

**グリベック特定使用成績調査
(CSTI571I1401, フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性
白血病)の最終集計結果(再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、グリベック特定使用成績調査(CSTI571I1401, フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病)の最終集計結果(再審査終了)を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト(DR's Net)に掲載致しました。

<留意点>

- 2007年1月～2011年11月の間で収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 2018年5月改訂(第15版)※ 抜粋

【効能又は効果】

1. 慢性骨髄性白血病
2. KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍
3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
4. 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

【用法及び用量】

1. 慢性骨髄性白血病の場合
 - ① 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。
 - ② 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) 陽性消化管間質腫瘍の場合
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。
3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合
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。
4. 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の場合
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。

※本剤の使用に際しては, 最新の添付文書をご参照ください。

ノバルティスファーマ株式会社

Table of contents

| | |
|--|----|
| Table of contents..... | 2 |
| List of tables | 3 |
| List of figures..... | 4 |
| 1 調査結果 | 5 |
| (1) 調査施設数及び症例構成..... | 5 |
| 1) 調査施設数..... | 5 |
| 2) 症例構成..... | 5 |
| 3) 患者背景..... | 7 |
| 4) 原疾患 (Ph ⁺ ALL) に対する治療..... | 10 |
| 4-1) 本剤使用開始時の治療内容..... | 10 |
| 4-2) 本剤投与開始から移植施行までの期間..... | 10 |
| (2) 安全性 | 11 |
| 1) 副作用発現状況..... | 11 |
| 2) 副作用の重篤度と転帰..... | 11 |
| 3) 副作用の発現時期..... | 15 |
| 4) 重点調査項目..... | 16 |
| 4-1) 心疾患の有害事象及び副作用の発現状況..... | 17 |
| 4-2) 心疾患の合併症を有する患者の副作用発現状況..... | 21 |
| 5) 抗悪性腫瘍併用時の副作用発現状況..... | 21 |
| 5-1) 抗悪性腫瘍剤併用時 (レジメン別) の副作用発現状況..... | 21 |
| 5-2) 抗悪性腫瘍剤併用時の肝障害の発現状況..... | 22 |
| 6) 副作用発現に影響を及ぼす可能性のある要因..... | 23 |
| (3) 有効性 | 29 |
| 1) 有効性の効果判定基準..... | 29 |
| 1-1) 抗白血病効果..... | 29 |
| 1-2) 細胞遺伝学的効果..... | 29 |
| 2) 有効性解析対象症例構成..... | 30 |
| 2-1) 抗白血病効果..... | 30 |
| 2-2) 細胞遺伝学的効果..... | 30 |
| 3) 有効性の結果..... | 30 |
| 3-1) 抗白血病効果..... | 30 |
| 3-2) 抗白血病効果持続期間..... | 30 |
| 3-3) 細胞遺伝学的効果..... | 31 |
| 4) 有効性に影響を及ぼす可能性のある要因..... | 31 |
| 4-1) 抗白血病効果..... | 31 |
| 4-2) 細胞遺伝学的効果..... | 35 |
| 5) 生存率 | 38 |

| | |
|--|----|
| 5-1) Kaplan-Meier 法による生存曲線と生存期間解析結果の要約 | 38 |
| (4) 特別な背景を有する患者 | 40 |
| 1) 小児 | 40 |
| 2) 高齢者 | 41 |
| 3) 妊産婦 | 42 |
| 4) 腎機能障害を有する患者 | 43 |
| 5) 肝機能障害を有する患者 | 44 |
| (5) 中止・脱落症例 | 50 |
| 1) 中止・脱落率と中止・脱落理由 | 50 |
| 2 特定使用成績調査に関するまとめ | 50 |
| (1) 安全性 | 50 |
| (2) 有効性 | 51 |
| (3) 使用上の注意の改訂等 | 51 |

List of tables

| | | |
|------------|-----------------------------------|----|
| Table 1-1 | 設立主体別施設数及び症例数と構成比 | 5 |
| Table 1-2 | 調査票収集状況 | 6 |
| Table 1-3 | 患者背景因子分布表 | 8 |
| Table 1-4 | 本剤投与開始時施行レジメン | 10 |
| Table 1-5 | 本剤投与開始時の使用目的療法 | 10 |
| Table 1-6 | 本剤投与開始日から移植施行日までの期間 | 11 |
| Table 1-7 | 副作用の重篤度と転帰 | 12 |
| Table 1-8 | 副作用の発現時期 | 16 |
| Table 1-9 | 重篤な副作用の発現時期 | 16 |
| Table 1-10 | 心疾患の有害事象一覧 | 17 |
| Table 1-11 | 心疾患の副作用の転帰：死亡例の死亡に至った有害事象一覧 | 20 |
| Table 1-12 | 心疾患の合併症を有する患者の副作用発現状況 | 21 |
| Table 1-13 | 併用抗悪性腫瘍剤（レジメン別）の種類別副作用発現状況 | 21 |
| Table 1-14 | 併用抗悪性腫瘍剤（レジメン別）の肝障害発現状況 | 22 |
| Table 1-15 | 併用抗悪性腫瘍剤の併用の有無別 肝障害発現状況 | 23 |
| Table 1-16 | 患者背景要因別副作用発現率 | 27 |
| Table 1-17 | 抗白血病効果判定基準 | 29 |
| Table 1-18 | 細胞遺伝学的効果判定基準 | 30 |
| Table 1-19 | 抗白血病効果 | 30 |
| Table 1-20 | 抗白血病効果持続期間 | 31 |
| Table 1-21 | 4週（28日）以上の抗白血病効果持続期間の有無 | 31 |
| Table 1-22 | 細胞遺伝学的効果 | 31 |

| | | |
|------------|-----------------------------------|----|
| Table 1-23 | 患者別背景要因別有効性解析一覧（抗白血病効果） | 33 |
| Table 1-24 | 患者背景要因別有効性解析一覧（細胞遺伝学的効果） | 37 |
| Table 1-25 | 生存期間解析結果の要約 | 40 |
| Table 1-26 | 高齢者の副作用発現状況 | 42 |
| Table 1-27 | 高齢者の抗白血病効果 | 42 |
| Table 1-28 | 高齢者の細胞遺伝学的効果 | 42 |
| Table 1-29 | 腎機能障害の有無別 副作用発現状況 | 43 |
| Table 1-30 | 腎機能障害の有無別 BUN の推移 | 43 |
| Table 1-31 | 腎機能障害の有無別 Cr の推移 | 44 |
| Table 1-32 | 腎機能障害の有無別 抗白血病効果 | 45 |
| Table 1-33 | 腎機能障害の有無別 細胞遺伝学的効果 | 45 |
| Table 1-34 | 肝機能障害の有無別 副作用発現状況 | 45 |
| Table 1-35 | 肝機能障害の有無別 AST の推移 | 46 |
| Table 1-36 | 肝機能障害の有無別 ALT の推移 | 46 |
| Table 1-37 | 肝機能障害の有無別 AL-P の推移 | 47 |
| Table 1-38 | 肝機能障害の有無別 γ -GTP の推移 | 48 |
| Table 1-39 | 肝機能障害の有無別 LDH | 48 |
| Table 1-40 | 肝機能障害の有無別 総ビリルビン | 49 |
| Table 1-41 | 肝機能障害の有無別の抗白血病効果 | 49 |
| Table 1-42 | 肝機能障害の細胞遺伝学的効果 | 49 |
| Table 1-43 | 中止・脱落理由 | 50 |

List of figures

| | | |
|------------|----------------------------|----|
| Figure 1-1 | 症例構成 | 6 |
| Figure 1-2 | 生存率の Kaplan-Meier 曲線 | 39 |

1 調査結果

(1) 調査施設数及び症例構成

1) 調査施設数

設立主体別施設数及び症例数と構成比を [Table 1-1](#) に示す。78 施設から 162 例の調査票が収集され、1 施設あたりの平均症例数は 2.08 例であった。1 施設あたりの最小症例数は 1 例、最大症例数は 7 例であった。

設立主体別においては、施設数では国立・都道府県立・市立・私立大学病院が 22 施設 (28.21%)、厚生労働省開設の国立病院が 8 施設 (10.26%)、都道府県立・市町村立病院が 19 施設 (24.36%)、その他の公的病院が 14 施設 (17.95%)、法人・個人などの開設病院が 15 施設 (19.23%) であり、開業医・診療所はなかった。

症例数では国立・都道府県立・市立・私立大学病院で 46 例 (28.40%)、厚生労働省開設の国立病院で 18 例 (11.11%)、都道府県立・市町村立病院が 35 例 (21.60%)、その他の公的病院が 30 例 (18.52%)、法人・個人などの開設病院が 33 例 (20.37%) であった。

Table 1-1 設立主体別施設数及び症例数と構成比

| 設立主体 | 施設数 (構成比) | 症例数 (構成比) | 1 施設あたりの症例数 | | |
|-----------------------|----------------|----------------|-------------|----|------|
| | | | 最小 | 最大 | 平均 |
| A:国立・都道府県立・市立・私立大学病院 | 22 (28.21%) | 46 (28.40%) | 1 | 5 | 2.09 |
| B:厚生労働省開設の国立病院 | 8 (10.26%) | 18 (11.11%) | 1 | 4 | 2.25 |
| C:都道府県立・市町村立病院 | 19 (24.36%) | 35 (21.60%) | 1 | 5 | 1.84 |
| D:A~C 以外の公的病院 | 14 (17.95%) | 30 (18.52%) | 1 | 7 | 2.14 |
| E:A~D 以外の法人・個人などの開設病院 | 15 (19.23%) | 33 (20.37%) | 1 | 7 | 2.20 |
| F:開業医, 診療所 | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 0 | 0 | 0 |
| 全体 | 78 | 162 | 1 | 7 | 2.08 |

2) 症例構成

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の特定使用成績調査については、本剤納入施設で調査契約が可能な施設を対象として、2007年1月31日（承認日）より2010年2月28日までの症例登録期間中に150例を目標に実施した。調査期間は承認日より2011年2月28日までとし、観察期間を最長3年間とする長期使用に関する調査を行なった。全国103施設と調査契約を締結し、172例の登録票を受領したが、3施設の3例が登録不適であったことから登録を除外し、81施設より169例が登録症例となった。このうち、登録期間外使用症例が1例、担当医師による調査票記入拒否のため全調査票を収集できなかった4例及び担当医師の異動・退職及び患者の転院の

2例の合計7例を除き、162例の調査票を収集した。各観察期間別の調査票収集状況を、Table 1-2に示す。調査票は分冊タイプであり、登録症例は投与開始から0.5年後までを1分冊目、0.5年後から1年後までを2分冊目、1年後から2年後までを3分冊目、2年後から3年後までを4分冊目とした。収集冊数は調査時期別に6ヵ月目調査票は162冊、1年調査票は81冊、2年調査票は38冊、3年調査票は11冊であった。

Table 1-2 調査票収集状況

| 登録例数 | 収集例数 | 期間別収集冊数 | | | |
|------|------|---------|--------|------|------|
| | | ～0.5年 | 0.5～1年 | 1～2年 | 2～3年 |
| 169例 | 162例 | 162冊 | 81冊 | 38冊 | 11冊 |

調査票を収集した162例の中から、他院での本剤事前使用の1例を除いた161例を、安全性解析対象症例とした。また、安全性解析対象症例の161例のうち、医師による有効性判定が「判定不能」であった25例を除いた136例を抗白血病効果の解析対象症例とし、医師による有効性判定が「判定不能」と評価された31例を除く130例を細胞遺伝学的効果の解析対象症例とした (Figure 1-1)。

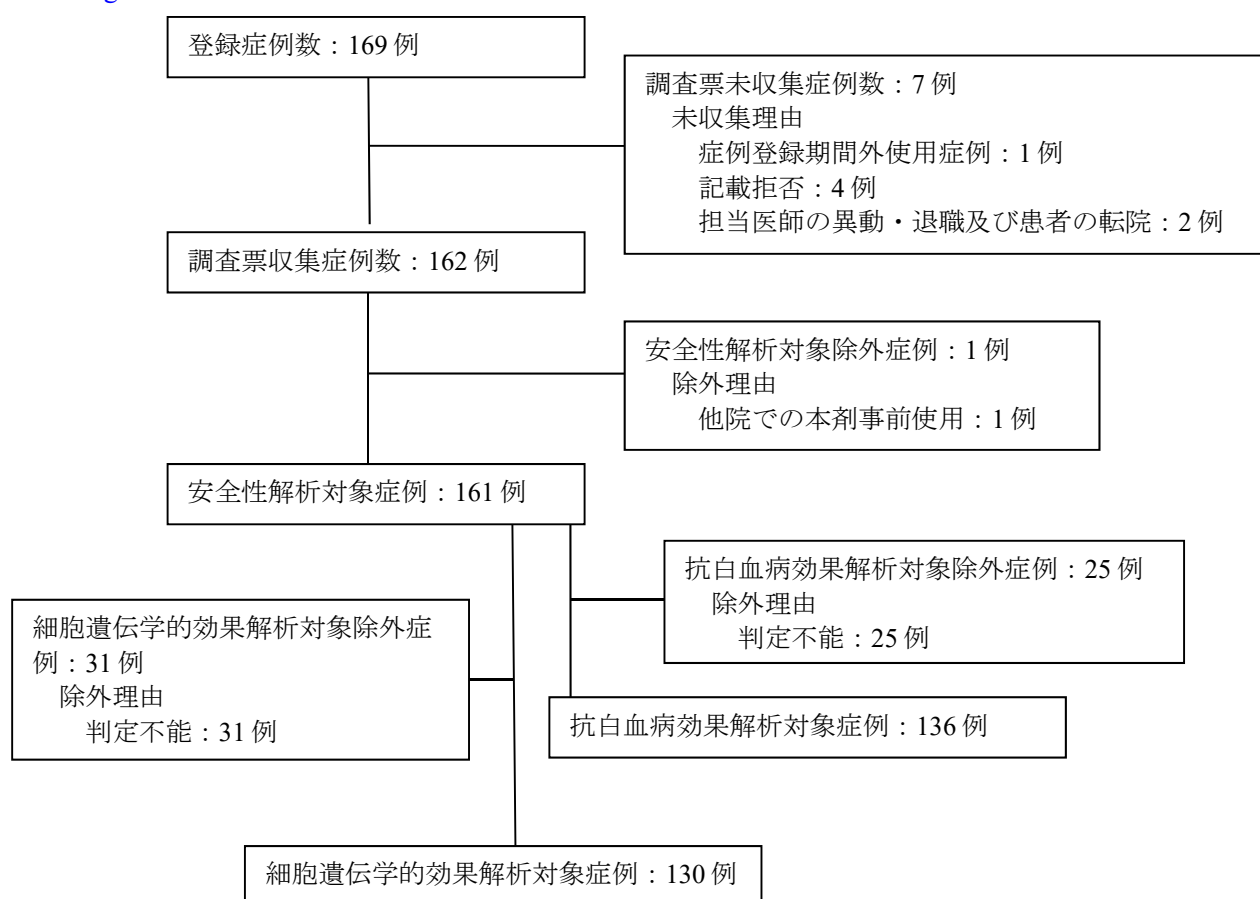


Figure 1-1 症例構成

3) 患者背景

安全性解析対象症例 161 例の患者背景を、Table 1-3 に示す。

安全性解析対象症例 161 例の内訳は、男性が 83 例 (51.55%)、女性が 78 例 (48.45%) であり、ほぼ同等であった。また、年齢別では 45 歳未満が 53 例 (32.92%)、45～55 歳未満が 25 例 (15.53%)、55～65 歳未満が 40 例 (24.84%)、65 歳以上が 43 例 (26.71%) で、広範囲に分布していた。小児 (15 歳未満) は 5 例が報告された。

投与開始時の診療区分では、入院症例が 159 例 (98.76%)、外来症例が 2 例 (1.24%) であった。Ph⁺ALL の疾患特性より、本剤の投与開始時には、入院管理が必要な症例が大部分であることが確認された。

本剤使用理由では、初発例 152 例 (94.41%)、再発例が 5 例 (3.11%)、その他が 2 例 (1.24%)、初回難治例及び不明・未記載が各 1 例 (0.62%) であった。

過敏症「有」は 5 例 (3.11%) であった。

合併症「有」が 107 例 (66.46%) であり、このうち、肝機能障害「有」が 33 例 (20.50%)、腎機能障害「有」が 10 例 (6.21%)、心疾患「有」が 12 例 (7.45%)、その他の合併症「有」が 88 例 (54.66%) であった。

PS は「0」が 56 例 (34.78%)、「1」が 81 例 (50.31%)、「2」が 12 例 (7.45%)、「3」が 10 例 (6.21%)、「4」が 2 例 (1.24%) であった。

本剤投与開始前に造血幹細胞移植が施行されていた症例は 4 例 (2.48%) であった。本剤投与開始前及び開始後に原疾患に対する治療が施行されたのは、それぞれ 127 例 (78.88%) 及び 144 例 (89.44%) であり、本剤の投与によって原疾患の治療方針に大きな変更がなかったものと推察される。

本剤開始時の 1 日投与量別では、600 mg 以上 800 mg 未満が 121 例 (75.16%) で最も多く、次いで 400 mg 以上 600 mg 未満が 30 例 (18.63%) であり、全体の 90% 以上が 400 mg～800 mg の範囲内であった。1 日平均投与量は 600 mg 以上 800 mg 未満が 77 例 (47.83%)、400 mg 以上 600 mg 未満が 57 例 (35.40%) であり、全体の 80% 以上が 400 mg～800 mg の範囲内であった。これらの結果は承認された用法及び用量の範囲内であった。

総投与期間は 6 ヶ月以下が 65.22% (105 例)、1 年以下が全体の 83.23% (134 例) であった。総投与量は 54g 超 108g 以下が 34.78% (56 例)、18g 超 54g 以下が 31.06% (50 例)、108g 超 219g 以下が 16.15% (26 例) であり、その他は 10.00% 以下であった。

