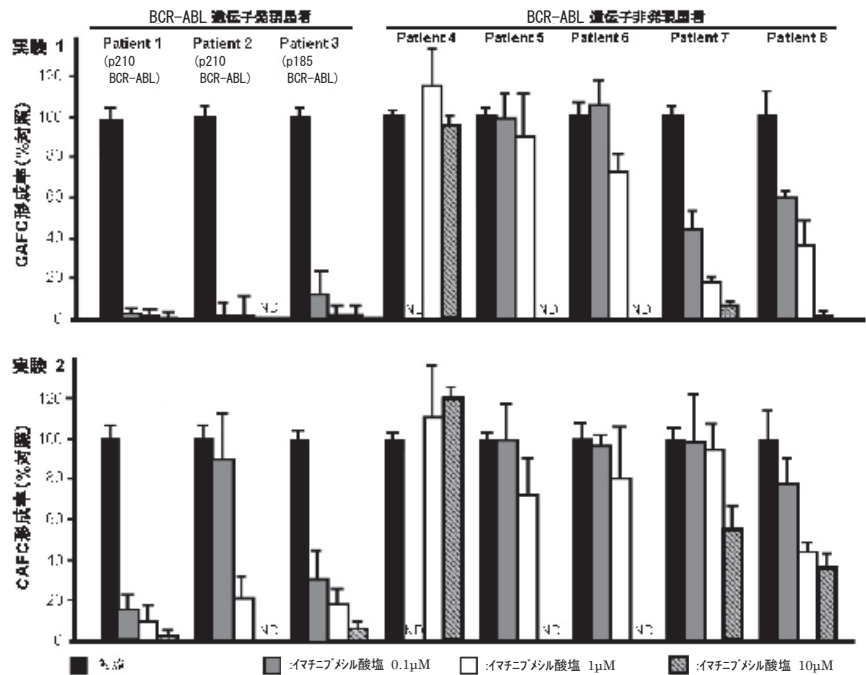


[試験方法]

7例の CML 患者（慢性期：5例、急性転化期：2例）及び 6例の白血病以外の骨髄移植患者から採取した造血前駆細胞サンプル（対象サンプル）を、BFU-E アッセイではエリスロポエチン及び IL-3 を含む培地で、また、CFU-GM アッセイでは IL-3 及び G-CSF を含む培地で 2 週間培養し、イマチニブメシル酸塩の存在下及び非存在下に対するコロニー形成率を求めた。また、形成されたコロニー中の BCR-ABL 遺伝子 mRNA の発現率を RT-PCR 法により測定した。

⑨ ALL 患者サンプルにおける造血前駆細胞のコロニー形成抑制作用 (*in vitro*)<sup>28)</sup>  
 イマチニブメシル酸塩 (0.1 ~ 10 $\mu$ M) は、BCR-ABL 遺伝子非発現 ALL 患者から採取した造血前駆細胞の CAFC (cobblestone area forming cells) コロニー形成をほぼ抑制することなく、BCR-ABL 遺伝子発現患者 (p210BCR-ABL、p185BCR-ABL) 由来サンプルの CAFC コロニー形成を抑制した。

ALL 由来 BCR-ABL 遺伝子発現造血前駆細胞の  
 コロニー形成に対するイマチニブメシル酸塩の作用



各値 : 3 試行の平均値、ND : not done

[試験方法]

8 例の ALL 患者 (p210BCR-ABL 遺伝子発現 : 2 例、p185BCR-ABL 遺伝子発現 : 1 例、BCR-ABL 遺伝子非発現 : 5 例) の末梢血及び骨髄から採取した単核球サンプルを、マウス骨髄由来間質系細胞 MS-5 と共培養した。

実験 1 : イマチニブメシル酸塩 (0.1、1、10 $\mu$ M) を共培養開始時から 2 週間曝露し、washout してから 1 週間後に CAFC コロニーを計数した。

実験 2 : 共培養開始 2 週間後から、イマチニブメシル酸塩 (0.1、1、10 $\mu$ M) を 1 週間曝露し、CAFC コロニーを計数した。

⑩白血球細胞に対するアポトーシス誘導作用 (*in vitro*)<sup>25, 29-33)</sup>

CML

細胞にアポトーシスが誘導された場合、染色体 DNA がヌクレオソームの単位に切断され、caspase-3 が活性されることから、これらをアポトーシスの指標として用いて、BCR-ABL 遺伝子発現細胞におけるイマチニブメシル酸塩のアポトーシス誘導作用を検討した。

BCR-ABL 遺伝子発現 CML 由来 K562 細胞においては、イマチニブメシル酸塩は 0.3 μM の濃度から DNA 断片化を誘導し、10 μM 曝露 24 時間後から caspase-3 活性を上昇させることが示唆されたが、BCR-ABL 遺伝子非発現細胞においては 10 μM の濃度でも DNA 断片化を起こさず、caspase-3 活性の上昇も認められなかった。

また、BCR-ABL 遺伝子を発現している急性転化期 CML 由来 BV173 細胞、KBM-5 細胞、LAMA84 細胞などでもアポトーシス誘導が示唆されている。

これ以外にも、K562 細胞において、イマチニブメシル酸塩 0.25 μM の 24 ~ 72 時間曝露により、Bcl-xL 発現減少、ホスファジルセリンを指標にした早期アポトーシス誘導細胞 (annexin V 陽性かつ propidium iodide 陰性細胞) 分布の増加、procaspase-8 及び Bid のプロセッシング増加、及び細胞質中 cytochrome c の増加など、アポトーシス関連の複数の事象が観察された報告や、BCR-ABL 遺伝子導入細胞 (MO7/p210 細胞) を用いた検討においても、イマチニブメシル酸塩は 1 μM の濃度で細胞質中 cytochrome c の増加、曝露 6 時間以内には caspase-3 活性の上昇、あるいは Bcl-x の発現減少を示したことから、一方、BCR-ABL 遺伝子を導入していない MO7 細胞ではイマチニブメシル酸塩によるこれらの事象は認められなかったことが報告されており、同一実験条件においてアポトーシス誘導を示唆する様々な事象が確認されていることから、*in vitro* 試験においてイマチニブメシル酸塩は BCR-ABL 遺伝子発現細胞にアポトーシスを誘導すると考えられた。

⑪ ALL 由来 BCR-ABL 遺伝子発現細胞におけるアポトーシス誘導作用 (*in vitro*)<sup>34)</sup>

Z-119 細胞において、イマチニブメシル酸塩 (1 μM) 曝露 48 時間後から caspase-3 陽性細胞数の増加が認められ、曝露 24 時間から 72 時間後まで sub-G<sub>1</sub> 細胞数が時間依存的に増加した。

ALL 由来 BCR-ABL 遺伝子発現細胞におけるイマチニブメシル酸塩の caspase-3 活性及び sub-G<sub>1</sub> 細胞数増加作用

| イマチニブメシル酸塩<br>曝露時間 (h) | Caspase-3 活性陽性細胞 (%) |                   | sub-G <sub>1</sub> 細胞 (%) |                   |
|------------------------|----------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|
|                        | 対照                   | イマチニブメシル酸塩 (1 μM) | 対照                        | イマチニブメシル酸塩 (1 μM) |
| 24                     | 5.1                  | 8.4               | 17.5                      | 26.1              |
| 48                     | 4.5                  | 20.8              | 13.3                      | 35.9              |
| 72                     | 6.4                  | 28.8              | 10.8                      | 43.1              |

[試験方法]

ALL 由来 p185BCR-ABL 遺伝子発現 Z-119 細胞にイマチニブメシル酸塩 (1 μM) を 24、48 及び 72 時間曝露後、フローサイトメトリー法にて caspase-3 活性陽性細胞数を測定した。また、イマチニブメシル酸塩を同様に曝露した細胞を一晩固定し、アポトーシスの指標として、sub-G<sub>1</sub> 細胞をフローサイトメトリー法にて計数した。

⑫ SCF 依存性抗アポトーシス作用に対する阻害作用 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

MO7e 細胞は SCF 刺激がない場合、アポトーシスが誘導されるが、SCF 刺激によりアポトーシス細胞は減少した。イマチニブメシル酸塩は 1 及び 10 $\mu$ M の濃度で SCF 刺激による抗アポトーシス作用を阻害した。

| 培地条件  | 早期アポトーシス細胞(%) | 後期アポトーシス細胞(%) |
|---|---------------|---------------|
| 10%FCS+GM-CSF                                   | 4.4           | 1.8           |
| 1%BSA   | 18.9          | 11.9          |
| 1%BSA+SCF (200ng/mL)<br>+PBS                    | 10.4          | 4.5           |
| 1%BSA+SCF (200ng/mL)<br>+イマチニブメシル酸塩 0.1 $\mu$ M | 10.8          | 4.5           |
| 1%BSA+SCF (200ng/mL)<br>+イマチニブメシル酸塩 1 $\mu$ M   | 20.5          | 11.3          |
| 1%BSA+SCF (200ng/mL)<br>+イマチニブメシル酸塩 10 $\mu$ M  | 20.8          | 12.2          |

[試験方法]

MO7e 細胞を FBS 及び増殖因子を除いた RPMI1640 培地で 24 時間培養後、① 10% fetal-calf serum (FCS) + GM-CSF 添加、② 1%BSA 添加、③ 1%BSA + SCF (200ng/mL) + PBS (対照) 添加、④ 1%BSA + SCF + イマチニブメシル酸塩 (0.1 ~ 10 $\mu$ M) を添加したそれぞれの培地で培養し、イマチニブメシル酸塩の抗アポトーシス抑制について検討した。

アポトーシスの判定は、アポトーシス早期の指標となる annexin V (AV) - fluorescein isothiocyanate (FITC) 及び細胞膜が破綻した死細胞の指標となる 7-amino actinomycin D (7-AAD) の染色によって判定された。

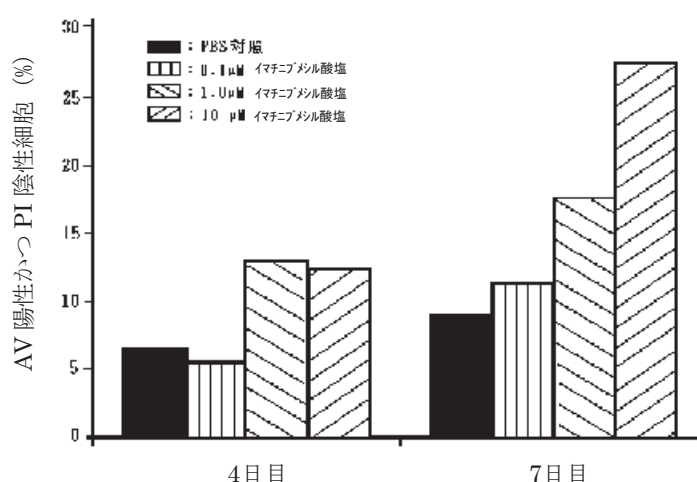
早期アポトーシス：AV-FITC 陽性かつ 7-AAD 陰性細胞

後期アポトーシス：AV-FITC 陽性かつ 7-AAD 陽性細胞

⑬ GIST 細胞株におけるアポトーシスに対する作用 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

イマチニブメシル酸塩曝露 4 日目において、1 及び 10 $\mu$ M の濃度で早期アポトーシス細胞を対照の 2 倍まで増加させた。曝露 7 日目には濃度依存的なアポトーシス細胞の増加がみられた。

GIST882 細胞におけるアポトーシスに対するイマチニブメシル酸塩の作用



AV : annexin V, PI : propidium iodide, n = 2

[試験方法]

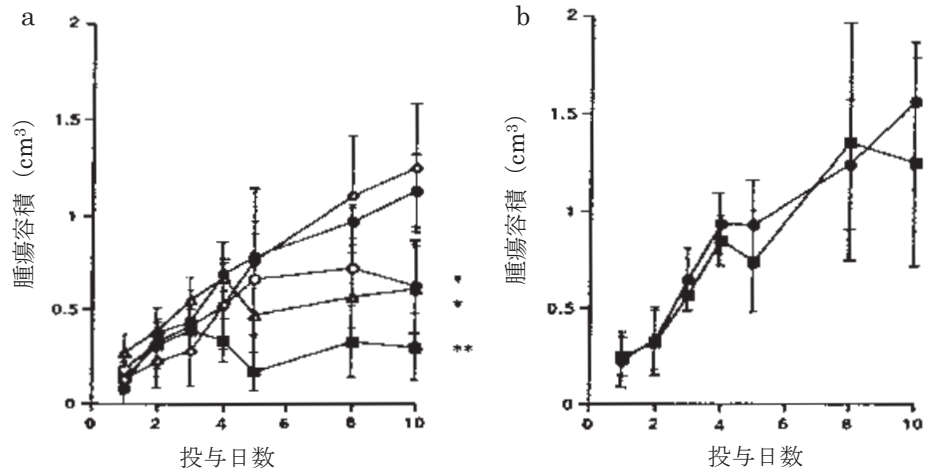
転移性 GIST 患者由来 GIST882 細胞に対し、イマチニブメシル酸塩 (0.1 ~ 10 $\mu$ M) 又は PBS (対照) を添加し、曝露 4 日、7 日目にアポトーシスに対する効果を検討した。細胞は、アポトーシス誘導早期より細胞表面に露出されるフォスファチジルセリンと結合する annexin V (AV) と細胞膜が破綻した死細胞の指標となる propidium iodide (PI) の染色によって、AV 陽性かつ PI 陰性である細胞を早期アポトーシスとして判定した。

### 3) 抗腫瘍作用

#### ① p210BCR-ABL 遺伝子導入細胞担癌マウスにおける抗腫瘍作用 (マウス)<sup>20)</sup>

イマチニブメシル酸塩は 10mg/kg 以上の用量で腫瘍容積の増大を抑制した。一方、32Dv-src 細胞担癌マウスでは、50mg/kg の用量でも抑制作用は認められなかった。

#### 32Dp210 細胞 (a) 又は 32Dv-src 細胞 (b) 担癌マウスにおけるイマチニブメシル酸塩の抗腫瘍作用



腫瘍容積： $\pi \times \text{長直径} \times \text{短直径}^2 / 6$ 、各値：平均値±標準偏差、各群 n=4、●：溶媒対照群、◇：イマチニブメシル酸塩 2.5mg/kg、○：イマチニブメシル酸塩 10mg/kg、△：イマチニブメシル酸塩 25mg/kg、■：イマチニブメシル酸塩 50mg/kg、\*：p<0.05、\*\*：p<0.01 (投与後 10 日における溶媒対照群との比較、Dunn's post test)

#### [試験方法]

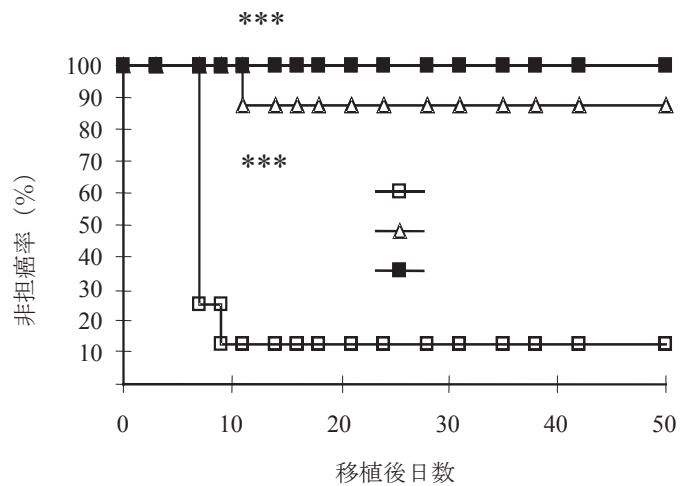
p210BCR-ABL 遺伝子あるいは v-src 遺伝子を導入した 32Dcl3 マウス骨髄細胞 (32Dp210、32Dv-src 細胞) をマウス腹側皮下に移植し、移植の 8 日後より 10 日間、イマチニブメシル酸塩 (2.5、10、25 及び 50mg/kg) を 1 日 1 回腹腔内に投与し、腫瘍容積を指標として抗腫瘍作用を検討した。

② CML 由来 KU812 細胞担癌マウスにおける抗腫瘍作用 (マウス) <sup>26)</sup>

対照群では移植後 9 日までに 7/8 匹に腫瘍の形成がみられたが、イマチニブメシル酸塩を 1 日 3 回 50mg/kg の用量で腹腔内投与した動物では、1/8 匹にのみ腫瘍形成がみられた。また、1 日 3 回 160mg/kg の用量で経口投与した動物においては、移植後 240 日まで腫瘍形成は認められなかった。

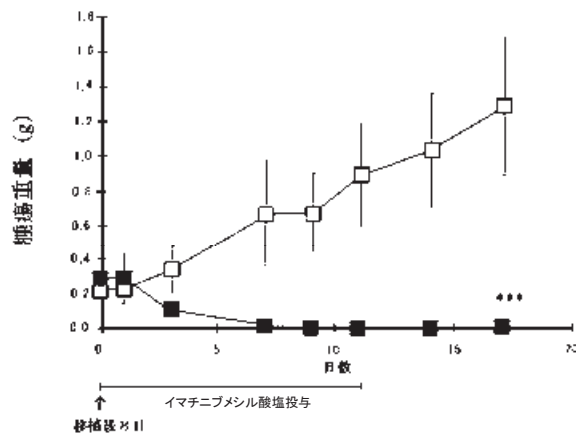
イマチニブメシル酸塩を 1 日 3 回、160mg/kg の用量で経口投与することで、2 日目から腫瘍重量は低下し、7 日目には対照群と比して 98% の退縮がみられた。退縮を示した 12 匹中 8 匹については、少なくとも 210 日間、腫瘍は消失したままだったが、残りの 4 匹では 48 ~ 60 日の間に腫瘍の再発が認められた。

KU812 細胞担癌マウスの生存率に対するイマチニブメシル酸塩の作用



非担癌率：腫瘍を形成していない動物の割合 (%)、各群 n=8、□：溶媒対照群、△：50mg/kg 腹腔内投与 (1 日 3 回)、■：160mg/kg 経口投与 (1 日 3 回)、\*\*\*：p < 0.0001 (溶媒対照群と比較、log-rank test)

KU812 細胞に対するイマチニブメシル酸塩の抗腫瘍作用



腫瘍重量：短直径<sup>2</sup> × 長直径 / 2、各値：平均値 ± 95% 信頼区間、各群 n=12、□：溶媒対照群、■：160mg/kg 経口投与 (1 日 3 回)、\*\*\*：p < 0.0001 (腫瘍重量抑制率 (%) として溶媒対照群と比較、one-way variance analysis)

[試験方法]

BCR-ABL 遺伝子発現 CML 由来 KU812 細胞を雌性 CD1 系ヌードマウスの腹側皮下内に移植した。移植の翌日より 11 日間、イマチニブメシル酸塩を 1 日 3 回、50mg/kg の用量で腹腔内投与を、あるいは 160mg/kg の用量で経口投与を行い、腫瘍を形成していない動物の割合を指標として腫瘍形成抑制作用を検討した。同様に KU812 細胞を移植後 8 日目から 11 日間イマチニブメシル酸塩を 1 日 3 回、160mg/kg の用量で経口投与し、腫瘍容積から換算した腫瘍重量の経時的な変化を検討した。



(3) 作用発現時間・持続時間 | 該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

#### 1) 単回投与（成人、外国人のデータ）<sup>35)</sup>

外国健康成人にイマチニブとして 400mg をカプセル剤（100mg カプセル×4）又は錠剤（100mg 錠×4）として単回経口投与した結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

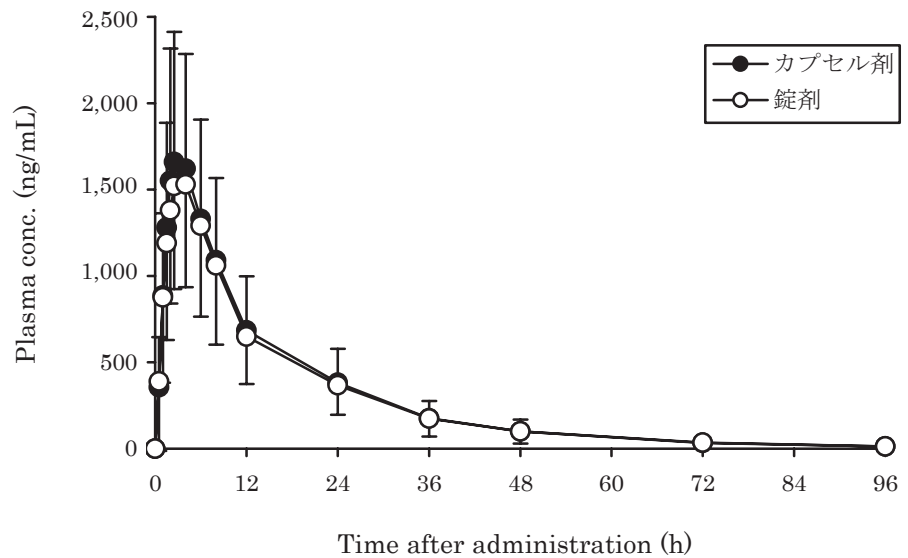
外国健康成人にイマチニブとして 400mg をカプセル剤又は錠剤（各製剤 100mg × 4）として単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| 製剤                                    | C <sub>max</sub><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | T <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-96</sub><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | T <sub>1/2</sub><br>(h) |
|---------------------------------------|--|-------------------------|--|-------------------------|
| カプセル剤<br>400mg <sup>a)</sup><br>(30例) | 1.75 ± 0.70                              | 2.98 ± 1.09             | 27.4 ± 12.9  | 15.8 ± 2.9              |
| 錠剤<br>400mg <sup>b)</sup><br>(30例)    | 1.64 ± 0.60                              | 3.10 ± 1.04             | 26.4 ± 11.7  | 15.9 ± 3.1              |

a) 100mg カプセル×4、b) 100mg 錠×4

[平均値±標準偏差]

外国健康成人にイマチニブとして 400mg をカプセル剤（100mg カプセル×4）又は錠剤（100mg 錠×4）として単回経口投与したときの血漿中イマチニブ濃度推移



## 2) 反復投与

### ① CML

#### i) 慢性期 CML 患者<sup>36)</sup>

カプセル剤 200mg、400mg 及び 600mg を日本人の CML 患者（慢性期）に 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目には定常状態に達し、Cmax 及び AUC<sub>0-24</sub> は初回投与の 1.1 ~ 2.7 倍となった。投与 1 日目及び 28 日目（定常状態）のいずれにおいても Cmax 及び AUC<sub>0-24</sub> は投与量に比例し、体内動態は線形であった。

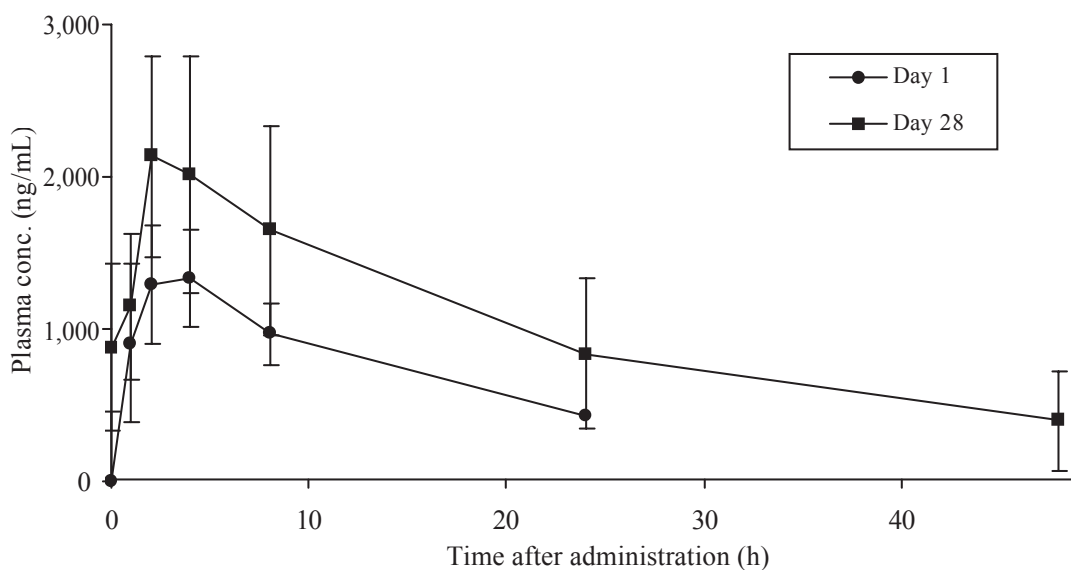
日本人の慢性期 CML 患者に 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

| 投与量                         | 投与日  | Cmax<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Tmax<br>(h) | AUC <sub>0-24</sub><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | T <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-----------------------------|------|------------------------------|-------------|--|-------------------------|
| 200mg<br>(3例)               | 1日目  | 0.735 ± 0.149                | 3.33 ± 1.15 | 7.78 ± 1.53  | 10.5 ± 0.4              |
|                             | 28日目 | 1.12 ± 0.16                  | 3.33 ± 1.15 | 16.7 ± 0.6   | 17.0 ± 2.1              |
| 400mg<br>(3例)               | 1日目  | 1.41 ± 0.41                  | 2.67 ± 1.15 | 19.4 ± 7.1   | 12.4 ± 1.9              |
|                             | 28日目 | 2.14 ± 0.67                  | 2.67 ± 1.15 | 33.2 ± 14.9  | 18.0 ± 4.9              |
| 600mg<br>(6例) <sup>a)</sup> | 1日目  | 2.05 ± 0.65                  | 5.33 ± 2.07 | 31.1 ± 11.1  | 14.3 ± 3.1              |
|                             | 28日目 | 3.94 ± 2.52                  | 3.88 ± 0.26 | 66.1 ± 40.8  | 18.2 ± 3.4              |

a) 定常状態データは5例

[平均値±標準偏差]

カプセル剤 400mg を日本人慢性期 CML 患者 3 例に 1 日 1 回、28 日間にわたり反復経口投与したときの血漿中イマチニブ濃度推移



注) 慢性骨髄性白血病に対して本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。  
 慢性期：通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 1 回 600mg まで増量できる。  
 移行期又は急性期：通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 800mg (400mg を 1 日 2 回) まで増量できる。

ii) 移行期・急性期 CML 患者<sup>36)</sup>

カプセル剤 400mg、600mg 及び 800mg を日本人の CML 患者（移行期・急性期）に 14 日間反復経口投与（400mg、600mg は 1 日 1 回投与、800mg は 400mg を 1 日 2 回投与）した場合、Cmax 及び AUC は初回投与に比べ反復投与後で 0.8 ～ 2.9 倍であった。

日本人の移行期・急性期 CML 患者に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ  
（400mg 及び 600mg は 1 日 1 回投与、800mg は 400mg を 1 日 2 回投与）

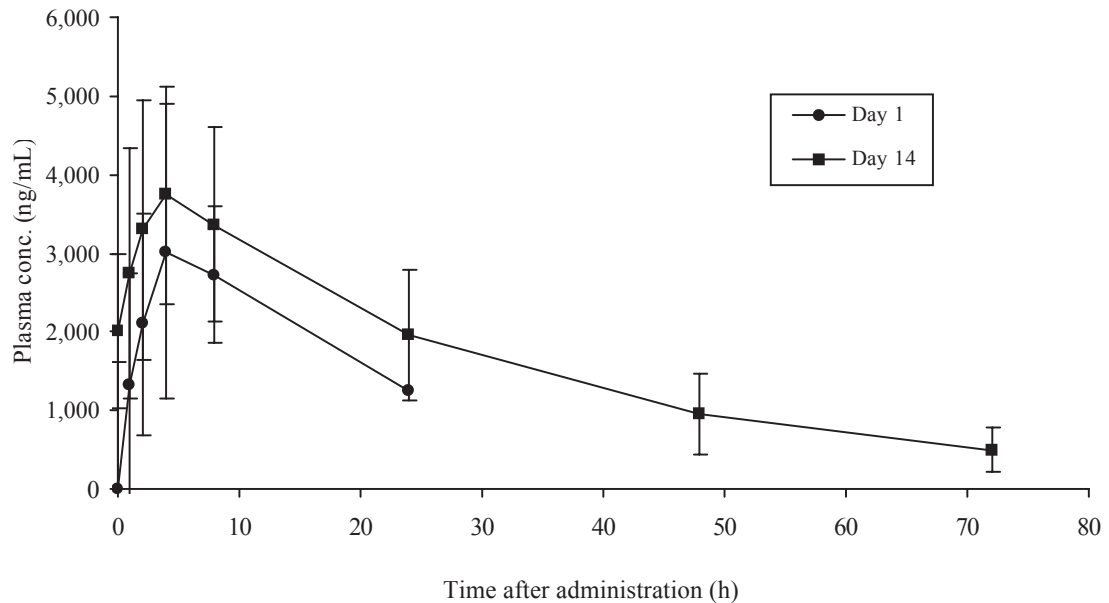
| 投与量                        | 投与日                | Cmax<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Tmax<br>(h) | AUC <sub>0-24</sub><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | T <sub>1/2</sub><br>(h) |
|----------------------------|--------------------|------------------------------|-------------|--|-------------------------|
| 400mg<br>(6例)              | 1日目                | 2.39 ± 1.12                  | 5.33 ± 2.07 | 35.4 ± 21.5  | 12.8 ± 2.5              |
|                            | 14日目 <sup>a)</sup> | 3.73 ± 0.55                  | 3.21 ± 1.12 | 61.3 ± 15.5  | 19.7 ± 5.8              |
| 600mg<br>(9例)              | 1日目                | 3.24 ± 1.62                  | 5.03 ± 2.45 | 49.1 ± 31.1  | 13.4 ± 2.5              |
|                            | 14日目               | 3.83 ± 1.38                  | 3.75 ± 1.87 | 68.0 ± 26.7  | 23.0 ± 5.1              |
| 800mg<br>(400mg×2)<br>(4例) | 1日目                | 3.15 ± 1.11                  | 5.00 ± 2.00 | [26.0 ± 6.4]   | 7.40 ± 1.45             |
|                            | 14日目               | 4.73 ± 0.80                  | 2.49 ± 1.91 | [47.3 ± 8.1]   | 18.6 ± 2.4              |

a) n=5例

[平均値±標準偏差]

