

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤
チロシンキナーゼインヒビター
ニロチニブ塩酸塩水和物カプセル

タシグナ[®]カプセル 50mg

タシグナ[®]カプセル 150mg

タシグナ[®]カプセル 200mg

劇薬、処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 本剤投与後に QT 間隔延長が認められており、心タンポナーデによる死亡も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。[7.4.2、8.2、9.1.2、9.1.3、10.2、11.1.2 参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

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

適正使用のお願い

本剤は、国内外での臨床試験の結果、グリベックの治療効果が不十分ないしは不耐容の慢性期ならびに移行期慢性骨髄性白血病(CML)に対する有効性と安全性が確認され、2009年1月にタシグナカプセル200mgが「イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」を適応症として製造販売承認を取得しました。

その後初発の慢性期のCMLに対して、日本を含む国際共同第Ⅲ相比較試験の結果、治療開始12ヵ月時点におけるMMR達成率において、タシグナがグリベックを上回ることが判明し、有効性、安全性の評価に基づき、2010年12月「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」を新効能として承認を取得し、初発の慢性期CMLに対する適応が認められました。これに基づき、新たな用法及び用量が設定され、併せてタシグナカプセル150mgの製造販売承認を取得しました。

また、タシグナ服用時の利便性を高めることに加え、CMLの小児患者に使用されることも踏まえ、より小さなサイズのタシグナカプセル50mgの開発を行い、2017年9月に製造販売承認を取得しました。さらに、CMLの小児患者に対する国際共同第Ⅱ相試験において、タシグナの有効性、安全性が確認され、2017年12月に小児用法・用量に対する承認を取得しました。

しかし、重大な副作用が認められていることから、投与開始前ならびに投与中は臨床症状の観察と定期的な臨床検査を実施する必要があります。

本適正使用ガイドでは、タシグナの適正使用を推進するとともに、患者さんの安全を確保するために、投与前ならびに投与中の注意事項や副作用などについて掲載しています。本剤を使用する前に最新の製品添付文書及び本冊子を精読し、安全確保にご留意いただきつつ、治療を行っていただくことをお願いいたします。また、本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

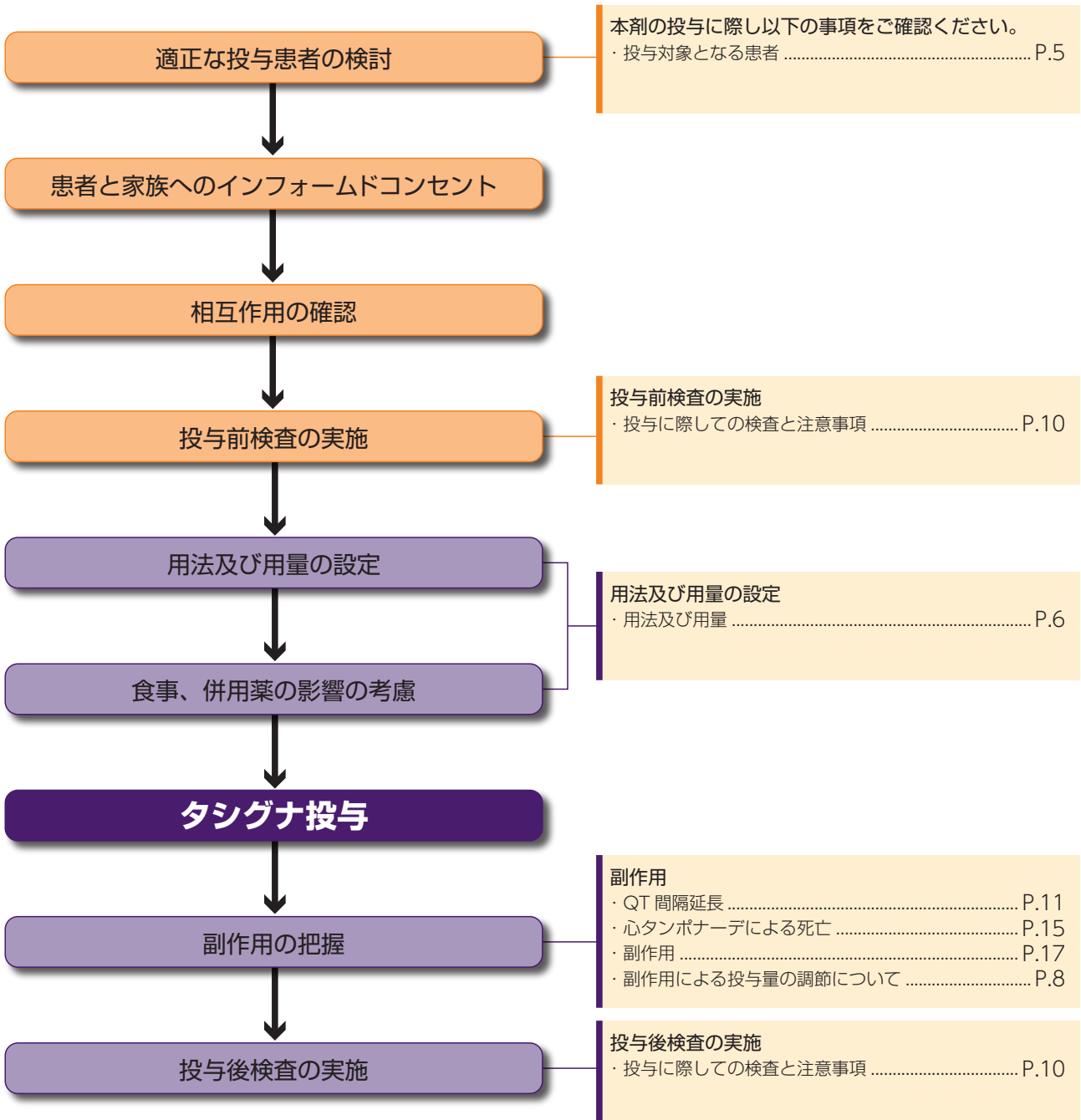
目次

1. 本剤投与における適正使用推進のためのフロー	4
2. 投与にあたって	5
(1) 投与対象となる患者	5
(2) 用法及び用量	6
(3) 副作用による投与量の調節について	8
(4) 投与に際しての検査と注意事項	10
3. QT 間隔延長及び心タンポナーデによる死亡、突然死の発現状況	11
(1) QT 間隔延長	11
(2) 心タンポナーデによる死亡	15
(3) 突然死	16
4. 副作用	17
(1) 骨髄抑制	17
(2) 動脈閉塞性事象	22
● 心筋梗塞、狭心症	22
● 末梢動脈閉塞性疾患	25
● 脳梗塞、一過性脳虚血発作	27
(3) 高血糖	29
(4) 出血（頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血）	31
(5) 感染症	33
(6) 肝炎、肝機能障害、黄疸	35
(7) 膵炎	41
(8) 体液貯留	44
(9) 皮膚障害	47
(10) 他の重大な副作用	52
5. Q&A	54
(1) 用量調節（Q1～3）	55
(2) 心電図検査（Q4）	55
(3) 服用方法（Q5, 6）	55
(4) 特定の背景を有する患者への投与（Q7～9）	56
(5) TFR [*] 関連（Q10, 11）	57
(6) その他（Q12）	59

※TFR：treatment-free remission（無治療寛解：深い分子遺伝学的寛解を維持している患者において、TKI 治療を中止しても分子遺伝学的に再発・再燃してこない寛解状態）

別 添	1. 交差不耐容の発現状況一覧	別添 1-1
	2. 重大な副作用発現患者の臨床経過一覧	別添 2-1
	3. 国内及び外国第Ⅱ相試験における対象患者のイマチニブで効果不十分及びイマチニブに忍容性なしの定義（成人）	別添 3-1
	4. 国際共同第Ⅱ相試験における対象患者のイマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の定義（小児）	別添 4-1
	5. 臨床試験における休薬、減量又は中止の基準	別添 5-1
	6. 臨床試験における検査・観察スケジュール	別添 6-1

1. 本剤投与における適正使用推進のためのフロー



2. 投与にあたって

(1) 投与対象となる患者

本剤の臨床成績を確認・理解いただいた上で、以下に基づき本剤投与が適正な患者を選択してください。

【効能又は効果】

慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

参考

- ・ 国内外の臨床試験（成人）において、イマチニブに忍容性のない患者に対して本剤が投与された際に、少数例ではあるものの、イマチニブ投与時と同様の副作用が認められました。したがって、イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、イマチニブの投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が発現するおそれがあるので、前治療の副作用の内容を確認し、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。
- ・ 副作用の発現状況につきましては、「別添 1. 交差不耐容の発現状況一覧」を参照してください。

成人

- 国際共同第Ⅲ相試験では、18歳以上の初発の慢性期の慢性骨髄性白血病（CML）患者が対象とされました。
- 国内及び外国第Ⅱ相試験では、18歳以上*のイマチニブで効果不十分な CML 患者又はイマチニブに忍容性のない CML 患者が対象とされました。

*国内第Ⅱ相試験では20歳以上が対象とされました。

参考

臨床試験におけるイマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性なしの定義につきましては、「別添 3. 国内及び外国第Ⅱ相試験における対象患者のイマチニブで効果不十分及びイマチニブに忍容性なしの定義（成人）」を参照してください。

小児

- 国際共同第Ⅱ相試験では、1歳以上18歳未満の初発もしくはイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者、及びイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の移行期 CML 患者が対象とされました。ただし、イマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の移行期 CML 患者及び2歳未満の患者は登録されませんでした。
- 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する使用経験はなく、安全性は確立していません。

参考

臨床試験におけるイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の定義につきましては、「別添 4. 国際共同第Ⅱ相試験における対象患者のイマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の定義（小児）」を参照してください。

(2) 用法及び用量

① 1日2回投与です

成人

- 通常、成人にはニロチニブとして1回400mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与します。ただし、初発の慢性期のCMLの場合には、1回投与量は300mgとします。なお、患者の状態により適宜減量してください。

【本剤の増量に関する注意】

効果不十分の患者に対する本剤増量の有効性と安全性は確立されていないことから、400mg 1日2回（初発の慢性期CMLでは300mg 1日2回）を超える用法及び用量への増量は推奨できません。

【初発の慢性期のCML患者での注意】

1回投与量は300mgとし、患者の状態により適宜減量してください。

小児







- 通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして1回約230mg/m²）を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与します。なお、患者の状態により適宜減量してください。

体表面積	1回投与量
0.32m ² 以下	50mg
0.33～0.54m ²	100mg
0.55～0.76m ²	150mg
0.77～0.97m ²	200mg
0.98～1.19m ²	250mg
1.20～1.41m ²	300mg
1.42～1.63m ²	350mg
1.64m ² 以上	400mg

小児を対象とした臨床試験において、体表面積の算出には Mosteller 式が使用されました。
Mosteller 式
 体表面積 (m²) = [身長 (cm) × 体重 (kg) / 3,600]^{1/2}

本剤の用量は対象患者により異なります。本剤には50mgカプセル、150mgカプセル、200mgカプセルの3種類があります。

【タシグナカプセルの剤形】

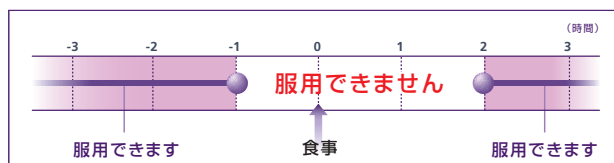
	タシグナカプセル50mg	タシグナカプセル150mg	タシグナカプセル200mg
外形			
識別コード	NVR ABL	NVR BCR	NVR TKI
大きさ(約)	長径：14.5mm 短径：5.3mm 質量：0.14g 4号硬カプセル	長径：19.4mm 短径：6.7mm 質量：0.38g 1号硬カプセル	長径：21.8mm 短径：7.6mm 質量：0.50g 0号硬カプセル
製剤写真	PTP カプセル 	PTP カプセル 	PTP カプセル 
※原寸大ではありません			

② 投与間隔は12時間を目安としてください

本剤のQT 間隔延長作用は血中濃度依存的であることが報告されています。本剤の血液中での消失半減期は約24時間であることから、投与間隔が短くなった場合、血中濃度が上昇し、QT 間隔延長などの副作用の発現が懸念されます。そのため、投与間隔は12時間毎を目安として設定しています。

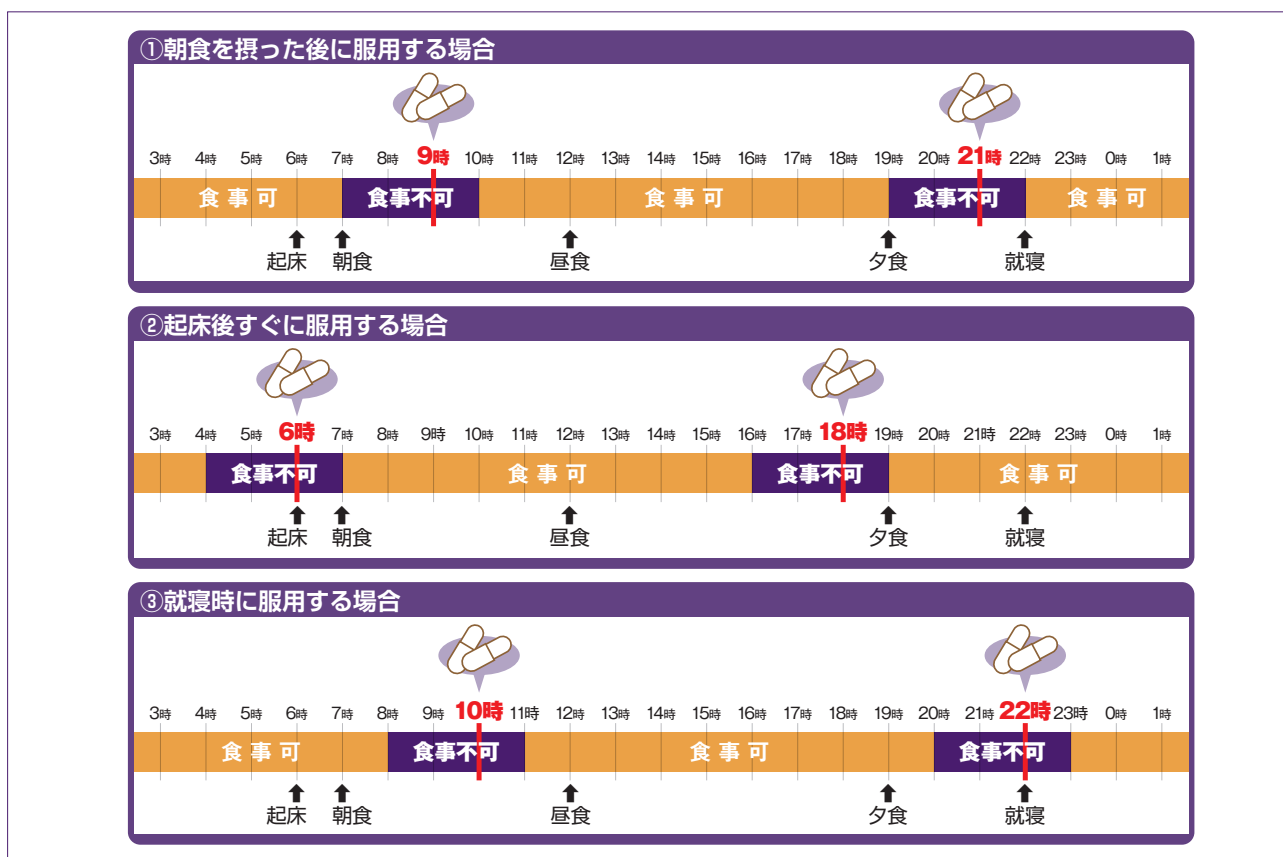
③ 食事の前1時間から食後2時間までの間は服用を避けてください

食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が増加するとの報告があります。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けてください。



【服用時間の例】

患者の生活リズムに合わせた本剤の服用時間の例を下図に示します。



④ 他の抗悪性腫瘍剤との併用

他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していません。

(3) 副作用による投与量の調節について

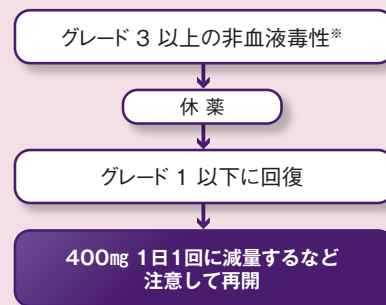
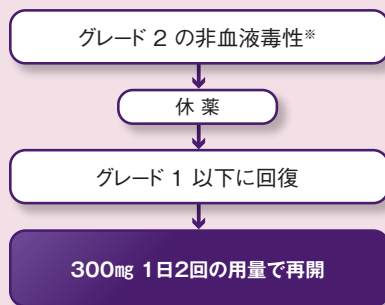
- 本剤投与中に副作用が発現した場合は、患者の状態により適宜減量してください。下表の副作用が発現した場合は、各項目を参考にして投与量を調節してください。

QT 間隔延長	➔	P.11 「3.(1)QT 間隔延長」の項参照
好中球減少		
血小板減少	➔	P.17 「4.(1)骨髄抑制」の項参照
貧血(ヘモグロビン低下)		
肝機能検査値(ビリルビン、AST、ALT)上昇	➔	P.35 「4.(6)肝炎、肝機能障害、黄疸」の項参照
膵機能検査値(リパーゼ)上昇	➔	P.41 「4.(7)膵炎」の項参照

- 本剤投与中にその他の非血液系の副作用が発現した場合は、下図を参考に投与量を調節してください。

成人

a) 初発の慢性期の CML



b) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML



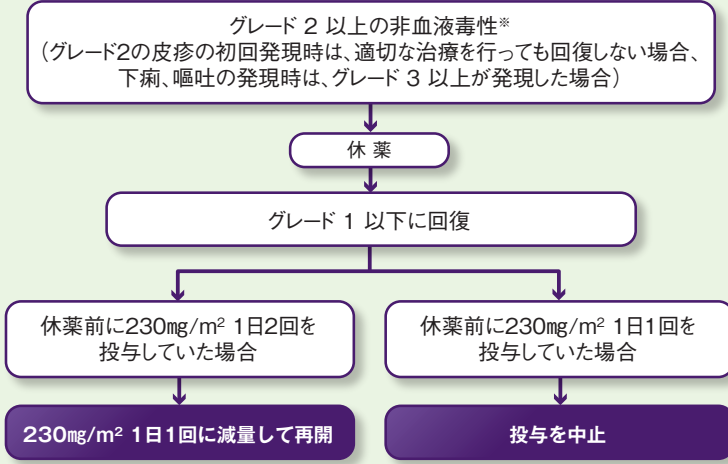
※ QT 間隔延長、肝機能検査値(ビリルビン、AST、ALT)、膵機能検査値(リパーゼ)は、P.11、35、41を参照

参考

臨床試験における投与量調節の基準につきましては、「別添5. 臨床試験における休薬、減量又は中止の基準」を参照してください。

小児

c) 小児の CML



※ QT 間隔延長、肝機能検査値(ビリルビン、AST、ALT)、腎機能検査値(リパーゼ)は、P.11、35、41を参照

参考

臨床試験における投与量調節の基準につきましては、「別添5. 臨床試験における休薬、減量又は中止の基準」を参照してください。

(4) 投与に際しての検査と注意事項

注意を要する副作用	検査と注意事項
<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄抑制(血小板減少、好中球減少、貧血) ・肝炎、肝機能障害、黄疸(血中のビリルビン、肝トランスアミナーゼの増加) ・脾炎(脾酵素;リパーゼ増加) ・高血糖 ・出血 ・感染症 ・腫瘍崩壊症候群(電解質異常や腎機能障害) 	<ul style="list-style-type: none"> ・血液検査を本剤投与開始前及び投与中は、定期的もしくは必要に応じて適宜実施してください。
<ul style="list-style-type: none"> ・QT 間隔延長 	<ul style="list-style-type: none"> ・心電図検査を本剤投与開始前及び投与中に適宜実施してください。(P.55「5. Q&A Q4」の項参照) ・電解質異常のある患者(低カリウム血症又は低マグネシウム血症など)に投与する場合は、投与開始前に必ず電解質の補正を行い、定期的に血液検査を実施してください。
<ul style="list-style-type: none"> ・体液貯留 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重を定期的に測定するなど、観察を十分に行ってください。
<ul style="list-style-type: none"> ・B型肝炎ウイルスの再活性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。 ・B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs 抗原陰性、かつHBc 抗体又はHBs 抗体陽性)に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の徴候や症状に注意してください。 ・B型肝炎感染歴の確認及びB型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」¹⁾を参考にしてください。

[検査・観察スケジュール]

必要な臨床検査	投与開始前	1ヵ月目				2ヵ月目				3ヵ月目以降				...	
		1週	2週	3週	4週	1週	2週	3週	4週	1週	2週	3週	4週	...	
血液検査	血球数算定 白血球分画	↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑					↑	
	電解質														
	ビリルビン、肝トランスアミナーゼ、リパーゼなど	↑													
	血糖														
	肝炎ウイルスマーカー	↑													
クレアチニン 尿素窒素 尿酸	↑														
体重	↑														
心電図など	↑														

参考

臨床試験における検査と観察スケジュールにつきましては、「別添6. 臨床試験における検査・観察スケジュール」を参照してください。

1) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編: B型肝炎治療ガイドライン
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b

注) 本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

3. QT間隔延長及び心タンポナーデによる死亡、突然死の発現状況

(1)QT 間隔延長

【特 徴】

- hERG チャンネル及び摘出ウサギ心臓を用いた *in vitro* 心血管系安全性薬理試験において、本剤による QT 間隔延長作用が示唆されています。
- 本剤は血中濃度依存的な QT 間隔延長作用を有することが示されています(成人を対象とした臨床試験)。

【投与にあたって】

- 心電図検査を本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜行うなど、患者の状態を十分に観察してください。(P.10「2.(4)投与に際しての検査と注意事項」、P.55「5. Q&A Q4」の項参照)
- 併用薬の使用を管理することや本剤を空腹時に投与すること、電解質異常のある患者に対して本剤投与前の電解質を補正することにより、QT 間隔延長作用を最小限に抑えることができると考えられます。(P.6「2.(2)用法及び用量」、P.10「2.(4)投与に際しての検査と注意事項」の項参照)
- QT 間隔延長のリスクのある患者に投与する場合は、注意して投与してください。(P.14「QT 間隔延長のリスクのある患者」の項参照)
- 異常が認められた場合には下図を参考に休薬、減量、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

参考

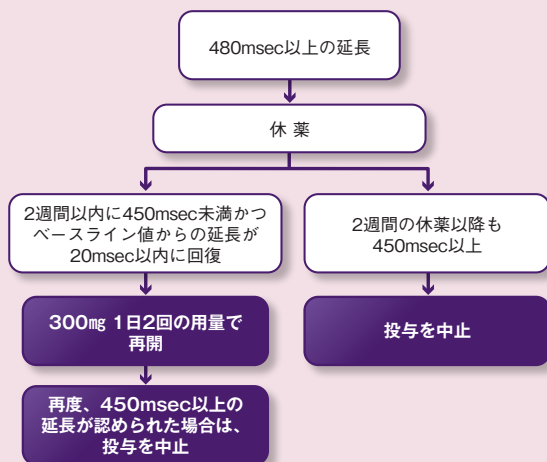
症例の臨床経過につきましては、「別添2. 重大な副作用発現患者の臨床経過一覧」を参照してください。

成人

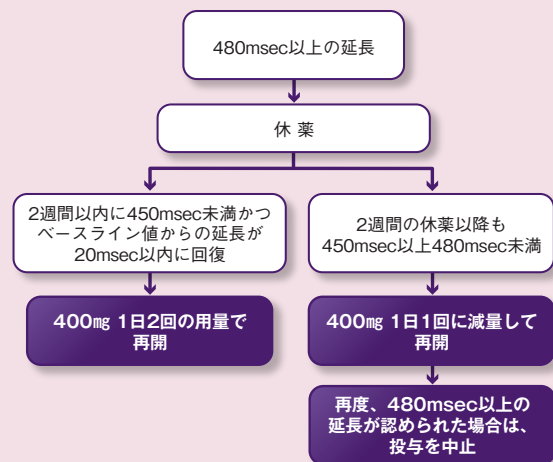
● QT 間隔延長に対する投与量調節

本剤の投与中に QT 間隔延長が認められた場合は、下図を参考に投与量を調節してください。

a) 初発の慢性期の CML



b) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML



参考

臨床試験における投与量調節の基準につきましては、「別添5. 臨床試験における休薬、減量又は中止の基準」を参照してください。

① 発現状況

副作用として報告された QT 間隔延長の CTCAE v3.0グレード(以下 CTC グレード) 別発現頻度は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現頻度：国際共同第Ⅲ相試験*¹]

CTC グレード	300mg 1日2回 n=279		400mg 1日2回* ² n=277		計 n=556	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
心電図 QT 延長	5(1.8)	1(0.4)	5(1.8)	0	10(1.8)	1(0.2)

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現頻度：国内第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=16		移行期 CML n=7		急性期 CML n=4		Ph+ALL n=7		計 n=34	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
心電図 QT 補正 間隔延長	4(25.0)	1(6.3)	0	0	1(25.0)	0	0	0	5(14.7)	1(2.9)

本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

[発現頻度：外国第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=321		移行期 CML n=137		計 n=458	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
心電図 QT 延長	6(1.9)	0	6(4.4)	0	12(2.6)	0

② 発現時期

本剤による QT 間隔延長が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅲ相試験*¹]

用量* ²	発現日(日)		持続期間(日)	
	n* ³	中央値(範囲)	n* ⁴	中央値(範囲)
300mg 1日2回 (n=279)	5	343.0(9~1019)	5	19.0(1~333)
400mg 1日2回 (n=277)	5	84.0(6~164)	5	8.0(1~260)

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

*3 異常を発現した全被験者数。

*4 全発現件数。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

【発現時期及び持続期間：国内及び外国第II相試験】

疾患	国内 / 外国	発現日(日)		持続期間(日)	
		n ^{*2}	中央値(範囲)	n ^{*3}	中央値(範囲) ^{*4}
合計 ^{*1} (n=34)	国内	5	15(1~1001)	10	14.5(1~563)
慢性期 CML (n=321)	外国	6	190(8~511)	7	29(1~150)
移行期 CML (n=137)	外国	6	188.5(4~443)	9	8(1~548)

*1 慢性期 CML、移行期 CML、急性期 CML、Ph+ALL をあわせた被験者全体。本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

*2 異常を発現した全被験者数。

*3 全発現件数。

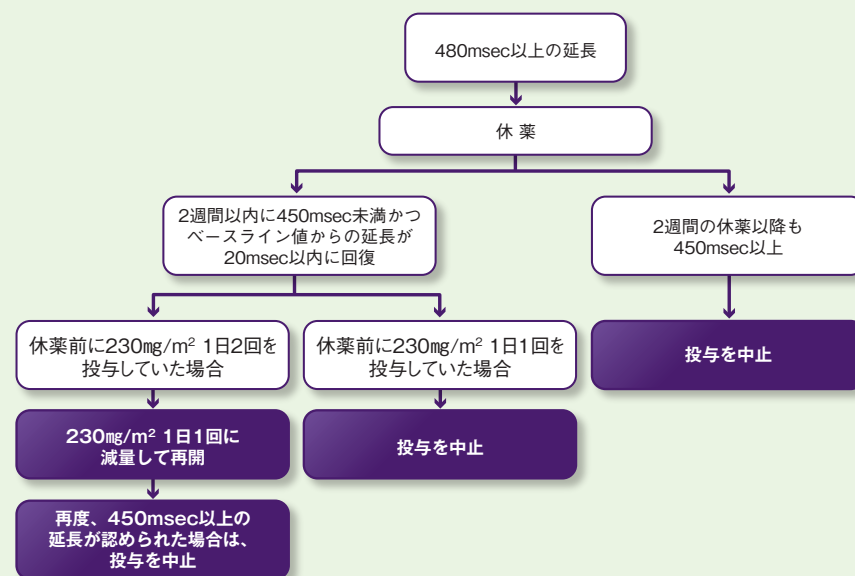
*4 カプラン・マイヤー法に基づき、評価には異常が継続していた打ち切り例を含む。

小児

● QT 間隔延長に対する投与量調節

本剤の投与中に QT 間隔延長が認められた場合は、下図を参考に投与量を調節してください。

c) 小児の CML



参考

臨床試験における投与量調節の基準につきましては、「別添5. 臨床試験における休業、減量又は中止の基準」を参照してください。

① 発現状況

副作用として報告された QT 間隔延長の CTCAE v4.0グレード(以下 CTC グレード) 別発現頻度は、下表に示すとおりでした。

[発現頻度：国際共同第Ⅱ相試験*1]

CTC グレード	初発の慢性期 CML n=25		慢性期 CML *2 n=33		計 n=58	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
心電図 QT 延長	2(8.0)	0	3(9.1)	0	5(8.6)	0

*1 用法及び用量の一変承認時までの集計。

*2 イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者。

② 発現時期

本剤による QT 間隔延長が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅱ相試験*1]

疾患	国内 / 外国	年齢(歳)	事象	発現日(日目)	持続期間(日)	CTC グレード
初発の慢性期 CML	外国	16	心電図 QT 延長	8	9	1
初発の慢性期 CML	外国	11	心電図 QT 延長	422	16	1
慢性期 CML *2	国内	13	心電図 QT 延長	585	8	1
慢性期 CML *2	外国	10	心電図 QT 延長	85	4	1
			心電図 QT 延長	337	6	2
慢性期 CML *2	外国	15	心電図 QT 延長	508	27	1

*1 用法及び用量の一変承認時までの集計。

*2 イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者。

● QT 間隔延長のリスクのある患者

以下に示すような患者に対して本剤を投与する場合は、QT 間隔延長が起こるおそれがあるため、注意して投与してください。

1) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

本剤を投与した場合に QT 間隔延長が起こるおそれがありますので、注意してください。

2) 電解質異常(低カリウム血症又は低マグネシウム血症など)のある患者

QT 間隔延長を起こすおそれがあることから、本剤投与開始前に必ず電解質の補正を行ってください。また、本剤投与中も定期的に血液検査を行ってください。

3) CYP3A4を阻害する薬剤又は抗不整脈薬、QT 間隔延長を起こすおそれのある薬剤を服用している患者

本剤は主に CYP3A4で代謝されるため、強力な CYP3A4阻害薬との併用投与により、本剤の血中濃度が上昇する可能性があります。本剤の QT 間隔延長作用は血中濃度依存的であることから、CYP3A4阻害作用がない又は弱い薬剤への代替を考慮し、併用する場合は、観察を十分に行い QT 間隔延長などに注意してください。

また、本剤と抗不整脈薬、QT 間隔延長を引き起こす可能性がある薬剤の併用のデータはないものの、共に QT 間隔延長を起こす可能性があるため、併用する場合は、観察を十分に行ってください。

(2)心タンポナーデによる死亡

- ・イマチニブ抵抗性の白血病を対象とした国内第Ⅱ相試験(成人)において、心タンポナーデによる死亡が34例中1例(2.9%)報告されています。
- ・本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