Table 1-3 患者背景因子分布表

| 患者背景要因 | | 症例数 | 症例率 | |
|----------------|-----------|-------|---------|--------|
| 全体 | | 161 例 | — | |
| 性別 | 男 | 83 例 | 51.55% | |
| | 女 | 78 例 | 48.45% | |
| 年齢 | 45 歳未満 | 53 例 | 32.92% | |
| | 45～55 歳未満 | 25 例 | 15.53% | |
| | 55～65 歳未満 | 40 例 | 24.84% | |
| | 65 歳以上 | 43 例 | 26.71% | |
| 診療区分 | 入院 | 159 例 | 98.76% | |
| | 外来 | 2 例 | 1.24% | |
| 染色体・遺伝子検査 | 未実施 | 0 例 | 0.00% | |
| | 実施 | 161 例 | 100.00% | |
| 本剤使用理由 | 初発例 | 152 例 | 94.41% | |
| | 初回難治例 | 1 例 | 0.62% | |
| | 再発例 | 5 例 | 3.11% | |
| | その他 | 2 例 | 1.24% | |
| | 不明・未記載 | 1 例 | 0.62% | |
| 過敏症の有無 | 無 | 152 例 | 94.41% | |
| | 有 | 5 例 | 3.11% | |
| | 不明・未記載 | 4 例 | 2.48% | |
| 合併症の有無 | 無 | 54 例 | 33.54% | |
| | 有 | 107 例 | 66.46% | |
| 合併症 | 肝機能障害 | 無 | 128 例 | 79.50% |
| | | 有 | 33 例 | 20.50% |
| | 腎機能障害 | 無 | 151 例 | 93.79% |
| | | 有 | 10 例 | 6.21% |
| | 心疾患 | 無 | 149 例 | 92.55% |
| | | 有 | 12 例 | 7.45% |
| | その他 | 無 | 73 例 | 45.34% |
| | | 有 | 88 例 | 54.66% |
| PS | 0 | 56 例 | 34.78% | |
| | 1 | 81 例 | 50.31% | |
| | 2 | 12 例 | 7.45% | |
| | 3 | 10 例 | 6.21% | |
| | 4 | 2 例 | 1.24% | |
| 投与開始前の造血幹細胞移植 | 無 | 157 例 | 97.52% | |
| | 有 | 4 例 | 2.48% | |
| 投与開始前の原疾患治療の有無 | 無 | 34 例 | 21.12% | |
| | 有 | 127 例 | 78.88% | |
| 投与開始前の治療 | 抗悪性腫瘍剤 | 無 | 34 例 | 21.12% |
| | | 有 | 127 例 | 78.88% |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 症例率 | |
|------------|-------|---------------------|-------|---------|
| | 放射線治療 | 無 | 161 例 | 100.00% |
| | | 有 | 0 例 | 0.00% |
| 原疾患に対する治療 | | 無 | 17 例 | 10.56% |
| | | 有 | 144 例 | 89.44% |
| その他の併用薬の有無 | | 無 | 12 例 | 7.45% |
| | | 有 | 149 例 | 92.55% |
| 開始時 1 日投与量 | | 200 mg 未満 | 1 例 | 0.62% |
| | | 200 mg 以上 400 mg 未満 | 7 例 | 4.35% |
| | | 400 mg 以上 600 mg 未満 | 30 例 | 18.63% |
| | | 600 mg 以上 800 mg 未満 | 121 例 | 75.16% |
| | | 800 mg 以上 | 2 例 | 1.24% |
| 一日平均投与量 | | 200 mg 未満 | 3 例 | 1.86% |
| | | 200 mg 以上 400 mg 未満 | 24 例 | 14.91% |
| | | 400 mg 以上 600 mg 未満 | 57 例 | 35.40% |
| | | 600 mg 以上 800 mg 未満 | 77 例 | 47.83% |
| | | 800 mg 以上 | 0 例 | 0.00% |
| 総投与期間 | | 1 ヶ月以下 (0~30 日) | 9 例 | 5.59% |
| | | 3 ヶ月以下 (31~90 日) | 45 例 | 27.95% |
| | | 6 ヶ月以下 (91~180 日) | 51 例 | 31.68% |
| | | 1 年以下 (181~365 日) | 29 例 | 18.01% |
| | | 1.5 年以下 (366~545 日) | 13 例 | 8.07% |
| | | 2 年以下 (546~730 日) | 7 例 | 4.35% |
| | | 2.5 年以下 (731~910 日) | 2 例 | 1.24% |
| | | 3 年以下 (911~1095 日) | 5 例 | 3.11% |
| 総投与量 | | 18 g 以下 | 13 例 | 8.07% |
| | | 18 g 超 54 g 以下 | 50 例 | 31.06% |
| | | 54 g 超 108 g 以下 | 56 例 | 34.78% |
| | | 108 g 超 219 g 以下 | 26 例 | 16.15% |
| | | 219 g 超 327 g 以下 | 10 例 | 6.21% |
| | | 327 g 超 438 g 以下 | 3 例 | 1.86% |
| | | 438 g 超 546 g 以下 | 1 例 | 0.62% |
| | | 546 g 超 657 g 以下 | 2 例 | 1.24% |

4) 原疾患 (Ph⁺ALL) に対する治療

4-1) 本剤使用開始時の治療内容

本剤投与開始時の施行レジメンを Table 1-4 に示す。60.25% (97/161 例) で、Table 1-4 に示したレジメンによる治療が施行され、主な治療方法は JALSG Ph⁺ALL202 が 36.02% (58/161 例)、JALSG Ph⁺ALL208 IMA が 8.70% (14/161 例)、Hyper-CVAD が 5.59% (9/161 例) であった。

本剤投与開始時の使用目的療法を、Table 1-5 に示す。本剤投与開始時の使用目的療法は寛解導入療法 92.55% (149/161 例)、地固め療法 3.11% (5/161 例)、維持療法 1.24% (2/161 例)、その他 1.86% (3/161 例) であった。90%以上の症例は寛解導入療法からの使用であり、大部分は Ph⁺ALL に対する各症例の治療計画の初期段階から本剤が使用されたと考えられる。

Table 1-4 本剤投与開始時施行レジメン

| レジメン | 症例数 | 割合 (n-161) |
|-----------------------------------|------|------------|
| JALSG Ph ⁺ ALL202 | 58 例 | 36.02% |
| JALSG Ph ⁺ ALL202 (小児) | 1 例 | 0.62% |
| JALSG Ph ⁺ ALL208 IMA | 14 例 | 8.70% |
| Hyper-CVAD | 9 例 | 5.59% |
| L-AdVP 療法 | 3 例 | 1.86% |
| AdVP 療法 | 1 例 | 0.62% |
| ALL/MRD2002 | 2 例 | 1.24% |
| JALSG ALL97 | 2 例 | 1.24% |
| JPLSG Ph ⁺ ALL04 | 2 例 | 1.24% |
| JALSG ALL90 | 1 例 | 0.62% |
| JALSG ALL93 | 1 例 | 0.62% |
| BHAC-DM 療法 | 1 例 | 0.62% |
| JALSG ALB-NHL03 | 1 例 | 0.62% |
| A-triple-V 療法 | 1 例 | 0.62% |
| 合計 | 97 例 | 60.25% |

Table 1-5 本剤投与開始時の使用目的療法

| 使用目的療法名 | 症例数 | 割合 |
|---------|-------|---------|
| 寛解導入療法 | 149 例 | 92.55% |
| 地固め療法 | 5 例 | 3.11% |
| 維持療法 | 2 例 | 1.24% |
| その他 | 3 例 | 1.86% |
| 不明・未記載 | 2 例 | 1.24% |
| 合計 | 161 例 | 100.00% |

4-2) 本剤投与開始から移植施行までの期間

安全性解析対象症例 161 例のうち、移植（造血幹細胞移植、臍帯血移植等）が施行された症例は 72 例 (44.72%) であった。これらの症例は、本剤を含めた治療レジメンの施行により、移植

が可能となるまで、状態が改善したと考えられる。これらの症例群（移植日不明の1例を除いた71例）の本剤投与開始日から移植施行日までの期間を [Table 1-6](#) に示す。本剤投与開始日から移植施行日までの期間は、 166.9 ± 98.34 日（mean \pm S.D.）であった。

Table 1-6 本剤投与開始日から移植施行日までの期間

| | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 最小値 | 最大値 |
|-----------------|-----|-------|-------|-------|------|-------|
| 本剤投与開始から移植までの期間 | 71例 | 166.9 | 98.34 | 144.0 | 25.0 | 694.0 |

※移植日不明の1例は除く

(2) 安全性

1) 副作用発現状況

本調査において副作用は108例381件報告され、副作用発現症例率は67.08%（108/161例）であった。承認時までの副作用発現症例率100.00%（8/8例）と比べ低かった。承認時までの集計では器官別分類（SOC）別で胃腸障害及び一般・全身障害および投与部位の状態が、ともに副作用発現症例率が100.00%であったが、本調査では胃腸障害は29.19%（47例）、一般・全身障害および投与部位の状態が26.09%（51例）とすべての症例には発現していなかった。

主な副作用の器官分類（SOC）別の発現頻度は臨床検査31.68%（51例）、胃腸障害29.19%（47例）、一般・全身障害及び投与部位の状態26.09%（42例）、血液及びリンパ系障害22.36%（36例）、皮膚及び皮下組織障害13.04%（21例）、肝胆道系障害9.94%（16例）、感染症及び寄生虫症及び呼吸器、胸郭及び縦隔障害が各6.83%（11例）、代謝及び栄養障害5.59%（9例）であった。

主な副作用は、悪心18.01%（29件）、白血球数減少13.66%（22件）、血小板数減少11.80%（19件）、貧血及び末梢性浮腫が各8.70%（14件）、発疹及び浮腫が8.07%（13件）、肝機能異常及びヘモグロビン減少が各5.59%（9件）、汎血球減少症、顔面浮腫、発熱及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各4.97%（8件）、胸水、嘔吐、肝障害及び赤血球数減少が各4.35%（7件）であった。

使用上の注意に記載のない副作用は、播種性血管内凝固が1.24%（2件）、クリプトコッカス症、ヘルペス性髄膜炎、骨髄炎、溶血性貧血、肺水腫、器質化肺炎、マロリー・ワイス症候群、肛門周囲痛、腸壁気腫症、びらん性食道炎、皮膚潰瘍、多臓器不全、好塩基球数減少、血中クレアチニン減少、心電図QT延長、好中球数増加及び血清フェリチン増加が各0.62%（1件）認められた。

2) 副作用の重篤度と転帰

本調査で発現した副作用の重篤度と転帰を、[Table 1-7](#) に示す。

副作用の重篤度の内訳は、非重篤263件、重篤118件であった。

主な重篤な副作用は白血球数減少が 13 件，血小板数減少が 8 件，汎血球減少症が 6 件，浮腫が 5 件，胸水及び発熱性好中球減少症が各 4 件，貧血，肝機能異常，骨髓機能不全及び無顆粒球症が各 3 件であった。また，使用上の注意に記載のない重篤な副作用は，播種性血管内凝固が 2 件，クリプトコッカス症，ヘルペス性髄膜炎，骨髄炎，溶血性貧血，肺水腫，器質化肺炎，マロリー・ワイス症候群，腸壁気腫症，皮膚潰瘍，多臓器不全，好塩基球数減少，心電図 QT 延長及び血清フェリチン増加が各 1 件であり，使用上の注意から予期できない重篤な副作用が高頻度に認められる等の注目すべき副作用は認められなかった。

副作用 381 件の転帰は，回復が 193 件及び軽快が 99 件で，全体の 76.64%は回復もしくは軽快した。副作用の 7 割強は対症療法，本剤の中止，または，休薬でコントロールが可能であったと考えられる。一方で，死亡に至った副作用も 6 件報告された。死亡に至った副作用の詳細はうっ血性心不全が 2 件，浮腫，肝障害，敗血症及び多臓器不全が各 1 件であった（同一症例で複数の副作用による転帰死亡あり）。

Table 1-7 副作用の重篤度と転帰

| 副作用大分類 例数/件数 | 副作用 | 件数 | 転帰 | | | | | 重篤度 | | |
|---|-------------|----|----|----|-----|-------|----|-----|-------|----|
| | | | 回復 | 軽快 | 未回復 | 後遺症あり | 死亡 | 不明 | 重篤でない | 重篤 |
| 感染症及び寄生虫症 11 例/16 件 | 菌血症 | 1 | 1 | | | | | | 1 | |
| | * クリプトコッカス症 | 1 | | 1 | | | | | | 1 |
| | 毛包炎 | 1 | | | 1 | | | | | 1 |
| | 帯状疱疹 | 4 | 2 | 1 | 1 | | | 3 | 1 | |
| | * ヘルペス性髄膜炎 | 1 | | | 1 | | | | | 1 |
| | * 骨髄炎 | 1 | 1 | | | | | | | 1 |
| | 咽頭炎 | 1 | 1 | | | | | | 1 | |
| | 肺炎 | 1 | | 1 | | | | | | 1 |
| | 敗血症 | 3 | 2 | | | | 1 | | 1 | 2 |
| | ブドウ球菌性敗血症 | 1 | 1 | | | | | | | 1 |
| | 口腔ヘルペス | 1 | | 1 | | | | | 1 | |
| | 計 | 16 | 8 | 4 | 2 | 1 | 1 | | 7 | 9 |
| 良性，悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む） 2 例/2 件 | 腫瘍崩壊症候群 | 2 | 2 | | | | | | 1 | 1 |
| | 計 | 2 | 2 | | | | | | 1 | 1 |
| 血液及びリンパ系障害 | 無顆粒球症 | 3 | 2 | | 1 | | | | | 3 |
| | 貧血 | 14 | 3 | 1 | 9 | | | 1 | 11 | 3 |
| | * 播種性血管内凝固 | 2 | 2 | | | | | | | 2 |
| | 発熱性好中球減少症 | 5 | 3 | 2 | | | | | 1 | 4 |
| | * 溶血性貧血 | 1 | 1 | | | | | | | 1 |
| | 白血球減少症 | 4 | 4 | | | | | | 4 | |
| | 好中球減少症 | 2 | 2 | | | | | | 2 | |

| 副作用大分類 例数/件数 | 副作用 | 件数 | 転帰 | | | | | 重篤度 | | |
|-----------------|------------|----|----|----|-----|-------|----|-----|-------|----|
| | | | 回復 | 軽快 | 未回復 | 後遺症あり | 死亡 | 不明 | 重篤でない | 重篤 |
| 36例/46件 | 汎血球減少症 | 8 | 4 | 3 | 1 | | | | 2 | 6 |
| | 血小板減少症 | 2 | 2 | | | | | | 2 | |
| | 低フィブリノゲン血症 | 1 | 1 | | | | | | | 1 |
| | 骨髄機能不全 | 4 | 3 | | | | | 1 | 1 | 3 |
| | 計 | 46 | 27 | 6 | 11 | | | 2 | 23 | 23 |
| 代謝及び栄養障害 | 体液貯留 | 2 | | 2 | | | | | 2 | |
| | 低カリウム血症 | 1 | 1 | | | | | | | 1 |
| | 低ナトリウム血症 | 2 | 1 | 1 | | | | | | 2 |
| | 食欲減退 | 6 | 1 | 2 | 3 | | | | 4 | 2 |
| | 計 | 11 | 3 | 5 | 3 | | | | 6 | 5 |
| 精神障害 | うつ病 | 1 | | | 1 | | | | 1 | |
| | 不眠症 | 1 | | 1 | | | | | 1 | |
| | 計 | 2 | | 1 | 1 | | | | 2 | |
| 神経系障害 | 味覚異常 | 1 | 1 | | | | | | 1 | |
| | 頭痛 | 1 | 1 | | | | | | 1 | |
| | 感覚鈍麻 | 1 | | 1 | | | | | 1 | |
| | 計 | 3 | 2 | 1 | | | | | 3 | |
| 心臓障害 | うっ血性心不全 | 2 | | | | | 2 | | | 2 |
| | 動悸 | 1 | | | | | | 1 | | 1 |
| | 心嚢液貯留 | 2 | 2 | | | | | | 1 | 1 |
| | 計 | 5 | 2 | | | | 2 | 1 | 1 | 4 |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | 間質性肺疾患 | 2 | | 2 | | | | | | 2 |
| | 胸水 | 7 | 4 | 2 | | | | 1 | 3 | 4 |
| | * 肺水腫 | 1 | 1 | | | | | | | 1 |
| | * 器質化肺炎 | 1 | | | 1 | | | | | 1 |
| | 計 | 11 | 5 | 4 | 1 | | | 1 | 3 | 8 |
| 胃腸障害 | 腹部不快感 | 1 | | | 1 | | | | 1 | |
| | 腹部膨満 | 1 | | 1 | | | | | 1 | |
| | 腹痛 | 3 | 1 | 2 | | | | | 3 | |
| | 上腹部痛 | 1 | 1 | | | | | | 1 | |
| | 腹水 | 1 | | 1 | | | | | 1 | |
| | 便秘 | 3 | 2 | 1 | | | | | 3 | |
| | 下痢 | 2 | 1 | 1 | | | | | 2 | |
| | 腸炎 | 1 | 1 | | | | | | 1 | |
| | 胃出血 | 2 | 2 | | | | | | 1 | 1 |
| | 胃腸障害 | 1 | | 1 | | | | | 1 | |
| | 胃腸出血 | 1 | | 1 | | | | | | 1 |
| | イレウス | 1 | 1 | | | | | | | 1 |
| | 麻痺性イレウス | 2 | 2 | | | | | | 1 | 1 |

| 副作用大分類 例数/件数 | 副作用 | 件数 | 転帰 | | | | | 重篤度 | | |
|------------------|---------------|----|----|----|-----|-------|----|-----|-------|----|
| | | | 回復 | 軽快 | 未回復 | 後遺症あり | 死亡 | 不明 | 重篤でない | 重篤 |
| 47例/66件 | * マロリー・ワイス症候群 | 1 | 1 | | | | | | | 1 |
| | メレナ | 1 | | | | | | 1 | 1 | |
| | 悪心 | 29 | 12 | 12 | 5 | | | | 28 | 1 |
| | 急性膵炎 | 1 | 1 | | | | | | | 1 |
| | * 肛門周囲痛 | 1 | | 1 | | | | | 1 | |
| | 口内炎 | 2 | 2 | | | | | | 2 | |
| | 嘔吐 | 7 | 3 | 3 | 1 | | | | 6 | 1 |
| | 心因性嘔吐 | 1 | 1 | | | | | | 1 | |
| | 心窩部不快感 | 1 | 1 | | | | | | 1 | |
| | * 腸壁気腫症 | 1 | 1 | | | | | | | 1 |
| * びらん性食道炎 | 1 | 1 | | | | | | 1 | | |
| 計 | 66 | 34 | 24 | 7 | | | 1 | 57 | 9 | |
| 肝胆道系障害 | 肝機能異常 | 9 | 6 | 2 | 1 | | | | 6 | 3 |
| 肝障害 | 7 | 2 | 2 | 2 | | 1 | | 5 | 2 | |
| 16例/16件 | 計 | 16 | 8 | 4 | 3 | | 1 | 11 | 5 | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 紅斑 | 1 | | 1 | | | | | 1 | |
| 眼瞼浮腫 | 5 | 2 | 2 | 1 | | | | 5 | | |
| 丘疹 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | |
| そう痒症 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | |
| 発疹 | 13 | 8 | 4 | 1 | | | | 12 | 1 | |
| * 皮膚潰瘍 | 1 | | | 1 | | | | | 1 | |
| 蕁麻疹 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | |
| 21例/23件 | 計 | 23 | 10 | 10 | 3 | | | 21 | 2 | |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 背部痛 | 1 | | 1 | | | | | | 1 |
| 筋肉痛 | 2 | 1 | 1 | | | | | 2 | | |
| 四肢痛 | 1 | 1 | | | | | | 1 | | |
| 4例/4件 | 計 | 4 | 2 | 2 | | | | 3 | 1 | |
| 腎及び尿路障害 | 腎障害 | 2 | | 1 | 1 | | | | | 2 |
| 腎機能障害 | 2 | 2 | | | | | | | 2 | |
| 4例/4件 | 計 | 4 | 2 | 1 | 1 | | | | 4 | |
| 生殖系及び乳房障害 | 女性化乳房 | 1 | 1 | | | | | | 1 | |
| 1例/1件 | 計 | 1 | 1 | | | | | 1 | | |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 顔面浮腫 | 8 | 5 | 3 | | | | 8 | | |
| 全身性浮腫 | 2 | 1 | 1 | | | | | 2 | | |
| 倦怠感 | 2 | 2 | | | | | | 1 | 1 | |
| * 多臓器不全 | 1 | | | | | 1 | | | 1 | |
| 浮腫 | 13 | 7 | 4 | 1 | | 1 | | 8 | 5 | |
| 末梢性浮腫 | 14 | 5 | 6 | 3 | | | | 13 | 1 | |
| 発熱 | 8 | 5 | 3 | | | | | 7 | 1 | |

| 副作用大分類 例数/件数 | 副作用 | 件数 | 転帰 | | | | | 重篤度 | | |
|-----------------|-----------------------|-----|-----|----|-----|-------|----|-----|-------|-----|
| | | | 回復 | 軽快 | 未回復 | 後遺症あり | 死亡 | 不明 | 重篤でない | 重篤 |
| 42 例/48 件 | 計 | 48 | 25 | 17 | 4 | | 2 | | 39 | 9 |
| 臨床検査 | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 8 | 5 | 2 | 1 | | | | 8 | |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 5 | 4 | | 1 | | | | 5 | |
| | * 好塩基球数減少 | 1 | | | | | | 1 | | 1 |
| | 血中アミラーゼ増加 | 1 | 1 | | | | | | | 1 |
| | 血中ビリルビン増加 | 2 | 1 | | 1 | | | | 2 | |
| | * 血中クレアチニン減少 | 1 | | | 1 | | | | 1 | |
| | 血中クレアチニン増加 | 2 | 2 | | | | | | 1 | 1 |
| | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 6 | 2 | 1 | 3 | | | | 6 | |
| | 血中尿素増加 | 1 | 1 | | | | | | | 1 |
| | 血中尿酸増加 | 1 | 1 | | | | | | | 1 |
| | C-反応性蛋白増加 | 3 | 1 | | 2 | | | | 3 | |
| | * 心電図 QT 延長 | 1 | 1 | | | | | | | 1 |
| | 好酸球数増加 | 6 | 2 | 3 | 1 | | | | 4 | 2 |
| | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 | 2 | | | | | 1 | 3 | |
| | ヘマトクリット減少 | 6 | 1 | | 4 | | | 1 | 5 | 1 |
| | ヘモグロビン減少 | 9 | 3 | | 5 | | | 1 | 7 | 2 |
| | リンパ球数減少 | 4 | 2 | | 2 | | | | 3 | 1 |
| | 好中球数減少 | 3 | 3 | | | | | | 2 | 1 |
| | * 好中球数増加 | 1 | 1 | | | | | | 1 | |
| | 血小板数減少 | 19 | 10 | 5 | 2 | | | 2 | 11 | 8 |
| | 赤血球数減少 | 7 | 1 | | 5 | | | 1 | 6 | 1 |
| | * 血清フェリチン増加 | 1 | | | 1 | | | | | 1 |
| | 体重増加 | 5 | 2 | 3 | | | | | 4 | 1 |
| 白血球数減少 | 22 | 14 | 3 | 5 | | | | 9 | 13 | |
| 好酸球百分率増加 | 2 | 1 | 1 | | | | | 2 | | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 | 1 | 1 | | | | | 2 | | |
| 肝酵素上昇 | 1 | | 1 | | | | | | 1 | |
| 51 例/123 件 | 計 | 123 | 62 | 20 | 34 | | | 7 | 85 | 38 |
| | 合計 | 381 | 193 | 99 | 70 | 1 | 6 | 12 | 263 | 118 |