[ ]のデータはAUC<sub>0-12</sub>

カプセル剤 600mg を日本人の移行期・急性期 CML 患者 9 例に 1 日 1 回、  
14 日間にわたり反復経口投与したときの血漿中イマチニブ濃度推移



iii) CML患者（外国人のデータ）<sup>39)</sup>

外国人の CML 患者にカプセル剤 25 ～ 1,000mg を 1 日 1 回あるいは 1 日 2 回に分けて反復経口投与したとき、血中イマチニブ濃度は投与 7 日目には定常状態に達し、初回投与及び定常状態での AUC はいずれも投与量に比例し、体内動態は線形であった。

200、400 及び 600mg の 1 日 1 回反復経口投与において、薬物動態パラメータ値は日本人での成績と同等であった。

注) 慢性骨髄性白血病に対して本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。  
慢性期：通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 1 回 600mg まで増量できる。  
移行期又は急性期：通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 800mg (400mg を 1 日 2 回) まで増量できる。

② KIT (CD117) 陽性 GIST

i) 日本人 KIT (CD117) 陽性 GIST 患者<sup>37,38)</sup>

カプセル剤 400mg 及び 600mg を日本人の切除不能又は転移性の KIT (CD117) 陽性 GIST 患者に 1 日 1 回 29 日間反復経口投与した (初回投与後 2 日目及び 3 日目は休薬)。初回投与後における C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は 400mg に比べ 600mg でほぼ投与量に比例して増加した。C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は初回投与に比べ反復投与後で 0.7 ~ 2.6 倍であった。国内 CML 患者 (慢性期、移行期・急性期) と比較し、パラメータ値はほぼ同様であった。

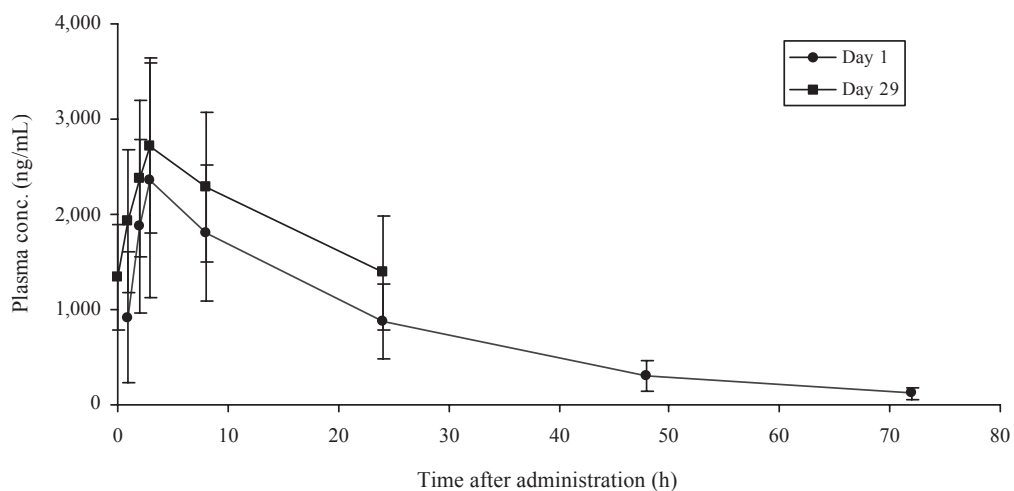
日本人の GIST 患者に 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

| 投与量            | 投与日  | C <sub>max</sub><br>( $\mu$ g/mL) | T <sub>max</sub><br>(h)   | AUC <sub>0-24</sub><br>( $\mu$ g·h/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(h)  |
|----------------|------|-----------------------------------|---------------------------|--|--------------------------|
| 400mg<br>(9例)  | 1日目  | 2.51 ± 1.00                       | 3.23 ± 1.91               | 34.7 ± 13.6                            | 15.5 ± 1.9               |
|                | 29日目 | 2.86 ± 0.87 <sup>a)</sup>         | 3.24 ± 2.05 <sup>a)</sup> | 47.6 ± 17.0 <sup>a)</sup>              | 20.0 ± 4.9 <sup>a)</sup> |
| 600mg<br>(12例) | 1日目  | 3.45 ± 2.20                       | 6.36 ± 2.48               | 56.1 ± 40.8                            | 18.2 ± 4.6               |
|                | 29日目 | 3.11 ± 0.65 <sup>b)</sup>         | 3.61 ± 2.02 <sup>b)</sup> | 58.9 ± 11.7 <sup>c)</sup>              | 25.5 ± 8.4 <sup>c)</sup> |

a) n=8、b) n=7、c) n=6

[平均値±標準偏差]

カプセル剤 400mg を日本人の GIST 患者 9 例に 1 日 1 回、29 日間にわたり反復経口投与したときの血漿中イマチニブ濃度推移 (初回投与後 2 日目及び 3 日目は休薬、Day29 は 8 例)



ii) KIT (CD117) 陽性 GIST 患者 (外国人のデータ)<sup>40,41)</sup>

外国人の切除不能又は転移性の KIT (CD117) 陽性 GIST 患者にカプセル剤 400mg、600mg を単回又は 1 日 1 回 29 日間の反復経口投与した (2 日目、3 日目は休薬) とき、初回投与に比べ反復投与後で AUC<sub>0-24</sub> は 0.5 ~ 2.2 倍であった。外国人での 400mg 及び 600mg 反復投与後のパラメータ値を日本人と比較した場合、明確な差は認められなかった。

注) KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍に対して本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人のデータ) <sup>42)</sup>

CML患者10例を対象に、カプセル剤1日1回400mgの反復投与(通常食後2時間に服用)により定常状態に達した時点で、絶食下又は標準高脂肪食摂取直後に400mgを投与(2期クロスオーバー法)し、その後の血漿中未変化体濃度推移を測定した。Cmax及びAUC<sub>0-24</sub>は減少したが、それぞれ11及び7%の低下であり臨床的に問題にならないと考えられた。

| パラメータ                         | 空腹時投与       | 食後投与        |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| Tmax(h) <sup>a)</sup>         | 2.7 (1-4)   | 3.7 (3-4)   |
| Cmax(μg/mL)                   | 2.82 ± 1.37 | 2.41 ± 0.93 |
| AUC <sub>0-24</sub> (μg·h/mL) | 36.3 ± 16.6 | 33.2 ± 13.7 |

a) Tmaxは中央値(範囲)

[平均値 ± 標準偏差]

2) 併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

健康成人12例にイマチニブメシル酸塩100mg静脈内投与(外国人のデータ) 13.9 ± 5.0 (L/h) [平均値±標準偏差]

(5) 分布容積

健康成人12例にイマチニブメシル酸塩100mg静脈内投与(外国人のデータ) 消失相分布容積 Vz: 435 ± 154 (L) [平均値±標準偏差]

(6) その他

特になし

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

〈慢性骨髄性白血病〉

慢性期: 通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。

移行期又は急性期: 通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg(400mgを1日2回)まで増量できる。

〈KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。

〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。

〈FIP1L1-PDGFR α陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回100mgを食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回400mgまで増量できる。

## VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

#### CML 患者を対象とした母集団薬物動態解析

1 次吸収を仮定した 1-コンパートメントモデルにイマチニブの血漿中濃度推移を当てはめて非線形混合効果モデルにより解析した。

#### GIST 患者を対象とした母集団薬物動態解析

0 次吸収を仮定した 1-コンパートメントモデルにイマチニブの血漿中濃度推移を当てはめて非線形混合効果モデルにより解析した。

### (2) パラメータ変動要因

#### 外国人のデータ

CML 患者対象の第Ⅱ相試験 491 例の患者で得られたデータを用い、母集団薬物動態解析により、患者背景あるいは投与量がクリアランス、分布容積及び吸収速度定数へおよぼす影響について評価した。その結果、体重がクリアランス及び分布容積に、年齢（65 歳以上 / 未満で層別）が分布容積に影響をおよぼすと推定された。また、投与量は吸収速度定数に対して有意に影響することが示唆された。クリアランスは体重 50kg の場合には 8.5L、100kg では 11.8L と推定される。また、65 歳以上の患者は 65 歳未満の患者に比べて分布容積が 12% 大きくなると推定される<sup>43)</sup>。

KIT (CD117) 陽性 GIST 患者 73 例で得られたデータを用い、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータに影響を及ぼす背景因子について評価した。その結果、アルブミン濃度がクリアランス及び分布容積に、白血球数がクリアランスに、ビリルビン濃度が分布容積に影響をおよぼすと推定された。白血球数が多い、またはアルブミン値が低いほどクリアランスは小さくなり、アルブミン値が低い、またはビリルビン値が高いほど分布容積が小さくなると推定される<sup>44)</sup>。

## VII-4. 吸収

### 1) バイオアベイラビリティ（成人、外国人のデータ）

カプセル剤 400mg を健康成人 12 例に単回経口投与したときの生物学的利用率は、空腹時投与で 98.3%であった（90%信頼区間：87.3%～111%）<sup>45)</sup>。

### 2) 吸収部位

該当資料なし

#### <参考>動物データ（ラット）

胃噴門部及び幽門部を結紮、又は十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸に結紮ループを作製した雄性ラットに <sup>14</sup>C-イマチニブメシル酸塩約 1.4mg を胃又はループ内へ投与した。投与後 24 時間に結紮ループの組織並びに内容物中の残存放射能を求め、本薬の各消化管部位からの吸収性を評価した。

投与後 24 時間での各消化管部位の吸収率は、回腸が最も高く（81.6%）、次いで十二指腸（57.5%）、結腸（45.0%）、空腸（30.5%）の順であった。したがって本薬はラットにおいて主として小腸より吸収されるものの、消化管の広範囲な部位において吸収されるものと考えられた。

### 3) 吸収率

該当資料なし

### 4) 腸肝循環

該当資料なし

#### <参考>動物データ（ラット）

ラットにおいて投与量の 3.4%が胆汁中に排泄された後に腸管から再吸収されると考えられた。

VII-5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット)

妊娠 13 日目及び 17 日目のラットに <sup>14</sup>C-イマチニブメシル酸塩 120mg/kg を非絶食下に単回経口投与し、胎児移行性について検討した。

| 組織 | 妊娠 13 日目                                       |                                |                                  |                                  | 妊娠 17 日目                                       |       |       |      |
|----|--|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--|-------|-------|------|
|    | 臓器・組織内濃度<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ ) |                                |                                  |                                  | 臓器・組織内濃度<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ ) |       |       |      |
|    | 0.5h   | 2h                             | 6h                               | 24h                              | 0.5h   | 2h    | 6h    | 24h  |
| 血液 | 4.93   | 7.02                           | 11.49                            | 2.05                             | 6.42   | 11.22 | 9.70  | 0.97 |
| 胎盤 | 13.22 $\pm$ 1.18 <sup>a)</sup>                 | 22.50 $\pm$ 4.88 <sup>a)</sup> | 105.29 $\pm$ 28.05 <sup>a)</sup> | 111.37 $\pm$ 54.98 <sup>a)</sup> | 10.39  | 15.94 | 23.25 | 3.18 |
| 胎児 | 5.63 $\pm$ 0.83 <sup>a)</sup>                  | 1.84 $\pm$ 0.22 <sup>a)</sup>  | 14.40 $\pm$ 14.19 <sup>a)</sup>  | 2.75 $\pm$ 1.06 <sup>b)</sup>    | 0.39   | 1.41  | 3.61  | 1.03 |

数値は各時点 1 例の値

a) 数値は 5 例の平均値  $\pm$  標準偏差値、b) 数値は 4 例の平均値  $\pm$  標準偏差値

(3) 乳汁への移行性

外国人のデータ

CML 患者の女性で、イマチニブメシル酸塩を投与していた (乳汁採取時の投与量は不明)。イマチニブメシル酸塩及び N-脱メチル体代謝物の乳汁中濃度は 0.6  $\mu\text{g/mL}$  及び 1.5  $\mu\text{g/mL}$  であった<sup>48)</sup>。

CML 患者の 40 歳の授乳中の女性で、イマチニブメシル酸塩 400mg 投与していた。定常状態におけるイマチニブメシル酸塩及び N-脱メチル体代謝物の乳汁中濃度は 1.1 ~ 1.4  $\mu\text{g/mL}$  及び 0.8  $\mu\text{g/mL}$  であった。また、イマチニブメシル酸塩及び N-脱メチル体代謝物の乳汁中濃度は血漿中濃度の 0.5 倍及び 0.9 倍であった<sup>49)</sup>。

<参考>動物データ (ラット)

授乳中ラットに <sup>14</sup>C-イマチニブメシル酸塩を非絶食下に 100mg/kg 単回経口投与し、放射能の乳汁移行を検討した。

乳汁中の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 3 倍以上高い値で推移した。

| 投与後時間<br>(h) | 濃度 ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq./mL}$ ) |      |
|--------------|--|------|
|              | 乳汁                                     | 血漿   |
| 0.5          | 13.6                                   | 5.0  |
| 2            | 46.7                                   | 14.4 |
| 4            | ns                                     | 8.3  |
| 8            | 46.9                                   | 8.2  |
| 24           | 35.1                                   | 2.4  |
| 48           | 7.0                                    | 0.1  |
| 72           | 1.4                                    | 0.0  |
| 96           | 0.3                                    | 0.0  |

各値は 3 ~ 4 例の平均値、ns : 試料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし



(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット)

雄性ラットに  $^{14}\text{C}$ -イマチニブメシル酸塩 10mg/kg を絶食下に単回経口投与し、臓器・組織中放射能濃度を測定した。経口投与後 2 時間では前胃、肝臓、肺、副腎、脳下垂体、腎臓の順で高く、前胃及び肝臓は血液のそれぞれ 48 倍及び 22 倍であった。経口投与後 24 時間では、多くの臓器・組織中放射能濃度は 2 時間値に比べ低下したが、脳下垂体、甲状腺、肝臓、副腎及び精巣は他の臓器・組織と比べて高い放射能が認められた。

| 組織   | 放射能濃度 ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ ) |             |
|------|--|-------------|
|      | 2時間                                      | 24時間        |
| 血液   | 0.50 ± 0.23                              | 0.01 ± 0.00 |
| 血漿   | 0.60 ± 0.26                              | 0.05 ± 0.02 |
| 唾液腺  | 5.25 ± 2.11                              | 0.91 ± 0.18 |
| 甲状腺  | 4.30 ± 1.00                              | 4.95 ± 1.24 |
| 食道   | 1.84 ± 0.85                              | 1.51 ± 0.38 |
| 胸腺   | 2.12 ± 0.78                              | 0.70 ± 0.31 |
| 肺    | 9.22 ± 4.60                              | 0.81 ± 0.26 |
| 心臓   | 1.83 ± 0.78                              | 0.44 ± 0.06 |
| 動脈   | 2.01 ± 0.84                              | 0.55 ± 0.10 |
| リンパ節 | 3.70 ± 1.55                              | 0.99 ± 0.22 |
| 肝臓   | 11.20 ± 4.43                             | 4.47 ± 1.42 |
| 膵臓   | 3.56 ± 1.69                              | 1.00 ± 0.27 |
| 脾臓   | 6.24 ± 1.97                              | 1.52 ± 0.13 |
| 副腎   | 8.83 ± 3.53                              | 2.20 ± 0.65 |
| 白色脂肪 | 0.72 ± 0.37                              | 0.15 ± 0.05 |
| 腎臓   | 7.42 ± 2.57                              | 1.90 ± 0.35 |
| 膀胱   | 1.43 ± 0.46                              | 0.42 ± 0.05 |
| 精巣   | 0.19 ± 0.07                              | 2.11 ± 1.02 |
| 筋肉   | 0.80 ± 0.28                              | 0.12 ± 0.04 |
| 坐骨神経 | 0.53 ± 0.17                              | 0.22 ± 0.14 |
| 骨髄   | 4.37 ± 1.05                              | 0.81 ± 0.60 |
| 皮膚   | 1.45 ± 0.50                              | 0.47 ± 0.04 |
| 褐色脂肪 | 3.16 ± 1.80                              | 1.72 ± 0.12 |
| 眼    | 0.47 ± 0.15                              | 0.21 ± 0.01 |
| 大脳   | 0.06 ± 0.03                              | 0.01 ± 0.00 |
| 脳下垂体 | 7.82 ± 3.03                              | 6.04 ± 1.46 |
| 前胃   | 23.88 ± 21.93                            | 0.90 ± 0.45 |
| 腺胃   | 3.03 ± 1.26                              | 0.84 ± 0.23 |
| 小腸   | 3.54 ± 1.83                              | 0.69 ± 0.02 |

数値は 3 例の平均値 ± 標準偏差

(6) 血漿蛋白結合率

*in vitro* のデータ

イマチニブのヒト血漿蛋白への結合率は約 95% であり、主にアルブミン及び  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白と結合し、リポ蛋白への結合はほとんどみられなかった<sup>46,47)</sup>。

VII-6. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路  
 代謝部位：主として肝臓  
 代謝経路：ヒトにおける主代謝経路は N- 脱アルキル化反応 (N- 脱メチル体) であった。
- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率  
 イマチニブメシル酸塩は、主にチトクローム P450 (CYP3A4) によって代謝される。
- (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活性比、存在比率  
 N- 脱メチル体代謝物は、*in vitro* 試験において、c-Abl、PDGF 受容体及び c-Kit チロシンキナーゼ活性を未変化体と同程度に阻害する<sup>50)</sup>。

VII-7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

主に糞中へ排泄される。

2) 排泄率及び排泄速度

i) 単回投与 (成人、外国人のデータ)<sup>51)</sup>

外国人健康成人 4 例に <sup>14</sup>C- 標識イマチニブ (200mg) を単回経口投与したとき、投与した放射能の 80% が 7 日以内に排泄され、67% が糞中、13% が尿中に認められた。このうち未変化体は投与量の 25% (20% は糞、5% は尿) であった。

健康成人に <sup>14</sup>C 標識イマチニブメシル酸塩 (200mg) を単回経口投与した後の放射能及び未変化体の尿及び糞中累積排泄率

|       | 投与後時間 (h) | 例数 | 累積排泄率 (%) <sup>a)</sup> |                      |
|-------|-----------|----|-------------------------|----------------------|
|       |           |    | 放射能                     | 未変化体                 |
| 尿     | 0-72      | 4  | 11.9 ± 1.6              | 5.4 ± 1.7            |
|       | 0-168     | 4  | 13.2 ± 1.6              | -                    |
| 糞     | 0-72      | 4  | 30.2 ± 17.0             | -                    |
|       | 0-168     | 4  | 66.9 ± 4.5              | 20 ± 4               |
| Total | 0-72      | 4  | 42.1 ± 18.0             | -                    |
|       | 0-168     | 4  | 80.2 ± 5.0              | 25 ± 5 <sup>b)</sup> |

-: 未測定

[平均値 ± 標準偏差]

a) 投与量に対する割合、b) 尿 (0-72 時間) 及び糞 (0-168 時間) 中の累積排泄率の和

ii) 反復投与<sup>36)</sup>

日本人の CML 患者にカプセル剤 200、400 及び 600mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における未変化体の尿中排泄率 (投与後 24 時間) は 4.3 ~ 7.9% であった。

注) 慢性骨髄性白血病に対して本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。  
 慢性期：通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 1 回 600mg まで増量できる。  
 移行期又は急性期：通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 800mg (400mg を 1 日 2 回) まで増量できる。

|         |                |        |
|---------|----------------|--------|
| VII-8.  | トランスポーターに関する情報 | 該当資料なし |
| VII-9.  | 透析等による除去率      | 該当資料なし |
| VII-10. | 特定の背景を有する患者    | 該当資料なし |
| VII-11. | その他            | 特になし   |

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

|                            |   |
|----------------------------|---|
| VIII-1. 警告内容とその理由          | <p><b>1. 警告</b><br/>本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法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、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。</p> <p>(解説)<br/>他のがん化学療法に使用される薬剤と同様、本剤についても適正使用に関する注意を「警告」に記載した。</p>  |
| VIII-2. 禁忌内容とその理由          | <p><b>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li><li>2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]</li><li>2.3 ロミタピドを投与中の患者 [10.1 参照]</li></ul> <p>(解説)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>2.1 一般的な注意として記載した。過敏症状の既往がある患者に本剤を投与した場合、再び重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられる。</li><li>2.2 「VIII -6. (5) 妊婦」の項参照</li><li>2.3 「VIII -7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照</li></ul> |
| VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。  |
| VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。  |

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 重篤な体液貯留があらわれることがあるので、体重を定期的に測定するなど観察を十分に行うこと。[11.1.6 参照]
- 8.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前と投与後は1ヵ月毎、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査（ビリルビン、AST、ALT 及び ALP 等）を行うこと。[7.2、9.3、11.1.5 参照]
- 8.3 Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.7 参照]
- 8.4 骨髄抑制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）を行うこと。血液検査は投与開始前と投与後の1ヵ月間は毎週、2ヵ月目は隔週、また、その後は2～3ヵ月毎に行うこと。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慢性骨髄性白血病や急性期慢性骨髄性白血病患者での頻度が高い。[7.3、11.1.1 参照]
- 8.5 脳出血、硬膜下出血、消化管出血、胃前庭部毛細血管拡張症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.2、11.1.3 参照]
- 8.6 感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。[11.1.7 参照]
- 8.7 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN 等）を実施すること。[11.1.8 参照]
- 8.8 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.17 参照]
- 8.9 めまい、眠気、霧視等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

〈慢性骨髄性白血病、KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍、FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

- 8.10 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与における安全性は確立されていない。

〈KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍〉

- 8.11 腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし腫瘍出血、消化管穿孔等があらわれることがあるので、定期的に血液検査等を実施し、初期症状としての下血、吐血、貧血、腹痛、腹部膨満感等の観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]

〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

- 8.12 本剤と高用量抗悪性腫瘍剤の併用によりトランスアミナーゼ上昇及び高ビリルビン血症を示す一過性の肝毒性があらわれることがあり、また急性肝不全の報告もあることから、肝機能障害を起こすおそれのある抗悪性腫瘍剤と併用する場合は観察を十分に行うこと。

〈FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

- 8.13 関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イマチニブメシル酸塩（FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病及び特発性好酸球増多症候群）」等）を熟読すること。

(解説)

- 8.1 本剤投与中に胸水、腹水、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全、心タンポナーデ等を発現した症例が報告されていることから設定した。急激な体重の増加、呼吸困難等の症状がみられた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の参照）

- 8.2 重篤な肝機能障害、黄疸、肝不全を発現した症例が報告されている。また、本剤は主として肝臓で代謝されるため、肝機能が低下している場合には本剤の代謝が遅延し、体内濃度が上昇する可能性がある。そのため、投与開始前と投与後は1ヵ月毎、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を行い、異常が認められた場合には減量又は休薬すること。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.3 国内外において、B型肝炎ウイルスの再活性化がみられたとの報告があったことから設定した。本剤投与前にB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、投与開始前に必要に応じて治療を行うこと。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び感染歴のある患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査に加えてB型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に注意すること。B型肝炎感染歴の確認及び肝炎ウイルスマーカーのモニタリングについては、日本肝臓学会の最新の「B型肝炎治療ガイドライン」\*を参考にし、異常が認められた場合には、肝臓専門医に相談することを検討すること。（「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- \*一般社団法人 日本肝臓学会ホームページ URL : [https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_b](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b)
- 8.4 重篤な骨髄抑制、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血が認められているため、定期的な血液検査を実施し、感染症、出血等の併発に十分注意するよう注意を喚起した。骨髄抑制が発現した場合は必要に応じて本剤を減量もしくは休薬し、血球数の回復を待ってから必要により再投与を行うこと。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.5 重篤な血小板減少に伴い、脳出血、硬膜下出血、消化管出血等の重篤な出血が報告されているほか、原因は明らかではないが、血小板減少を伴わない脳出血、硬膜下出血、消化管出血等もみられている。また、国内外において、胃前庭部毛細血管拡張症（Gastric antral vascular ectasia : GAVE）\*の報告が集積されている。明らかな下血や吐血等の出血症状がなく、貧血の進行が認められる場合もあるため留意する必要がある。そのため、本剤投与中は患者の状態を十分観察するとともに定期的な血液検査を行い、血小板減少、出血によるヘモグロビン低下に十分注意し、出血、貧血等の異常が認められた場合には適切かつ速やかな処置を行うこと。（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- \* GAVE は毛細血管からの出血が原因で起こる貧血を呈する消化管の出血性疾患で、貧血を主訴に発見される<sup>59)</sup>。放射状に櫛状発赤が配列する所見が西瓜の皮の模様に類似するため Watermelon stomach とも呼称される。発赤の配列に一定の規則性がなく散在性に認められる場合は diffuse antral vascular ectasia (DAVE) と称して報告されているが、DAVE と GAVE は本質的に同じ病態と考えられている。すなわち、発赤の本体は、粘膜固有層における毛細血管の増生と拡張であり、機械的刺激により容易に出血するため慢性貧血の原因となる<sup>60)</sup>。
- 8.6 好中球減少に伴い肺炎、敗血症等の重篤な感染症を発現することがある。本剤投与中は感染症に十分な注意を払うとともに、異常が認められた場合は本剤を減量・中止し、抗生物質を投与するなど適切な処置を行うこと。特に CML 患者の場合、移行期/急性期では血球減少が重篤化する傾向があり、感染症を合併して重篤な転帰をたどる可能性があることから一層注意すること。（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.7 急性腎障害等の重篤な腎障害を発現した症例が報告されている。投与から2週間以内に発現する例が多く、本剤の投与中止にて速やかに軽快/回復がみられた症例もあるが、腎障害合併例では腎機能が悪化した症例もみられている。（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

- 8.8 腫瘍崩壊症候群を発現した症例が報告されている。血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態に注意し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行うこと。（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.9 本剤投与中にめまい（又は回転性眩暈）、眠気があらわれることがあり、また、霧視の副作用が報告されたことから、このような薬剤を投与中の患者が注意力を必要とする作業を行う場合における一般的な注意を喚起した。
- 8.10 CML、GIST、HES/CEL に対しては、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の報告が少なく、安全性は確立されていないため、併用投与にあたっては観察を十分行うよう注意を喚起した。
- 8.11 GIST 患者では本剤の抗腫瘍効果あるいは、原疾患の進行・悪化、及びその両方により腫瘍出血を発現する場合は推定される。また、腫瘍出血に伴い、消化管穿孔や腹膜炎等があらわれることがある。CML 患者においても消化管穿孔が報告されている。消化管穿孔、腫瘍出血が否定できない場合、速やかに腹部 CT 又は MRI 検査等を実施して出血部位、穿孔所見の有無の確認を行い、必要に応じて本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.12 Ph+ ALL 患者では、抗悪性腫瘍剤との併用による研究者主導の臨床研究において、トランスアミナーゼ上昇及び高ビリルビン血症の発現増加が認められたこと、また海外において急性肝不全の報告があることから注意を喚起した。
- 8.13 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病、特発性好酸球増多症候群に関する「公知申請への該当性に係る報告書」が作成されているため、投与に当たっては報告書を併せて確認すること<sup>52)</sup>。

**Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**(1) 合併症・既往歴等のある患者**

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者**

症状が悪化するおそれがある。また、心合併症を有する好酸球増多症候群患者において、心原性ショック及び左室機能不全が発現したことが報告されている。

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

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、11.1.7 参照]