成人

① 臨床経過

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
性別 年齢	使用理由 (病歴)			
女性 60代	急性期 CML (貧血、高尿酸血症、 低ナトリウム血症、 低蛋白血症、上室 性期外収縮、食欲 不振、悪心、脱毛症、 鼻茸、肺炎)	800mg 14日間	<p>心タンポナーデ、洞不全症候群、胸水、心電図 QTc 間隔延長、肺炎、胸膜炎</p> <p>約2年前 CMLの診断</p> <p>投与開始日 本剤800mgの投与開始。骨髓：芽球20.8%、G-Band 100% 胸部CT・心エコー：異常なし 肝脾腫大：なし</p> <p>投与4日目 貧血の進行を認めMAP2U 施行。</p> <p>投与5日目 徐脈(脈拍数が一時的に30 bpm まで低下)を認める。</p> <p>投与6日目 右胸壁から前腕にかけて浮腫を認める。</p> <p>投与7日目 血管造影を実施。右鎖骨下深部静脈血栓症、右上肢に血栓性静脈炎を認めヘパリンナトリウムの投与開始。</p> <p>投与10日目 吸気時に右背部痛があり、肺血流シンチを実施。肺塞栓は否定されたが、左肺野下葉に硬化と胸膜肥厚があり、胸膜炎と診断。徐脈(脈拍数：50 bpm)が認められ、12誘導心電図で、QTcf 間隔は484 msecであった。</p> <p>投与11日目 胸水増量が続き胸腔穿刺施行(排液220mL、細胞診の結果腫瘍細胞は検出されず)。</p> <p>投与12日目 呼気時痛はないものの、胸水増量、肝肥大、顔面、両下肢及び右上肢の浮腫が認められる。徐脈(脈拍数：25 bpm)が認められる。</p> <p>投与14日目(中止) 胸水は消失傾向であったが、呼吸苦を伴う背部痛が発現。肺炎及び胸膜炎の悪化と診断され、本剤の投与中止。</p> <p>中止翌日 低血圧(収縮期血圧70 mmHg 前後)と頻脈(脈拍数120 bpm)が出現し、塩酸ドパミンの静注が開始され、背部痛には塩酸モルヒネが投与された。心エコー検査で心嚢液貯留(前壁・後壁に2 cm以上の心嚢液貯留)及び拡張障害が認められ、心タンポナーデと診断された。また、心電図検査で、洞機能不全症候群も認められ、患者は循環器専門病院に転院し、治療中止となる。</p> <p>中止2日目 心嚢穿刺で血性の心嚢水(心嚢液中に好中球浸潤が認められたが、芽球は認められず)、心エコー検査で右壁肥厚を認める。患者は死亡した。</p>	国内 症例

併用薬：メシル酸イマチニブ、ラニムスチン、シタラピン、ヒドロキシカルバミド、トプラマイシン、メロペネム三水和物、ヘパリンナトリウム、塩酸モルヒネ、塩酸ドパミン、フルルビプロフェンアキセチル、ヒトインスリン

	投与 開始日	投与 4日目	投与 7日目	投与 9日目	投与 10日目	投与 11日目	投与14日目 (中止)	中止翌日
芽球 (%)	44	58	34	10	7	2	2	1
WBC (mm ³)	10,700	12,000	10,100	18,900	37,300	52,100	53,000	58,000
Hb (g/dL)	8.2	6.6	8.6	7.2	6.7	6.2	7.1	9.4
PLT (x10 ⁴ /μL)	11.4	24.9	35.8	24.5	18.8	12.7	17.8	19.6
CRP (mg/dL)	1.8 (投与2日前)	4.4	10.3	13.4	14.9	16.5	10.4	11.6
LDH (U/L)	-	-	-	-	268	279	292	355

本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

小児

① 発現状況

国際共同第Ⅱ相試験(n=58)において、副作用として心タンポナーデによる死亡は認められませんでした。

(3) 突然死

- 死因が明確でないものの、外国臨床試験において本剤との関連が否定できない突然死の報告があります（成人）。
- 外国において、本剤投与後の突然死が、心疾患又はその既往歴、心リスク因子のある患者で報告されており、QT 間隔延長が寄与因子の可能性ががあります。
- 突然死の患者は、多くの病歴（高血圧、糖尿病など）、併用注意の薬剤を含む併用薬を服用していたことが判明しています。
- 初回承認時までの突然死の報告は12例（頻度0.32%）でした。突然死12例中5例は、治験医及び外部の循環器専門医によって、本剤との関連が否定されています。

成人

① 発現状況と発現時期

疾患	性別 年齢	死亡に至った 事象	死亡までの 期間	本剤との 因果関係	心疾患に関連する既往又は 合併症	併用薬
1 Ph+ALL	男性 70代	心突然死	7日	疑われる	高血圧及び肥満、左室肥大及び心基部下壁の低収縮、拡張機能障害、左心房拡張及び肺動脈(PA)圧上昇(40 mmHg)	ラムプリル、スルファメトキサゾール/トリメトプリム、イブプロフェン、パントプラゾール、カルシウム
2 慢性期 CML	男性 50代	心停止、心室細動	194日	疑われない	左脚前枝ヘミブロック	なし
3 HES/ CEL	男性 60代	心停止、敗血症、無菌性心内膜炎(レフレル症候群)	15日	疑われる	高血圧及び心筋梗塞	ベラパミル、モキシニジン、フロセミド、塩酸タムスロシン、アシクロビル、プレドニゾン、ピペラシリン/タゾバクタム
4 慢性期 CML	男性 70代	心停止、急性心筋梗塞、心筋断裂	264日	疑われない	高血圧	リシノプリル、ジクロフェナク、マグネシウム
5 急性 転化期 CML	女性 40代	心肺停止、急性心筋梗塞の疑い	53日(本剤投与中止から4日後)	疑われる	高血圧及び糖尿病、喫煙、深部静脈血栓症	ダサチニブ、アテノロール、バルサルタン、グリベンクラミド、メトホルミン、メチルプレドニゾン、ピンクリスチン
6 慢性期 CML	男性 70代	突然の心停止、急性心筋梗塞	431日(本剤投与中止から8日後)	疑われない	高血圧及び冠動脈疾患、末梢動脈疾患、高コレステロール血症	アテノロール、塩酸セチリジン、テラゾシン、塩酸ラニチジン、ロバスタチン、セレコキシブ、アセチルサリチル酸、ヒドロクロロチアジド、フロン酸モメタゾン、トリニトログリセリン
7 慢性期 CML	男性 70代	広範囲の冠動脈疾患の疑い	176日	疑われない	息切れ、喫煙、高血糖	ロラゼパム、グリベンクラミド
8 移行期 CML	女性 60代	突然死、不整脈の疑い	5日	疑われる	高血圧及びうつ血性心不全、左脚ブロック	フルコナゾール、オンダンセトロン、リシノプリル、メトプロロール、フロセミド、アシクロビル、アロプリノール、クリンダマイシン、ファモチジン、エルゴカルシフェロール、酢酸メゲストロール、カリウム、カルシウム及びマグネシウム
9 慢性期 CML	男性 60代	突然死(目撃者なし)、冠動脈硬化症、冠動脈狭窄	20日	疑われる	冠動脈疾患及び高血圧、肥満、大動脈弁及び僧帽弁硬化症、肺動脈弁及び三尖弁逆流、狭心症	チモロール、ジメチコン、センナ、ドクセートナトリウム
10 慢性期 CML	男性 40代	突然死	93日	疑われる	高血圧及び心筋梗塞、冠動脈疾患とその後のステント装着	ヒドロクロロチアジド、メトプロロール、アロプリノール
11 慢性期 CML	女性 70代	突然死	140日	疑われる	高血圧及び左脚前枝ヘミブロック	モキシフロキサシン、ラムプリル、レボチロキシンナトリウム
12 移行期 CML	女性 60代	心停止	96日	疑われない	心筋虚血、高血圧、糖尿病、脳血管障害、高脂血症	グリメピリド、アテノロール、エスタゾラム、セレコキシブ、ソピクロン、パラセタモール、アルギン酸系製剤、グリベンクラミド、アセチルサリチル酸、パラセタモール、アテノロール、エスタゾラム

HES/CEL：好酸球増多症候群 / 慢性好酸球性白血病
本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

(初回承認時までの集計)

小児

① 発現状況

国際共同第Ⅱ相試験(n=58)において、副作用として突然死は認められませんでした。

4. 副作用

本項に記載した以外の副作用についても十分ご注意ください。なお、成人における初発の慢性期の CML で承認された用法及び用量はタシグナ 300mg 1日2回ですが、国際共同第Ⅲ相試験ではタシグナ投与は300mg 1日2回と400mg 1日2回の2用量群により実施されています。したがって、安全性についてはタシグナ 400mg 1日2回を合計に含めて示しています。

(1) 骨髄抑制

- 副作用として汎血球減少、好中球減少、白血球減少、血小板減少、貧血の報告があります。
- 血球減少はイマチニブ抵抗性の CML 患者において頻度が高く、また慢性期に比べ移行期 CML の患者で高頻度に認められています。
- 本剤投与中は、定期的に血液検査を実施してください(P.10「2.(4)投与に際しての検査と注意事項」の項参照)。
- 血小板減少、好中球減少、貧血(ヘモグロビン低下)が認められた場合には、下図を参考に休薬、減量又は投与を中止してください。また、必要に応じて G-CSF 製剤の投与や赤血球輸血、血小板輸血などを考慮してください。

参考

症例の臨床経過につきましては、「別添 2. 重大な副作用発現患者の臨床経過一覧」を参照してください。

成人

● 血小板減少、好中球減少、貧血(ヘモグロビン低下)に対する投与量調節

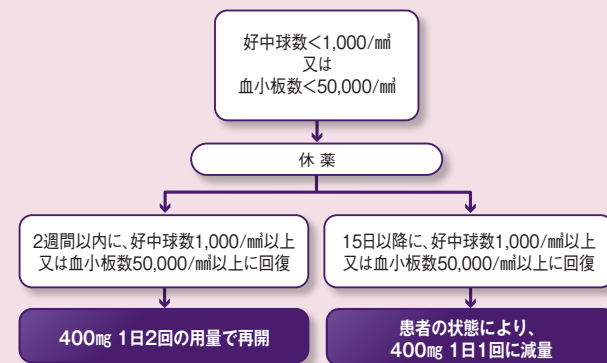
本剤の投与中に白血病に関連しない好中球減少、血小板減少、貧血(ヘモグロビン低下)が認められた場合は、下図を参考に投与量を調節してください。

初発・イマチニブ抵抗性及び病期で投与量調節方法が異なりますので、注意してください。

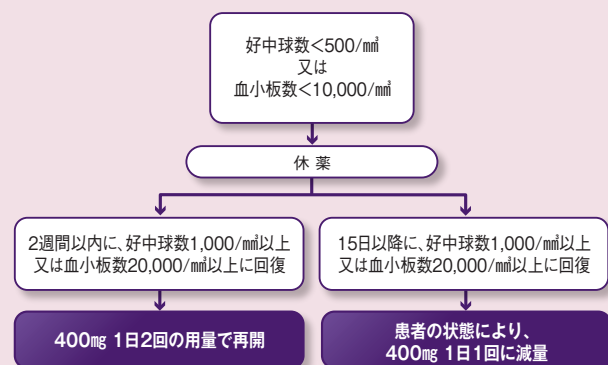
a) 初発の慢性期の CML



b) イマチニブ抵抗性の慢性期の CML



c) イマチニブ抵抗性の移行期の CML



参考

臨床試験における投与量調節の基準につきましては、「別添5. 臨床試験における休薬、減量又は中止の基準」を参照してください。

① 発現状況

骨髄抑制に関する副作用の CTC グレード別発現頻度は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現頻度：国際共同第Ⅲ相試験*1]

CTC グレード	300mg 1日2回 n=279		400mg 1日2回*2 n=277		計 n=556	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
貧血	21 (7.5)	6 (2.2)	26 (9.4)	7 (2.5)	47 (8.5)	13 (2.3)
リンパ球減少症	5 (1.8)	0	1 (0.4)	0	6 (1.1)	0
発熱性好中球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.5)
白血球減少症	22 (7.9)	6 (2.2)	22 (7.9)	6 (2.2)	44 (7.9)	12 (2.2)
好中球減少症	42 (15.1)	33 (11.8)	30 (10.8)	24 (8.7)	72 (12.9)	57 (10.3)
汎血球減少症	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.5)	2 (0.4)
血小板減少症	49 (17.6)	28 (10.0)	54 (19.5)	31 (11.2)	103 (18.5)	59 (10.6)
骨髄機能不全	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.4)
血小板数減少	6 (2.2)	4 (1.4)	9 (3.2)	4 (1.4)	15 (2.7)	8 (1.4)
ヘモグロビン減少	3 (1.1)	1 (0.4)	10 (3.6)	1 (0.4)	13 (2.3)	2 (0.4)
好中球数減少	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.5)	3 (0.5)
白血球数減少	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)	1 (0.2)

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現頻度：国内第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=16		移行期 CML n=7		急性期 CML n=4		Ph+ALL n=7		計 n=34	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
貧血	4 (25.0)	2 (12.5)	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	8 (23.5)	6 (17.6)
リンパ球減少症	1 (6.3)	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (5.9)	1 (2.9)
白血球減少症	5 (31.3)	3 (18.8)	2 (28.6)	2 (28.6)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	0	9 (26.5)	6 (17.6)
好中球減少症	6 (37.5)	6 (37.5)	3 (42.9)	3 (42.9)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	12 (35.3)	12 (35.3)
血小板減少症	6 (37.5)	2 (12.5)	2 (28.6)	2 (28.6)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	0	10 (29.4)	5 (14.7)
ヘモグロビン減少	3 (18.8)	0	0	0	0	0	0	0	3 (8.8)	0

本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

[発現頻度：外国第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=321		移行期 CML n=137		計 n=458	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
貧血	42(13.1)	16(5.0)	24(17.5)	11(8.0)	66(14.4)	27(5.9)
リンパ球減少症	5(1.6)	3(0.9)	0	0	5(1.1)	3(0.7)
発熱性好中球減少症	3(0.9)	3(0.9)	3(2.2)	2(1.5)	6(1.3)	5(1.1)
白血球減少症	13(4.0)	8(2.5)	13(9.5)	7(5.1)	26(5.7)	15(3.3)
好中球減少症	48(15.0)	45(14.0)	31(22.6)	28(20.4)	79(17.2)	73(15.9)
汎血球減少症	5(1.6)	3(0.9)	1(0.7)	0	6(1.3)	3(0.7)
血小板減少症	90(28.0)	66(20.6)	52(38.0)	45(32.8)	142(31.0)	111(24.2)
血小板数減少	10(3.1)	8(2.5)	3(2.2)	3(2.2)	13(2.8)	11(2.4)
ヘモグロビン減少	3(0.9)	0	6(4.4)	5(3.6)	9(2.0)	5(1.1)
白血球数減少	3(0.9)	2(0.6)	5(3.6)	2(1.5)	8(1.7)	4(0.9)
好中球数減少	4(1.2)	3(0.9)	3(2.2)	3(2.2)	7(1.5)	6(1.3)
赤血球数減少	1(0.3)	0	0	0	1(0.2)	0

② 発現時期

CTC グレード3/4の血液学的検査値異常が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅲ相試験*¹]

用量* ²	事象	発現日(日)		持続期間(日)	
		n* ³	中央値(範囲)	n* ⁴	中央値(範囲)* ⁵
300mg 1日2回 (n=279)	リンパ球減少	35	29.0 (8~1792)	44	49.0 (1~673)
	好中球減少	34	57.0 (7~1508)	40	29.0 (3~365)
	ヘモグロビン減少	11	30.0 (8~1023)	13	22.0 (8~521)
	血小板減少	29	29.0 (7~204)	32	29.0 (1~631)
	白血球減少	9	55.0 (8~1508)	11	29.0 (3~148)
400mg 1日2回 (n=277)	リンパ球減少	23	73.0 (8~1688)	28	84.0 (2~337)
	好中球減少	31	58.0 (8~1627)	38	30.0 (1~383)
	ヘモグロビン減少	13	85.0 (12~1183)	16	42.0 (2~246)
	血小板減少	34	55.5 (8~614)	45	29.0 (1~260)
	白血球減少	9	57.0 (29~1627)	11	26.0 (2~335)

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

*3 CTC グレード3/4の異常を発現した被験者数。

*4 CTC グレード3/4の発現件数。

*5 カプラン・マイヤー法に基づき、評価には異常が継続していた打ち切り例を含む。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現時期及び持続期間：国内及び外国第II相試験]

疾患	国内 / 外国	事象	発現日(日目)		持続期間(日)	
			n ^{*2}	中央値(範囲)	n ^{*3}	中央値(範囲) ^{*4}
合計 ^{*1} (n=34)	国内	ヘモグロビン減少	18	8.0(2~793)	29	15.0(1~168)
		白血球減少	17	50.0(2~796)	30	15.0(3~89)
		血小板減少	14	24.5(7~658)	29	15.0(1~92)
		好中球減少	21	43.0(6~798)	35	15.0(1~96)
慢性期 CML (n=321)	外国	ヘモグロビン減少	34	85.5(1~839)	51	8.0(2~234)
		白血球減少	61	55.0(7~756)	132	15.0(1~106)
		血小板減少	95	42.0(7~882)	203	22.0(1~155)
		好中球減少	98	58.0(7~827)	239	15.0(1~226)
移行期 CML (n=137)	外国	ヘモグロビン減少	37	16.0(1~889)	78	8.0(0~51)
		白血球減少	46	35.5(4~783)	102	15.0(1~85)
		血小板減少	52	34.5(5~818)	108	28.0(0~568)
		好中球減少	56	32.0(5~783)	125	17.0(1~207)

*1 慢性期 CML、移行期 CML、急性期 CML、Ph+ALL をあわせた被験者全体。本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

*2 CTC グレード3/4の異常を発現した被験者数。

*3 CTC グレード3/4の発現件数。

*4 カプラン・マイヤー法に基づき、評価には異常が継続していた打ち切り例を含む。

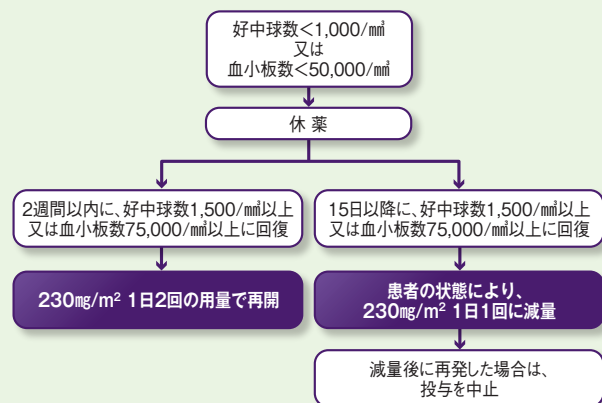
小児

● 血小板減少、好中球減少に対する投与量調節

本剤の投与中に白血病に関連しない好中球減少、血小板減少が認められた場合は、下図を参考に投与量を調節してください。

初発・イマチニブ抵抗性で投与量調節方法は同じです。成人とは異なりますので、注意してください。

d) 小児の CML



参考

臨床試験における投与量調節の基準につきましては、「別添5. 臨床試験における休薬、減量又は中止の基準」を参照してください。

① 発現状況

骨髄抑制に関する副作用の CTC グレード別発現頻度は、下表に示すとおりでした。

[発現頻度：国際共同第Ⅱ相試験*1]

CTC グレード	初発の慢性期 CML n=25		慢性期 CML *2 n=33		計 n=58	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
好中球減少症	2(8.0)	2(8.0)	1(3.0)	1(3.0)	3(5.2)	3(5.2)
血小板減少症	3(12.0)	1(4.0)	0	0	3(5.2)	1(1.7)
貧血	0	0	2(6.1)	1(3.0)	2(3.4)	1(1.7)
白血球減少症	1(4.0)	0	0	0	1(1.7)	0
好中球数減少	3(12.0)	3(12.0)	1(3.0)	1(3.0)	4(6.9)	4(6.9)
血小板数減少	3(12.0)	2(8.0)	0	0	3(5.2)	2(3.4)
リンパ球数減少	0	0	1(3.0)	1(3.0)	1(1.7)	1(1.7)

*1 用法及び用量の一変承認時までの集計。

*2 イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者。

② 発現時期

CTC グレード3/4の骨髄抑制に関する副作用が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅱ相試験*1]

疾患	国内 / 外国	年齢(歳)	事象	発現日(日目)	持続期間(日)*2	CTC グレード
初発の慢性期 CML	外国	13	好中球減少症	57	29	3
初発の慢性期 CML	外国	10	血小板減少症	85	21	3
			好中球減少症	85	27	4
			好中球減少症	139	51	4
			血小板減少症	139	78	4
			好中球減少症	195	22	3
			好中球減少症	251	持続	3
初発の慢性期 CML	外国	11	好中球数減少	29	8	3
初発の慢性期 CML	外国	16	血小板数減少	21	15	3
初発の慢性期 CML	外国	13	好中球数減少	86	42	4
			血小板数減少	86	27	3
			好中球数減少	196	8	3
			血小板数減少	204	22	3
			血小板数減少	308	29	3
			血小板数減少	364	98	3
初発の慢性期 CML	外国	16	好中球数減少	29	3	4
慢性期 CML *3	外国	17	貧血	22	4	3
慢性期 CML *3	外国	14	好中球減少症	30	8	3
慢性期 CML *3	外国	5	好中球数減少	140	13	3
慢性期 CML *3	外国	15	リンパ球数減少	170	28	3

*1 用法及び用量の一変承認時までの集計。

*2 CTC グレード3/4の異常を発現した被験者における該当事象の発現から消失までの期間。

*3 イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者。

(2) 動脈閉塞性事象

● 心筋梗塞、狭心症

- 副作用として、心筋梗塞、狭心症の報告があります。
- 本剤投与前及び投与中は、一般的に知られている心血管危険因子（喫煙、脂質異常症、高血圧、糖尿病など）の評価が推奨されています¹⁾。
- 心筋梗塞、狭心症の症状や徴候がみられた場合は、速やかに検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 投与量の調節方法につきましては、P.8「2. (3) 副作用による投与量の調節について」の項を参考にしてください。

参考

症例の臨床経過につきましては、「別添2. 重大な副作用発現患者の臨床経過一覧」を参照してください。

成人

① 発現状況

副作用として報告された心筋梗塞や狭心症の CTC グレード別発現頻度は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現頻度：国際共同第Ⅲ相試験*¹⁾]

CTC グレード	300mg 1日2回 n=279		400mg 1日2回* ²⁾ n=277		計 n=556	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
心筋梗塞	0	0	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)	1(0.2)
急性心筋梗塞	0	0	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)	1(0.2)
狭心症	1(0.4)	0	5(1.8)	3(1.1)	6(1.1)	3(0.5)
心筋虚血	0	0	3(1.1)	2(0.7)	3(0.5)	2(0.4)
冠動脈狭窄	0	0	2(0.7)	2(0.7)	2(0.4)	2(0.4)
冠動脈疾患	0	0	4(1.4)	3(1.1)	4(0.7)	3(0.5)

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現頻度：国内第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=16		移行期 CML n=7		急性期 CML n=4		Ph+ALL n=7		計 n=34	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
急性心筋梗塞	0	0	1(14.3)	1(14.3)	0	0	0	0	1(2.9)	1(2.9)
狭心症	1(6.3)	1(6.3)	0	0	0	0	0	0	1(2.9)	1(2.9)
心筋虚血	1(6.3)	1(6.3)	0	0	0	0	0	0	1(2.9)	1(2.9)

本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

[発現頻度：外国第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=321		移行期 CML n=137		計 n=458	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
心筋梗塞	1(0.3)	1(0.3)	0	0	1(0.2)	1(0.2)
狭心症	4(1.2)	3(0.9)	1(0.7)	1(0.7)	5(1.1)	4(0.9)
冠動脈狭窄	1(0.3)	1(0.3)	0	0	1(0.2)	1(0.2)
急性冠動脈症候群	1(0.3)	1(0.3)	0	0	1(0.2)	1(0.2)

② 発現時期

本剤による心筋梗塞や狭心症が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅲ相試験*¹]

用量* ²	事象	発現日(日目)	持続期間(日)	CTC グレード
400mg 1日2回	心筋梗塞	1099	6	4
400mg 1日2回	急性心筋梗塞	1537	1	3
300mg 1日2回	狭心症	1021	88	1
400mg 1日2回	狭心症	56	2	2
400mg 1日2回	狭心症	181	7	1
400mg 1日2回	狭心症	1174	3	3
	冠動脈狭窄* ³	1174	3	3
	冠動脈狭窄* ³	1174	3	3
	冠動脈疾患	1174	持続	3
400mg 1日2回	狭心症	1693	16	3
	冠動脈疾患	1693	16	3
	心筋虚血	1709	持続	2
400mg 1日2回	狭心症	882	78	3
400mg 1日2回	心筋虚血	2031	持続	3
400mg 1日2回	心筋虚血	1722	29	3
400mg 1日2回	冠動脈狭窄	1324	12	4
400mg 1日2回	冠動脈疾患	1707	持続	3
400mg 1日2回	冠動脈疾患	1163	12	2

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

*3 同一患者において発現した異なる部位(第1対角枝、中間心房枝)の冠動脈狭窄について示しています。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現時期及び持続期間：国内及び外国第Ⅱ相試験]

疾患	国内 / 外国	事象	発現日(日目)	持続期間(日)	CTC グレード
慢性期 CML	外国	狭心症	5	1	1
慢性期 CML	外国	狭心症	121	27	1
		狭心症	148	14	3
移行期 CML	外国	狭心症	160	3	4
慢性期 CML	国内	狭心症	393	持続	3
慢性期 CML	外国	狭心症	639	70	1
		狭心症	708	16	2
		狭心症	723	持続	3
慢性期 CML	外国	狭心症	1065	5	3
移行期 CML	国内	急性心筋梗塞	219	持続	4
慢性期 CML	外国	心筋梗塞	84	持続	4
慢性期 CML	国内	心筋虚血	491	15	1
		心筋虚血	536	19	3
慢性期 CML	外国	冠動脈狭窄	20	1	4
慢性期 CML	外国	急性冠動脈症候群	878	10	4

小児

① 発現状況及び発現時期

国際共同第Ⅱ相試験の初発の慢性期 CML 患者 25 例において、狭心症の副作用(CTC グレード1)が1例(外国症例、15歳)で報告されています(4.0%、イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者 33 例を含めた発現頻度は 1.7%)^{*}。この事象は、投与 324 日目、運動開始後 2 時間の時点で発現し、運動中止により消失しました。心電図や心エコー検査などの結果から、循環器専門医によって心機能に問題はないと判断されました。

※用法及び用量の一変承認時までの集計。

●末梢動脈閉塞性疾患

【特徴】

- 副作用として、閉塞性動脈硬化症、末梢性虚血、四肢動脈血栓症などの末梢動脈閉塞性疾患の報告があり、壊死に至った例も報告されています。
- 閉塞性動脈硬化症の診断には足関節上腕血圧比(ABI)の測定が有効です。
ABI = 足関節収縮期血圧 / 上腕収縮期血圧が、0.9以下で閉塞性動脈硬化症と診断されます²⁾。

【投与にあたって】

- 本剤投与前及び投与中は、末梢動脈閉塞性疾患の既往及び一般的に知られている心血管危険因子(喫煙、脂質異常症、高血圧、糖尿病など)の評価が推奨されています^{1,3)}。
- 本剤投与中は観察を十分に行い、間欠性跛行、疼痛、冷感、しびれなどの症状に注意してください。
- 異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 投与量の調節方法につきましては、P.8「2. (3) 副作用による投与量の調節について」の項を参考にしてください。

成人

① 発現状況

副作用として報告された末梢動脈閉塞性疾患の CTC グレード別発現頻度は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

【発現頻度：国際共同第Ⅲ相試験*1】

CTC グレード	300mg 1日2回 n=279		400mg 1日2回*2 n=277		計 n=556	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
末梢動脈閉塞性疾患	2(0.7)	2(0.7)	2(0.7)	1(0.4)	4(0.7)	3(0.5)
末梢動脈狭窄	0	0	4(1.4)	2(0.7)	4(0.7)	2(0.4)

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

国内第Ⅱ相試験(n=34)において、副作用として末梢動脈閉塞性疾患の発現は認められませんでした。

【発現頻度：外国第Ⅱ相試験】

CTC グレード	慢性期 CML n=321		移行期 CML n=137		計 n=458	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
四肢動脈狭窄	1(0.3)	0	0	0	1(0.2)	0

② 発現時期

本剤による末梢動脈閉塞性疾患が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅲ相試験*1]

用量*2	事象	発現日(日目)	持続期間(日)	CTC グレード
300mg 1日2回	末梢動脈閉塞性疾患	1331	持続	3
300mg 1日2回	末梢動脈閉塞性疾患	1819	持続	3
400mg 1日2回	末梢動脈閉塞性疾患	1187	持続	2
	末梢動脈閉塞性疾患	1262	3	2
	末梢動脈閉塞性疾患	1430	3	2
	末梢動脈閉塞性疾患	1597	3	3
	末梢動脈狭窄	1598	2	3
400mg 1日2回	末梢動脈閉塞性疾患	1841	2	1
	末梢動脈狭窄	1841	2	2
400mg 1日2回	末梢動脈狭窄	1342	1	2
400mg 1日2回	末梢動脈狭窄	1057	24	3

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現時期及び持続期間：外国第Ⅱ相試験]

疾患	事象	発現日(日目)	持続期間(日)	CTC グレード
慢性期 CML	四肢動脈狭窄	399	持続	2

小児

① 発現状況

国際共同第Ⅱ相試験(n=58)において、副作用として末梢動脈閉塞性疾患の発現は認められませんでした。

● 脳梗塞、一過性脳虚血発作

【特徴】

- ・ 副作用として、脳梗塞、一過性脳虚血発作(TIA)の報告があります。
- ・ 脳梗塞は、脳内小動脈病変が原因の「ラクナ梗塞」、頸部～頭蓋内の比較的大きな動脈のアテローム硬化が原因の「アテローム血栓性脳梗塞」、心疾患による「心原性脳塞栓症」に大別されます。

【投与にあたって】

- ・ 本剤投与前及び投与中は、一般的に知られている心血管危険因子(喫煙、脂質異常症、高血圧、糖尿病など)の評価が推奨されています¹⁾。
- ・ 本剤投与中は観察を十分に行い、しびれ、視力の低下、一時的な片側の顔や手足の麻痺などの症状に注意してください。
- ・ 異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- ・ 治療には以下が挙げられます。
 - **脳梗塞**
 - ・ 急性期：血栓溶解療法や、抗血小板療法などが挙げられます。
 - ・ 慢性期：非心原性脳梗塞の再発防止には、抗血小板薬の投与が推奨されます。心原性脳塞栓症の再発防止は通常、抗血小板薬ではなく抗凝固薬が第一選択薬です。抗凝固薬禁忌の患者にのみアスピリンなどの抗血小板薬を投与します。
 - **TIA**
 - ・ TIA が疑われる場合は、可及的速やかに発症機序を確定し、脳梗塞発症予防のための治療を直ちに開始してください。
 - ・ TIA の急性期(発症48時間以内)の再発防止には、アスピリン160～300mg / 日の投与が推奨されます。
 - ・ 非心原性 TIA の脳梗塞発症予防には抗血小板療法が推奨されます。
 - ・ 心原性 TIA の再発防止には、抗凝固療法が挙げられます。

参考

症例の臨床経過につきましては、「別添2. 重大な副作用発現患者の臨床経過一覧」を参照してください。

成人

① 発現状況

副作用として報告された一過性脳虚血発作の CTC グレード別発現頻度は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

【発現頻度：国際共同第Ⅲ相試験*1】

CTC グレード	300mg 1日2回 n=279		400mg 1日2回*2 n=277		計 n=556	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
一過性脳虚血発作	0	0	2(0.7)	2(0.7)	2(0.4)	2(0.4)

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

国内第Ⅱ相試験(n=34)及び外国第Ⅱ相試験(n=458)において、副作用として脳梗塞、一過性脳虚血発作の発現は認められませんでした。

② 発現時期

本剤による一過性脳虚血発作が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅲ相試験*¹]