*: 「使用上の注意」 未記載

MedDRA/J version 14.1

3) 副作用の発現時期

本調査で発現した副作用の発現時期を [Table 1-8](#) に示す。

本調査で発現した副作用は、本剤投与開始後 6 ヶ月未満（180 日未満）までに 78.80%（290 件）と半数以上の副作用が発現し、以降 1 年未満（365 日未満）で 98.10%（361 件）、2 年未満（730 日未満）で 99.18%（365 件）発現した。

重篤な副作用の発現時期を Table 1-9 に示す。重篤な副作用においても、本剤投与開始後 6 ヶ月未満（180 日未満）までに 79.13%（91 件）が発現し、以降 1 年未満（365 日未満）で 97.39%（112 件）、2 年未満（730 日未満）で 98.26%（113 件）発現した。

重篤な副作用の発現時期を全副作用と比較したところ発現時期に特筆すべき傾向は認められなかった。

Table 1-8 副作用の発現時期

| 発現時期 | 14 日以下 | 15 日～29 日 | 30 日～59 日 | 60 日～89 日 | 90 日～119 日 | 120 日～179 日 |
|------------|-------------|-------------|-------------|-----------|------------|-------------|
| 381 件\発現件数 | 115 件 | 56 件 | 58 件 | 30 件 | 12 件 | 19 件 |
| % | 30.18% | 14.70% | 15.22% | 7.87% | 3.15% | 4.99% |
| 累積 件数 | 115 件 | 171 件 | 229 件 | 259 件 | 271 件 | 290 件 |
| % | 31.25% | 46.47% | 62.23% | 70.38% | 73.64% | 78.80% |
| 発現時期 | 180 日～364 日 | 365 日～544 日 | 545 日～729 日 | 730 日以上 | 不明 | |
| 発現件数 | 71 件 | 4 件 | 0 件 | 3 件 | 13 件 | |
| % | 18.64% | 1.05% | 0.00% | 0.79% | 3.41% | |
| 累積 件数 | 361 件 | 365 件 | 365 件 | 368 件 | 13 件 | |
| % | 98.10% | 99.18% | 99.18% | 100.00% | - | |

※累積件数の分母は、不明を除く件数

Table 1-9 重篤な副作用の発現時期

| 発現時期 | 14 日以下 | 15 日～29 日 | 30 日～59 日 | 60 日～89 日 | 90 日～119 日 | 120 日～179 日 |
|------------|-------------|-------------|-------------|-----------|------------|-------------|
| 118 件\発現件数 | 34 件 | 18 件 | 19 件 | 10 件 | 3 件 | 7 件 |
| % | 28.81% | 15.25% | 16.10% | 8.47% | 2.54% | 5.93% |
| 累積 件数 | 34 件 | 52 件 | 71 件 | 81 件 | 84 件 | 91 件 |
| % | 29.57% | 45.22% | 61.74% | 70.43% | 73.04% | 79.13% |
| 発現時期 | 180 日～364 日 | 365 日～544 日 | 545 日～729 日 | 730 日以上 | 不明 | |
| 発現件数 | 21 件 | 1 件 | 0 件 | 2 件 | 3 件 | |
| % | 17.80% | 0.85% | 0.00% | 1.69% | 2.54% | |
| 累積 件数 | 112 件 | 113 件 | 113 件 | 115 件 | 3 件 | |
| % | 97.39% | 98.26% | 98.26% | 100.00% | — | |

※累積件数の分母は、不明を除く件数

4) 重点調査項目

本調査では、心疾患の有害事象を重点調査項目として設定した。

4-1) 心疾患の有害事象及び副作用の発現状況

心疾患の有害事象として、器官別大分類（SOC）の心臓障害、臨床検査の心血管系の臨床検査値異常（本調査での該当事象は心電図 QT 延長が 2 件のみ）及びうっ血性心不全の随伴症状としての胸水 1 件を集計対象とした。

心疾患の有害事象は、12 例（7.45%）に 15 件認められた。内訳はうっ血性心不全 3 件、心嚢液貯留、心不全及び動悸が各 2 件、心電図 QT 延長、心停止、心房細動、不安定狭心症及び胸水が各 1 件であり、うち、重篤な有害事象は、うっ血性心不全 3 件、心電図 QT 延長、心不全が各 2 件、心嚢液貯留、動悸、心停止、心房細動、不安定狭心症及び胸水が各 1 件であった。これらのうち、本剤との因果関係が否定できない副作用は 5 例（3.11%）に 8 件（重篤 6 件、非重篤 2 件）認められた（Table 1-10）。

Table 1-10 心疾患の有害事象一覧

| 症例番号 | 性別 | 年齢 | 合併症 心疾患の有 無 | 合併症 腎機能障害 の有無 | 合併症 肝機能障害 の有無 | 有害事象名 | 重篤度 | 本剤の投与 | 転帰 | 本剤との因果関係 |
|-------|----|----|-------------------|---------------------|---------------------|-----------|-----|-----------|----|----------|
| 症例 01 | 男 | 62 | あり | | | 動悸 | 重篤 | 中止 | 不明 | あり |
| | | | | | | 心電図 QT 延長 | 非重篤 | 中止 | 回復 | あり |
| | | | | | | 心電図 QT 延長 | 重篤 | 中止 | 回復 | あり |
| 症例 02 | 女 | 74 | | | | 心嚢液貯留 | 非重篤 | 継続 | 回復 | あり |
| 症例 03 | 女 | 43 | | | | 心不全 | 重篤 | 中止 | 軽快 | なし |
| 症例 04 | 男 | 56 | | | | 心嚢液貯留 | 重篤 | 継続 | 回復 | あり |
| 症例 05 | 女 | 74 | あり | | | うっ血性心不全 | 重篤 | 減量 | 死亡 | あり |
| | | | | | | 胸水 | 重篤 | 減量 | 不明 | あり |
| 症例 05 | 女 | 18 | | | あり | 心停止 | 重篤 | 中止後 発現 | 死亡 | なし |
| 症例 06 | 女 | 77 | あり | あり | | うっ血性心不全 | 重篤 | 継続 | 死亡 | なし |
| 症例 07 | 女 | 52 | | | | 心房細動 | 重篤 | 継続 | 回復 | なし |
| 症例 08 | 女 | 60 | | | | 動悸 | 非重篤 | 継続 | 軽快 | なし |
| 症例 09 | 男 | 29 | あり | | | 心不全 | 重篤 | 中止 | 回復 | なし |
| 症例 10 | 男 | 75 | | あり | | うっ血性心不全 | 重篤 | 中止 | 死亡 | あり |
| 症例 11 | 男 | 59 | あり | | | 不安定狭心症 | 重篤 | 継続 | 回復 | なし |

本剤との因果関係が否定できない重篤な副作用のうち、転帰が死亡の 2 症例（症例 05 及び 10）の詳細を、Table 1-11 に示す。

《症例 05》

本剤使用理由は初発の Ph⁺ALL であり、性別は女性、年齢は 74 歳。本剤投与開始時の合併症は高血圧症、DIC、網膜出血、糖尿病、汎血球減少であり、既往歴は高血圧症、糖尿病であった。本剤 1 日投与量は 200 mg で開始し、以後、200~600 mg の範囲で使用され、本剤の投与期間は 63

日間（2007年5月12日～7月13日）であった。併用のレジメンは本剤投与開始時から A triple V を3日間、本剤投与開始から35日後から L-AdVP を26日間施行された。死亡に至った有害事象と判断された事象は、本剤との因果関係ありは「うっ血性心不全、胸水、浮腫」の3事象、本剤との因果関係なしは「汎血球減少症、播種性血管内凝固、意識変容状態、肝機能異常、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加」の10事象であった。

[心疾患の有害事象に対する医師コメント]

2007年7月11日以前より、徐々に胸水貯留傾向を認めていた（7月1日頃より）。利尿剤を適宜用いていたが減少せず、グリベックによる体液貯留増悪も疑われたため、グリベック 600 mg→200 mgへ減量した所、胸水は減少傾向となった。なお、心エコー上、心機能の異常は認めなかった。

[本剤の投与中止に対する医師コメント（中止理由：有害事象の発現）]

Induction で投与した L-AdVP の L-asparaginase による肝障害・DICに加え、胸水貯留・意識障害生じ、ALL の浸潤が進行し、imatinib 無効とし、7/13 で投与中止、その後、合併症治療行うもコントロールつかず、2001/8/4 死亡確認。

《症例 10》

本剤使用理由は初発の Ph+ALL であり、性別は男性、年齢は75歳。本剤投与開始時の合併症は腎機能障害（Cr 上昇、慢性腎不全）であり、既往歴はうっ血性心不全であった。本剤1日投与量は400 mg で開始し、以後、投与量の変更はなく、本剤の投与期間は35日間（2009年3月4日～4月6日）であった。抗悪性腫瘍剤の併用はなかった。死亡に至った有害事象と判断された事象は本剤との因果関係ありは「うっ血性心不全」の1事象、本剤との因果関係なしの事象はなかった。

[心疾患の有害事象に対する医師コメント]

うっ血性心不全を2009/4/8 に併発した。もともと既往があり腎不全を伴っていることからグリベックを中止。補液量を調節して hANP, DOA を併用、いったんは改善したがすぐに悪化し、死の転帰をとった。

心疾患の副作用が高頻度に認められる等の注目すべき副作用は認められなかったが、本剤の添付文書の【使用上の注意】の「2. 重要な基本的注意（2）」の項で、以下の注意喚起を行っている。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

(2) 本剤投与によって、体液貯留（胸水、肺水腫、腹水、心膜滲出液、心タンポナーデ、うっ血性心不全）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い、

本剤投与中に急激な体重の増加，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，適切に処置を行うこと。

Table 1-11 心疾患の副作用の転帰：死亡例の死亡に至った有害事象一覧

| 性別 | 年齢 | 本剤投与期間 | 本剤1日投与量 | 併用レジメン | 合併症(既往歴) | 死亡に至った有害事象 | 本剤との因果関係 | 投与開始から発現までの日数 | 発現日から死亡までの日数 | その他の有害事象(関連なしの事象はカッコ内) |
|-----------------|-----|--------|-----------|-------------------|---|-----------------------|----------|---------------|--------------|---|
| 女 | 74歳 | 63日 | 200~600mg | A triple V L-AdVP | 高血圧, 播種性血管内凝固, 網膜出血, 糖尿病, 汎血球減少, (高血圧, 糖尿病) | 汎血球減少症 | なし | 1 | 85 | 食欲減退, 悪心, 食欲減退, 低ナトリウム血症, (悪性新生物: 企業採択) |
| | | | | | | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | なし | 40 | 46 | |
| | | | | | | 胸水 | あり | 51 | 35 | |
| | | | | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | なし | 52 | 34 | |
| | | | | | | 肝機能異常 | なし | 52 | 34 | |
| | | | | | | 血中乳酸脱水素酵素増加 | なし | 52 | 34 | |
| | | | | | | うっ血性心不全 | あり | 61 | 25 | |
| | | | | | | 意識変容状態 | なし | 61 | 25 | |
| | | | | | | 播種性血管内凝固 | なし | 61 | 25 | |
| | | | | | | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | なし | 61 | 25 | |
| | | | | | | 浮腫 | あり | 61 | 25 | |
| | | | | | | 血中ビリルビン増加 | なし | 61 | 25 | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | なし | 73 | 13 | | | | | | | |
| 男 | 75歳 | 35日 | 400mg | 併用なし | 血中クレアチニン増加, 慢性腎不全, (うっ血性心不全) | うっ血性心不全 | あり | 36 | 10 | 肝障害 |

4-2) 心疾患の合併症を有する患者の副作用発現状況

心疾患の合併症を有する患者は、12例報告された。

心疾患の合併症を有する患者の安全性を、Table 1-12 に示す。心疾患の合併症を有する患者における副作用発現率は 66.67% (8/12 例) であり、心疾患の合併症を有さない患者の副作用発現率 67.11% (100/149 例) と比較して有意差は認められなかった。

心疾患の合併症を有する患者では8例に35件の副作用が認められ、重篤度の内訳は重篤16件、非重篤19件であった。主な副作用は食欲減退が3件、胸水、悪心、浮腫及び血小板数減少が各2件であった。心疾患に関連する副作用は、うっ血性心不全、動悸、心電図 QT 延長が各1件であった。重篤な副作用は4例に16件が認められ、その内訳は食欲減退2件、心電図 QT 延長、白血球数減少、低ナトリウム血症、悪心、無顆粒球症、胸水、腎機能障害、血小板数減少、動悸、好酸球数増加、浮腫、骨髄機能不全、リンパ球数減少及びうっ血性心不全が各1件であり、このうち、心疾患の副作用である心電図 QT 延長の転帰は回復、胸水及びうっ血性心不全の転帰は死亡であった(同一症例)。

心疾患の合併症を有する患者で認められた主な副作用は、本剤投与で認められる主な副作用と大きな違いはなく、心疾患の合併症を有する患者で特に多く認められた副作用はなかった。また、重篤な副作用についても、心疾患の合併症を有する患者で特に多く認められたものはなかった。

Table 1-12 心疾患の合併症を有する患者の副作用発現状況

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 | 検定結果 Fisher |
|---------|-------|--------------|-------------|--------------|----------------|
| 心疾患合併症有 | 12 例 | 8 例 | 35 件 | 66.67% | p=1.0000 |
| 心疾患合併症無 | 149 例 | 100 例 | 346 件 | 67.11% | |
| 合計 | 161 例 | 108 例 | 381 件 | 67.08% | |

5) 抗悪性腫瘍併用時の副作用発現状況

5-1) 抗悪性腫瘍剤併用時(レジメン別)の副作用発現状況

抗悪性腫瘍剤併用時(レジメン別)の副作用発現状況を Table 1-13 に示す。本剤と多く併用されているレジメンは JALSG Ph+ALL202 が 60 例、JALSG Ph+ALL208 IMA が 19 例、Hyper-CVAD が 22 例であった。それらの副作用発現率は 63.64~73.68% の範囲内であり、本調査全体での副作用発現症例率 67.08% (108/161 例) と大きな違いはなかった。

Table 1-13 併用抗悪性腫瘍剤(レジメン別)の種類別副作用発現状況

| レジメン 種類 | 使用例数 | 副作用発現例数 | 副作用発現率 |
|--------------------------|------|---------|---------|
| JALSG Ph+ALL202 | 60 例 | 39 例 | 65.00% |
| JALSG Ph+ALL202 小児プロトコール | 1 例 | 1 例 | 100.00% |
| JALSG Ph+ALL208 IMA | 19 例 | 14 例 | 73.68% |
| Hyper-CVAD | 22 例 | 14 例 | 63.64% |
| L-AdVP 療法 | 3 例 | 3 例 | 100.00% |

| レジメン 種類 | 使用例数 | 副作用発現例数 | 副作用発現率 |
|-------------------|------|---------|---------|
| AdVP 療法 | 1 例 | 1 例 | 100.00% |
| 高用量 MTX+Ara-C | 3 例 | 2 例 | 66.67% |
| VP 療法 | 3 例 | 3 例 | 100.00% |
| JALSG ALL97 | 3 例 | 3 例 | 100.00% |
| HDMAC | 2 例 | 1 例 | 50.00% |
| MRD2002 | 2 例 | 0 例 | 0.00% |
| A-triple-V 療法 | 1 例 | 1 例 | 100.00% |
| CHOP | 1 例 | 0 例 | 0.00% |
| GIMEMA LALA0201-B | 1 例 | 1 例 | 100.00% |
| JALSG ALL90 | 1 例 | 1 例 | 100.00% |
| JALSG ALL93 | 1 例 | 1 例 | 100.00% |
| JALSG Ph+ALL04 | 1 例 | 1 例 | 100.00% |
| JALSG Ph+ALL 強化療法 | 1 例 | 1 例 | 100.00% |
| MEC 療法 | 1 例 | 0 例 | 0.00% |
| NHL/MA | 1 例 | 1 例 | 100.00% |
| VEPA-L | 1 例 | 1 例 | 100.00% |

5-2) 抗悪性腫瘍剤併用時の肝障害の発現状況

抗悪性腫瘍剤併用時（レジメン別）及びレジメン以外での抗悪性腫瘍剤併用時の肝障害発現状況を Table 1-14 及び Table 1-15 に示す。本剤と多く併用されているレジメンでの肝障害の発現率は JALSG Ph+ALL202 が 21.67%（13/60 例），JALSG Ph+ALL208 IMA が 26.32%（5/19 例），Hyper-CVAD が 13.64%（3/22 例）であった。本剤と抗悪性腫瘍剤との併用の有無別では抗悪性腫瘍剤併用「あり」の群の肝障害の発現症例率は 15.38%（22/143 例）であり，抗悪性腫瘍剤併用「なし」群の肝障害の発現症例率は 33.33%（6/18 例）であり，安全性解析対象症例での肝障害発現症例率は 17.39%（28/161 例）であることから，抗悪性腫瘍剤の併用による肝障害の副作用の増加はみられなかった。抗悪性腫瘍剤併用「なし」群の肝障害の発現率が 33.33%と抗悪性腫瘍剤併用「あり」群よりも，発現率が高かったが，抗悪性腫瘍剤併用「なし」群が 18 例と少数であることもあり，偶発的なものとする。

Table 1-14 併用抗悪性腫瘍剤（レジメン別）の肝障害発現状況

| レジメン 分類 | 使用例数 | 肝障害発現例数 | 肝障害発現率 |
|--------------------------|------|---------|---------|
| JALSG Ph+ALL202 | 60 例 | 13 例 | 21.67% |
| JALSG Ph+ALL202 小児プロトコール | 1 例 | 1 例 | 100.00% |
| JALSG Ph+ALL208 IMA | 19 例 | 5 例 | 26.32% |
| Hyper-CVAD | 22 例 | 3 例 | 13.64% |
| L-AdVP 療法 | 3 例 | 0 例 | 0.00% |
| AdVP 療法 | 1 例 | 1 例 | 100.00% |
| 高用量 MTX+Ara-C | 3 例 | 1 例 | 33.33% |
| VP 療法 | 3 例 | 1 例 | 33.33% |
| JALSG ALL97 | 3 例 | 0 例 | 0.00% |

| レジメン 分類 | 使用例数 | 肝障害発現例数 | 肝障害発現率 |
|-------------------|------|---------|---------|
| HDMAC | 2 例 | 1 例 | 50.00% |
| MRD2002 | 2 例 | 0 例 | 0.00% |
| A-triple-V 療法 | 1 例 | 0 例 | 0.00% |
| CHOP | 1 例 | 0 例 | 0.00% |
| GIMEMA LALA0201-B | 1 例 | 0 例 | 0.00% |
| JALSG ALL90 | 1 例 | 0 例 | 0.00% |
| JALSG ALL93 | 1 例 | 0 例 | 0.00% |
| JALSG Ph+ALL04 | 1 例 | 0 例 | 0.00% |
| JALSG Ph+ALL 強化療法 | 1 例 | 1 例 | 100.00% |
| MEC 療法 | 1 例 | 0 例 | 0.00% |
| NHL/MA | 1 例 | 0 例 | 0.00% |
| VEPA-L | 1 例 | 0 例 | 0.00% |