**(解説)**

- 9.1.1 国内、海外において、心筋梗塞、狭心症、心不全等の心疾患の既往歴又は合併症がある患者で、心疾患の悪化がみられたとの報告がある。また、心合併症を有する HES 患者において、本剤投与開始に伴い心原性ショック、左室機能不全が発現したが、全身性ステロイドの投与、循環補助及び本剤の休薬により回復可能であったことが報告されている。中には、短期間の全身性ステロイド併用療法により、本剤の再投与が可能であった症例もあった。さらに、HES 患者において、本剤による治療前もしくは治療中に血清トロポニン値が上昇した患者には、左室機能低下が発現することが予測されると報告されている。  
本剤投与後に心原性ショックを発現した HES の外国症例の詳細を以下に記載する。

| 年齢・性別     | 原疾患                   | 本剤投与量   | 経過  |
|-----------|-----------------------|---------|---|
| 41歳<br>男性 | HES                   | 100mg/日 | 本剤投与開始前の血清心筋トロポニンTは0.02ng/mL未満。左室駆出率(LVEF)は61% (正常範囲:55～80%)と正常範囲内ながら低値であった。本剤投与開始3日後に血清心筋トロポニンTが上昇。本剤投与開始4日後に心原性ショックによる進行性呼吸困難を発現。降圧剤を静注投与。心エコーにて、LVEF61%から20%への低下を伴う左室機能低下がみられた。高用量ステロイドを開始。呼吸困難は速やかに改善し、発現から48時間後の心エコーにて、LVEFは35%に上昇。発現から15日後には、血清心筋トロポニンTは0.02ng/mL未満になった。  |
| 46歳<br>男性 | HES                   | 100mg/日 | 本剤投与開始前のLVEFは52%と低値を示し、血清心筋トロポニンTは0.02ng/mL以上と上昇していた。本剤投与開始8日後に進行性呼吸困難、起坐呼吸を発現。心エコーにて重度の左室壁運動低下がみられ、LVEFが52%から28%に低下。高用量ステロイドを開始し、2日後には症状軽快。心エコーにて、LVEFは40%に上昇。本剤投与後15日間毎日測定した血清心筋トロポニンTは継続的に0.02ng/mL以上を示し、2ヵ月後も0.02ng/mL以上のままであった。  |
| 46歳<br>男性 | HES<br>(うっ血性心不全の合併あり) | 100mg/日 | 本剤投与後、心原性ショックを伴う左室機能不全の過程で、進行性呼吸困難、起坐呼吸を発現し、昇圧薬を投与。胸部X線で新たに両肺の浸潤、心エコーで左室壁運動低下がみられ、本剤投与8日後にはLVEFが71%から10%に低下。心カテーテル処置、血行力学的補助のために大動脈内バルーンポンプ留置を施行。高用量ステロイド(メチルプレドニゾン1g/日)を開始し、数時間後には血液学的パラメータは急速に軽快、72時間後には昇圧薬を中止。LVEFは30%に軽快。入院7日後には症状は軽快し退院した。心エコーにて、LVEFは46%に上昇。本剤投与中止4週間後、左室機能が回復(LVEF 55～60%)した後、プレドニゾン併用下(day1～3:60mg/日、day4～6:20mg/日)で本剤100mg/日を再投与。再投与後に心機能障害の再燃はなかった。 |

9.1.2 「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項を参照。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

代謝機能が低下しているため、本剤の体内濃度が上昇する可能性がある。また、肝障害が悪化するおそれがある。[7.2、8.2、11.1.5 参照]

(解説)

9.3 本剤は主として肝臓で代謝されるため、投与された患者の肝機能が低下している場合には本剤の代謝が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある。したがって、肝機能障害を合併している患者では肝障害が悪化するおそれがあることから設定した。「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照



(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与終了後一定期間は避妊するよう指導すること。[9.5 参照]

(解説)

9.4 外国においてヒトでの流産や奇形を有する児の出産が報告されている。また動物実験(妊娠ラット)では、ヒトでの最高臨床用量 800mg/日にほぼ相当する(体表面積換算) 100mg/kg/日を妊娠 6～15日に投与することにより、着床後死亡率の増加及び胎児体重の低下等の初期胚発生への影響がみられ、更に外脳、脳瘤及び頭蓋骨欠損等が発現し催奇形性が認められたことが報告されている。妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与終了後一定期間(目安として 15日間)は避妊する必要があることから設定した。(「VIII-6.(5)妊婦」「IX-2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照)

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。外国においてヒトでの流産や奇形を有する児の出産が報告されている。また動物実験(妊娠ラット)では、ヒトでの最高臨床用量 800mg/日にほぼ相当する(体表面積換算) 100mg/kg/日を妊娠 6～15日に投与することにより、着床後死亡率の増加及び胎児体重の低下等の初期胚発生への影響がみられ、更に外脳、脳瘤及び頭蓋骨欠損等が発現し催奇形性が認められたことが報告されている。[2.2、9.4 参照]

(解説)

9.5 動物実験(ラット)で催奇形性が認められ、また、外国においてヒトでの流産や奇形を有する児の出産が報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては本剤を投与しないこととした。(「VIII-2. 禁忌内容とその理由」「VIII-6.(4)生殖能を有する者」「IX-2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでイマチニブ及びその活性代謝物が乳汁中に移行するとの報告がある。

(解説)

9.6 イマチニブと活性代謝物を合算した乳汁中濃度と1日の最大授乳量を考慮すると、乳児への曝露は低いと予想される(治療用量の10%以下)。しかしながら、乳児への本剤曝露による影響は不明であることから、注意喚起した<sup>48,49)</sup>。(「VII-5.(3)乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象にした臨床試験は実施していない。小児に投与した場合、成長遅延が報告されている。

(解説)

9.7 国内の臨床試験では、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。なお、米国では小児患者(初発の慢性期 CML 及び ALL)での有効性及び安全性が確認され、効能又は効果として承認されている。また、国内外において小児における成長遅延の報告があることから、注意喚起するため記載した。(「XII-1. 主な外国での発売状況」の項参照)

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。外国臨床試験では、軽度、中等度の表在性浮腫の発現頻度は65歳以上の高齢者で若年者より高いとの成績が報告されている。

(解説)

9.8 高齢者へ投与する場合の一般的な注意として記載した。高齢者は一般に腎機能、肝機能などの生理機能が低下しているため、本剤の投与にあたっては患者の状態を十分に注意するよう喚起した。外国で行われた第II相試験において、65歳未満と65歳以上のグループに分けて安全性を比較したところ、65歳以上では軽度から中等度(Grade1～2)の眼窩周囲浮腫及び下肢浮腫の発現率が高かった。なお、その他の副作用、有効性については差は認められなかった。

VIII-7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4) で代謝される。一方、本剤は CYP3A4/5、CYP2D6 及び CYP2C9 の競合的阻害剤であることが *in vitro* 試験で示されている。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

| 薬剤名等                           | 臨床症状・措置方法                                | 機序・危険因子                                  |
|--------------------------------|--|--|
| ロミタピド<br>(ジャクスタピッド)<br>[2.3参照] | ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。 <sup>注1)</sup> | 本剤の CYP3A4 阻害作用により、ロミタピドの代謝が阻害されると考えられる。 |

注1) ロミタピドの添付文書参照

(解説)

10.1 ロミタピドの添付文書において、本剤が併用禁忌に設定されていることから、整合性を図るため本剤においても併用禁忌に設定した。

## (2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること）   |  |   |
|--|--|---|
| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子   |
| L-アスパラギナーゼ   | 本剤との併用により肝障害の発現率が上昇したとの報告がある。  | 機序は不明であるが、共に肝障害の副作用を有する。  |
| アゾール系抗真菌剤<br>エリスロマイシン<br>クラリスロマイシン   | 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。<br>本剤とアゾール系抗真菌剤（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26%及び40%増加した。  | これらの薬剤はCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。   |
| フェニトイン<br>デキサメタゾン<br>カルバマゼピン<br>リファンピシン<br>フェノバルビタール<br>セイヨウオトギリソウ<br>(St. John's Wort,<br>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。<br>フェニトインを長期投与中の患者に本剤を投与した場合、フェニトインを服用していない患者と比べ本剤のAUCは約5分の1であった。<br>リファンピシン投与中に本剤を併用投与した場合、単独投与時に比べ、本剤のCmax、AUCがそれぞれ54%及び74%低下した。                     | これらの薬剤等はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。  |
| シンバスタチン<br>シクロスポリン<br>ピモジド<br>トリアゾラム<br>ジヒドロピリジン系<br>カルシウム拮抗剤  | これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。<br>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は平均でそれぞれ2及び3倍の増加を示した。また、この相互作用には大きな個体差がみられ、Cmax及びAUCにおける比（併用/単独）の個別値はそれぞれ0.54～17.6及び0.75～15.7（最小値～最大値）の範囲であった。 | 本剤のCYP3A4阻害作用によりCYP3A4基質薬物の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。   |
| ニロチニブ  | 本剤及びニロチニブの血中濃度が上昇することがある。<br>本剤とニロチニブの併用により、本剤のAUCは18～39%、ニロチニブのAUCは18～40%上昇したとの報告がある。   | ニロチニブがCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害してニロチニブの血中濃度を上昇させる可能性もある。 |
| ワルファリン   | 本剤との併用によりプロトンポンプ比が顕著に上昇したとの報告がある。抗凝固剤の投与が必要とされる場合は、ヘパリンの投与が望ましい。   | 本剤のCYP2C9阻害作用によりワルファリンの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。   |
| アセトアミノフェン  | 本剤と高用量のアセトアミノフェン（3～3.5g/日）との併用により重篤な肝障害が発現したとの報告がある。   | 機序は不明であるが、両薬剤による肝毒性が増強される可能性がある。  |
| グレープフルーツ<br>ジュース   | 本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤服用中は飲食を避けること。  | 発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。                 |

(解説)

10.2 本剤は主に CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 を阻害又は誘導する薬剤や CYP3A4 によって代謝される薬剤との併用により本剤の血中濃度が変化する可能性がある。また、*in vitro* 試験において、本剤は CYP3A4/5、CYP2D6 及び CYP2C9 を阻害することが示されているため、併用によってこれらの CYP 酵素により代謝される薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

・L-アスパラギナーゼ

重要な基本的注意に記載したとおり、Ph+ ALL 患者の治療において、高用量の抗悪性腫瘍剤と本剤を併用することにより一過性の肝障害が認められており、原因としてポリエチレングリコール結合型 L-アスパラギナーゼとの併用が示唆されている。同様の報告が Lee ら<sup>53)</sup>によっても行われていることから L-アスパラギナーゼを併用注意とした。(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

・アゾール系抗真菌剤、エリスロマイシン、クラリスロマイシン

外国健康成人 14 例に本剤と CYP3A4/5 を阻害する薬剤であるアゾール系抗真菌剤のケトコナゾールを併用投与した試験で、本剤の C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 26%、40%上昇した<sup>54)</sup>ことから、CYP3A4/5 を阻害する薬剤と併用した場合に、本剤の血中濃度が上昇する可能性が示唆された。そこで、同酵素の阻害作用を持つアゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質のエリスロマイシン及びクラリスロマイシンを併用注意とした。

・フェニトイン、デキサメタゾン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール、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

CYP3A4/5 を誘導する薬剤であるフェニトインを投与中の CML 患者に本剤を投与したところ、本剤の AUC が約 5 分の 1 へ低下したとの報告がある。また、同様に外国健康成人を対象に CYP3A4/5 を誘導する薬剤である抗結核剤のリファンピシンの併用時の薬物動態試験を行った結果、単独投与時に比べ本剤の C<sub>max</sub>、AUC がそれぞれ 54% 及び 74% 低下したとの報告<sup>55)</sup>があることから、同酵素を誘導する作用のある抗てんかん剤のフェニトインとカルバマゼピン、副腎皮質ホルモン剤のデキサメタゾン、抗結核剤のリファンピシン、催眠・鎮静/バルビツール系抗てんかん剤のフェノバルビタール、及びセイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) について、併用注意とした。

・シンバスタチン、シクロスポリン、ピモジド、トリアゾラム、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤

本剤は CYP3A4 の基質であるシンバスタチンとの併用によりその C<sub>max</sub>、AUC の平均値をそれぞれ 2 倍及び 3 倍増加させた<sup>56)</sup>ことから、CYP3A4 の阻害作用を有することが示唆された。このことから、有効治療濃度の狭い CYP3A4 の基質となる免疫抑制剤のシクロスポリン、抗精神病剤のピモジド、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 (ニフェジピンなど)、HMG-CoA 還元酵素阻害剤のシンバスタチン、及びベンゾジアゼピン系睡眠導入剤のトリアゾラムを併用注意とした。

・ニロチニブ<sup>57)</sup>

本剤とニロチニブの併用により、本剤の AUC は 18 ~ 39%、ニロチニブの AUC は 18 ~ 40% 上昇したとの報告があるため、ニロチニブを併用注意とした。

・ワルファリン

外国臨床試験において、ワルファリンを併用した症例で大脳出血と尿路出血が発現した。出血時のプロトロンビン時間の著しい延長を認めたため、ワルファリンの用量調整が必要となった。本剤との薬物相互作用の可能性が考えられ、併用注意とした。

・アセトアミノフェン<sup>58)</sup>

外国臨床試験でアセトアミノフェンの高用量(3～3.5g/日)を服用していた移行期 CML 患者に本剤を投与したところ、黄疸を発現し投与中止後も肝機能検査値の異常を示し、肝不全、肺出血及び敗血症により死亡に至ったとの報告がある。アセトアミノフェンの肝毒性は知られた副作用であるが、本剤との併用により肝毒性の増強が疑われたことから、併用注意とした。

・グレープフルーツジュース

本剤は主に CYP3A4 で代謝されることから、本代謝酵素に影響を及ぼすことが一般的に知られている食品であるグレープフルーツジュースを併用注意とした。

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少(1%未満)、白血球減少(35%未満)、好中球減少(25%未満)、血小板減少、貧血(各30%未満)があらわれることがある。[7.3、8.4 参照]

11.1.2 出血(脳出血、硬膜下出血)(いずれも頻度不明)

[8.5 参照]

11.1.3 消化管出血(1%未満)、胃前庭部毛細血管拡張症(Gastric antral vascular ectasia: GAVE)(頻度不明)

胃前庭部毛細血管拡張症による消化管出血では、明らかな下血や吐血等を認めずに、貧血が進行する場合もあるため留意すること。[8.5 参照]

11.1.4 消化管穿孔、腫瘍出血(各1%未満)

特に、消化管間質腫瘍の患者では、腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし腫瘍出血、消化管穿孔、腹膜炎等があらわれることがある。下血、吐血、貧血、腹痛、腹部膨満感、嘔気、嘔吐等の初期症状に注意するなど観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、直ちに腹部CT検査等を実施して出血部位、穿孔所見の有無の確認を行うこと。[8.12 参照]

11.1.5 肝機能障害(10%未満)、黄疸(1%未満)、肝不全(頻度不明)

AST、ALT、ALP、ビリルビン上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。[7.2、8.2、9.3 参照]

11.1.6 重篤な体液貯留(胸水、腹水:各5%未満、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全:各1%未満、心タンポナーデ:頻度不明)

急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

11.1.7 感染症

肺炎(5%未満)、敗血症(1%未満)等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、8.6、9.1.2 参照]

11.1.8 重篤な腎障害(5%未満)

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.9 間質性肺炎(5%未満)、肺線維症(頻度不明)

11.1.10 重篤な皮膚症状

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(いずれも頻度不明)、多形紅斑、剥脱性皮膚炎(各1%未満)等の重篤な皮膚症状があらわれることがある。

- 11.1.11 ショック、アナフィラキシー（1%未満）
- 11.1.12 心膜炎（頻度不明）  
胸痛等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.13 脳浮腫、頭蓋内圧上昇（いずれも頻度不明）
- 11.1.14 麻痺性イレウス（頻度不明）  
嘔気、嘔吐、腹痛、便秘等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.15 血栓症、塞栓症（いずれも頻度不明）  
深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがある。息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.16 横紋筋融解症（頻度不明）  
筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。
- 11.1.17 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）  
異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8 参照]
- 11.1.18 肺高血圧症（頻度不明）  
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。  
注）発現頻度は使用成績調査を含む

**(解説)**

- 11.1.1 骨髄抑制  
重篤な骨髄抑制、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血が認められているため、定期的な血液検査を実施し、感染症、出血等の併発に十分注意すること。骨髄抑制が発現した場合は必要に応じて本剤を減量もしくは休薬し、血球数の回復を待ってから必要により再投与を行うこと。CML 患者においては慢性期と比較して移行期 / 急性期では重篤化する症例が多く、発現までの日数が短くなる傾向が示されている。また、GIST 患者は CML 患者と比較して骨髄抑制の発現頻度は低い傾向が示されているが、重篤に至る例もみられているため、CML と同様に十分注意すること。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）
- 11.1.2 出血（脳出血、硬膜下出血）  
重篤な血小板減少に伴い、脳出血、硬膜下出血等の重篤な出血が報告されている。また、原因は分かっていないが、血小板減少を伴わない脳出血、硬膜下出血等もみられている。本剤投与中は患者の状態を十分観察するとともに定期的な血液検査を行い、血小板減少、出血によるヘモグロビン低下に十分注意し、出血が認められた場合には適切かつ速やかな処置を行うこと。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）
- 11.1.3 消化管出血、胃前庭部毛細血管拡張症（Gastric antral vascular ectasia : GAVE）  
重篤な血小板減少に伴い、消化管出血等の重篤な出血が報告されているほか、原因は明らかではないが、血小板減少を伴わない消化管出血等もみられている。また、国内外において、胃前庭部毛細血管拡張症（Gastric antral vascular ectasia : GAVE）の報告が集積されている。明らかな下血や吐血等の出血症状がなく、貧血の進行が認められる場合もあるため留意する必要がある。そのため、本剤投与中は患者の状態を十分観察するとともに定期的な血液検査を行い、血小板減少、出血によるヘモグロビン低下に十分注意し、出血、貧血等の異常が認められた場合には適切かつ速やかな処置を行うこと。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

#### 11.1.4 消化管穿孔、腫瘍出血

GIST 患者では本剤の抗腫瘍効果あるいは、原疾患の進行・悪化、及びその両方により腫瘍出血を発現する場合は推定される。また、腫瘍出血に伴い、消化管穿孔や腹膜炎等があらわれることがある。CML 患者においても消化管穿孔が報告されている。消化管穿孔、腫瘍出血が否定できない場合、速やかに腹部 CT 又は MRI 検査等を実施して出血部位、穿孔所見の有無の確認を行い、必要に応じて本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

#### 11.1.5 肝機能障害、黄疸、肝不全

重篤な肝機能障害、黄疸、重篤な肝不全を発現した症例が報告されている。本剤の投与中止や薬物療法により速やかに改善している症例もあるが、重篤な肝不全に至る症例もある。また、本剤は主として肝臓で代謝されるため、肝機能が低下している場合には本剤の代謝が遅延し、体内濃度が上昇する可能性がある。そのため、肝障害を有する患者への投与は慎重に行うこと。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」「VIII-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

#### 11.1.6 重篤な体液貯留（胸水、腹水、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全、心タンポナーデ）

本剤投与中に胸水、腹水、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全、心タンポナーデ等を発現した症例が報告されている。心タンポナーデは心原性ショックが進行することで死亡に至る可能性もあるため、呼吸困難、血圧低下やショック症状がみられた場合には、胸部 X 線や心エコーを行い、貯留した体液を除去するなど速やかな対応が必要となる。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

#### 11.1.7 感染症

好中球減少に伴い肺炎、敗血症等の重篤な感染症を発現することがある。本剤投与中は感染症に十分な注意を払うとともに、異常が認められた場合は本剤を減量・中止し、抗生物質を投与するなど適切な処置を行うこと。特に CML 患者の場合、移行期 / 急性期では血球減少が重篤化する傾向があり、感染症を合併して重篤な転帰をたどる可能性があることから一層注意すること。また国内外において、B 型肝炎ウイルスの再活性化がみられた症例が報告されている。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

#### 11.1.8 重篤な腎障害

急性腎障害等の重篤な腎障害を発現した症例が報告されている。投与から 2 週間以内に発現する例が多く、本剤の投与中止にて速やかに軽快 / 回復がみられた症例もあるが、腎障害合併例では腎機能が悪化した症例もみられている。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

#### 11.1.9 間質性肺炎、肺線維症

間質性肺炎、肺線維症を発現した症例が報告されている。多くの症例が投与から 5 ヶ月以内に発現しており、約 70% は投与 3 ヶ月以内に発現している。多くの症例がステロイドパルス療法に良く反応し、軽快 / 回復が得られている。本剤投与中は発熱、呼吸困難等の初期症状に注意し、間質性肺炎、肺線維症が疑われた場合は、直ちに本剤を中止するなどし、早期にステロイドパルス療法等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.10 重篤な皮膚症状

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、剥脱性皮膚炎等を発現した症例が報告されている。本剤による皮膚症状は投与から 2 週間以内に発現することが比較的多くみられているが、投与から 1 ヶ月以降に発現している症例もみられている。

- 11.1.11 ショック、アナフィラキシー  
本剤投与後に急性循環不全等のショック、咽頭浮腫、アナフィラキシーショックの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止するなどし、適切な処置を行うこと。
- 11.1.12 心膜炎  
心膜炎を発現した症例が報告されている。胸痛、易疲労感、発熱等の症状が認められた場合には投与を中止し、胸部 X 線、CT、心電図等の検査及び適切な処置を行うこと。
- 11.1.13 脳浮腫、頭蓋内圧上昇  
脳浮腫、頭蓋内圧上昇を発現した症例が報告されている。本剤投与中に頭痛、嘔気、視力障害等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなどし、頭部 CT 等の検査の実施及び適切な処置を行うこと。
- 11.1.14 麻痺性イレウス  
麻痺性イレウスを発現した症例が報告されている。本剤投与中に嘔気、嘔吐、腹痛、便秘等が認められた場合には本剤の投与を中止し、腹部 X 線等の検査及び適切な処置を行うこと。
- 11.1.15 血栓症、塞栓症  
深部静脈血栓症、肺塞栓症等を発現した症例が報告されている。息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.16 横紋筋融解症  
横紋筋融解症を発現した症例が報告されている。筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止するなどし、適切な処置を行うこと。
- 11.1.17 腫瘍崩壊症候群  
腫瘍崩壊症候群を発現した症例が報告されている。血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態に注意し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行うこと。(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- 11.1.18 肺高血圧症  
肺高血圧症を発現した症例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、本剤投与中に呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因(胸水、肺水腫等)との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。



## (2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 |                                |   |   |   |
|--------------|--------------------------------|---|---|---|
|              | 5%以上                           | 1%~ 5%未満  | 1%未満  | 頻度不明  |
| 皮膚           | 発疹                             | 紅斑、脱毛、湿疹、そう痒                                      | 角化症、頭皮痛、疣贅、口唇炎、口唇ヘルペス、蕁麻疹、帯状疱疹、爪の障害、色素沈着障害、皮膚乾燥、紫斑、皮膚色素脱失、光線過敏性反応 | 挫創、乾癬悪化、水疱性皮疹、血管浮腫、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet病)、苔癬様角化症、扁平苔癬、点状出血、斑状出血、手足症候群、偽性ポルフィリン症 |
| 精神神経系        | —                              | 頭痛  | 感覚減退、錯感覚、めまい、回転性めまい、末梢神経障害、うつ病、不安、片頭痛、記憶障害、不眠、頭重感、傾眠              | リビドー減退、錯乱、痙攣発作、失神   |
| 眼            | —                              | 流涙増加  | 眼のそう痒感、結膜炎、結膜下出血、霧視、眼充血   | 網膜出血、眼刺激、眼乾燥、黄斑浮腫、乳頭浮腫、緑内障、硝子体出血  |
| 筋・骨格系        | 筋痙攣                            | 関節痛、筋肉痛   | 骨痛、関節・筋のこわばり、筋痙直、腰痛、関節腫脹、筋力低下                                     | 坐骨神経痛、関節炎、投与中止に伴う筋骨格系疼痛   |
| 消化器          | 嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振                  | 心窩部痛、腹部膨満、腹部不快感、腹痛、鼓腸放屁、味覚異常、口内炎                  | 口渇、腭炎、消化管潰瘍、口腔アフタ、歯周炎、胃炎、血便、便秘、消化不良、胸やけ                           | 逆流性食道炎、大腸炎、おくび、胃炎、食欲亢進、憩室炎、嚥下障害   |
| 肝臓           | LDH、AST、ALT、ALP上昇              | 総ビリルビン上昇  | —   | LDH低下   |
| 呼吸器          | —                              | —   | 咳嗽、急性上気道炎、鼻・咽頭炎、呼吸困難、咽喉頭痛、鼻出血                                     | —   |
| 血液           | リンパ球減少症、好酸球増多症                 | 白血球増多   | 血小板増多   | —   |
| 血管障害         | —                              | —   | 血腫、舌血腫、潮紅、血圧上昇、血圧低下   | 末梢冷感  |
| 腎臓           | —                              | BUN上昇、血清クレアチニン上昇                                  | 尿潜血、尿蛋白   | 腎臓痛、頻尿、尿沈渣異常、尿中ウロビリノーゲン増加   |
| 浮腫           | 表在性浮腫 (眼窩周囲浮腫、顔面浮腫、眼瞼浮腫等)、下肢浮腫 | 全身浮腫  | 男性性器浮腫  | —   |
| 生殖器          | —                              | —   | 女性化乳房、月経過多  | 乳房腫大、乳頭痛、性的不能   |
| 臨床検査         | 血清カリウム低下、血清リン低下、血清アルブミン低下      | 血清カリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カルシウム低下、尿酸値上昇又は低下、血糖値上昇、CK上昇 | フィブリノーゲン減少、CRP上昇、プロトロンビン時間の延長、血糖値低下、血清総蛋白低下、血中アミラーゼ上昇             | ACTH上昇、TSH上昇、血清リン上昇、血清総蛋白上昇、プロトロンビン時間の短縮、APTTの延長、フィブリノーゲン増加、FDP上昇、低マグネシウム血症             |
| その他          | けん怠感                           | 発熱、疲労感、体重増加                                       | 発汗、体重減少、脱水、耳鳴、疼痛、脱力(感)、難聴、胸痛、動悸                                   | 頻脈、痛風、悪寒、寝汗   |

注) 発現頻度は使用成績調査を含む

- |                      |  |
|----------------------|--|
| VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 慢性骨髄性白血病 (CML) に対する国内の臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧<br/>別紙参照</li> <li>2) KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍 (GIST) に対する国内の臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧<br/>別紙参照</li> <li>3) フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ ALL) に対する国内の臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧<br/>別紙参照</li> <li>4) Ph+ ALL に対する国内臨床研究成績 (併用療法) の寛解導入期に発現した Grade3 以上の非血液毒性の有害事象発現状況一覧<br/>別紙参照</li> <li>5) CML 患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧<br/>別紙参照</li> <li>6) KIT (CD117) 陽性 GIST 患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧<br/>別紙参照</li> <li>7) Ph+ ALL 患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧<br/>別紙参照</li> </ul> |
| VIII-10. 過量投与        | <p>設定されていない</p> <p>設定されていない</p>  |

<参考>

米国添付文書においては、過量投与に関して以下のように記載されている。

Experience with doses greater than 800 mg is limited. Isolated cases of Gleevec overdose have been reported. In the event of overdosage, observe the patient and give appropriate supportive treatment.

**Adult Overdose**

**1,200 to 1,600 mg (duration varying between 1 to 10 days):** Nausea, vomiting, diarrhea, rash erythema, edema, swelling, fatigue, muscle spasms, thrombocytopenia, pancytopenia, abdominal pain, headache, decreased appetite.

**1,800 to 3,200 mg (as high as 3,200 mg daily for 6 days):** Weakness, myalgia, increased CPK, increased bilirubin, gastrointestinal pain.

**6,400 mg (single dose):** One case in the literature reported one patient who experienced nausea, vomiting, abdominal pain, pyrexia, facial swelling, neutrophil count decreased, increase transaminases.

**8 to 10 g (single dose):** Vomiting and gastrointestinal pain have been reported.

A patient with myeloid blast crisis experienced Grade 1 elevations of serum creatinine, Grade 2 ascites and elevated liver transaminase levels, and Grade 3 elevations of bilirubin after inadvertently taking 1,200 mg of Gleevec daily for 6 days. Therapy was temporarily interrupted and complete reversal of all abnormalities occurred within 1 week. Treatment

was resumed at a dose of 400 mg daily without recurrence of adverse reactions. Another patient developed severe muscle cramps after taking 1,600 mg of Gleevec daily for 6 days. Complete resolution of muscle cramps occurred following interruption of therapy and treatment was subsequently resumed. Another patient that was prescribed 400 mg daily, took 800 mg of Gleevec on Day 1 and 1,200 mg on Day 2. Therapy was interrupted, no adverse reactions occurred and the patient resumed therapy.