用量* ²	事象	発現日(日目)	持続期間(日)	CTC グレード
400mg 1日2回	一過性脳虚血発作	1732	持続	3
400mg 1日2回	一過性脳虚血発作	990	3	3
	一過性脳虚血発作	997	23	3

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

小児

① 発現状況

国際共同第Ⅱ相試験(n=58)において、副作用として脳梗塞、一過性脳虚血発作の発現は認められませんでした。

1) Hochhaus, A. et al.: Ann. Oncol. 2017; 28(Suppl 4), iv41-iv51

2) Norgren, L. et al.: Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2007; 33(Suppl 1), S1-S75

3) NCCN: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia, version 2, 2023

注)本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

(3) 高血糖

- 副作用として、高血糖、糖尿病などの報告があります。
- 本剤投与前及び投与中は、血中グルコース検査を実施し、適切に血糖値をコントロールしてください。
- 異常が認められた場合は、P.8「2.(3)副作用による投与量の調節について」の項を参考に本剤を休業、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。

参考

症例の臨床経過につきましては、「別添2. 重大な副作用発現患者の臨床経過一覧」を参照してください。

成人

① 発現状況

副作用として報告された血中ブドウ糖増加、高血糖、糖尿病などの CTC グレード別発現頻度は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現頻度：国際共同第Ⅲ相試験*1]

CTC グレード	300mg 1日2回 n=279		400mg 1日2回*2 n=277		計 n=556	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
血中ブドウ糖増加	3(1.1)	0	5(1.8)	0	8(1.4)	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	1(0.4)	0	1(0.2)	0
高血糖	12(4.3)	2(0.7)	15(5.4)	4(1.4)	27(4.9)	6(1.1)
糖尿病	5(1.8)	2(0.7)	2(0.7)	0	7(1.3)	2(0.4)
1型糖尿病	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.2)	1(0.2)
2型糖尿病	2(0.7)	1(0.4)	1(0.4)	0	3(0.5)	1(0.2)
コントロール不良の糖尿病	1(0.4)	0	0	0	1(0.2)	0

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現頻度：国内第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=16		移行期 CML n=7		急性期 CML n=4		Ph+ALL n=7		計 n=34	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
血中ブドウ糖増加	2(12.5)	1(6.3)	0	0	0	0	0	0	2(5.9)	1(2.9)
高血糖	7(43.8)	2(12.5)	1(14.3)	1(14.3)	1(25.0)	1(25.0)	0	0	9(26.5)	4(11.8)
糖尿病	1(6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(2.9)	0

本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

【発現頻度：外国第Ⅱ相試験】

CTC グレード	慢性期 CML n=321		移行期 CML n=137		計 n=458	
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
血中ブドウ糖増加	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.7)	0	5 (1.1)	2 (0.4)
高血糖	11 (3.4)	5 (1.6)	3 (2.2)	1 (0.7)	14 (3.1)	6 (1.3)
糖尿病	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	3 (0.7)	1 (0.2)

② 発現時期

CTC グレード3/4の血糖値異常が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

【発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅲ相試験*1】

用量*2	事象	発現日(日)		持続期間(日)	
		n*3	中央値(範囲)	n*4	中央値(範囲)*5
300mg 1日2回 (n=279)	血中ブドウ糖増加	20	16.5 (8~1856)	25	169.0(1~1850)
400mg 1日2回 (n=277)	血中ブドウ糖増加	19	360.0 (7~1793)	29	99.0(1~1352)

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

*3 CTC グレード3/4の異常を発現した被験者数。

*4 CTC グレード3/4の発現件数。

*5 カプラン・マイヤー法に基づき、評価には異常が継続していた打ち切り例を含む。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

【発現時期及び持続期間：国内及び外国第Ⅱ相試験】

疾患	国内/ 外国	事象	発現日(日)		持続期間(日)	
			n*2	中央値(範囲)	n*3	中央値(範囲)*4
合計*1 (n=34)	国内	血中ブドウ糖増加	1	NA (8~8)	3	82.0 (15~890)
		高血糖	4	323.0 (15~640)	4	7.0 (2~460)
		糖尿病	1	NA (169~169)	1	NA (28~28)
慢性期 CML (n=321)	外国	血中ブドウ糖増加	4	17.5 (1~140)	4	133.0 (12~401)
		高血糖	9	19.0 (7~723)	15	14.5 (1~584)
		糖尿病	3	124.0 (7~723)	3	NA (59~970)
移行期 CML (n=137)	外国	高血糖	1	NA (21~21)	1	NA (8~8)

*1 慢性期 CML、移行期 CML、急性期 CML、Ph+ALL をあわせた被験者全体。本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

*2 CTC グレード3/4の異常を発現した被験者数。

*3 CTC グレード3/4の発現件数。

*4 カプラン・マイヤー法に基づき、評価には異常が継続していた打ち切り例を含む。

小児

① 発現状況

国際共同第Ⅱ相試験 (n = 58) において、副作用として高血糖の発現は認められませんでした。

(4) 出血(頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血)

【特徴】

- 原疾患に伴う骨髄抑制又は本剤による血液毒性に起因する血小板減少により、出血のリスクが高まることがあります。

【投与にあたって】

- イマチニブ抵抗性の CML を対象とした外国第Ⅱ相試験(成人)では、消化管出血により出血性ショックに至る例もありましたので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行ってください。
- 本剤投与中は吐血や下血、悪心、貧血、頭痛などの症状に注意してください。
- 異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 投与量の調節方法につきましては、P.8「2. (3) 副作用による投与量の調節について」の項を参考にしてください。

【参考】

症例の臨床経過につきましては、「別添2. 重大な副作用発現患者の臨床経過一覧」を参照してください。

成人

① 発現状況

副作用として報告された出血の CTC グレード別発現頻度は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

【発現頻度：国際共同第Ⅲ相試験*1】

CTC グレード	300mg 1日2回 n=279		400mg 1日2回*2 n=277		計 n=556	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
直腸出血	1(0.4)	0	0	0	1(0.2)	0

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

国内第Ⅱ相試験(n=34)において、副作用として頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血の発現は認められませんでした。

【発現頻度：外国第Ⅱ相試験】

CTC グレード	慢性期 CML n=321		移行期 CML n=137		計 n=458	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
脳出血	0	0	2(1.5)	2(1.5)	2(0.4)	2(0.4)
硬膜下出血	1(0.3)	1(0.3)	0	0	1(0.2)	1(0.2)
胃腸出血	1(0.3)	1(0.3)	0	0	1(0.2)	1(0.2)
直腸出血	0	0	1(0.7)	0	1(0.2)	0
血性下痢	1(0.3)	0	0	0	1(0.2)	0
吐血	1(0.3)	0	0	0	1(0.2)	0
後腹膜出血	0	0	1(0.7)	1(0.7)	1(0.2)	1(0.2)

② 発現時期

本剤による出血が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅲ相試験*]

用量	事象	発現日(日目)	持続期間(日)	CTC グレード
300mg 1日2回	直腸出血	116	29	1

* 60ヵ月時点での集計。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現時期及び持続期間：外国第Ⅱ相試験]

疾患	事象	発現日(日目)	持続期間(日)	CTC グレード
慢性期 CML	硬膜下出血	49	2	3
移行期 CML	脳出血	4	3	3
	脳出血	5	2	4
移行期 CML	脳出血	7	23	3
慢性期 CML	胃腸出血	189	18	4
移行期 CML	直腸出血	9	1	1
移行期 CML	後腹膜出血	6	24	3

小児

① 発現状況

国際共同第Ⅱ相試験 (n = 58) において、副作用として頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血の発現は認められませんでした。

(5) 感染症

- 副作用として、肺炎、敗血症、B型肝炎ウイルスの再活性化などの報告があります。なお、B型肝炎ウイルスの再活性化は、下記に示す臨床試験では報告されませんでした。市販後において認められています。

【一般的な感染症の対処法】

- 本剤投与中は、定期的に血液検査を実施し、発熱や咳などの症状に注意してください。
- 異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 個々の患者の状態に合わせて抗生物質を投与することなどが考えられます¹⁾。
- 投与量の調節方法につきましては、P.8「2.(3) 副作用による投与量の調節について」の項を参考にしてください。

【B型肝炎ウイルス再活性化の対処法】

- B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるため、本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルスマーカーの検査を実施し、本剤投与開始前に適切な処置を行ってください。
- B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染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の徴候や症状に注意してください。
- B型肝炎感染歴の確認及びB型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」²⁾を参考にし、異常が認められた場合には、肝臓専門医に相談してください。

参考

症例の臨床経過につきましては、「別添2. 重大な副作用発現患者の臨床経過一覧」を参照してください。

成人

① 発現状況

副作用として報告された肺炎、敗血症のCTCグレード別発現頻度は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期のCML

【発現頻度：国際共同第Ⅲ相試験*1】

CTCグレード	300mg 1日2回 n=279		400mg 1日2回*2 n=277		計 n=556	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
肺炎	0	0	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)	1(0.2)

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期CML患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現頻度：国内第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=16		移行期 CML n=7		急性期 CML n=4		Ph+ALL n=7		計 n=34	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
肺炎	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(25.0)	1(25.0)	0	0	2(5.9)	2(5.9)
敗血症	0	0	0	0	1(25.0)	1(25.0)	0	0	1(2.9)	1(2.9)

本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

[発現頻度：外国第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=321		移行期 CML n=137		計 n=458	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
肺炎	0	0	4(2.9)	3(2.2)	4(0.9)	3(0.7)
敗血症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	1(0.2)	1(0.2)

② 発現時期

本剤による肺炎、敗血症が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅲ相試験*1]

用量*2	事象	発現日(日)	持続期間(日)	CTC グレード
400mg 1日2回	肺炎	66	13	3

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現時期及び持続期間：国内及び外国第Ⅱ相試験]

疾患	国内 / 外国	事象	発現日(日)	持続期間(日)	CTC グレード
移行期 CML	国内	肺炎	131	74	3
移行期 CML	外国	肺炎	17	9	2
		肺炎	26	2	1
移行期 CML	外国	肺炎	42	18	3
移行期 CML	外国	肺炎	46	10	3
移行期 CML	外国	肺炎	117	持続	4
急性期 CML	国内	肺炎	10	1	1
		肺炎	11	1	2
		肺炎	12	5	3
慢性期 CML	外国	敗血症	28	持続	4
急性期 CML	国内	敗血症	8	21	3

本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

小児

① 発現状況

国際共同第Ⅱ相試験(n=58)において、副作用として肺炎、敗血症の発現は認められませんでした。

1) 吉田清一 監修：がん化学療法の有害反応対策ハンドブック第3版. 先端医学社：2002
2) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編：B型肝炎治療ガイドライン
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b

注) 本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

(6) 肝炎、肝機能障害、黄疸

【特徴】

- 副作用として肝炎、肝機能障害、黄疸などの報告があります。
- 小児** 2歳以上18歳未満の患者では、成人と比較してビリルビン増加、肝トランスアミナーゼ増加が高頻度で報告されています。

【投与にあたって】

- 本剤投与中は観察を十分に行い、強い倦怠感、発熱、発疹、皮膚そう痒などの薬剤性肝障害の自覚症状に注意してください。
- 本剤投与中は肝機能に関する血液検査を定期的に行ってください。(P.10「2.(4)投与に際しての検査と注意事項」の項参照)
- 肝機能障害のある患者や何らかの薬物で過敏症を起こした既往歴のある患者では、薬剤性肝障害のリスクが高いと考えられるため、注意して投与してください。また、肝機能障害により本剤の血中濃度が上昇するとの報告があります。
- 異常が認められた場合には、下図を参考に休薬、減量又は投与を中止してください。また、必要に応じて適切な処置を行ってください。
- 症状によりグリチルリチン製剤やウルソデオキシコール酸製剤、副腎皮質ステロイドなどの投与が行われることがあります^{1,2)}。

【参考】

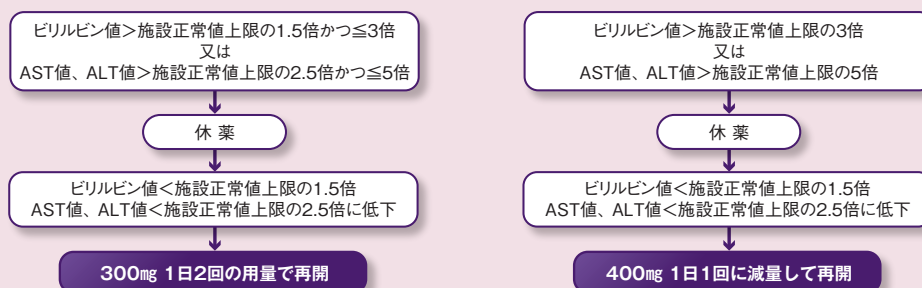
症例の臨床経過につきましては、「別添2. 重大な副作用発現患者の臨床経過一覧」を参照してください。

成人

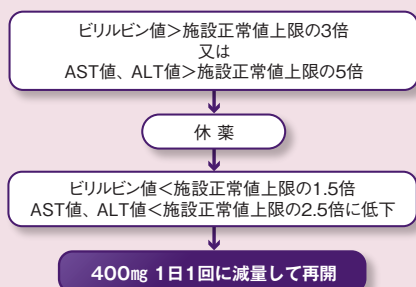
● 肝機能検査値上昇に対する投与量調節

本剤の投与中に肝機能検査値(ビリルビン、AST、ALT)の上昇が認められた場合は、下図を参考に投与量を調節してください。

a) 初発の慢性期のCML



b) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期のCML



【参考】

臨床試験における投与量調節の基準につきましては、「別添5. 臨床試験における休薬、減量又は中止の基準」を参照してください。

① 発現状況

副作用として報告された肝機能障害、肝トランスアミナーゼ増加などの CTC グレード別発現頻度は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現頻度：国際共同第Ⅲ相試験*1]

CTC グレード	300mg 1日2回 n=279		400mg 1日2回*2 n=277		計 n=556	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
高ビリルビン血症	46(16.5)	8(2.9)	47(17.0)	10(3.6)	93(16.7)	18(3.2)
肝機能異常	4(1.4)	0	6(2.2)	2(0.7)	10(1.8)	2(0.4)
肝損傷	0	0	4(1.4)	3(1.1)	4(0.7)	3(0.5)
肝細胞損傷	1(0.4)	0	2(0.7)	2(0.7)	3(0.5)	2(0.4)
肝障害	0	0	3(1.1)	0	3(0.5)	0
肝毒性	1(0.4)	0	1(0.4)	0	2(0.4)	0
黄疸	2(0.7)	0	0	0	2(0.4)	0
薬物性肝障害	0	0	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)	1(0.2)
中毒性肝炎	1(0.4)	0	0	0	1(0.2)	0
ALT 増加	67(24.0)	13(4.7)	81(29.2)	16(5.8)	148(26.6)	29(5.2)
AST 増加	34(12.2)	5(1.8)	42(15.2)	5(1.8)	76(13.7)	10(1.8)
血中ビリルビン増加	29(10.4)	3(1.1)	38(13.7)	7(2.5)	67(12.1)	10(1.8)
抱合ビリルビン増加	1(0.4)	0	3(1.1)	0	4(0.7)	0
血中非抱合ビリルビン増加	1(0.4)	0	2(0.7)	1(0.4)	3(0.5)	1(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1(0.4)	0	1(0.2)	0

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現頻度：国内第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=16		移行期 CML n=7		急性期 CML n=4		Ph+ALL n=7		計 n=34	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
肝機能異常	4(25.0)	0	0	0	0	0	1(14.3)	0	5(14.7)	0
高ビリルビン血症	5(31.3)	2(12.5)	3(42.9)	0	1(25.0)	0	1(14.3)	0	10(29.4)	2(5.9)
肝障害	2(12.5)	1(6.3)	0	0	1(25.0)	0	0	0	3(8.8)	1(2.9)
ALT 増加	3(18.8)	0	0	0	1(25.0)	0	2(28.6)	1(14.3)	6(17.6)	1(2.9)
AST 増加	2(12.5)	0	0	0	1(25.0)	0	1(14.3)	1(14.3)	4(11.8)	1(2.9)
血中ビリルビン増加	6(37.5)	0	1(14.3)	0	1(25.0)	0	2(28.6)	0	10(29.4)	0

本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

[発現頻度：外国第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=321		移行期 CML n=137		計 n=458	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
高ビリルビン血症	23(7.2)	8(2.5)	11(8.0)	4(2.9)	34(7.4)	12(2.6)
黄疸	1(0.3)	0	1(0.7)	0	2(0.4)	0
肝細胞融解性肝炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	1(0.2)	1(0.2)
中毒性肝炎	1(0.3)	0	0	0	1(0.2)	0
肝腫大	1(0.3)	0	0	0	1(0.2)	0
肝毒性	1(0.3)	1(0.3)	0	0	1(0.2)	1(0.2)
ALT 増加	34(10.6)	8(2.5)	5(3.6)	1(0.7)	39(8.5)	9(2.0)
血中ビリルビン増加	22(6.9)	2(0.6)	11(8.0)	4(2.9)	33(7.2)	6(1.3)
AST 増加	20(6.2)	3(0.9)	4(2.9)	0	24(5.2)	3(0.7)
肝機能検査異常	3(0.9)	2(0.6)	0	0	3(0.7)	2(0.4)
血中非拘合ビリルビン増加	1(0.3)	1(0.3)	1(0.7)	1(0.7)	2(0.4)	2(0.4)
肝酵素上昇	0	0	1(0.7)	0	1(0.2)	0

② 発現時期

CTC グレード3/4の肝機能検査値異常が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅲ相試験*1]

用量*2	事象	発現日(日)		持続期間(日)	
		n*3	中央値(範囲)	n*4	中央値(範囲)*5
300mg 1日2回 (n=279)	総ビリルビン増加	12	47.5 (6~1672)	14	189.0 (1~1861)
	AST 増加	4	158.5 (29~273)	4	16.0 (15~78)
	ALT 増加	12	42.5 (8~337)	12	16.0 (8~78)
400mg 1日2回 (n=277)	総ビリルビン増加	25	9.0 (7~1931)	31	16.0 (1~1685)
	AST 増加	9	43.0 (15~1552)	10	14.0 (6~179)
	ALT 増加	26	24.5 (8~672)	33	18.0 (1~183)

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

*3 CTC グレード3/4の異常を発現した被験者数。

*4 CTC グレード3/4の発現件数。

*5 カプラン・マイヤー法に基づき、評価には異常が継続していた打ち切り例を含む。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現時期及び持続期間：国内及び外国第II相試験]

疾患	国内 / 外国	事象	発現日(日目)		持続期間(日)	
			n* ²	中央値(範囲)	n* ³	中央値(範囲)* ⁴
合計* ¹ (n=34)	国内	総ビリルビン増加	2	278.5 (3~554)	7	15.0 (4~29)
		AST 増加	2	163.0 (74~252)	3	11.0 (1~11)
		ALT 増加	5	192.0 (20~648)	7	17.0 (1~17)
慢性期 CML (n=321)	外国	総ビリルビン増加	23	27.0 (5~940)	43	15.0 (1~285)
		AST 増加	8	357.5 (14~878)	8	12.5 (2~42)
		ALT 増加	13	70.0 (14~407)	14	28.5 (4~78)
移行期 CML (n=137)	外国	総ビリルビン増加	12	40.5 (5~887)	34	14.0 (1~78)
		AST 増加	3	478.0 (112~583)	4	19.5 (3~85)
		ALT 増加	5	215.0 (13~322)	5	15.0 (8~58)

*1 慢性期 CML、移行期 CML、急性期 CML、Ph+ALL をあわせた被験者全体。本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

*2 CTC グレード3/4の異常を発現した被験者数。

*3 CTC グレード3/4の発現件数。

*4 カプラン・マイヤー法に基づき、評価には異常が継続していた打ち切り例を含む。

小児

● 肝機能検査値上昇に対する投与量調節

本剤の投与中に肝機能検査値(ビリルビン、AST、ALT)の上昇が認められた場合は、下図を参考に投与量を調節してください。

c) 小児の CML



参考

臨床試験における投与量調節の基準につきましては、「別添5. 臨床試験における休薬、減量又は中止の基準」を参照してください。

① 発現状況

副作用として報告された肝機能障害、肝トランスアミナーゼ増加などの CTC グレード別発現頻度は、下表に示すとおりでした。

[発現頻度：国際共同第Ⅱ相試験*¹]

CTC グレード	初発の慢性期 CML n=25		慢性期 CML * ² n=33		計 n=58	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
高ビリルビン血症	7(28.0)	4(16.0)	5(15.2)	0	12(20.7)	4(6.9)
血中ビリルビン増加	7(28.0)	0	11(33.3)	2(6.1)	18(31.0)	2(3.4)
ALT 増加	9(36.0)	3(12.0)	8(24.2)	3(9.1)	17(29.3)	6(10.3)
AST 増加	7(28.0)	0	7(21.2)	1(3.0)	14(24.1)	1(1.7)
抱合ビリルビン増加	1(4.0)	0	1(3.0)	0	2(3.4)	0
血中非抱合ビリルビン増加	1(4.0)	0	1(3.0)	0	2(3.4)	0
肝酵素上昇	1(4.0)	0	0	0	1(1.7)	0
薬物性肝障害	0	0	1(3.0)	1(3.0)	1(1.7)	1(1.7)

*1 用法及び用量の一変承認時までの集計。

*2 イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者。

② 発現時期

肝機能障害、肝トランスアミナーゼ増加などの副作用が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅱ相試験*¹]

n * ² (%)	発現日(日) 中央値(範囲)	持続期間(日) 中央値(範囲)* ⁴
初発の慢性期 CML 14(56.0%)	22.5(1~419)	31.0(9.0~111.0)
慢性期 CML * ³ 17(51.5%)	8.0(3~211)	48.0(8.0~402.0)
合計 31(53.4%)	14.0(1~419)	35.0(14.0~111.0)

本表には、薬物性肝障害を発現した被験者は含まれておりません。

*1 用法及び用量の一変承認時までの集計。

*2 異常を発現した被験者数。

*3 イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者。

*4 カプラン・マイヤー法に基づき、評価には異常が継続していた打ち切り例を含む。

CTC グレード3/4の肝機能障害、肝トランスアミナーゼ増加などの副作用が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅱ相試験*1]

疾患	国内 / 外国	年齢(歳)	事象	発現日(日目)	持続期間(日)*2	CTC グレード
初発の慢性期 CML	外国	12	ALT 増加	8	49	3
			ALT 増加	63	131	3
初発の慢性期 CML	外国	15	高ビリルビン血症	8	8	3
			ALT 増加	43	8	3
初発の慢性期 CML	外国	16	高ビリルビン血症	392	2	3
			高ビリルビン血症	397	26	3
初発の慢性期 CML	外国	15	高ビリルビン血症	85	99	3
			高ビリルビン血症	197	16	3
			高ビリルビン血症	227	21	3
			高ビリルビン血症	283	159	3
初発の慢性期 CML	外国	10	ALT 増加	147	22	3
初発の慢性期 CML	外国	16	高ビリルビン血症	120	190	3
			高ビリルビン血症	337	持続	3
慢性期 CML *3	国内	13	血中ビリルビン増加	8	持続	3
			ALT 増加	15	226	3
慢性期 CML *3	国内	11	血中ビリルビン増加	22	127	3
慢性期 CML *3	国内	10	AST 増加	8	持続	3
			ALT 増加	8	161	3
			ALT 増加	197	70	3
			ALT 増加	309	持続	3
慢性期 CML *3	外国	17	ALT 増加	3	2	3
慢性期 CML *3	外国	13	薬物性肝障害	420	302	3
			薬物性肝障害	842	105	3

*1 用法及び用量の一変承認時までの集計。

*2 CTC グレード3/4の異常を発現した被験者における該当事象の発現から消失までの期間。

*3 イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者。

- 1) 西田俊朗, 塚崎邦弘: 日本臨牀 73(増刊号 2), 250-255, 2015
- 2) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル, 薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害, 胆汁うっ滞型薬物性肝障害, 混合型薬物性肝障害, 急性肝不全, 薬物起因の他の肝疾患), 平成20年4月(令和元年9月改定)

注) 本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

(7) 膵炎

- 副作用として膵炎の報告があります。
- 本剤投与中は、膵酵素(アミラーゼ、リパーゼ)に関する血液検査を定期的に行ってください。(P.10「2.(4)投与に際しての検査と注意事項」の項参照)
- 膵炎又はその既往歴のある患者では、膵炎が悪化又は再発するおそれがあるため、注意して投与してください。
- 本剤投与中は、観察を十分に行ってください。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を症状に応じて行ってください。また、膵炎発現時には十分量の輸液を行い、鎮痛薬、抗菌薬、蛋白分解酵素阻害剤などの処置を行ってください¹⁾。

参考

症例の臨床経過につきましては、「別添2. 重大な副作用発現患者の臨床経過一覧」を参照してください。

成人

● 膵機能検査値上昇に対する投与量調節

本剤による副作用としてリパーゼ増加が認められており、右図に示した投与量調節が設定されています。

参考

臨床試験における投与量調節の基準につきましては、「別添5. 臨床試験における休薬、減量又は中止の基準」を参照してください。

① 発現状況

副作用として報告された膵炎、急性膵炎の CTC グレード別発現頻度は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現頻度：国際共同第Ⅲ相試験*¹]

CTC グレード	300mg 1日2回 n=279		400mg 1日2回* ² n=277		計 n=556	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
膵炎	2(0.7)	0	5(1.8)	0	7(1.3)	0
急性膵炎	2(0.7)	1(0.4)	3(1.1)	2(0.7)	5(0.9)	3(0.5)

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現頻度：国内第Ⅱ相試験]

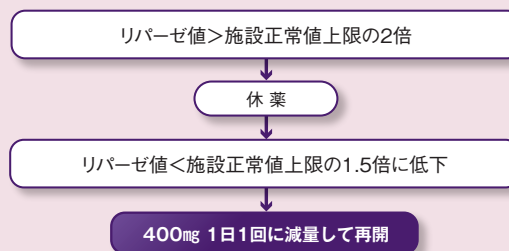
CTC グレード	慢性期 CML n=16		移行期 CML n=7		急性期 CML n=4		Ph+ALL n=7		計 n=34	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
急性膵炎	1(6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(2.9)	0

本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

[発現頻度：外国第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=321		移行期 CML n=137		計 n=458	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
膵炎	4(1.2)	0	1(0.7)	0	5(1.1)	0

初発の慢性期 CML 及びイマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML



② 発現時期

本剤による肺炎、急性肺炎が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅲ相試験*1]

用量*2	事象	発現日(日目)	持続期間(日)	CTC グレード
300mg 1日2回	急性肺炎	5	7	2
300mg 1日2回	急性肺炎	580	3	3
400mg 1日2回	急性肺炎	13	5	3
	急性肺炎	22	9	1
	急性肺炎	31	7	2
	急性肺炎	38	8	1
	急性肺炎	51	77	1
400mg 1日2回	急性肺炎	604	5	2
	急性肺炎	609	持続	2
400mg 1日2回	急性肺炎	1872	10	3
300mg 1日2回	肺炎	5	25	2
300mg 1日2回	肺炎	600	20	2
	肺炎	1693	9	2
400mg 1日2回	肺炎	4	5	2
400mg 1日2回	肺炎	3	15	2
400mg 1日2回	肺炎	5	6	2
400mg 1日2回	肺炎	8	6	2
400mg 1日2回	肺炎	1782	33	2

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現時期及び持続期間：国内及び外国第Ⅱ相試験]

疾患	国内 / 外国	事象	発現日(日目)	持続期間(日)	CTC グレード
慢性期 CML	国内	急性肺炎	16	8	1
慢性期 CML	外国	肺炎	8	8	1
慢性期 CML	外国	肺炎	8	24	2
		肺炎	56	4	2
慢性期 CML	外国	肺炎	15	6	2
移行期 CML	外国	肺炎	130	4	2
慢性期 CML	外国	肺炎	624	持続	2

小児

● 膵機能検査値上昇に対する投与量調節

本剤による副作用としてリパーゼ増加が認められており、右図に示した投与量調節が設定されています。

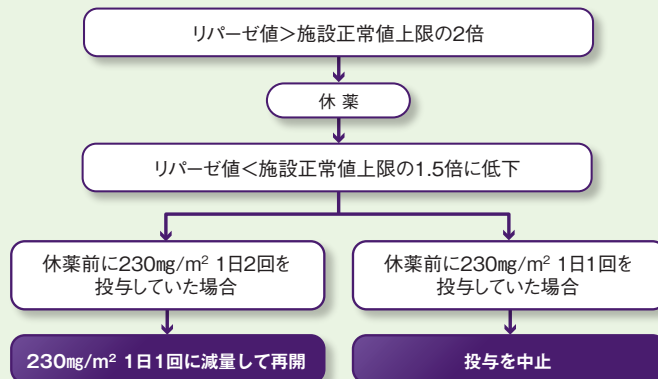
参考

臨床試験における投与量調節の基準につきましては、「別添5. 臨床試験における休薬、減量又は中止の基準」を参照してください。

① 発現状況

国際共同第II相試験 (n = 58) において、副作用として膵炎の発現は認められませんでした。

小児の CML



1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル，急性膵炎(薬剤性膵炎)，平成21年5月(令和3年4月改定)

注) 本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

(8) 体液貯留

- 副作用として胸水、肺水腫、心嚢液貯留、うっ血性心不全、心タンポナーデの報告があります。
- 本剤投与中は、呼吸困難などに注意してください。また、体重を定期的に測定し、体重増加に注意してください。(P.10「2.(4)投与に際しての検査と注意事項」の項参照)
- 急激な体重増加、呼吸困難などの異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。投与量の調節方法につきましては、P.8「2.(3)副作用による投与量の調節について」の項を参考にしてください。

参考

症例の臨床経過につきましては、「別添2. 重大な副作用発現患者の臨床経過一覧」を参照してください。

成人

① 発現状況

副作用として報告された体液貯留の CTC グレード別発現頻度は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現頻度：国際共同第Ⅲ相試験*1]

CTC グレード	300mg 1日2回 n=279		400mg 1日2回*2 n=277		計 n=556	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
心嚢液貯留	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0
体液貯留	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
胸水	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.5)	1 (0.2)

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現頻度：国内第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=16		移行期 CML n=7		急性期 CML n=4		Ph+ALL n=7		計 n=34	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
心タンポナーデ	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
体液貯留	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (2.9)	0

本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

[発現頻度：外国第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=321		移行期 CML n=137		計 n=458	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
心嚢液貯留	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
うっ血性心不全	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
体液貯留	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
胸水	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	4 (0.9)	1 (0.2)
肺水腫	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.4)

② 発現時期

本剤による体液貯留が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅲ相試験*1]

用量*2	事象	発現日(日目)	持続期間(日)	CTC グレード
300mg 1日2回	胸水	574	18	3
300mg 1日2回	胸水	3	21	2
400mg 1日2回	胸水	670	持続	2
300mg 1日2回	心嚢液貯留	315	11	1
400mg 1日2回	体液貯留	253	95	1

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現時期及び持続期間：国内及び外国第Ⅱ相試験]

疾患	国内/外国	事象	発現日(日目)	持続期間(日)	CTC グレード
慢性期 CML	外国	胸水	28	持続	2
慢性期 CML	外国	胸水	128	61	1
慢性期 CML	外国	胸水	331	6	3
慢性期 CML	外国	胸水	688	73	2
慢性期 CML	外国	肺水腫	8	21	3
移行期 CML	外国	肺水腫	117	持続	4
急性期 CML	国内	心嚢液貯留*	10	5	1
急性期 CML		心嚢液貯留*	15	2	4
慢性期 CML	外国	心嚢液貯留	134	1	4
		心嚢液貯留	154	35	3
慢性期 CML	外国	心嚢液貯留	219	13	1
		心嚢液貯留	232	16	2
		心嚢液貯留	331	6	2
急性期 CML	国内	心タンポナーデ*	15	2	4
慢性期 CML	外国	うっ血性心不全	232	16	2
急性期 CML	国内	体液貯留*	10	7	1
慢性期 CML	外国	体液貯留	28	9	3
慢性期 CML	外国	体液貯留	202	持続	1