Table 1-15 併用抗悪性腫瘍剤の併用の有無別 肝障害発現状況

| 抗悪性腫瘍剤の併用の有無 | 症例数 | 肝障害発現例 | 肝障害発現症例率 |
|--------------|-------|--------|----------|
| 抗悪性腫瘍剤の併用あり | 143 例 | 22 例 | 15.38% |
| 抗悪性腫瘍剤の併用なし | 18 例 | 6 例 | 33.33% |
| 合計 | 161 例 | 28 例 | 17.39% |

6) 副作用発現に影響を及ぼす可能性のある要因

安全性解析対象症例 161 例について、患者背景要因別に副作用発現状況を検討した結果を [Table 1-16](#) に示す。

調査した患者背景ごとに、以下に示す解析項目の 24 項目において、要因別解析を行った。なお、検定は Fisher 直接確率計算法（以下、Fisher 検定と略す）又は要因の水準が 3 つ以上で順ぐらいのある要因について Mann-Whitney U 検定を用い、有意水準は両側 5% とした。

・ 解析項目

性別、年齢、診療区分、染色体・遺伝子検査、本剤使用理由、過敏症の有無、合併症の有無、合併症肝機能障害の有無、合併症腎機能障害の有無、合併症心疾患の有無、合併症その他の有無、PS、投与開始前：造血幹細胞移植の有無、投与開始前の原疾患治療の有無、投与開始前：抗悪性腫瘍剤の有無、投与開始前：放射線治療の有無、原疾患に対する併用療法の有無、その他の併用薬の有無、開始時 1 日投与量、1 日平均投与量、総投与期間、総投与量、高齢者

・ 要因別安全性解析結果

有意水準を 5% として有意差が認められた患者背景要因は、年齢 ($p=0.0380$)、合併症その他の有無 ($p=0.0112$)、投与開始前の原疾患治療の有無 ($p=0.0234$)、投与開始前：抗悪性腫瘍剤の有無 ($p=0.0234$)、1 日平均投与量 ($p=0.0087$)、総投与期間 ($p=0.0126$) の 6 要因であった。これらの

患者背景要因について、それぞれ解析で使用した他の患者背景要因で調整解析 (Mantel-Haenszel test) を行った (共分散行列が特異になっている場合、統計量は計算していない)。

1) 「年齢」

副作用の有無別で年齢を比較し、有意差 ($p=0.0380$ Wilcoxon-Mann-Whitney test) が認められた。

「年齢」は他の有意差の認められた項目「性別」($p=0.0473$)、「診療区分」($p=0.0354$)、「染色体・遺伝子検査」($p=0.0363$)、「本剤使用理由」($p=0.0449$)、「過敏症の有無」($p=0.0370$)、「合併症の有無」($p=0.0566$)、「合併症肝機能障害の有無」($p=0.0358$)、「合併症腎機能障害の有無」($p=0.0373$)、「合併症心疾患の有無」($p=0.0342$)、「合併症その他の有無」($p=0.1581$)、「PS」($p=0.0415$)、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」($p=0.0729$)、「投与開始前の原疾患治療の有無」($p=0.0274$)、「投与開始前：抗悪性腫瘍剤の有無」($p=0.0274$)、「投与開始前：放射線治療の有無」($p=0.0363$)、「原疾患に対する併用療法」($p=0.0671$)、「その他の併用薬の有無」($p=0.0560$)、「開始時 1 日投与量」($p=0.1037$)、「1 日平均投与量」($p=0.2312$)、「総投与期間」($p=0.0489$)、「総投与量」($p=0.0633$)、「高齢者」($p=0.1757$)で調整した解析の結果、「合併症の有無」、「合併症その他の有無」、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」、「原疾患に対する併用療法」、「その他の併用薬の有無」、「開始時 1 日投与量」、「1 日平均投与量」、「総投与量」、「高齢者」で有意差が認められなかった。このことより、年齢で有意差が認められたのは「合併症の有無」、「合併症その他の有無」、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」、「原疾患に対する併用療法」、「その他の併用薬の有無」、「開始時 1 日投与量」、「1 日平均投与量」、「総投与量」、「高齢者」による交絡の存在によるものであったと考えられる。高齢者 (65 歳以上) の副作用発現症例率は 76.74%と他の群よりも高かった。一般的に、高齢者は加齢に伴う生理的変化により、全身の臓器に機能的な低下が生じており、副作用が発現しやすい状況であったと考えられた。

2) 「合併症その他の有無」

「合併症その他の有無」が‘有’の症例の副作用発現率が 76.14% (67/88 例) であり、‘無’の症例の副作用発現率 56.16% (41/73 例) に比べて発現率が高く、有意差 ($p=0.0112$ Fisher's Exact test) が認められた。

「合併症その他の有無」は他の有意差の認められた項目「性別」($p=0.0104$)、「年齢」($p=0.0216$)、「診療区分」($p=0.0070$)、「染色体・遺伝子検査」($p=0.0074$)、「本剤使用理由」($p=0.0095$)、「過敏症の有無」($p=0.0187$)、「合併症の有無」($p=0.0035$)、「合併症肝機能障害の有無」($p=0.0073$)、「合併症腎機能障害の有無」($p=0.0077$)、「合併症心疾患の有無」($p=0.0071$)、「PS」($p=0.0062$)、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」($p=0.0113$)、「投与開始前の原疾患治療の有無」($p=0.0114$)、「投与開始前：抗悪性腫瘍剤の有無」($p=0.0114$)、「投与開始前：放射線治療の有無」($p=0.0074$)、「原疾患に対する併用療法」($p=0.0096$)、「その他の併用薬の有無」($p=0.0161$)、「開始時 1 日投与量」($p=0.0156$)、「1 日平均投与量」($p=0.0221$)、「総投与期間」($p=0.0078$)、「総投与量」($p=0.0069$)、「高齢者」($p=0.0123$)で調整した解析の結果でも有意差が認められた。このことより、副作用の有無に対し、「合併症その他の有無」そのものが影響して

いる可能性を統計的には否定できない。「合併症その他の有無」が‘有’の症例は原病の基礎疾患に加え、合併症に対する治療薬など本剤以外の何らかの薬剤を併用しなければならない不安定な健康状態にあったという要因も関与していると考えられた。

3) 「投与開始前の原疾患治療の有無」

「投与開始前の原疾患治療の有無」が‘有’の症例の副作用発現率が 71.65% (91/127 例) であり, ‘無’の症例の副作用発現率 50.00% (17/34 例) に比べて発現率が高く, 有意差 ($p=0.0234$ Fisher's Exact test) が認められた。

「投与開始前の原疾患治療の有無」は他の有意差の認められた項目「性別」($p=0.0264$), 「年齢」($p=0.0144$), 「診療区分」($p=0.0205$), 「染色体・遺伝子検査」($p=0.0174$), 「本剤使用理由」($p=0.0310$), 「過敏症の有無」($p=0.0184$), 「合併症の有無」($p=0.0147$), 「合併症肝機能障害の有無」($p=0.0177$), 「合併症腎機能障害の有無」($p=0.0159$), 「合併症心疾患の有無」($p=0.0170$), 「合併症その他の有無」($p=0.0279$), 「PS」($p=0.0245$), 「投与開始前:造血幹細胞移植の有無」($p=0.0277$), 「投与開始前:放射線治療の有無」($p=0.0174$), 「原疾患に対する併用療法」($p=0.0071$), 「その他の併用薬の有無」($p=0.0255$), 「開始時1日投与量」($p=0.0027$), 「1日平均投与量」($p=0.0066$), 「総投与期間」($p=0.0622$), 「総投与量」($p=0.0329$), 「高齢者」($p=0.0144$), で調整した解析の結果, 「総投与期間」で有意差が認められなかった。このことより, 投与開始前の原疾患治療の有無で有意差が認められたのは「総投与期間」による交絡の存在によるものであったと考えられる。投与開始前の原疾患治療が‘有’の症例は‘無’の症例に比べて, Ph^+ALL が進行し, 既に治療を開始していたと考えられ, 不安定な状態であったと考えられた。

4) 「投与開始前:抗悪性腫瘍剤の有無」

「投与開始前:抗悪性腫瘍剤の有無」が‘有’の症例の副作用発現率が 71.65% (91/127 例) であり, ‘無’の症例の副作用発現率 50.00% (17/34 例) に比べて発現率が高く, 有意差 ($p=0.0234$ Fisher's Exact test) が認められた。

「投与開始前:抗悪性腫瘍剤の有無」は他の有意差の認められた項目「性別」($p=0.0264$), 「年齢」($p=0.0144$), 「診療区分」($p=0.0205$), 「染色体・遺伝子検査」($p=0.0174$), 「本剤使用理由」($p=0.0310$), 「過敏症の有無」($p=0.0184$), 「合併症の有無」($p=0.0147$), 「合併症肝機能障害の有無」($p=0.0177$), 「合併症腎機能障害の有無」($p=0.0159$), 「合併症心疾患の有無」($p=0.0170$), 「合併症その他の有無」($p=0.0279$), 「PS」($p=0.0245$), 「投与開始前:造血幹細胞移植の有無」($p=0.0277$), 「投与開始前:放射線治療の有無」($p=0.0174$), 「原疾患に対する併用療法」($p=0.0071$), 「その他の併用薬の有無」($p=0.0255$), 「開始時1日投与量」($p=0.0027$), 「1日平均投与量」($p=0.0066$), 「総投与期間」($p=0.0622$), 「総投与量」($p=0.0329$), 「高齢者」($p=0.0144$), で調整した解析の結果, 「総投与期間」で有意差が認められなかった。このことより, 投与開始前:抗悪性腫瘍剤の有無で有意差が認められたのは, 「総投与期間」による交絡の存在によるものであったと考えられる。投与開始前の抗悪性腫瘍剤が‘有’の症例は‘無’の症例に比べて, Ph^+ALL が進行し, 既に治療を開始していたと考えられ, 不安定な状態であったと考えられた。

5) 「1日平均投与量」

副作用の有無別で1日平均投与量を比較し、有意差 ($p=0.0087$ Wilcoxon-Mann-Whitney test) が認められた。

「1日平均投与量」は他の有意差の認められた項目「性別」($p=0.0264$)、「年齢」($p=0.0592$)、「診療区分」($p=0.0130$)、「染色体・遺伝子検査」($p=0.0141$)、「本剤使用理由」($p=0.0148$)、「過敏症の有無」($p=0.0199$)、「合併症の有無」($p=0.0167$)、「合併症肝機能障害の有無」($p=0.0144$)、「合併症腎機能障害の有無」($p=0.0136$)、「合併症心疾患の有無」($p=0.0140$)、「合併症その他の有無」($p=0.0291$)、「PS」($p=0.0099$)、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」($p=0.0098$)、「投与開始前の原疾患治療の有無」($p=0.0094$)、「投与開始前：抗悪性腫瘍剤の有無」($p=0.0094$)、「投与開始前：放射線治療の有無」($p=0.0141$)、「原疾患に対する併用療法」($p=0.0170$)、「その他の併用薬の有無」($p=0.0283$)、「開始時1日投与量」($p=0.0105$)、「総投与期間」($p=0.0664$)、「総投与量」($p=0.0276$)、「高齢者」($p=0.0364$)、で調整した解析の結果、「年齢」、「総投与期間」で有意差が認められなかった。このことより、1日平均投与量で有意差が認められたのは、「年齢」、「総投与期間」による交絡の存在によるものであったと考えられる。副作用の発現により、本剤を減量、または、中止したことにより、1日平均投与量が200mg未満群を除くと、1日平均投与量が高い群の副作用発現率が低くなった可能性が考えられた。

6) 「総投与期間」

副作用の有無別で総投与期間を比較し、有意差 ($p=0.0126$ Wilcoxon-Mann-Whitney test) が認められた。

「総投与期間」は他の有意差の認められた項目「性別」($p=0.0409$)、「年齢」($p=0.0963$)、「診療区分」($p=0.0473$)、「染色体・遺伝子検査」($p=0.0451$)、「本剤使用理由」($p=0.0629$)、「過敏症の有無」($p=0.0350$)、「合併症の有無」($p=0.0379$)、「合併症肝機能障害の有無」($p=0.0420$)、「合併症腎機能障害の有無」($p=0.0455$)、「合併症心疾患の有無」($p=0.0431$)、「合併症その他の有無」($p=0.0348$)、「PS」($p=0.0513$)、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」($p=0.0548$)、「投与開始前の原疾患治療の有無」($p=0.0544$)、「投与開始前：抗悪性腫瘍剤の有無」($p=0.0544$)、「投与開始前：放射線治療の有無」($p=0.0451$)、「原疾患に対する併用療法」($p=0.0361$)、「その他の併用薬の有無」($p=0.0780$)、「開始時1日投与量」($p=0.0711$)、「1日平均投与量」($p=0.2351$)、「総投与量」($p=0.1137$)、「高齢者」($p=0.0845$)で調整した解析の結果、「年齢」、「本剤使用理由」、「PS」、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」、「投与開始前の原疾患治療の有無」、「投与開始前：抗悪性腫瘍剤の有無」、「その他の併用薬の有無」、「開始時1日投与量」、「1日平均投与量」、「総投与量」、「高齢者」で有意差が認められなかった。このことより、総投与期間で有意差が認められたのは「年齢」、「本剤使用理由」、「PS」、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」、「投与開始前の原疾患治療の有無」、「投与開始前：抗悪性腫瘍剤の有無」、「その他の併用薬の有無」、「開始時1日投与量」、「1日平均投与量」、「総投与量」、「高齢者」による交絡の存在によるものであったと考えられる。各総投与期間の副作用発現率は、ば

らっていた。また、Ph⁺ALL は移植による本剤の投与期間も一定ではないことも、ばらつきの要因のひとつであると考えられた。

Table 1-16 患者背景要因別副作用発現率

| 患者背景要因 | | 症例数 | 副作用発現 | | 検定結果 | | |
|---------------|-----------|-------|-------|---------|-----------|--------------|--|
| | | | 症例数 | 症例率 | Fisher | Mann-Whitney | |
| 全体 | | 161 例 | 108 例 | 67.08% | | | |
| 性別 | 男 | 83 例 | 51 例 | 61.45% | p= 0.1329 | | |
| | 女 | 78 例 | 57 例 | 73.08% | | | |
| 年齢 | 45 歳未満 | 53 例 | 31 例 | 58.49% | | p= 0.0380 | |
| | 45～55 歳未満 | 25 例 | 15 例 | 60.00% | | | |
| | 55～65 歳未満 | 40 例 | 29 例 | 72.50% | | | |
| | 65 歳以上 | 43 例 | 33 例 | 76.74% | | | |
| 診療区分 | 入院 | 159 例 | 106 例 | 66.67% | p= 1.0000 | | |
| | 外来 | 2 例 | 2 例 | 100.00% | | | |
| 染色体・遺伝子検査 | 未実施 | 0 例 | 0 例 | - | | | |
| | 実施 | 161 例 | 108 例 | 67.08% | | | |
| 本剤使用理由 | 初発例 | 152 例 | 103 例 | 67.76% | p= 0.6951 | | |
| | 初回難治例 | 1 例 | 1 例 | 100.00% | | | |
| | 再発例 | 5 例 | 3 例 | 60.00% | | | |
| | その他 | 2 例 | 1 例 | 50.00% | | | |
| | 不明・未記載 | 1 例 | 0 例 | 0.00% | | | |
| 過敏症の有無 | 無 | 152 例 | 102 例 | 67.11% | p= 1.0000 | | |
| | 有 | 5 例 | 4 例 | 80.00% | | | |
| | 不明・未記載 | 4 例 | 2 例 | 50.00% | | | |
| 合併症の有無 | 無 | 54 例 | 33 例 | 61.11% | p= 0.2882 | | |
| | 有 | 107 例 | 75 例 | 70.09% | | | |
| 合併症 | 肝機能障害 | 無 | 128 例 | 86 例 | 67.19% | p= 1.0000 | |
| | | 有 | 33 例 | 22 例 | 66.67% | | |
| | 腎機能障害 | 無 | 151 例 | 101 例 | 66.89% | p= 1.0000 | |
| | | 有 | 10 例 | 7 例 | 70.00% | | |
| | 心疾患 | 無 | 149 例 | 100 例 | 67.11% | p= 1.0000 | |
| | | 有 | 12 例 | 8 例 | 66.67% | | |
| | その他 | 無 | 73 例 | 41 例 | 56.16% | p= 0.0112 | |
| | | 有 | 88 例 | 67 例 | 76.14% | | |
| PS | 0 | 56 例 | 38 例 | 67.86% | | p= 0.9968 | |
| | 1 | 81 例 | 53 例 | 65.43% | | | |
| | 2 | 12 例 | 10 例 | 83.33% | | | |
| | 3 | 10 例 | 6 例 | 60.00% | | | |
| | 4 | 2 例 | 1 例 | 50.00% | | | |
| 投与開始前の造血幹細胞移植 | 無 | 157 例 | 107 例 | 68.15% | p= 0.1047 | | |
| | 有 | 4 例 | 1 例 | 25.00% | | | |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 副作用発現 | | 検定結果 | | |
|----------------|---------------------|-------|-------|---------|-----------|--------------|--|
| | | | 症例数 | 症例率 | Fisher | Mann-Whitney | |
| 全体 | | 161 例 | 108 例 | 67.08% | | | |
| 投与開始前の原疾患治療の有無 | 無 | 34 例 | 17 例 | 50.00% | p= 0.0234 | | |
| | 有 | 127 例 | 91 例 | 71.65% | | | |
| 投与開始前 | 抗悪性腫瘍剤 | 無 | 34 例 | 17 例 | 50.00% | p= 0.0234 | |
| | | 有 | 127 例 | 91 例 | 71.65% | | |
| | 放射線治療 | 無 | 161 例 | 108 例 | 67.08% | | |
| | | 有 | 0 例 | 0 例 | - | | |
| 原疾患に対する併用療法 | | 無 | 17 例 | 14 例 | 82.35% | p= 0.1837 | |
| | | 有 | 144 例 | 94 例 | 65.28% | | |
| その他の併用薬の有無 | | 無 | 12 例 | 5 例 | 41.67% | p= 0.0619 | |
| | | 有 | 149 例 | 103 例 | 69.13% | | |
| 開始時 1 日投与量 | 200 mg 未満 | 1 例 | 0 例 | 0.00% | | p= 0.5074 | |
| | 200 mg 以上 400 mg 未満 | 7 例 | 5 例 | 71.43% | | | |
| | 400 mg 以上 600 mg 未満 | 30 例 | 23 例 | 76.67% | | | |
| | 600 mg 以上 800 mg 未満 | 121 例 | 78 例 | 64.46% | | | |
| | 800 mg 以上 | 2 例 | 2 例 | 100.00% | | | |
| 1 日平均投与量 | 200 mg 未満 | 3 例 | 2 例 | 66.67% | | p= 0.0087 | |
| | 200 mg 以上 400 mg 未満 | 24 例 | 20 例 | 83.33% | | | |
| | 400 mg 以上 600 mg 未満 | 57 例 | 42 例 | 73.68% | | | |
| | 600 mg 以上 800 mg 未満 | 77 例 | 44 例 | 57.14% | | | |
| | 800 mg 以上 | 0 例 | 0 例 | - | | | |
| 総投与期間 | 1 ヶ月以下 (0~30 日) | 9 例 | 3 例 | 33.33% | | p= 0.0126 | |
| | 3 ヶ月以下 (31~90 日) | 45 例 | 26 例 | 57.78% | | | |
| | 6 ヶ月以下 (91~180 日) | 51 例 | 37 例 | 72.55% | | | |
| | 1 年以下 (181~365 日) | 29 例 | 21 例 | 72.41% | | | |
| | 1.5 年以下 (366~545 日) | 13 例 | 11 例 | 84.62% | | | |
| | 2 年以下 (546~730 日) | 7 例 | 5 例 | 71.43% | | | |
| | 2.5 年以下 (731~910 日) | 2 例 | 2 例 | 100.00% | | | |
| | 3 年以下 (911~1095 日) | 5 例 | 3 例 | 60.00% | | | |
| 総投与量 | 18 g 以下 | 13 例 | 5 例 | 38.46% | | p= 0.0594 | |
| | 18 g 超 54 g 以下 | 50 例 | 33 例 | 66.00% | | | |
| | 54 g 超 108 g 以下 | 56 例 | 38 例 | 67.86% | | | |
| | 108 g 超 219 g 以下 | 26 例 | 21 例 | 80.77% | | | |
| | 219 g 超 327 g 以下 | 10 例 | 7 例 | 70.00% | | | |
| | 327 g 超 438 g 以下 | 3 例 | 2 例 | 66.67% | | | |
| | 438 g 超 546 g 以下 | 1 例 | 1 例 | 100.00% | | | |
| | 546 g 超 657 g 以下 | 2 例 | 1 例 | 50.00% | | | |