米国添付文書 [GLEEVEC® (imatinib mesylate) tablets, for oral use、2020年8月版] より抜粋

#### VIII-11. 適用上の注意

##### 14. 適用上の注意

###### 14.1 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ある。

(解説)

14.1 PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」（平成8年3月27日 日薬連発第240号）に則り、設定した。

#### VIII-12. その他の注意

##### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 15. その他の注意

###### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤との関連性は明確ではないが、海外からの報告で本剤投与中に骨壊死が発現したとの報告がある。

15.1.2 海外からの報告で、レボチロキシン補充療法を受けている甲状腺摘出患者において、本剤投与中に甲状腺機能低下症があらわれたとの報告がある。

(解説)

15.1.1 海外の症例では本剤との因果関係があきらかではないことから、「その他の注意」の項に記載した。

15.1.2 海外でレボチロキシン補充療法を受けている甲状腺摘出患者において、本剤投与中に甲状腺機能低下症があらわれたとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく  
情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 過量投与に関して、ラットを用いた2週間反復経口投与試験では、臨床用量800mgの約2.5倍（体表面積換算）に相当する1,200mg/m<sup>2</sup>/日（200mg/kg/日）の14日間投与により、死亡は認められていない。約7.5倍の用量である3,600mg/m<sup>2</sup>/日（600mg/kg/日）では、投与7～10日に一般状態の悪化及び死亡が認められ、病理組織学的検査において広範な組織に変性病変が観察されている。
- 15.2.2 ラットを用いた2週間反復経口投与試験の200mg/kg/日以上群及びイヌを用いた2週間反復経口投与試験の30mg/kg/日以上群で、胸腺・リンパ節等のリンパ系組織において萎縮、リンパ球崩壊もしくはリンパ球枯渇がみられ、サルを用いた39週間反復経口投与試験の15mg/kg/日以上群でマラリア感染の悪化が認められたとの報告がある。
- 15.2.3 イヌを用いた13週間反復経口投与試験の30mg/kg/日以上群で精子形成の低下がみられ、ラットを用いた受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験では、交配前70日間の投与により60mg/kg/日群において、精巣重量、精巣上体重量及び運動精子率の低下が認められたとの報告がある。
- 15.2.4 ラットを用いた2年間のがん原性試験で、腎臓の腺腫/腺癌・尿路（腎盂、膀胱及び尿道）の乳頭腫・小腸の腺癌・上皮小体の腺腫・副腎の良性及び悪性の髄質腫瘍・前胃の乳頭腫/扁平上皮癌・陰核腺の乳頭腫・包皮腺の扁平上皮癌（60mg/kg/日投与）、包皮腺の乳頭腫（30及び60mg/kg/日投与）の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。また、非腫瘍性病変として、心臓の肥大及び拡張の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。

(解説)

- 15.2.1 過量投与に関するヒトでのデータが少ないため、動物実験結果を記載することにより注意を喚起した。
- 15.2.2 本剤の薬理作用の一部に関連した変化であると推測されたため、注意を喚起した。
- 15.2.3 本剤の薬理作用の一部に関連した変化であると推測されたため、注意を喚起した。
- 15.2.4 海外にてラットにおける経口投与による2年間のがん原性試験（イマチニブ：15、30及び60mg/kg/日）が行われ、最終結果を得た。この結果は、動物実験によるものであり、ヒトでの臨床使用における影響は現時点では不明である。なお、本剤の臨床試験及び市販後の有害事象報告から得られた二次発がんの発生率と一般集団におけるがん発生率の比較では、現時点ではその発生率に差は認められていない。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### Ⅸ-1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

| 試験項目  | 試験系 (n)   | イマチニブメシル酸塩の濃度、投与用量及び投与方法 | 試験結果   |
|---|-----------|--------------------------|--|
| <b>一般症状・中枢神経系に及ぼす作用</b>   |           |                          |  |
| 一般症状  | マウス (4)   | 3, 10, 30, 100mg/kg iv   | 100mg/kg iv : 失調歩行及び痙攣を呈し、投与後 15 ~ 35 分に全例 (4/4) 死亡<br>流涎 (4/4)、及び嘔吐 (3/4) |
|   | イヌ (4)    | 100mg/kg po              |  |
| 自発運動量   | ラット (9)   | 3, 10, 30mg/kg iv        | 運動量減少傾向  |
| 受動的条件回避反応   | マウス (20)  | 3, 10, 30mg/kg iv        | 作用なし   |
| 協調反応<br>(ロータロッド法)   | ラット (8)   | 3, 10, 30mg/kg iv        | 作用なし   |
| 麻酔作用<br>(エタノール誘発睡眠)   | マウス (15)  | 3, 10, 30mg/kg iv        | 30mg/kg : 睡眠時間の延長  |
| 体温  | ラット (8)   | 3, 10, 30mg/kg iv        | 作用なし<br>作用なし   |
|   | イヌ (4)    | 100mg/kg po              |  |
| 痙攣作用<br>協力作用/抗痙攣作用  | マウス (10)  | 20, 60, 200, 600mg/kg po | 作用なし   |
| 痛覚<br>(酢酸ストレッチング)   | マウス (10)  | 20, 60, 200, 600mg/kg po | 作用なし   |
| <b>消化器系に及ぼす作用</b>   |           |                          |  |
| 胃腸管内輸送能   | マウス (10)  | 20, 60, 200, 600mg/kg po | 作用なし   |
| <b>呼吸・循環器系に及ぼす作用</b>  |           |                          |  |
| 呼吸運動、血圧、<br>心拍数、心電図   | ラット (4)   | 3, 10, 30mg/kg iv        | ≥ 10mg/kg : 血圧低下<br>作用なし   |
|   | イヌ (4)    | 100mg/kg po              |  |
| 摘出心房:<br>収縮力、拍動数  | モルモット (4) | 10 ~ 100 μM              | 作用なし   |
| <b>水・電解質代謝に及ぼす作用</b>  |           |                          |  |
| 尿量、尿中電解質<br>(Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> ) 排泄量 | ラット (6)   | 3, 10, 30mg/kg iv        | 作用なし   |

その他：神経伝達物質受容体との親和性

神経伝達物質 (アドレナリン α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, β, 5-HT<sub>1,2,3</sub>, ヒスタミン-1、ムスカリン、オピオイド μ、ベンゾジアゼピン、アデノシン-1、NMDA、NMDA-グリシン結合部、NMDA チャンネル、AMPA、カイニン酸) 受容体との親和性は弱い (5-HT<sub>2</sub> : IC<sub>50</sub> = 5.2 μM、ムスカリン : IC<sub>50</sub> = 2.9 μM)、もしくはほとんど認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## IX-2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

#### 1) ラット (静脈内投与)

ラットに 10、30 及び 100mg/kg を単回静脈内投与した結果、100mg/kg 群の雄の 5 例中 1 例が死亡し、病理組織学的検査において、肺に中等度の鬱血、軽度の出血及びごく軽度の血栓が認められた。他の動物の一般状態及び体重に、異常は認められなかった。概略の致死量は、100mg/kg と考えられた。

#### 2) その他

マウスの耐容性試験において、単回経口投与により最高用量である 500mg/kg まで死亡は認められなかった。また、カニクイザルを用いた 2 週間反復投与用量設定試験において、追加で実施した 200mg/kg もしくは 300mg/kg の単回経口投与により死亡は発現しなかった。これらの成績から、経口投与における概略の致死量は、マウスでは 500mg/kg 以上、カニクイザルでは 300mg/kg 以上であることが推定された。

### (2) 反復投与毒性試験

| 動物種 | 投与経路・投与期間      | 投与量 (mg/kg/日)     | 無毒性量        |
|-----|----------------|-------------------|-------------|
| ラット | 経口・13週間        | 6, 20, 60         | 6mg/kg/日未満  |
|     | 経口・13週間 (追加試験) | 0.3, 1, 3, 10     | 10mg/kg/日   |
|     | 経口・26週間        | 5, 15, 50         | 5mg/kg/日    |
| イヌ  | 経口・13週間        | 3, 10, 30, 100→50 | 3mg/kg/日    |
| サル  | 経口・13週間        | 3, 15, 75         | 15mg/kg/日   |
|     | 経口 (1日2回)・39週間 | 15, 30, 80        | 15mg/kg/日未満 |

#### 1) ラット (5、15、50mg/kg/日、26週間、経口投与)

50mg/kg 群の雄 2 例が死亡した。生存例においては 5mg/kg 以上の群で流涎、口腔周囲赤色物質、紅涙が、15mg/kg 以上の群で眼球突出、下腹部湿潤、陰茎赤色分泌物が、50mg/kg 群では耳介の発赤、斜視、足の発赤、鼻部腫脹、四肢・尾の腫脹等がみられた。血液学的検査では、15mg/kg 以上の群の雄で赤血球数及び血小板数の低下、50mg/kg 群の雌雄で赤血球系パラメータの変動が認められた。病理組織学的検査において、15mg/kg 以上の群で骨髄の限局性線維化、ハーダー腺の腺房細胞萎縮、腎臓の腎盂上皮過形成、50mg/kg 群では肺の泡沫マクロファージの集簇、咬筋の肥大が認められた。回復性試験終了時には鼻部の腫脹、眼球突出、赤血球系パラメータの変動、並びに副腎及び卵巣重量の増加がみられたが、他の変化については回復もしくは回復傾向が認められた。無毒性量は 5mg/kg/日と考えられた。

#### 2) イヌ (3、10、30、100 → 50mg/kg/日、13週間、経口投与)

100mg/kg の用量では赤血球系パラメータの明らかな変化が認められたため、投与 34 日に投与用量を 50mg/kg に変更した。100 → 50mg/kg 群の雄 1 例を、一般状態悪化のため投与 61 日に切迫屠殺した。生存例における一般状態の変化として、眼の発赤、嘔吐、下痢、眼瞼腫脹及び被毛の灰白色化が観察された。血液学的検査において 10mg/kg 以上の群で赤血球系パラメータの低下がみられ、血液化学的検査において 30mg/kg 以上の群で肝臓の障害を示唆する変動が認められた。病理組織学的検査では、10mg/kg 以上の群で肝臓における胆管/胆管周囲炎、胆管過形成、肝細胞もしくは胆管/胆嚢上皮の空胞化が、30mg/kg 以上の群で精巣の精子形成低下及び精巣上体の精子減少並びに雌の胸腺の萎縮がみられ、更に 100 → 50mg/kg 群では小腸粘膜の萎縮、皮膚・鼻の色素減少が認められた。回復性試験終了時においても、肝臓、精巣、被毛、皮膚及び鼻の変化が認められた。無毒性量は 3mg/kg/日と考えられた。

3) カニクイザル (15、30、80mg/kg/ 日、39 週間、分 2 経口投与)

80mg/kg 群の雌 1 例を投与 16 日に切迫屠殺した。生存例における一般状態の変化として、30mg/kg 群の雄で軟便及び下痢が、80mg/kg 群の雌雄で軟便、下痢、糞量減少及び嘔吐がみられた。血液学的検査において、15mg/kg 以上の群でマラリア原虫が確認され、赤血球のロゼット形成及び凝集が観察された。30mg/kg 以上の群では赤血球系パラメータの変動が認められた。病理組織学的検査では、15mg/kg 以上の群で精巢の精細管変性並びにマラリア感染に関連したと考えられる肝臓、脾臓及び骨髄の色素沈着等の変化が認められた。回復性試験終了時の検査において、肝臓重量の増加並びにマラリア感染に関連した血液像及び組織学的変化が認められた。無毒性量は、15mg/kg/ 日未満と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝子突然変異誘発性を指標とする試験として、細菌（ネズミチフス菌、大腸菌）を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞（チャイニーズハムスター肺由来細胞株、マウスリンパ腫細胞株）を用いた遺伝子突然変異試験を、染色体異常誘発性を指標とする試験として、哺乳類の培養細胞（チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株）を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験を行い検討した結果、本薬の遺伝毒性を示唆する結果は認められなかった。

(4) がん原性試験

ラットを用いた 2 年間のがん原性試験では、30mg/kg/ 日以上の群で包皮腺の乳頭腫の発現頻度の増加、60mg/kg/ 日群で腎臓の腺腫/ 腺癌、尿路（腎盂、膀胱及び尿道）の乳頭腫、小腸の腺癌、上皮小体の腺腫、副腎の良性及び悪性の髄質腫瘍、前胃の乳頭腫/ 扁平上皮癌、陰核腺の乳頭腫、包皮腺の扁平上皮癌の発現頻度の増加がみられた。また、非腫瘍性病変として、心臓の肥大及び拡張の発現頻度の増加がみられた。

(5) 生殖発生毒性試験

| 試験の種類      | 動物種 | 投与経路・投与期間                                   | 投与量 (mg/kg/日)  | 無毒性量   |
|------------|-----|---|----------------|--|
| 受胎能及び初期胚発生 | ラット | 経口・<br>雄：交配前70日～<br>剖検<br>雌：交配前14日～<br>妊娠6日 | 6, 20, 60      | 雄動物：20mg/kg/日<br>(一般毒性, 生殖毒性)<br>雌動物：20mg/kg/日<br>(一般毒性, 生殖毒性)<br>胎児：20mg/kg/日 |
| 胚・胎児発生     | ラット | 経口・<br>妊娠6～15日                              | 10, 30,<br>100 | 母動物：30mg/kg/日<br>(一般毒性, 生殖毒性)<br>胎児：10mg/kg/日<br>催奇形性あり                        |
|            | ウサギ | 経口・<br>妊娠7～19日                              | 6, 20, 60      | 母動物：6mg/kg/日 (一般毒性)<br>60mg/kg/日 (生殖毒性)<br>胎児：20mg/kg/日<br>催奇形性なし              |

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

(ラット、6、20、60mg/kg/日、経口投与)

60mg/kg 群で精巣及び精巣上皮重量の低下並びに運動精子率の低下がみられたが、雌雄ラットの受胎能に影響は認められなかった。初期胚発生への明らかな影響が60mg/kg 群でみられ、着床後死亡率の増加、吸収胚の増加及び生存胚数の減少が認められた。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①ラット (10、30、100mg/kg/日、経口投与)

100mg/kg 群で、着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少及び胎児重量の低下がみられた。胎児外表検査において、30mg/kg 群で舌突出が、100mg/kg 群では外脳、脳瘤、口唇裂、舌突出及び全身性浮腫等が観察された。胎児骨格検査では、100mg/kg 群で外表所見に関連した頭蓋骨の異常及び変異所見の発現頻度の増加が認められた。

②ウサギ (6、20、60mg/kg/日、経口投与)

20及び60mg/kg 群の母動物で体重及び摂餌量の低下がみられた。母動物の生殖パラメータ及び胎児の外表並びに内臓所見に、本薬投与の影響は認められなかった。骨格検査において、60mg/kg 群で頭蓋骨の縫合骨の発現頻度が高値を示した。催奇形性は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

ウサギを用いた局所刺激性試験において、メシル酸イマチニブ 50mg/mL 溶液 1mL を、右耳介静脈に5日間反復投与、左耳介静脈に単回投与した結果、単回投与では3例中2例にごく軽度もしくは軽度の紅斑が投与3及び6時間後に、ごく軽度の浮腫が投与6時間後に認められた。また、反復投与では、初回投与の3時間後から3例中1例にごく軽度の紅斑を認め、投与の継続により軽度の紅斑及び浮腫へと進行し、病理組織学的検査において3例中2例に投与部の浮腫及び炎症細胞浸潤からなる急性もしくは亜急性の炎症反応、血管周囲の壊死が認められた。したがって、メシル酸イマチニブは静脈内投与により軽度の刺激性を示すものと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし



## X. 管理的事項に関する項目

|  |  |
|--|--|
| X-1. 規制区分  | 製 剤：グリベック錠 100mg 劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup><br>注) 注意-医師等の処方箋により使用すること<br>有効成分：イマチニブメチル酸塩 劇薬   |
| X-2. 有効期間  | 3 年  |
| X-3. 包装状態での貯法                                      | 室温保存   |
| X-4. 取扱い上の注意                                       | 設定されていない   |
| X-5. 患者向け資材  | 患者向医薬品ガイド：有り<br>くすりのしおり：有り   |
| X-6. 同一成分・同効薬                                      | 同一成分薬：なし<br>同 効 薬：ニロチニブ塩酸塩水和物、ダサチニブ水和物、スニチニブリンゴ酸塩、<br>レゴラフェニブ水和物、ボスチニブ水和物、ポナチニブ塩酸塩   |
| X-7. 国際誕生年月日                                       | 2001 年 5 月 10 日 (米国)   |
| X-8. 製造販売承認年月日<br>及び承認番号、薬価<br>基準収載年月日、販<br>売開始年月日 | グリベック錠 100mg<br>製造販売承認年月日：2005 年 3 月 9 日<br>承 認 番 号：21700AMY00089000<br>薬価基準収載年月日：2005 年 6 月 10 日<br>販 売 開 始 年 月 日：2005 年 7 月 11 日<br><br><参考><br>グリベックカプセル 100mg<br>製造販売承認年月日：2001 年 11 月 21 日<br>薬価基準収載年月日：2001 年 12 月 7 日   |
| X-9. 効能又は効果追加、<br>用法及び用量変更<br>追加等の年月日及び<br>その内容    | 効能又は効果追加：2003 年 7 月 17 日 (KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍)<br>：2007 年 1 月 31 日 (フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ<br>性白血病)<br>：2012 年 2 月 22 日 (FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の下記疾患<br>好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血<br>病)  |
| X-10. 再審査結果、再評価<br>結果公表年月日及び<br>その内容               | 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<br>再審査結果通知年月日：2019年12月11日(厚生労働省薬生薬審発1211第5号)<br>再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する<br>法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。<br><br>KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍<br>再審査結果通知年月日：2019年12月19日(厚生労働省薬生薬審発1219第1号)<br>再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する<br>法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。 |

X-11. 再審査期間

慢性骨髄性白血病：  
 10年 2001年11月21日～2011年11月20日（希少疾病用医薬品）  
 KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍：  
 10年 2003年7月17日～2013年7月16日（希少疾病用医薬品）  
 フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病：  
 慢性骨髄性白血病の残余期間 2007年1月31日～2011年11月20日（希少疾病用医薬品）  
 FIP1L1-PDGFR α陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病：  
 10年 2012年2月22日～2022年2月21日（希少疾病用医薬品）

X-12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

X-13. 各種コード

| 販売名             | 厚生労働省薬価<br>基準収載医薬品<br>コード | 個別医薬品<br>コード<br>(YJコード) | HOT (9桁)<br>番号 | レセプト<br>電算処理<br>コード |
|-----------------|---------------------------|-------------------------|----------------|---------------------|
| グリベック錠<br>100mg | 4291011F1028              | 4291011F1028            | 116651401      | 620002511           |

X-14. 保険給付上の注意

本剤の警告に、「本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法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、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。」と記載されているので、使用にあたっては十分に留意すること。  
 （保医発第0316003号：平成19年3月16日付より）

## XI. 文献

### XI-1. 引用文献

- |   | 社内文献 No.   |
|---|------------|
| 1) 社内資料 海外における臨床試験結果 -CML 患者に対する第Ⅱ相臨床試験 (2001年11月21日承認、申請資料概要ト1.(1))                      | [20016186] |
| 2) 社内資料 国内における Philadelphia 染色体陽性慢性期 CML 患者に対する第Ⅰ相臨床試験(2001年11月21日承認、申請資料概要ト1.(2)1))      | [20032381] |
| 3) 社内資料 国内における Philadelphia 染色体陽性慢性期 CML 患者に対する第Ⅱ相臨床試験(2001年11月21日承認、申請資料概要ト1.(2)1))      | [20032382] |
| 4) 社内資料 国内における Philadelphia 染色体陽性移行期・急性期 CML 患者に対する第Ⅰ相臨床試験 (2001年11月21日承認、申請資料概要ト1.(2)2)) | [20032383] |
| 5) 社内資料 海外における切除不能・転移性 GIST 患者に対する第Ⅱ相臨床試験 (2003年7月17日承認、申請資料概要ト1.(1)1))                   | [20032855] |
| 6) 社内資料 海外における完全切除 GIST 患者に対する術後補助療法の検討を目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験                           | [20091899] |
| 7) 社内資料 国内における切除不能・転移性 GIST 患者に対する第Ⅱ相臨床試験 (2003年7月17日承認、申請資料概要ト1.(2)1))                   | [20041492] |
| 8) 社内資料 海外における Philadelphia 染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する第Ⅱ相臨床試験                                   | [20070449] |
| 9) 社内資料 国内における Philadelphia 染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する第Ⅱ相臨床試験                                   | [20070448] |
| 10) Yanada, M. et al. : J. Clin. Oncol. 2006; 24(3): 460-466 (PMID : 16344315)            | [20065089] |
| 11) Druker, B. J. et al. : N. Engl. J. Med. 2001; 344(14): 1031-1037 (PMID : 11287972)    | [20016725] |
| 12) Druker, B. J. et al. : N. Engl. J. Med. 2001; 344(14): 1038-1042 (PMID : 11287973)    | [20016726] |
| 13) van Oosterom, A. T. et al. : Lancet 2001; 358(9291): 1421-1423 (PMID : 11705489)      | [20027369] |
| 14) 社内資料 海外における好酸球増多症候群 / 慢性好酸球性白血病に対する第Ⅱ相臨床試験  | [20115501] |
| 15) Metzgeroth, G. et al. : Br. J. Haematol. 2008; 143(5): 707-715 (PMID : 18950453)      | [20112037] |
| 16) Baccarani, M. et al. : Haematologica 2007; 92(9): 1173-1179 (PMID : 17666373)         | [20112038] |
| 17) Nagai, T. et al. : Int. J. Hematol. 2010; 92(1): 111-117 (PMID : 20577839)            | [20104296] |
| 18) Kanda, T. et al. : Int. J. Clin. Oncol. 2013; 18(1): 38-45 (PMID : 22105894)          | [20131422] |
| 19) 社内資料 チロシンキナーゼ活性、チロシンキナーゼ依存性細胞増殖及び細胞内シグナル伝達に対する作用 (2001年11月21日承認、申請資料概要ホ2)             | [20016190] |
| 20) Druker, B. J. et al. : Nat. Med. 1996; 2(5): 561-566 (PMID : 8616716)                 | [20016379] |
| 21) Carroll, M. et al.:Blood 1997; 90(12):4947-4952 (PMID: 9389713)                       | [20016380] |
| 22) Heinrich, M. C. et al.:Blood 2000; 96(3): 925-932 (PMID: 10910906)                    | [20032749] |

- 23) Tuveson, D. A. et al. : *Oncogene* 2001; 20(36): 5054-5058 [20027368]  
(PMID : 11526490)
- 24) 社内資料 PDGF 受容体及び c-Kit チロシンキナーゼを介 [20016191]  
した細胞内シグナル伝達に対する作用 (2001 年 11 月 21  
日承認、申請資料概要ホ 2)
- 25) Deininger, M. W. N. et al. : *Blood* 1997; 90(9): 3691- [20016381]  
3698 (PMID : 9345054)
- 26) le Coutre, P. et al. : *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91(2): [20016382]  
163-168 (PMID : 9923858)
- 27) Kasper, B. et al. : *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1999; [20016385]  
44(5): 433-438 (PMID : 10501919)
- 28) Kawaguchi, Y. et al. : *Leukemia* 2001; 15(4): 590-594 [20066565]  
(PMID : 11368361)
- 29) Fang, G. et al. : *Blood* 2000; 96(6): 2246-2253 (PMID : [20016383]  
10979973)
- 30) Oetzel, C. et al. : *Clin. Cancer Res.* 2000; 6(5): 1958- [20016384]  
1968 (PMID : 10815921)
- 31) Gambacorti-Passerini, C. et al. : *Blood Cells Mol. Dis.* [20016477]  
1997; 23(3): 380-394 (PMID : 9446752)
- 32) Beran, M. et al. : *Clin. Cancer Res.* 1998; 4(7): 1661- [20016478]  
1672 (PMID : 9676840)
- 33) Dan, S. et al. : *Cell Death Differ.* 1998; 5(8): 710-715 [20016479]  
(PMID : 10200527)
- 34) Verstovsek, S. et al. : *Cancer* 2005; 104(6): 1230-1236 [20066564]  
(PMID : 16078266)
- 35) 社内資料 ヒトにおける生物学的同等性試験 [20051889]
- 36) 社内資料 日本人における薬物動態成績 (2001 年 11 月 21 [20032380]  
日承認、申請資料概要へ 3)
- 37) 社内資料 日本人消化管間質腫瘍患者における薬物動態成 [20032854]  
績 (2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要へ 1.(1))
- 38) 社内資料 国内慢性骨髄性白血病患者と消化管間質腫瘍患 [20032858]  
者との比較 (薬物動態)
- 39) 社内資料 外国人における薬物動態成績 (2001 年 11 月 21 [20016180]  
日承認、申請資料概要へ 3)
- 40) 社内資料 消化管間質腫瘍患者での国内外比較 (薬物動態) [20032859]
- 41) 社内資料 外国人消化管間質腫瘍患者における薬物動態成 [20032860]  
績
- 42) 社内資料 食事の影響 (2001 年 11 月 21 日承認、申請資 [20016182]  
料概要へ 3.(1)2))
- 43) 社内資料 CML 患者における母集団薬物動態解析 [20115502]
- 44) 社内資料 GIST 患者における母集団薬物動態解析 [20115503]
- 45) 社内資料 生物学的利用率 (2001 年 11 月 21 日承認、申 [20016181]  
請資料概要へ 3.(1)1))
- 46) 社内資料 血漿蛋白質との結合 (蛋白結合率) (2001 年 11 [20016183]  
月 21 日承認、申請資料概要へ 2.(2)4))
- 47) 社内資料 血漿蛋白質との結合 (2001 年 11 月 21 日承認、 [20016184]  
申請資料概要へ 2.(2)4))
- 48) Russell, M. A. et al. : *J. Perinatol.* 2007; 27(4): 241-243 [20094434]  
(PMID : 17377606)
- 49) Gambacorti-Passerini, C. B. et al. : *Blood* 2007; 109(4): [20094435]  
1790 (PMID : 17284536)
- 50) 社内資料 主代謝物のチロシンキナーゼ活性に対する作用 [20016192]  
(2001 年 11 月 21 日承認、申請資料概要ホ 3.(2))

- 51) 社内資料 外国人における尿及び糞中累積排泄率 (2001年 11月21日承認、申請資料概要へ3.(5)) [20016185]
- 52) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イマチニブメシル酸塩 (FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病及び特発性好酸球増多症候群) (2012年2月22日承認) [20114417]
- 53) Lee, K-H et al. : Leukemia 2005; 19(9): 1509-1516 (PMID : 16034462) [20070401]
- 54) Dutreix, C. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 2004; 54(4): 290-294 (PMID : 15138710) [20160046]
- 55) Bolton, A. E. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 2004; 53(2): 102-106 (PMID : 14605865) [20040748]
- 56) O'Brien, S. G. et al. : Br. J. Cancer 2003; 89(10): 1855-1859 (PMID : 14612892) [20036634]
- 57) Demetri, G. D. et al. : Clin. Cancer Res. 2009; 15(18): 5910-5916 (PMID : 19723647) [20104918]
- 58) Talpaz, M. et al. : Blood 2002; 99(6): 1928-1937 (PMID: 11877262) [20022345]
- 59) 田辺聡ほか：胃と腸 2012; 47(5): 757 [20143878]
- 60) 平川克哉ほか：胃と腸 2006; 41(4): 583-588 [20143876]

XI-2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### XII-1. 主な外国での 発売状況

グリベック錠は米国、欧州など世界 100 カ国以上で承認されている（2020 年 8 月現在）。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 4. 効能又は効果

- 慢性骨髄性白血病
- KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍
- フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
- FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性の下記疾患  
好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病

#### 6. 用法及び用量

##### 〈慢性骨髄性白血病〉

慢性期:通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。

移行期又は急性期:通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg(400mgを1日2回)まで増量できる。

##### 〈KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。

##### 〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。

##### 〈FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回100mgを食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回400mgまで増量できる。