本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

* これらの事象は同一患者に発現した事象であり、当該患者は心タンポナーデ及び心嚢液貯留による心不全のため、本剤の投与中止2日目に死亡。詳細はP.15「3.(2)心タンポナーデによる死亡」の項参照。

小児

① 発現状況

副作用として報告された体液貯留の CTC グレード別発現頻度は、下表に示すとおりでした。

[発現頻度：国際共同第Ⅱ相試験*¹]

CTC グレード	初発の慢性期 CML n=25		慢性期 CML * ² n=33		計 n=58	
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
口唇腫脹	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.7)	0
体重増加	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	2 (3.4)	1 (1.7)

*1 用法及び用量の一変承認時までの集計。

*2 イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者。

② 発現時期

本剤による口唇腫脹、体重増加が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅱ相試験*¹]

疾患	国内 / 外国	年齢(歳)	事象	発現日(日目)	持続期間(日)	CTC グレード
慢性期 CML * ²	外国	12	口唇腫脹	106	1	1
初発の慢性期 CML	外国	15	体重増加	141	持続	3
初発の慢性期 CML	外国	12	体重増加	113	持続	1

*1 用法及び用量の一変承認時までの集計。

*2 イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者。

(9) 皮膚障害

【特徴】

- 副作用として、発疹、湿疹、紅斑、そう痒症、脱毛症などの報告があります。
- 薬物による皮疹の発現リスクを把握するために本剤投与前の薬物による皮疹の既往歴や併存疾患の有無を確認してください。一般的に感冒などのウイルス感染症や自己免疫疾患、HIV 感染症を有する場合、皮膚障害の頻度が高いとされています。
- 本剤の国内及び外国臨床試験（成人）における皮膚及び皮下組織障害の副作用の解析では、投与初期に発現する傾向が認められました。

【投与にあたって】

- 皮疹の発現時期は多くの場合で治療開始約1ヵ月間であるため、特にこの期間は患者の訴えに注意を払い、皮膚の状態や患者の服薬状況を確認するなど、観察を十分に行ってください。なお、治療1ヵ月以降においても皮疹の発現が認められているため、観察は継続してください。
- 異常が認められた場合には、P.8「2.(3)副作用による投与量の調節について」の項を参考に、本剤を休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 症状に応じて、抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤の投与、副腎皮質ステロイド外用療法もしくは全身療法などが行われることがあります^{1,2)}。

成人

① 発現状況

5%以上で報告されている皮膚障害に関する副作用の CTC グレード別発現頻度は、下表のとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

【発現頻度：国際共同第Ⅲ相試験*1】

CTC グレード	300mg 1日2回 n=279		400mg 1日2回*2 n=277		計 n=556	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
発疹	93(33.3)	2(0.7)	109(39.4)	7(2.5)	202(36.3)	9(1.6)
そう痒症	49(17.6)	1(0.4)	43(15.5)	1(0.4)	92(16.5)	2(0.4)
脱毛症	29(10.4)	0	38(13.7)	0	67(12.1)	0
皮膚乾燥	27(9.7)	0	32(11.6)	0	59(10.6)	0

*1 60ヵ月時点での集計。

*2 本剤の初発の慢性期 CML 患者（成人）に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現頻度：国内第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=16		移行期 CML n=7		急性期 CML n=4		Ph+ALL n=7		計 n=34	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
発疹	7(43.8)	1(6.3)	3(42.9)	0	2(50.0)	0	5(71.4)	0	17(50.0)	1(2.9)
そう痒症	3(18.8)	0	1(14.3)	0	0	0	1(14.3)	0	5(14.7)	0
皮膚乾燥	1(6.3)	0	0	0	0	0	1(14.3)	0	2(5.9)	0
紅斑	2(12.5)	0	0	0	1(25.0)	0	1(14.3)	0	4(11.8)	0
湿疹	5(31.3)	0	0	0	1(25.0)	0	0	0	6(17.6)	0
丘疹性皮膚疹	2(12.5)	0	0	0	0	0	0	0	2(5.9)	0
皮膚剥脱	2(12.5)	0	0	0	0	0	0	0	2(5.9)	0

本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

[発現頻度：外国第Ⅱ相試験]

CTC グレード	慢性期 CML n=321		移行期 CML n=137		計 n=458	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
発疹	99(30.8)	6(1.9)	29(21.2)	0	128(27.9)	6(1.3)
そう痒症	84(26.2)	3(0.9)	24(17.5)	0	108(23.6)	3(0.7)
脱毛症	27(8.4)	0	12(8.8)	0	39(8.5)	0
皮膚乾燥	20(6.2)	0	5(3.6)	0	25(5.5)	0
紅斑	23(7.2)	1(0.3)	2(1.5)	0	25(5.5)	1(0.2)

② 発現時期

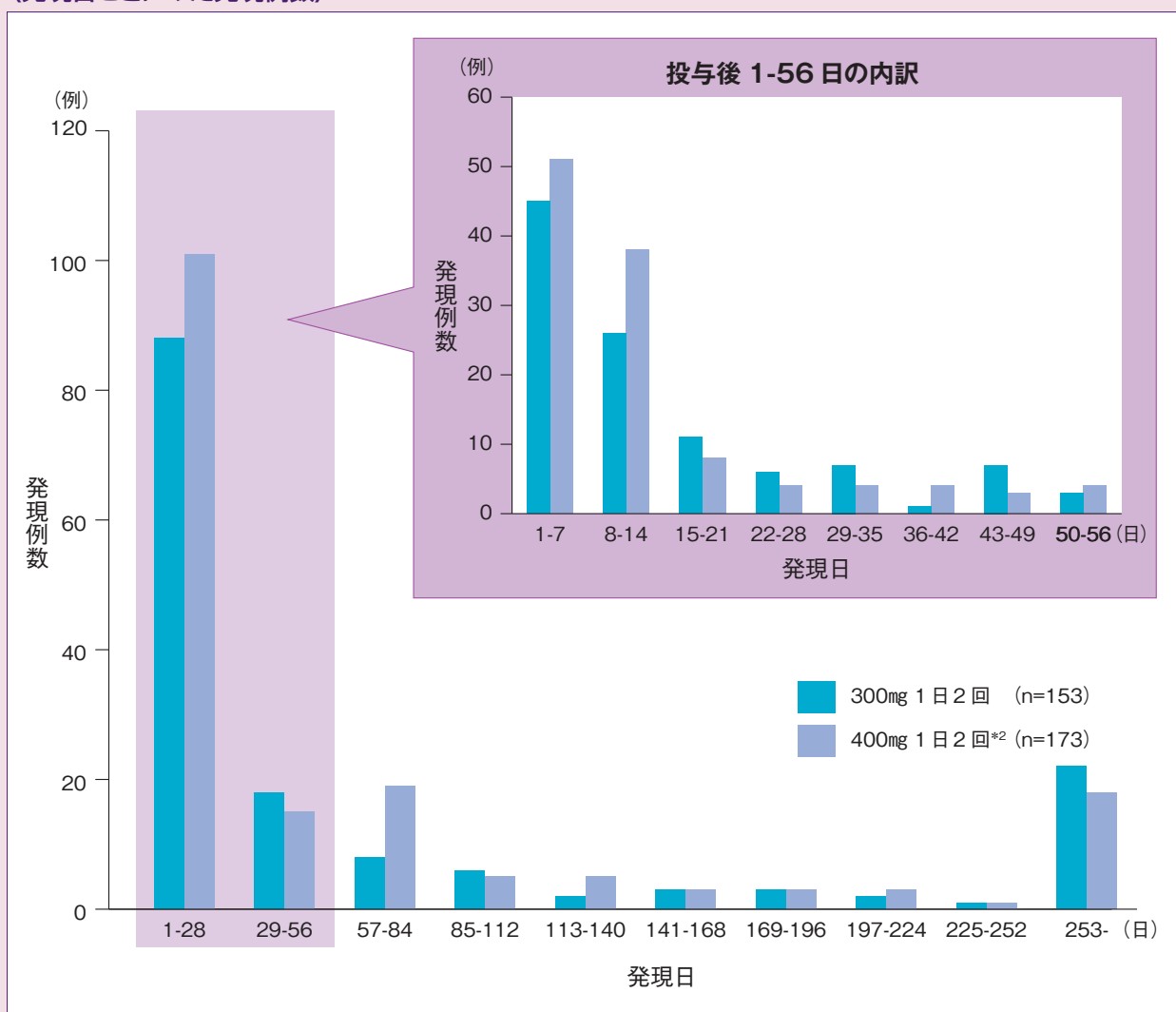
本剤による皮膚障害が発現するまでの期間及び持続期間は、以下に示すとおりでした。

1) 初発の慢性期の CML

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅲ相試験*1]

用量*2	発現日(日) ※ 皮膚及び皮下組織障害すべての事象を含む		持続期間(日) ※ 発疹のみ	
	n*3	中央値(範囲)	n*4	中央値(範囲)*5
300mg 1日2回 (n=279)	153	15.0(1~1512)	125	83.0(1~2012)
400mg 1日2回 (n=277)	173	14.0(1~1575)	178	54.0(1~2159)

〈発現日ごとにみた発現例数〉



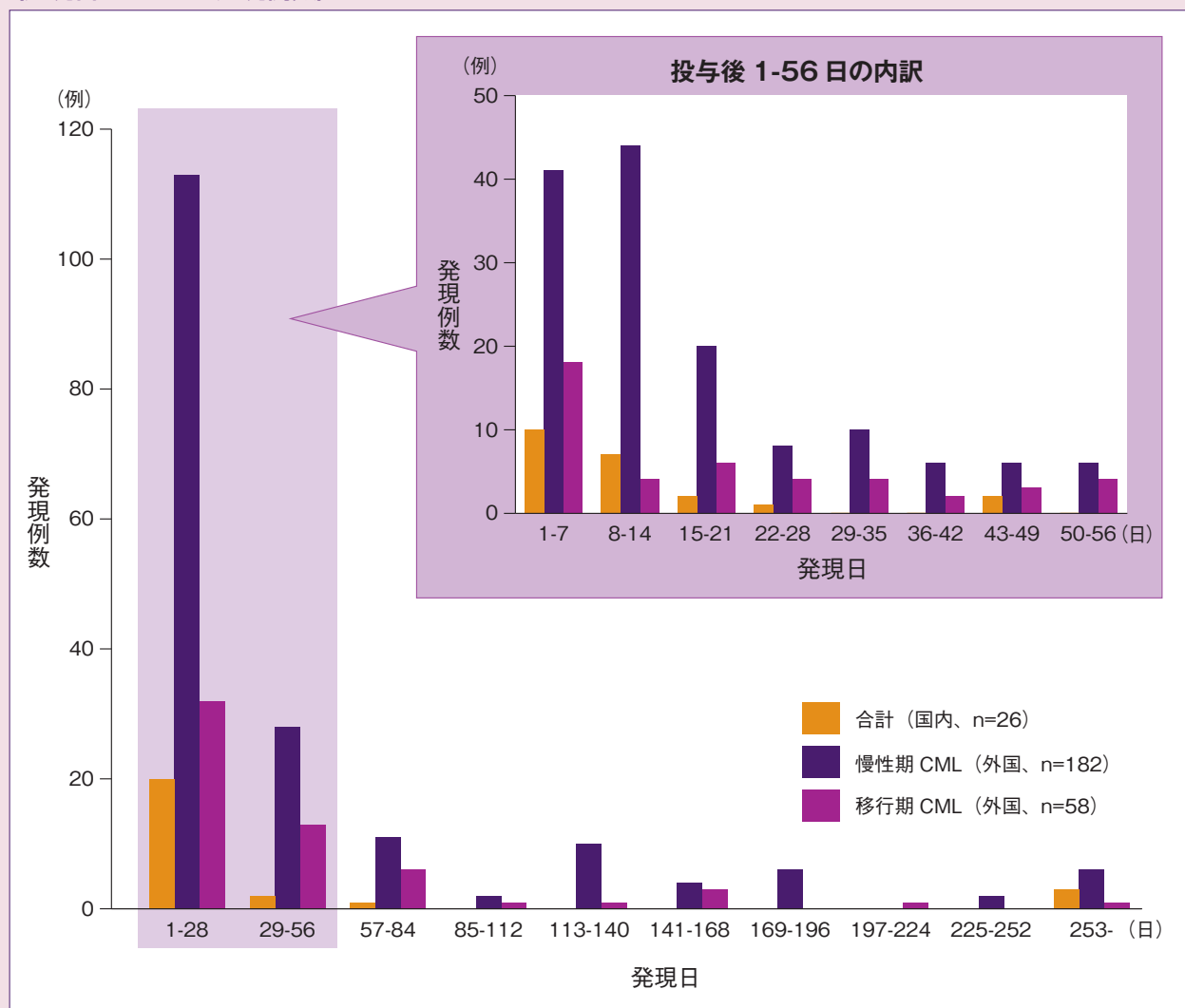
- *1 60ヵ月時点での集計。
- *2 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。
- *3 異常を発現した全被験者数。
- *4 全発現件数。
- *5 カプラン・マイヤー法に基づき、評価には異常が継続していた打ち切り例を含む。

2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML

[発現時期及び持続期間：国内及び外国第II相試験]

疾患	国内 / 外国	発現日(日) ※ 皮膚及び皮下組織障害すべての事象を含む		持続期間(日) ※ 発疹のみ	
		n ^{*2}	中央値(範囲)	n ^{*3}	中央値(範囲) ^{*4}
合計 ^{*1} (n=34)	国内	26	10.0(1~680)	26	25.0(1~1044)
慢性期 CML (n=321)	外国	182	15.0(1~622)	123	34.0(1~902)
移行期 CML (n=137)	外国	58	23.0(1~317)	35	18.0(1~506)

〈発現日ごとにみた発現例数〉



*1 慢性期 CML、移行期 CML、急性期 CML、Ph+ALL をあわせた被験者全体。本剤の適応症は「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」です。

*2 異常を発現した全被験者数。

*3 全発現件数。

*4 カプラン・マイヤー法に基づき、評価には異常が継続していた打ち切り例を含む。

小児

① 発現状況

2例以上で報告されている皮膚障害に関する副作用の CTC グレード別発現頻度は、下表のとおりでした。

[発現頻度：国際共同第Ⅱ相試験*¹]

CTC グレード	初発の慢性期 CML n=25		慢性期 CML * ² n=33		計 n=58	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
発疹	6(24.0)	1(4.0)	6(18.2)	2(6.1)	12(20.7)	3(5.2)
斑状丘疹状皮疹	3(12.0)	1(4.0)	5(15.2)	2(6.1)	8(13.8)	3(5.2)
脱毛症	2(8.0)	0	4(12.1)	0	6(10.3)	0
皮膚乾燥	0	0	2(6.1)	0	2(3.4)	0
紅斑	1(4.0)	0	1(3.0)	0	2(3.4)	0
睫毛眉毛脱落症	0	0	2(6.1)	0	2(3.4)	0
丘疹性皮疹	0	0	2(6.1)	0	2(3.4)	0

*1 用法及び用量の一変承認時までの集計。

*2 イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者。

② 発現時期

本剤による皮膚障害が発現するまでの期間及び持続期間は、下表に示すとおりでした。

[発現時期及び持続期間：国際共同第Ⅱ相試験*¹]

n * ² (%)	発現日(日) 中央値(範囲)	持続期間(日) 中央値(範囲)* ⁴
初発の慢性期 CML 10(40.0%)	5.5(1~113)	29.0(13.0~59.0)
慢性期 CML * ³ 17(51.5%)	9.0(1~170)	496.0(36.0~NA)
合計 27(46.6%)	8.0(1~170)	59.0(29.0~496.0)

*1 用法及び用量の一変承認時までの集計。

*2 異常を発現した被験者数。

*3 イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期 CML 患者。

*4 カプラン・マイヤー法に基づき、評価には異常が継続していた打ち切り例を含む。

(10) 他の重大な副作用

副作用	発現状況		投与にあたって
	成人	小児	
副作用	<p>1) 初発の慢性期の CML を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (n=556)*</p> <p>2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML を対象とした国内第Ⅱ相試験 (n=34) 及び外国第Ⅱ相試験 (n=458)</p>	国際共同第Ⅱ相試験 (n=58)	投与にあたって
心不全	<p>1) 国際共同第Ⅲ相試験： 心不全が2例 (0.4%) に認められ、グレード3及びグレード1が各1例 (0.2%)^{※1} でした。</p> <p>2) 国内第Ⅱ相試験： 心不全の副作用は認められていません。</p> <p>外国第Ⅱ相試験： グレード4の心不全が1例 (0.2%)^{※2}、グレード1の右室不全が1例 (0.2%)^{※2} に認められています。</p>	<p>国際共同第Ⅱ相試験： 心不全の副作用は認められていません。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 全身のむくみ、息切れ、動作時の動悸などの心不全の症状や徴候がみられた場合は、速やかに検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。 投与量の調節方法につきましては、P8「2.(3) 副作用による投与量の調節について」の項を参考にしてください。
間質性肺疾患	<p>1) 国際共同第Ⅲ相試験： グレード3の間質性肺疾患が1例 (0.2%)^{※3} に認められています。</p> <p>2) 国内第Ⅱ相試験： 間質性肺疾患の副作用は認められていません。</p> <p>外国第Ⅱ相試験： グレード3の間質性肺疾患が2例 (0.4%)^{※4} に認められています。</p>	<p>国際共同第Ⅱ相試験： 間質性肺疾患の副作用は認められていません。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 本剤投与中は、観察を十分に行い、発熱や呼吸困難、咳嗽などの症状に注意してください。 異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。症状により副腎皮質ステロイドが投与されることがあります。 投与量の調節方法につきましては、P8「2.(3) 副作用による投与量の調節について」の項を参考にしてください。
腫瘍崩壊症候群 ^{※5}	<p>1) 国際共同第Ⅲ相試験： 腫瘍崩壊症候群の副作用は認められていません。</p> <p>2) 国内第Ⅱ相試験及び外国第Ⅱ相試験： 腫瘍崩壊症候群の副作用は認められていません。</p>	<p>国際共同第Ⅱ相試験： 腫瘍崩壊症候群の副作用は認められていません。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 本剤投与中の腫瘍崩壊症候群の発現頻度は不明です。 本剤投与前に、必要に応じて臨床的重要な脱水状態の補正及び高尿酸血症の治療を行ってください。 本剤投与中は血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。 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、高尿酸血症治療剤などの投与、透析などの適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。
心膜炎	<p>1) 国際共同第Ⅲ相試験： グレード1の心膜炎が1例 (0.2%)^{※6} に認められています。</p> <p>2) 国内第Ⅱ相試験： 心膜炎の副作用は認められていません。</p> <p>外国第Ⅱ相試験： グレード3の心膜炎が1例 (0.2%)^{※7} に認められています。</p>	<p>国際共同第Ⅱ相試験： 心膜炎の副作用は認められていません。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 本剤投与中は、観察を十分に行い、胸痛や呼吸困難などの症状に注意してください。 異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。 投与量の調節方法につきましては、P8「2.(3) 副作用による投与量の調節について」の項を参考にしてください。

※1 それぞれ、本剤投与後1601日目及び9日目に発現し、持続期間は173日及び6日でした。

※2 それぞれ、本剤投与後117日目及び416日目に発現し、持続期間は心不全の1例が6日、右室不全の1例はカットオフ時点で持続していました。

※3 本剤投与後578日目に発現し、カットオフ時点で持続していました。

※4 それぞれ、本剤投与後11日目及び111日目に発現し、1例はカットオフ時点で持続し、他の1例の持続期間は101日でした。

※5 腫瘍崩壊症候群の副作用は、これら臨床試験では報告されませんでした。市販後において認められています。

※6 本剤投与後667日目に発現し、持続期間は17日でした。

※7 本剤投与後232日目に発現し、持続期間は16日でした。

次頁へ続く

副作用	発現状況		投与にあたって
	成人	1) 初発の慢性期の CML を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (n=556)* 2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML を対象とした国内第Ⅱ相試験 (n=34) 及び外国第Ⅱ相試験 (n=458)	
小児	国際共同第Ⅱ相試験 (n=58)		
脳浮腫	成人 1) 国際共同第Ⅲ相試験： 脳浮腫の副作用は認められていません。 2) 国内第Ⅱ相試験： 脳浮腫の副作用は認められていません。 外国第Ⅱ相試験： グレード3の脳浮腫が1例(0.2%)* ⁸ に認められています。 小児 国際共同第Ⅱ相試験： 脳浮腫の副作用は認められていません。 ※8 本剤投与後4日目に発現しました。	・異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。 ・投与量の調節方法につきましては、P8「2.(3) 副作用による投与量の調節について」の項を参考にしてください。	
消化管穿孔	成人 1) 国際共同第Ⅲ相試験： 消化管穿孔の副作用は認められていません。 2) 国内第Ⅱ相試験： 消化管穿孔の副作用は認められていません。 外国第Ⅱ相試験： グレード4の穿孔性胃腸潰瘍が1例(0.2%)* ⁹ に認められています。 小児 国際共同第Ⅱ相試験： 消化管穿孔の副作用は認められていません。 ※9 本剤投与後226日目に発現しました。	・異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。 ・投与量の調節方法につきましては、P8「2.(3) 副作用による投与量の調節について」の項を参考にしてください。	

* 本剤 300mg 1日2回 (n=279)、400mg 1日2回 (n=277) のデータの合計。60ヵ月時点での集計。
本剤の初発の慢性期 CML 患者 (成人) に対する用法・用量は1回300mgを1日2回です。

参考

症例の臨床経過につきましては、「別添2. 重大な副作用発現患者の臨床経過一覧」を参照してください。

5. Q&A

(1) 用量調節

- Q1 腎機能障害患者へタシグナの投与を開始する場合、投与量の調節は必要か？
- Q2 タシグナで効果不十分の患者に対して、増量することはできるのか？
- Q3 **成人** イマチニブ抵抗性の CML 患者に対して 300mg 1 日 2 回で治療することは可能か？

(2) 心電図検査

- Q4 タシグナ投与中の心電図検査はどの程度の頻度で実施するのか？

(3) 服用方法

- Q5 カプセルのまま服用することがどうしても困難な場合の服用方法は？
- Q6 タシグナを飲み忘れた場合はどのようにすれば良いか？

(4) 特定の背景を有する患者への投与

- Q7 **小児** 小児でのタシグナ投与による成長及び発達への影響は？
- Q8 **小児** 小児患者が成人年齢に達した場合の小児用量から成人用量への切り替えは？
- Q9 妊娠可能な女性に対してタシグナを投与する場合、どのくらいの期間避妊すればよいか？

(5) TFR^{*}関連

- Q10 タシグナはいつまで投与を継続すべきか？
- Q11 タシグナ投与中止後の筋骨格系疼痛とは？

*TFR: treatment-free remission (無治療寛解; 深い分子遺伝学的寛解を維持している患者において、TKI 治療を中止しても分子遺伝学的に再発・再燃してこない寛解状態)

(6) その他

- Q12 Bcr-Abl 変異体に対するタシグナの作用は？

(1) 用量調節

Q1 腎機能障害患者へタシグナの投与を開始する場合、投与量の調節は必要か？

A1 腎機能障害患者を対象に薬物動態を検討した臨床試験は行われておりません。本剤の主排泄経路は糞中であり、尿中には排泄されないことから、腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられます。

Q2 タシグナで効果不十分の患者に対して、増量することはできるのか？

A2 効果不十分の患者に対する本剤増量の有効性と安全性は確立されていないことから、成人では400mg 1日2回(初発の慢性期のCMLでは300mg 1日2回)、小児では230mg /m² (最大400mg) 1日2回を超える用法及び用量への増量は推奨できません。また、本剤によるQT間隔延長は血中濃度依存的であるため、増量によりQT間隔延長を起こすおそれがあります。

Q3 **成人** イマチニブ抵抗性のCML患者に対して300mg 1日2回で治療することは可能か？

A3 イマチニブ抵抗性のCML患者に対する300mg 1日2回での臨床経験は十分でなく、有効性は確立されていません。そのため、300mg 1日2回での治療は推奨できません。

(2) 心電図検査

Q4 タシグナ投与中の心電図検査はどの程度の頻度で実施するのか？

A4 適切な検査頻度は確立されていません。なお、QT間隔延長があらわれる場合、薬物投与後、定常状態に向けて血中濃度が上昇する投与開始初期が最もリスクが高い時期とされています。したがって、本剤投与開始初期は特に注意が必要です。また、下痢などの症状があつて電解質異常が起こった場合にはQT間隔が延長する危険性がありますので、心電図検査を実施してください。

参考

臨床試験における心電図検査のスケジュールにつきましては、「別添6. 臨床試験における検査・観察スケジュール」を参照してください。

(3) 服用方法

Q5 カプセルのまま服用することがどうしても困難な場合の服用方法は？

A5 CMLの小児患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験では、カプセルのままでの服用が困難な場合には、ティースプーン1杯のアップルソース(煮つぶしりんご)に対して最大200mgまでの本剤カプセルの内容物を混ぜて、調製後15分以内に服用しています。

参考

カプセルをそのまま投与した場合と無脂肪プレーンヨーグルト又はアップルソース(煮つぶしりんご)にカプセル内容物を混合させて投与した場合の相対バイオアベイラビリティを評価した結果、無脂肪プレーンヨーグルトにカプセル内容物を混合させて投与した場合は、生物学的同等性が認められませんでした。アップルソースにカプセル内容物を混合させて投与した場合は生物学的に同等であることが示されました。なお、アップルソース及び無脂肪プレーンヨーグルト以外の食べ物や飲料については、生物学的同等性を検討する試験を実施しておらず、本剤の吸収などへの影響は明らかではありません。

Q6 タシグナを飲み忘れた場合はどのようにすればよいか？

A6 本剤を飲み忘れた場合は、次回の服用時間まで服用せず、次回の服用時に1回分を服用するようにしてください。

(4) 特定の背景を有する患者への投与

Q7 **小児** 小児でのタシグナ投与による成長及び発達への影響は？

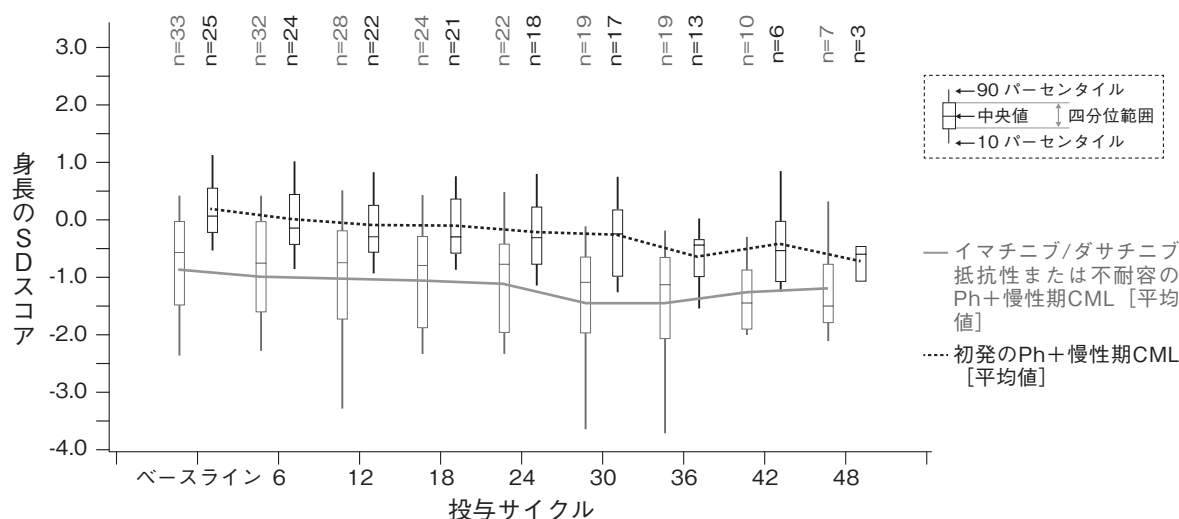
A7 小児を対象とした臨床試験^{*1}の結果から、成長及び発達状態に対する影響を検討したところ、本剤が投与された2～18歳未満の患者では、ベースラインと比較して、身長^{SDスコア}^{*2}が低値である傾向が認められました。また、成長遅延に関する副作用が3例^{*3}で報告されました。

小児に本剤を投与する際には、患者の成長について十分な観察を行ってください。

※1 国際共同第II相試験 (n=58) : カットオフ時点での本剤曝露期間中央値は33ヵ月。

※2 SDスコア : 平均値からSD (標準偏差 : 平均値からのばらつき) の何倍離れているかをあらわす値。

※3 成長遅延、正常値を下回る身長、成長ホルモン欠乏症として報告されました。



Q8 **小児** 小児患者が成人年齢に達した場合の小児用量から成人用量への切り替えは？

A8 成人年齢に達した場合は、適宜、成人用量への切り替えを検討してください。なお、小児用量から成人用量への切り替えのタイミングや用量設定に明確な基準はありません。用量を変更する場合は、製品添付文書の【臨床成績】の項を十分にご理解いただいた上で、変更後も継続して有効性及び安全性が得られるように留意し、必要に応じて漸増及び漸減を考慮してください。

参考

体表面積に応じた小児用量 (約230mg/m²を1日2回) は、18歳未満のCML患者を対象に有効性及び安全性が検討され、一方、成人用量 (イマチニブ抵抗性CML患者では400mg、初発の慢性期CML患者では300mgをそれぞれ1日2回) は、18歳以上^{*}のCML患者を対象に有効性及び安全性が検討されました。

※国内第II相試験では20歳以上が対象とされました。

Q9 妊娠可能な女性に対してタシグナを投与する場合、どのくらいの期間避妊すればよいか？

A9 本剤投与中及び本剤の投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導してください。なお、避妊期間の目安は、本剤の最終投与から少なくとも14日間^{*}としてください。

^{*}本剤の消失には個人差がみられるため、海外臨床試験における半減期の最大値を考慮して14日間としました。

参考

米国添付文書 (TASIGNA[®] (nilotinib) capsules, for oral use 2020年6月版) では、避妊期間は本剤の最終投与から少なくとも14日間と設定されています。

(5) TFR^{*}関連

^{*}TFR: treatment-free remission (無治療寛解: 深い分子遺伝学的寛解を維持している患者において、TKI 治療を中止しても分子遺伝学的に再発・再燃してこない寛解状態)

Q10 タシグナはいつまで投与を継続すべきか？

A10 本剤で効果が不十分又は本剤に忍容性がないなどの理由により本剤の投与継続が不適と判断されるまで、本剤の投与を継続することが推奨されます。ただし、安全性など何らかの事情により本剤の投与を中止し経過観察する場合は、定期的に分子遺伝学的検査及び血球検査を実施し、増悪を認めた場合は、速やかにCMLの治療を再開してください。なお、日本血液学会による「造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版」¹⁾のClinical Question 6では、以下のように示されています。

- DMRが得られて安全にTKI治療が終了できる基準が確立されるまでは、臨床試験以外でTKIを中止すべきではない。[推奨グレード: カテゴリー 4]
- ただし特別な事情がある場合(妊娠を望む女性や重篤な副作用の合併など)、完全には否定できない急性転化に関する十分な説明同意と定期的な定量PCRによるMRDのモニタリングを行い、MMRを失ったら可及的早期に治療を再開するという条件でTKI中止を考慮しても良い。[推奨グレード: カテゴリー 2A]^{*}

^{*}解説中には、計画妊娠の場合は、STIM試験などの中止条件(3年以上のTKI治療期間、MR^{4.5}より深いDMRの達成と2年以上の継続)に合致することを前提としてTKI中止を検討することが示されています。

[DMR: deep molecular response(深い分子遺伝学的寛解)、TKI: チロシキナーゼ阻害薬、MRD: 微小残存病変、MR: molecular response、MR^{4.5}: BCR-ABL^{1.5} ≤ 0.0032%]

1) 日本血液学会 編: 造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版. 金原出版: 2020

注)本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

参考

DMRを維持している慢性期CMLの成人患者を対象とした本剤の投与を中止する国際共同第Ⅱ相試験(ENESTfreedom¹⁾及びENESTop²⁾)が実施されています。これら臨床試験では本剤の投与中止後、定期的に分子遺伝学的検査が実施され、DMRが消失した場合は、速やかに治療が再開されました。ENESTfreedom及びENESTopにつきましては、以下の試験概要を参照してください。

【ENESTfreedom】
タシグナによる一次治療を受けた慢性期 CML 患者における無治療寛解維持を検討した臨床試験 (成人)¹⁾

【対象】 2年以上のタシグナによる一次治療を受け、MR^{4.5} 達成が確認された慢性期 CML 患者が対象とされた。

【試験デザイン】

DMR: deep molecular response (深い分子遺伝学的寛解)、TFR: treatment-free remission (無治療寛解: TKI治療を中止しても分子遺伝学的に再発・再燃してこない寛解状態)。

a 12週毎に実施した直近4回のRQ-PCR検査で以下が確認された場合:
①最後の検査でMR^{4.5} (BCR-ABL^{IS} ≤ 0.0032%)、②4回すべての検査でMR^{4.0} (BCR-ABL^{IS} ≤ 0.01%)を超えるBCR-ABL^{IS}レベルの上昇が認められない、かつ、③MR^{4.0}とMR^{4.5}の間の評価となった検査が2回以下。
b 定期的なRQ-PCR検査を実施 (最初の48週間は4週毎、次の48週間は6週毎、その後は12週毎)。

【試験成績】
主要評価項目: TFR 期 (本剤の治療中止後) の開始から48週間後に MMR (major molecular response: BCR-ABL^{IS} ≤ 0.1%) の状態にある患者の割合は、51.6% (190例中98例、95% 信頼区間 44.2 ~ 58.9%)であった。
安 全 性: TFR 期に移行した190例における全有害事象の発現頻度は、地固め療法期が83.2%、TFR 期移行後48週目までが65.8%であった。TFR 期の筋骨格系疼痛については Q11 を参照。

【ENESTop】
慢性期 CML 患者におけるイマチニブからタシグナへの切り替え後の無治療寛解維持を検討した臨床試験 (成人)²⁾

【対象】 イマチニブ治療に続き、2年以上のタシグナ治療 (TKI 全体で3年以上) を受けた慢性期 CML 患者で、タシグナへの切り替え時には MR^{4.5} 未達成、切り替え後に MR^{4.5} を達成した患者が対象とされた。

【試験デザイン】

TFR: treatment-free remission (無治療寛解: TKI治療を中止しても分子遺伝学的に再発・再燃してこない寛解状態)。

a BCR-ABL^{IS} > 0.0032%を検出後、4週間の間隔をあけて実施した2回目の検査でBCR-ABL^{IS} > 0.0032%が確認された場合。
b 定期的なRQ-PCR検査を実施 (最初の48週間は4週毎、次の48週間は6週毎、その後は12週毎)。
c BCR-ABL^{IS} > 0.01%を検出後、4週間の間隔をあけて実施した2回目の検査でBCR-ABL^{IS} > 0.01%が確認された場合。

【試験成績】
主要評価項目: TFR 期開始後48週間以内に MMR の消失もしくは MR^{4.0} 消失の確定が認められない患者の割合 (TFR を維持している患者の割合) は、58% (126例中73例、95% 信頼区間 49 ~ 67%)であった。
安 全 性: TFR 期に移行した126例における全有害事象の発現頻度は、地固め療法期が77%、TFR 期移行後48週目までが74%であった。TFR 期の筋骨格系疼痛については Q11 を参照。

1) Hochhaus, A. et al.: Leukemia. 2017; 31 (7), 1525-1531

2) Mahon, FX. et al.: Ann. Intern. Med. 2018; 168(7), 461-470

Q11 タシグナ投与中止後の筋骨格系疼痛とは?