(3) 有効性

1) 有効性の効果判定基準

抗白血病効果と細胞遺伝学的効果の2つの評価項目について有効性判定を行い、各効果判定基準に従って、調査担当医師が判定した。各調査項目の有効性の効果判定基準は以下のとおりである。両評価項目ともに、観察期間内で認めた最も有効であった時点の評価を採用した。

1-1) 抗白血病効果

抗白血病効果の有効性の評価は、[Table 1-17](#)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、NR:無効の4段階で評価した。そのうち、血液学的完全寛解、骨髄内完全寛解及び血液学的部分寛解を有効例とした。

Table 1-17 抗白血病効果判定基準

| 判定 | 判定基準 |
|---|---|
| CHR:血液学的完全寛解 (Complete hematologic response) | 下記の全項目を満たすもの a)骨髄球中の芽球<5% b)末梢血の芽球 0% c)末梢血の好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ d)末梢血の血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ |
| Marrow-CR:骨髄内完全寛解 (Complete marrow response) | 下記の全項目を満たすもの a)骨髄中の芽球<5% b)末梢血の芽球 0% |
| PR:血液学的部分寛解 (Partial response) | 下記を満たすもの a)骨髄中の芽球 5~10% |
| NR : 無効 (No response) | 下記のいずれかの場合 a)上記以外 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 |

*なお、血液学的有用性評価時に Marrow-CR と判定された症例が、7日以内に末梢血液像の正常化が認められた場合、骨髄検査を再度実施していなくても、CHR と判定してよいこととする。

1-2) 細胞遺伝学的効果

細胞遺伝学的効果の有効性の評価は、[Table 1-18](#)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、no response の5段階で評価した。そのうち、Complete CGR と Major CGR を有効例とした。

Table 1-18 細胞遺伝学的効果判定基準

骨髄検査・Ph染色体検査を行い、染色体20個を分析し、Ph染色体の消失度を以下の基準に従い評価する。なお、染色体が20個分析できない時はFISH法の%により評価する。

| 判定 | 判定基準 |
|----------------------------|--|
| Complete CGR 細胞遺伝学的完全寛解 | Ph染色体の消失が少なくとも1回確認されたもの |
| Major CGR 細胞遺伝学的部分寛解 | 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) 有効性解析対象症例構成

2-1) 抗白血病効果

安全性解析対象症例161例のうち、医師による効果判定が「判定不能」と評価された25例を除外とし、136例を抗白血病効果の解析対象症例とした。

2-2) 細胞遺伝学的効果

安全性解析対象症例161例のうち、医師による効果判定が「判定不能」と評価された31例を除外とし、130例を細胞遺伝学的効果の解析対象症例とした。

3) 有効性の結果

3-1) 抗白血病効果

抗白血病効果解析対象症例における有効性結果を [Table 1-19](#) に示す。抗白血病効果の有効率（血液学的完全寛解、骨髄内完全寛解及び血液学的部分寛解）は96.32%（131/136例）であり、高い有効性が示された。

Table 1-19 抗白血病効果

| 抗白血病効果解析対象症例 | CHR | Marrow-CR | PR | NR | 計 |
|--------------|--------|-----------|-------|-------|------|
| 136例 | 116例 | 13例 | 2例 | 5例 | 136例 |
| | 85.29% | 9.56% | 1.47% | 3.68% | - |

3-2) 抗白血病効果持続期間

抗白血病効果の持続期間について、本剤投与後の移植施行の有無別での検討を [Table 1-20](#) に示す。本調査での抗白血病効果持続期間は、抗白血病効果（PR以上）が認められた期間（医師が抗白血病効果有と判断した期間、本剤投与開始前より抗白血病効果が持続していた症例を含む）とした。本剤投与後に移植を施行した症例は、移植施行日以前までを有効性観察期間として、効

果持続期間を集計した。移植後に認められた抗白血病効果については、移植そのものにおける効果を示していることが考えられることから、抗白血病効果持続期間として取り扱わなかった。

本剤投与開始後に移植を施行されなかった症例 73 例の症例群での抗白血病効果持続期間は、 300.3 ± 290.71 日 (mean \pm S.D.)、本剤投与開始後に移植を施行された症例 63 例の症例群での抗白血病効果持続期間は、 133.6 ± 101.07 日 (mean \pm S.D.) であった。また、4 週 (28 日) 以上の抗白血病効果持続期間が認められた症例は 89.41% (122/136 例) であった (Table 1-21)。移植を施行されていない患者では、長期間の抗白血病効果持続期間が認められた。また、本剤投与患者の約 90% に 4 週以上の抗白血病効果持続期間が認められ、高い有効性が示された。

Table 1-20 抗白血病効果持続期間

| | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 最小値 | 最大値 |
|-----|------|-------|--------|-------|-----|--------|
| 移植無 | 73 例 | 300.3 | 290.71 | 234.0 | 0.0 | 1102.0 |
| 移植有 | 63 例 | 133.6 | 101.07 | 109.0 | 0.0 | 607.0 |

Table 1-21 4 週 (28 日) 以上の抗白血病効果持続期間の有無

| | | 例数 | 構成比 |
|--------------|----|-------|--------|
| 4 週以上の効果持続期間 | あり | 122 例 | 89.71% |
| | なし | 14 例 | 10.29% |
| | 合計 | 136 例 | - |

3-3) 細胞遺伝学的効果

細胞遺伝学的効果解析対象症例における有効性結果を Table 1-22 に示す。細胞遺伝学的効果の有効率は 96.92% (126/130 例) であった。細胞遺伝学的効果についても、高い有効性が認められた。

Table 1-22 細胞遺伝学的効果

| 細胞遺伝学的効果解析対象症例 | Complete CGR | Major CGR | Minor CGR | Minimal CGR | No response | 計 |
|----------------|--------------|-----------|-----------|-------------|-------------|-------|
| | 119 例 | 7 例 | 1 例 | 0 例 | 3 例 | 130 例 |
| 130 例 | 91.54% | 5.38% | 0.77% | 0.00% | 2.31% | - |

4) 有効性に影響を及ぼす可能性のある要因

4-1) 抗白血病効果

抗白血病効果解析対象症例 136 例について、患者背景要因別に抗白血病効果を検討した結果を Table 1-23 に示す。

調査した患者背景ごとに、以下に示す解析項目の 24 項目において要因別解析を行った。なお、検定は Fisher 検定又は要因の水準が 3 つ以上で順ぐらいのある要因について Mann-Whitney U 検定を用い、有意水準は両側 5% とした。

・解析項目

性別, 年齢, 診療区分, 染色体・遺伝子検査, 本剤使用理由, 過敏症の有無, 合併症の有無, 合併症肝機能障害の有無, 合併症腎機能障害の有無, 合併症心疾患の有無, 合併症その他の有無, PS, 投与開始前:造血幹細胞移植の有無, 投与開始前の原疾患治療の有無, 投与開始前:抗悪性腫瘍剤の有無, 投与開始前:放射線治療の有無, 原疾患に対する併用療法の有無, その他の併用薬の有無, 開始時1日投与量, 1日平均投与量, 総投与期間, 総投与量, 高齢者

・要因別抗白血病効果解析結果

有意水準を5%として有意差が認められた患者背景要因は開始時1日投与量 ($p=0.0001$), 1日平均投与量 ($p=0.0065$) の2要因であった。これらの患者背景要因について, それぞれ解析で使用した他の患者背景要因で調整解析 (Mantel-Haenszel test) を行った (共分散行列が特異になっている場合, 統計量は計算していない)。その他の患者背景要因では有意差は認められず, 特筆すべき要因はなかった。

1) 「開始時1日投与量」

抗白血病効果別で開始時1日投与量を比較し, 有意差 ($p=0.0001$ Wilcoxon-Mann-Whitney test) が認められた。

「開始時1日投与量」は他の有意差の認められた項目「性別」($p=0.0005$), 「年齢」($p=0.0003$), 「診療区分」($p=0.0006$), 「染色体・遺伝子検査」($p=0.0005$), 「本剤使用理由」($p<0.0001$), 「過敏症の有無」($p=0.0130$), 「合併症の有無」($p=0.0003$), 「合併症肝機能障害の有無」($p=0.0004$), 「合併症腎機能障害の有無」($p=0.0007$), 「合併症心疾患の有無」($p=0.0009$), 「合併症その他の有無」($p=0.0003$), 「PS」($p=0.0006$), 「投与開始前:造血幹細胞移植の有無」($p=0.0002$), 「投与開始前の原疾患治療の有無」($p=0.0013$), 「投与開始前:抗悪性腫瘍剤の有無」($p=0.0013$), 「投与開始前:放射線治療の有無」($p=0.0005$), 「原疾患に対する併用療法」($p=0.0007$), 「その他の併用薬の有無」($p=0.0009$), 「1日平均投与量」($p=0.0592$), 「総投与期間」($p<0.0001$), 「総投与量」($p=0.0001$), 「高齢者」($p=0.0013$)で調整した解析の結果, 「1日平均投与量」で有意差が認められなかった。このことより, 開始時1日投与量で有意差が認められたのは「1日平均投与量」による交絡の存在によるものであったと考えられる。開始時1日投与量が「600mg以上800mg未満」群の102例は, Ph^+ ALLに対する本剤の用法及び用量である「イマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する」に該当する群であり, 本群の有効率は100.00%であった。「200mg以上400mg未満」群の有効率は83.33%, 「400mg以上600mg未満」群の有効率は84.00%であることから, 本剤の Ph^+ ALLに対する至適用法及び用量は添付文書の記載とおり, 600mg/日であると考えられた。

2) 「1日平均投与量」

抗白血病効果別で1日平均投与量を比較し, 有意差 ($p=0.0065$ Wilcoxon-Mann-Whitney test) が認められた。

「1日平均投与量」は他の有意差の認められた項目「性別」(p=0.0038), 「年齢」(p=0.0216), 「診療区分」(p=0.0079), 「染色体・遺伝子検査」(p=0.0076), 「本剤使用理由」(p=0.0025), 「過敏症の有無」(p=0.0329), 「合併症の有無」(p=0.0097), 「合併症肝機能障害の有無」(p=0.0082), 「合併症腎機能障害の有無」(p=0.0093), 「合併症心疾患の有無」(p=0.0095), 「合併症その他の有無」(p=0.0126), 「PS」(p=0.0070), 「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」(p=0.0069), 「投与開始前の原疾患治療の有無」(p=0.0089), 「投与開始前：抗悪性腫瘍剤の有無」(p=0.0089), 「投与開始前：放射線治療の有無」(p=0.0076), 「原疾患に対する併用療法」(p=0.0078), 「その他の併用薬の有無」(p=0.0114), 「開始時1日投与量」(p=0.5757), 「総投与期間」(p=0.0002), 「総投与量」(p=0.0029), 「高齢者」(p=0.0267)で調整した解析の結果, 「開始時1日投与量」で有意差が認められなかった。このことより, 1日平均投与量で有意差が認められたのは「開始時1日投与量」による交絡の存在によるものであったと考えられる。1日平均投与量が「600mg以上800mg未満」群の68例は, Ph⁺ALLに対する本剤の用法及び用量である「イマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する」に該当する群であり, 本群の有効率は100.00%であった。「200mg以上400mg未満」群の有効率は83.33%, 「400mg以上600mg未満」群の有効率は95.74%であることから, 本剤のPh⁺ALLに対する至適用法及び用量は添付文書の記載とおり, 600mg/日であると考えられた。

Table 1-23 患者別背景要因別有効性解析一覧（抗白血病効果）

| 患者背景要因 | | 症例数 | 有効 | | 検定結果 | |
|-----------|----------|------|------|---------|-----------|--------------|
| | | | 症例数 | 症例率 | Fisher | Mann-Whitney |
| 全体 | | 136例 | 131例 | 96.32% | | |
| 性別 | 男 | 68例 | 65例 | 95.59% | p= 1.0000 | |
| | 女 | 68例 | 66例 | 97.06% | | |
| 年齢 | 45歳未満 | 46例 | 46例 | 100.00% | p= 0.0650 | |
| | 45～55歳未満 | 23例 | 22例 | 95.65% | | |
| | 55～65歳未満 | 30例 | 29例 | 96.67% | | |
| | 65歳以上 | 37例 | 34例 | 91.89% | | |
| 診療区分 | 入院 | 135例 | 130例 | 96.30% | p= 1.0000 | |
| | 外来 | 1例 | 1例 | 100.00% | | |
| 染色体・遺伝子検査 | 未実施 | 0例 | 0例 | - | | |
| | 実施 | 136例 | 131例 | 96.32% | | |
| 本剤使用理由 | 初発例 | 128例 | 123例 | 96.09% | p= 1.0000 | |
| | 初回難治例 | 1例 | 1例 | 100.00% | | |
| | 再発例 | 5例 | 5例 | 100.00% | | |
| | その他 | 2例 | 2例 | 100.00% | | |
| 過敏症の有無 | 無 | 129例 | 125例 | 96.90% | p= 1.0000 | |
| | 有 | 3例 | 3例 | 100.00% | | |
| | 不明・未記載 | 4例 | 3例 | 75.00% | | |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 有効 | | 検定結果 | |
|----------------|--------|---------------------|-------|---------|-----------|--------------|
| | | | 症例数 | 症例率 | Fisher | Mann-Whitney |
| 全体 | | 136 例 | 131 例 | 96.32% | | |
| 合併症の有無 | | 無 | 49 例 | 100.00% | p= 0.1592 | |
| | | 有 | 87 例 | 94.25% | | |
| 合併症 | 肝機能障害 | 無 | 110 例 | 95.45% | p= 0.5830 | |
| | | 有 | 26 例 | 100.00% | | |
| | 腎機能障害 | 無 | 130 例 | 96.15% | p= 1.0000 | |
| | | 有 | 6 例 | 100.00% | | |
| | 心疾患 | 無 | 124 例 | 96.77% | p= 0.3745 | |
| | | 有 | 12 例 | 91.67% | | |
| | その他 | 無 | 63 例 | 100.00% | p= 0.0613 | |
| | | 有 | 73 例 | 93.15% | | |
| PS | | 0 | 47 例 | 95.74% | | p= 0.5531 |
| | | 1 | 70 例 | 95.71% | | |
| | | 2 | 11 例 | 100.00% | | |
| | | 3 | 7 例 | 100.00% | | |
| | | 4 | 1 例 | 100.00% | | |
| 投与開始前の造血幹細胞移植 | | 無 | 133 例 | 96.24% | p= 1.0000 | |
| | | 有 | 3 例 | 100.00% | | |
| 投与開始前の原疾患治療の有無 | | 無 | 27 例 | 92.59% | p= 0.2581 | |
| | | 有 | 109 例 | 97.25% | | |
| 投与開始前 | 抗悪性腫瘍剤 | 無 | 27 例 | 92.59% | p= 0.2581 | |
| | | 有 | 109 例 | 97.25% | | |
| | 放射線治療 | 無 | 136 例 | 96.32% | | |
| | | 有 | 0 例 | - | | |
| 原疾患に対する併用療法 | | 無 | 13 例 | 92.31% | p= 0.3997 | |
| | | 有 | 123 例 | 96.75% | | |
| その他の併用薬有無 | | 無 | 10 例 | 100.00% | p= 1.0000 | |
| | | 有 | 126 例 | 96.03% | | |
| 開始時 1 日投与量 | | 200 mg 未満 | 1 例 | 100.00% | | p= 0.0001 |
| | | 200 mg 以上 400 mg 未満 | 6 例 | 83.33% | | |
| | | 400 mg 以上 600 mg 未満 | 25 例 | 84.00% | | |
| | | 600 mg 以上 800 mg 未満 | 102 例 | 100.00% | | |
| | | 800 mg 以上 | 2 例 | 100.00% | | |
| 1 日平均投与量 | | 200 mg 未満 | 3 例 | 100.00% | | p= 0.0065 |
| | | 200 mg 以上 400 mg 未満 | 18 例 | 83.33% | | |
| | | 400 mg 以上 600 mg 未満 | 47 例 | 95.74% | | |
| | | 600 mg 以上 800 mg 未満 | 68 例 | 100.00% | | |
| | | 800 mg 以上 | 0 例 | - | | |
| 総投与期間 | | 1 ヶ月以下 (0~30 日) | 2 例 | 100.00% | | p= 0.0728 |
| | | 3 ヶ月以下 (31~90 日) | 40 例 | 90.00% | | |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 有効 | | 検定結果 | |
|--------|---------------------|-------|-------|---------|--------|--------------|
| | | | 症例数 | 症例率 | Fisher | Mann-Whitney |
| 全体 | | 136 例 | 131 例 | 96.32% | | |
| | 6 ヶ月以下 (91~180 日) | 49 例 | 49 例 | 100.00% | | |
| | 1 年以下 (181~365 日) | 23 例 | 22 例 | 95.65% | | |
| | 1.5 年以下 (366~545 日) | 11 例 | 11 例 | 100.00% | | |
| | 2 年以下 (546~730 日) | 6 例 | 6 例 | 100.00% | | |
| | 2.5 年以下 (731~910 日) | 1 例 | 1 例 | 100.00% | | |
| | 3 年以下 (911~1095 日) | 4 例 | 4 例 | 100.00% | | |
| 総投与量 | 18 g 以下 | 5 例 | 5 例 | 100.00% | | p= 0.0572 |
| | 18 g 超 54 g 以下 | 44 例 | 40 例 | 90.91% | | |
| | 54 g 超 108 g 以下 | 52 例 | 51 例 | 98.08% | | |
| | 108 g 超 219 g 以下 | 22 例 | 22 例 | 100.00% | | |
| | 219 g 超 327 g 以下 | 9 例 | 9 例 | 100.00% | | |
| | 327 g 超 438 g 以下 | 2 例 | 2 例 | 100.00% | | |
| | 438 g 超 546 g 以下 | 1 例 | 1 例 | 100.00% | | |
| | 546 g 超 657 g 以下 | 1 例 | 1 例 | 100.00% | | |

4-2) 細胞遺伝学的効果

細胞遺伝学的効果解析対象症例 130 例について、患者背景要因別に細胞遺伝学的効果を検討した結果を [Table 1-24](#) に示す。

調査した患者背景ごとに、以下に示す解析項目の 24 項目において要因別解析を行った。なお、Fisher 検定又は要因の水準が 3 つ以上で順ぐらいのある要因について Mann-Whitney U 検定を用い、有意水準は両側 5% とした。

・ 解析項目

性別、年齢、診療区分、染色体・遺伝子検査、本剤使用理由、過敏症の有無、合併症の有無、合併症肝機能障害の有無、合併症腎機能障害の有無、合併症心疾患の有無、合併症その他の有無、PS、投与開始前：造血幹細胞移植の有無、投与開始前の原疾患治療の有無、投与開始前：抗悪性腫瘍剤の有無、投与開始前：放射線治療の有無、原疾患に対する併用療法の有無、その他の併用薬の有無、開始時 1 日投与量、1 日平均投与量、総投与期間、総投与量、高齢者