海外での承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

### 主要国における承認状況

|        |   |
|--------|---|
| 国名     | 米国  |
| 販売会社   | Novartis  |
| 販売名    | GLEEVEC® (imatinib mesylate) tablets  |
| 剤形・規格  | 錠剤: 100mg、400mg   |
| 発売年    | 2003年   |
| 効能又は効果 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・初発慢性期 Ph+ CML の成人及び小児</li> <li>・IFN-<math>\alpha</math> 不応の急性期、移行期、慢性期 Ph+ CML</li> <li>・再発又は難治性の Ph+ ALL の成人</li> <li>・初発 Ph+ ALL の小児（化学療法との併用）</li> <li>・PDGFR 遺伝子再配列を有する骨髄異形成症候群（MDS）/骨髄増殖性疾患（MPD）の成人</li> <li>・D816V c-Kit 遺伝子変異を持たない又は c-Kit 遺伝子変異状況不明の侵襲的全身性肥満細胞症（ASM）の成人</li> <li>・FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> 融合キナーゼ（遺伝子解析あるいは CHIC2 欠損を FISH 法にて確認）を有する HES 及び/又は CEL、FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> 融合キナーゼ陰性あるいは不明の HES 及び/又は CEL の成人</li> <li>・切除不能、再発及び/又は転移性隆起性皮膚線維肉腫（DFSP）の成人</li> <li>・切除不能及び/又は転移性 KIT (CD117) 陽性悪性 GIST</li> <li>・KIT (CD117) 陽性 GIST 完全切除後成人の術後補助療法</li> </ul> |

|                        |  |
|------------------------|--|
| <p>用法及び用量<br/>(抜粋)</p> | <p>処方された用量を食事及び多量の水と共に服用する。用量が 400mg 又は 600mg の場合は 1 日 1 回、800mg の場合は、400mg ずつ 1 日 2 回服用する。</p> <p>錠剤を飲み込むことのできない患者では、錠剤をグラス一杯の水もしくはリンゴジュースに混ぜて分散させてもよい。必要数の錠剤を、適切な容量 (100mg 錠に対しては約 50mL、及び 400mg 錠に対しては 200mL) の飲物に入れ、スプーンでかきまぜること。懸濁液は錠剤が完全に崩壊した後、速やかに投与すべきである。</p> <p>1 日用量が 800mg 又はそれ以上の患者では、鉄の摂取量を減らすため 400mg 錠を服用すべきである。</p> <p>進行性疾患又は許容不能な毒性を示す証拠がない限り治療を続けるべきである。</p> <p><b>成人急性期、移行期、又は慢性期 Ph+ CML</b><br/> グリベックの推奨用量は、慢性期 CML 成人患者に対しては 400mg/ 日、移行期又は急性期 CML 患者に対しては 600mg/ 日である。<br/> 重大な有害事象、白血病と関連のない好中球減少、血小板減少が認められず以下に該当する場合は、慢性期 CML 成人患者に対しては、400mg から 600mg へ、移行期又は急性期 CML 成人患者に対しては 600mg から 800mg (400mg 1 日 2 回) へ増量してもよい：<br/> ・ 病状進行 (いかなる時点においても)<br/> ・ 3 ヶ月以上の治療をしたにもかかわらず、十分な血液学的効果が得られない場合<br/> ・ 6 ～ 12 ヶ月の治療後、細胞遺伝学的効果が得られない場合<br/> ・ これまでに認められた血液学的又は細胞遺伝学的効果の消失が認められた場合</p> <p><b>小児慢性期 Ph+ CML</b><br/> 初発の Ph+ CML 小児患者に対するグリベックの推奨用量は 340mg/m<sup>2</sup>/ 日 (最大 600 mg) である。グリベックは 1 日 1 回服用する。それ以外の方法として、1 日用量を朝、晩の 2 回に分けて服用することができる。1 歳未満の小児におけるグリベック治療の経験はない。</p> <p><b>成人 Ph+ ALL</b><br/> 再発又は難治性の Ph+ ALL 成人患者に対するグリベックの推奨用量は 600mg/ 日である。</p> <p><b>小児 Ph+ ALL</b><br/> 初発の Ph+ ALL 小児患者に対する併用化学療法としてのグリベックの推奨用量は 340mg/m<sup>2</sup>/ 日 (最大 600mg) である。グリベックは 1 日 1 回服用する。</p> <p><b>成人 MDS/MPD</b><br/> 投与前に PDGFR <math>\beta</math> 遺伝子再配列を有することを確認すること。MDS/MPD 成人患者に対するグリベックの推奨用量は 400 mg/ 日である。</p> <p><b>成人 ASM</b><br/> 投与前に D816V c-Kit 遺伝子変異をもたないことを確認すること。<br/> D816V c-Kit 遺伝子変異のない ASM 成人患者に対するグリベックの推奨用量は 400mg/ 日である。c-Kit 遺伝子変異状況が不明の患者では、他の治療法で十分な効果の得られない場合にグリベック 400mg/ 日を投与する。好酸球増多、FIP1L1-PDGFR <math>\alpha</math> 融合キナーゼによるクローン性の血液疾患が示唆される ASM 患者では 100mg/ 日から投与を開始する。治療効果が不十分で、かつ有害事象の発現が認められない場合には 100mg から 400mg への増量を考慮する。</p> <p><b>成人 HES/CEL</b><br/> HES/CEL 成人患者に対するグリベックの推奨用量は 400mg/ 日である。FIP1L1-PDGFR <math>\alpha</math> 融合キナーゼを有する HES/CEL 患者では推奨される開始用量は 100mg/ 日である。治療効果が不十分で、かつ有害事象の発現が認められない場合には 100mg から 400mg への増量を考慮する。</p> <p><b>成人 DFSP</b><br/> DFSP 成人患者に対するグリベックの推奨用量は 800mg/ 日である。</p> <p><b>成人転移性又は切除不能 GIST</b><br/> 切除不能及び/又は転移性の悪性 GIST 成人患者に対するグリベックの推奨用量は 400mg/ 日である。重篤な有害事象の発現が認められず、800mg/ 日未満で病状進行の明らかな徴候、症状が認められる場合は、800mg/ 日 (400mg を 1 日 2 回) への増量を考慮する。</p> |
|------------------------|--|

|                        |   |
|------------------------|---|
| <p>用法及び用量<br/>(抜粋)</p> | <p><b>成人術後補助療法 GIST</b><br/> <b>GIST 完全切除後成人の術後補助療法の場合、グリベックの推奨用量は 400mg/日である。グリベックを 1 年間投与した臨床試験と 3 年間投与した臨床試験が実施された。その結果、投与期間 (1 年間 vs 3 年間) を検討した臨床試験 2*に該当する対象患者 [腫瘍径 &gt; 5cm かつ核分裂像数 &gt; 5/50HPF (high power fields) 又は腫瘍径 &gt; 10cm、核分裂像数 &gt; 10/50HPF、腹腔内において腫瘍破裂した GIST 患者] に対しては、グリベックを 3 年間投与することが推奨されている。なお、グリベックの最適投与期間は明らかになっていない。</b><br/> <b>* 14.9 Gastrointestinal Stromal Tumors Adjuvant Treatment of GIST</b></p> <p><b>用量変更に関する情報</b></p> <p><b>肝障害</b><br/> 軽度又は中等度の肝障害のある患者に対しては、用量調節を必要とせず、推奨用量を投与すべきである。重度の肝障害のある患者に対しては、推奨用量から 25%減量して投与すべきである。</p> <p><b>腎障害</b><br/> 中等度の腎障害 (CrCL = 20-39mL/min) のある患者に対しては、推奨用量から 50% 減量した開始用量で始め、忍容性に応じて増量する。軽度の腎障害 (CrCL = 40-59mL/min) のある患者に対しては、600mg を超える投与は推奨されない。中等度の腎障害のある患者に対しては、400mg を超える投与は推奨されない。<br/> 重度の腎障害のある患者に対しては慎重に投与すること。2 例の重度の腎障害患者において 100mg/日投与で忍容性が得られた。</p> <p><b>服用し忘れた場合</b><br/> 服用し忘れた場合、次回、処方された用量を服用すること。一度に 2 回分を服用してはならない。処方された用量を食事及び多量の水と共に服用する。</p> |
|------------------------|---|

(2020 年 8 月改訂)



XII-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

本邦における本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌で、本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与終了後一定期間は避妊するよう指導すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。外国においてヒトでの流産や奇形を有する児の出産が報告されている。また動物実験(妊娠ラット)では、ヒトでの最高臨床用量 800mg/日にほぼ相当する(体表面積換算) 100mg/kg/日を妊娠 6～15日に投与することにより、着床後死亡率の増加及び胎児体重の低下等の初期胚発生への影響がみられ、更に外脳、脳瘤及び頭蓋骨欠損等が発現し催奇形性が認められたことが報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでイマチニブ及びその活性代謝物が乳汁中に移行するとの報告がある。

| 出典                    | 記載内容  |
|-----------------------|---|
| 米国添付文書<br>(2020年8月改訂) | <p><b>5.10 Embryo-Fetal Toxicity</b><br/>Gleevec can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Imatinib mesylate was teratogenic in rats when administered during organogenesis at doses approximately equal to the maximum human dose of 800 mg/day based on body surface area(BSA). Significant post-implantation loss was seen in female rats administered imatinib mesylate at doses approximately one-half the maximum human dose of 800 mg/day based on BSA. Advise sexually active female patients of reproductive potential to use effective contraception (methods that result in less than 1% pregnancy rates) when using Gleevec and for 14 days after stopping Gleevec. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential hazard to a fetus [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><b>8.1 Pregnancy</b><br/><i>Risk Summary</i><br/>Gleevec can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on human and animal data. There are no clinical studies regarding use of Gleevec in pregnant women. There have been postmarket reports of spontaneous abortions and congenital anomalies from women who have</p> |

| 出典                    | 記載内容  |
|-----------------------|---|
| 米国添付文書<br>(2020年8月改訂) | <p>been exposed to Gleevec during pregnancy. Reproductive studies in rats have demonstrated that imatinib mesylate induced teratogenicity and increased incidence of congenital abnormalities following prenatal exposure to imatinib mesylate at doses equal to the highest recommended human dose of 800 mg/day based on BSA. Advise women to avoid pregnancy when taking Gleevec. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential hazard to the fetus.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is not known; however, in the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects of clinically recognized pregnancies is 2-4% and of miscarriage is 15%-20%.</p> <p><i>Data</i></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>In embryo-fetal development studies in rats and rabbits, pregnant animals received oral doses of imatinib mesylate up to 100 mg/kg/day and 60 mg/kg/day, respectively, during the period of organogenesis.</p> <p>In rats, imatinib mesylate was teratogenic at 100 mg/kg/day (approximately equal to the maximum human dose of 800 mg/day based on BSA), the number of fetuses with encephalocele and exencephaly was higher than historical control values and these findings were associated with missing or underdeveloped cranial bones. Lower mean fetal body weights were associated with retarded skeletal ossifications.</p> <p>In rabbits, at doses 1.5 times higher than the maximum human dose of 800 mg/day based on BSA, no effects on the reproductive parameters with respect to implantation sites, number of live fetuses, sex ratio or fetal weight were observed. The examinations of the fetuses did not reveal any drug related morphological changes.</p> <p>In a pre- and postnatal development study in rats, pregnant rats received oral doses of imatinib mesylate during gestation (organogenesis) and lactation up to 45 mg/kg/day. Five animals developed a red vaginal discharge in the 45 mg/kg/day group on Days 14 or 15 of gestation, the significance of which is unknown since all females produced viable litters and none had increased post-implantation loss. Other maternal effects noted only at the dose of 45 mg/kg/day (approximately one-half the maximum human dose</p> |

| 出典                    | 記載内容  |
|-----------------------|---|
| 米国添付文書<br>(2020年8月改訂) | <p>of 800 mg/day based on BSA) included an increased number of stillborn pups and pups dying between postpartum Days 0 and 4. In the F1 offspring at this same dose level, mean body weights were reduced from birth until terminal sacrifice and the number of litters achieving criterion for preputial separation was slightly decreased. There were no other significant effects in developmental parameters or behavioral testing. F1 fertility was not affected but reproductive effects were noted at 45 mg/kg/day, including an increased number of resorptions and a decreased number of viable fetuses. The no-observed-effect level (NOEL) for both maternal animals and the F1 generation was 15 mg/kg/day.</p> <p><b>8.2 Lactation</b><br/> <i>Risk Summary</i><br/>           Imatinib and its active metabolite are excreted into human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from Gleevec, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment and for 1 month after the last dose.</p> <p><i>Human Data</i><br/>           Based on data from 3 breastfeeding women taking Gleevec, the milk:plasma ratio is about 0.5 for imatinib and about 0.9 for the active metabolite. Considering the combined concentration of imatinib and active metabolite, a breastfed infant could receive up to 10% of the maternal therapeutic dose based on body weight.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b><br/> <i>Pregnancy Testing</i><br/>           Human postmarketing reports and animal studies have shown Gleevec to be harmful to the developing fetus. Test pregnancy status in females with reproductive potential prior to the initiation of treatment with Gleevec.</p> <p><i>Contraception</i><br/> <u>Females</u><br/>           Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception (methods that result in less than 1% pregnancy rates) when using Gleevec during treatment and for fourteen days after stopping treatment with Gleevec [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><i>Infertility</i><br/>           The risk of infertility in females or males of reproductive potential has not been studied in humans. In a rat study, the fertility in males and females was not affected [see <i>Nonclinical Toxicology (13)</i>].</p> |

|  |             |
|--|-------------|
|  | 分類          |
| オーストラリアの分類<br>(Australian categorisation system for<br>prescribing medicines in pregnancy) | D (2020年2月) |

参考：オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

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

## 2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

### 9.7 小児等

小児等を対象にした臨床試験は実施していない。小児に投与した場合、成長遅延が報告されている。

| 出典                    | 記載内容   |
|-----------------------|--|
| 米国添付文書<br>(2020年8月改訂) | <p>小児の効能又は効果、用法及び用量については、「XII-1. 主な外国での発売状況」の項参照</p> <p><b>5.11 Growth Retardation in Children and Adolescents</b><br/>Growth retardation has been reported in children and pre-adolescents receiving Gleevec. The long term effects of prolonged treatment with Gleevec on growth in children are unknown. Therefore, monitor growth in children under Gleevec treatment [see Adverse Reactions (6.1)].</p> <p><b>8.4 Pediatric Use</b><br/>The safety and effectiveness of Gleevec have been demonstrated in pediatric patients with newly diagnosed Ph+ chronic phase CML and Ph+ ALL [see Clinical Studies (14.2, 14.4)]. There are no data in children under 1 year of age.</p> |

## XIII. 備考

|                                      |                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 |                                   |
| (1) 粉碎                               | 個別に照会すること<br>照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照 |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性             | 個別に照会すること<br>照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照 |
| XIII-2. その他の関連資料                     | 該当資料なし                            |

別紙 1) 慢性骨髄性白血病 (CML) に対する国内の臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧  
(カプセル剤でのデータ)

| 試験<br>対象例数           | 慢性期 Phase I   |               |               |               |            | 慢性期 Phase II  |               |               |               |            |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------|
|                      | 12            |               |               |               |            | 39            |               |               |               |            |
|                      | Grade1<br>N % | Grade2<br>N % | Grade3<br>N % | Grade4<br>N % | 計<br>N %   | Grade1<br>N % | Grade2<br>N % | Grade3<br>N % | Grade4<br>N % | 計<br>N %   |
| 発現例数                 | 12 (100.0)    | 12 (100.0)    | 11 (91.7)     | 4 (33.3)      | 12 (100.0) | 39 (100.0)    | 35 (89.7)     | 32 (82.1)     | 8 (20.5)      | 39 (100.0) |
| 発現件数                 | 79            | 44            | 16            | 7             | 146        | 255           | 87            | 74            | 11            | 427        |
| <b>感染症および寄生虫症</b>    |               | 1 (8.3)       |               |               | 1 (8.3)    | 2 (5.1)       | 3 (7.7)       |               |               | 5 (12.8)   |
| 蜂巣炎                  |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 単純ヘルペス               |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 帯状疱疹                 |               |               |               |               |            |               | 2 (5.1)       |               |               | 2 (5.1)    |
| 感染NOS                |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 鼻咽頭炎                 |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 口腔カンジダ症              |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 歯周炎                  |               |               |               |               |            |               | 1 (2.6)       |               |               | 1 (2.6)    |
| 肺炎NOS                |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 皮膚乳頭腫                |               | 1 (8.3)       |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |
| 足部白癬                 |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 気道感染NOS              |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| <b>血液およびリンパ系障害</b>   | 2 (16.7)      | 4 (33.3)      | 6 (50.0)      | 4 (33.3)      | 9 (75.0)   | 2 (5.1)       | 4 (10.3)      | 21 (53.9)     | 7 (18.0)      | 24 (61.5)  |
| 貧血NOS                | 1 (8.3)       | 1 (8.3)       |               | 2 (16.7)      | 4 (33.3)   | 2 (5.1)       | 1 (2.6)       | 2 (5.1)       | 1 (2.6)       | 6 (15.4)   |
| 好酸球増加症               |               |               |               |               |            |               | 1 (2.6)       |               |               | 1 (2.6)    |
| 発熱性好中球減少症            |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 白血球減少症NOS            |               | 2 (16.7)      | 3 (25.0)      | 1 (8.3)       | 6 (50.0)   |               | 1 (2.6)       | 10 (25.6)     | 2 (5.1)       | 13 (33.3)  |
| リンパ球減少症              |               |               |               |               |            |               |               | 2 (5.1)       |               | 2 (5.1)    |
| 好中球減少症               |               |               | 1 (8.3)       | 4 (33.3)      | 5 (41.7)   |               |               | 8 (20.5)      | 6 (15.4)      | 14 (35.9)  |
| 汎血球減少症               |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 血小板減少症               | 1 (8.3)       | 1 (8.3)       | 2 (16.7)      |               | 4 (33.3)   |               | 3 (7.7)       | 11 (28.2)     | 1 (2.6)       | 15 (38.5)  |
| <b>内分泌障害</b>         |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 甲状腺機能亢進症             |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| <b>代謝および栄養障害</b>     | 1 (8.3)       | 1 (8.3)       |               |               | 2 (16.7)   | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 食欲不振                 | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 食欲減退NOS              |               | 1 (8.3)       |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |
| 低アルブミン血症             |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 低リン酸血症               |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 低蛋白血症                |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| <b>神経系障害</b>         | 4 (33.3)      |               |               |               | 4 (33.3)   | 7 (18.0)      |               |               |               | 7 (18.0)   |
| 味覚消失                 |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 浮動性めまい               |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 味覚異常                 | 2 (16.7)      |               |               |               | 2 (16.7)   | 4 (10.3)      |               |               |               | 4 (10.3)   |
| 頭痛                   | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    | 3 (7.7)       |               |               |               | 3 (7.7)    |
| 知覚過敏                 |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 味覚減退                 |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 末梢性ニューロパシーNOS        |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 傾眠                   | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| <b>眼障害</b>           |               |               |               |               |            | 4 (10.3)      | 1 (2.6)       |               |               | 5 (12.8)   |
| 眼の異常感                |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       | 1 (2.6)       |               |               | 2 (5.1)    |
| 結膜出血                 |               |               |               |               |            | 2 (5.1)       |               |               |               | 2 (5.1)    |
| 流涙増加                 |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 眼充血                  |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 眼瞼そう痒症               |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| <b>耳および迷路障害</b>      | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |
| 回転性眩暈                | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |
| <b>心臓障害</b>          |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 心嚢液貯留                |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| <b>血管障害</b>          |               | 1 (8.3)       |               |               | 1 (8.3)    | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 潮紅                   |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 血腫NOS                |               | 1 (8.3)       |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |
| ほてりNOS               |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b> |               |               |               |               |            | 2 (5.1)       | 1 (2.6)       |               |               | 3 (7.7)    |
| 咳嗽                   |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 胸膜炎                  |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 上気道の炎症               |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       | 1 (2.6)       |               |               | 2 (5.1)    |

NOS : 他に特定されない

| 移行期 / 急性期 |           |           |           |            | 計         |           |           |           |            |
|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 19        |           |           |           |            | 70        |           |           |           |            |
| Grade1    | Grade2    | Grade3    | Grade4    | 計          | Grade1    | Grade2    | Grade3    | Grade4    | 計          |
| N %       | N %       | N %       | N %       | N %        | N %       | N %       | N %       | N %       | N %        |
| 18 (94.7) | 17 (89.5) | 18 (94.7) | 14 (73.7) | 19 (100.0) | 69 (98.6) | 64 (91.4) | 61 (87.1) | 26 (37.1) | 70 (100.0) |
| 112       | 45        | 52        | 24        | 233        | 446       | 176       | 142       | 42        | 806        |
| 6 (31.6)  | 1 (5.3)   | 4 (21.1)  |           | 9 (47.4)   | 8 (11.4)  | 5 (7.1)   | 4 (5.7)   |           | 15 (21.4)  |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
| 5 (26.3)  |           |           |           | 5 (26.3)   | 5 (7.1)   |           |           |           | 5 (7.1)    |
|           | 1 (5.3)   |           |           | 1 (5.3)    |           | 3 (4.3)   |           |           | 3 (4.3)    |
|           |           | 1 (5.3)   |           | 1 (5.3)    |           |           | 1 (1.4)   |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            |           | 1 (1.4)   |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           | 2 (10.5)  |           | 2 (10.5)   |           |           | 2 (2.9)   |           | 2 (2.9)    |
|           |           |           |           |            |           | 1 (1.4)   |           |           | 1 (1.4)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           | 1 (5.3)   |           | 1 (5.3)    |           |           | 1 (1.4)   |           | 1 (1.4)    |
|           | 6 (31.6)  | 14 (73.7) | 11 (57.9) | 16 (84.2)  | 4 (5.7)   | 14 (20.0) | 41 (58.6) | 22 (31.4) | 49 (70.0)  |
|           | 2 (10.5)  | 3 (15.8)  | 4 (21.1)  | 9 (47.4)   | 3 (4.3)   | 4 (5.7)   | 5 (7.1)   | 7 (10.0)  | 19 (27.1)  |
|           |           |           |           |            |           | 1 (1.4)   |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           | 1 (5.3)   |           | 1 (5.3)    |           |           | 1 (1.4)   |           | 1 (1.4)    |
|           |           | 6 (31.6)  | 3 (15.8)  | 9 (47.4)   |           | 3 (4.3)   | 19 (27.1) | 6 (8.6)   | 28 (40.0)  |
|           | 3 (15.8)  | 7 (36.8)  |           | 10 (52.6)  |           | 3 (4.3)   | 9 (12.9)  |           | 12 (17.1)  |
|           | 1 (5.3)   | 5 (26.3)  | 5 (26.3)  | 11 (57.9)  |           | 1 (1.4)   | 14 (20.0) | 15 (21.4) | 30 (42.9)  |
|           |           |           | 1 (5.3)   | 1 (5.3)    |           |           |           | 1 (1.4)   | 1 (1.4)    |
|           | 2 (10.5)  | 3 (15.8)  | 4 (21.1)  | 9 (47.4)   | 1 (1.4)   | 6 (8.6)   | 16 (22.9) | 5 (7.1)   | 28 (40.0)  |
|           | 1 (5.3)   |           |           | 1 (5.3)    |           | 1 (1.4)   |           |           | 1 (1.4)    |
|           | 1 (5.3)   |           |           | 1 (5.3)    |           | 1 (1.4)   |           |           | 1 (1.4)    |
| 2 (10.5)  |           | 1 (5.3)   |           | 3 (15.8)   | 4 (5.7)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   |           | 6 (8.6)    |
|           |           |           |           |            | 2 (2.9)   |           |           |           | 2 (2.9)    |
|           |           |           |           |            |           | 1 (1.4)   |           |           | 1 (1.4)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           | 1 (5.3)   |           | 1 (5.3)    |           |           | 1 (1.4)   |           | 1 (1.4)    |
| 2 (10.5)  |           |           |           | 2 (10.5)   | 2 (2.9)   |           |           |           | 2 (2.9)    |
| 4 (21.1)  |           |           |           | 4 (21.1)   | 15 (21.4) |           |           |           | 15 (21.4)  |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 6 (8.6)   |           |           |           | 6 (8.6)    |
| 2 (10.5)  |           |           |           | 2 (10.5)   | 6 (8.6)   |           |           |           | 6 (8.6)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 2 (2.9)   |           |           |           | 2 (2.9)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 5 (7.1)   | 1 (1.4)   |           |           | 6 (8.6)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   |           |           | 2 (2.9)    |
|           |           |           |           |            | 2 (2.9)   |           |           |           | 2 (2.9)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           | 1 (5.3)   |           |           | 1 (5.3)    |           | 1 (1.4)   |           |           | 1 (1.4)    |
|           | 1 (5.3)   |           |           | 1 (5.3)    |           | 1 (1.4)   |           |           | 1 (1.4)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 2 (2.9)   | 1 (1.4)   |           |           | 3 (4.3)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            |           | 1 (1.4)   |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 3 (4.3)   | 1 (1.4)   |           |           | 4 (5.7)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   |           |           | 2 (2.9)    |

| 試験<br>対象例数           | 慢性期 Phase I   |               |               |               |            | 慢性期 Phase II  |               |               |               |            |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------|
|                      | 12            |               |               |               |            | 39            |               |               |               |            |
|                      | Grade1<br>N % | Grade2<br>N % | Grade3<br>N % | Grade4<br>N % | 計<br>N %   | Grade1<br>N % | Grade2<br>N % | Grade3<br>N % | Grade4<br>N % | 計<br>N %   |
| 発現例数                 | 12 (100.0)    | 12 (100.0)    | 11 (91.7)     | 4 (33.3)      | 12 (100.0) | 39 (100.0)    | 35 (89.7)     | 32 (82.1)     | 8 (20.5)      | 39 (100.0) |
| 発現件数                 | 79            | 44            | 16            | 7             | 146        | 255           | 87            | 74            | 11            | 427        |
| <b>胃腸障害</b>          | 9 (75.0)      | 3 (25.0)      |               |               | 10 (83.3)  | 22 (56.4)     | 3 (7.7)       | 3 (7.7)       |               | 22 (56.4)  |
| 腹部不快感                | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |
| 腹痛NOS                |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 上腹部痛                 | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |
| アフタ性口内炎              | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |
| 便秘                   |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 下痢NOS                |               |               |               |               |            | 7 (18.0)      | 1 (2.6)       |               |               | 8 (20.5)   |
| 消化不良                 | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    | 3 (7.7)       |               |               |               | 3 (7.7)    |
| 胃炎NOS                |               | 1 (8.3)       |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |
| 歯肉炎                  |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 血便排泄                 |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 口唇乾燥                 |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 口腔内出血                |               |               |               |               |            |               |               | 1 (2.6)       |               | 1 (2.6)    |
| 悪心                   | 7 (58.3)      | 1 (8.3)       |               |               | 8 (66.7)   | 15 (38.5)     | 2 (5.1)       |               |               | 17 (43.6)  |
| 口腔内不快感               |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 胃不快感                 |               |               |               |               |            | 3 (7.7)       |               |               |               | 3 (7.7)    |
| 口内炎                  | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    | 2 (5.1)       |               |               |               | 2 (5.1)    |
| 舌血腫                  |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 嘔吐NOS                | 1 (8.3)       | 2 (16.7)      |               |               | 3 (25.0)   | 4 (10.3)      |               | 2 (5.1)       |               | 6 (15.4)   |
| 口角びらん                |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| <b>肝・胆道系障害</b>       |               | 1 (8.3)       |               |               | 1 (8.3)    |               | 1 (2.6)       | 1 (2.6)       |               | 2 (5.1)    |
| 肝障害NOS               |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 肝機能異常NOS             |               | 1 (8.3)       |               |               | 1 (8.3)    |               | 1 (2.6)       | 1 (2.6)       |               | 2 (5.1)    |
| 高ビリルビン血症             |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>   | 8 (66.7)      | 2 (16.7)      |               |               | 9 (75.0)   | 25 (64.1)     | 1 (2.6)       | 6 (15.4)      |               | 31 (79.5)  |
| 薬剤性皮膚炎               |               |               |               |               |            |               |               | 1 (2.6)       |               | 1 (2.6)    |
| 湿疹                   |               |               |               |               |            | 2 (5.1)       |               |               |               | 2 (5.1)    |
| 皮脂欠乏性湿疹              |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 紅斑                   |               |               |               |               |            |               | 1 (2.6)       | 1 (2.6)       |               | 2 (5.1)    |
| 結節性紅斑                |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 発疹                   | 2 (16.7)      |               |               |               | 2 (16.7)   | 4 (10.3)      |               | 2 (5.1)       |               | 6 (15.4)   |
| 眼瞼浮腫                 | 4 (33.3)      |               |               |               | 4 (33.3)   | 13 (33.3)     |               |               |               | 13 (33.3)  |
| 顔面浮腫                 | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    | 6 (15.4)      |               |               |               | 6 (15.4)   |
| 過角化                  | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |
| 眼窩周囲浮腫               |               | 2 (16.7)      |               |               | 2 (16.7)   | 2 (5.1)       |               |               |               | 2 (5.1)    |
| そう痒症                 | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |
| 紫斑NOS                |               |               |               |               |            | 2 (5.1)       |               |               |               | 2 (5.1)    |
| 全身性皮疹                |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 発疹NOS                | 3 (25.0)      |               |               |               | 3 (25.0)   | 6 (15.4)      |               | 2 (5.1)       |               | 8 (20.5)   |
| 丘疹                   |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 多汗                   | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |
| 頭皮痛                  |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| <b>筋骨格系および結合組織障害</b> | 3 (25.0)      | 2 (16.7)      |               |               | 5 (41.7)   | 10 (25.6)     | 2 (5.1)       | 1 (2.6)       |               | 12 (30.8)  |
| 関節痛                  | 1 (8.3)       | 1 (8.3)       |               |               | 2 (16.7)   | 3 (7.7)       | 1 (2.6)       |               |               | 4 (10.3)   |
| 背部痛                  |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 骨痛                   |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 関節硬直                 | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |
| 筋痙攣                  | 3 (25.0)      |               |               |               | 3 (25.0)   | 6 (15.4)      |               |               |               | 6 (15.4)   |
| 筋痛                   |               | 1 (8.3)       |               |               | 1 (8.3)    | 2 (5.1)       | 1 (2.6)       | 1 (2.6)       |               | 4 (10.3)   |
| <b>腎および尿路障害</b>      |               |               |               |               |            |               | 1 (2.6)       |               |               | 1 (2.6)    |
| 腎機能障害NOS             |               |               |               |               |            |               | 1 (2.6)       |               |               | 1 (2.6)    |
| <b>生殖系および乳房障害</b>    | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |
| 女性化乳房                | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |

NOS：他に特定されない



| 移行期 / 急性期 |           |           |           |            | 計         |           |           |           |            |
|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 19        |           |           |           |            | 70        |           |           |           |            |
| Grade1    | Grade2    | Grade3    | Grade4    | 計          | Grade1    | Grade2    | Grade3    | Grade4    | 計          |
| N %       | N %       | N %       | N %       | N %        | N %       | N %       | N %       | N %       | N %        |
| 18 (94.7) | 17 (89.5) | 18 (94.7) | 14 (73.7) | 19 (100.0) | 69 (98.6) | 64 (91.4) | 61 (87.1) | 26 (37.1) | 70 (100.0) |
| 112       | 45        | 52        | 24        | 233        | 446       | 176       | 142       | 42        | 806        |
| 10 (52.6) | 3 (15.8)  | 2 (10.5)  |           | 10 (52.6)  | 41 (58.6) | 9 (12.9)  | 5 (7.1)   |           | 42 (60.0)  |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           | 1 (5.3)   |           | 1 (5.3)    | 1 (1.4)   |           | 1 (1.4)   |           | 2 (2.9)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 8 (11.4)  | 1 (1.4)   |           |           | 9 (12.9)   |
|           |           |           |           |            | 4 (5.7)   |           |           |           | 4 (5.7)    |
|           |           |           |           |            |           | 1 (1.4)   |           |           | 1 (1.4)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 2 (2.9)   |           |           |           | 2 (2.9)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            |           |           | 1 (1.4)   |           | 1 (1.4)    |
| 5 (26.3)  | 1 (5.3)   | 1 (5.3)   |           | 7 (36.8)   | 27 (38.6) | 4 (5.7)   | 1 (1.4)   |           | 32 (45.7)  |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 4 (5.7)   |           |           |           | 4 (5.7)    |
| 2 (10.5)  |           |           |           | 2 (10.5)   | 5 (7.1)   |           |           |           | 5 (7.1)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
| 7 (36.8)  | 2 (10.5)  |           |           | 9 (47.4)   | 12 (17.1) | 4 (5.7)   | 2 (2.9)   |           | 18 (25.7)  |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           | 4 (21.1)  | 1 (5.3)   | 1 (5.3)   | 6 (31.6)   |           | 6 (8.6)   | 2 (2.9)   | 1 (1.4)   | 9 (12.9)   |
|           | 1 (5.3)   | 1 (5.3)   | 1 (5.3)   | 3 (15.8)   |           | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 3 (4.3)    |
|           | 2 (10.5)  |           |           | 2 (10.5)   |           | 4 (5.7)   | 1 (1.4)   |           | 5 (7.1)    |
|           | 1 (5.3)   |           |           | 1 (5.3)    |           | 1 (1.4)   |           |           | 1 (1.4)    |
| 6 (31.6)  | 4 (21.1)  | 1 (5.3)   |           | 9 (47.4)   | 39 (55.7) | 7 (10.0)  | 7 (10.0)  |           | 49 (70.0)  |
|           |           |           |           |            |           |           | 1 (1.4)   |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 2 (2.9)   |           |           |           | 2 (2.9)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            |           | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   |           | 2 (2.9)    |
|           | 1 (5.3)   |           |           | 1 (5.3)    |           | 1 (1.4)   |           |           | 1 (1.4)    |
| 2 (10.5)  | 1 (5.3)   | 1 (5.3)   |           | 4 (21.1)   | 8 (11.4)  | 1 (1.4)   | 3 (4.3)   |           | 12 (17.1)  |
|           |           |           |           |            | 17 (24.3) |           |           |           | 17 (24.3)  |
|           | 1 (5.3)   |           |           | 1 (5.3)    | 7 (10.0)  | 1 (1.4)   |           |           | 8 (11.4)   |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
| 2 (10.5)  |           |           |           | 2 (10.5)   | 4 (5.7)   | 2 (2.9)   |           |           | 6 (8.6)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 2 (2.9)   |           |           |           | 2 (2.9)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
| 2 (10.5)  | 1 (5.3)   |           |           | 3 (15.8)   | 11 (15.7) | 1 (1.4)   | 2 (2.9)   |           | 14 (20.0)  |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
| 2 (10.5)  | 1 (5.3)   |           |           | 3 (15.8)   | 15 (21.4) | 5 (7.1)   | 1 (1.4)   |           | 20 (28.6)  |
| 2 (10.5)  |           |           |           | 2 (10.5)   | 6 (8.6)   | 2 (2.9)   |           |           | 8 (11.4)   |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           | 1 (5.3)   |           |           | 1 (5.3)    | 9 (12.9)  | 1 (1.4)   |           |           | 10 (14.3)  |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 3 (4.3)   | 2 (2.9)   | 1 (1.4)   |           | 6 (8.6)    |
|           |           |           |           |            |           | 1 (1.4)   |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            |           | 1 (1.4)   |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |

| 試験<br>対象例数            | 慢性期 Phase I   |               |               |               |            | 慢性期 Phase II  |               |               |               |            |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------|
|                       | 12            |               |               |               |            | 39            |               |               |               |            |
|                       | Grade1<br>N % | Grade2<br>N % | Grade3<br>N % | Grade4<br>N % | 計<br>N %   | Grade1<br>N % | Grade2<br>N % | Grade3<br>N % | Grade4<br>N % | 計<br>N %   |
| 発現例数                  | 12 (100.0)    | 12 (100.0)    | 11 (91.7)     | 4 (33.3)      | 12 (100.0) | 39 (100.0)    | 35 (89.7)     | 32 (82.1)     | 8 (20.5)      | 39 (100.0) |
| 発現件数                  | 79            | 44            | 16            | 7             | 146        | 255           | 87            | 74            | 11            | 427        |
| 全身障害および投与局所様態         | 4 (33.3)      | 3 (25.0)      |               |               | 6 (50.0)   | 14 (35.9)     |               |               |               | 14 (35.9)  |
| 全身浮腫                  |               | 1 (8.3)       |               |               | 1 (8.3)    | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 無力症                   |               |               |               |               |            | 3 (7.7)       |               |               |               | 3 (7.7)    |
| 疲労                    | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    |               |               |               |               |            |
| 局所の炎症                 |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 嗜眠                    |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 倦怠感                   | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    | 7 (18.0)      |               |               |               | 7 (18.0)   |
| 浮腫NOS                 |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 末梢性浮腫                 |               | 3 (25.0)      |               |               | 3 (25.0)   | 5 (12.8)      |               |               |               | 5 (12.8)   |
| 疼痛NOS                 |               |               |               |               |            |               |               |               |               |            |
| 発熱                    | 2 (16.7)      |               |               |               | 2 (16.7)   | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 口渇                    |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 臨床検査                  | 11 (91.7)     | 12 (100.0)    | 9 (75.0)      |               | 12 (100.0) | 39 (100.0)    | 33 (84.6)     | 24 (61.5)     | 1 (2.6)       | 39 (100.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    | 6 (15.4)      |               |               |               | 6 (15.4)   |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    | 6 (15.4)      |               |               |               | 6 (15.4)   |
| 血中アルブミン減少             | 2 (16.7)      |               |               |               | 2 (16.7)   | 8 (20.5)      |               |               |               | 8 (20.5)   |
| 血中アルカリホスファターゼNOS増加    | 5 (41.7)      |               |               |               | 5 (41.7)   | 13 (33.3)     | 1 (2.6)       |               |               | 14 (35.9)  |
| 血中ビリルビン増加             |               |               |               |               |            | 3 (7.7)       | 1 (2.6)       |               |               | 4 (10.3)   |
| 血中カルシウム減少             | 4 (33.3)      |               |               |               | 4 (33.3)   |               |               |               |               |            |
| 血中カルシウム増加             |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 血中クレアチニン増加            | 1 (8.3)       | 1 (8.3)       |               |               | 2 (16.7)   | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 血中フィブリノゲン減少           |               |               |               |               |            | 2 (5.1)       |               |               |               | 2 (5.1)    |
| 血中ブドウ糖減少              | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    | 2 (5.1)       |               |               |               | 2 (5.1)    |
| 血中ブドウ糖増加              | 5 (41.7)      | 1 (8.3)       |               |               | 6 (50.0)   | 16 (41.0)     | 5 (12.8)      |               |               | 21 (53.9)  |
| 血中カリウム減少              | 3 (25.0)      |               | 1 (8.3)       |               | 4 (33.3)   | 15 (38.5)     |               |               |               | 15 (38.5)  |
| 血中カリウム増加              |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       | 1 (2.6)       |               |               | 2 (5.1)    |
| 血中ナトリウム減少             | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    | 3 (7.7)       |               |               |               | 3 (7.7)    |
| 血中尿酸増加                | 1 (8.3)       |               |               |               | 1 (8.3)    | 1 (2.6)       |               |               | 1 (2.6)       | 2 (5.1)    |
| ヘモグロビン減少              | 3 (25.0)      | 1 (8.3)       |               |               | 4 (33.3)   | 15 (38.5)     | 6 (15.4)      | 1 (2.6)       |               | 22 (56.4)  |
| リンパ球数減少               |               | 8 (66.7)      | 2 (16.7)      |               | 10 (83.3)  | 4 (10.3)      | 11 (28.2)     | 13 (33.3)     |               | 28 (71.8)  |
| 好中球数減少                | 1 (8.3)       | 4 (33.3)      | 2 (16.7)      |               | 7 (58.3)   | 4 (10.3)      | 12 (30.8)     | 4 (10.3)      |               | 20 (51.3)  |
| 血小板数減少                | 2 (16.7)      | 3 (25.0)      |               |               | 5 (41.7)   | 14 (35.9)     | 4 (10.3)      |               |               | 18 (46.2)  |
| プロトロンビン時間延長           |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               | 1 (2.6)       |               | 2 (5.1)    |
| 体重増加                  |               |               |               |               |            | 1 (2.6)       |               |               |               | 1 (2.6)    |
| 白血球数減少                |               | 3 (25.0)      |               |               | 3 (25.0)   | 3 (7.7)       | 9 (23.1)      | 1 (2.6)       |               | 13 (33.3)  |
| 血中リン減少                | 1 (8.3)       | 3 (25.0)      | 5 (41.7)      |               | 9 (75.0)   | 2 (5.1)       | 18 (46.2)     | 10 (25.6)     |               | 30 (76.9)  |
| 尿中蛋白陽性                | 3 (25.0)      |               |               |               | 3 (25.0)   |               |               |               |               |            |

NOS：他に特定されない

| 移行期 / 急性期 |           |           |           |            | 計         |           |           |           |            |
|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 19        |           |           |           |            | 70        |           |           |           |            |
| Grade1    | Grade2    | Grade3    | Grade4    | 計          | Grade1    | Grade2    | Grade3    | Grade4    | 計          |
| N %       | N %       | N %       | N %       | N %        | N %       | N %       | N %       | N %       | N %        |
| 18 (94.7) | 17 (89.5) | 18 (94.7) | 14 (73.7) | 19 (100.0) | 69 (98.6) | 64 (91.4) | 61 (87.1) | 26 (37.1) | 70 (100.0) |
| 112       | 45        | 52        | 24        | 233        | 446       | 176       | 142       | 42        | 806        |
| 5 (26.3)  | 6 (31.6)  | 3 (15.8)  |           | 12 (63.2)  | 23 (32.9) | 9 (12.9)  | 3 (4.3)   |           | 32 (45.7)  |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   |           |           | 2 (2.9)    |
|           |           |           |           |            | 3 (4.3)   |           |           |           | 3 (4.3)    |
|           | 1 (5.3)   |           |           | 1 (5.3)    | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   |           |           | 2 (2.9)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
| 1 (5.3)   |           | 1 (5.3)   |           | 2 (10.5)   | 1 (1.4)   |           | 1 (1.4)   |           | 2 (2.9)    |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 9 (12.9)  |           |           |           | 9 (12.9)   |
| 4 (21.1)  | 2 (10.5)  |           |           | 6 (31.6)   | 4 (5.7)   | 2 (2.9)   |           |           | 6 (8.6)    |
|           | 2 (10.5)  |           |           | 2 (10.5)   | 5 (7.1)   | 5 (7.1)   |           |           | 10 (14.3)  |
| 1 (5.3)   | 2 (10.5)  |           |           | 3 (15.8)   | 1 (1.4)   | 2 (2.9)   |           |           | 3 (4.3)    |
| 1 (5.3)   |           | 2 (10.5)  |           | 3 (15.8)   | 4 (5.7)   |           | 2 (2.9)   |           | 6 (8.6)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
| 18 (94.7) | 9 (47.4)  | 12 (63.2) | 5 (26.3)  | 19 (100.0) | 68 (97.1) | 54 (77.1) | 45 (64.3) | 6 (8.6)   | 70 (100.0) |
| 4 (21.1)  |           |           |           | 4 (21.1)   | 11 (15.7) |           |           |           | 11 (15.7)  |
| 3 (15.8)  |           |           |           | 3 (15.8)   | 10 (14.3) |           |           |           | 10 (14.3)  |
| 4 (21.1)  | 2 (10.5)  |           |           | 6 (31.6)   | 14 (20.0) | 2 (2.9)   |           |           | 16 (22.9)  |
|           | 2 (10.5)  | 1 (5.3)   |           | 3 (15.8)   | 18 (25.7) | 3 (4.3)   | 1 (1.4)   |           | 22 (31.4)  |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 4 (5.7)   | 1 (1.4)   |           |           | 5 (7.1)    |
| 3 (15.8)  |           |           |           | 3 (15.8)   | 7 (10.0)  |           |           |           | 7 (10.0)   |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 2 (2.9)   |           |           |           | 2 (2.9)    |
| 2 (10.5)  |           |           |           | 2 (10.5)   | 4 (5.7)   | 1 (1.4)   |           |           | 5 (7.1)    |
| 3 (15.8)  |           |           |           | 3 (15.8)   | 5 (7.1)   |           |           |           | 5 (7.1)    |
| 3 (15.8)  |           |           |           | 3 (15.8)   | 6 (8.6)   |           |           |           | 6 (8.6)    |
| 9 (47.4)  | 1 (5.3)   |           |           | 10 (52.6)  | 30 (42.9) | 7 (10.0)  |           |           | 37 (52.9)  |
| 8 (42.1)  |           |           | 1 (5.3)   | 9 (47.4)   | 26 (37.1) |           | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 28 (40.0)  |
| 2 (10.5)  | 1 (5.3)   |           |           | 3 (15.8)   | 3 (4.3)   | 2 (2.9)   |           |           | 5 (7.1)    |
| 5 (26.3)  |           | 2 (10.5)  |           | 7 (36.8)   | 9 (12.9)  |           | 2 (2.9)   |           | 11 (15.7)  |
| 4 (21.1)  |           |           | 1 (5.3)   | 5 (26.3)   | 6 (8.6)   |           |           | 2 (2.9)   | 8 (11.4)   |
| 1 (5.3)   | 1 (5.3)   | 2 (10.5)  |           | 4 (21.1)   | 19 (27.1) | 8 (11.4)  | 3 (4.3)   |           | 30 (42.9)  |
| 2 (10.5)  | 1 (5.3)   | 2 (10.5)  |           | 5 (26.3)   | 6 (8.6)   | 20 (28.6) | 17 (24.3) |           | 43 (61.4)  |
|           |           | 2 (10.5)  | 2 (10.5)  | 4 (21.1)   | 5 (7.1)   | 16 (22.9) | 8 (11.4)  | 2 (2.9)   | 31 (44.3)  |
|           |           |           | 1 (5.3)   | 1 (5.3)    | 16 (22.9) | 7 (10.0)  |           | 1 (1.4)   | 24 (34.3)  |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 2 (2.9)   |           | 1 (1.4)   |           | 3 (4.3)    |
|           |           |           |           |            | 1 (1.4)   |           |           |           | 1 (1.4)    |
|           |           | 1 (5.3)   | 1 (5.3)   | 2 (10.5)   | 3 (4.3)   | 12 (17.1) | 2 (2.9)   | 1 (1.4)   | 18 (25.7)  |
|           | 7 (36.8)  | 5 (26.3)  |           | 12 (63.2)  | 3 (4.3)   | 28 (40.0) | 20 (28.6) |           | 51 (72.9)  |
| 1 (5.3)   |           |           |           | 1 (5.3)    | 4 (5.7)   |           |           |           | 4 (5.7)    |

別紙 2) KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍 (GIST) に対する国内の臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧 (カプセル剤でのデータ)

| 対象症例数                                      | 400mg           |                 |                 |                 |            | 600mg           |                 |                 |                 |            |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|
|  | 28              |                 |                 |                 |            | 46              |                 |                 |                 |            |
|  | Grade1<br>N (%) | Grade2<br>N (%) | Grade3<br>N (%) | Grade4<br>N (%) | 計<br>N (%) | Grade1<br>N (%) | Grade2<br>N (%) | Grade3<br>N (%) | Grade4<br>N (%) | 計<br>N (%) |
| 発現例数                                       | 28 (100.0)      | 25 (89.3)       | 16 (57.1)       | 1 (3.6)         | 28 (100.0) | 46 (100.0)      | 46 (100.0)      | 31 (67.4)       | 8 (17.4)        | 46 (100.0) |
| 発現件数                                       | 213             | 82              | 25              | 1               | 321        | 369             | 206             | 51              | 9               | 635        |
| <b>感染症および寄生虫症</b>                          |                 |                 |                 |                 |            | 3 (6.5)         | 1 (2.2)         | 2 (4.3)         |                 | 6 (13.0)   |
| 膿瘍   |                 |                 |                 |                 |            |                 |                 | 2 (4.3)         |                 | 2 (4.3)    |
| 鼻咽頭炎                                       |                 |                 |                 |                 |            | 1 (2.2)         |                 |                 |                 | 1 (2.2)    |
| 爪囲炎  |                 |                 |                 |                 |            | 1 (2.2)         |                 |                 |                 | 1 (2.2)    |
| 咽頭炎  |                 |                 |                 |                 |            | 1 (2.2)         | 1 (2.2)         |                 |                 | 2 (4.3)    |
| <b>良性、悪性および詳細不明の新生物<br/>(嚢胞およびポリープを含む)</b> | 1 (3.6)         |                 |                 |                 | 1 (3.6)    | 1 (2.2)         |                 | 1 (2.2)         |                 | 2 (4.3)    |
| 嚢胞   |                 |                 |                 |                 |            | 1 (2.2)         |                 |                 |                 | 1 (2.2)    |
| 腫瘍出血                                       | 1 (3.6)         |                 |                 |                 | 1 (3.6)    |                 |                 | 1 (2.2)         |                 | 1 (2.2)    |
| <b>血液およびリンパ系障害</b>                         |                 | 1 (3.6)         | 3 (10.7)        | 1 (3.6)         | 5 (17.9)   |                 | 2 (4.3)         | 6 (13.0)        | 6 (13.0)        | 14 (30.4)  |
| 貧血   |                 |                 | 1 (3.6)         |                 | 1 (3.6)    |                 | 1 (2.2)         | 2 (4.3)         | 1 (2.2)         | 4 (8.7)    |
| 好中球減少症                                     |                 | 1 (3.6)         | 2 (7.1)         | 1 (3.6)         | 4 (14.3)   |                 | 1 (2.2)         | 4 (8.7)         | 6 (13.0)        | 11 (23.9)  |
| <b>代謝および栄養障害</b>                           | 1 (3.6)         | 4 (14.3)        | 1 (3.6)         |                 | 6 (21.4)   | 9 (19.6)        | 5 (10.9)        | 1 (2.2)         | 1 (2.2)         | 14 (30.4)  |
| 食欲不振                                       | 1 (3.6)         | 2 (7.1)         | 1 (3.6)         |                 | 4 (14.3)   | 8 (17.4)        | 3 (6.5)         | 1 (2.2)         | 1 (2.2)         | 13 (28.3)  |
| 脱水   |                 |                 |                 |                 |            |                 | 1 (2.2)         |                 |                 | 1 (2.2)    |
| 体液貯留                                       |                 | 1 (3.6)         |                 |                 | 1 (3.6)    |                 |                 |                 |                 |            |
| 低カルシウム血症                                   |                 | 1 (3.6)         |                 |                 | 1 (3.6)    |                 | 1 (2.2)         |                 |                 | 1 (2.2)    |
| 低カリウム血症                                    |                 |                 |                 |                 |            | 1 (2.2)         |                 |                 |                 | 1 (2.2)    |
| <b>神経系障害</b>                               | 3 (10.7)        |                 |                 |                 | 3 (10.7)   | 9 (19.6)        | 1 (2.2)         |                 |                 | 10 (21.7)  |
| 痙攣   |                 |                 |                 |                 |            | 2 (4.3)         |                 |                 |                 | 2 (4.3)    |
| 味覚異常                                       | 1 (3.6)         |                 |                 |                 | 1 (3.6)    | 2 (4.3)         | 1 (2.2)         |                 |                 | 3 (6.5)    |
| 頭痛   | 1 (3.6)         |                 |                 |                 | 1 (3.6)    | 3 (6.5)         |                 |                 |                 | 3 (6.5)    |
| 感覚減退                                       |                 |                 |                 |                 |            | 1 (2.2)         |                 |                 |                 | 1 (2.2)    |
| 錯感覚  | 1 (3.6)         |                 |                 |                 | 1 (3.6)    |                 |                 |                 |                 |            |
| 傾眠   |                 |                 |                 |                 |            | 1 (2.2)         |                 |                 |                 | 1 (2.2)    |
| <b>眼障害</b>                                 | 2 (7.1)         |                 |                 |                 | 2 (7.1)    | 10 (21.7)       |                 |                 |                 | 10 (21.7)  |
| 結膜炎  | 1 (3.6)         |                 |                 |                 | 1 (3.6)    | 1 (2.2)         |                 |                 |                 | 1 (2.2)    |
| 眼脂   |                 |                 |                 |                 |            | 2 (4.3)         |                 |                 |                 | 2 (4.3)    |
| 眼出血  |                 |                 |                 |                 |            | 1 (2.2)         |                 |                 |                 | 1 (2.2)    |
| 流涙増加                                       | 1 (3.6)         |                 |                 |                 | 1 (3.6)    | 5 (10.9)        |                 |                 |                 | 5 (10.9)   |
| 眼充血  |                 |                 |                 |                 |            | 3 (6.5)         |                 |                 |                 | 3 (6.5)    |
| 結膜充血                                       |                 |                 |                 |                 |            | 1 (2.2)         |                 |                 |                 | 1 (2.2)    |
| <b>心臓障害</b>                                |                 |                 |                 |                 |            |                 | 1 (2.2)         |                 |                 | 1 (2.2)    |
| 心嚢液貯留                                      |                 |                 |                 |                 |            |                 | 1 (2.2)         |                 |                 | 1 (2.2)    |
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>                       |                 |                 |                 |                 |            | 2 (4.3)         | 3 (6.5)         | 1 (2.2)         |                 | 5 (10.9)   |
| 無気肺  |                 |                 |                 |                 |            |                 | 1 (2.2)         |                 |                 | 1 (2.2)    |
| 呼吸困難                                       |                 |                 |                 |                 |            |                 |                 | 1 (2.2)         |                 | 1 (2.2)    |
| 胸水   |                 |                 |                 |                 |            | 2 (4.3)         | 3 (6.5)         |                 |                 | 5 (10.9)   |
| <b>胃腸障害</b>                                | 21 (75.0)       | 7 (25.0)        | 2 (7.1)         |                 | 22 (78.6)  | 35 (76.1)       | 21 (45.7)       | 4 (8.7)         | 1 (2.2)         | 41 (89.1)  |
| 腹部不快感                                      |                 |                 |                 |                 |            | 1 (2.2)         |                 |                 |                 | 1 (2.2)    |
| 腹部膨満                                       | 2 (7.1)         | 1 (3.6)         |                 |                 | 3 (10.7)   | 3 (6.5)         |                 |                 |                 | 3 (6.5)    |
| 腹痛   | 1 (3.6)         | 1 (3.6)         |                 |                 | 2 (7.1)    | 6 (13.0)        |                 |                 |                 | 6 (13.0)   |
| 上腹部痛                                       |                 |                 |                 |                 |            | 2 (4.3)         | 1 (2.2)         |                 |                 | 3 (6.5)    |
| 腹水   |                 |                 | 1 (3.6)         |                 | 1 (3.6)    |                 | 3 (6.5)         |                 |                 | 3 (6.5)    |
| 口唇炎  | 1 (3.6)         |                 |                 |                 | 1 (3.6)    |                 |                 |                 |                 |            |
| 便秘   |                 |                 |                 |                 |            | 1 (2.2)         |                 |                 |                 | 1 (2.2)    |
| 下痢   | 12 (42.9)       | 4 (14.3)        |                 |                 | 16 (57.1)  | 17 (37.0)       | 7 (15.2)        |                 |                 | 24 (52.2)  |
| 鼓腸   | 3 (10.7)        | 1 (3.6)         |                 |                 | 4 (14.3)   | 5 (10.9)        |                 |                 |                 | 5 (10.9)   |
| 胃穿孔  |                 |                 |                 |                 |            |                 |                 |                 | 1 (2.2)         | 1 (2.2)    |
| 胃炎   |                 |                 |                 |                 |            |                 | 1 (2.2)         |                 |                 | 1 (2.2)    |
| 腸管瘻  |                 |                 |                 |                 |            |                 |                 | 1 (2.2)         |                 | 1 (2.2)    |
| 腸管狭窄                                       |                 |                 |                 |                 |            |                 |                 | 1 (2.2)         |                 | 1 (2.2)    |
| 軟便   | 2 (7.1)         |                 |                 |                 | 2 (7.1)    | 2 (4.3)         |                 |                 |                 | 2 (4.3)    |
| メレナ  |                 |                 | 1 (3.6)         |                 | 1 (3.6)    |                 |                 |                 |                 |            |
| 悪心   | 12 (42.9)       | 2 (7.1)         |                 |                 | 14 (50.0)  | 22 (47.8)       | 11 (23.9)       | 1 (2.2)         |                 | 34 (73.9)  |
| 膵炎   |                 |                 |                 |                 |            |                 |                 | 1 (2.2)         |                 | 1 (2.2)    |
| 口内炎  | 2 (7.1)         |                 |                 |                 | 2 (7.1)    | 1 (2.2)         | 1 (2.2)         |                 |                 | 2 (4.3)    |
| 嘔吐   | 3 (10.7)        | 2 (7.1)         |                 |                 | 5 (17.9)   | 12 (26.1)       | 7 (15.2)        | 1 (2.2)         |                 | 20 (43.5)  |
| 排便障害                                       |                 |                 |                 |                 |            |                 | 1 (2.2)         |                 |                 | 1 (2.2)    |

| 合 計        |           |           |          |            |
|------------|-----------|-----------|----------|------------|
| 74         |           |           |          |            |
| Grade1     | Grade2    | Grade3    | Grade4   | 計          |
| N (%)      | N (%)     | N (%)     | N (%)    | N (%)      |
| 74 (100.0) | 71 (95.9) | 47 (63.5) | 9 (12.2) | 74 (100.0) |
| 582        | 288       | 76        | 10       | 956        |
| 3 (4.1)    | 1 (1.4)   | 2 (2.7)   |          | 6 (8.1)    |
|            |           | 2 (2.7)   |          | 2 (2.7)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 1 (1.4)    | 1 (1.4)   |           |          | 2 (2.7)    |
| 2 (2.7)    |           | 1 (1.4)   |          | 3 (4.1)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 1 (1.4)    |           | 1 (1.4)   |          | 2 (2.7)    |
|            | 3 (4.1)   | 9 (12.2)  | 7 (9.5)  | 19 (25.7)  |
|            | 1 (1.4)   | 3 (4.1)   | 1 (1.4)  | 5 (6.8)    |
|            | 2 (2.7)   | 6 (8.1)   | 7 (9.5)  | 15 (20.3)  |
| 10 (13.5)  | 9 (12.2)  | 2 (2.7)   | 1 (1.4)  | 20 (27.0)  |
| 9 (12.2)   | 5 (6.8)   | 2 (2.7)   | 1 (1.4)  | 17 (23.0)  |
|            | 1 (1.4)   |           |          | 1 (1.4)    |
|            | 1 (1.4)   |           |          | 1 (1.4)    |
|            | 2 (2.7)   |           |          | 2 (2.7)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 12 (16.2)  | 1 (1.4)   |           |          | 13 (17.6)  |
| 2 (2.7)    |           |           |          | 2 (2.7)    |
| 3 (4.1)    | 1 (1.4)   |           |          | 4 (5.4)    |
| 4 (5.4)    |           |           |          | 4 (5.4)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 12 (16.2)  |           |           |          | 12 (16.2)  |
| 2 (2.7)    |           |           |          | 2 (2.7)    |
| 2 (2.7)    |           |           |          | 2 (2.7)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 6 (8.1)    |           |           |          | 6 (8.1)    |
| 3 (4.1)    |           |           |          | 3 (4.1)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
|            | 1 (1.4)   |           |          | 1 (1.4)    |
|            | 1 (1.4)   |           |          | 1 (1.4)    |
| 2 (2.7)    | 3 (4.1)   | 1 (1.4)   |          | 5 (6.8)    |
|            | 1 (1.4)   |           |          | 1 (1.4)    |
|            |           | 1 (1.4)   |          | 1 (1.4)    |
| 2 (2.7)    | 3 (4.1)   |           |          | 5 (6.8)    |
| 56 (75.7)  | 28 (37.8) | 6 (8.1)   | 1 (1.4)  | 63 (85.1)  |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 5 (6.8)    | 1 (1.4)   |           |          | 6 (8.1)    |
| 7 (9.5)    | 1 (1.4)   |           |          | 8 (10.8)   |
| 2 (2.7)    | 1 (1.4)   |           |          | 3 (4.1)    |
|            | 3 (4.1)   | 1 (1.4)   |          | 4 (5.4)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 29 (39.2)  | 11 (14.9) |           |          | 40 (54.1)  |
| 8 (10.8)   | 1 (1.4)   |           |          | 9 (12.2)   |
|            |           |           | 1 (1.4)  | 1 (1.4)    |
|            | 1 (1.4)   |           |          | 1 (1.4)    |
|            |           | 1 (1.4)   |          | 1 (1.4)    |
|            |           | 1 (1.4)   |          | 1 (1.4)    |
| 4 (5.4)    |           |           |          | 4 (5.4)    |
|            |           | 1 (1.4)   |          | 1 (1.4)    |
| 34 (45.9)  | 13 (17.6) | 1 (1.4)   |          | 48 (64.9)  |
|            |           | 1 (1.4)   |          | 1 (1.4)    |
| 3 (4.1)    | 1 (1.4)   |           |          | 4 (5.4)    |
| 15 (20.3)  | 9 (12.2)  | 1 (1.4)   |          | 25 (33.8)  |
|            | 1 (1.4)   |           |          | 1 (1.4)    |