A11 本剤の投与中止に伴う筋骨格系疼痛の発現が報告されています。深い分子遺伝学的寛解を維持している慢性期CMLの成人患者を対象とした本剤の治療を中止する国際共同第Ⅱ相試験 (ENESTfreedom¹⁾ 及びENESTop²⁾) では、地固め療法期 [190例中31例 (16.3%) 及び126例中18例 (14%)] と比べて無治療寛解期 [TFR期 (本剤の治療中止後)] 48週目まで [190例中47例 (24.7%) 及び126例中53例 (42%)] で、筋骨格系疼痛 (筋肉痛、四肢痛、関節痛、骨痛、脊椎痛など) が多く発現したことが報告されています。なお、TFR期48週目までの筋骨格系疼痛発現状況は以下のとおりです。

	ENESTfreedom (190例) ¹⁾	ENESTop (126例) ²⁾
地固め療法期における発現頻度	16.3% (31例)	14% (18例)
TFR期 (48週目まで) における発現頻度 及び発現状況	<ul style="list-style-type: none"> ・24.7% (47例) ・2例はグレード3^{*1} ・32例は TFR期移行前^{*2}に筋骨格系疼痛の発現歴なし ・39例は本剤の治療中止後24週までに発現 	<ul style="list-style-type: none"> ・42% (53例) ・2例はグレード3/4^{*1} ・37例は TFR期移行前^{*2}に筋骨格系疼痛の発現歴なし ・ほとんどは本剤の治療中止後24週までに発現

*1 CTCAE v4.03。

*2 試験登録前、地固め療法期。

1) Hochhaus, A. et al.: Leukemia. 2017; 31 (7), 1525-1531

2) Mahon, FX. et al.: Ann. Intern. Med. 2018; 168(7), 461-470

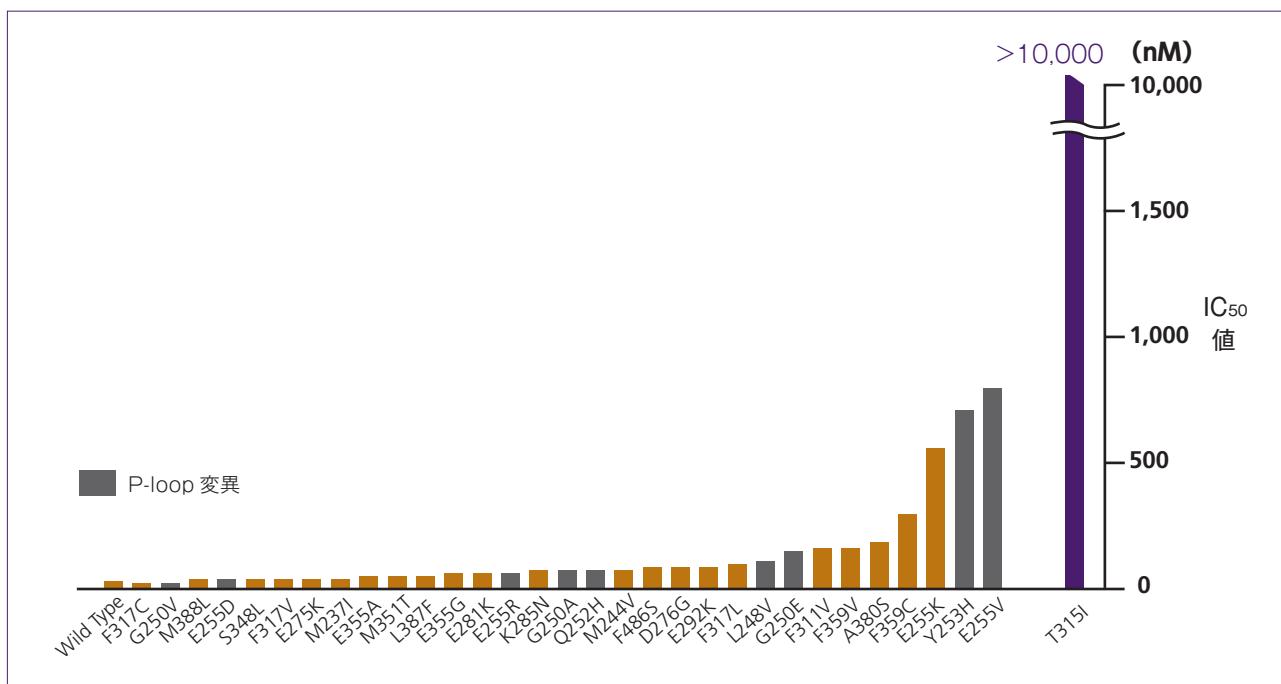
(6) その他

Q12 Bcr-Abl変異体に対するタシグナの作用は?

A12 CMLに対するイマチニブ治療により、十分な効果が得られない要因の一つとして、Bcr-Ablキナーゼドメイン内の点突然変異によるイマチニブの親和性の低下が考えられています。そこで、本剤のBcr-Abl依存性細胞増殖に対する作用及び国内外の第Ⅱ相試験(成人)におけるイマチニブ抵抗性CMLの、Bcr-Abl変異体別の有効性を検討したデータを以下に示します。

a. Bcr-Abl依存性細胞増殖に対する作用 (*in vitro*)¹⁾

本剤はイマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体を導入し発現させた細胞株33種のうち32種に対して細胞増殖抑制作用を示しましたが、T315I変異体では、10,000nMの濃度まで細胞増殖抑制作用を示しませんでした。



b. 国内及び外国第Ⅱ相試験(成人)における Bcr-Abl 変異体別の血液学的効果及び細胞遺伝学的効果^{2,3)}

イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の CML を対象とした試験開始時において、Bcr-Abl 変異体が認められた患者と認められなかった患者の有効性は下表のとおりでした。

【慢性期 CML (成人)】

Bcr-Abl 変異体	Best response			Bcr-Abl 変異体	Best response		
	上段：国内第Ⅱ相試験		下段：外国第Ⅱ相試験		上段：国内第Ⅱ相試験		下段：外国第Ⅱ相試験
	HR ^{*1} CHR ^{*1}	MCyR ^{*2}	MMR ^{*3}		HR ^{*1} CHR ^{*1}	MCyR ^{*2}	MMR ^{*3}
変異体なし	4例 / 4例 (100%)	12例 / 12例 (100%)	6例 / 12例 (50.0%)	E279K	-	-	-
	33例 / 46例 (71.7%)	53例 / 91例 (58.2%)	28例 / 84例 (33.3%)		2例 / 2例	1例 / 2例	1例 / 2例
変異体あり	2例 / 2例 (100%)	3例 / 4例 (75.0%)	3例 / 4例 (75.0%)	E459K	-	-	-
	54例 / 87例 (62.1%)	49例 / 109例 (45.0%)	21例 / 100例 (21.0%)		2例 / 3例	2例 / 5例	1例 / 4例
L248V	-	-	-	F311L	-	-	-
	2例 / 3例	2例 / 4例	0例 / 4例		1例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例
Y253F	-	-	-	S438C	-	-	-
	2例 / 2例	1例 / 3例	1例 / 3例		2例 / 2例	1例 / 2例	0例 / 2例
Y253H	-	-	-	F311I	-	-	-
	0例 / 6例	1例 / 8例	0例 / 7例		1例 / 1例	1例 / 1例	1例 / 1例
E255K	-	-	-	G250E	-	-	-
	5例 / 7例	4例 / 8例	1例 / 7例		4例 / 5例	3例 / 5例	3例 / 5例
E255V	-	-	-	Q252H	-	-	-
	1例 / 2例	1例 / 2例	1例 / 2例		1例 / 1例	1例 / 1例	0例 / 1例
T315I	-	-	-	D263D	-	-	-
	0例 / 4例	0例 / 4例	0例 / 3例		0例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例
F317L	-	-	-	L273M	-	-	-
	3例 / 4例	1例 / 4例	0例 / 4例		1例 / 2例	1例 / 2例	-
H396R	-	-	-	E274K	-	-	-
	5例 / 6例	4例 / 7例	0例 / 7例		0例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例
M244V	1例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例	E275K	-	-	-
	7例 / 9例	6例 / 10例	5例 / 10例		1例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例
M351T	-	-	-	T277A	-	-	-
	8例 / 13例	9例 / 16例	4例 / 16例		1例 / 1例	1例 / 1例	0例 / 1例
E355A	-	-	-	M359I	-	-	-
	-	1例 / 1例	0例 / 1例		0例 / 1例	0例 / 1例	-
E355G	-	-	-	M388I	-	-	-
	1例 / 1例	2例 / 3例	1例 / 3例		1例 / 1例	1例 / 1例	1例 / 1例
F359C	-	-	-	S417F	-	-	-
	0例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例		1例 / 1例	1例 / 2例	0例 / 2例
L387F	-	-	-	E459G	-	-	-
	1例 / 1例	1例 / 1例	1例 / 1例		1例 / 1例	1例 / 1例	1例 / 1例
L387M	-	-	-	E292V	-	-	-
	1例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例		-	1例 / 1例	-
F486S	-	-	-	L370P	-	-	-
	1例 / 3例	0例 / 3例	0例 / 2例		-	0例 / 1例	0例 / 1例
F359I	-	1例 / 1例	1例 / 1例	I418V	-	-	-
	0例 / 2例	0例 / 3例	0例 / 3例		-	1例 / 1例	0例 / 1例
F359V	-	-	-	E450K	-	-	-
	3例 / 9例	1例 / 10例	0例 / 9例		-	1例 / 1例	1例 / 1例
D276G	-	-	-	E450Q	-	-	-
	1例 / 1例	1例 / 2例	1例 / 2例		-	1例 / 1例	0例 / 1例

*1 国内及び外国第Ⅱ相試験で、ベースラインで Bcr-Abl 変異体の有無の結果が得られており CHR が得られていなかった慢性期 CML 症例 6 例及び 133 例を評価対象とした。

*2 国内第Ⅱ相試験で、ベースラインで Bcr-Abl 変異体の有無の結果が得られており CCyR が得られていなかった慢性期 CML 症例 16 例及び、外国第Ⅱ相試験で、ベースラインで Bcr-Abl 変異体の有無の結果が得られていた慢性期 CML 症例 109 例を評価対象とした。

*3 国内第Ⅱ相試験で、ベースラインで Bcr-Abl 変異体の有無の結果が得られており MMR が得られていなかった慢性期 CML 症例 16 例及び、外国第Ⅱ相試験で、ベースラインで Bcr-Abl 変異体の有無の結果が得られていた慢性期 CML 症例 100 例を評価対象とした。

[移行期 CML (成人)]

Bcr-Abl 変異体	Best response 上段：国内第II相試験 下段：外国第II相試験		
	HR ^{*1*2} CHR ^{*3}	MCyR ^{*1}	MMR ^{*4}
変異体なし	1例 / 1例 (100%)	0例 / 1例 (0%)	0例 / 1例 (0%)
	19例 / 36例 (52.8%)	13例 / 36例 (36.1%)	3例 / 27例 (11.1%)
変異体あり	4例 / 6例 (66.7%)	1例 / 6例 (16.7%)	1例 / 6例 (16.7%)
	28例 / 57例 (49.1%)	11例 / 57例 (19.3%)	4例 / 49例 (8.2%)
G250E	-	-	-
	5例 / 8例	1例 / 8例	1例 / 8例
Y253H	1例 / 2例	0例 / 2例	0例 / 2例
	1例 / 6例	0例 / 6例	0例 / 5例
E255K	-	-	-
	1例 / 5例	0例 / 5例	0例 / 4例
T315I	-	-	-
	2例 / 6例	0例 / 6例	0例 / 4例
F317I	-	-	-
	1例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例
F317L	-	-	-
	2例 / 3例	2例 / 3例	0例 / 3例
H396R	-	-	-
	2例 / 3例	0例 / 3例	0例 / 3例
M244V	1例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例
	5例 / 7例	2例 / 7例	1例 / 6例
M351T	1例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例
	7例 / 7例	3例 / 7例	1例 / 6例
L387M	1例 / 1例	1例 / 1例	1例 / 1例
	0例 / 1例	1例 / 1例	0例 / 1例
F359I	1例 / 1例	1例 / 1例	1例 / 1例
	-	-	-

Bcr-Abl 変異体	Best response 上段：国内第II相試験 下段：外国第II相試験		
	HR ^{*1*2} CHR ^{*3}	MCyR ^{*1}	MMR ^{*4}
F359V	-	-	-
	2例 / 5例	0例 / 5例	0例 / 4例
D276G	-	-	-
	1例 / 2例	0例 / 2例	0例 / 2例
E279K	0例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例
	0例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例
E450G	-	-	-
	1例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例
E450Q	-	-	-
	1例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例
E453K	-	-	-
	0例 / 1例	1例 / 1例	1例 / 1例
E459K	-	-	-
	2例 / 4例	0例 / 4例	0例 / 3例
F311I	1例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例
	-	-	-
Q252H	-	-	-
	0例 / 2例	1例 / 2例	0例 / 2例
E255V	-	-	-
	0例 / 1例	1例 / 1例	0例 / 1例
T277S	-	-	-
	0例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例
F359C	-	-	-
	0例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例
L384M	-	-	-
	0例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例
A397P	-	-	-
	0例 / 1例	0例 / 1例	0例 / 1例

*1 国内及び外国第II相試験で、ベースラインで Bcr-Abl 変異体の有無の結果が得られていた移行期 CML 症例7例及び57例を評価対象とした。

*2 外国第II相試験は Confirmed HR (4週以上の持続が確認された HR)。

*3 国内及び外国第II相試験で、ベースラインで Bcr-Abl 変異体の有無の結果が得られており CHR が得られていなかった慢性期 CML 症例6例及び133例を評価対象とした。

*4 国内及び外国第II相試験で、ベースラインで Bcr-Abl 変異体の有無の結果が得られていた移行期 CML 症例7例及び49例を評価対象とした。

c. 本剤投与中に新規に出現した Bcr-Abl 変異体

本剤投与中に病勢進行が認められた患者において、以下に示すような新規の Bcr-Abl 変異体の出現が国内及び外国臨床試験(成人)で報告されています。

1. 初発の慢性期の CML を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(成人)の投与開始 36ヵ月時点において、本剤 300mg 1日2回又は 400mg 1日2回を投与した 563 例中 22 例に、本剤投与中に新規の Bcr-Abl 変異体が認められました。22 例中病勢進行が認められた患者は、300mg 1日2回投与群では E459K 変異体を認めた 1 例、400mg 1日2回投与群では Y253H/T315I 変異体及び E255V 変異体を認めた 2 例でした。22 例における変異体の内訳は下表のとおりでした⁴⁾。

[国際共同第Ⅲ相試験(成人)において本剤投与中に新規に出現した Bcr-Abl 変異体]

本剤投与中に新規に出現した変異体	300mg 1日2回 n=282	400mg 1日2回* n=281
	n (%)	n (%)
総発現例数	11 (3.9)	11 (3.9)
T315I	3 (1.1)	2 (0.7)
G250E	1 (0.4)	0
Q252H	0	1 (0.4)
Y253H	4 (1.4)	4 (1.4)
E255K	1 (0.4)	3 (1.1)
E255V	0	1 (0.4)
F359V	4 (1.4)	2 (0.7)
E459K	1 (0.4)	0

* 本剤の初発の慢性期 CML 患者(成人)に対する用法・用量は 1 回 300mg を 1 日 2 回です。

2. イマチニブで効果不十分又は忍容性のない CML 及び Ph+ALL を対象とした国内第Ⅱ相試験(成人)において、本剤 400mg 1日2回投与中に 34 例中 7 例で新規の Bcr-Abl 変異体が認められました(下表)⁵⁾。7 例中 6 例は病勢進行のため本剤の投与が中止されました。

[国内第Ⅱ相試験(成人)において本剤投与中に新規に出現した Bcr-Abl 変異体]

疾患・病期	本剤投与中に新規に出現した変異体	変異体の出現日	転帰
慢性期 CML	F359V	174日	病勢進行のため中止
慢性期 CML	E255K	340日	本剤投与継続
急性期 CML	T315I/Y253H	168日	病勢進行のため中止
Ph+ ALL	T315I	16日	病勢進行のため中止
Ph+ ALL	E255V	57日	病勢進行のため中止
Ph+ ALL	T315I	43日	病勢進行のため中止
Ph+ ALL	E255K/E255V	135日	病勢進行のため中止

3. イマチニブで効果不十分又は忍容性のない慢性期 CML を対象とした外国第Ⅱ相試験 (成人) において、本剤 400mg 1 日 2 回投与中に 281 例中 53 例で新規の Bcr-Abl 変異体が認められました⁶⁾。53 例中病勢進行が認められた患者は 25 例で、25 例における変異の内訳は下表のとおりでした。

[外国第Ⅱ相試験 (成人) の慢性期 CML において本剤投与中の病勢進行時に新規に出現した Bcr-Abl 変異体]

本剤投与中に出現した変異体	n	本剤投与中に出現した変異体	n
E255K	4	Y253H	2
E255V	3	G250E	2
T315I	7	E459G	1
F359C	1	E459K	2
F359V	1	M351T	1
Y253F	1	H396R	1

1) Weisberg, E. et al.: Br. J. Cancer. 2006; 94(12), 1765-1769
 2) Tojo, A. et al.: Int. J. Hematol. 2009; 89(5), 679-688
 3) 社内資料: イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期 CML 患者に対する外国第Ⅱ相試験
 4) Hochhaus, A. et al.: Blood. 2013; 121(18), 3703-3708
 5) Usuki, K. et al.: Int. J. Hematol. 2012; 95(4), 409-419
 6) Hughes, T. et al.: J. Clin. Oncol. 2009; 27(25), 4204-4210

別添 1. 交差不耐容の発現状況一覧

イマチニブが投与困難となった原因の有害事象が、国内及び外国第Ⅱ相試験（成人）において、本剤投与により再び発現したか否かを検討した結果を下表に示します。イマチニブに忍容性がないと判断された有害事象により、本剤の投与を中止した患者は極めて少数でしたが、イマチニブに忍容性がない患者では、イマチニブ投与中にみられた副作用が本剤投与によって起こるおそれがあります。

(1) 国内第Ⅱ相試験（成人）

	年齢 / 性別	イマチニブが投与困難となった原因の有害事象	本剤投与後に発現した有害事象	有害事象の発現による本剤の投与中止 / 休薬・減量
慢性期 CML	40代 / 女性	皮疹 (G3)	なし	なし
	40代 / 女性	白血球減少 (G3)	なし	なし
	40代 / 男性	血小板減少 (G3)	血小板減少症 (G3)	休薬及び減量
	70代 / 男性	スティーブンス・ジョンソン症候群 (G3)	皮疹 (G2) 皮膚剥離 (G1)	休薬 なし
	60代 / 女性	皮疹 (G3)	全身皮疹 (G2)	なし
	50代 / 女性	皮疹 (G3)	皮疹 (頬部、下顎部) (G1)	なし
		顔面浮腫 (G3)	なし	なし
		リンパ球減少 (G4)	なし	なし
		好中球減少 (G4)	なし	なし
	60代 / 女性	白血球減少 (G4)	白血球減少 (G2)	なし
		ALP 上昇 (G3)	なし	なし
	80代 / 女性	嘔吐 (G3)	なし	なし
	60代 / 女性	皮疹 (G3)	皮疹 (G2)	なし
	40代 / 男性	血小板減少症 (G3)	血小板減少症 (G2)	休薬
60代 / 女性	全身性紅斑 (G3)	なし	なし	
	口内炎 (G2)	なし	なし	
30代 / 男性	血小板減少症 (G4)	なし	なし	
移行期 CML	60代 / 男性	好中球減少症 (G3)	白血球減少 (G4)	なし
	30代 / 女性	血小板減少症 (G3)	なし	なし
	70代 / 女性	顔面浮腫 (G2)	なし	なし

G : CTCAE v3.0に準じたグレード

(2) 外国第Ⅱ相試験(成人)

[血液毒性]

	外国第Ⅱ相試験			
	慢性期 CML (n=99)		移行期 CML (n=24)	
	イマチニブに忍容性なし n(%)	本剤の投与中止 n(%)	イマチニブに忍容性なし n(%)	本剤の投与中止 n(%)
血小板減少症	24 (24.2)	7 (7.1)	6 (25.0)	0
好中球減少症	10 (10.1)	0	2 (8.3)	0
顆粒球減少症	1 (1.0)	0	0	0
白血球減少症	1 (1.0)	0	0	0
汎血球減少症	1 (1.0)	0	0	0

[非血液毒性]

	外国第Ⅱ相試験			
	慢性期 CML (n=99)		移行期 CML (n=24)	
	イマチニブに忍容性なし n(%)	本剤投与中の グレード3以上の有害事象 n(%)	イマチニブに忍容性なし n(%)	本剤投与中の グレード3以上の有害事象 n(%)
発疹 / 皮膚毒性				
薬疹	19 (19.2)	0	4 (17.0)	0
発疹	2 (2.0)	0	1 (4.2)	0
皮膚病変	2 (2.0)	0	0	0
体液貯留				
体液貯留	6 (6.1)	0	2 (8.3)	0
眼瞼浮腫	3 (3.0)	0	0	0
全身性浮腫	3 (3.0)	0	0	0
末梢性浮腫	3 (3.0)	0	2 (8.3)	0
眼窩周囲浮腫	2 (2.0)	0	1 (4.2)	0
消化管障害				
下痢	10 (10.1)	1 (1.0)	1 (4.2)	0
悪心	3 (3.0)	0	1 (4.2)	0
嘔吐	2 (2.0)	0	1 (4.2)	0
肝毒性				
ALT (GPT) 増加	4 (4.0)	0	1 (4.2)	0
AST (GOT) 増加	4 (4.0)	1 (1.0)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	3 (3.0)	0	1 (4.2)	0
筋痛 / 関節痛				
関節痛	3 (3.0)	0	0	0
筋痙攣	3 (3.0)	0	0	0
筋骨格痛	2 (2.0)	0	0	0
その他				
薬物不耐性	4 (4.0)	0	0	0
結膜炎	3 (3.0)	0	0	0
貧血	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (4.2)	0

別添 2. 重大な副作用発現患者の臨床経過一覽

(1) QT 間隔延長

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
性別 年齢	使用理由 〔病歴〕			
女性 60代	慢性期 CML 〔甲状腺機能低下 症、慢性副鼻腔炎、 糖尿病、便秘症、 腰痛症、結節性紅 斑、白内障、内痔 核〕	400mg 1日	QTcF 延長	国内 症例
			投与 開始日 本剤800mg/日の投与開始(プロトコール規定通り day1のみ400mg/日)。	
		800mg 27日	28日目 (中止日) 本剤投与前の心電図検査にて QTcF : 441msec。K : 4.0mmol/L、Mg : 2.1mg/dL。その他、異常所見はなし。本剤内服3時間後の心電図検査にて QTcF 延長 (545msec) を認めため、再度検査を実施し、QTcF 延長が認められた(538msec)。自覚症状はなし。本剤を休薬。心電図モニター装着の上、経過観察が必要と判断され入院期間を延長。本剤は、400mg/日に減量投与し、同日中止。	
		400mg 1日	中止 1日目 心電図検査において、QTcF : 445msec への回復を認めた。以降も QTcF 値は継続して安定を維持。	
		400mg 5日	中止 8日後 本剤を400mg/日に減量して投与再開。その他、異常所見なし。	
		800mg 3日	再投与 6日目 QTcF 値は継続して安定を維持しているため、本剤の投与を800mg/日に増量。	
		400mg 継続	再投与 9日目 本剤投与前の心電図検査において、QTcF : 461msec と延長傾向が認められたため、本剤を400mg/日に減量し、今後の経過観察が必要と判断し入院期間を延長。	
			再投与 10日目 本剤投与前の心電図検査にて、QTcF : 430msec へ回復を確認。その他異常所見なし。	
			再投与 17日目 退院。	
			再投与 44日目 心電図検査及びその他所見においても異常はなし。	
併用薬：塩化リゾチーム、カルボシステイン、乾燥甲状腺、ロキソプロフェンナトリウム、酸化マグネシウム、大腸菌死菌(痔疾患治療薬)、フランカルボン酸モメタゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、塩酸オロパタジン				

(2) 骨髄抑制

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考	
性別 年齢	使用理由 〔病歴〕				
女性 40代	慢性期 CML 〔脾腫、肝腫大〕	600mg 8日間	血小板減少症、白血球減少症	国内 症例	
			投与開始日		本剤600mg/日の投与開始。
		600mg 23日間	投与8日目 (中止日)		非血液毒性にて、本剤投与中断。
		中止15日後	本剤600mg/日の投与を再開。		
		再投与7日目	PLT: 298,000/ μ L。		
		再投与 14日目	血小板数が減少(PLT: 142,000/ μ L)。		
		再投与 23日目 (中止日)	血小板数が11,000/ μ Lまで低下。白血球減少と貧血の進行(WBC: 3,500/ μ L、Hb: 8.2g/dL)も認めた。血小板10単位輸血施行。本剤の投与は中止。		
		中止1日後	血球減少のため、入院(WBC: 3,200/ μ L、Hb: 8g/dL、PLT: 10,000/ μ L)。		
		中止2日後	血小板10単位輸血施行。施行中に蕁麻疹出現。コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム投与にて改善。		
		中止5日後	血小板10単位輸血施行(WBC: 1,900/ μ L、Hb: 7.6g/dL、PLT: 10,000/ μ L以下)。(汎血球減少の発現日)		
		中止7日後	血小板10単位輸血施行。施行中に胃部不快出現。コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム使用し、輸血終了する。		
		中止9日後	血小板10単位、赤血球濃厚液2単位輸血施行。レノグラスチム100 μ g投与開始。無菌室管理開始(WBC: 900/ μ L、Hb: 6.5g/dL、PLT: 13,000/ μ L)。		
		中止12日後	血小板10単位輸血施行。		
		中止13日後	レノグラスチム終了。		
		中止14日後	血小板10単位施行。無菌室管理解除(WBC: 2,800/ μ L、Hb: 9.1g/dL、PLT: 16,000/ μ L)。		
		中止16日後	白血球減少し、本日のみレノグラスチム100 μ g投与する。		
		中止20日後	血球数は、ゆるやかに改善傾向。本人の希望もあり、退院する(中止19日後 WBC: 1,800/ μ L、Hb: 9.3g/dL、PLT: 42,000/ μ L)。		
		中止34日後	血小板数は、77,000/ μ Lに回復。		
中止42日後	白血球数は、回復せず。自覚症状なし。イマチニブメシル酸塩100mg/日を開始とする。				
中止56日後	白血球数3,200/ μ Lに回復。イマチニブメシル酸塩200mg/日へ増量する。				
中止63日後	血算データがグレード1程度まで回復。				