・ 要因別細胞遺伝学的効果解析結果

有意水準を 5% として有意差が認められた患者背景要因は、開始時 1 日投与量 ($p=0.0314$) の 1 要因であった。これらの患者背景要因について、それぞれ解析で使用した他の患者背景要因で調整解析 (Mantel-Haenszel test) を行った (共分散行列が特異になっている場合、統計量は計算していない)。その他の患者背景要因では有意差は認められず、特筆すべき要因はなかった。

1) 「開始時 1 日投与量」

細胞遺伝学的効果別で開始時 1 日投与量を比較し、有意差 ($p=0.0314$ Wilcoxon-Mann-Whitney test) が認められた。

「開始時 1 日投与量」は他の有意差の認められた項目「性別」($p=0.1168$)、「年齢」($p=0.0164$)、「診療区分」($p=0.1180$)、「染色体・遺伝子検査」($p=0.1152$)、「本剤使用理由」($p=0.0383$)、「過敏症の有無」($p=0.1246$)、「合併症の有無」($p=0.0889$)、「合併症肝機能障害の有無」($p=0.1182$)、「合併症腎機能障害の有無」($p=0.1246$)、「合併症心疾患の有無」($p=0.1200$)、「合併症その他の有無」($p=0.0906$)、「PS」($p=0.1214$)、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」($p=0.0860$)、「投与開始前の原疾患治療の有無」($p=0.1333$)、「投与開始前：抗悪性腫瘍剤の有無」($p=0.1333$)、「投与開始前：放射線治療の有無」($p=0.1152$)、「原疾患に対する併用療法」($p=0.1412$)、「その他の併用薬の有無」($p=0.1341$)、「1 日平均投与量」($p=0.3867$)、「総投与期間」($p=0.0380$)、「総投与量」($p=0.1097$)、「高齢者」($p=0.1115$)で調整した解析の結果、「性別」、「診療区分」、「染色体・遺伝子検査」、「過敏症の有無」、「合併症の有無」、「合併症肝機能障害の有無」、「合併症腎機能障害の有無」、「合併症心疾患の有無」、「合併症その他の有無」、「PS」、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」、「投与開始前の原疾患治療の有無」、「投与開始前：抗悪性腫瘍剤の有無」、「投与開始前：放射線治療の有無」、「原疾患に対する併用療法」、「その他の併用薬の有無」、「1 日平均投与量」、「総投与量」、「高齢者」で有意差が認められなかった。このことより、開始時 1 日投与量で有意差が認められたのは「性別」、「診療区分」、「染色体・遺伝子検査」、「過敏症の有無」、「合併症の有無」、「合併症肝機能障害の有無」、「合併症腎機能障害の有無」、「合併症心疾患の有無」、「合併症その他の有無」、「PS」、「投与開始前：造血幹細胞移植の有無」、「投与開始前の原疾患治療の有無」、「投与開始前：抗悪性腫瘍剤の有無」、「投与開始前：放射線治療の有無」、「原疾患に対する併用療法」、「その他の併用薬の有無」、「1 日平均投与量」、「総投与量」、「高齢者」による交絡の存在によるものであったと考えられる。細胞遺伝学的効果の解析対象の 130 例のうち、開始時 1 日投与量が「400mg 以上 600mg 未満」群と「600mg 以上 800mg 未満」群で全体の 93.85% (122/130 例) 占める。これら 2 群で検討すると「600mg 以上 800mg 未満」群の 96 例は、Ph⁺ALL に対する本剤の用法及び用量である「イマチニブとして 1 日 1 回 600mg を食後に経口投与する」に該当する群であり、本群の有効率は 98.96%であった。「400mg 以上 600mg 未満」群の有効率は 88.46%であることから、本剤の Ph⁺ALL に対する至適用法及び用量は添付文書の記載とおり、600mg/日であると考えられた。その他の群は、それぞれ、細胞遺伝学的効果は 100.00%であるが、各群の対象症例数は 1~5 例と少数であること及び「200mg 未満」群の 1 例は小児 (1 歳) の症例、また、「200mg 以上 400mg 未満」群のうちの 2 例についても小児 (4 歳と 7 歳) の症例であり、担当医師により、成人の使用量よりも少ない用量で本剤が投与されたことも、これらの群の有効率が他の群に比べ、高い結果となった要因と考えられた。

Table 1-24 患者背景要因別有効性解析一覧（細胞遺伝学的効果）

| 患者背景要因 | | 症例数 | 有効 | | 検定結果 | | |
|---------------|-----------|-------|-------|---------|-----------|--------------|--|
| | | | 症例数 | 症例率 | Fisher | Mann-Whitney | |
| 全体 | | 130 例 | 126 例 | 96.92% | | | |
| 性別 | 男 | 66 例 | 64 例 | 96.97% | p= 1.0000 | | |
| | 女 | 64 例 | 62 例 | 96.88% | | | |
| 年齢 | 45 歳未満 | 43 例 | 43 例 | 100.00% | p= 0.5707 | | |
| | 45～55 歳未満 | 23 例 | 21 例 | 91.30% | | | |
| | 55～65 歳未満 | 28 例 | 27 例 | 96.43% | | | |
| | 65 歳以上 | 36 例 | 35 例 | 97.22% | | | |
| 診療区分 | 入院 | 129 例 | 125 例 | 96.90% | p= 1.0000 | | |
| | 外来 | 1 例 | 1 例 | 100.00% | | | |
| 染色体・遺伝子検査 | 未実施 | 0 例 | 0 例 | - | | | |
| | 実施 | 130 例 | 126 例 | 96.92% | | | |
| 本剤使用理由 | 初発例 | 122 例 | 118 例 | 96.72% | p= 1.0000 | | |
| | 初回難治例 | 1 例 | 1 例 | 100.00% | | | |
| | 再発例 | 5 例 | 5 例 | 100.00% | | | |
| | その他 | 2 例 | 2 例 | 100.00% | | | |
| 過敏症の有無 | 無 | 124 例 | 120 例 | 96.77% | p= 1.0000 | | |
| | 有 | 3 例 | 3 例 | 100.00% | | | |
| | 不明・未記載 | 3 例 | 3 例 | 100.00% | | | |
| 合併症の有無 | 無 | 47 例 | 47 例 | 100.00% | p= 0.2960 | | |
| | 有 | 83 例 | 79 例 | 95.18% | | | |
| 合併症 | 肝機能障害 | 無 | 104 例 | 101 例 | 97.12% | p= 1.0000 | |
| | | 有 | 26 例 | 25 例 | 96.15% | | |
| | 腎機能障害 | 無 | 124 例 | 120 例 | 96.77% | p= 1.0000 | |
| | | 有 | 6 例 | 6 例 | 100.00% | | |
| | 心疾患 | 無 | 120 例 | 116 例 | 96.67% | p= 1.0000 | |
| | | 有 | 10 例 | 10 例 | 100.00% | | |
| | その他 | 無 | 60 例 | 60 例 | 100.00% | p= 0.1237 | |
| | | 有 | 70 例 | 66 例 | 94.29% | | |
| PS | 0 | 44 例 | 42 例 | 95.45% | p= 0.3627 | | |
| | 1 | 66 例 | 64 例 | 96.97% | | | |
| | 2 | 11 例 | 11 例 | 100.00% | | | |
| | 3 | 8 例 | 8 例 | 100.00% | | | |
| | 4 | 1 例 | 1 例 | 100.00% | | | |
| 投与開始前の造血幹細胞移植 | 無 | 127 例 | 123 例 | 96.85% | p= 1.0000 | | |
| | 有 | 3 例 | 3 例 | 100.00% | | | |
| 投与開始前の原疾患治療 | 無 | 24 例 | 23 例 | 95.83% | p= 0.5627 | | |
| | 有 | 106 例 | 103 例 | 97.17% | | | |
| 投与開始前 | 抗悪性腫瘍剤 | 無 | 24 例 | 23 例 | 95.83% | p= 0.5627 | |
| | | 有 | 106 例 | 103 例 | 97.17% | | |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 有効 | | 検定結果 | |
|-------------|---------------------|-------|-------|---------|-----------|--------------|
| | | | 症例数 | 症例率 | Fisher | Mann-Whitney |
| 放射線治療 | 無 | 130 例 | 126 例 | 96.92% | | |
| | 有 | 0 例 | 0 例 | - | | |
| 原疾患に対する併用療法 | 無 | 12 例 | 11 例 | 91.67% | p= 0.3244 | |
| | 有 | 118 例 | 115 例 | 97.46% | | |
| その他の併用薬の有無 | 無 | 9 例 | 9 例 | 100.00% | p= 1.0000 | |
| | 有 | 121 例 | 117 例 | 96.69% | | |
| 開始時 1 日投与量 | 200 mg 未満 | 1 例 | 1 例 | 100.00% | | p= 0.0314 |
| | 200 mg 以上 400 mg 未満 | 5 例 | 5 例 | 100.00% | | |
| | 400 mg 以上 600 mg 未満 | 26 例 | 23 例 | 88.46% | | |
| | 600 mg 以上 800 mg 未満 | 96 例 | 95 例 | 98.96% | | |
| | 800 mg 以上 | 2 例 | 2 例 | 100.00% | | |
| 1 日平均投与量 | 200 mg 未満 | 3 例 | 3 例 | 100.00% | | p= 0.1586 |
| | 200 mg 以上 400 mg 未満 | 17 例 | 15 例 | 88.24% | | |
| | 400 mg 以上 600 mg 未満 | 46 例 | 45 例 | 97.83% | | |
| | 600 mg 以上 800 mg 未満 | 64 例 | 63 例 | 98.44% | | |
| | 800 mg 以上 | 0 例 | 0 例 | - | | |
| 総投与期間 | 1 ヶ月以下 (0~30 日) | 2 例 | 2 例 | 100.00% | | p= 0.3887 |
| | 3 ヶ月以下 (31~90 日) | 36 例 | 34 例 | 94.44% | | |
| | 6 ヶ月以下 (91~180 日) | 47 例 | 46 例 | 97.87% | | |
| | 1 年以下 (181~365 日) | 23 例 | 22 例 | 95.65% | | |
| | 1.5 年以下 (366~545 日) | 11 例 | 11 例 | 100.00% | | |
| | 2 年以下 (546~730 日) | 6 例 | 6 例 | 100.00% | | |
| | 2.5 年以下 (731~910 日) | 1 例 | 1 例 | 100.00% | | |
| | 3 年以下 (911~1095 日) | 4 例 | 4 例 | 100.00% | | |
| 総投与量 | 18 g 以下 | 5 例 | 5 例 | 100.00% | | p= 0.3257 |
| | 18 g 超 54 g 以下 | 40 例 | 38 例 | 95.00% | | |
| | 54 g 超 108 g 以下 | 50 例 | 48 例 | 96.00% | | |
| | 108 g 超 219 g 以下 | 22 例 | 22 例 | 100.00% | | |
| | 219 g 超 327 g 以下 | 9 例 | 9 例 | 100.00% | | |
| | 327 g 超 438 g 以下 | 2 例 | 2 例 | 100.00% | | |
| | 438 g 超 546 g 以下 | 1 例 | 1 例 | 100.00% | | |
| | 546 g 超 657 g 以下 | 1 例 | 1 例 | 100.00% | | |

5) 生存率

5-1) Kaplan-Meier 法による生存曲線と生存期間解析結果の要約

安全性解析対象症例 161 例における生存率（生存期間）の結果（Kaplan-Meier 法による生存曲線）を [Figure 1-2](#) に、生存期間の要約を [Table 1-25](#) に示す。

イベント（死亡）発現例数は39例，イベント（死亡）非発現例数は122例であった。本結果から，1年後生存率推定値は0.785，2年後生存率推定値は0.589，3年後生存率推定値は0.365，中央値生存期間は784.00日であった。日本成人白血病治療共同研究グループにおいて，2002年9月から実施されたJALSG Ph ALL202試験(イマチニブ併用化学療法，観察期間中央値12.0ヵ月（0.3～35.3ヵ月）)の試験結果での1年時予測全生存率は76.1%±5.5%であり，この結果は，同グループにおいて，1993年12月から実施されたJALSG ALL93試験と比較して，1年時予測全生存率で有意な差が認められている。特定使用成績の調査結果はJALSG Ph ALL202試験結果と大きな違いはない可能性が示された。

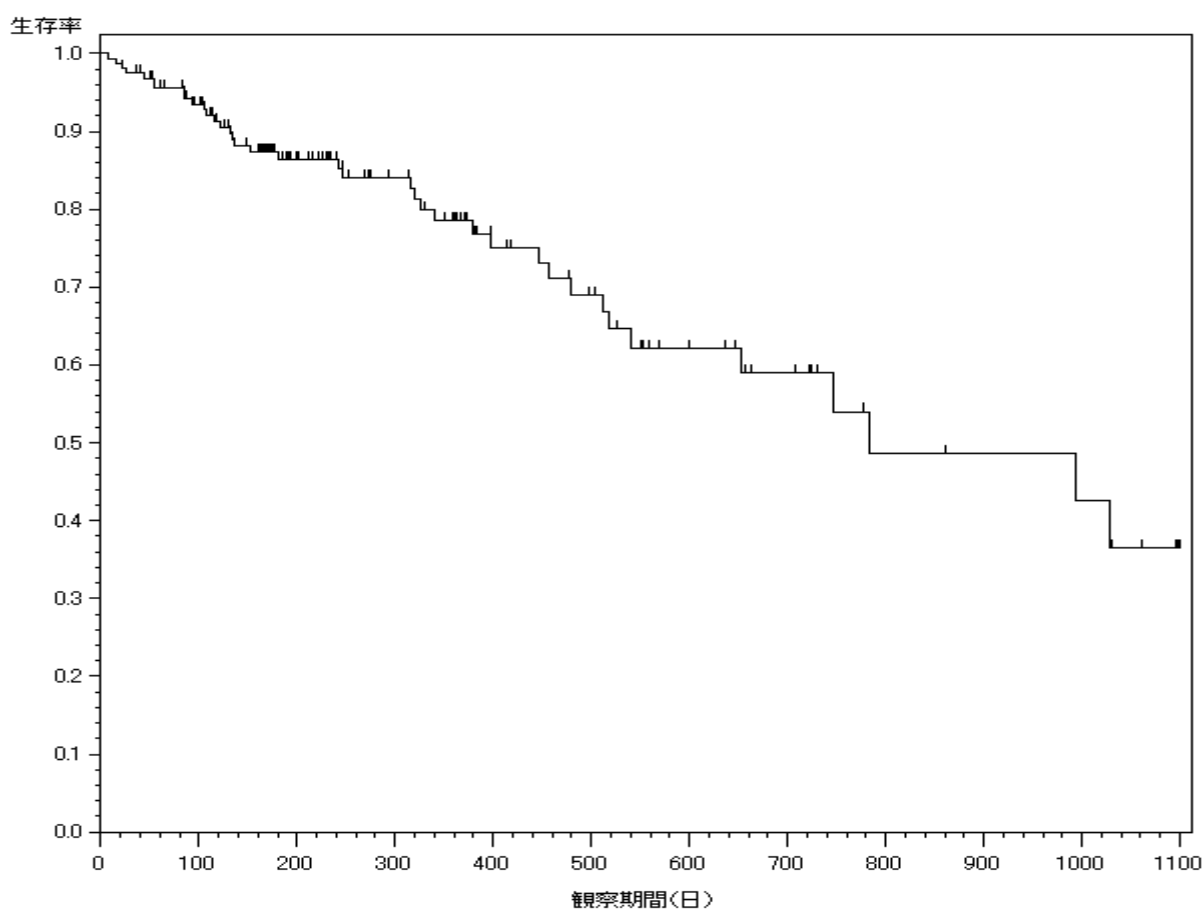


Figure 1-2 生存率の Kaplan-Meier 曲線

Table 1-25 生存期間解析結果の要約

| | |
|---------------|--------|
| 対象例数 | 161 例 |
| イベント（死亡）発現例数 | 39 例 |
| イベント（死亡）非発現例数 | 122 例 |
| 中央値生存期間（日） | 784.00 |
| 1年後生存率推定値 | 0.785 |
| 2年後生存率推定値 | 0.589 |
| 3年後生存率推定値 | 0.365 |

(4) 特別な背景を有する患者

本調査に組み込まれた症例の中から、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を抽出し検討した。

1) 小児

小児（15歳未満）の症例が5例収集された。副作用は3例に9件発現し、重篤な副作用としては急性膵炎（本剤の投与：中止，転帰：回復）1件が認められた。いずれの副作用も，対症療法及び本剤の減量などにより，回復または軽快した。小児において，著しく発現したなどの特筆すべき副作用はなかった。各症例の概略を以下に記載する。

<症例 1>

本剤投与開始時の年齢4歳，性別男，本剤使用理由はPh⁺ALL再発例（再発回数1回）で，本剤投与開始の約5ヵ月前に造血幹細胞移植を施行していた。本剤は寛解導入法，地固め療法で使用され，投与量は200mg/日，総投与期間は70日間で，その間本剤は2週間投与，2週間休薬の使用状況であった。併用療法としてHyper CVAD(a)3クール，Hyper CVAD(b)2クールが施行された。本剤投与期間中に骨髄抑制及び好中球減少性発熱（非重篤，本剤との関連なし）の有害事象がそれぞれ5回発現したが，いずれも対象療法（輸血及び治療薬投与等）により回復した。本剤投与1ヵ月後よりPR以上の抗白血病効果が認められ，4週以上の血液学的効果持続期間が認められた。本症例は本剤の治療終了17日後に2回目の造血幹細胞移植を施行した。

<症例 2>

本剤投与開始時の年齢1歳，性別女，本剤使用理由はPh⁺B前駆細胞型リンパ芽球性リンパ腫（母親がPh⁺ALLでありその転移例と診断されている）であった。本剤使用開始直前にJALSG ALB-NHLStageIII/IVに対する臨床試験のレジメにて治療が行われた後，地固め療法，維持療法で本剤が使用された。投与量は150mg/日，総投与期間447日間であった。併用療法としてはHyper CVAD(a)3クール，Hyper CVAD(b)2クール，Hyper CVAD maintenancelクールが施行された。本剤投与期間中に発熱性好中球減少症，白血球数減少及び好中球数減少（いずれも，非重篤，本剤との関連なし）の有害事象が発現した。本剤投与1ヵ月後から投与期間を通して血液学的完全寛解の抗白血病効果が認められ，4週間以上の血液学的効果持続期間が認められた。予定治療期間を終了したため本剤の投与が中止された。

〈症例 3〉

本剤投与開始時の年齢 14 歳，性別男，本剤使用理由は Ph⁺ALL 初発例，本剤使用開始直前にプレドニン，オンコビン，エンドキサン，ダウノルビシンの抗悪性腫瘍剤での治療が行われた後，寛解導入法，地固め療法，移植前のつなぎ治療として本剤が使用された。投与開始から移植施行までの約 4 ヶ月間，本剤投与量は 600 mg/日で，併用療法として JALSGPh⁺04 が 4 クール施行された。本剤投与約 1 ヶ月後から移植までの投与期間を通して，血液学的完全寛解の抗白血病効果が認められ，4 週間以上の血液学的効果持続期間も求められた。本剤の治療終了 19 日後に造血幹細胞移植が施行され，その後維持療法として本剤 400 mg～800 mg/日を再投与し，約 1 年間使用された後，寛解状態を維持していることから本剤投与を含めた治療が中止された。本剤の総投与期間は 519 日であった。また，本剤投与期間中に急性膵炎（重篤・死亡のおそれ，本剤との関連あり），全身性浮腫（非重篤，本剤との関連あり），肝障害，貧血及び血小板数減少（非重篤，本剤との関連なし）の有害事象が発現した。