| 対象症例数                 | 400mg      |           |           |         |            | 600mg      |            |           |          |            |
|-----------------------|------------|-----------|-----------|---------|------------|------------|------------|-----------|----------|------------|
|                       | 28         |           |           |         |            | 46         |            |           |          |            |
|                       | Grade1     | Grade2    | Grade3    | Grade4  | 計          | Grade1     | Grade2     | Grade3    | Grade4   | 計          |
| Grade                 | N (%)      | N (%)     | N (%)     | N (%)   | N (%)      | N (%)      | N (%)      | N (%)     | N (%)    | N (%)      |
| 発現例数                  | 28 (100.0) | 25 (89.3) | 16 (57.1) | 1 (3.6) | 28 (100.0) | 46 (100.0) | 46 (100.0) | 31 (67.4) | 8 (17.4) | 46 (100.0) |
| 発現件数                  | 213        | 82        | 25        | 1       | 321        | 369        | 206        | 51        | 9        | 635        |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>    | 23 (82.1)  | 7 (25.0)  |           |         | 25 (89.3)  | 30 (65.2)  | 30 (65.2)  | 5 (10.9)  |          | 44 (95.7)  |
| 脱毛症                   |            |           |           |         |            | 5 (10.9)   |            |           |          | 5 (10.9)   |
| 皮膚炎                   | 2 (7.1)    | 1 (3.6)   |           |         | 3 (10.7)   | 4 (8.7)    | 3 (6.5)    | 2 (4.3)   |          | 9 (19.6)   |
| 皮膚乾燥                  | 1 (3.6)    |           |           |         | 1 (3.6)    | 2 (4.3)    |            |           |          | 2 (4.3)    |
| 湿疹                    |            |           |           |         |            |            | 1 (2.2)    |           |          | 1 (2.2)    |
| 皮脂欠乏性湿疹               | 1 (3.6)    |           |           |         | 1 (3.6)    |            |            |           |          |            |
| 紅斑                    |            | 1 (3.6)   |           |         | 1 (3.6)    | 2 (4.3)    |            |           |          | 2 (4.3)    |
| 眼瞼浮腫                  | 10 (35.7)  | 2 (7.1)   |           |         | 12 (42.9)  | 11 (23.9)  | 5 (10.9)   |           |          | 16 (34.8)  |
| 顔面浮腫                  | 8 (28.6)   | 4 (14.3)  |           |         | 12 (42.9)  | 5 (10.9)   | 19 (41.3)  |           |          | 24 (52.2)  |
| 爪変色                   |            |           |           |         |            | 1 (2.2)    |            |           |          | 1 (2.2)    |
| 爪の障害                  | 2 (7.1)    |           |           |         | 2 (7.1)    | 2 (4.3)    |            |           |          | 2 (4.3)    |
| 神経皮膚炎                 | 1 (3.6)    |           |           |         | 1 (3.6)    |            |            |           |          |            |
| 眼窩周囲浮腫                | 5 (17.9)   |           |           |         | 5 (17.9)   | 4 (8.7)    | 4 (8.7)    |           |          | 8 (17.4)   |
| そう痒症                  |            | 1 (3.6)   |           |         | 1 (3.6)    | 3 (6.5)    | 3 (6.5)    |           |          | 6 (13.0)   |
| 発疹                    | 2 (7.1)    | 3 (10.7)  |           |         | 5 (17.9)   | 5 (10.9)   | 3 (6.5)    | 3 (6.5)   |          | 11 (23.9)  |
| 丘疹                    |            |           |           |         |            | 2 (4.3)    | 1 (2.2)    |           |          | 3 (6.5)    |
| 皮膚色素脱失                |            |           |           |         |            | 1 (2.2)    | 2 (4.3)    |           |          | 3 (6.5)    |
| 色素沈着障害                | 1 (3.6)    |           |           |         | 1 (3.6)    | 1 (2.2)    |            |           |          | 1 (2.2)    |
| <b>筋骨格系および結合組織障害</b>  | 8 (28.6)   | 1 (3.6)   |           |         | 9 (32.1)   | 12 (26.1)  | 2 (4.3)    | 1 (2.2)   |          | 15 (32.6)  |
| 関節痛                   | 3 (10.7)   |           |           |         | 3 (10.7)   | 2 (4.3)    | 1 (2.2)    |           |          | 3 (6.5)    |
| 背部痛                   | 1 (3.6)    |           |           |         | 1 (3.6)    | 2 (4.3)    |            |           |          | 2 (4.3)    |
| 筋痙攣                   | 5 (17.9)   | 1 (3.6)   |           |         | 6 (21.4)   | 6 (13.0)   | 1 (2.2)    |           |          | 7 (15.2)   |
| 筋痛                    |            |           |           |         |            | 3 (6.5)    | 1 (2.2)    |           |          | 4 (8.7)    |
| 頸部痛                   |            |           |           |         |            |            |            | 1 (2.2)   |          | 1 (2.2)    |
| 筋骨格硬直                 | 1 (3.6)    |           |           |         | 1 (3.6)    |            |            |           |          |            |
| <b>生殖系および乳房障害</b>     |            |           |           |         |            | 1 (2.2)    |            |           |          | 1 (2.2)    |
| 陰囊浮腫                  |            |           |           |         |            | 1 (2.2)    |            |           |          | 1 (2.2)    |
| <b>全身障害および投与局所様態</b>  | 12 (42.9)  | 5 (17.9)  | 1 (3.6)   |         | 16 (57.1)  | 21 (45.7)  | 17 (37.0)  | 2 (4.3)   |          | 33 (71.7)  |
| 全身浮腫                  | 1 (3.6)    | 1 (3.6)   |           |         | 2 (7.1)    |            |            | 1 (2.2)   |          | 1 (2.2)    |
| 胸部不快感                 |            |           |           |         |            | 1 (2.2)    |            |           |          | 1 (2.2)    |
| 疲労                    | 2 (7.1)    | 1 (3.6)   |           |         | 3 (10.7)   | 7 (15.2)   |            |           |          | 7 (15.2)   |
| 倦怠感                   | 7 (25.0)   |           |           |         | 7 (25.0)   | 10 (21.7)  | 2 (4.3)    |           |          | 12 (26.1)  |
| 浮腫                    | 1 (3.6)    | 2 (7.1)   |           |         | 3 (10.7)   | 5 (10.9)   | 5 (10.9)   |           |          | 10 (21.7)  |
| 末梢性浮腫                 | 4 (14.3)   | 5 (17.9)  |           |         | 9 (32.1)   | 4 (8.7)    | 12 (26.1)  | 1 (2.2)   |          | 17 (37.0)  |
| 疼痛                    |            | 1 (3.6)   |           |         | 1 (3.6)    |            | 1 (2.2)    |           |          | 1 (2.2)    |
| 発熱                    | 1 (3.6)    |           | 1 (3.6)   |         | 2 (7.1)    | 1 (2.2)    |            |           |          | 1 (2.2)    |
| <b>臨床検査</b>           | 27 (96.4)  | 24 (85.7) | 13 (46.4) |         | 28 (100.0) | 45 (97.8)  | 39 (84.8)  | 21 (45.7) |          | 46 (100.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 7 (25.0)   | 1 (3.6)   |           |         | 8 (28.6)   | 15 (32.6)  | 3 (6.5)    | 1 (2.2)   |          | 19 (41.3)  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (21.4)   | 2 (7.1)   |           |         | 8 (28.6)   | 18 (39.1)  | 2 (4.3)    |           |          | 20 (43.5)  |
| 血中アルブミン減少             | 8 (28.6)   | 4 (14.3)  |           |         | 12 (42.9)  | 13 (28.3)  | 2 (4.3)    | 1 (2.2)   |          | 16 (34.8)  |
| 血中ビリルビン増加             | 2 (7.1)    |           |           |         | 2 (7.1)    | 9 (19.6)   |            | 1 (2.2)   |          | 10 (21.7)  |
| 血中カルシウム減少             | 4 (14.3)   |           |           |         | 4 (14.3)   | 9 (19.6)   |            |           |          | 9 (19.6)   |
| 血中クレアチニン増加            | 6 (21.4)   |           |           |         | 6 (21.4)   | 7 (15.2)   |            |           |          | 7 (15.2)   |
| 血中カリウム減少              | 9 (32.1)   |           |           |         | 9 (32.1)   | 12 (26.1)  |            | 3 (6.5)   |          | 15 (32.6)  |
| 血中カリウム増加              | 3 (10.7)   |           |           |         | 3 (10.7)   | 9 (19.6)   | 1 (2.2)    |           |          | 10 (21.7)  |
| 血中ナトリウム減少             | 5 (17.9)   |           | 1 (3.6)   |         | 6 (21.4)   | 7 (15.2)   |            |           |          | 7 (15.2)   |
| 血中ナトリウム増加             |            |           |           |         |            | 1 (2.2)    |            |           |          | 1 (2.2)    |
| 血中尿酸増加                | 3 (10.7)   |           |           |         | 3 (10.7)   |            |            |           |          |            |
| ヘモグロビン減少              | 10 (35.7)  | 3 (10.7)  | 1 (3.6)   |         | 14 (50.0)  | 14 (30.4)  | 11 (23.9)  |           |          | 25 (54.3)  |
| リンパ球数減少               | 7 (25.0)   | 8 (28.6)  | 6 (21.4)  |         | 21 (75.0)  | 14 (30.4)  | 20 (43.5)  | 2 (4.3)   |          | 36 (78.3)  |
| 好中球数減少                | 10 (35.7)  | 10 (35.7) |           |         | 20 (71.4)  | 10 (21.7)  | 15 (32.6)  | 3 (6.5)   |          | 28 (60.9)  |
| 血小板数減少                | 5 (17.9)   |           |           |         | 5 (17.9)   | 13 (28.3)  | 3 (6.5)    |           |          | 16 (34.8)  |
| 体重減少                  |            |           |           |         |            | 1 (2.2)    |            |           |          | 1 (2.2)    |
| 白血球数減少                | 11 (39.3)  | 7 (25.0)  |           |         | 18 (64.3)  | 7 (15.2)   | 16 (34.8)  |           |          | 23 (50.0)  |
| 血中リン減少                | 10 (35.7)  | 7 (25.0)  | 9 (32.1)  |         | 26 (92.9)  | 5 (10.9)   | 23 (50.0)  | 14 (30.4) |          | 42 (91.3)  |
| 血中アルカリフォスファターゼ増加      | 3 (10.7)   | 1 (3.6)   | 1 (3.6)   |         | 5 (17.9)   | 6 (13.0)   |            | 2 (4.3)   |          | 8 (17.4)   |

| 合 計        |           |           |          |            |
|------------|-----------|-----------|----------|------------|
| 74         |           |           |          |            |
| Grade1     | Grade2    | Grade3    | Grade4   | 計          |
| N (%)      | N (%)     | N (%)     | N (%)    | N (%)      |
| 74 (100.0) | 71 (95.9) | 47 (63.5) | 9 (12.2) | 74 (100.0) |
| 582        | 288       | 76        | 10       | 956        |
| 53 (71.6)  | 37 (50.0) | 5 (6.8)   |          | 69 (93.2)  |
| 5 (6.8)    |           |           |          | 5 (6.8)    |
| 6 (8.1)    | 4 (5.4)   | 2 (2.7)   |          | 12 (16.2)  |
| 3 (4.1)    |           |           |          | 3 (4.1)    |
|            | 1 (1.4)   |           |          | 1 (1.4)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 2 (2.7)    | 1 (1.4)   |           |          | 3 (4.1)    |
| 21 (28.4)  | 7 (9.5)   |           |          | 28 (37.8)  |
| 13 (17.6)  | 23 (31.1) |           |          | 36 (48.6)  |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 4 (5.4)    |           |           |          | 4 (5.4)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 9 (12.2)   | 4 (5.4)   |           |          | 13 (17.6)  |
| 3 (4.1)    | 4 (5.4)   |           |          | 7 (9.5)    |
| 7 (9.5)    | 6 (8.1)   | 3 (4.1)   |          | 16 (21.6)  |
| 2 (2.7)    | 1 (1.4)   |           |          | 3 (4.1)    |
| 1 (1.4)    | 2 (2.7)   |           |          | 3 (4.1)    |
| 2 (2.7)    |           |           |          | 2 (2.7)    |
| 20 (27.0)  | 3 (4.1)   | 1 (1.4)   |          | 24 (32.4)  |
| 5 (6.8)    | 1 (1.4)   |           |          | 6 (8.1)    |
| 3 (4.1)    |           |           |          | 3 (4.1)    |
| 11 (14.9)  | 2 (2.7)   |           |          | 13 (17.6)  |
| 3 (4.1)    | 1 (1.4)   |           |          | 4 (5.4)    |
|            |           | 1 (1.4)   |          | 1 (1.4)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 33 (44.6)  | 22 (29.7) | 3 (4.1)   |          | 49 (66.2)  |
| 1 (1.4)    | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   |          | 3 (4.1)    |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 9 (12.2)   | 1 (1.4)   |           |          | 10 (13.5)  |
| 17 (23.0)  | 2 (2.7)   |           |          | 19 (25.7)  |
| 6 (8.1)    | 7 (9.5)   |           |          | 13 (17.6)  |
| 8 (10.8)   | 17 (23.0) | 1 (1.4)   |          | 26 (35.1)  |
|            | 2 (2.7)   |           |          | 2 (2.7)    |
| 2 (2.7)    |           | 1 (1.4)   |          | 3 (4.1)    |
| 72 (97.3)  | 63 (85.1) | 34 (45.9) |          | 74 (100.0) |
| 22 (29.7)  | 4 (5.4)   | 1 (1.4)   |          | 27 (36.5)  |
| 24 (32.4)  | 4 (5.4)   |           |          | 28 (37.8)  |
| 21 (28.4)  | 6 (8.1)   | 1 (1.4)   |          | 28 (37.8)  |
| 11 (14.9)  |           | 1 (1.4)   |          | 12 (16.2)  |
| 13 (17.6)  |           |           |          | 13 (17.6)  |
| 13 (17.6)  |           |           |          | 13 (17.6)  |
| 21 (28.4)  |           | 3 (4.1)   |          | 24 (32.4)  |
| 12 (16.2)  | 1 (1.4)   |           |          | 13 (17.6)  |
| 12 (16.2)  |           | 1 (1.4)   |          | 13 (17.6)  |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 3 (4.1)    |           |           |          | 3 (4.1)    |
| 24 (32.4)  | 14 (18.9) | 1 (1.4)   |          | 39 (52.7)  |
| 21 (28.4)  | 28 (37.8) | 8 (10.8)  |          | 57 (77.0)  |
| 20 (27.0)  | 25 (33.8) | 3 (4.1)   |          | 48 (64.9)  |
| 18 (24.3)  | 3 (4.1)   |           |          | 21 (28.4)  |
| 1 (1.4)    |           |           |          | 1 (1.4)    |
| 18 (24.3)  | 23 (31.1) |           |          | 41 (55.4)  |
| 15 (20.3)  | 30 (40.5) | 23 (31.1) |          | 68 (91.9)  |
| 9 (12.2)   | 1 (1.4)   | 3 (4.1)   |          | 13 (17.6)  |

別紙 3) フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ ALL) に対する国内の臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧

(カプセル剤でのデータ)

| 対象例数  | 8 例     |         |         |       |           |       |
|---|---------|---------|---------|-------|-----------|-------|
| Grade   | 1       | 2       | 3       | 4     | 合計        |       |
| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | n       | n       | n       | n     | n         | %     |
| 全 SOC -Total 例数                                 | 0 (0)   | 2 (2)   | 2 (2)   | 4 (4) | 8 (8)     | 100.0 |
| Total 件数  | 64 (60) | 27 (25) | 21 (20) | 7 (6) | 119 (111) |       |
| <b>胃腸障害</b>                                     | 4 (4)   | 2 (2)   | 2 (2)   | 0 (0) | 8 (8)     | 100.0 |
| 悪心  | 3 (3)   | 2 (2)   | 2 (2)   | 0 (0) | 7 (7)     | 87.5  |
| 嘔吐  | 2 (2)   | 3 (3)   | 0 (0)   | 0 (0) | 5 (5)     | 62.5  |
| 上腹部痛  | 2 (2)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 3 (3)     | 37.5  |
| 腹痛  | 1 (1)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 2 (2)     | 25.0  |
| 便秘  | 1 (1)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 2 (2)     | 25.0  |
| 下痢  | 1 (1)   | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0) | 2 (2)     | 25.0  |
| 口内炎   | 2 (2)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 2 (2)     | 25.0  |
| 腹部膨満  | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 口唇炎   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 口腔内不快感  | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| <b>全身障害および投与局所様態</b>                            | 2 (3)   | 5 (4)   | 0 (0)   | 0 (0) | 7 (7)     | 87.5  |
| 倦怠感   | 4 (4)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 4 (4)     | 50.0  |
| 浮腫  | 0 (0)   | 4 (3)   | 0 (0)   | 0 (0) | 4 (3)     | 50.0  |
| 発熱  | 2 (2)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 3 (3)     | 37.5  |
| 末梢性浮腫   | 1 (1)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 2 (2)     | 25.0  |
| 疼痛  | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>                              | 3 (3)   | 1 (1)   | 2 (2)   | 0 (0) | 6 (6)     | 75.0  |
| 発疹  | 2 (2)   | 1 (1)   | 2 (2)   | 0 (0) | 5 (5)     | 62.5  |
| 顔面浮腫  | 3 (3)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 4 (4)     | 50.0  |
| 湿疹  | 1 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (0)     | 12.5  |
| <b>血液およびリンパ系障害</b>                              | 0 (0)   | 0 (0)   | 1 (0)   | 4 (4) | 5 (4)     | 62.5  |
| 好中球減少症  | 0 (0)   | 1 (0)   | 0 (0)   | 3 (3) | 4 (3)     | 50.0  |
| 血小板減少症  | 0 (0)   | 0 (0)   | 4 (3)   | 0 (0) | 4 (3)     | 50.0  |
| 貧血  | 0 (0)   | 0 (0)   | 1 (2)   | 2 (1) | 3 (3)     | 37.5  |
| 白血球減少症  | 0 (0)   | 0 (0)   | 1 (0)   | 2 (2) | 3 (2)     | 37.5  |
| <b>臨床検査</b>                                     | 0 (0)   | 2 (2)   | 3 (3)   | 0 (0) | 5 (5)     | 62.5  |
| 血中アルカリホスファターゼ増加                                 | 3 (3)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 4 (4)     | 50.0  |
| 血中ビリルビン増加                                       | 1 (1)   | 1 (1)   | 1 (1)   | 0 (0) | 3 (3)     | 37.5  |
| ALT 増加  | 2 (2)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 2 (2)     | 25.0  |
| 血中乳酸脱水素酵素増加                                     | 2 (2)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 2 (2)     | 25.0  |
| AST 増加  | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 血中クレアチニン増加                                      | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| ヘモグロビン減少  | 0 (0)   | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| リンパ球数減少   | 0 (0)   | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 体重増加  | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 尿潜血陽性   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 肝酵素上昇   | 0 (0)   | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |



| 対象例数  | 8例      |         |         |       |           |       |
|---|---------|---------|---------|-------|-----------|-------|
| Grade   | 1       | 2       | 3       | 4     | 合計        |       |
| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | n       | n       | n       | n     | n         | %     |
| 全 SOC -Total 例数                                 | 0 (0)   | 2 (2)   | 2 (2)   | 4 (4) | 8 (8)     | 100.0 |
| Total 件数  | 64 (60) | 27 (25) | 21 (20) | 7 (6) | 119 (111) |       |
| <b>代謝および栄養障害</b>                                | 3 (2)   | 0 (0)   | 2 (2)   | 0 (0) | 5 (4)     | 62.5  |
| 食欲不振  | 2 (2)   | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0) | 3 (3)     | 37.5  |
| 体液貯留  | 1 (0)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 2 (1)     | 25.0  |
| 低アルブミン血症  | 2 (2)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 2 (2)     | 25.0  |
| 低カルシウム血症  | 1 (1)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 2 (2)     | 25.0  |
| 低カリウム血症   | 2 (2)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 2 (2)     | 25.0  |
| 低リン酸血症  | 0 (0)   | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| <b>神経系障害</b>                                    | 4 (3)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 5 (4)     | 62.5  |
| 味覚異常  | 2 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 2 (1)     | 25.0  |
| 感覚減退  | 2 (2)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 2 (2)     | 25.0  |
| 灼熱感   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 浮動性めまい  | 1 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (0)     | 12.5  |
| 頭痛  | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| <b>眼障害</b>                                      | 3 (3)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 3 (3)     | 37.5  |
| 結膜出血  | 2 (2)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 2 (2)     | 25.0  |
| 結膜浮腫  | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| <b>感染症および寄生虫症</b>                               | 0 (0)   | 1 (1)   | 2 (2)   | 0 (0) | 3 (3)     | 37.5  |
| 感染  | 0 (0)   | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 鼻咽頭炎  | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 好中球減少性感染  | 0 (0)   | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>                            | 2 (2)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 3 (3)     | 37.5  |
| 鼻出血   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 咽喉頭疼痛   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 咽頭不快感   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 胸水  | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| <b>筋骨格系および結合組織障害</b>                            | 1 (1)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 2 (2)     | 25.0  |
| 背部痛   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 筋力低下  | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 筋痛  | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| <b>血管障害</b>                                     | 1 (1)   | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0) | 2 (2)     | 25.0  |
| 潮紅  | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 点状出血  | 0 (0)   | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| <b>傷害、中毒および処置合併症</b>                            | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 裂傷  | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| <b>良性、悪性および詳細不明の新生物<br/>(嚢胞およびポリープを含む)</b>      | 0 (0)   | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 腫瘍崩壊症候群   | 0 (0)   | 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| <b>腎および尿路障害</b>                                 | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |
| 慢性糸球体腎炎   | 1 (1)   | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0) | 1 (1)     | 12.5  |

注) 同一症例に対し、同一症状が複数回発生している場合は、程度が重いものを1件として集計した。  
全 SOC 並びに各 SOC の Total 例数は、各 Grade の発現例数ではなく、各患者内の最も重い重症度の例数を示した。  
( ): コア フェーズ中に発現した副作用例数

血液検査値異常の発現件数

| 対象例数     | 8例    |       |         |         |         |       |
|----------|-------|-------|---------|---------|---------|-------|
|          | 1     | 2     | 3       | 4       | 合計      |       |
|          | n     | n     | n       | n       | n       | %     |
| 発現例数     | 0 (0) | 1 (2) | 8 (8)   | 8 (7)   | 8 (8)   | 100.0 |
| 発現件数     | 0 (0) | 1 (2) | 16 (16) | 15 (12) | 32 (30) |       |
| ヘモグロビン減少 | 0 (0) | 0 (0) | 5 (4)   | 2 (2)   | 7 (6)   | 87.5  |
| 白血球数減少   | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3)   | 7 (5)   | 8 (8)   | 100.0 |
| 血小板数減少   | 0 (0) | 0 (0) | 3 (2)   | 0 (0)   | 3 (2)   | 37.5  |
| 好中球数減少   | 0 (0) | 0 (0) | 0 (1)   | 6 (5)   | 6 (6)   | 75.0  |
| リンパ球数減少  | 0 (0) | 1 (2) | 7 (6)   | 0 (0)   | 8 (8)   | 100.0 |

注) 治験薬投与以降に異常値を示した症例をすべて集計対象とした。

Grade ; 投与後の最悪 Grade を対象とした。

発現例数は、各 Grade の発現例数ではなく、各患者内の最も重い重症度の例数を示した。

( ) : コア フェーズ中に発現した副作用例数

生化学検査値異常の発現件数

| 対象例数         | 8例      |        |       |       |         |       |
|--------------|---------|--------|-------|-------|---------|-------|
|              | 1       | 2      | 3     | 4     | 合計      |       |
|              | n       | n      | n     | n     | n       | %     |
| 発現例数         | 8 (7)   | 4 (3)  | 4 (4) | 1 (1) | 8 (8)   | 100.0 |
| 発現件数         | 27 (23) | 10 (8) | 5 (4) | 1 (1) | 43 (36) |       |
| 血清クレアチニン上昇   | 3 (3)   | 0 (0)  | 0 (0) | 0 (0) | 3 (3)   | 37.5  |
| アルブミン低下      | 3 (3)   | 1 (0)  | 0 (0) | 0 (0) | 4 (3)   | 50.0  |
| 総ビリルビン上昇     | 0 (0)   | 2 (2)  | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2)   | 25.0  |
| ALP 上昇       | 4 (3)   | 1 (1)  | 0 (0) | 0 (0) | 5 (4)   | 62.5  |
| AST (GOT) 上昇 | 3 (3)   | 2 (1)  | 0 (0) | 0 (0) | 5 (4)   | 62.5  |
| ALT (GPT) 上昇 | 2 (2)   | 2 (2)  | 0 (0) | 0 (0) | 4 (4)   | 50.0  |
| Na 低下        | 2 (1)   | 0 (0)  | 0 (0) | 0 (0) | 2 (1)   | 25.0  |
| Na 上昇        | 1 (0)   | 0 (0)  | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0)   | 12.5  |
| K 低下         | 3 (2)   | 0 (0)  | 3 (2) | 0 (0) | 6 (4)   | 75.0  |
| 補正 Ca 低下     | 4 (4)   | 1 (1)  | 0 (0) | 0 (0) | 5 (5)   | 62.5  |
| P 低下         | 2 (2)   | 1 (1)  | 2 (2) | 1 (1) | 6 (6)   | 75.0  |

注) 治験薬投与以降に異常値を示した症例をすべて集計対象とした。

Grade ; 投与後の最悪 Grade を対象とした。

発現例数は、各 Grade の発現例数ではなく、各患者内の最も重い重症度の例数を示した。

( ) : コア フェーズ中に発現した副作用例数

別紙 4) Ph+ ALL に対する国内臨床研究成績（併用療法）の寛解導入期に発現した Grade3 以上の非血液毒性の有害事象発現状況一覧

（カプセル剤でのデータ）

寛解導入期に発現した Grade3 以上の非血液毒性

| 有害事象         | n=80    |        |
|--------------|---------|--------|
|              | Grade3  | Grade4 |
|              | n (%)   | n (%)  |
| 発熱性好中球減少症    | 16 (20) |        |
| 肝機能障害        | 12 (15) |        |
| 敗血症          | 11 (14) |        |
| イレウス         | 6 (8)   | 1 (1)  |
| 高血糖          | 6 (8)   | 1 (1)  |
| 悪心           | 5 (6)   |        |
| 肺炎           |         | 3 (4)  |
| 膵炎           | 2 (3)   |        |
| 体液貯留         | 2 (3)   |        |
| 皮疹           | 2 (3)   |        |
| サイトメガロウイルス感染 | 2 (3)   |        |
| 肺出血          |         | 1 (1)  |
| 肝膿瘍          | 1 (1)   |        |
| 下痢           | 1 (1)   |        |
| 食道炎          | 1 (1)   |        |
| 筋力低下         | 1 (1)   |        |