併用薬: セプロキシムアキセチル

(3) 心筋梗塞

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
性別 年齢	使用理由 〔病歴〕			
男性 60代	移行期 CML 〔腰椎骨折、貧血、 好中球減少症、肺炎、 低リン酸血症、肝機能異常、 慢性硬膜下血腫、水頭症、 ほてり、薬剤性皮疹、 帯状疱疹、喫煙、左側頭部手術〕	200-800mg 209日間 200mg 4日間	急性心筋梗塞 投与開始日 本剤 800mg/ 日の投与開始。 有害事象のため、本剤を減量、休業、再開を繰り返しながら投与継続。 投与 209 日目 (中止日) 血球減少のため、本剤の投与を中止。 中止 7 日後 本剤 200mg/ 日の再投与開始。 再投与 3 日目 胸痛を認める。 再投与 4 日目 (中止日) 定期受診。CML の急性転化と診断。病勢進行のため本剤の投与は中止。前日、胸痛を認めているが(主訴：胸痛、胸部不快感、顔色不良、口唇色不良、冷汗、四肢冷感)、心エコー、心電図上では特に異常なし。胸部症状の訴えもなし。帰宅後より胸痛があり、軽快せず、救急外来受診。心電図、冠動脈造影法、胸部 X 線実施。心電図異常 (ST 区域上昇)、冠動脈造影法異常 (LAD#7 完全閉塞) を認めた。胸部 X 線は正常であった。急性心筋梗塞と診断し、入院。心筋梗塞の治療として、ニトログリセリン(舌下)、塩酸ブプレノルフィン、ヘパリンナトリウム、硝酸イソソルビド、ブドウ糖、ニコランジル、塩酸チクロピジン、マレイン酸エナラプリル、心筋梗塞再発予防としてアスピリン投与開始。緊急心臓カテーテル検査、PTCA 施行。血栓吸引、バルン拡張により #7: 100% → 25% に改善する。心筋梗塞発生前に心電図、心エコー検査実施したが正常であった。ニトログリセリン、塩酸ブプレノルフィン、硝酸イソソルビドは、同日中止。 中止翌日 ICU 入室。その後、胸部症状はなし。バイタルサイン安定。心電図上心拍 80~90 台、正常洞調律にて経過。抗血小板薬の投与開始となる。状態安定しており、ICU から一般病棟に転棟となる。心筋梗塞治療薬としてヘパリンナトリウム、再発予防として塩酸チクロピジン、マレイン酸エナラプリルは継続。不整脈予防として塩化カリウム、心不全予防としてフロセミド投与開始。ブドウ糖、ニコランジルは中止、アスピリンは減量。 中止 2 日後 状態安定。心筋梗塞は軽快したと判断し、急性転化に対する治療を実施するため、血液内科に転科。 中止 5 日後 心エコー検査実施。心筋梗塞後の左心室拡大、局所的運動不能が認められるが、心筋梗塞自体の悪化は認められない。 中止 6 日後 胸痛(-)。 中止 7 日後 心電図検査実施。ST 上昇なく、臨床的に問題となる所見なし。 中止 8 日後 VP 療法開始。 中止 11 日後 胸部症状(-)。 中止 16 日後 心不全兆候(-)。 中止 25 日後 胸部症状(-)。 中止 47 日後 心筋梗塞に関しては再発予防として内服継続中であるが、再発や心不全の兆候は認められていない。 中止 57 日後 退院。	国内症例
併用薬：レバミピド				

(4) 脳梗塞

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
性別 年齢	使用理由 〔病歴〕			
男性 70代	慢性期 CML 〔糖尿病、爪白癬、 痔核、胃炎、皮脂 欠乏性湿疹、糖尿 病性網膜症、尋常 性疣贅、糖尿病性 腎症、下痢〕	600mg 継続	脳梗塞 投与58日前 HbA1c(JDS): 5.1%、血糖値: 149mg/dL、総コレステロール: 137mg/dL、HDL コレステロール: 60mg/dL、トリグリセリド: 98mg/dL。 投与開始日 慢性期慢性骨髄性白血病に対し、本剤投与開始。 投与221日目 HbA1c(JDS): 7.1%、血糖値: 202mg/dL、総コレステロール: 158mg/dL、HDL コレステロール: 60mg/dL、トリグリセリド: 87mg/dL。 投与396日目 HbA1c(JDS): 7.4%、血糖値: 182mg/dL、総コレステロール: 179mg/dL、HDL コレステロール: 64mg/dL、トリグリセリド: 105mg/dL。 投与480日目 HbA1c(JDS): 7.8%、血糖値: 150mg/dL、総コレステロール: 189mg/dL、HDL コレステロール: 67mg/dL、トリグリセリド: 110mg/dL。 投与690日目 HbA1c(JDS): 8.9%、HbA1c(NGSP): 9.3%、血糖値: 191mg/dL、総コレステロール: 180mg/dL、HDL コレステロール: 58mg/dL、トリグリセリド: 103mg/dL。 投与732日目 HbA1c(JDS): 9.7%、HbA1c(NGSP): 10.1%、血糖値: 233mg/dL、総コレステロール: 175mg/dL、HDL コレステロール: 55mg/dL、トリグリセリド: 110mg/dL。 投与795日目 HbA1c(JDS): 6.1%、HbA1c(NGSP): 6.5%、血糖値: 128mg/dL、総コレステロール: 212mg/dL、HDL コレステロール: 61mg/dL、トリグリセリド: 94mg/dL。 投与812日目 10時頃からけん怠感、16時頃から構音障害あり、脳神経外科を受診。来院時、画像上は明らかな病巣所見は認められず、経過観察。 投与813日目 構音障害は持続し、MRI 画像診断にてラクナ梗塞を認めたため、入院。 ・脳梗塞の種類: 右橋梗塞、橋ラクナ梗塞 ・梗塞部位: 脳幹部 ・処置薬: アルガトロバン、クロピドグレル 投与820日目 ラクナ梗塞による症状が軽快したため、退院。 投与823日目 ラクナ梗塞は軽快。 投与844日目 HbA1c(JDS): 5.3%、HbA1c(NGSP): 5.7%、血糖値: 171mg/dL、総コレステロール: 201mg/dL、HDL コレステロール: 66mg/dL、トリグリセリド: 98mg/dL。	国内 症例
併用薬: インスリン アスパルト(遺伝子組換え)、インスリン デテムル(遺伝子組換え)、ランソプラゾール、ウルソデオキシコール酸、酸化マグネシウム				

(5) 高血糖

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考	
性別 年齢	使用理由 〔病歴〕				
女性 70代	慢性期 CML 〔糖尿病〕	300mg 8日間 300mg 継続	高血糖の悪化	国内 症例	
			投与開始21日前		血糖値：225mg/dL、HbA1c (JDS)：7.6%、HbA1c (NGSP)：8.0%。
			投与開始日		本剤300mg投与開始。 (本剤投与前は、グリメピリド1mg、メトホルミン500mg(朝)でコントロール。 HbA1c、血糖値の最高値はそれぞれ8.5%、265(食後)mg/dLであった。)
			投与8日目 (投与中止日)		高血糖の悪化が発現。随時血糖値317mg/dL。 本剤の投与を中止。 イマチニブ400mg/日投与開始。
			中止7日後		血糖値：154mg/dL。 高血糖の悪化は軽快。
			中止8日後		眼瞼浮腫が発現。
			中止9日後		息切れが発現。
			中止14日後		胸水増加確認。イマチニブ投与中止。 血糖値：173mg/dL。
			中止28日後		イマチニブ400mg/日の投与を再開。
			中止42日後		顔面浮腫、胸水増加発現。イマチニブ投与中止。
			中止49日後		顔面浮腫、胸水増加は軽快。
			再投与開始日 (中止84日後)		本剤300mg/日の再投与を開始。 血糖値：215mg/dL。
			再投与8日目		高血糖の悪化が発現。 随時血糖値：366mg/dL。本剤継続。 内分泌内科にて血糖コントロール依頼。
			再投与14日目		血糖値：301mg/dL。
			再投与20日目		入院。
			再投与21日目		血糖値：177mg/dL、HbA1c (JDS)：7.5%、HbA1c (NGSP)：7.8%。
			再投与22日目		メトホルミン500mgの夕方の投与を追加。
再投与35日目	空腹時血糖値：106mg/dL。				
再投与36日目	退院。 DM教育入院後、グリメピリド(朝)、メトホルミン(朝、夕)にて血糖コントロール良好。 高血糖の悪化は回復。				
併用薬：グリメピリド、メトホルミン、イマチニブ					

(6)心膜炎、うっ血性心不全

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考	
性別 年齢	使用理由 〔病歴〕				
女性 50代	CML 〔なし〕	800mg 232日間 200mg 投与期間不明	心膜炎、うっ血性心不全、気管支肺炎、間質性肺炎の疑い		外国 症例
			投与開始日	本剤800mg/日の投与開始。	
			投与232日目 (中止日)	呼吸困難、胸痛、頻脈のため入院。 心電図にて、ST上昇がみられた。胸部X線で、うっ血性心不全、わずかな胸水がみられた。CTにて心嚢液貯留が示され、心膜炎が疑われ、本剤の投与は中断。 心電図を施行し、II、III、avF、V3-6にST上昇が示された。利尿薬、抗生物質治療に加え、心膜へのゲンタマイシン、トリアムシノロン投与開始。	
			不明	エコーによる胸水の比較で、中等度の心外膜液がみられた。心膜炎は、心エコーにて確認。利尿薬による治療が開始され、心嚢液貯留の穿刺(640mL)を施行。	
			中止13日後	CTにて、心嚢液貯留は示されなかった。	
			中止14日後	心膜炎、うっ血性心不全は、完全に回復。	
			中止18日後	新たな心嚢液貯留はなく、本剤200mg/日にて再投与開始。胸水/心嚢液の細胞診にて、腫瘍細胞はみられなかった。	
			再投与82日目	心嚢液貯留(心エコー)、左胸水を伴う胸膜炎(胸部のCT)、間質性肺炎のため入院。	
			再投与87日目	間質性肺炎は、利尿薬治療、抗生物質治療の開始後、後遺症を残し回復し、退院。本剤は中止せず、200mg/日で継続。	
			不明	白色痰を伴う胸郭痛及び呼吸困難により入院。左側胸膜炎を伴う細菌感染と診断。	
再投与102日目	後遺症を残して回復。				
再投与110日目	間質性肺炎は、確認されず、最終診断は間質性肺炎の疑いであった。胸膜炎の治療として、レボフロキサシン、イブプロフェンが投与された。				
併用薬：トラセמיד、酒石酸メトプロロール					

(7)出血

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考	
性別 年齢	使用理由 〔病歴〕				
女性 70代	CML 〔骨粗鬆症、血小板減少、ヘモグロビン低値〕	400mg 155日間	胃腸出血、血小板減少症		外国 症例
			投与開始日	本剤400mg/日の投与開始。PLT: 0.6×10^9 (単位不明、本剤投与前日)。	
			投与152日目	PLT: 0.2×10^9 (単位不明)。	
			投与155日目 (中止日)	終日黒色便の下痢が続いており、また嗜眠を呈していたため、入院。 消化管出血と診断。本剤の投与中止。 潰瘍の既往はなく、事象発現時、抗凝固薬は服用していなかった。事象発現時、血小板減少症があった。PLT: 2×10^9 (単位不明)。	
			中止1日後	4単位の輸血及び2単位の血小板輸血を施行。完全に回復。	
			中止6日後	PLT: 0.21×10^9 (単位不明)。	
併用薬：なし					

(8) 感染症

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考	
性別 年齢	使用理由 〔病歴〕				
男性 70代	CML 〔なし〕	800mg 104日間 800mg 投与期間不明	敗血症性ショック、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、原疾患進行	外国 症例	
			投与開始日		本剤800mg/日の投与開始(WBC:1,570/ μ L)。
			投与102日目		発熱性好中球減少症を発現し、救命救急室経由で入院(WBC:3,800/ μ L、Hb:5.4g/dL、PLT:82,000/ μ L)。症状は、敗血症性ショックに進行。血圧が著しく低下し、イオンチャネル治療、抗生物質(塩酸バンコマイシン、イミペネム・シラスタチンナトリウム)の投与を開始。血球減少症のため、赤血球及び血小板輸血を受けた。
			投与103日目		血液培養検査:肺炎桿菌(陽性)。
			投与104日目 (中止日)		敗血症のため、本剤の投与は一時中止(WBC:520/ μ L、Hb:8.2g/dL、PLT:38,000/ μ L)。
			中止翌日		再度実施された血液培養検査の結果は陰性であった。塩酸バンコマイシン、イミペネム・シラスタチンナトリウム、トブラマイシン及びレボフロキサシンによる治療を施行。
			中止8日後		本剤800mg/日にて再投与開始(WBC:830/ μ L、Hb:8.3g/dL、PLT:52,000/ μ L)。
中止9日後	転帰回復。				
併用薬:なし					

(9) 肝炎、肝機能障害、黄疸

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考	
性別 年齢	使用理由 〔病歴〕				
女性 60代	移行期 CML 〔胆嚢切除、糖尿病、高血圧、血中ビリルビン増加〕	800mg 4日間	肝毒性	外国 症例	
			投与開始日		本剤800mg/日の投与開始。
			投与4日目 (中止日)		全身状態が不良となった。肝臓は触知されなかったが、皮膚及び眼球に軽度の黄疸が認められた。血液検査にて肝毒性の徴候が認められた(総ビリルビン値及び直接ビリルビン値が上昇)。溶血の徴候はみられなかった(ハプトグロビンの低下なし)。本剤の投与は中止。総ビリルビン 1.9mg/dL(直接ビリルビン 0.5mg/dL、間接ビリルビン 1.4mg/dL)、ALT(GPT)60 U/L。
			不明		その後、高ビリルビン血症と診断された。ビリルビン値は90mg/dLまで上昇した(特に間接ビリルビンの増加が顕著)。ハプトグロビン及び網状赤血球の検査値は正常であった(溶血の徴候なし)。
			中止21日後		ビリルビン値35mg/dL。
			中止22日後		ビリルビン値は依然として正常値の1.5倍のままである。
不明	状態は軽快。				
併用薬:フマル酸ピンプロロール、グリメピリド、ベリンドプリルエルブミン、インダパミド					

(10) 肺炎

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考	
性別 年齢	使用理由 〔病歴〕				
男性 60代	慢性期 CML 〔高血糖、甲状腺 機能低下症、高血 圧〕	800mg 4日間 投与量及び 投与期間不明	肺炎	外国 症例	
			投与開始日		本剤800mg/日の投与を開始。
			投与3日目		肺炎が発現した。症状として、腹痛、悪心及びこれらの症状に関連した排便回数減少及び便秘を発症した。発熱も発現。
			投与4日目 (中止日)		アミラーゼ値：983 U/L (正常範囲 20 - 100 U/L)、リパーゼ値：443 U/L (正常範囲 13 - 60 U/L)。本剤の投与を中断。腹部 CT を受けるため入院。
			中止2日後		腹部 CT スキャンでは、肺炎と一致する画像所見が認められた。水分補給を受け、低脂肪食療法を開始。他の薬剤の投与はなかった。
			中止5日後		アミラーゼ値：108 U/L、リパーゼ値：126 U/L。
			中止6日後		退院。
			中止10日後		完全に回復。症状はないが、アミラーゼ及びリパーゼの上昇が続いていた。本剤は減量し、投与再開。
併用薬：なし					

(11) 体液貯留

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考	
性別 年齢	使用理由 〔病歴〕				
男性 60代	CML 〔高血圧、左室機 能不全〕	800mg 12日間 400mg 5日間 600mg 42日間 800mg 投与期間不明	体液貯留、胸水、呼吸困難、末梢性浮腫、血中ブドウ糖増加、心膜炎	外国 症例	
			投与開始日		本剤800mg/日の投与を開始。
			投与10日目		呼吸困難(III-IV NYHA)、起座呼吸、下肢の浮腫が発現。検査結果：心拍103/分、血圧147/77、体温37.1度、酸素飽和度96%(人工呼吸器を介した酸素供給28%時)。胸部X線で、胸水が示された。また、心エコーにてうっ血性心不全の兆候を示さない軽度の心嚢液貯留が示された。症状の悪化のため入院し、利尿薬、追加の酸素を投与。症状の悪化は持続。
			投与12日目 (中止日)		本剤の投与を中断。
			中止翌日		胸水 / 体液貯留、血中グルコース増加、血中ナトリウム減少が発現。
			中止8日後		本剤を400mg/日に減量し、再開。
			再投与5日目		体液貯留は完全に回復し、退院。本剤400mg/日投与で白血球数が高値に戻ったため、本剤を600mg/日に増量。
			再投与47日目		血液学的完全寛解を得るため、本剤を800mg/日に増量。
併用薬：バルサルタン、アロプリノール、カルベジロール					

(12) 間質性肺疾患

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
性別 年齢	使用理由 〔病歴〕			
男性 70代	CML 〔気管支肺炎〕	800mg 2日間	間質性肺疾患、腹痛、動悸	外国 症例
		投与開始日	本剤800mg/日の投与開始。	
		投与3日目	本剤投与2時間後、腹痛、動悸が発現し、入院。本剤の用量を600mg/日減量。入院は予防処置であり、薬物治療は行っていない。	
		投与5日目	その後、完全に回復。	
		投与7日目	本剤を800mg/日に増量。	
		投与11日目	入院している間、呼吸困難、発熱が発現。胸部X線を施行し、間質性肺炎が示された。	
		投与12日目 (中止日)	本剤の投与中止。	
		中止8日後	退院。	
不明	未回復。			
併用薬：なし				

(13) 脳浮腫

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考	
性別 年齢	使用理由 〔病歴〕				
男性 60代	CML 〔なし〕	投与量不明 6日間	脳浮腫、脳出血、血小板減少症	外国 症例	
			投与開始日		本剤の投与開始。本剤の投与開始前から血小板減少症があった。
			不明		白血球及び血小板減少が発現。
			投与4日目 (中止日)		不全失語症 / 失語症及び失見当識を呈した。頭部コンピュータ断層撮影にて、脳浮腫及び中枢神経系の出血が示された。本剤の投与中止。骨髄生検の結果は、巨核球形成の減少を伴う急性転化を示していた。
			中止2日後		血小板減少症によって致命的な中枢神経系の出血が発現し、死亡。
併用薬：なし					

(14) 消化管穿孔

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考	
性別 年齢	使用理由 〔病歴〕				
男性 50代	CML 〔胃腸障害、2型糖尿病、高コレステロール血症、腹水〕	1,200mg 235日間	穿孔性胃腸潰瘍	外国 症例	
			投与開始日		本剤1,200mg/日の投与開始。
			投与128日目		イブプロフェンの投与開始。
			投与235日目 (中止日)		胃穿孔のため、入院。胃穿孔は、穿孔性胃腸潰瘍（十二指腸潰瘍）であることが確認された。穿孔性胃腸潰瘍に関連する臨床症状として、重篤な腹痛があった。外科手術、抗生物質投与を施行。本剤の投与を中止。
			不明		症状は軽快。
併用薬：イブプロフェン、メトホルミン、トルブタミド、シンバスタチン、フロセミド、スピロノラクトン					

(15) 腫瘍崩壊症候群、心不全

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考	
性別 年齢	使用理由 〔病歴〕				
男性 60代	慢性期 CML 〔第三度房室ブロック、心臓ペースメーカー挿入、尿路結石、糖尿病〕	800mg 10日間	腫瘍崩壊症候群、腎障害、心不全、胸水貯留、心房細動、肝機能障害、貧血	国内 症例	
			投与開始日		イマチニブメシル酸塩不耐容となり、本剤800mg/日投与開始。
			投与7日目 (発現日)		腫瘍崩壊症候群、腎障害が発現。BUN23.4mg/dL、クレアチニン1.3mg/dLと上昇。
			投与8日目		アロプリノール300mg/日投与開始。
			投与9日目		BUN49.4mg/dL、クレアチニン2.5mg/dLとさらに上昇し、尿酸も10.2mg/dLと上昇。腫瘍崩壊症候群に対し、炭酸水素ナトリウム、アロプリノール投与。
			投与10日目 (投与中止日)		心不全発現。本剤一時休薬。 腫瘍崩壊症候群に対し、マンニトール投与開始。
			中止3日後		胸水発現。マンニトール投与中止。
			中止4日後		心房細動発現。同日回復。 補液を開始したところ、呼吸苦、両側胸水出現し、心不全と思われた。 心不全・心負荷により心房細動が誘発されたと考えられた。 肝機能障害、貧血発現。炭酸水素ナトリウム投与中止。
			中止6日後		貧血；回復。
			中止7日後		心房細動発現。同日回復。 メトプロロール、ビルシカイニド投与開始。
			中止11日後		腫瘍崩壊症候群に対し、ナフトピジル、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム配合製剤投与開始。
			中止13日後		肝機能障害；回復。
			中止15日後		胸水；回復。
			中止18日後		心不全；回復。
中止20日後	腎障害；回復。腫瘍崩壊症候群；回復。				
中止77日後	ナフトピジル、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム配合製剤投与中止。				

併用薬：グリメピリド、ピオグリタゾン、ボグリボース、バルサルタン、カルベジロール

別添 3. 国内及び外国第Ⅱ相試験における対象患者のイマチニブで効果不十分及びイマチニブに忍容性なしの定義(成人)

[イマチニブで効果不十分の定義(慢性期 CML)]

イマチニブによる治療中に、疾患の持続又は病勢の進行に関する以下の客観的基準を適格性確認時に満たした患者を含める。

【基準1】	【基準2】
<p>イマチニブによる治療中に以下のいずれかに該当。ただし、600mg / 日以上以上の増量投与が3ヵ月以上なされていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> イマチニブによる治療を3ヵ月以上実施した後に CHR に達しないか、CHR の消失*1 を認めた患者。 <p>*1 CHR の消失は、以下のいずれかが2週間以上の間隔を空けて2回認められたものと定義する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 白血球が $20.0 \times 10^9/L$ 以上で他の原因(感染症など)が見当たらない。 血小板 $\geq 600 \times 10^9/L$。 末梢血中の骨髓球 + 後骨髓球の割合 $\geq 5\%$。 末梢血中に芽球又は前骨髓球が出現。 脾臓が左肋骨縁より5cm以上、下に腫大。 <ul style="list-style-type: none"> イマチニブによる治療を6ヵ月以上実施した後に Minimal CyR に達しなかった患者、又は Minimal CyR の消失が別の機会に2回認められた患者。 イマチニブによる治療を12ヵ月以上実施した後に MCyR に達しなかった患者、又は MCyR の消失が別の機会に2回認められた患者。 細胞遺伝学的再発(骨髓における Ph + 細胞の30%以上の増加と定義)が別の機会に2回認められた患者。 クローン進化 / clonal evolution (クローン進化が認められたものの、基準1の他のいずれの項目にも該当しない患者については、登録を認めるが主要な有効性解析には含めない)。 	<p>病勢の進行*2が認められた場合は、イマチニブ600mg / 日以上以上の増量投与が3ヵ月以上実施されている必要はない。</p> <p>*2 以下のいずれかを満たすものと定義する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 末梢血の総白血球、好塩基球、芽球又は血小板のうちのいずれかの2倍以上の増加が1週間以上離れた時点で2回観察される。 疾患に関連するグレード3/4の症状(骨痛、発熱、体重減少、食欲不振)の発症。 以下のいずれかのアミノ酸変異がダイレクトシーケンス法により検出される。L248、G250、Q252、Y253、E255、T315、F317、H396、M237※、M244※、D325※、S348※、M351※、E355※、A380※、L387※、M388※、F486※、F359※ <p>(※は国内第Ⅱ相試験のみ)</p>

[イマチニブで効果不十分の定義(移行期 CML)]

以下の基準1と基準2のいずれかを満たす患者を含める。現在移行期の患者で、以前慢性期の時点で「イマチニブで効果不十分の定義(慢性期 CML)」に合致した患者も含める。

【基準1】	【基準2】
<p>600mg / 日以上以上のイマチニブによる治療中に、以下のいずれかを満たす(「イマチニブに忍容性なし」の定義を満たす患者を除く)。</p> <ul style="list-style-type: none"> イマチニブによる治療中に慢性期から移行期に病期が進行した。 移行期 CML に対するイマチニブによる治療中に、末梢血の白血球、芽球、好塩基球又は血小板が50%以上増加し、病期進行と定義された。 移行期 CML に対するイマチニブによる治療を4週間以上行ったが、骨髓における血液学的効果が認められない。 	<p>基準1を、1日量が600mg未満である点以外は満たす患者については、以下のいずれかのアミノ酸変異がダイレクトシーケンス法により検出された場合に適格患者とする。</p> <p>L248、G250、Q252、Y253、E255、T315、F317、H396、M237※、M244※、D325※、S348※、M351※、E355※、A380※、L387、M388※、F486※、F359※</p> <p>(※は国内第Ⅱ相試験のみ)</p>

[イマチニブに忍容性なしの定義]

<p>イマチニブ治療で MCyR が得られず、適切な支持療法を行っても以下のいずれかに該当する場合(用量及び期間問わず)。</p> <ul style="list-style-type: none"> グレード3又は4の有害事象(発疹、体液貯留、心肺イベント、血小板減少、肝機能異常及び下痢など)のために減量又は中断した患者。 グレード2の有害事象のため減量又は中断を行っても、当該事象が1ヵ月以上持続するか3回を超えて再発した患者。

別添 4. 国際共同第II相試験における対象患者のイマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の定義(小児)

[イマチニブ又はダサチニブ抵抗性の定義(慢性期 CML)]

以下の条件のいずれかにより定義される。

- イマチニブ又はダサチニブによる治療中に、血液学的再発又はイマチニブもしくはダサチニブに対する一次耐性を示唆する白血球数増加又は血小板数増加がみられる。
- 細胞遺伝学的効果又は分子遺伝学的効果が、ELNの基準から採用した基準に基づく suboptimal response、warning 又は treatment failure に一致する(2009 ELN; 2013 ELN)。
- イマチニブ又はダサチニブによる治療中に、移行期又は急性期となった。
- イマチニブ又はダサチニブに対して最初に CCyR が得られた後に、骨髄の Ph+ クローンが再出現した。
- イマチニブ又はダサチニブによる治療中に、骨髄中又は末梢血中の Ph 陽性細胞が30%以上増加した。
- イマチニブ又はダサチニブによる治療中に分子遺伝学的効果が消失した。

[イマチニブ又はダサチニブ不耐容の定義(慢性期 CML)]

- イマチニブ又はダサチニブの投与中止を要する有害事象を発現することと定義される(用量又は期間を問わない)。

別添 5. 臨床試験における休薬、減量又は中止の基準

〈初発の慢性期 CML を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（成人）と、イマチニブ抵抗性の CML を対象とした国内及び外国第Ⅱ相試験（成人）の休薬・減量・中止基準の差異〉

国際共同第Ⅲ相試験と国内及び外国第Ⅱ相試験で基準が異なる事象	国際共同第Ⅲ相試験のみ基準が設定されている事象	国内及び外国第Ⅱ相試験のみ基準が設定されている事象
<ul style="list-style-type: none"> ・全般（最小投与量） ・非血液毒性全般（試験中止に至る投与中断期間） ・血液毒性 ・一般的な非血液毒性 ・血清クレアチニン ・肝胆道系（ビリルビン、AST、ALT） ・肺炎 ・心電図 QT 間隔延長（480msec 超） ・心電図 QT 間隔延長、LVEF 以外の心毒性 	<ul style="list-style-type: none"> ・低リン酸血症 ・発疹 ・LVEF ・虚血性血管及び虚血性心血管事象 	<ul style="list-style-type: none"> ・神経毒性

(1) 初発の慢性期の CML を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（成人）

〈休薬・減量・中止基準〉

観察された最大毒性 CTC グレード	28日以内の発現	
血液毒性		
≦グレード2	減量又は中断の必要なし。	
≧グレード3	<p>〈休薬・減量・中止基準〉 治療を中断し、14日以内にグレード1以下に回復した場合、300mg1日2回投与で再開。 毒性が15～28日間持続又は再発した場合、治療を中断し、グレード1以下に回復後1レベル低い投与量（400mg1日1回）で再開。 再度毒性が再発した場合、投与中止。 28日後以降にグレード1以下に回復した場合、治験依頼者と相談。</p> <p>〈再増量基準〉 減量後少なくとも28日にわたりグレード1以下に回復している場合、又はグレード2以下でかつ支持療法によって管理可能な状態にまで回復している場合、減量前の投与量まで再増量する。</p>	
一般的な非血液毒性		
グレード2（最適の支持療法下で7日間を越えて持続）	治療を中断し、グレード1以下に回復後300mg1日2回投与で再開。 毒性が再発した場合、再度治療を中断し、グレード1以下に回復後400mg1日1回投与で再開。 再度毒性が再発した場合、投与中止。 28日以内にグレード1以下に回復しない場合、当該患者の治験を中止。	
≧グレード3	治療を中断し、グレード1以下に回復後1レベル低い投与量（400mg1日1回）で再開。 再度毒性が再発した場合、投与中止。 28日以内にグレード1以下に回復しない場合、当該患者の治験を中止。	
低リン酸血症		
グレード2	ニロチニブ300mgの1日2回投与を継続し、リン酸塩の補充を開始。	
グレード3～4	治療を中断してリン酸塩の補充を開始し、グレード2以下に回復後300mg1日2回投与で再開。 補充にもかかわらずグレード3～4の低リン酸血症が再発した場合、再度治療を中断し、グレード2以下に回復後400mg1日1回投与で再開。 グレード3～4の低リン酸血症が再度再発した場合、治験依頼者に相談。	
血清クレアチニン		
グレード2	1.5×ULN 超～3.0×ULN 未満	治療を中断し、グレード1以下に回復後300mg1日2回投与で再開。 毒性が再発した場合、再度治療を中断し、グレード1以下に回復後400mg1日1回投与で再開。 再度毒性が再発した場合、投与中止。 28日以内にグレード1以下に回復しない場合、当該患者の治験を中止。
≧グレード3	3.0×ULN 以上	治療を中断し、グレード1以下に回復後1レベル低い投与量（400mg1日1回）で再開。 再度毒性が再発した場合、投与中止。 28日以内にグレード1以下に回復しない場合、当該患者の治験を中止。