〈症例 4〉

本剤投与開始時の年齢 7 歳，性別女，本剤使用理由は Ph⁺ALL 初回難治（不応）例。本剤の投与量は 125～200 mg/日，投与期間は 618 日間連日使用で，併用療法として JALSG Ph⁺ALL 強化療法～Hyper CVAD 療法が施行された。本剤投与開始約 1 ヶ月後より本剤投与期間を通して，血液学的完全寛解の抗白血病効果が認められ，4 週以上の血液学的効果持続期間が認められた。本剤投与期間中に肝障害，腹痛，下痢及び下肢痛（非重篤，本剤との関連関連有），白血球減少症，血小板数減少（重篤，本剤との関連なし）の有害事象が発現した。

〈症例 5〉

本剤投与開始時の年齢 12 歳，性別女，本剤使用理由は Ph⁺ALL 再発例（再発回数 1 回，再発難治例），本剤投与開始約 3.5 ヶ月前に造血幹細胞移植を施行していた。本剤の投与量は 400 mg～800 mg/日連続投与で，総投与期間は 150 日であった。併用治療として DLI が施行された。投与開始約 1 ヶ月後に，血液学的完全寛解の抗白血病効果が認められたものの，投与開始約 5 ヶ月後には抗白血病効果は無効となり，再発が認められたため本剤の投与は中止された。4 週間以上の血液学的効果持続期間が認められた。本剤投与期間中に，嘔気及び顔面浮腫（非重篤，本剤との関連あり），悪性新生物進行（重篤・死亡，本剤との関連なし）の有害事象が発現した。

2) 高齢者

43 例の高齢者（65 歳以上）が報告された。

高齢者の安全性を，Table 1-26 に示す。高齢者における副作用発現症例率は 76.74%（33/43 例）であり，65 歳未満の非高齢者の副作用発現症例率 63.56%（75/118 例）と比較して有意差は認められなかった。

高齢者では 33 例に 91 件の副作用が認められた。主な副作用は末梢性浮腫 6 件，白血球数減少 5 件，貧血，悪心，浮腫及び血小板数減少が各 4 件，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び体重増加が各 3 件，播種性血管内凝固，骨髄

機能不全，食欲減退，うっ血性心不全，胸水，胃出血，発疹，C-反応性蛋白増加，好酸球数増加， γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少及び赤血球数減少が各2件であった。主な重篤な副作用は11例25件に認められ，その内訳は白血球数減少3件，浮腫，播種性血管内凝固及びうっ血性心不全が各2件であった。

高齢者で認められた主な副作用は，本剤投与で認められる主な副作用と大きな違いはなく，高齢者で特に多く認められた副作用はなかった。また，重篤な副作用についても，高齢者で特に多く認められたものはなかった。しかしながら，高齢者の副作用発現率は非高齢者の副作用発現率よりも高かった。

Table 1-26 高齢者の副作用発現状況

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 | 検定結果 Fisher |
|-------|------|--------------|-------------|--------------|----------------|
| 65歳以上 | 43例 | 33例 | 91件 | 76.74% | p=0.1323 |
| 65歳未満 | 118例 | 75例 | 290件 | 63.56% | |
| 合計 | 161例 | 108例 | 381件 | 67.08% | |

高齢者における有効性について，抗白血病効果を [Table 1-27](#) に，細胞遺伝学的効果を [Table 1-28](#) に示す。高齢者における抗白血病効果の有効率は91.89%（34/37例）であり，非高齢者の97.98%（97/99例）と比較して有意差は認められず，細胞遺伝学的効果の有効率についても97.22%（35/36例）であり，非高齢者の96.81%（91/94例）と比較して有意差は認められなかった。抗白血病効果及び細胞遺伝学的効果ともに，高齢者と非高齢者のすべての群で90%以上の有効率を示しており，高い有効性が示された。一方，細胞遺伝学的効果の判定において，Major CGRの7例のうち，5例が高齢者であり，Complete CGRへ到達した割合は高齢者が83.33%（30/36例），非高齢者が94.68%（89/94例）であり，高齢者のComplete CGRへ到達した割合は，非高齢者と比べ低かった。

Table 1-27 高齢者の抗白血病効果

| | 症例数 | 有効 | 有効率 | 検定結果 Fisher |
|-------|------|------|--------|----------------|
| 65歳以上 | 37例 | 34例 | 91.89% | p=0.1241 |
| 65歳未満 | 99例 | 97例 | 97.98% | |
| 合計 | 136例 | 131例 | 96.32% | |

Table 1-28 高齢者の細胞遺伝学的効果

| | 症例数 | 有効 | 有効率 | 検定結果 Fisher |
|-------|------|------|--------|----------------|
| 65歳以上 | 36例 | 35例 | 97.22% | p=1.0000 |
| 65歳未満 | 94例 | 91例 | 96.81% | |
| 合計 | 130例 | 126例 | 96.92% | |

3) 妊産婦

妊娠症例は報告されなかった。

4) 腎機能障害を有する患者

10例の腎機能障害を有する患者が報告された。

腎機能障害を有する患者の安全性を Table 1-27 に示す。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 70.00% (7/10 例) であり、腎機能障害を有さない患者の 66.89% (101/151 例) と比較して有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者では 7 例に 23 件の副作用が認められた。主な副作用は悪心及び肝障害が各 2 件であった。重篤な副作用は 3 例 11 件に認められ、その内訳はうっ血性心不全、ブドウ球菌性敗血症、肝障害、血小板数減少、好塩基球数減少、腎機能障害、腎障害、多臓器不全、発疹、発熱性好中球減少症及び無顆粒球症が各 1 件であった。これらの事象のうち、うっ血性心不全及び腎機能障害を除いた 9 件は同一症例で発現しており、該当症例は本剤投与開始時に肝機能障害も併発しており、不安定な状態であったと推察された。

腎機能障害を有する患者で認められた主な副作用は、本剤投与で認められる主な副作用と大きな違いはなく、腎機能障害を有する患者で特に多く認められた副作用はなかった。また、重篤な副作用についても、腎機能障害を有する患者で特に多く認められたものはなかった。本剤は腎からの排泄が少ないことも、腎機能障害の有無別で副作用の発現に有意差が認められなかった一因であると考えられた。

Table 1-29 腎機能障害の有無別 副作用発現状況

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 | 検定結果 Fisher |
|--------|-------|--------------|-------------|--------------|----------------|
| 腎機能障害有 | 10 例 | 7 例 | 358 件 | 70.00% | p=1.0000 |
| 腎機能障害無 | 151 例 | 101 例 | 358 件 | 66.89% | |
| 合計 | 161 例 | 108 例 | 381 件 | 67.08% | |

腎機能障害の有無別での腎関連臨床検査値 (BUN, クレアチニン (Cr)) の推移 (平均値) を Table 1-28, 1-29 に示す。各腎機能関連臨床検査値は腎機能障害の有無にかかわらず本剤投与開始前と比較して本剤投与後に大きく変化 (悪化) しているものはなかった。

Table 1-30 腎機能障害の有無別 BUN の推移

| 臨床検査項目 | 腎障害有無 | グラフ表示名 | 投与前 | 投与後 | | | |
|----------------|-------|---------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | | 0-0.5年後 | 0.5-1年後 | 1-2年後 | 2-3年後 |
| | | | | 3か月後 | 9か月後 | 1.5年後 | 2.5年後 |
| BUN (mg/dL) | 有 | N | 8 | 10 | 2 | 1 | 0 |
| | | Mean±SD | 29.4 ± 14.57 | 22.2 ± 16.22 | 12.5 ± 2.90 | 12.5 ± - | |
| | 無 | N | 107 | 114 | 46 | 22 | 3 |
| | | Mean±SD | 15.1 ± 5.56 | 12.1 ± 4.58 | 14.5 ± 5.76 | 18.4 ± 8.17 | 14.4 ± 2.63 |

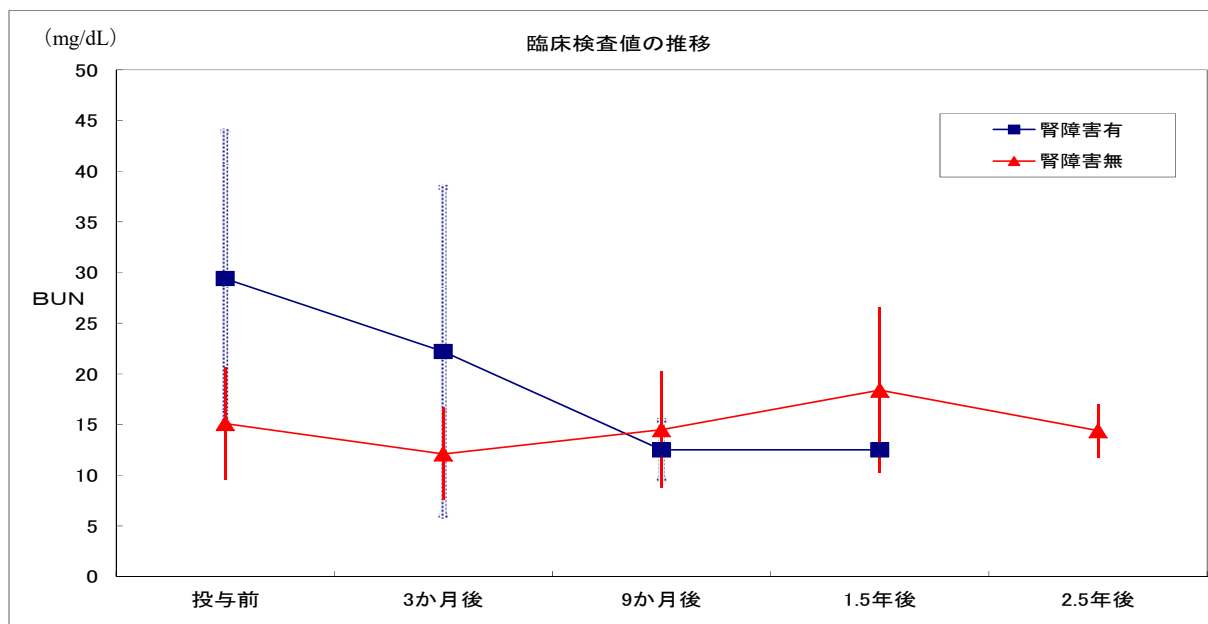
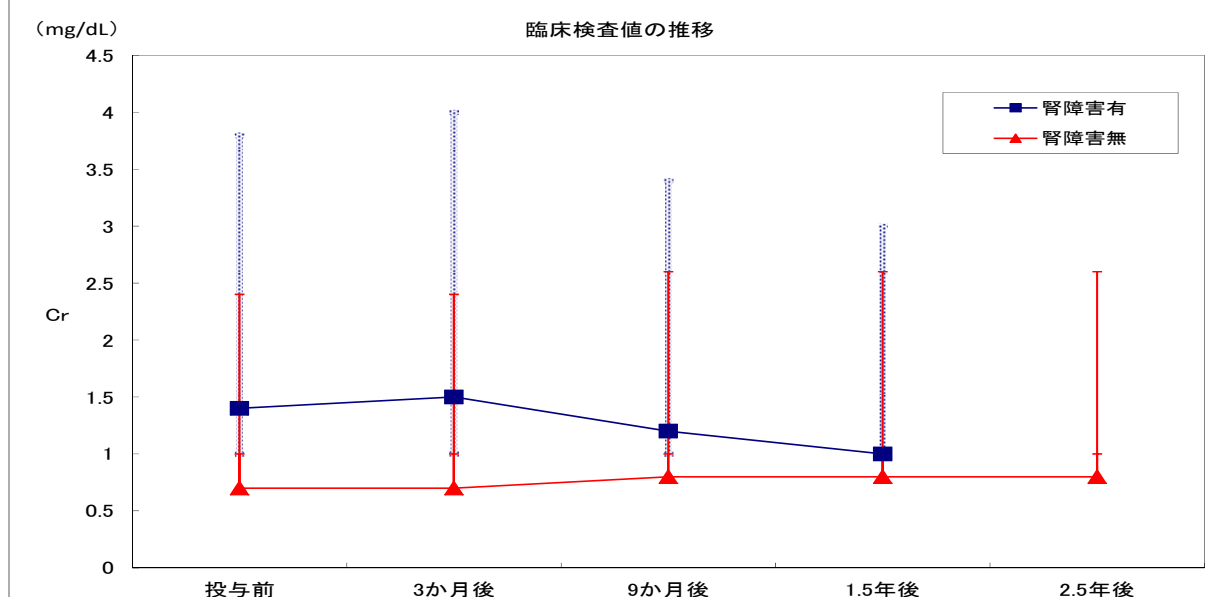


Table 1-31 腎機能障害の有無別 Cr の推移

| 臨床検査項目 | 腎障害有無 | グラフ表示名 | 投与前 | 投与後 | | | |
|------------|-------|---------|------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| | | | 投与前 | 0-0.5年後 3か月後 | 0.5-1年後 9か月後 | 1-2年後 1.5年後 | 2-3年後 2.5年後 |
| Cr (mg/dL) | 有 | N | 8 | 10 | 2 | 1 | 0 |
| | | Mean±SD | 1.4 ± 0.50 | 1.5 ± 1.06 | 1.2 ± 0.09 | 1 ± - | - |
| | 無 | N | 107 | 117 | 49 | 23 | 4 |
| | | Mean±SD | 0.7 ± 0.24 | 0.7 ± 0.62 | 0.8 ± 0.47 | 0.8 ± 0.31 | 0.8 ± 0.32 |



腎機能障害を有する患者における有効性について、抗白血病効果を [Table 1-32](#) に、細胞遺伝学的効果を [Table 1-33](#) に示す。腎機能障害を有する患者における抗白血病効果の有効率は 100.00% (6/6 例) であり、腎機能障害を有さない患者の有効率 96.15% (125/130 例) と比較して有意差は認められず、腎機能障害を有する患者における細胞遺伝学的効果の有効率についても 100.00% (6/6 例) と、腎機能障害を有さない患者における有効率 96.77% (120/124 例) と比較して有意差

は認められなかった。本剤は腎からの排泄が少ないことも、抗白血病効果及び細胞遺伝学的効果に有意差が認められなかった可能性があると考えられた。

Table 1-32 腎機能障害の有無別 抗白血病効果

| | 症例数 | 有効 | 有効率 | 検定結果 Fisher |
|--------|------|------|---------|----------------|
| 腎機能障害有 | 6例 | 6例 | 100.00% | p=1.0000 |
| 腎機能障害無 | 130例 | 125例 | 96.15% | |
| 合計 | 136例 | 131例 | 96.32% | |

Table 1-33 腎機能障害の有無別 細胞遺伝学的効果

| | 症例数 | 有効 | 有効率 | 検定結果 Fisher |
|--------|------|------|---------|----------------|
| 腎機能障害有 | 6例 | 6例 | 100.00% | p=1.0000 |
| 腎機能障害無 | 124例 | 120例 | 96.77% | |
| 合計 | 130例 | 126例 | 96.92% | |

5) 肝機能障害を有する患者

33例の肝機能障害を有する患者が報告された。

肝機能障害を有する患者の安全性を Table 1-34 に示す。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 66.67% (22/33 例) であり、肝機能障害を有さない患者の 67.19% (86/128 例) と比較して有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者では 22 例に 90 件の副作用が認められた。主な副作用は血小板数減少 8 件、悪心 5 件、肝障害、発疹及び白血球数減少が各 4 件、汎血球減少症、末梢性浮腫、発熱及びヘモグロビン減少が各 3 件、帯状疱疹、貧血、発熱性好中球減少症、白血球減少症、好中球減少症、胸水、腎障害及び赤血球数減少が各 2 件であった。重篤な副作用は 11 例に 40 件認められ、主な重篤な副作用は血小板数減少 5 件、白血球数減少 3 件、肝障害、腎障害、汎血球減少症及び発熱性好中球減少症が各 2 件であった。

肝機能障害を有する患者で認められた主な副作用は、本剤投与で認められる主な副作用と大きな違いはなく、肝機能障害を有する患者で特に多く認められた副作用はなかった。また、重篤な副作用についても、肝機能障害を有する患者で特に多く認められたものはなかった。

Table 1-34 肝機能障害の有無別 副作用発現状況

| | 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 | 検定結果 Fisher |
|--------|------|-------------|-------------|--------------|----------------|
| 肝機能障害有 | 33例 | 22例 | 90件 | 66.67% | p=1.0000 |
| 肝機能障害無 | 128例 | 86例 | 291件 | 67.19% | |
| 合計 | 161例 | 108例 | 381件 | 67.08% | |

肝機能障害の有無別での肝関連臨床検査値（AST（GOT），ALT（GPT），AL-P， γ -GTP，LDH，総ビリルビン）の推移（平均値）を Table 1-35, 1-36, 1-37, 1-38, 1-39, 1-40 に示す。各肝機能関連臨床検査値は肝機能障害の有無にかかわらず本剤投与開始前と比較して本剤投与後に大きく変化（悪化）しているものはなかった。

Table 1-35 肝機能障害の有無別 AST の推移

| 臨床検査項目 | 肝障害有無 | グラフ表示名 | 投与前 | 投与後 | | | |
|---------|-------|---------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| | | | | 0-0.5年後 | 0.5-1年後 | 1-2年後 | 2-3年後 |
| AST (U) | 有 | N | 29 | 32 | 6 | 3 | 0 |
| | | Mean±SD | 50.7 ± 34.67 | 50.6 ± 71.6 | 29.1 ± 14.84 | 27.8 ± 2.75 | |
| | 無 | N | 92 | 103 | 46 | 21 | 4 |
| | | Mean±SD | 36.7 ± 34.87 | 32.8 ± 26.33 | 26.3 ± 23.68 | 35 ± 36.56 | 26.4 ± 6.68 |

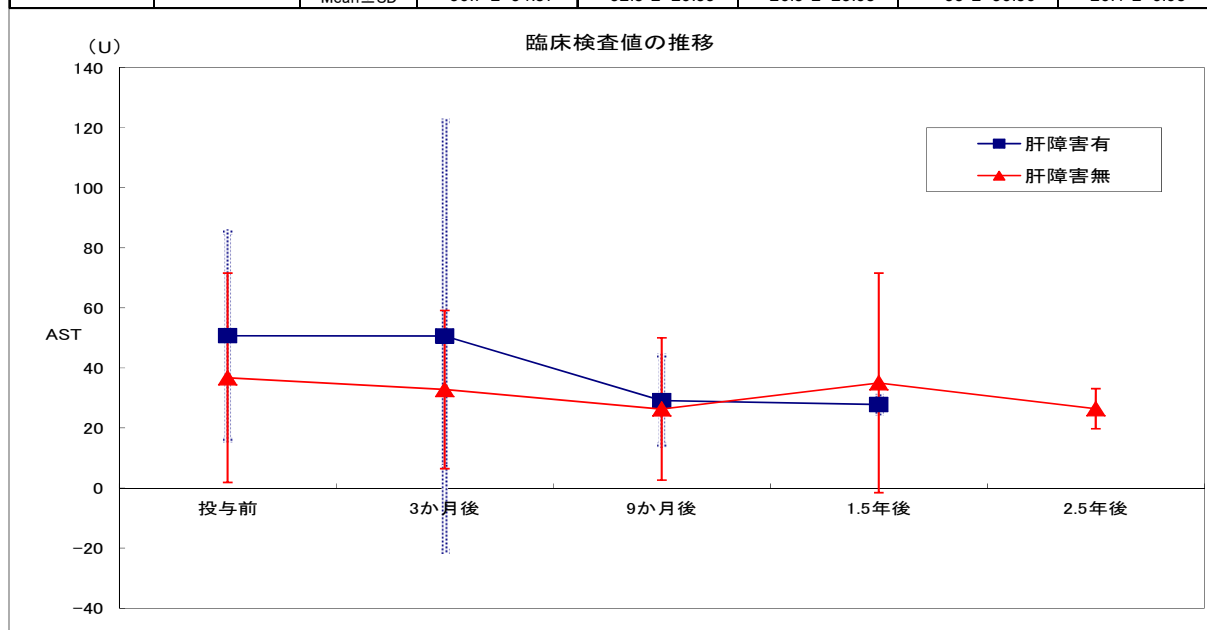


Table 1-36 肝機能障害の有無別 ALT の推移

| 臨床検査項目 | 肝障害有無 | グラフ表示名 | 投与前 | 投与後 | | | |
|---------|-------|---------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | | 0-0.5年後 | 0.5-1年後 | 1-2年後 | 2-3年後 |
| ALT (U) | 有 | N | 30 | 32 | 6 | 3 | 0 |
| | | Mean±SD | 85 ± 73.7 | 68.1 ± 61.85 | 27.9 ± 19 | 25.9 ± 7.17 | |
| | 無 | N | 92 | 103 | 45 | 21 | 4 |
| | | Mean±SD | 47.6 ± 71.65 | 45.8 ± 43.74 | 22.8 ± 20.97 | 29.2 ± 32.45 | 22.3 ± 10.56 |