別紙 5) CML 患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧

| 副作用  | 件数        |
|--|-----------|
| 安全性解析対象症例数                                 | 324       |
| 副作用等の発現症例数                                 | 294       |
| 副作用等の発現件数                                  | 2,143     |
| <b>感染症および寄生虫症</b>                          | <b>30</b> |
| 気管支炎                                       | 3         |
| C型肝炎*                                      | 1         |
| 帯状疱疹                                       | 1         |
| 膿痂疹  | 1         |
| 肺膿瘍*                                       | 1         |
| 鼻咽頭炎                                       | 7         |
| 爪真菌症*                                      | 1         |
| 肺炎   | 10        |
| 鼻炎   | 1         |
| 敗血症性ショック                                   | 1         |
| ウイルス感染                                     | 1         |
| 抗酸性桿菌感染*                                   | 1         |
| 口腔ヘルペス                                     | 1         |
| <b>良性、悪性および詳細不明の新生物<br/>(嚢胞およびポリープを含む)</b> | <b>13</b> |
| 膀胱癌*                                       | 1         |
| 慢性骨髄性白血病                                   | 1         |
| 胃癌*  | 1         |
| 悪性新生物                                      | 3         |
| 膵癌*  | 1         |
| 骨髄性白血病の芽球発症                                | 4         |
| 肺の悪性新生物*                                   | 1         |
| 転移性小細胞肺癌*                                  | 1         |
| <b>血液およびリンパ系障害</b>                         | <b>62</b> |
| 貧血   | 8         |
| 好塩基球増加症*                                   | 1         |
| 好酸球増加症                                     | 1         |
| 赤血球減少症                                     | 5         |
| 鉄欠乏性貧血                                     | 1         |
| 白血球減少症                                     | 14        |
| リンパ節症*                                     | 2         |
| リンパ球増加症*                                   | 1         |
| リンパ球減少症                                    | 2         |
| 単球減少症*                                     | 1         |
| 単球増加症*                                     | 1         |
| 好中球減少症                                     | 5         |
| 汎血球減少症                                     | 2         |
| 血小板減少症                                     | 17        |
| 骨髄機能不全                                     | 1         |
| <b>代謝および栄養障害</b>                           | <b>19</b> |
| 体液貯留                                       | 1         |
| 高カリウム血症                                    | 1         |
| 低クロール血症*                                   | 1         |
| 低ナトリウム血症                                   | 1         |
| 低リン酸血症                                     | 1         |

| 副作用                  | 件数        |
|----------------------|-----------|
| 安全性解析対象症例数           | 324       |
| 高アルカリホスファターゼ血症       | 3         |
| 食欲減退                 | 11        |
| <b>精神障害</b>          | <b>10</b> |
| 不安                   | 2         |
| うつ病                  | 2         |
| 錯覚                   | 1         |
| 不眠症                  | 3         |
| パニック障害*              | 1         |
| 自殺企図*                | 1         |
| <b>神経系障害</b>         | <b>24</b> |
| 脳梗塞*                 | 1         |
| 浮動性めまい               | 3         |
| 味覚異常                 | 2         |
| 頭痛                   | 8         |
| 感覚鈍麻                 | 5         |
| 記憶障害                 | 1         |
| 片頭痛                  | 1         |
| 傾眠                   | 2         |
| 視野欠損*                | 1         |
| <b>眼障害</b>           | <b>15</b> |
| 眼精疲労*                | 1         |
| 結膜出血                 | 3         |
| 結膜炎                  | 1         |
| 眼脂*                  | 3         |
| 緑内障                  | 1         |
| 流涙増加                 | 2         |
| 眼充血                  | 1         |
| 網膜動脈閉塞*              | 1         |
| 網膜出血                 | 1         |
| 霧視                   | 1         |
| <b>耳および迷路障害</b>      | <b>3</b>  |
| 耳痛*                  | 1         |
| 耳鳴                   | 2         |
| <b>心臓障害</b>          | <b>13</b> |
| 心不全*                 | 4         |
| 心肺停止*                | 1         |
| 心拡大*                 | 1         |
| 冠動脈疾患*               | 1         |
| 動悸                   | 4         |
| 心嚢液貯留                | 1         |
| 上室性頻脈                | 1         |
| <b>血管障害</b>          | <b>1</b>  |
| 低血圧                  | 1         |
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b> | <b>33</b> |
| 窒息*                  | 1         |
| 咳嗽                   | 2         |
| 呼吸困難                 | 2         |

| 副作用                | 件数         |
|--------------------|------------|
| 安全性解析対象症例数         | 324        |
| 鼻出血                | 3          |
| 喀血*                | 1          |
| 高炭酸ガス血症*           | 1          |
| 間質性肺疾患             | 5          |
| 胸水                 | 5          |
| 肺高血圧症*             | 1          |
| 呼吸窮迫*              | 1          |
| 呼吸不全*              | 1          |
| 鼻漏*                | 1          |
| 上気道の炎症             | 5          |
| 口腔咽頭痛              | 4          |
| <b>胃腸障害</b>        | <b>120</b> |
| 腹部不快感              | 12         |
| 腹部膨満               | 2          |
| 腹痛                 | 3          |
| 上腹部痛               | 9          |
| 腹部圧痛               | 1          |
| 腹水                 | 2          |
| 口唇炎                | 1          |
| 便秘                 | 4          |
| 下痢                 | 24         |
| 口内乾燥               | 1          |
| 消化不良               | 3          |
| 嚥下障害*              | 2          |
| 腸炎                 | 2          |
| 胃炎                 | 4          |
| 胃腸障害               | 1          |
| 悪心                 | 34         |
| 膵臓障害*              | 1          |
| 慢性膵炎               | 1          |
| 口内炎                | 2          |
| 上部消化管出血            | 1          |
| 嘔吐                 | 9          |
| 心窩部不快感             | 1          |
| <b>肝胆道系障害</b>      | <b>13</b>  |
| 胆管結石*              | 1          |
| 肝機能異常              | 3          |
| 肝炎*                | 1          |
| 劇症肝炎*              | 1          |
| 胆汁うっ滞性黄疸           | 1          |
| 肝障害                | 6          |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b> | <b>169</b> |
| ざ瘡*                | 1          |
| 脱毛症                | 3          |
| 剥脱性皮膚炎             | 3          |
| 薬疹                 | 2          |
| 皮膚乾燥               | 1          |

| 副作用                  | 件数        |
|----------------------|-----------|
| 安全性解析対象症例数           | 324       |
| 湿疹                   | 2         |
| 紅斑                   | 6         |
| 多形紅斑                 | 1         |
| 結節性紅斑                | 1         |
| 眼瞼浮腫                 | 30        |
| 皮下出血                 | 1         |
| 過角化                  | 1         |
| 爪の障害                 | 1         |
| 丘疹                   | 2         |
| 眼窩周囲浮腫               | 3         |
| 光線過敏性反応              | 1         |
| 痒疹                   | 1         |
| そう痒症                 | 10        |
| 発疹                   | 68        |
| 全身性皮疹                | 22        |
| そう痒性皮疹               | 1         |
| 脂漏性皮膚炎*              | 1         |
| 蕁麻疹                  | 2         |
| 全身紅斑                 | 3         |
| 全身性そう痒症              | 1         |
| 中毒性皮疹                | 1         |
| <b>筋骨格系および結合組織障害</b> | <b>87</b> |
| 関節痛                  | 12        |
| 関節炎                  | 1         |
| 背部痛                  | 3         |
| 骨痛                   | 1         |
| 関節腫脹                 | 1         |
| 筋痙縮                  | 26        |
| 筋痙直                  | 5         |
| 筋力低下                 | 1         |
| 筋骨格痛                 | 1         |
| 筋肉痛                  | 29        |
| 頸部痛                  | 2         |
| 四肢痛                  | 4         |
| 筋骨格障害                | 1         |
| <b>腎および尿路障害</b>      | <b>13</b> |
| 尿路結石*                | 1         |
| 血尿                   | 1         |
| 神経因性膀胱*              | 1         |
| 腎障害                  | 3         |
| 腎不全                  | 1         |
| 尿失禁*                 | 1         |
| 尿閉*                  | 2         |
| 尿臭異常*                | 1         |
| 腎機能障害                | 2         |
| <b>生殖系および乳房障害</b>    | <b>3</b>  |
| 女性化乳房                | 1         |

| 副作用                      | 件数           |
|--------------------------|--------------|
| 安全性解析対象症例数               | 324          |
| 月経過多                     | 1            |
| 性器浮腫                     | 1            |
| <b>一般・全身障害および投与部位の状態</b> | <b>154</b>   |
| 顔面浮腫                     | 35           |
| 熱感*                      | 1            |
| 全身性浮腫                    | 9            |
| 高熱                       | 1            |
| 倦怠感                      | 15           |
| 粘膜障害*                    | 1            |
| 多臓器不全*                   | 2            |
| 浮腫                       | 35           |
| 末梢性浮腫                    | 33           |
| 疼痛                       | 1            |
| 発熱                       | 19           |
| 口渇                       | 1            |
| 随伴疾患進行                   | 1            |
| <b>臨床検査</b>              | <b>1,359</b> |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少*     | 2            |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加      | 41           |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加    | 41           |
| 好塩基球数減少*                 | 3            |
| 好塩基球数増加*                 | 30           |
| 血中アルブミン減少                | 1            |
| 血中ビリルビン増加                | 15           |
| 血中クレアチン増加                | 2            |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加         | 23           |
| 血中クレアチニン減少*              | 3            |
| 血中クレアチニン増加               | 33           |
| 血中ブドウ糖増加                 | 1            |
| 血中铁増加*                   | 1            |
| 血中乳酸脱水素酵素増加              | 83           |
| 血中カリウム減少                 | 1            |
| 血中カリウム増加                 | 1            |
| 血中ナトリウム増加*               | 1            |
| 血中トリグリセリド増加*             | 1            |
| 血中尿素減少*                  | 4            |
| 血中尿素増加                   | 21           |
| 血中尿酸減少                   | 12           |
| 血中尿酸増加                   | 14           |

\* : 「使用上の注意」未記載

| 副作用                  | 件数       |
|----------------------|----------|
| 安全性解析対象症例数           | 324      |
| Cー反応性蛋白増加            | 4        |
| 好酸球数減少*              | 6        |
| 好酸球数増加               | 64       |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少*  | 11       |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加   | 23       |
| グリコヘモグロビン増加*         | 1        |
| ヘマトクリット減少            | 128      |
| ヘモグロビン減少             | 130      |
| リパーゼ増加               | 1        |
| 肝機能検査異常              | 1        |
| リンパ球数減少              | 28       |
| リンパ球数増加*             | 26       |
| 単球数減少*               | 20       |
| 単球数増加*               | 41       |
| 好中球数減少               | 44       |
| 好中球数増加*              | 16       |
| 血小板数減少               | 132      |
| 赤血球数減少               | 126      |
| 体重減少                 | 1        |
| 体重増加                 | 10       |
| 白血球数減少               | 114      |
| 白血球数増加               | 13       |
| 血中リン減少               | 4        |
| 後骨髄球数増加*             | 1        |
| 前骨髄球数増加*             | 1        |
| 骨髄球数増加*              | 3        |
| 血小板数増加               | 7        |
| 好酸球百分率増加             | 1        |
| 単球百分率増加*             | 2        |
| 尿中蛋白陽性               | 1        |
| 血中アルカリホスファターゼ減少*     | 3        |
| 血中アルカリホスファターゼ増加      | 53       |
| リンパ球形態異常*            | 5        |
| 芽球細胞数増加              | 4        |
| <b>傷害、中毒および処置合併症</b> | <b>1</b> |
| 硬膜下血腫                | 1        |
| <b>外科および内科処置</b>     | <b>1</b> |
| 人工流産*                | 1        |

別紙 6) KIT (CD117) 陽性GIST 患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧

| 副作用                                   | 件数        |
|---------------------------------------|-----------|
| 安全性解析対象症例数                            | 455       |
| 副作用等の発現症例数                            | 379       |
| 副作用等の発現件数                             | 1,408     |
| <b>感染症および寄生虫症</b>                     | <b>29</b> |
| 膿瘍*                                   | 1         |
| 慢性副鼻腔炎                                | 1         |
| 膀胱炎*                                  | 1         |
| 胃腸炎                                   | 1         |
| 帯状疱疹                                  | 2         |
| インフルエンザ                               | 2         |
| 肝膿瘍*                                  | 1         |
| 鼻咽頭炎                                  | 3         |
| 外耳炎                                   | 1         |
| 外耳炎*                                  | 1         |
| 歯周炎                                   | 1         |
| 肺炎                                    | 4         |
| 肺炎*                                   | 2         |
| 腎盂腎炎*                                 | 1         |
| 敗血症性ショック                              | 1         |
| 副鼻腔炎                                  | 1         |
| 結核*                                   | 1         |
| 上気道感染                                 | 1         |
| 尿路感染*                                 | 1         |
| 腹部膿瘍*                                 | 1         |
| シュードモナス感染*                            | 1         |
| <b>良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)</b> | <b>25</b> |
| 急性骨髄性白血病*                             | 1         |
| 胃腺癌*                                  | 1         |
| 肝転移                                   | 1         |
| 肺転移                                   | 1         |
| 腎癌*                                   | 1         |
| 腫瘍出血                                  | 4         |
| 腫瘍出血*                                 | 1         |
| 悪性新生物進行                               | 11        |
| 腹膜転移                                  | 1         |
| 新生物進行                                 | 1         |
| 新生物再発                                 | 1         |
| 腎細胞癌*                                 | 1         |
| <b>血液およびリンパ系障害</b>                    | <b>67</b> |
| 無顆粒球症                                 | 1         |
| 貧血                                    | 43        |
| 貧血*                                   | 2         |
| 播種性血管内凝固*                             | 1         |
| 好酸球増加症                                | 2         |
| 発熱性好中球減少症                             | 1         |
| 鉄欠乏性貧血                                | 4         |
| 白血球減少症                                | 2         |
| 好中球減少症                                | 2         |

| 副作用              | 件数        |
|------------------|-----------|
| 安全性解析対象症例数       | 455       |
| 汎血球減少症           | 6         |
| 汎血球減少症*          | 1         |
| 骨髄機能不全           | 2         |
| <b>内分泌障害</b>     | <b>1</b>  |
| 甲状腺機能低下症*        | 1         |
| <b>代謝および栄養障害</b> | <b>54</b> |
| 脱水               | 1         |
| 高アンモニア血症*        | 1         |
| 高カリウム血症          | 2         |
| 高尿酸血症            | 1         |
| 低アルブミン血症         | 1         |
| 低アルブミン血症*        | 1         |
| 低カルシウム血症         | 2         |
| 低蛋白血症            | 3         |
| テタニー*            | 1         |
| 食欲減退             | 40        |
| 食欲減退*            | 1         |
| <b>精神障害</b>      | <b>3</b>  |
| 不眠症              | 2         |
| 統合失調症*           | 1         |
| <b>神経系障害</b>     | <b>40</b> |
| 小脳梗塞*            | 1         |
| 脳梗塞*             | 3         |
| 認知症*             | 1         |
| 浮動性めまい           | 6         |
| 味覚異常             | 7         |
| 頭痛               | 6         |
| 知覚過敏*            | 1         |
| 感覚鈍麻             | 4         |
| 低血糖昏睡*           | 1         |
| 筋痙直              | 1         |
| 末梢性感覚ニューロパシー     | 1         |
| 感覚障害             | 1         |
| 傾眠               | 4         |
| 振戦               | 1         |
| 振戦*              | 1         |
| 視野欠損*            | 1         |
| <b>眼障害</b>       | <b>89</b> |
| 眼の異常感*           | 1         |
| 片側失明*            | 1         |
| 結膜出血             | 4         |
| 結膜炎              | 2         |
| 眼脂*              | 1         |
| 眼出血              | 1         |
| 眼瞼浮腫             | 64        |
| 流涙増加             | 3         |
| 眼窩周囲浮腫           | 5         |

| 副作用                  | 件数         |
|----------------------|------------|
| 安全性解析対象症例数           | 455        |
| 霧視                   | 4          |
| 硝子体出血                | 1          |
| 結膜充血                 | 1          |
| 眼球浮腫                 | 1          |
| <b>耳および迷路障害</b>      | <b>7</b>   |
| 難聴                   | 2          |
| 感音性難聴*               | 1          |
| 耳痛*                  | 1          |
| 耳鳴                   | 1          |
| 迷路性回転性めまい            | 1          |
| 突発難聴*                | 1          |
| <b>心臓障害</b>          | <b>12</b>  |
| 心房細動*                | 1          |
| うっ血性心不全              | 4          |
| 心拡大*                 | 1          |
| 動悸                   | 1          |
| 心嚢液貯留                | 5          |
| <b>血管障害</b>          | <b>4</b>   |
| 循環虚脱*                | 1          |
| 高血圧                  | 2          |
| 低血圧                  | 1          |
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b> | <b>55</b>  |
| 喘息*                  | 2          |
| 咳嗽                   | 1          |
| 呼吸困難                 | 4          |
| 労作性呼吸困難              | 1          |
| 鼻出血                  | 1          |
| 喀血*                  | 1          |
| 間質性肺疾患               | 6          |
| 間質性肺疾患*              | 2          |
| 咽頭浮腫*                | 1          |
| 胸水                   | 27         |
| 胸水*                  | 1          |
| 誤嚥性肺炎*               | 1          |
| 肺うっ血*                | 1          |
| 肺水腫                  | 1          |
| 肺水腫*                 | 1          |
| 呼吸停止*                | 1          |
| 上気道の炎症               | 1          |
| 喉頭不快感*               | 1          |
| 口腔咽頭痛                | 1          |
| <b>胃腸障害</b>          | <b>218</b> |
| 腹部不快感                | 2          |
| 腹部膨満                 | 3          |
| 腹痛                   | 6          |
| 上腹部痛                 | 7          |
| アフタ性口内炎              | 1          |

| 副作用                | 件数         |
|--------------------|------------|
| 安全性解析対象症例数         | 455        |
| 腹水                 | 9          |
| 口唇炎                | 1          |
| 便秘                 | 3          |
| 下痢                 | 48         |
| 消化不良               | 7          |
| 腸炎                 | 1          |
| 変色便                | 1          |
| 胃潰瘍                | 2          |
| 出血性胃潰瘍             | 1          |
| 胃炎                 | 1          |
| 胃腸障害               | 1          |
| 胃腸出血               | 1          |
| 血便排泄               | 1          |
| イレウス               | 2          |
| イレウス*              | 1          |
| 腸閉塞                | 2          |
| メレナ                | 1          |
| 悪心                 | 65         |
| 悪心*                | 1          |
| 食道潰瘍               | 1          |
| 急性膵炎               | 1          |
| 肛門周囲炎*             | 1          |
| 流涎過多*              | 1          |
| 小腸穿孔               | 1          |
| 口内炎                | 10         |
| 嘔吐                 | 30         |
| 下部消化管出血            | 1          |
| 食道静脈瘤*             | 1          |
| 口の感覚鈍麻*            | 1          |
| 口の錯感覚              | 1          |
| 腹腔内出血              | 1          |
| <b>肝胆道系障害</b>      | <b>41</b>  |
| 胆管結石*              | 1          |
| 胆管瘻*               | 1          |
| 胆管炎*               | 2          |
| 肝機能異常              | 24         |
| 高ビリルビン血症           | 1          |
| 黄疸                 | 1          |
| 肝障害                | 11         |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b> | <b>146</b> |
| 脱毛症                | 9          |
| 皮膚炎                | 9          |
| 剥脱性皮膚炎             | 1          |
| 薬疹                 | 8          |
| 湿疹                 | 4          |
| 皮脂欠乏性湿疹*           | 1          |
| 紅斑                 | 2          |



| 副作用                      | 件数         |
|--------------------------|------------|
| 安全性解析対象症例数               | 455        |
| 多形紅斑                     | 2          |
| 皮下出血                     | 3          |
| 爪の障害                     | 1          |
| 爪甲離床症                    | 1          |
| 丘疹                       | 1          |
| そう痒症                     | 14         |
| 発疹                       | 61         |
| 発疹*                      | 1          |
| 紅斑性皮疹                    | 1          |
| 全身性皮疹                    | 11         |
| そう痒性皮疹                   | 3          |
| 皮膚剥脱                     | 1          |
| 皮膚亀裂                     | 1          |
| 蕁麻疹                      | 4          |
| 乾皮症                      | 1          |
| 全身紅斑                     | 1          |
| 全身性そう痒症                  | 2          |
| 中毒性皮疹                    | 2          |
| 色素沈着障害                   | 1          |
| <b>筋骨格系および結合組織障害</b>     | <b>30</b>  |
| 背部痛                      | 2          |
| 筋痙縮                      | 16         |
| 筋肉痛                      | 5          |
| 四肢痛                      | 4          |
| 椎間板突出*                   | 1          |
| 筋骨格硬直                    | 2          |
| <b>腎および尿路障害</b>          | <b>23</b>  |
| 尿管結石*                    | 1          |
| 血尿                       | 1          |
| 乏尿*                      | 1          |
| 蛋白尿                      | 2          |
| 腎障害                      | 4          |
| 腎障害*                     | 1          |
| 腎不全                      | 2          |
| 腎機能障害                    | 11         |
| <b>生殖系および乳房障害</b>        | <b>6</b>   |
| 良性前立腺肥大症*                | 1          |
| 女性化乳房                    | 2          |
| 性器浮腫                     | 1          |
| 陰囊潰瘍*                    | 1          |
| 陰茎浮腫                     | 1          |
| <b>一般・全身障害および投与部位の状態</b> | <b>301</b> |
| 無力症                      | 2          |
| 無力症*                     | 1          |
| 胸部不快感*                   | 1          |

| 副作用                   | 件数         |
|-----------------------|------------|
| 安全性解析対象症例数            | 455        |
| 胸痛                    | 1          |
| 死亡*                   | 1          |
| 薬物相互作用*               | 1          |
| 顔面浮腫                  | 89         |
| 疲労                    | 2          |
| 全身性浮腫                 | 23         |
| 全身性浮腫*                | 1          |
| 倦怠感                   | 27         |
| 多臓器不全*                | 1          |
| 浮腫                    | 71         |
| 末梢性浮腫                 | 61         |
| 発熱                    | 11         |
| 突然死*                  | 1          |
| 限局性浮腫                 | 5          |
| 薬物耐性*                 | 1          |
| 薬剤耐性*                 | 1          |
| <b>臨床検査</b>           | <b>257</b> |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 8          |
| アミラーゼ増加               | 3          |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 9          |
| 血中ビリルビン増加             | 8          |
| 血中ビリルビン増加*            | 1          |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 1          |
| 血中クレアチニン増加            | 13         |
| 血中乳酸脱水素酵素増加           | 4          |
| 血中尿素増加                | 8          |
| C-反応性蛋白増加             | 2          |
| 好酸球数増加                | 5          |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | 3          |
| 顆粒球数減少                | 2          |
| ヘマトクリット減少             | 6          |
| ヘモグロビン減少              | 18         |
| 好中球数減少                | 14         |
| 血小板数減少                | 38         |
| 血小板数減少*               | 1          |
| 総蛋白減少                 | 3          |
| 赤血球数減少                | 7          |
| 体重減少                  | 2          |
| 体重増加                  | 4          |
| 白血球数減少                | 87         |
| 白血球数増加                | 3          |
| 血中リン減少                | 3          |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       | 3          |
| 肝酵素上昇                 | 1          |

\* : 未知事象

別紙 7) Ph+ ALL 患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧

| 副作用                                      | 件数        |
|--|-----------|
| 安全性解析対象症例数                               | 161       |
| 副作用等の発現症例数                               | 108       |
| 副作用等の発現件数                                | 381       |
| <b>感染症及び寄生虫症</b>                         | <b>16</b> |
| 菌血症                                      | 1         |
| クリプトコッカス症*                               | 1         |
| 毛包炎                                      | 1         |
| 帯状疱疹                                     | 4         |
| ヘルペス性髄膜炎*                                | 1         |
| 骨髄炎*                                     | 1         |
| 咽頭炎                                      | 1         |
| 肺炎                                       | 1         |
| 敗血症                                      | 3         |
| ブドウ球菌性敗血症                                | 1         |
| 口腔ヘルペス                                   | 1         |
| <b>良性、悪性及び詳細不明の新生物<br/>(嚢胞及びポリープを含む)</b> | <b>2</b>  |
| 腫瘍崩壊症候群                                  | 2         |
| <b>血液及びリンパ系障害</b>                        | <b>46</b> |
| 無顆粒球症                                    | 3         |
| 貧血                                       | 14        |
| 播種性血管内凝固*                                | 2         |
| 発熱性好中球減少症                                | 5         |
| 溶血性貧血*                                   | 1         |
| 白血球減少症                                   | 4         |
| 好中球減少症                                   | 2         |
| 汎血球減少症                                   | 8         |
| 血小板減少症                                   | 2         |
| 低フィブリノゲン血症                               | 1         |
| 骨髄機能不全                                   | 4         |
| <b>代謝及び栄養障害</b>                          | <b>11</b> |
| 体液貯留                                     | 2         |
| 低カリウム血症                                  | 1         |
| 低ナトリウム血症                                 | 2         |
| 食欲減退                                     | 6         |
| <b>精神障害</b>                              | <b>2</b>  |
| うつ病                                      | 1         |
| 不眠症                                      | 1         |
| <b>神経系障害</b>                             | <b>3</b>  |
| 味覚異常                                     | 1         |
| 頭痛                                       | 1         |
| 感覚鈍麻                                     | 1         |
| <b>心臓障害</b>                              | <b>5</b>  |
| うっ血性心不全                                  | 2         |
| 動悸                                       | 1         |
| 心嚢液貯留                                    | 2         |
| <b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>                      | <b>11</b> |
| 間質性肺疾患                                   | 2         |
| 胸水                                       | 7         |

| 副作用                 | 件数        |
|---------------------|-----------|
| 安全性解析対象症例数          | 161       |
| 肺水腫*                | 1         |
| 器質化肺炎*              | 1         |
| <b>胃腸障害</b>         | <b>66</b> |
| 腹部不快感               | 1         |
| 腹部膨満                | 1         |
| 腹痛                  | 3         |
| 上腹部痛                | 1         |
| 腹水                  | 1         |
| 便秘                  | 3         |
| 下痢                  | 2         |
| 腸炎                  | 1         |
| 胃出血                 | 2         |
| 胃腸障害                | 1         |
| 胃腸出血                | 1         |
| イレウス                | 1         |
| 麻痺性イレウス             | 2         |
| マロリー・ワイス症候群*        | 1         |
| メレナ                 | 1         |
| 悪心                  | 29        |
| 急性膵炎                | 1         |
| 肛門周囲痛*              | 1         |
| 口内炎                 | 2         |
| 嘔吐                  | 7         |
| 心因性嘔吐               | 1         |
| 心窩部不快感              | 1         |
| 腸壁気腫症*              | 1         |
| びらん性食道炎*            | 1         |
| <b>肝胆道系障害</b>       | <b>16</b> |
| 肝機能異常               | 9         |
| 肝障害                 | 7         |
| <b>皮膚及び皮下組織障害</b>   | <b>23</b> |
| 紅斑                  | 1         |
| 眼瞼浮腫                | 5         |
| 丘疹                  | 1         |
| そう痒症                | 1         |
| 発疹                  | 13        |
| 皮膚潰瘍*               | 1         |
| 蕁麻疹                 | 1         |
| <b>筋骨格系及び結合組織障害</b> | <b>4</b>  |
| 背部痛                 | 1         |
| 筋肉痛                 | 2         |
| 四肢痛                 | 1         |
| <b>腎及び尿路障害</b>      | <b>4</b>  |
| 腎障害                 | 2         |
| 腎機能障害               | 2         |
| <b>生殖系及び乳房障害</b>    | <b>1</b>  |
| 女性化乳房               | 1         |

| 副作用                     | 件数         |
|-------------------------|------------|
| 安全性解析対象症例数              | 161        |
| <b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b> | <b>48</b>  |
| 顔面浮腫                    | 8          |
| 全身性浮腫                   | 2          |
| 倦怠感                     | 2          |
| 多臓器不全*                  | 1          |
| 浮腫                      | 13         |
| 末梢性浮腫                   | 14         |
| 発熱                      | 8          |
| <b>臨床検査</b>             | <b>123</b> |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加     | 8          |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加   | 5          |
| 好塩基球数減少*                | 1          |
| 血中アミラーゼ増加               | 1          |
| 血中ビリルビン増加               | 2          |
| 血中クレアチニン減少*             | 1          |
| 血中クレアチニン増加              | 2          |
| 血中乳酸脱水素酵素増加             | 6          |
| 血中尿素増加                  | 1          |

| 副作用                | 件数  |
|--------------------|-----|
| 安全性解析対象症例数         | 161 |
| 血中尿酸増加             | 1   |
| C-反応性蛋白増加          | 3   |
| 心電図QT延長*           | 1   |
| 好酸球数増加             | 6   |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3   |
| ヘマトクリット減少          | 6   |
| ヘモグロビン減少           | 9   |
| リンパ球数減少            | 4   |
| 好中球数減少             | 3   |
| 好中球数増加*            | 1   |
| 血小板数減少             | 19  |
| 赤血球数減少             | 7   |
| 血清フェリチン増加*         | 1   |
| 体重増加               | 5   |
| 白血球数減少             | 22  |
| 好酸球百分率増加           | 2   |
| 血中アルカリホスファターゼ増加    | 2   |
| 肝酵素上昇              | 1   |

\* : 「使用上の注意」未記載

**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門 1-23-1

GLI00014ZG0001 (EM)