次頁へ続く

前頁より続く

観察された最大毒性 CTC グレード	28日以内の発現
肝胆道系 [ビリルビン、血清 ALT (GPT)、血清 AST (GOT)]	
※高ビリルビン血症が間接成分のみによるもので(直接ビリルビン \leq 1.5 \times ULN)、原因として溶血が各実施医療機関の基準(例:末梢血液塗抹標本及びハプトグロビン定量の見直し)に従って否定でき、アミラーゼ又はリパーゼの上昇がない場合は、治験責任医師又は分担医師の判断により同じ投与量でニロチニブの投与を継続してもよい。	
グレード2	治療を中断し、グレード1以下に回復後300mg1日2回投与で再開。 毒性が再発した場合、再度治療を中断し、グレード1以下に回復後400mg1日1回投与で再開。 再度毒性が再発した場合、投与中止。 28日以内にグレード1以下に回復しない場合、当該患者の治験を中止。
グレード3以上	治療を中断し、グレード1以下に回復後1レベル低い投与量(400mg1日1回)で再開。 再度毒性が再発した場合、投与中止。 28日以内にグレード1以下に回復しない場合、当該患者の治験を中止。
膵炎(腹部症状があり、かつアミラーゼ又はリパーゼの上昇がある場合)	
グレード2	治療を中断し、膵臓に他の病変がないことを確認するため造影腹部CTを実施。 CT陽性の場合、治験責任医師の判断で治療中断を継続し、再度CTを実施。 CT陰性の場合、グレード1以下に回復後400mg1日1回で再開。 再度毒性が再発した場合、投与中止。 28日以内にグレード1以下に回復しない場合、当該患者の治験を中止。
グレード3	治療を中断し、治験依頼者に相談。
グレード4	治療を中断し、当該患者の治験を中止。
症状を伴わないアミラーゼ又はリパーゼの上昇	
グレード3以上	治療を中断し、膵臓に他の病変がないことを確認するため造影腹部CTを実施。 CT陽性の場合、治験責任医師の判断で治療の中断を継続して再度CTを実施する。 CT陰性の場合、グレード1以下に回復後400mg1日1回で投与再開。 症状なしで毒性が再発しCT陰性の場合、治験責任医師の判断で投与継続。 28日以内にグレード1以下に回復しない場合、当該患者の治験を中止。
下痢	
※軟便又は明白な下痢の徴候が最初に認められた時点で止瀉薬の使用を推奨する。最適の止瀉薬でも下痢がコントロールできない場合は、次の措置をとる。	
グレード3以上	治療を中断し、グレード1以下に回復後1レベル低い投与量(400mg1日1回)で再開。 再度毒性が再発した場合、投与中止。 28日以内にグレード1以下に回復しない場合、当該患者の治験を中止。
嘔吐	
※制吐剤の予防的使用は推奨しない。制吐剤は臨床上の必要に応じて、又は患者にとって最善策の場合に使用する。最適の制吐剤でも悪心・嘔吐がコントロールできない場合は、次の措置をとる。	
グレード3以上	治療を中断し、グレード1以下に回復後1レベル低い投与量(400mg1日1回)で再開。 再度毒性が再発した場合、投与中止。 28日以内にグレード1以下に回復しない場合、当該患者の治験を中止。
発疹	
※施設の適切な対症療法で治療する。発疹が適切な治療でも回復しない場合は、次の措置をとる。	
グレード2	治療を中断し、グレード1以下に回復後300mg1日2回投与で再開。 毒性が再発した場合、再度治療を中断し、グレード1以下に回復後400mg1日1回投与で再開。 再度毒性が再発した場合、投与中止。 28日以内にグレード1以下に回復しない場合、当該患者の治験を中止。
グレード3以上	治療を中断し、グレード1以下に回復後1レベル低い投与量(400mg1日1回)で再開。 再度毒性が再発した場合、投与中止。 28日以内にグレード1以下に回復しない場合、当該患者の治験を中止。

次頁へ続く

別
添

観察された最大毒性 CTC グレード	28日以内の発現	
心電図 QTc 間隔延長		
QTcF 480 msec 超	<p>実施医療機関(本試験用に搬入した装置)での解釈 心電図の自動解読で QTcF が480 msec 超の所見を得た場合、治療を中断。 ・血清カリウム及び血清マグネシウムを測定し、正常値下限を下回っている場合は補助剤で正常範囲に是正。 ・併用薬の使用をチェックする。 ・ニロチニブを正しい用法・用量で服薬していることを確認。 ・最初に QTcF 480 msec 超の所見を得た後、1時間以内に心電図を再測定。 ・QTcF 480 msec 超が続けば、臨床的に妥当な頻度で心電図測定を繰り返す。QTcF が480 msec 未満になるまでは1日1回以上測定。</p> <p>投与のガイドライン(各時点の QTcF の平均に基づいて判断) 以下の場合は試験薬を同じ投与量で再開してもよい：QTcF 間隔延長の原因(ニロチニブ以外)が特定でき、是正され、その結果2週間以内に QTcF が450msec 未満かつベースライン値から20 msec 以内に回復。QTcF 間隔延長の原因が特定されなかった場合も、2週間以内に QTcF が450 msec 未満かつベースライン値の20 msec 以内に回復すれば、試験薬を同じ投与量で再開してもよい。投与再開後に QTcF が再度450 msec を超えた場合は、試験薬の用量を以下のとおり変更： ・ニロチニブ300mg 1日2回：当該患者の試験を中止 ・ニロチニブ400mg 1日2回：400mg1日1回に減量 投与再開後に QTcF が再度480 msec を超えた場合は、試験薬の投与を中止。 QTcF を繰り返し測定し、480 msec を超える値が2週間を超えて持続する場合はニロチニブの投与を中止。QTcF を繰り返し測定し、ベースライン値から20 msec を超える延長又は450 msec ～480 msec の値が2週間を超えて持続する場合は試験薬の用量を以下のとおり変更： ・ニロチニブ300mg 1日2回：当該患者の試験を中止 ・ニロチニブ400mg 1日2回：400mg 1日1回に減量</p> <p>QTcF 間隔延長による減量後に再増量を行ってはならない。</p> <p>追加検査 480 msec を超える QTcF により投与を中断したすべての患者で投与再開から8日後(±2日)に心電図を再度記録。</p> <p>QTcF 間隔延長の再発が認められた場合 480 msec を超える QTcF が再発した場合は、試験を中止。 QTcF 間隔延長がみられた患者の試験参加を継続すべきかどうかについて疑問が生じた場合、試験責任医師はいかなる疑問についても試験依頼者に連絡する。</p>	
各実施医療機関で読影された心エコーによる LVEF 45% 未満	グレード2 (症候がなく、安静時の LVEF が40% 以上 50% 未満)	4週間以内に心エコーを再度実施し、注意深くモニタリングする。
	グレード3 (症状があり、治療に反応するうつ血性心不全；LVEF 20% 以上40% 未満)	「その他の心毒性」の基準に従う。
	グレード4 (治療に反応しないうつ血性心不全又はコントロールが不良；LVEF 20% 未満)	当該患者の試験を中止。
虚血性血管及び虚血性心血管事象		
グレード2	治療を中断し、血管又は心血管専門医による評価を受けるよう、患者を紹介。グレード1以下に回復後1レベル低い投与量(400mg1日1回)で再開。毒性が再発した場合、投与中止。28日以内にグレード1以下に回復しない場合、当該患者の試験を中止。当該事象を評価し、試験薬投与との関連性(疑いの有無)を判断する必要がある。さらに、当該事象について他に考えられる危険因子がないか、評価する必要がある。	
グレード4	治療を中断し、血管又は心血管専門医による評価を受けるよう、患者を紹介。事象が発生した場合は、試験の中止を検討する必要がある。28日以内にグレード2以下に回復しない場合、当該患者の試験を中止。当該事象を評価し、試験薬投与との関連性(疑いの有無)を判断する必要がある。さらに、当該事象について他に考えられる危険因子がないか、評価する必要がある。	

〈再増量基準〉

血液毒性及び非血液毒性が、減量後少なくとも28日にわたり以下の基準を満たす場合は、ニロチニブの投与量を以前の投与量(減量前の投与量)まで再増量：

- グレード2以上の非血液毒性が、グレード1以下に回復。
- グレード3以上の血液毒性が、グレード1以下に回復。
- 又は、グレード3以上の血液毒性及び非血液毒性が、グレード2以下でかつ支持療法によって管理可能な状態にまで回復している。

ニロチニブの投与量を600mg(300mg 1日2回投与)から400mg 1日1回投与に減量した患者では、減量から28日以降に上記基準を満たした場合は、投与量を600mg(300mg 1日2回投与)に増量。

(2) イマチニブ抵抗性の白血病を対象とした国内第Ⅱ相試験及びイマチニブ抵抗性の CML を対象とした外国第Ⅱ相試験(成人)

観察された最大毒性 CTC グレード		28日以内の発現
毒性なし		用量維持。
血液学的毒性		
好中球数 (ANC) 血小板数	投与予定日に $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ 又は血小板数 $< 50 \times 10^9/L$ が観察され、疾患との関連がないもの。 血液学的毒性は、ベースライン時の血球減少が試験治療中に完全に消失し初めて $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 50 \times 10^9/L$ を示した後に、再発した場合のみ本剤と関連ありとみなし、用量を調整する。	前回の投与から42日間を限度に投与を延期し、 $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 50 \times 10^9/L$ になるまで血球数測定は週2回以上、骨髓検査は14～21日間に1回以上の割合で実施する。 前回の投与から2週間以内に $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 50 \times 10^9/L$ に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。 前回の投与から2週間を超える42日以内に $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 50 \times 10^9/L$ に回復した場合は、用量を1レベル減じて投与を再開する。 前回の投与から $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$ 及び血小板数 $\geq 50 \times 10^9/L$ に回復するまでに42日を超えた場合は、その患者の試験を中止する。 毒性が再発した場合は、用量を1レベル減じる。なお、投与量が200mg 1日1回であった場合には、その患者の試験を中止する。 残存病変による血球減少の場合は、予定どおりに次回サイクルの治療を実施する。
腎毒性		
血清クレアチニン値	2.0-3.0×ULN ≥グレード3 (>3.0×ULN)	クレアチニン値が $\leq 1.5 \times ULN$ になるまで本剤の投与を中止する。 用量を1レベル減じて投与を再開する。 再発した場合は、用量を1レベル減じる。なお、投与量が200mg 1日1回であった場合には、その患者の試験を中止する。 本剤の投与を中止し、その患者の試験を中止する。
肝毒性		
総ビリルビン	≥グレード3 (>3.0×ULN)*	≤グレード1に回復するまで本剤の投与を中止する。 用量を1レベル減じて投与を再開する。 再発が生じた場合は、用量を1レベル減じる。なお、投与量が200mg 1日1回であった場合には、その患者の試験を中止する。
* 高ビリルビン血症が間接ビリルビンのみによるもので、各試験施設のガイドライン(末梢血塗抹標本の検討及びハプトグロビン測定など)に従って溶血が原因でないことが確認されている場合には、試験責任医師の判断で本剤の投与継続可能とした。		
AST (GOT) ALT (GPT)	≥グレード3 (AST (GOT) > 5-20×ULN ; ALT (GPT) > 5-20×ULN)	≤グレード1又はベースライン値に回復するまで本剤の投与を中止する。 用量を1レベル減じて投与を再開する。 再発が生じた場合は、用量を1レベル減じる。なお、投与量が200mg 1日1回であった場合には、その患者の試験を中止する。
心毒性 - QTc		
ECG	QTc ≥ 480 msec	試験実施施設の ECG 自動読み取りで QTcF ≥ 480 msec を示した場合は、本剤の投与を中断する。 血清カリウム、マグネシウム各値を測定し、正常値下限に達していなければ、補助剤を用いて正常範囲内に改善させる。併用薬の使用を再検討する。 最初に QTcF ≥ 480 msec が観察されてから1時間以内に再度 ECG を実施する。 QTcF が依然として480msec 以上の場合は、QTcF が480msec 未満に回復するまで1日1回以上の割合で臨床的必要性に応じて ECG を繰り返し実施する。 QTcF 延長の原因が特定され、中断から2週間以内に450msec 未満かつベースライン値から20msec 以内への回復が認められた場合には、同一用量で投与を再開する。 繰り返し QTcF がベースライン値より20msec 以上延長あるいは450msec 以上480msec 未満にとどまった場合は、用量を1レベル減じて再開する。なお、投与量が200mg 1日1回であった場合には、その患者の試験を中止する。 QTcF ≥ 480 msec が認められたことによる投与中断後に、同一用量あるいは減量して投与再開した際には、再開2日目、3日目及び8日目に ECG を実施する。 投与再開後に、再度480msec 以上の QTcF が認められた場合には投与を中止する。

ULN: 施設正常値上限

次頁へ続く

観察された最大毒性 CTC グレード		28日以内の発現
その他の心毒性		
>グレード3		≤グレード1に回復するまで本剤の投与を中止し、用量を1レベル減じて投与を再開する**。再発が生じた場合は、用量を1レベル減じる。なお、投与量が200mg 1日1回であった場合には、その患者の試験を中止する。
** 高血圧の場合は、降圧治療の実施後にグレード<1に回復すれば、本剤の投与を標準量で再開することを可能とした。		
グレード4		本剤の投与を中止し、その患者の試験を中止する。
神経毒性		
グレード3		≤グレード1に回復するまで本剤の投与を中止する。用量を1レベル減じて投与を再開する。再発が生じた場合は、用量を1レベル減じる。なお、投与量が200mg 1日1回であった場合には、その患者の試験を中止する。
グレード4		本剤の投与を中止し、その患者の試験を中止する。
消化器毒性		
下痢	グレード3/4	適切な止瀉療法を行っても下痢を抑制できない場合は、≤グレード1に回復するまで投与を中止し、その後用量を1レベル減じて投与を再開する。再発が生じた場合は、用量を1レベル減じる。なお、投与量が200mg 1日1回であった場合には、その患者の試験を中止する。腹部痙攣、軟便又は明らかな下痢の徴候が最初に認められた時点での止瀉薬の使用を推奨する。
嘔吐	グレード3/4	適切な制吐療法で嘔吐が抑制できない場合は、≤グレード1に回復するまで投与を中止し、その後用量を1レベル減じて投与を再開する。なお、投与量が200mg 1日1回であった場合には、その患者の試験を中止する。制吐薬は、≥グレード1の嘔吐が認められるまで使用しない。
肺炎	≥グレード2 (アミラーゼ又はリパーゼ値の上昇を伴う消化管症状)	≤グレード1に回復するまで投与を中止し、腹部CT検査にて臨床的な改善を確認の上、用量を1レベル減じて投与を再開する。再発に十分留意し、継続的に観察を行う。なお、投与量が200mg 1日1回であった場合には、その患者の試験を中止する。再発が生じた場合は、その患者の試験を中止する。
アミラーゼ又はリパーゼ値上昇(無症候性)	≥グレード3	≤グレード1に回復するまで投与を中止し、腹部CT検査にて臨床的な改善を確認の上、用量を1レベル減じて投与を再開する。なお、投与量が200mg 1日1回であった場合には、その患者の試験を中止する。再び、無症候性のアミラーゼ又はリパーゼの上昇が生じた際、CT検査にて異常所見がない場合は、担当医師の判断により投与継続可能とする。
その他の臨床的に重大な有害事象		
グレード3		≤グレード1に回復するまで投与を中止し、その後用量を1レベル減じて投与を再開する。再発が生じた場合は、用量を1レベル減じる。なお、投与量が200mg 1日1回であった場合には、その患者の試験を中止する。
グレード4		本剤の投与を中止し、その患者の試験を中止する。

用量調整はすべて認められた最大毒性に基づいて実施した。

投与中断の期間が21日間(血液毒性の場合は42日間)を超える場合は、その被験者の試験を中止した。

以下の用量レベルに基づき、適宜用量を調整(減量又は増量)した。

- ・用量レベル1：200mg 1日1回
- ・用量レベル2：400mg 1日1回
- ・用量レベル3：400mg 1日2回

以下に該当する場合、減量後に再増量可能とした。なお、増量は1レベルずつ行った。

- ・減量後に毒性の再発がない
- ・≥グレード2の非血液毒性の場合≤グレード1に回復している
- ・≥グレード3の血液毒性の場合≤グレード1に回復している

(3) 慢性期の CML を対象とした国際共同第 II 相試験 (小児)

最悪の毒性 CTC グレード	治療期間中
毒性なし	用量を維持。
血液毒性 (血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、貧血を含む)	
グレード 1~2	投与中断又は減量なし。
グレード 3~4*1,2	<p>〈最初の発現〉</p> <ol style="list-style-type: none"> グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断する。 ・最終投与日から 2 週間以内に回復がみられた場合には、同じ 1 日量で本剤の投与を再開する。 ・最終投与日から 2 週間を超え 4 週間以内に回復がみられた場合には、以下の用量で本剤の投与を再開する： 先行する用量が 230mg /m² 1 日 2 回であれば午前又は午後 230mg /m² 1 日 1 回投与とし、先行する用量が 230mg /m² 1 日 1 回であれば治験依頼者に連絡する。 <p>〈2 回目の発現〉</p> <ol style="list-style-type: none"> グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断する。 以下の用量で本剤の投与を再開する： 先行する用量が 230mg /m² 1 日 2 回であれば午前又は午後 230mg /m² 1 日 1 回投与とし、先行する用量が 230mg /m² 1 日 1 回であれば治験依頼者に連絡する。 <p>グレード 1 以下に回復するまでの期間が 28 日を超えた場合、治験責任 (分担) 医師は中止に先立ち治験依頼者に相談して適切な減量 / 投与中断期間を定める。 投与中断期間が 2 ヶ月を超えてはならない。</p>
<p>* 1 グレード 3/4 の貧血に対しては減量を行わない。貧血が発現した患者には治験責任 (分担) 医師の判断により輸血を行ってもよい。 * 2 グレード 3 の好中球減少症が再発した場合、治験依頼者との相談後、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) の投与を開始することができる。</p>	
肝胆道系 / 脾臓	
グレード 2 以上の総ビリルビン*3	<p>〈最初の発現〉</p> <ol style="list-style-type: none"> グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断する。 以下の用量で本剤の投与を再開する： 先行する用量が 230mg /m² 1 日 2 回であれば午前又は午後 230mg /m² 1 日 1 回投与とし、先行する用量が 230mg /m² 1 日 1 回であれば当該患者の治験を中止する。 <p>〈2 回目の発現〉</p> <p>本剤の投与を中止し治験依頼者に連絡する。 グレード 1 以下に回復するまでの期間が 28 日を超えた場合、治験責任 (分担) 医師は中止に先立ち治験依頼者に相談して適切な減量 / 投与中断期間を定める。 投与中断期間が 2 ヶ月を超えてはならない。</p>
<p>* 3 高ビリルビン血症が間接ビリルビンのみによるものであり、かつ実施医療機関のガイドラインで溶血が原因であることが否定されており (末梢血塗抹の精査、ハプトグロビン測定など)、かつアミラーゼ及び / 又はリパーゼの増加がみられない場合には、治験責任 (分担) 医師の判断により、本剤の投与を同じ用量で継続することができる。</p>	
グレード 3 以上の AST 又は ALT	<p>〈最初の発現〉</p> <ol style="list-style-type: none"> グレード 1 以下 (疾患関連の場合にはベースライン) に回復するまで本剤の投与を中断する。 以下の用量で本剤の投与を再開する： 先行する用量が 230mg /m² 1 日 2 回であれば午前又は午後 230mg /m² 1 日 1 回投与とし、先行する用量が 230mg /m² 1 日 1 回であれば当該患者の治験を中止する。 <p>〈2 回目の発現〉</p> <p>本剤の投与を中止し治験依頼者に連絡する。 グレード 1 以下に回復するまでの期間が 28 日を超えた場合、治験責任 (分担) 医師は中止に先立ち治験依頼者に相談して適切な減量 / 投与中断期間を定める。 投与中断期間が 2 ヶ月を超えてはならない。</p>
症状を伴わないグレード 3 以上のアミラーゼ及び / 又はリパーゼ	<p>〈最初の発現〉</p> <ol style="list-style-type: none"> グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断する。 脾臓に病変がないことを確認するため造影腹部 CT を行う。 以下の用量で本剤の投与を再開する： 先行する用量が 230mg /m² 1 日 2 回であれば午前又は午後 230mg /m² 1 日 1 回投与とし、先行する用量が 230mg /m² 1 日 1 回であれば治験依頼者に連絡する。 <p>〈2 回目の発現〉</p> <p>無症状かつ CT 陰性であれば治験責任 (分担) 医師の判断により投与を継続する。 グレード 1 以下に回復するまでの期間が 28 日を超えた場合、治験責任 (分担) 医師は中止に先立ち治験依頼者に相談して適切な減量 / 投与中断期間を定める。 投与中断期間が 2 ヶ月を超えてはならない。</p>

次頁へ続く

最悪の毒性 CTC グレード		治療期間中
グレード2以上の肺炎 (腹部症状がありかつアミラーゼ及び／ 又はリパーゼの上昇がある場合)		<p>〈最初の発現〉</p> <ol style="list-style-type: none"> グレード1以下に回復するまで本剤の投与を中断し、造影腹部 CT を行う。 造影腹部 CT が陰性、かつ症状が消失していれば、症状再発についてのモニタリングを続けながら以下の用量で本剤の投与を再開する： 先行する用量が 230mg /m² 1日2回であれば午前又は午後 230mg /m² 1日1回投与とし、先行する用量が 230mg /m² 1日1回であれば当該患者の治験を中止する。 <p>〈2回目の発現〉</p> <p>本剤の投与を中止し、当該患者に対する治験治療を中止する。 グレード1以下に回復するまでの期間が 28日を超えた場合、治験責任(分担)医師は中止に先立ち治験依頼者に相談して適切な減量／投与中断期間を定める。 投与中断期間が2ヵ月を超えてはならない。</p>
心臓 - QTc		
心電図にて QTcF 480 msec 超		<ol style="list-style-type: none"> 以下に記載する手順に加え、治験責任(分担)医師は QT 間隔延長に関する各実施医療機関の基準及び治療ガイドラインに従う。 心電図の自動解読で QTcF が 480 msec 超であることが各実施医療機関で確認された場合には、本剤の投与を中断する。 直ちに本治験の心電図中央解析センターに心電図のマニュアル解読を依頼し治験依頼者に連絡する。 血清カリウム及び血清マグネシウムを測定し、正常値下限を下回っている場合は補助剤で正常範囲に是正する。併用薬の使用をチェックする。 最初に QTcF 480 msec 超の所見を得たのち1時間以内に心電図を再測定。本治験の心電図中央解析センターに送付し心電図のマニュアル解読を依頼する。 QTcF 480 msec 超が続けば、臨床的に妥当な頻度で心電図測定を繰り返す。QTcF が 480 msec 未満になるまでは1日1回以上測定。 QTcF 間隔延長の原因が特定でき、是正され、2週間以内に QTcF が 450 msec 未満かつベースライン値から 20 msec 以内に回復すれば、本剤を同じ投与量で再開してもよい。QTcF を繰り返し測定し、ベースライン値から 20 msec を超える延長がみられるか又は 450～480 msec の値となった場合は、本剤の用量を半分に減量する。 ・先行する用量が 230mg /m² 1日2回であれば 230mg /m² 1日1回投与とする。 ・先行する用量が 230mg /m² 1日1回であれば投与を中止する。 QTcF 480 msec 超の所見により治療中断となった後に同じ用量で又は減量して本剤の投与を再開した際には、2、3及び8日後に心電図検査を行う。 480 msec を超える QTcF が再発した場合は、本剤の投与を中止し治験依頼者に連絡する。本剤との因果関係が疑われる QTcF 間隔延長による減量後に再増量を行ってはならない。
虚血性心血管イベント		
グレード2 ^{*4}		<p>〈最初の発現〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中断し、血管治療又は心血管治療の専門医に患者の評価を依頼する。 グレード1以下の回復がみられた後、以下の用量で本剤を再開する： 先行する用量が 230mg /m² 1日2回であれば午前又は午後 230mg /m² 1日1回投与とする。 <p>〈2回目の発現〉</p> <p>本剤の投与を中止し治験依頼者に連絡する。 グレード1以下への回復に 28日を超える期間を要した場合、当該患者の治験を中止する。</p>
グレード3 ^{*4} 又は4 ^{*4}		<ol style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中断し、血管治療又は心血管治療の専門医に患者の評価を依頼する。 当該患者の治験中止を検討する。 グレード2以下への回復に 28日を超える期間を要した場合、当該患者の治験を中止する。
* 4 CML 治療との因果関係を含め、当該イベントについて疑われるリスク要因の評価を行う。		
消化器系		
下痢	グレード3又は4	<p>〈最初の発現〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 施設の適切な対症療法で治療する。 最適の止瀉薬でも下痢がコントロールできない場合は、グレード1以下に回復するまで本剤の投与を中断し、その後以下の用量で本剤の投与を再開する： 先行する用量が 230mg /m² 1日2回であれば午前又は午後 230mg /m² 1日1回投与とし、先行する用量が 230mg /m² 1日1回であれば投与を中止する。 腹部痙痛、軟便又は明白な下痢の最初の徴候がみられた時点で止瀉薬を投与することが推奨される。 <p>〈2回目の発現〉</p> <p>最適の止瀉薬でも下痢がコントロールできない場合は、本剤の投与を中止し治験依頼者に連絡する。 グレード1以下に回復するまでの期間が 28日を超えた場合、治験責任(分担)医師は中止に先立ち治験依頼者に相談して適切な減量／投与中断期間を定める。 投与中断期間が2ヵ月を超えてはならない。</p>

最悪の毒性 CTC グレード		治療期間中
嘔吐	グレード3又は4	<p>〈最初の発現〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 施設の適切な対症療法で治療する。 最適の制吐剤でも悪心・嘔吐がコントロールできない場合は、グレード1以下に回復するまで本剤の投与を中断し、その後以下の用量で本剤の投与を再開する： 先行する用量が230mg/m² 1日2回であれば午前又は午後230mg/m² 1日1回投与とし、先行する用量が230mg/m² 1日1回であれば投与を中止する。 <p>〈2回目の発現〉</p> <p>最適の制吐剤でも悪心・嘔吐がコントロールできない場合は、本剤の投与を中止し治験依頼者に連絡する。</p> <p>グレード1以下に回復するまでの期間が28日を超えた場合、治験責任(分担)医師は中止に先立ち治験依頼者に相談して適切な減量/投与中断期間を定める。</p> <p>投与中断期間が2ヵ月を超えてはならない。</p>
皮膚		
皮疹	グレード2	<p>〈最初の発現〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 施設の適切な対症療法で治療する。 皮疹が適切な治療でも回復しない場合は、グレード1以下に回復するまで本剤の投与を中断し、その後同じ1日量で本剤の投与を再開する。 <p>〈2回目の発現〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中断しグレード1以下に回復するまで対症療法で治療する。 以下の用量で本剤の投与を再開する： 先行する用量が230mg/m² 1日2回であれば午前又は午後230mg/m² 1日1回投与とする。さらなる再発がみられた場合には、本剤の投与を中止し治験依頼者に連絡する。 <p>グレード1以下に回復するまでの期間が28日を超えた場合、治験責任(分担)医師は中止に先立ち治験依頼者に相談して適切な減量/投与中断期間を定める。</p> <p>投与中断期間が2ヵ月を超えてはならない。</p>
	グレード3又は4	<p>〈最初の発現〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中断しグレード1以下に回復するまで適切な対症療法で治療する。 以下の用量で本剤の投与を再開する： 先行する用量が230mg/m² 1日2回であれば午前又は午後230mg/m² 1日1回投与とする。 <p>〈2回目の発現〉</p> <p>本剤の投与を中止し治験依頼者に連絡する。</p> <p>グレード1以下に回復するまでの期間が28日を超えた場合、治験責任(分担)医師は中止に先立ち治験依頼者に相談して適切な減量/投与中断期間を定める。</p> <p>投与中断期間が2ヵ月を超えてはならない。</p>
治験薬投与との因果関係が疑われる臨床的に重要なその他の有害事象		
	グレード3又は4	<p>〈最初の発現〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中断しグレード1以下に回復するまで適切な対症療法で治療する。 以下の用量で本剤の投与を再開する： 先行する用量が230mg/m² 1日2回であれば午前又は午後230mg/m² 1日1回投与とする。 <p>〈2回目の発現〉</p> <p>本剤の投与を中止し治験依頼者に連絡する。</p> <p>グレード1以下に回復するまでの期間が28日を超えた場合、治験責任(分担)医師は中止に先立ち治験依頼者に相談して適切な減量/投与中断期間を定める。</p> <p>投与中断期間が2ヵ月を超えてはならない。</p>

治験薬の用量を当初の用量に再増量するよう最大限努める。このことは血液毒性と非血液毒性の双方による減量に当てはまるがQT 間隔延長による減量については例外となる。減量から1ヵ月後以降に下記の基準が満たされた場合には、再増量を行う：

- グレード2以上の非血液毒性が、グレード1以下に回復している。
- グレード3以上の血液毒性が、グレード1以下に回復している。
- 又は、グレード3以上の血液毒性及び非血液毒性が、グレード2以下でかつ支持療法によって管理可能な状態にまで回復している。

本剤の投与との因果関係が疑われるQTcF 間隔延長による減量後の再増量は禁止する。

別添 6. 臨床試験における検査・観察スケジュール

(1) 初発の慢性期の CML を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(成人)

ベースライン検査は初回投与前 14 日以内に実施することとし、治療は 1 サイクル 28 日(4 週間)としました。

	ベースライン	第 1 サイクル												以後 3 サイクル終了時毎				以後 6 サイクル終了時毎		以後 12 サイクル終了時毎		治療終了時又は早期中止時	フォローアップ		
投与日	-14~0	1	8	15	28	56	84	112	140	168	252	336	420	504	588	672	756 ~ 1596	840 ~ 1512	1008 ~ 1344	1680	1848 ~ 3864	2016 ~ 4032			
バイタルサイン、内科的診察、髄外病変、体重	●				●	●				●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	
ECOG performance status	●				●	●				●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	
PRO 評価(SF-36、タイムオフ)		●					●					●							●	●		●	●		
血液学的検査、血液生化学検査*1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	
血清妊娠検査(該当する場合)	●																							●*2	
尿妊娠検査(該当する場合)*2																						●	●		
有害事象・併用薬		継続																							
入院の有無の確認		継続																							
ニロチニブ / イマチニブの投与状況及び服薬状況		継続																							
心電図測定	●	●	●				●			●	●	●				●				●	●		●	●	
心エコー検査	●					●				●		●				●				●	●		●	●	
細胞遺伝学的骨髄評価*3 (ベースライン評価は 42 日までのデータを使用してよい)	●									●		●		●		●				●		●	●		
末梢血 BCR-ABL の RQ-PCR 測定及び遺伝子変異分析*4		●			●	●	●			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	

*1 空腹時血糖は、ベースライン、第 1~6 サイクルの終了時(血液生化学検査の一部として)、その後 3 サイクル毎、及び治療終了時又は早期中止時に測定。インスリン、C ペプチド及びヘモグロビン A1c は、ベースライン、第 3、6、9、12 サイクルの終了時、その後 6 サイクル毎、及び治療終了時又は早期中止時に測定。脂質値は、ベースライン、第 6 及び 12 サイクルの終了時、その後第 60 サイクルまで 12 サイクル毎、及び治療終了時又は早期中止時に測定。第 60 サイクル終了後、アミラーゼ、ナトリウム、クロール、カルシウム、VLDL、インスリン、C-ペプチド、アルブミン、総タンパク、尿素又は BUN、尿酸、INR の測定は不要。AST、ALT、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、リパーゼ、カリウム、マグネシウム、クレアチニン、空腹時血糖、リン、LDH は、第 60 サイクル終了後は 6 サイクル毎及び治療終了時/早期中止時に測定。HDL、LDL、総コレステロール、トリグリセリド、HbA1c は、第 60 サイクル終了後は 12 サイクル毎、及び治療終了時/早期中止時に測定。追加の脂質値及びグルコース評価は、治療責任医師の判断で臨床的に適応となる場合に実施する必要がある。

*2 尿妊娠検査は、提供された妊娠検査キットを用い、毎月自宅で行う必要がある。これらの自宅スクリーニングの日付及び結果は、患者日誌に記入する。患者には予定された治療での来院すべてにこの日誌を持参するように指示する。すべての検査結果は CRF に記録する。さらに、治療終了時又は早期中止時に血清妊娠検査が必要である。治療終了時又は早期中止時の生化学検査サンプルを使用し、血清の妊娠検査を行う。

*3 骨髄の標準的な細胞遺伝学的分析 (FISH 以外) をランダム化の前 6 週間以内に実施。第 24 サイクル時点までは細胞遺伝学的分析用に骨髄穿刺又は骨髄生検を 6 サイクル終了時ごとに行う。第 24 サイクル時点で MMR 未達成の患者では、MMR が得られるまで 12 サイクル毎に骨髄の細胞遺伝学的検査を実施。投与中にその他の染色体異常を発現した患者では、1 年に 1 回骨髄の細胞遺伝学的検査 (骨髄穿刺) を実施。骨髄生検による細胞遺伝学的評価は、治療責任医師又は分担医師の判断により臨床に必要とならない限り、不要。PCR による BCR-ABL 転写量が治療中の最低値から 5 倍以上に増加 (MMR 未達成時の増加又は MMR 消失 [2 回の検査で確認された場合]) した場合、又は病勢進行を示すその他の臨床所見 (例: 末梢血又は髄外病変の評価に基づく移行期又は急性期への進行、CHR の消失) が認められた場合にも、骨髄の細胞遺伝学的分析 (骨髄穿刺液) を実施。