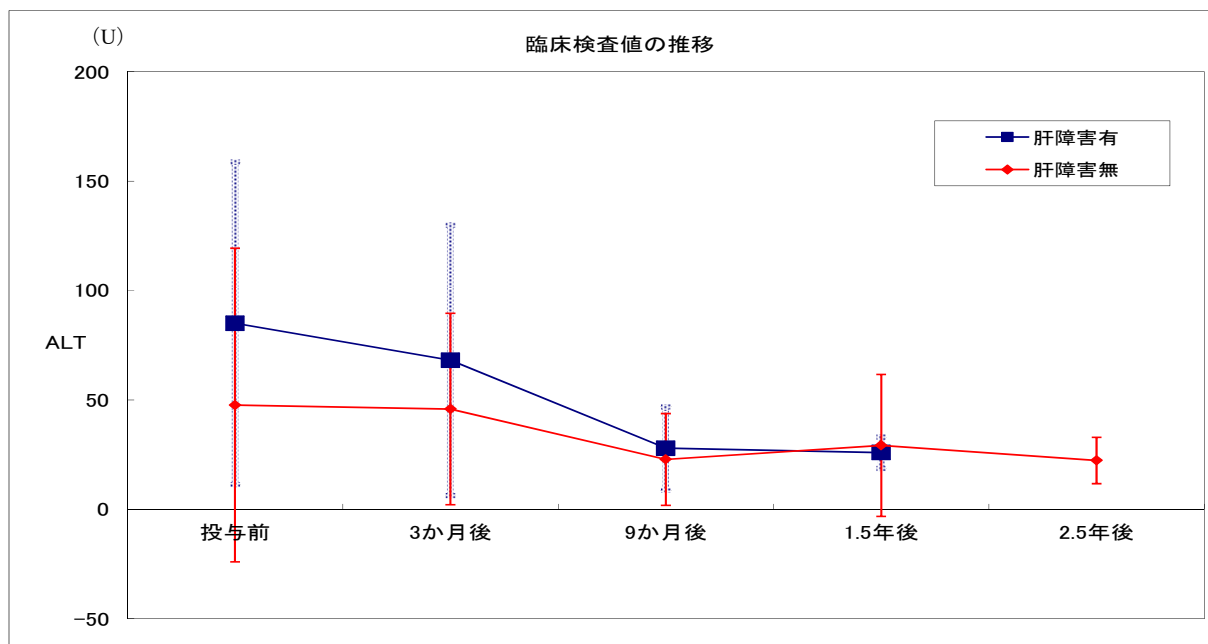


Table 1-37 肝機能障害の有無別 AL-P の推移

| 臨床検査項目 | 肝障害有無 | グラフ表示名 | 投与前 | 投与後 | | | |
|-----------|-------|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| | | | 投与前 | 0-0.5年後 | 0.5-1年後 | 1-2年後 | 2-3年後 |
| AL-P (IU) | 有 | N | 25 | 30 | 6 | 3 | 0 |
| | | Mean±SD | 372.4 ± 344.25 | 332.1 ± 274.94 | 356.6 ± 124.23 | 447 ± 117.91 | |
| | 無 | N | 85 | 97 | 42 | 20 | 4 |
| | | Mean±SD | 327.8 ± 232.41 | 311.4 ± 186.59 | 258.1 ± 97.98 | 308.8 ± 163.44 | 188.7 ± 68.75 |

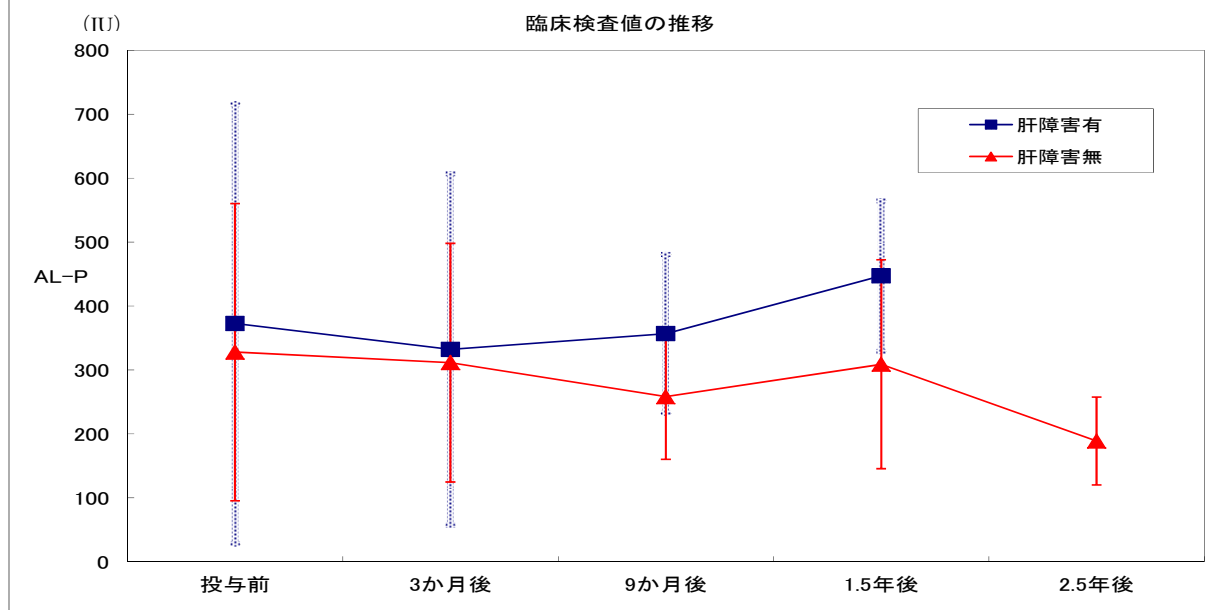


Table 1-38 肝機能障害の有無別 γ -GTP の推移

| 臨床検査項目 | 肝障害有無 | グラフ表示名 | 投与前 | 投与後 | | | |
|-------------------|-------|---------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | | | 0-0.5年後 | 0.5-1年後 | 1-2年後 | 2-3年後 |
| | | | | 3か月後 | 9か月後 | 1.5年後 | 2.5年後 |
| γ -GTP (U) | 有 | N | 24 | 29 | 5 | 2 | 0 |
| | | Mean \pm SD | 135.5 \pm 191.49 | 72.9 \pm 51.96 | 78.4 \pm 77.09 | 88.2 \pm 51.16 | |
| | 無 | N | 73 | 85 | 36 | 16 | 3 |
| | | Mean \pm SD | 113.6 \pm 183.26 | 63.8 \pm 61.65 | 35.1 \pm 27.14 | 56.1 \pm 80.75 | 37.3 \pm 36.05 |

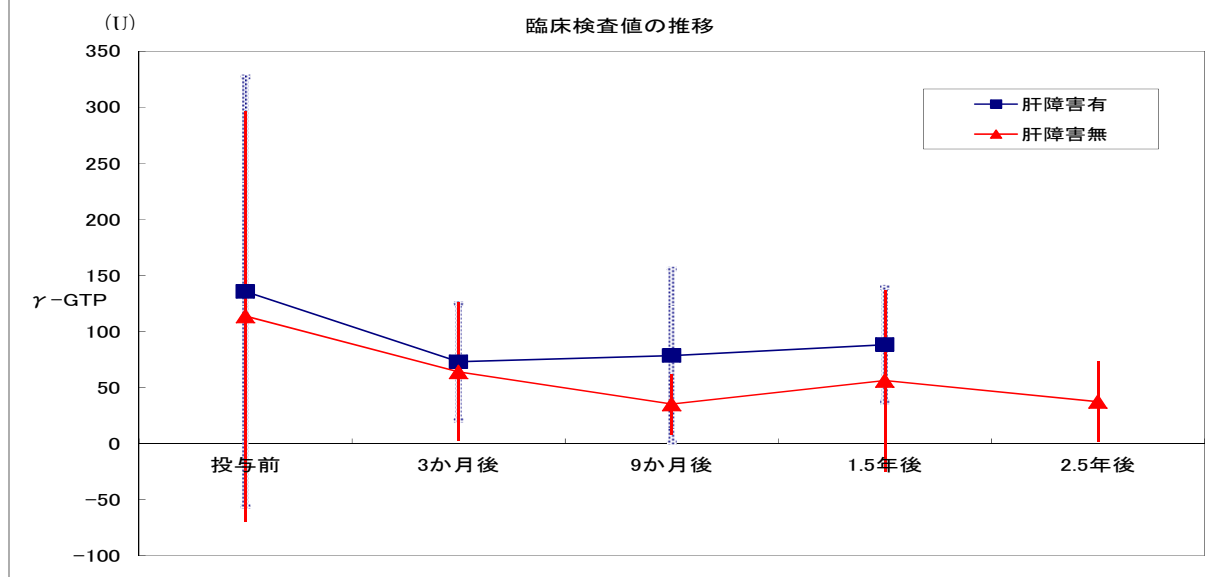


Table 1-39 肝機能障害の有無別 LDH の推移

| 臨床検査項目 | 肝障害有無 | グラフ表示名 | 投与前 | 投与後 | | | |
|---------|-------|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | | | 0-0.5年後 | 0.5-1年後 | 1-2年後 | 2-3年後 |
| | | | | 3か月後 | 9か月後 | 1.5年後 | 2.5年後 |
| LDH (U) | 有 | N | 30 | 32 | 6 | 3 | 0 |
| | | Mean \pm SD | 592.7 \pm 606.65 | 316.1 \pm 198.07 | 257.6 \pm 48.68 | 221.9 \pm 60.71 | |
| | 無 | N | 91 | 103 | 47 | 21 | 4 |
| | | Mean \pm SD | 760.2 \pm 971.64 | 284.9 \pm 81.05 | 339.7 \pm 393.84 | 904.3 \pm 2557.9 | 309.8 \pm 105.37 |

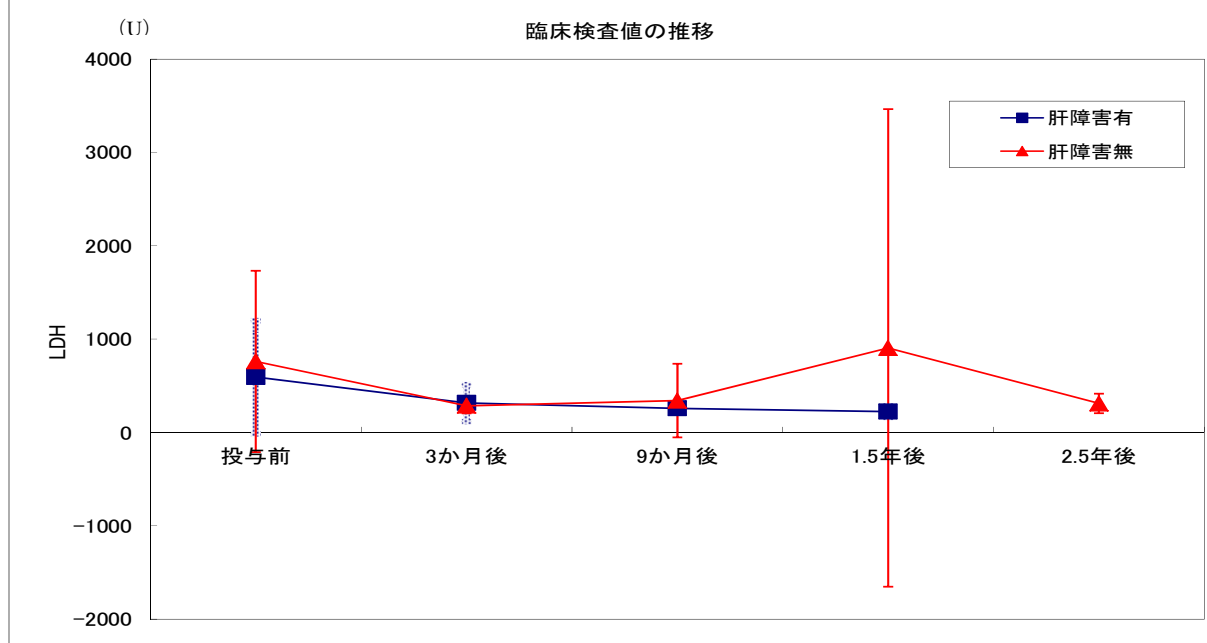


Table 1-40 肝機能障害の有無別 総ビリルビン

| 臨床検査項目 | 肝障害有無 | グラフ表示名 | 投与前 | 投与後 | | | |
|-------------------|-------|---------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | | 投与前 | 0-0.5年後 | 0.5-1年後 | 1-2年後 | 2-3年後 |
| 総ビリルビン (mg/dL) | 有 | N | 26 | 30 | 5 | 3 | 0 |
| | | Mean±SD | 1 ± 0.97 | 1 ± 1.03 | 0.7 ± 0.56 | 0.7 ± 0.29 | |
| | 無 | N | 88 | 99 | 44 | 18 | 4 |
| | | Mean±SD | 0.8 ± 0.48 | 0.7 ± 0.58 | 0.5 ± 0.21 | 0.6 ± 0.19 | 0.5 ± 0.11 |

肝機能障害を有する患者における有効性について、抗白血病効果を [Table 1-41](#) に、細胞遺伝学的効果を [Table 1-42](#) に示す。肝機能障害を有する患者における抗白血病効果の有効率は 100.00% (26/26 例) であり、肝機能障害を有さない患者の有効率 95.45% (105/110 例) と比較して有意差は認められなかった。肝機能障害を有する患者における細胞遺伝学的効果の有効率についても 96.15% (25/26 例) と、肝機能障害を有さない患者における有効率 97.12% (101/104 例) と比較して有意差は認められなかった。

Table 1-41 肝機能障害の有無別の抗白血病効果

| | 症例数 | 有効 | 有効率 | 検定結果 Fisher |
|--------|-------|-------|---------|----------------|
| 肝機能障害有 | 26 例 | 26 例 | 100.00% | p=0.5830 |
| 肝機能障害無 | 110 例 | 105 例 | 95.45% | |
| 合計 | 136 例 | 131 例 | 96.32% | |

Table 1-42 肝機能障害の細胞遺伝学的効果

| | 症例数 | 有効 | 有効率 | 検定結果 Fisher |
|--------|-------|-------|--------|----------------|
| 肝機能障害有 | 26 例 | 25 例 | 96.15% | p=1.0000 |
| 肝機能障害無 | 104 例 | 101 例 | 97.12% | |
| 合計 | 130 例 | 126 例 | 96.92% | |

(5) 中止・脱落症例

1) 中止・脱落率と中止・脱落理由

本調査にて中止・脱落とした症例は安全性解析対象症例 161 例中 147 例 (91.30%) であった。調査継続不可理由を Table 1-43 に示す。中止・脱落理由は原疾患の悪化 22.98% (37/161 例)，有害事象の発現 14.29% (23/161 例)，転院 11.80% (19/161 例)，効果不十分 8.70% (14/161 例)，死亡 8.07% (13/161 例)，その他 39.13% (63/161 例) であった (重複理由あり)。中止・脱落の重複理由には効果不十分及び原疾患の悪化が 12 例，原疾患の悪化及び死亡が 3 例，有害事象の発現及びその他が 3 例，有害事象の発現と死亡及びその他が 1 例，効果不十分と原疾患の悪化及び有害事象の発現が 1 例であった。

Table 1-43 中止・脱落理由

| 中止・脱落理由 | 例数 | 割合 (n=161) |
|---------|-------|---------------|
| 効果不十分 | 14 例 | 8.70% |
| 原疾患の悪化 | 37 例 | 22.98% |
| 有害事象の発現 | 23 例 | 14.29% |
| 死亡 | 13 例 | 8.07% |
| 転院 | 19 例 | 11.80% |
| その他 | 63 例 | 39.13% |
| 中止例数計 | 147 例 | 91.30% |

※重複理由あり

2 特定使用成績調査に関するまとめ

「中央登録方式」にて調査を実施し，調査票が収集された 162 例のうち，161 例を安全性解析対象症例，136 例を抗白血病効果解析対象症例とし，130 例を細胞遺伝学的効果解析対象症例として検討した。

(1) 安全性

副作用は 108 例 381 件報告され，副作用発現症例率は 67.08% (108/161 例) であった。承認時までの副作用発現症例率 100.00% (8/8 例) と比べ低かった。

副作用の器官分類 (SOC) 別の発現頻度は臨床検査 31.68% (51 例)，胃腸障害 29.19% (47 例)，一般・全身障害及び投与部位の状態 26.09% (42 例)，血液及びリンパ系障害 22.36% (36 例)，皮膚及び皮下組織障害 13.04% (21 例)，肝胆道系障害 9.94% (16 例)，感染症及び寄生虫症及び呼吸器，胸郭及び縦隔障害が各 6.83% (11 例)，代謝及び栄養障害 5.59% (9 例)，心臓障害 3.11% (5 例)，筋骨格系及び結合組織障害 2.48% (4 例)，腎及び尿路障害 2.48% (4 例)，神経系障害 1.86% (3 例)，良性，悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む) 及び

精神障害が各 1.24% (2 例) , 生殖系及び乳房障害 0.62% (1 例) であり, 眼障害, 血管障害及び傷害, 中毒及び処置合併症の発現はなかった。

添付文書の (1) 重大な副作用の項で注意喚起をしている副作用で, 承認時までの国内臨床試験での発現がなく, 本調査で認められた副作用 (臨床検査値異常を除く) は, 肺炎, 敗血症, 発熱性好中球減少症, 汎血球減少症, うっ血性心不全, 心嚢液貯留, 間質性肺疾患, 肺水腫, 腹水, 胃出血, 胃腸出血, イレウス, 痙攣性イレウス, マロリー・ワイス症候群, メレナ, 肝機能異常, 肝障害, 腎障害, 腎機能障害であった。これらの事象の発現頻度は, 肝機能異常を除き, すべて 5%以下であった。肝機能異常は 5.59% (9/161 例) が発現したが, そのうち, 重篤な副作用は 3 件であり, 本剤の投与中止及び対象療法などで, すべて転帰は, 回復または軽快であった。

副作用及び使用上の注意から予期できない副作用が高頻度に認められる等の注目すべき事項は認められなかった。また, 添付文書に記載の重大な副作用の発現頻度についても, 承認時と比べて高頻度に認められる等の特筆すべき事項はなかった。

特別な背景を有する患者において, 小児, 高齢者, 腎機能障害合併例, 肝機能障害合併例の副作用発現に問題となる事項は認められなかった。

(2) 有効性

有効性は抗白血病効果解析対象症例 136 例, 細胞遺伝学的効果解析対象症例 130 例について検討した。

有効性判定は抗白血病効果と細胞遺伝学的効果の 2 つの評価項目について調査担当医師による判定とした。抗白血病効果の有効性の評価は, CHR:血液学的完全寛解, Marrow-CR:骨髄内完全寛解及び血液学的部分寛解を有効例とした。また, 細胞遺伝学的効果の有効性の評価は, Complete CGR : 細胞遺伝学的完全寛解及び Major CGR : 細胞遺伝学的部分寛解を有効例とした。

抗白血病効果の有効率は 96.32% (131/136 例) , 細胞遺伝学的効果の有効率は 96.92% (126/130 例) であった。承認時までの国内臨床試験の抗白血病効果 (血液学的効果) の有効率 100.00% (8/8 例) , 細胞遺伝学的効果 87.5% (7/8 例) と比べ大きな違いはなかった。

(3) 使用上の注意の改訂等

本調査結果から, 現時点では特別な対応を要する事象は認められなかったが, 本剤との因果関係を否定された事象を含め, 必要に応じて使用上の注意の改訂などの対応を検討する。