*4 PCR 用の末梢血サンプル 10mL を第 1 サイクル 1 日目の初回投与前に採取し、さらに 10mL の末梢血サンプルを以下の時点で採取する: 第 1、2、3 サイクルの終了時、第 6 サイクル終了時から第 60 サイクルまで 3 サイクル終了時毎。第 60 サイクル以降の PCR 用の末梢血サンプルは、本試験に最後にランダム化された患者の初回投与前から 10 年間にわたり、6 サイクル毎に採取する。重複して分析するため、末梢血 20mL を第 12 サイクル及び第 24 サイクル終了時に採取する。BCR-ABL 転写量レベルが治療中に達成された最低値から 5 倍以上の増加を示した場合、この所見を再度確認する (患者が現状で MMR を達成していない限り、同一サンプルを 2 回分析して同一所見が確認された場合は、さらに 4~6 週間以内に来院し再検査を実施して結果を確認する)。遺伝子変異分析は第 1 サイクル 1 日目にを行い、その後は遺伝子変異を有する患者で行う。遺伝子変異のない患者では、治療効果が認められない場合 (第 12 サイクル時点で MMR 未達成)、効果が消失した場合 (治療期間中に MMR 消失 [2 回の検査で確認された場合])、及び治療終了時に遺伝子変異分析を行う。さらに、必要に応じ再発後 3 サイクル毎の頻度 (第 60 サイクル終了後は 6 サイクル毎) で遺伝子変異分析を続けてもよい。効果が消失した場合、4~6 週間以内に来院し検査を実施。

(2)イマチニブ抵抗性の白血病を対象とした国内第II相試験及びイマチニブ抵抗性のCMLを対象とした外国第II相試験(成人)

ベースライン検査は初回投与前14日以内に実施することとし、治療は1サイクル28日(4週間)としました。

検査	ベースライン	第1サイクル														第2サイクル					第3サイクル			第4サイクル			以後すべてのサイクル			試験終了時 最終検査日
		-14~1	1	2	3	6	8	10	12	15	16	22	28	1	8	15	22	28	1	15	28	1	15	28	1	15	28			
身長(ベースラインのみ)、 体重	●	●													●					●	●	●				●			●	
理学的検査、 バイタルサイン	●	●	●			△				●	▲			●						●	▲	●				●			●	
WHO Performance Status	●	●												●						●	▲	●				●			●	
胸部X線検査*1	●																													
腹部超音波	△																													
血液学的検査*2	●	●				●				●		●		●	●	●	●			●	●	▲	●	●		●	●		●	
血液凝固能検査*3	●													●								▲							△	
血液生化学的検査*4	●	●				●				●		●		●	●	●	●			●	●	▲	●	●		●	●		●	
アミラーゼ、リパーゼ	△	△				△				△		△							△			△				△			△	
尿検査	●																					▲				▲			▲	
血清妊娠検査	●	▲																				▲							▲	
併用薬剤	●	継続																												
有害事象		継続																												
12誘導心電図	●	●	△	▲		●				▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲		●	▲	▲	●	▲		●	▲		●	▲	
心酵素		●	▲	▲		●				▲			▲	▲	▲	▲		▲	△		▲	▲	▲		▲	▲		▲	●	
心イメージング(MUGA/ ECHO)*5	●																				▲						▲	●		
腫瘍のX線評価	△												△						△		△						△	△		
診断、効果判定のための 骨髄穿刺/骨髄生検及び 血液サンプル	●									●									●							△		△	△	
バイオマーカー測定のため の血液サンプル	△									△																			△	
細胞遺伝学的検査 (▲必要時)	●												△						△			△						△	△	

*1 胸部X線検査は、ベースライン時に実施し、何らかの胸水貯留や心嚢水貯留を疑う所見が認められた際にも、必要に応じ実施。
 *2 血液学的検査には以下のパラメータが含まれる：白血球数(WBC)、好中球数(桿状核球を含む)、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、前骨髄球数、後骨髄球数、骨髄球数、芽球数、ヘモグロビン(Hgb)、血小板数。
 *3 血液凝固能検査には、プロトロンビン時間又はINR、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲンが含まれる。
 *4 血液生化学的検査には以下のパラメータが含まれる：BUN、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、グルコース、カルシウム、アルブミン、総蛋白、総ビリルビン及び分画(直接/間接)、アルカリホスファターゼ、AST、ALT、リン、アミラーゼ(国内第II相試験のみ)、リパーゼ(国内第II相試験のみ)。
 *5 心イメージングは、何らかの心嚢水貯留を疑う所見が認められた場合、その他心毒性の徴候又は症状が認められた場合にも必要に応じ実施。
 *6 3サイクルごとに実施。

●国内及び外国第II相試験 ▲国内第II相試験のみ △外国第II相試験のみ

(3) 慢性期の CML を対象とした国際共同第 II 相試験(小児)

ベースライン検査は初回投与前 14 日以内に実施することとし、治療は 1 サイクル 28 日(4 週間)としました。

	スクリーニング・ベースライン	第 1 サイクル																	EoT/ 早期中止	
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	18	21	24、 36、 48、 60	30、 42、 54			
サイクル内投与日	-21~-1	1	8	15	22	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28		
全身の診察	●					●		●					●				●		●	
Performance status	●																			
髄外病変	●					●		●					●				●		●	
身長	●					●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
体重	●					●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
バイタルサイン	●					●	●					●				●	●	●	●	
性成熟の評価 (Tanner 分類)	●	通常の臨床診療に従う					●	通常の臨床診療に従う					●	通常の臨床診療に従う	●	通常の臨床診療に従う	●	●	●	
血液学的検査*1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
血液生化学検査*2	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
内分泌検査*3	●	治験責任(分担)医師の判断による										●	治験責任(分担)医師の判断による				●	治験責任(分担)医師の判断による	●	
妊娠検査*4 (該当する場合、血液)	●																			
妊娠検査*4(該当する場合、血液又は尿)		治験責任(分担)医師の判断による																		
骨髄の評価/ 細胞遺伝学的検査	●																			
末梢血 BCR-ABL の RQ-PCR 測定	●					●		●												
遺伝子変異の評価	●																			
発達・成長*5	●																			
心電図	●	●	●			●		●												
心エコー検査又は MUGA スキャン	●	治験責任(分担)医師の判断による																		
左手及び左手首の X 線検査	●																			
DEXA スキャン	●																			
有害事象	●	継続																		
ランダム化後の併用薬		継続																		
治験薬の受容性に 関する質問票		●				●														●*6

EoT: 治療の終了(第66サイクル)

注 1) 血清学的検査(B 型肝炎)は、同意取得後 1 回のみ実施する。

注 2) ニロチニブの薬物動態評価用の血液サンプルは、以下の時点ですべての患者から採取する: 第 1 サイクルの Day 1 及び Day 8 [投与前(0 時間)], 第 1 サイクルの Day 15、22 及び 28 [投与前], その後の第 3、6、9、12 サイクルの Day 28 [投与前]。母集団 PK 解析のモデル構築が行えるだけの十分な血液サンプル(約 20 例のサンプル)が解析に利用できるようになったことから、治験依頼者はすべての実施医療機関に対して、第 1 サイクルの Day 1 及び Day 8 の治験薬投与後のサンプルは採取する必要がない旨連絡した。血液サンプルはすべて、直接静脈穿刺又は前腕静脈に挿入した留置カニューレにより採取する。中心静脈カテーテルを挿入している場合は、ここから血液サンプルを採取してもよい。

- *1 血液学的検査には、以下のパラメータが含まれる: 総白血球数(WBC)及び白血球分画(桿状核球を含む好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、前骨髄球、後骨髄球、骨髄球及び芽球)、赤血球数(RBC)、ヘマトクリット、ヘモグロビン(Hgb)及び血小板数を含む全血球数(CBC)。
- *2 血液生化学検査には、以下のパラメータが含まれる: アルブミン、アルカリホスファターゼ、ALT、AST、重炭酸塩、総カルシウム、クロール、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、血糖、脂質(総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール [算出値]、トリグリセリド)、アミラーゼ、リン酸、マグネシウム、総ビリルビン(直接ビリルビン及び間接ビリルビン)、総タンパク、血液尿素窒素(BUN)又は尿素、尿酸。
- *3 内分泌検査には、以下のパラメータが含まれる: 血清中 T4(遊離)、血清中 TSH。医学的に必要であれば、治験責任(分担)医師の判断でさらに高頻度で評価を実施してもよい。
- *4 妊娠検査は、妊娠可能なすべての女性について行う。妊娠検査のパラメータは、ヒト絨毛性ゴナドトロピンとする(スクリーニング及び EoT の時点では血液で検査し、治験期間中は血液で検査するか尿で検査するかは治験責任医師の判断による)。治験期間中、尿の妊娠検査で十分であると思われる場合には、各来院時(第 1 サイクルの Day 8、Day 25、Day 22 を除く)にこの検査を実施するほか、来院から次の来院までの間に患者自身が自宅で尿妊娠検査を行う。自宅で行った検査の結果は患者日誌に記録させ、規定の各来院時に実施医療機関に持参させて確認する。
- *5 発達・成長検査には、以下のパラメータが含まれる: C-テロペプチド、N-テロペプチド及び血清中骨型アルカリホスファターゼ。発達・成長検査は集中検査機関で行う。医学的に必要であれば、治験責任(分担)医師の判断でさらに高頻度で評価を実施してもよい。
- *6 第 12 サイクルより前の早期中止においてのみ収集する。

■ 総監修

近畿大学医学部 血液・膠原病内科

松村 到

■ 監修

熊本保健科学大学保健科学部 医学検査学科

川口 辰哉

慶應義塾大学医学部 小児科

嶋田 博之

秋田大学大学院医学系研究科 血液・腎臓・膠原病内科学講座

高橋 直人

東北大学大学院医学系研究科 血液免疫病学分野

張替 秀郎

(敬称略・50音順)

Drug Information

抗悪性腫瘍剤（チロシンキナーゼ阻害剤）

タシグナ[®]カプセル

ニロチニブ塩酸塩水和物カプセル

Tasigna[®] Capsules

劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

日本標準商品分類番号	874291		
	50mg	150mg	200mg
貯法	室温保存		
有効期間	3年		
承認番号	22900AMX00950000	22200AMX01019000	22100AMX00394000
承認年月	2017年9月	2010年12月	2009年1月
薬価収載	2017年11月	2011年3月	2009年3月
販売開始	2017年12月	2011年3月	2009年3月
国際誕生	2007年7月		
効能追加	—		

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 本剤投与後に QT 間隔延長が認められており、心タンポナーデによる死亡も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。[7.4.2、8.2、9.1.2、9.1.3、10.2、11.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）



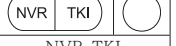
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タシグナカプセル 50mg	タシグナカプセル 150mg	タシグナカプセル 200mg
有効成分	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 55.15mg（ニロチニブとして 50mg）を含有する。	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 165.45mg（ニロチニブとして 150mg）を含有する。	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 220.60mg（ニロチニブとして 200mg）を含有する。
添加剤	乳糖、クロスポビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、三酸化鉄含有		

3.2 製剤の性状

販売名	タシグナカプセル 50mg	タシグナカプセル 150mg	タシグナカプセル 200mg	
性状	外観	キャップが黄赤色不透明、ボディが淡黄色不透明の硬カプセル	黄赤色の不透明の硬カプセル	淡黄色の不透明の硬カプセル
	内容物	白色～帯黄白色の粉末	白色～帯黄白色の粉末	白色～帯黄白色の粉末
外形				
識別コード	NVR ABL	NVR BCR	NVR TKI	
大きさ（約）	長径：14.5mm 短径：5.3mm 質量：0.14g	長径：19.4mm 短径：6.7mm 質量：0.38g	長径：21.8mm 短径：7.6mm 質量：0.50g	

4. 効能又は効果

慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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こと。
- 5.2 [17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 5.3 イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者に対する本剤の投与は、イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない患者を対象とすること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはニロチニブとして 1 回 400mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1 回投与量は 300mg とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして 1 回約 230mg/m²）を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回投与量
0.32m ² 以下	50mg
0.33～0.54m ²	100mg
0.55～0.76m ²	150mg
0.77～0.97m ²	200mg
0.98～1.19m ²	250mg
1.20～1.41m ²	300mg
1.42～1.63m ²	350mg
1.64m ² 以上	400mg

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 成人における本剤の用法・用量は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。
- 7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

- 7.3 食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。[16.2.1 参照]
- 7.4 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。
 - 7.4.1 血液系の副作用と投与量調節の基準
白血球に関連しない好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン低下）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。[11.1.1 参照]

	休薬・減量基準	投与量調節
300mg 日 2 回投与中の初発の慢性期の慢性骨髄性白血病（CML）	好中球数 < 1,000/mm ³ 又は 血小板数 < 50,000/mm ³ 又は ヘモグロビン < 8.0g/dL	1. 好中球数 1,500/mm ³ 以上又は血小板数 75,000/mm ³ 以上又はヘモグロビン 10.0g/dL 以上に回復するまで休薬する。 2. 2 週間以内に回復した場合は、300mg 日 2 回の用量で再開する。 3. 2 週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg 日 1 回に減量する。
400mg 日 2 回投与中のイマチニブ抵抗性の慢性期 CML	好中球数 < 1,000/mm ³ 又は 血小板数 < 50,000/mm ³	1. 好中球数 1,000/mm ³ 以上又は血小板数 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 2. 2 週間以内に回復した場合は、400mg 日 2 回の用量で再開する。 3. 2 週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg 日 1 回に減量する。
400mg 日 2 回投与中のイマチニブ抵抗性の移行期 CML	好中球数 < 500/mm ³ 又は 血小板数 < 10,000/mm ³	1. 好中球数 1,000/mm ³ 以上又は血小板数 20,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 2. 2 週間以内に回復した場合は、400mg 日 2 回の用量で再開する。 3. 2 週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg 日 1 回に減量する。
小児の CML	好中球数 < 1,000/mm ³ 又は 血小板数 < 50,000/mm ³	1. 好中球数 1,500/mm ³ 以上又は血小板数 75,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 2. 2 週間以内に回復した場合は、230mg/m ² 日 2 回の用量で再開する。 3. 2 週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、230mg/m ² 日 1 回に減量する。 4. 減量後に再発した場合は、本剤の投与を中止する。

- 7.4.2 非血液系の副作用と投与量調節の基準
肝機能検査値（ビリルビン、AST、ALT）、膵機能検査値（リパーゼ）の上昇、QT 間隔延長及びその他の非血液系の副作用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。[1.2、8.2、8.5、11.1.2、11.1.10、11.1.11 参照]

(1) 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値（ビリルビン、AST、ALT）	ビリルビン値 > 施設正常値上限の 1.5 倍かつ ≤ 3 倍 又は AST 値、ALT 値 > 施設正常値上限の 2.5 倍かつ ≤ 5 倍	1. ビルルビン値が施設正常値上限の 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。 2. 300mg 日 2 回の用量で再開する。
膵機能検査値（リパーゼ）	リパーゼ値 > 施設正常値上限の 3 倍 又は AST 値、ALT 値 > 施設正常値上限の 5 倍	1. ビルルビン値が施設正常値上限の 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。 2. 400mg 日 1 回に減量して再開する。
QT 間隔延長	480msec 以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2 週間以内に、450msec 未満かつベースライン値からの延長が 20msec 以内に回復した場合は、300mg 日 2 回の用量で再開する。 2 週間の休薬以降も、450msec 以上の場合は、本剤の投与を中止する。 3. 投与を再開した後に、再度、450msec 以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
グレード 2 のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード 1 以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、300mg 日 2 回の用量で再開する。グレード 3 以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード 1 以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、400mg 日 1 回に減量するなど注意すること（グレードは NCI-CTC に準じる）。		

(2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値（ビリルビン、AST、ALT）	ビリルビン値 > 施設正常値上限の 3 倍 又は AST 値、ALT 値 > 施設正常値上限の 5 倍	1. ビルルビン値が施設正常値上限の 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。 2. 400mg 日 1 回に減量して再開する。
膵機能検査値（リパーゼ）	リパーゼ値 > 施設正常値上限の 2 倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の 1.5 倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg 日 1 回に減量して再開する。

	休薬・減量基準	投与量調節
QT 間隔延長	480msec 以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2 週間以内に、450msec 未満かつベースライン値からの延長が 20msec 以内に回復した場合は、400mg/日 2 回の用量で再開する。 2 週間の休薬以降も、450msec 以上 480msec 未満の場合は、400mg/日 1 回に減量して再開する。 3. 400mg/日 1 回に減量して再開した後に、再度、480msec 以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
グレード 3 以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード 1 以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、400mg/日 1 回に減量するなど注意すること（グレードは NCI-CTC に準じる）。		

(3) 小児の慢性骨髄性白血病

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値（ビリルビン、AST、ALT）	ビリルビン値 > 施設正常値上限の 1.5 倍 又は AST 値、ALT 値 > 施設正常値上限の 5 倍	1. ビリルビン値については施設正常値上限の 1.5 倍未満、AST、ALT 値については 3 倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 休薬前に 230mg/m ² /日 2 回を投与していた場合は、230mg/m ² /日 1 回に減量して再開する。休薬前に 230mg/m ² /日 1 回を投与していた場合は、4 週間以内に上記 1 の値まで回復しなければ本剤の投与を中止する。
腎機能検査値（リパーゼ）	リパーゼ値 > 施設正常値上限の 2 倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の 1.5 倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 休薬前に 230mg/m ² /日 2 回を投与していた場合は、230mg/m ² /日 1 回に減量して再開する。休薬前に 230mg/m ² /日 1 回を投与していた場合は、本剤の投与を中止する。
QT 間隔延長	480msec 以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2 週間以内に、450msec 未満かつベースライン値からの延長が 20msec 以内に回復した場合は、休薬前に 230mg/m ² /日 2 回を投与していた場合は、230mg/m ² /日 1 回に減量して再開する。休薬前に 230mg/m ² /日 1 回を投与していた場合は、本剤の投与を中止する。 2 週間の休薬以降も、450msec 以上の場合は、本剤の投与を中止する。 3. 投与を再開した後に、再度、450msec 以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
グレード 2 以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合（グレード 2 の皮疹の初回発現時は、適切な治療を行っても回復しない場合、下痢、嘔吐の発現時は、グレード 3 以上が発現した場合は）、グレード 1 以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、休薬前に 230mg/m ² /日 2 回を投与していた場合は、230mg/m ² /日 1 回に減量して再開すること。休薬前に 230mg/m ² /日 1 回を投与していた場合は、本剤の投与を中止すること（グレードは NCI-CTC に準じる）。		

8. 重要な基本的注意

- 1 血小板減少、好中球減少、貧血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。血液検査を投与開始前と投与後の 2 ヶ月間は 2 週毎、その後は 1 ヶ月毎に行い、また必要に応じて追加すること。これらの血球減少はイマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者において頻度が高く、また慢性期に比べ移行期の慢性骨髄性白血病患者での頻度が高い。[11.1.1 参照]
- 2 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、心電図検査を行うこと。また、本剤投与中は適宜心電図検査等を行うこと。[1.2、7.4.2、9.1.2、9.1.3、10.2、11.1.2 参照]
- 3 外国において、本剤投与後の突然死が、心疾患又はその既往歴、心リスク因子のある患者で報告されている。QT 間隔延長が寄与因子の可能性がある。[11.1.2、11.1.3 参照]
- 4 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。[11.1.12 参照]
- 5 血中のビリルビン、肝トランスアミナーゼ、リパーゼ増加があらわれることがあるので、肝機能や酵素に関する血液検査を定期的に行うこと。[7.4.2、9.1.4、9.3、11.1.10、11.1.11 参照]
- 6 Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.6、11.1.9 参照]
- 7 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するなど観察を十分に行うこと。[11.1.9 参照]
- 8 高血糖があらわれることがあるため、本剤投与中は、定期的に血糖値の測定を行うこと。[11.1.6 参照]
- 9 めまい、霧視・視力低下等の視力障害等があらわれることがあるので、このような場合には、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 10 頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血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。[11.1.8 参照]
- 11 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。[11.1.16 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者
心疾患が悪化するおそれがある。[11.1.3 参照]
 - 9.1.2 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者
QT 間隔延長が起こるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2 参照]
 - 9.1.3 電解質異常のある患者（低カリウム血症又は低マグネシウム血症等）
投与開始前に必ず電解質の補正を行い、定期的に血液検査を実施すること。QT 間隔延長を起こすおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2 参照]
 - 9.1.4 肺炎又はその既往歴のある患者
肺炎が悪化又は再発するおそれがある。[8.5、11.1.11 参照]

9.1.5 イマチニブに忍容性のない患者

前治療の副作用の内容を確認すること。本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用の発現に注意すること。イマチニブの投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が発現するおそれがある。

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

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.6、11.1.9 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。また、肝機能障害により本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[8.5、16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）において、母動物に毒性を示す用量で胚・胎児毒性（吸収胚数の増加、胎児体重の減少、外表及び骨格の変異）が認められたとの報告がある。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行したとの報告がある。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。
9.7.2 臨床試験において、本剤が投与された 2～18 歳未満の患者に、成長遅延の傾向が認められた。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は主に代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2C8 で代謝され、また P 糖蛋白（Pgp）の基質であることから、本剤の吸収と消失は CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を阻害する薬剤等 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等） リトナビル クラリスロマイシン グレープフルーツジュース等	本剤の血中濃度が上昇することがあるため、CYP3A4 阻害作用がない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、観察を十分に行い QT 間隔延長等に注意すること。 また、本剤とアゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール：国内未発売の経口剤）との併用により、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.8 倍及び 3 倍に上昇したとの報告がある。	これらの薬剤等は 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。
CYP3A4 を誘導する薬剤等 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン フェニバルブール デキサメタゾン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下することがあるため、CYP3A4 誘導作用が弱い薬剤への代替を考慮すること。 本剤とリファンピシンの併用により、本剤の Cmax 及び AUC がそれぞれ 1/3 及び 1/5 に低下したとの報告がある。	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。
CYP3A4 により代謝される薬剤 ミダゾラム等	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とミダゾラムの併用により、ミダゾラムの Cmax 及び AUC はそれぞれ 2.0 倍及び 2.6 倍に上昇したとの報告がある。	本剤がこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4、P 糖蛋白の基質及び阻害する薬剤 イマチニブ等	本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とイマチニブの併用により、イマチニブの AUC は 18～39%、本剤の AUC は 18～40% 上昇したとの報告がある。	これらの薬剤が 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、及び本剤が CYP3A4 及び P 糖蛋白の活性を阻害してこれらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
抗不整脈剤 アミオダロン ジソピラミド プロカインアミド キニジン ソタロール等 QT 間隔延長を起こすおそれのある他の薬剤 クラリスロマイシン ハロペリドール モキシフロキサシン ペプリジル ピモジド等 [1.2、8.2、11.1.2 参照]	QT 間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	共に QT 間隔延長の副作用を有するため。
胃内の pH を上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤等	本剤の吸収が低下することがある。 本剤とエソメプラゾールの併用により、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 27% 及び 34% 減少したとの報告がある。 なお、ファモチジン、制酸剤については、本剤と服用時間をずらすことで、本剤の Cmax 及び AUC に影響はなかったとの報告がある（ファモチジン：本剤投与 10 時間前及び 2 時間後に投与、制酸剤：本剤投与 2 時間前又は 2 時間後に投与）。	本剤の溶解度は pH の上昇により低下するため。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少(0.3%)、好中球減少(14.5%)、白血球減少(8.6%)、血小板減少(20.4%)、貧血(11.1%)があらわれることがある。血小板減少、好中球減少、貧血があらわれた場合には休薬、減量又は中止し、必要に応じてG-CSF製剤の投与、輸血を考慮すること。[7.4.1、8.1参照]

11.1.2 QT 間隔延長 (3.1%)

[1.2、7.4.2、8.2、8.3、9.1.2、9.1.3、10.2参照]

11.1.3 心筋梗塞 (1.1%)、狭心症 (1.4%)、心不全 (0.3%)

症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行うこと。[8.3、9.1.1参照]

11.1.4 末梢動脈閉塞性疾患 (0.9%)

閉塞性動脈硬化症、末梢性虚血、四肢動脈血栓症等の末梢動脈閉塞性疾患があらわれることがあり、壊死に至った例が報告されている。観察を十分に行い、間欠性跛行、疼痛、冷感、しびれ等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。

11.1.5 脳梗塞 (頻度不明)、一過性脳虚血発作 (0.3%)

11.1.6 高血糖 (6.8%)

[8.8参照]

11.1.7 心膜炎 (0.2%)

11.1.8 出血 (頭蓋内出血 (頻度不明)、消化管出血 (0.2%)、後腹膜出血 (頻度不明))

出血性ショックに至ることがある。[8.10参照]

11.1.9 感染症

肺炎 (0.5%)、敗血症 (0.2%) 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。[8.6、8.7、9.1.6参照]

11.1.10 肝炎 (0.2%)、肝機能障害 (4.8%)、黄疸 (0.6%)

[7.4.2、8.5参照]

11.1.11 肺炎 (2.0%)

[7.4.2、8.5、9.1.4参照]

11.1.12 体液貯留 (胸水 (0.5%)、肺水腫 (頻度不明)、心嚢液貯留 (0.3%)、うつ血性心不全 (頻度不明)、心タンポナーデ (0.2%))

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、適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.13 間質性肺疾患 (0.2%)

11.1.14 脳浮腫 (頻度不明)

11.1.15 消化管穿孔 (頻度不明)

11.1.16 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。[8.11参照]

11.2 その他の副作用

	1% 以上	0.5% ~ 1% 未満	0.5% 未満	頻度不明
皮膚	発疹 (41.4%)、そう痒症 (15.6%)、脱毛症 (11.4%)、皮膚乾燥 (9.7%)、紅斑、皮膚炎、湿疹、皮膚色素過剰、多汗症、寝汗、皮膚剥脱、過角化	蕁麻疹、挫傷、皮膚乳頭腫、皮膚疼痛、ざ瘡	斑状出血、光線過敏、水疱、結節性紅斑、皮膚萎縮、脂腺過形成、皮膚肥厚、皮膚変色、顔面腫脹、剥脱性発疹、多形紅斑	手足症候群、点状出血、皮膚潰瘍
精神障害	不眠症	不安、うつ病	不快気分、錯乱状態、失見当識	—
* 神経系障害	頭痛 (20.8%)、浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常、末梢性ニューロパチー	片頭痛、嗜眠、錯感覚、意識消失、失神、振戦	健忘、知覚過敏、異常感覚、下肢静止不能症候群	注意力障害、視神経炎、顔面神経麻痺
眼	眼乾燥、結膜炎、眼瞼浮腫、眼そう痒症、眼充血	光視症、結膜出血、眼痛、視力低下、眼窩周囲浮腫	眼瞼炎、眼刺激、網脈絡膜症、強膜充血、結膜充血、オキュラーサーフェス疾患、霧視、視力障害、眼出血	複視、眼部腫脹、視神経乳頭浮腫、羞明
耳・迷路障害	回転性めまい	—	聴覚障害、耳痛	耳鳴
筋・骨格系	筋骨格痛 (17.1%)、関節痛 (8.6%)、筋痙攣 (8.3%)、背部痛	筋骨格硬直、筋力低下	関節炎、側腹部痛	関節腫脹、投与中止に伴う筋骨格系疼痛
消化器	悪心 (18.1%)、上腹部痛 (8.8%)、嘔吐 (9.0%)、便秘 (7.9%)、下痢 (7.6%)、腹痛 (5.6%)、消化不良、腹部膨満、鼓腸、腹部不快感、胃腸炎	口内炎、口内乾燥、痔核、胃食道逆流	食道痛、胃潰瘍、裂孔ヘルニア、メレナ、歯肉炎、歯の知覚過敏、口腔内潰瘍形成、潰瘍性食道炎	吐血、垂イレウス
肝臓	ビリルビン増加 (29.9%)、ALT 増加 (26.4%)、AST 増加 (14.5%)、ALP 増加、γ-GTP 増加	—	肝腫大	胆汁うっ滞

	1% 以上	0.5% ~ 1% 未満	0.5% 未満	頻度不明
呼吸器	呼吸困難、咳嗽	鼻出血	発声障害、胸膜炎、肺高血圧症、口腔咽頭痛	胸膜痛、咽喉刺激感、喘鳴
心臓障害	動悸	心房細動、頻脈、冠動脈疾患、徐脈、期外収縮	駆出率減少、心拡大、チアノーゼ、房室ブロック、不整脈	心雑音
血液	リンパ球減少症	発熱性好中球減少症、好酸球増加症	血小板血症、白血球増加症	—
血管障害	高血圧、潮紅	低血圧	血腫、血栓症	高血圧クリーゼ
腎臓	血中クレアチニン増加	BUN 増加	頻尿、排尿困難、着色尿、血尿	尿意切迫、尿失禁、腎不全
生殖器	—	女性化乳房、勃起不全	月経過多、乳頭腫脹、乳房硬結、乳房痛	—
感染症	毛包炎、鼻咽頭炎、ヘルペスウイルス感染	気道感染、気管支炎、カンジダ症	せつ、皮下組織膿瘍、肛門膿瘍、足部白癬	尿路感染
内分泌障害	—	—	甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、続発性副甲状腺機能亢進症	甲状腺炎
代謝障害	高コレステロール血症 (5.4%)、糖尿病、食欲不振、高尿酸血症、脂質異常症、高トリグリセリド血症	—	痛風、低血糖	脱水、食欲亢進
全身障害	疲労 (10.8%)、無力症 (6.6%)、末梢性浮腫 (5.6%)、発熱、顔面浮腫、けい怠感、悪寒、胸部不快感、胸痛、疼痛	—	過敏症、熱感、重力性浮腫、限局性浮腫、口腔乳頭腫、冷感	インフルエンザ様疾患
臨床検査	低リン酸血症 (14.8%)、リパーゼ増加 (10.5%)、血中アミラーゼ増加 (6.2%)、低カリウム血症、低カルシウム血症、体重増加、体重減少	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、血中インスリン増加、血中非抱合ビリルビン増加、CK 増加、超低比重リポ蛋白 (VLDL) 増加、高カリウム血症、高カルシウム血症	血中副甲状腺ホルモン増加、トロポニン増加、LDH 増加	高リン酸血症

13. 過量投与

13.1 症状

好中球減少症、嘔吐、眠気。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

RasH2トランスジェニックマウスを用いた26週間がん原性試験において、AUC比較で臨床曝露量の約30倍に相当する300mg/kg/日の用量で経口投与したところ、皮膚乳頭腫、皮膚癌が認められたとの報告がある。

22. 包装

<タシグナカプセル 50mg>

20カプセル [10カプセル (PTP) × 2]

<タシグナカプセル 150mg>

20カプセル [10カプセル (PTP) × 2]

120カプセル [10カプセル (PTP) × 12]

<タシグナカプセル 200mg>

20カプセル [10カプセル (PTP) × 2]

120カプセル [10カプセル (PTP) × 12]

2023年7月改訂 (第3版、再審査結果)

*2020年12月改訂 (第2版) ●詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。

●電子添文の改訂にご留意下さい。

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

バルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティスダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)



A series of 25 horizontal dashed lines for writing.

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

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 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)

TAS01514ZB0002(DK)

2023年7月改訂